

Principes et critères de sélection des  
gènes pour le diagnostic moléculaire  
des maladies en génétique  
constitutionnelle par séquençage de  
nouvelle génération (SNG)  
Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)  
Direction de l'évaluation des médicaments et  
des technologies à des fins de remboursement



Le présent document contient les annexes complémentaires à l'avis ayant pour titre *Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG)*. Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

---

## **Renseignements**

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
Téléphone : 418 643-1339  
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
Téléphone : 514 873-2563  
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca  
www.inesss.qc.ca

---

## **Responsabilité**

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation de l'état des connaissances *Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG) - Rapport en soutien au déploiement du service de séquençage* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

# TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégies de repérage de l'information scientifique.....	1
ANNEXE B.....	4
Recherche de la littérature grise.....	4
ANNEXE C.....	5
Sélection des publications.....	5
ANNEXE D.....	6
Méthode et résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues .....	6
ANNEXE E.....	7
Recommandations de PanelApp pour la construction d'un panel de gènes .....	7
ANNEXE F.....	9
Bases de données et navigateurs. ....	9
RÉFÉRENCES.....	17

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau D-1	Qualité méthodologique des guides de pratique clinique (GPC) et lignes directrices sélectionnés selon l'outil AGREE II.....	6
Tableau F-1	Bases de données et outils informatiques fournissant des informations génotype-phénotype .....	9
Tableau F-2	Bases de données et navigateurs de variants communs.....	15

## LISTE DES FIGURES

Figure C-1	Diagramme de flux de la sélection des publications .....	5
------------	--	---

# ANNEXE A

## Stratégies de repérage de l'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 30 novembre 2022</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	exp *Whole Genome Sequencing/
2	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti
3	1 OR 2
4	exp *High-Throughput Nucleotide Sequencing/
5	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti
6	4 OR 5
7	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti
8	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti,ab,kw
9	(3 OR 6 OR 7) AND 8
10	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti
11	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti,ab
12	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
13	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti,ab
14	(genomic ADJ3 (analys* OR application*)).ti,ab
15	10 AND (11 OR 12 OR 13 OR 14)
16	Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR reply OR replies).ti
17	(exp Animals/ NOT (Humans/ AND exp Animals/)) OR (animal* OR bovine OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR chicken* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR feline* OR fish OR fishes OR food* OR frog* OR goat* OR hamster* OR lamb OR lambs OR maize* OR mammalian OR mice OR monkey* OR mouse OR murine* OR myco* OR ovine OR pig OR piglet* OR pigs OR plant* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR snake* OR soybean* OR strain* OR swine* OR trout* OR vertebrate* OR veterinar* OR wheat* OR yeast*).ti,ab
18	exp Bacteria/ OR exp Microbiology/ OR exp Viruses/ OR (bacter* OR virus*).ti
19	(9 OR 15) NOT (16 OR 17 OR 18)

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 30 novembre 2022</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	exp *Whole Genome Sequencing/
2	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti

3	1 OR 2
4	exp *High Throughput Sequencing/
5	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti
6	4 OR 5
7	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti
8	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti,ab,kw
9	(3 OR 6 OR 7) AND 8
10	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti
11	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti,ab
12	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
13	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti,ab
14	(genomic ADJ3 (analys* OR application*).ti,ab
15	10 AND (11 OR 12 OR 13 OR 14)
16	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR reply OR replies).ti
17	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR (animal* OR bovine OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR chicken* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR feline* OR fish OR fishes OR food* OR frog* OR goat* OR hamster* OR lamb OR lambs OR maize* OR mammalian OR mice OR monkey* OR mouse OR murine* OR myco* OR ovine OR pig OR piglet* OR pigs OR plant* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR snake* OR soybean* OR strain* OR swine* OR trout* OR vertebrate* OR veterinar* OR wheat* OR yeast*).ti,ab
18	exp Bacterium/ OR exp Microbiology/ OR (bacter* OR virus*).ti
19	Conference Abstract.pt
20	(9 OR 15) NOT (16 OR 17 OR 18 OR 19)

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : 30 novembre 2022</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti
2	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti
3	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti
4	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti,ab,kw
5	(1 OR 2 OR 3) AND 4
6	((gene OR genes) ADJ3 (choice* OR choos* OR chose* OR select*)) OR ((in silico OR virtual) ADJ3 panel*).ti
7	((exome* OR exomic OR genome* OR genomic) ADJ3 (sequence* OR sequencing*)) OR ((molecular ADJ3 diagnos*) AND (exome* OR genome* OR sequence* OR sequencing*)) OR wes OR wgs).ti,ab

8	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR illumina OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
9	((gene OR genes OR multigene OR multi-gene OR sequence* OR sequencing* OR test*) ADJ3 panel*).ti,ab
10	(genomic ADJ3 (analys* OR application*)).ti,ab
11	6 AND (7 OR 8 OR 9 OR 10)
12	5 OR 11

# ANNEXE B

## Recherche de la littérature grise

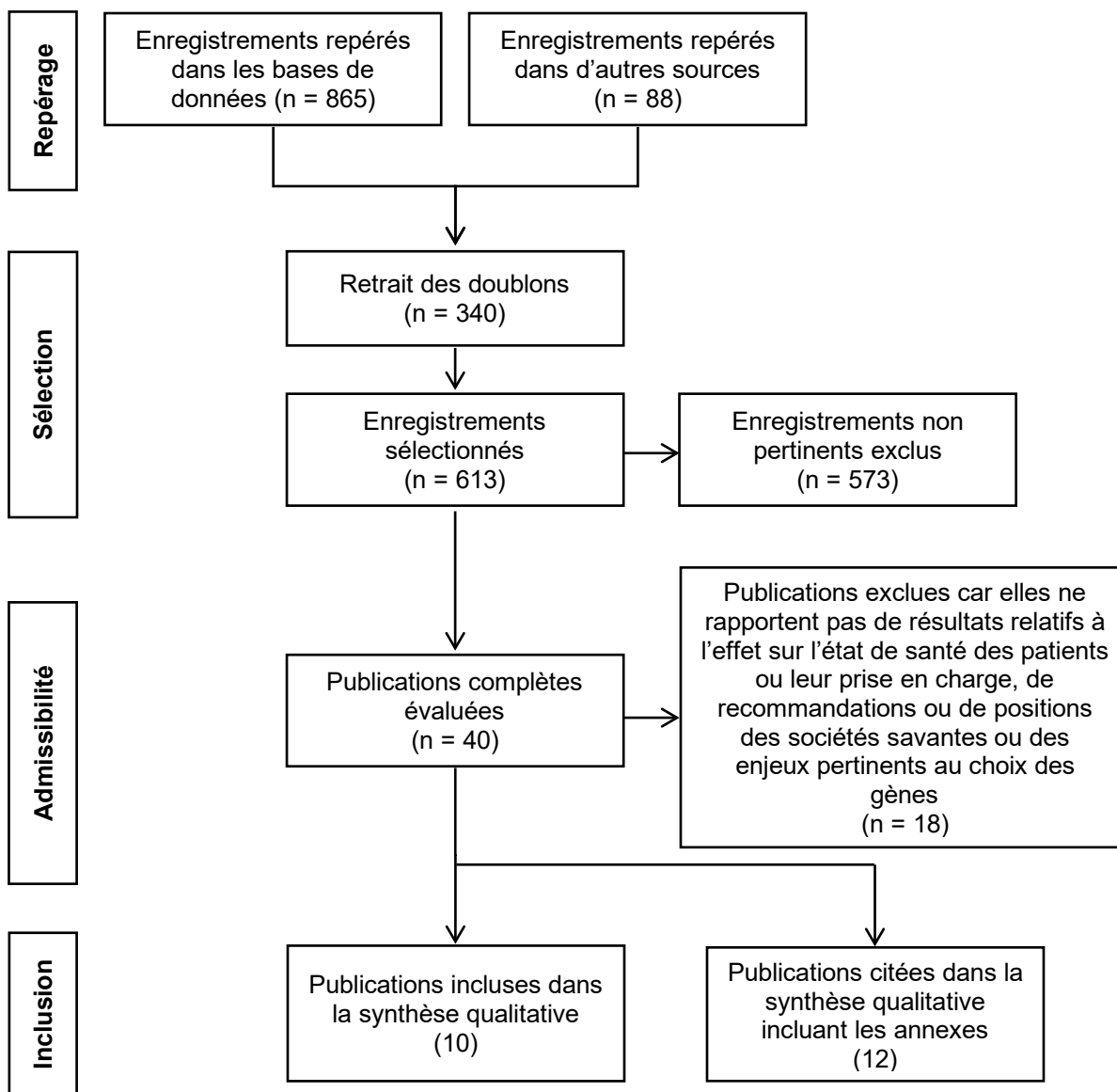
<b>Liste de contrôle pour la recherche de la littérature grise</b> <b>Sujet : Choix des gènes figurant sur un panel diagnostique</b> <b>Date : Recherches effectuées entre le 26 septembre et le 21 décembre 2022</b>
<b><i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i></b>
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) <a href="http://www.inesss.qc.ca">www.inesss.qc.ca</a>
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) <a href="http://www.inspq.qc.ca">www.inspq.qc.ca</a>
ACMTS/CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <a href="http://www.cadth.ca">www.cadth.ca</a>
HQO (Health Quality Ontario) <a href="https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment">https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment</a>
AHS (Alberta Health Services) <a href="http://www.albertahealthservices.ca">www.albertahealthservices.ca</a>
<b><i>Génétique</i></b>
ACGS (Association for Clinical Genetic Science) <a href="http://www.acgs.uk.com">www.acgs.uk.com</a>
ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) <a href="http://www.acmg.net">www.acmg.net</a>
CCMG (Canadian College of Medical Geneticists) <a href="http://www.ccmg-ccgm.org">www.ccmg-ccgm.org</a>
Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium <a href="https://cser-consortium.org/">https://cser-consortium.org/</a>
MGI (Medical Genome Initiative) <a href="https://medgenomeinitiative.org/">https://medgenomeinitiative.org/</a>
ESHG (The European Society of Human Genetics) - EuroGentest Committee <a href="https://secure.eshg.org/gsqc.0.html">https://secure.eshg.org/gsqc.0.html</a>
Genomics England <a href="https://www.genomicsengland.co.uk/">https://www.genomicsengland.co.uk/</a>
NHGRI (National Human Genome Research Institute Home   NHGRI) <a href="https://www.genome.gov/">https://www.genome.gov/</a>
TGMI (Transforming Genomic Medicine Initiative) <a href="http://www.thetgmi.org/">http://www.thetgmi.org/</a>
<b><i>Pathologie</i></b>
CAP (College of American Pathologists) <a href="http://www.cap.org">www.cap.org</a>
AMP (Association for Molecular Pathology) <a href="http://www.amp.org">www.amp.org</a>
<b><i>Bases de données</i></b>
PanelApp (Genomics England PanelApp) <a href="https://panelapp.genomicsengland.co.uk/">https://panelapp.genomicsengland.co.uk/</a>
ClinGen <a href="https://clinicalgenome.org/">https://clinicalgenome.org/</a>
ClinVar <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>
OMIM <a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a>
GenCC (The Gene Curation Coalition (GenCC)) <a href="https://thegencc.org/">https://thegencc.org/</a>
Gene2Phenotype <a href="https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype">https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype</a>
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>
DisGeNET <a href="https://www.disgenet.org/">https://www.disgenet.org/</a>
HGMD (Human Gene Mutation Database) <a href="https://www.hgmd.cf.ac.uk/">https://www.hgmd.cf.ac.uk/</a>
DECIPHER <a href="https://www.deciphergenomics.org/">https://www.deciphergenomics.org/</a>



# ANNEXE C

## Sélection des publications

Figure C-1 Diagramme de flux de la sélection des publications



## ANNEXE D

### Méthode et résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues

Tableau D-1 Qualité méthodologique des guides de pratique clinique (GPC) et lignes directrices sélectionnés selon l'outil AGREE II

Guides	Guide#1: Richards 2015		Guide#2: Bean 2021		Guide#3: Austin- Tse 2022		Guide#4: Ellard 2020		Guide#5: Strande 2017		Guide#6: DiStephano 2022		Guide#7: Souche 2022		Guide#8: Martin 2019		Guide#9: MacArthur 2014	
	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%	#1	%
<b>Évaluateurs</b>																		
<i>Domaine 1 : Champ d'application et objectifs</i>	19	<b>88,9</b>	21	<b>100</b>	21	<b>100</b>	20	<b>94,4</b>	21	<b>100</b>	20	<b>94,4</b>	20	<b>94,4</b>	21	<b>100</b>	17	<b>77,8</b>
<i>Domaine 2: Participation des groupes concernés</i>	13	<b>55,6</b>	11	<b>44,4</b>	13	<b>55,6</b>	12	<b>50,0</b>	13	<b>55,6</b>	13	<b>55,6</b>	14	<b>61,1</b>	13	<b>55,6</b>	12	<b>50,0</b>
<i>Domaine 3 : Rigueur du processus d'élaboration du guide</i>	34	<b>54,2</b>	34	<b>54,2</b>	37	<b>60,4</b>	33	<b>52,1</b>	41	<b>68,8</b>	39	<b>64,6</b>	25	<b>35,4</b>	49	<b>85,4</b>	34	<b>54,2</b>
<i>Domaine 4 : Clarté et présentation</i>	17	<b>77,8</b>	19	<b>88,9</b>	21	<b>100</b>	19	<b>88,9</b>	20	<b>94,4</b>	16	<b>72,2</b>	20	<b>94,4</b>	12	<b>50,0</b>	18	<b>83,3</b>
<i>Domaine 5: Applicabilité</i>	16	<b>50,0</b>	21	<b>70,8</b>	23	<b>79,2</b>	20	<b>66,7</b>	20	<b>66,7</b>	18	<b>58,3</b>	18	<b>58,3</b>	24	<b>83,3</b>	19	<b>62,5</b>
<i>Domaine 6: Indépendance éditoriale</i>	14	<b>100</b>	13	<b>91,7</b>	13	<b>91,7</b>	2	<b>0</b>	8	<b>50,0</b>	14	<b>100</b>	4	<b>16,7</b>	8	<b>50,0</b>	7	<b>41,7</b>
<b>Appréciation générale du guide</b>	5	<b>67</b>	6	<b>83,3</b>	6	<b>83,3</b>	4	<b>50</b>	5	<b>66,7</b>	5	<b>66,7</b>	4	<b>50</b>	5	<b>66,7</b>	5	<b>66,7</b>
<b>Score global</b>		<b>70</b>		<b>76</b>		<b>81</b>		<b>57</b>		<b>72</b>		<b>73</b>		<b>59</b>		<b>70</b>		<b>62</b>
<b>Recommandation de l'utilisation du guide</b>	<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>		<i>Oui</i>	
<b>Qualité du rapport*</b>	Modérée		Bonne		Bonne		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	

\* Les publications sont jugées de bonne qualité méthodologique avec un score global fixé arbitrairement à 75 % ou plus; de qualité modérée avec un score global de 50 % à 74 %; de faible qualité avec un score global de 25 % à 49 %; et de très faible qualité avec un score global de moins de 25 %. Le score global est la moyenne de tous les domaines analysés.

## ANNEXE E

### Recommandations de PanelApp pour la construction d'un panel de gènes

Le regroupement de PanelApp formule aussi des lignes directrices sur comment évaluer les gènes figurant sur un panel [Martin *et al.*, 2019]. Ces critères sont aussi fondés sur les recommandations de l'ACMG/AMP/CAP [Richards *et al.*, 2015] et sur celles de ClinGen [Strande *et al.*, 2017]. PanelApp est désormais majoritairement inclus dans le regroupement GenCC [DiStefano *et al.*, 2022]. Ces lignes directrices sont aussi basées sur celles du projet « *Deciphering Developmental Disorders* » (DDD) [Wright *et al.*, 2015], inclus dans DECIPHER [Firth *et al.*, 2009].

Les gènes « verts » (de qualité diagnostique) inclus dans un panel de gènes de Genomics England pour le programme des maladies rares du projet 100 000 génomes doivent répondre aux critères A à E décrits ci-dessous.

- A. Il existe des mutations plausibles causant la maladie<sup>1</sup> à l'intérieur, affectant ou englobant une région fonctionnelle interprétable<sup>2</sup> de ce gène, identifiées dans de multiples (3 ou plus) cas/familles non apparentés présentant le phénotype<sup>3</sup>.

OU

- B. Il existe des mutations pathogènes plausibles<sup>1</sup> à l'intérieur, affectant ou englobant des éléments cis-régulateurs affectant de manière convaincante l'expression d'un seul gène identifié dans de multiples (>3) cas/familles non apparentés présentant le phénotype<sup>3</sup>.

OU

- C. Comme les définitions A ou B, mais dans 2 ou 3 cas/familles non apparentés présentant le phénotype, avec en plus des preuves bioinformatiques ou fonctionnelles convaincantes de la causalité, par exemple une erreur innée connue du métabolisme avec une mutation dans un gène orthologue connu pour avoir l'activité enzymatique déficiente correspondante dans d'autres espèces ; l'existence d'un modèle animal qui récapitule le phénotype humain.

ET

---

<sup>1</sup> Mutations plausibles causant la maladie : Mutations *de novo* récurrentes affectant de manière convaincante la fonction du gène. Mutations rares, totalement pénétrables - génotype pertinent jamais, ou très rarement, observé chez les témoins.

<sup>2</sup> Région fonctionnelle interprétable : ORF dans les gènes codant pour des protéines ; tige ou boucle de miRNA.

<sup>3</sup> Phénotype : la catégorie de maladie rare, telle que décrite dans la déclaration d'admissibilité.

D. Les preuves indiquent que les mutations responsables de la maladie suivent un modèle mendélien de causalité approprié pour être rapporté dans un contexte de diagnostic<sup>4</sup>.

ET

E. Aucune preuve convaincante n'existe ou n'est apparue qui contredise le rôle du gène dans le phénotype spécifié.

---

<sup>4</sup> Les gènes à pénétrance intermédiaire ne doivent pas être inclus.

## ANNEXE F

### Bases de données et navigateurs.

Tableau F-1 Bases de données et outils informatiques fournissant des informations génotype-phénotype

NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
Orphanet	Un catalogue rassemblant les connaissances sur les maladies rares, les médicaments orphelins et les essais en cours, les études et les centres de tests.	En ligne	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php</a>
OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man)	Base de données reliant les maladies génétiques à leurs gènes respectifs. Comprend des informations concernant la description clinique, les études animales, la génétique moléculaire et toutes les études pertinentes.	En ligne	<a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a>
HPO (Human Phenotype Ontology)	Base de données contenant une collection de vocabulaire normalisé pour la description du phénotype. Les maladies associées à chaque phénotype sont également fournies.	En ligne	<a href="https://hpo.jax.org/app/">https://hpo.jax.org/app/</a>
Gene Ontology	Base de données pour évaluer si une fonction génique est liée à la pathologie de la maladie, les annotations de cette ressource peuvent aussi vous aider à établir la fonctionnalité des gènes.	En ligne	<a href="http://geneontology.org/page/download-annotations">http://geneontology.org/page/download-annotations</a>
CTD (Comparative Toxicogenomics Database)	Programme d'enrichissement génique pour évaluer la fonctionnalité des gènes en relation avec la pathologie de la maladie et l'exposition chimique. Permet également aux utilisateurs d'explorer les associations génotype-phénotype.	En ligne	<a href="http://ctdbase.org/tools/analyzer.go">http://ctdbase.org/tools/analyzer.go</a>
ModPhEA (Model organism Phenotype Enrichment Analysis)	Collection de toutes les bases de données de modèles animaux fournissant un guichet unique pour découvrir des données sur les knock-out génétiques dans les études animales.	En ligne	<a href="http://evol.nhri.org.tw/phenome2/">http://evol.nhri.org.tw/phenome2/</a>
ClinGen	Ressource en ligne financée par le <i>National Institutes of Health</i> (NIH) dédiée à la création d'une ressource centrale qui définit la pertinence clinique des gènes et des variants pour une utilisation en médecine de précision et en recherche.	En ligne	<a href="https://www.clinicalgenome.org/">https://www.clinicalgenome.org/</a>
DisGeNET	Contient des informations sur les associations gènes-maladies humaines et les associations variants-maladies provenant de divers dépôts, y compris les maladies mendéliennes, complexes et environnementales. L'intégration est réalisée au moyen d'une cartographie du vocabulaire des	En ligne	<a href="https://www.disgenet.org/dbinfo">https://www.disgenet.org/dbinfo</a>

NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
	gènes et des maladies et en utilisant l'ontologie de type association DisGeNET.		
Exomizer (Wellcome-Sanger Institute)	Outil Java qui invite les utilisateurs à entrer leurs fichiers VCF et à générer une liste de variants potentiellement pathogènes. Sélectionne les variants en fonction du phénotype lié à la maladie. Contient également d'autres applications telles que Genomiser.	Ligne de commande	<a href="https://www.sanger.ac.uk/tool/exomiser/">https://www.sanger.ac.uk/tool/exomiser/</a>
Phenolyzer	Génère une sélection de gènes qui correspondent aux phénotypes de maladies de l'ontologie du phénotype humain (HPO) entrés par l'utilisateur et fournit des niveaux de confiance.	Ligne de commande	<a href="http://phenolyzer.wglab.org/">http://phenolyzer.wglab.org/</a>
AlignPI (Align Phenome and Interactome)	Outil de priorisation génique basé sur le phénotype pour l'association de maladies. Calcule les valeurs p des gènes enrichis dans certaines maladies.	En ligne	<a href="http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/alignpi/">http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/alignpi/</a>
Network Prioritizer	Outil de hiérarchisation basé sur le réseau de gènes de maladies candidates permettant l'entrée de données par l'utilisateur.	Graphique	<a href="https://networkprioritizer.de/">https://networkprioritizer.de/</a>
PhenIX (Phenotypic Interpretation of eXomes)	Pipeline de classement et priorisation des gènes WES/WGS pour l'association de maladies chez l'homme. Le pipeline fonctionne sur la base d'une analyse de comparaison de phénotypes entre les individus étudiés et les maladies associées aux variants pathogènes des gènes fournis.	En ligne	<a href="https://phenomics.github.io/software-phenix.html">https://phenomics.github.io/software-phenix.html</a>
Phenopred (Phenotype Predictor)	Algorithme supervisé pour l'identification des associations gène-maladie basé sur les connaissances préexistantes, l'interaction protéine/complexe, la fonctionnalité des gènes.	En ligne	<a href="http://www.phenopred.org">http://www.phenopred.org</a>
Bitola	Intègre la littérature et les données dérivées de bases de données provenant de sources telles que MEDLINE, HUGO, LocusLink afin de déterminer les gènes potentiellement pathogènes potentiels. Interactif, basé sur la littérature.	En ligne	<a href="http://www.mf.uni-lj.si/bitola/">http://www.mf.uni-lj.si/bitola/</a>
PanelApp (Genomics England)	Outil de partage de panel de gènes de crowdsourcing (et d'autres caractéristiques génétiques, par exemple les STR, les VNC) pour les associations de maladies.	En ligne	<a href="https://panelapp.genomicsengland.co.uk/">https://panelapp.genomicsengland.co.uk/</a>
Phenolyzer (Phenotype Based Gene Analyzer)	Analyse les termes phénotypiques fournis par l'utilisateur ainsi que la liste des gènes avec des variants à cibler et à sélectionner les gènes possibles associés à la maladie ou au phénotype d'intérêt. Chaque gène est sélectionné/pondéré en fonction de la probabilité d'association de la maladie.	En ligne	<a href="http://phenolyzer.wglab.org/">http://phenolyzer.wglab.org/</a>

NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
PhenoSpD (Phenotypic Spectral Decomposition of matrices)	Analyse la similarité de la maladie en utilisant la régression du LDSC à l'aide des données statistiques GWAS. Corrige pour plusieurs tests.	Ligne de commande	<a href="https://github.com/MRCIEU/PhenoSpD">https://github.com/MRCIEU/PhenoSpD</a>
HMMER 3 (Hidden Markov Model)	Logiciel statistique qui compare les séquences et identifie les régions homologues. Utilise des méthodes statistiques de « profil des modèles de Markov cachés » ' <i>profile hidden Markov models</i> '. Se compose de plusieurs autres sous-outils tels que phmmer, jackhmmmer que vous pouvez utiliser pour entrer des séquences de protéines pour l'analyse et collabore avec des bases de données, par exemple Pfam, Interpro. Comparable à BLAST.	Ligne de commande	<a href="http://hmmmer.org/">http://hmmmer.org/</a>
DeCoaD (Determining Correlations Among Diseases)	Calcule la similitude ou la corrélation entre 2 maladies en utilisant les réseaux d'association protéine-maladie, l'interaction protéique et les associations de gènes et fournit un noyau de corrélations.	En ligne	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CBBresearch/Yu/mn/DeCoaD/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CBBresearch/Yu/mn/DeCoaD/</a>
AMIGO	Pour évaluer si la fonction d'un gène est liée à la pathologie de la maladie, cette ressource peut être utilisée pour des gènes uniques.	En ligne	<a href="http://amigo.geneontology.org/amigo/search/bioentity">http://amigo.geneontology.org/amigo/search/bioentity</a>
ToppGene	Ressource pour évaluer les interactions entre le produit génique et les protéines de la maladie via l'interactome protéique. Permet également la priorisation des gènes candidats en fonction d'un jeu de données d'apprentissage entrées par l'utilisateur pour les gènes de maladies connues. Enrichissement de la liste de gènes et priorisation des gènes candidats.	En ligne	<a href="https://toppgene.cchmc.org/">https://toppgene.cchmc.org/</a>
MGI (Mouse Genome Informatics)	Ressource pour évaluer les études de gènes dans des modèles murins.	En ligne	<a href="http://www.informatics.jax.org/humanDisease.shtml">www.informatics.jax.org/humanDisease.shtml</a>
Monarch Initiative	Une plateforme d'analyse de données inter-espèces qui permet aux utilisateurs d'explorer les phénotypes et les génotypes, l'analyse des voies de signalisation, les associations de maladies, les publications associées et les études sur les modèles animaux. Interactif, inter-espèces, très convivial, ressource très riche.	En ligne	<a href="https://monarchinitiative.org">https://monarchinitiative.org</a>
Exome Walker	Outil de hiérarchisation des gènes pour les données WES, qui utilise les données d'association et d'interactome gène-protéine pour évaluer la probabilité de pathogénicité de nouveaux gènes de maladie.	Ligne de commande	<a href="https://phenomics.github.io/software-exomewalker.html">https://phenomics.github.io/software-exomewalker.html</a>
Expression Atlas	Ressource interactive permettant aux utilisateurs d'évaluer l'expression des gènes dans un tissu ou un organe d'intérêt à travers les espèces.	En ligne	<a href="http://www.ebi.ac.uk/gxa">www.ebi.ac.uk/gxa</a>
BioGPS	Ressource pour évaluer l'expression des gènes dans les tissus/organes d'intérêt chez les espèces aidant à mieux comprendre la fonction et les rôles des gènes.	En ligne	<a href="http://biogps.org">http://biogps.org</a>

NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
PsyGeNet (Psychiatric disorders Gene association NETwork)	Ressource pour l'analyse exploratoire des maladies psychiatriques et de leurs gènes associés.	Ligne de commande	<a href="http://www.psygenet.org/web/PsyGeNET/menu/home">http://www.psygenet.org/web/PsyGeNET/menu/home</a>
FindZebra	Outil d'aide au diagnostic des maladies rares. Il utilise gratuitement des informations de haute qualité sur les maladies rares et des logiciels de recherche d'informations open source.	En ligne	<a href="https://www.findzebra.com/">https://www.findzebra.com/</a>
GenCC (Gene Curation Coalition)	Informations sur la base de données de la Gene Curation Coalition (GenCC) concernant la validité des relations gène-maladie, avec un accent actuel sur les maladies mendéliennes.	En ligne	<a href="https://thegencc.org/">https://thegencc.org/</a>
Genetic Testing Registry	Lieu central pour la soumission volontaire de renseignements sur les tests génétiques par les collaborateurs.	En ligne	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>
HGMD (Human Gene Mutation Database)	Contenu organisé par des experts pour rationaliser la classification des variants pour les workflows héréditaires.	En ligne	<a href="https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php">https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php</a>
denovoDB	Collection de variants germinaux <i>de novo</i> identifiés dans le génome.	En ligne	<a href="https://denovo-db.gs.washington.edu/denovo-db/">https://denovo-db.gs.washington.edu/denovo-db/</a>
LSBD (Locus Specific Database list)	Collection de variants de séquence dans un gène spécifique qui provoque un trouble mendélien ou un changement de phénotype. Basé sur diverses ressources en ligne et soumissions directes dans LSDB.	En ligne	<a href="https://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lsdbs">https://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lsdbs</a>
Franklin	Données génomiques exploitables, open source.	En ligne	<a href="https://franklin.genoox.com/clinical-db/home">https://franklin.genoox.com/clinical-db/home</a>
GeneCard	Base de données sur les gènes humains, base de données consultable et intégrative qui fournit des informations complètes et conviviales sur tous les gènes humains annotés et prédits, les informations cliniques et fonctionnelles.	En ligne	<a href="https://www.genecards.org/">https://www.genecards.org/</a>
GeneReviews	Ressource internationale sur le lieu des soins pour les cliniciens, fournit des informations cliniquement pertinentes et médicalement actionables pour les maladies héréditaires dans un format normalisé de style journal, couvrant le diagnostic, la gestion et le conseil génétique pour les patients et leurs familles.	En ligne	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a>
G2P (Gene2Phenotype)	Système en ligne accessible au public, conçu pour faciliter le développement, la validation, la conservation et la distribution d'ensembles de données à grande échelle, fondés sur des preuves, destinés à être utilisés pour le filtrage des variants diagnostiques. Chaque entrée G2P associe une exigence allélique et une conséquence mutationnelle à un locus défini avec une entité pathologique. Un niveau de confiance et un lien de preuve sont attribués à chaque entrée.	En ligne	<a href="https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype">https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype</a>



NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
Geno2MP (Genotype to Mendelian Phenotype)	Outil de requête qui recherche une base de données de variants rares à partir de données de séquençage de l'exome liées à des informations phénotypiques provenant d'une grande variété de projets de découverte de gènes mendéliens.	En ligne	<a href="https://geno2mp.gs.washington.edu/Geno2MP/#/">https://geno2mp.gs.washington.edu/Geno2MP/#/</a>
HelixMTdb	Base de données de variants mitochondriaux accessible au public.	En ligne	<a href="https://www.helix.com/pages/mitochondrial-variant-database">https://www.helix.com/pages/mitochondrial-variant-database</a>
IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium)	Effort international pour identifier la fonction de chaque gène codant pour une protéine dans le génome de la souris. Similitudes phénotypiques entre les souches disponibles dans l'IMPC et plus de 7 000 maladies rares.	En ligne	<a href="https://www.mousephenotype.org/">https://www.mousephenotype.org/</a>
LOVD	Collecte et affichage en ligne de variants d'ADN centrées sur les gènes, bases de données de variants génétiques organisés.	En ligne	<a href="https://www.lovd.nl/">https://www.lovd.nl/</a>
Mastermind	Moteur de recherche génomique, notification automatisée lorsqu'une nouvelle recherche cite l'un de vos gènes ou variants.	En ligne	<a href="https://mastermind.genomenon.com/">https://mastermind.genomenon.com/</a>
Mitomap	Base de données du génome mitochondrial humain, compendium des polymorphismes et mutations dans l'ADN mitochondrial (ADNmt) humain.	En ligne	<a href="https://www.mitomap.org/MITOMAP">https://www.mitomap.org/MITOMAP</a>
Mondo Disease Ontology	Ontologie semi-automatique qui fusionne plusieurs ressources de maladies pour produire une base de données d'ontologie fusionnée cohérente	En ligne	<a href="https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/mondo">https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/mondo</a>
MSeqDR (Mitochondrial Disease Sequence Data Resource Consortium)	Collecte et partage en toute sécurité des données sur les maladies rares, les patients et les mutations causales. Outils conçus pour les maladies mitochondriales et les mutations de l'ADNmt.	En ligne	<a href="https://mseqdr.org/">https://mseqdr.org/</a>
NCBI Gene	Intègre des informations provenant d'un large éventail d'espèces. Un enregistrement peut inclure la nomenclature, les séquences de référence (RefSeqs), les cartes, les voies de signalisation, les variations, les phénotypes et les liens vers des ressources spécifiques au génome, au phénotype et au locus dans le monde entier.	En ligne	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/</a>
ZFIN (Zebrafish Information Network)	Base de données génétiques et génomiques pour le poisson zèbre ( <i>Danio rerio</i> ) en tant qu'organisme modèle. Fournit un large éventail de données de recherche sur le poisson zèbre classées par des experts, organisées et référencées de manière experte.	En ligne	<a href="http://zfin.org/">http://zfin.org/</a>

NOM	DESCRIPTION	INTERFACE	SITE INTERNET
gnomAD	Base de données d'agrégation du génome, agréant et harmonisant les données de séquençage de l'exome et du génome provenant d'une grande variété de projets de séquençage à grande échelle, et mettant des données sommaires à la disposition de la communauté scientifique au sens large.	En ligne	<a href="https://gnomad.broadinstitute.org/">https://gnomad.broadinstitute.org/</a>
WEScover	Application qui permet aux utilisateurs d'interroger efficacement les gènes et les phénotypes pour la couverture des exons associés par WES et recommande l'utilisation de tests de panel pour les gènes avec une couverture potentiellement incomplète par WES.	Ligne de commande	<a href="https://github.com/bch-gnome/WEScover">https://github.com/bch-gnome/WEScover</a>

**Sources** : [Austin-Tse *et al.*, 2022; Umlai *et al.*, 2022]. Sites internet accédés le 2022-11-24.

Les ressources suivantes fournissent des informations sur les associations génotype-phénotype basées sur une variété de troubles différents, y compris les maladies rares. Ces ressources sont des exemples de celles qui peuvent être utilisées dans une analyse basée sur les phénotypes.

**Sigles et abréviations** : ADNmt : ADN mitochondriale; AlignPI : *Align Phenome and Interactome*; CTD : *Comparative Toxigenomics Database*; DeCoaD : *Determining Correlations Among Diseases*; G2P : *Gene2Phenotype*; GenCC : *Gene Curation Coalition*; Geno2MP : *Genotype to Mendelian Phenotype*; GWAS : étude d'association pangénomique (de l'anglais : *genome wide association study*); HGMD : *Human Gene Mutation Database*; HPO : *Human Phenotype Ontology*; IMPC : *International Mouse Phenotyping Consortium*; LDSC : régression du score de déséquilibre de liaison (de l'anglais : *linkage disequilibrium score regression*); LSDB : *Locus specific database list*; MGI : *Mouse Genome Informatics*; ModPhEA : *Model organism Phenotype Enrichment Analysis*; MSeqDR : *Mitochondrial Disease Sequence Data Resource Consortium*; OMIM : *Online Mendelian Inheritance of Man*; PhenIX : *Phenotypic Interpretation of eXomes*; Phenolyzer : *Phenotype Based Gene Analyzer*; Phenopred : *Phenotype Predictor*; PhenoSpD : *Phenotypic Spectral Decomposition of matrices*; PsyGeNet : *Psychiatric disorders Gene association NETWORK*; STR : répétitions courtes en tandem (de l'anglais : *short tandem repeat*); WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais : *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais : *whole genome sequencing*); ZFIN : Zebrafish Information Network.

**Tableau F-2 Bases de données et navigateurs de variants communs**

NOM	DESCRIPTION	SITE INTERNET
HGMD (Human Gene Mutation Database)	Collection de toutes les mutations précédemment rapportées du génome humain classées en mutation causant la maladie.	<a href="http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php">http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php</a>
ClinVar (Clinical Variation)	Base de données publique dans laquelle les groupes de recherche peuvent soumettre la signification clinique et l'interprétation pathogène des variants génétiques basés sur les critères ClinVar. L'information est régulièrement examinée, et plusieurs groupes peuvent soumettre des preuves contradictoires, si pertinent.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>
dbSNP	Base de données qui contient des variations nucléotidiques uniques, des microsatellites et des insertions et délétions à petite échelle chez l'homme, ainsi que des informations sur la publication, la fréquence de population, la conséquence moléculaire et la cartographie génomique et RefSeq pour les variations courantes et les mutations cliniques.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/</a>
dbVar	dbVar est la base de données du NCBI sur les variations structurelles du génome humain - grands variants > 50 pb, y compris les insertions, les délétions, les duplications, les inversions, les éléments mobiles, les translocations et les variants complexes.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/</a>
DGV (Database of Genomic Variants)	Collection et conservation de la base de données de variants structuraux (VS) pour le génome humain, qui comprend des variants bénins et cliniquement pathogènes.	<a href="http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home">http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home</a>
Simple ClinVar (Broad Institute)	Interface Web simplifiée et conviviale résumant les données de ClinVar. Les utilisateurs peuvent rechercher des mutations dans le gène en fonction d'un certain nombre de filtres différents fournis. Des statistiques sommaires et une cartographie des protéines sont également fournies pour aider les utilisateurs à visualiser le contexte des mutations.	<a href="http://simple-clinvar.broadinstitute.org/">http://simple-clinvar.broadinstitute.org/</a>
NCBI-NIH Variation Viewer	Navigateur de variation du génome humain pour la construction du génome GrCh37 et GrCh38. Collecte de variants à partir de dbSNP et dbVar.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/</a>
Ensembl Variation Viewer	Navigateur de variation pour le génome humain (et d'autres espèces) qui permet aux utilisateurs de visualiser la variation de séquence dans différents transcrits, les constructions du génome pour tous les gènes. Des informations sur les phénotypes et les séquences orthologues de différents gènes, les séquences FASTA, ADNc, codantes et d'acides aminés des gènes peuvent également être trouvées ici.	<a href="https://m.ensembl.org/index.html">https://m.ensembl.org/index.html</a>
BRAVO TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine) browser	Nécessite que les utilisateurs se connectent afin de visualiser la variation des séquences et des transcrits du génome humain. Des panneaux récapitulatifs sont également fournis avec le nombre de types de variants. L'annotation des scores CADD, des fréquences des allèles et de l'effet des séquences de chaque variante est également fournie.	<a href="https://bravo.sph.umich.edu/freeze8/hg38/">https://bravo.sph.umich.edu/freeze8/hg38/</a>
VT (Variant Tool)	Outil d'identification des variants utilisant les données WGS, standardise la représentation des données en fichier de format d'appel de variants, simplifiant la comparaison, l'analyse, le filtrage entre les variants. Peut également être utilisé comme outil de visualisation pour les variants par rapport à une séquence génomique de référence.	<a href="https://genome.sph.umich.edu/wiki/Vt#Maintained_by">https://genome.sph.umich.edu/wiki/Vt#Maintained_by</a>

NOM	DESCRIPTION	SITE INTERNET
VarSome	Ressource en ligne qui compile autant de données que possible sur le génome humain (hg19/38). Interface permettant aux utilisateurs de parcourir les variants structuraux, les indels et les variants mononucléotidiques. Fournit la classification ACMG sur les variants individuels, la signification clinique, les scores de pathogénicité, les transcriptions, les publications, les données sur la fréquence de la population et les résumés graphiques des types de variants.	<a href="https://varsome.com/">https://varsome.com/</a>
ClinGen	Ressource en ligne financée par les <i>National Institutes of Health</i> (NIH) dédiée à la création d'une ressource centrale qui définit la pertinence clinique des gènes et des variants pour une utilisation en médecine de précision et en recherche.	<a href="https://www.clinicalgenome.org/">https://www.clinicalgenome.org/</a>
DisGeNET	Informations en ligne sur les associations gènes-maladies humaines et les associations variants-maladies provenant de divers dépôts, y compris les maladies mendéliennes, complexes et environnementales. L'intégration est réalisée au moyen d'une cartographie du vocabulaire des gènes et des maladies et en utilisant l'ontologie de type association DisGeNET.	<a href="https://www.disgenet.org/dbinfo">https://www.disgenet.org/dbinfo</a>
GWAS CATALOG	Collection de qualité contrôlée, à sélection manuelle, issue de la littérature, de toutes les études d'association pangénomique publiées portant sur au moins 100 000 SNP et de toutes les associations SNP-trait.	<a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/">https://www.ebi.ac.uk/gwas/</a>

**Sources** : [Umlai *et al.*, 2022; Piñero *et al.*, 2021]. Site internet accédés le 2022-11-24.

Les ressources figurant dans ce tableau sont des exemples de bases de données et de navigateurs couramment utilisés pour étudier les variants du génome humain.

**Sigles et abréviations** : ACMG : *American College of Medical Genetics*; ADNc: AND complémentaire; ClinVar: *Clinical Variation*; DGV : *Database of Genomic Variants*; GWAS : étude d'association pangénomique (de l'anglais : *genome wide association study*); HGMD : *Human Gene Mutation Database*; NIH : *National Institutes of Health*; SNP : polymorphisme nucléotidique simple (de l'anglais : *single nucleotide polymorphism*); TOPMed: *Trans-Omics for Precision Medicine*; VS: variants structuraux; VT: Variant Tool; WGS: séquençage du génome entier (de l'anglais : *whole genome sequencing*).

## RÉFÉRENCES

- Austin-Tse CA, Jobanputra V, Perry DL, Bick D, Taft RJ, Venner E, et al. Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):27.
- DiStefano MT, Goehringer S, Babb L, Alkuraya FS, Amberger J, Amin M, et al. The Gene Curation Coalition: A global effort to harmonize gene-disease evidence resources. *Genet Med* 2022;24(8):1732-42.
- Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet* 2009;84(4):524-33.
- Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet* 2019;51(11):1560-5.
- Piñero J, Saüch J, Sanz F, Furlong LI. The DisGeNET cytoscape app: Exploring and visualizing disease genomics data. *Comput Struct Biotechnol J* 2021;19:2960-7.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
- 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* 2017;100(6):895-906.
- Umlai UI, Bangarusamy DK, Estivill X, Jithesh PV. Genome sequencing data analysis for rare disease gene discovery. *Brief Bioinform* 2022;23(1)
- Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet* 2015;385(9975):1305-14.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

