

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 20 décembre 2022

L'approche pluridisciplinaire du Centre de Génomique Médicale (CGEM) des HUG?

Pr M. Abramowicz

La médecine génomique utilise des analyses d'ADN et chromosomiques. Elle permet un traitement personnalisé, ainsi qu'une prévention ciblée chez le patient sain prédisposé.

Elle est utile pour détecter des maladies génétiques mendéliennes, qui touchent 5% de la population. La majorité d'entre eux ne sont pas ou mal diagnostiqués.

C'est le cas de monsieur F, qui a attendu 27 ans pour son diagnostic.

Son histoire commence à 12 ans, avec intolérance à la chaleur, hypohidrose et douleurs neuropathiques des extrémités. A 29 ans, sa fonction rénale est altérée lors du bilan d'un AIT... Il est alors diagnostiqué avec une sclérose en plaque.

A 33 ans, une hypertrophie cardiaque est découverte, avant qu'un médecin "encyclopédiste" diagnostique sa maladie lorsqu'il consulte pour un rash médicamenteux à 39 ans. Le dermatologue constate des angiokératomes, plutôt spécifiques pour certaines maladies génétiques.



L'approche génétique d'emblée permet de réduire cette errance diagnostique, en corrélant les variants génétiques à la clinique à posteriori.

Suspicion de cause génétique

Les deux indices majeurs sont les associations inhabituelles de problèmes, et les débuts trop précoces. C'est typiquement une présentation rare, incohérente, chronique et inexpliquée.

D'autres signes comprennent:

- Malformations associées
- Dysmorphisme facial
- Apparentés atteints
- Consanguinité (parents apparentés: cousins,...)

Une approche génétique d'emblée teste les gènes qui pourraient causer de tels symptômes, en extrayant des globules blancs la part du génome qui code pour des protéines (l'exome).

Les globules blancs sont extraits d'une prise de sang simple et l'ensemble de l'exome est séquencé, avant d'analyser uniquement les gènes pouvant être en cause.

La difficulté, c'est que nous portons tous 30 000 variants génétiques....

Un variant est une variation dans le codage d'un gène, qui ne cause pas forcément de modification à la protéine pour laquelle il code. Seul un petit sous-groupe de variants sont des mutations, qui elles causent un changement de phénotype.

Les variants de monsieur F sont donc filtrés. 3000 sont compris dans le panel, 300 sont rares, 30 prédisent une altération de fonction protéique (analyse bioinformatique) et seuls 0 à 10 sont compatibles avec le phénotype du patient.

Classement des variants génétiques

1. Bénin = polymorphisme: variation normale, connue comme étant inoffensive
2. Probablement bénin
3. **VUS**: Variant of Uncertain Significance → pas de preuves... 90% sont bénins, ce qui peut causer des faux positifs. Aux HUGs, ils ne sont pas rendus comme tel, pour éviter un faux diagnostic.
4. Probablement pathogène
5. Pathogène = mutation: variants classiques de la mucoviscidose, de l'hémophilie A...

Les variants de classe 4 et 5 sont les seuls qui permettent de poser un diagnostic au CGEM.

Le phénotypage à postériori

Lorsque plusieurs variants peuvent être mis en cause, poser le diagnostic sur un panel de gènes peut s'avérer difficile....

Sur un panel combiné néphropathie - hypertrophie cardiaque - neuropathie, 1100 gènes sont testés. Sur ceux-ci, 7 gènes montrent des variants suspects, dont un causant la maladie de Fabry.

A ce moment, le patient est examiné à nouveau, pour confirmer que c'est bien ce gène-là qui est en cause. Chez monsieur F, on retrouvera:

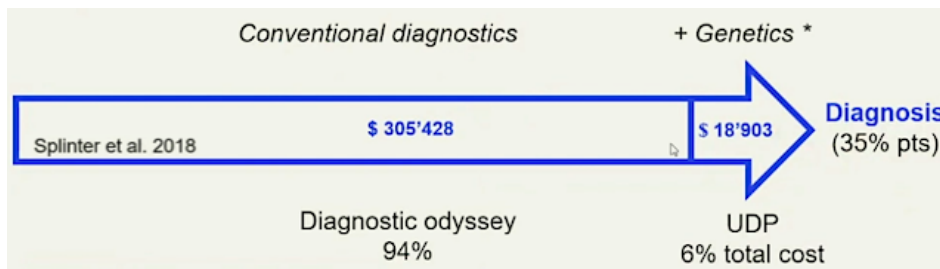


Au CGEM, les données cliniques et génétiques sont analysées dans un colloque multidisciplinaire, pour donner un diagnostic précis et des recommandations basées sur les preuves.

Le dossier du patient est revu avant analyse pour déterminer les gènes à tester, lors du rapport intermédiaire pour classer les variants et faire un phénotypage à posteriori, ainsi qu'après l'analyse pour valider le rapport et fournir une attitude clinique.

Le colloque traite les cas par tournus de spécialités: cardiologie → néphrologie→...

L'approche génétique d'emblée peut sembler excessive, cependant, l'errance diagnostique sur des décennies, ses consultations itératives et examens, coûte plus cher, en argent et en santé, et représente une perte de temps considérable.



Les coûts en Suisse sont plus bas, mais les rapports sont les mêmes.

Le panel, c'est un peu comme la radiologie: plus la question est claire et précise, plus il y a de chance d'obtenir une réponse. C'est pourquoi la CGEM propose des panels étroits et spécifiques, afin d'éviter les faux positifs.

Ce n'est pas si fréquent, puisque [Genomics England PanelApp](#) propose un panel de 71 gènes pour les maladies kystiques rénales, alors que seuls 28 d'entre eux présentent un niveau de preuve élevé comme gène causal.

Exemple de cas

Madame T présente une ataxie depuis ses 4 ans. Elle fait une scolarité normale et un master. A 24 ans, elle rapporte des troubles de la vision, à 25 une épilepsie pharmaco-résistante, un syndrome ataxique et une cécité corticale.

L'IRM montre une leuco-encéphalopathie. Le diagnostic différentiel comprend l'encéphalopathie auto-immune et une cause génétique.

Au génome board, une mutation du gène de la polymérase G est retrouvée, contre-indiquant l'utilisation de valproate, qui peut faire des atteintes hépatiques parfois létales.

Au CGEM, lors de variants incertains (VUS), ceux-ci sont re-déterminés au génome board, par évaluation multidisciplinaire et phénotypage à postériori, permettant le classement du variant comme causal dans un nombre substantiel de cas.

Sur 212 cas de maladies neurodéveloppementales, 44 ont un variant causal (21%) et 58 ont un variant VUS. Après analyse supplémentaire, 26 des variants VUS sont reclassés en variant causal.

Limitations: quand ne pas tester

Lorsque le patient présente uniquement des symptômes subjectifs, sévères, sans signes, avec des examens normaux: Fibromyalgie, Hypermotile Ehler-Danloss, Faiblesse...

Également lors de susceptibilités multigéniques complexes, sans histoire familiale et non-syndromique, comme le diabète, la cardiopathie ischémique, MICI...

Les maladies génétiques sont individuellement rares, néanmoins toutes ensemble elles sont plus fréquentes que le diabète.

Pour en savoir plus:



Dépistage génétique: CGEM@hcuge.ch



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
 Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch