

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV :

<http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>

Nom d'utilisateur : formationcontinue

Mot de passe : pediatrie (pas de majuscule ni d'accent)

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 11 octobre 2016

Deuxième heure :

La consultation génomique des HUG

Oratrice : Drsse S. Fokstuen

Le génome humain est constitué de 46 chromosomes, 3 milliards de paires de base codant pour 20'000 gènes constitués d'exon, partie codante, et de la partie non codante (intron et partie promotrice).

On pensait que les maladies étaient dues à des mutations qui touchaient seulement les exons, mais on s'aperçoit que des mutations dans les zones introns peuvent également occasionner des maladies. Il n'y a pas que l'ADN chromosomal, il faut aussi tenir compte de l'ADN des mitochondries, transmises par la mère.

Plusieurs types d'atteintes sont possibles : 1) chromosomique 2) maladie mendélienne monogénique 3) atteintes multifactorielles ou polygéniques ou complexes 4) atteinte mitochondriale 5) empreinte parentale.

La génomique s'intéresse aux atteintes mendéliennes. Il y a une hétérogénéité pour certains syndromes, les gènes ne sont pas connus ou pas complètement connus (par exemple pour le syndrome de Cornelia de Lange, cinq atteintes génétiques sont connues, mais 25 % sont de cause inconnue).

Les différentes mutations dans le même gène peuvent donner plusieurs maladies.

Le séquençage à haut débit est une révolution technologique permettant d'analyser en un seul test plusieurs gènes (panel) ou éventuellement tous les gènes codant, soit les 20'000 gènes connus, ou, même, tout le génome (exons et introns).

Les avantages sont donc la possibilité d'analyser simultanément tous les gènes connus à ce jour, aboutissant à une augmentation des possibilités diagnostiques et une amélioration de la prise en charge médicale.

La méthode est plus rapide, plus économique que le séquençage classique par Sanger, très laborieux et très cher.

Le séquençage à haut débit a des limites, il peut confirmer un diagnostic si l'analyse est positive, mais ne permet pas d'écarter un diagnostic négatif (mutations géniques pas encore connues par exemple). La méthode est efficace pour une mutation de base, mais n'est pas efficace pour détecter une duplication ou une délétion, une autre méthode est nécessaire. Parfois, il est utile de refaire l'analyse un an après, si de nouvelles mutations ont été découvertes.

Les défis sont :

- 1) l'interprétation des variants ainsi que les maladies polymorphiques. La découverte de mutation est classifiée de 1 à 5, 1 correspondant à une mutation bénigne sans signification, 5 à une mutation pathogénique avec maladie connue, 2 à 4 pour les stades intermédiaires. La classification 3 est la plus incertaine, la mutation pouvant ou ne pouvant pas être pathogénique.
- 2) La corrélation génotype-phénotype est importante, l'avis du médecin référent compte. Parfois, il est possible d'avoir deux maladies en même temps. Il est toujours utile de revenir au phénotype.
- 3) Problème des découvertes fortuites (par exemple gène de prédisposition au cancer). Un conseil génétique approprié est nécessaire.

Cette masse d'informations nécessite un informaticien, pour gérer une immense masse de données, et implique des problèmes de remboursement. En 2013 a été créé à Genève une consultation de génomique, incluant médecin FMH en génétique, biologiste, bio informaticien, technicien, secrétaire. Cette consultation est faite sous la direction du Professeur Antonarakis, et s'associe l'aide d'un conseil d'éthique.

La première étape consiste dans un séquençage ciblé. 20'000 gènes sont connus, 22000 variants sont connus pour les gens d'origine européenne, 26'000 pour les gens d'origine africaine. Il existe 4800 maladies mendéliennes, avec anomalie génétique monogénique, dont 3300 ont des anomalies connues.

Dans une deuxième étape, il est possible de procéder à une analyse sélectionnée selon les symptômes (par exemple, si suspicion de syndrome Cornelia de Lange, une analyse de cinq gènes seulement et pas des 20'000.) Il existe des panels pour le retard de développement, l'épilepsie, les cardiopathies, la surdité, les maladies rénales...

Les données peuvent être r valu es ultérieurement sans reséquençage. Cette technique d'analyse par panel minimise le risque de découverte de maladie fortuite.

Fonctionnement : les cas cliniques sont discutés par les généticiens, les cas pouvant bénéficier d'analyses choisies avec sélection des gènes à rechercher, interprétation clinique, gestion des découvertes inattendues et des mutations de type 3 (de conséquences incertaines) et les aspects éthiques sont discutés. Souvent le travail est fait en collaboration avec un spécialiste (neuropédiatre, cardiologue, etc.). Une analyse dure de trois à quatre mois, différentes étapes sont nécessaires, les parents sont vus pour conseil génétique prétest, puis l'analyse est pratiqu e, et les parents sont revus pour conseil génétique post test.

Concernant par exemple le retard de développement, 25 % ont une origine chromosomique. Le CGHarray test est fait en première intention (détection de délétion ou duplication chromosomique).

L'atteinte génétique peut être liée à une mutation dans 1400 gènes, l'analyse de ces 1400 gènes apporte un diagnostic dans 40 % supplémentaire des cas. Pour cela, il faut avoir une suspicion de maladie mendélienne et un CGH array normal. Ensuite, il faut une suspicion clinique par exemple un syndrome ATRX. Dans ce syndrome, 35 exons sont impliqués. Le séquençage à haut débit est plus rapide et a un meilleur rendement. Ceci est également valable pour un diagnostic de Marfan (65 exons) ou de maladie de Duchenne (75 exons). Le séquençage à haut débit est également plus efficace dans des maladies où plusieurs gènes sont impliqués. Ou lors de syndrome sans cause connue.

Chaque centre a sa sensibilité, en 2013, 535 gènes étaient analysés à Genève, en 2016, 1'046 gènes sont analysés. Plus de gènes sont analysés, plus il y a des difficultés diagnostiques ou de découvertes fortuites. Les conséquences cliniques d'une mutation sont parfois difficiles à évaluer.

Par exemple, 392 analyses incluant 145 retards de développement et 247 autres maladies mendéliennes ont été faites. Un résultat est disponible pour 309 cas, 37 % avec un résultat positif permettant de poser le diagnostic, 14 % un résultat incertain, et 50 % pas de résultat. Le nombre de cas analysés a fortement augmenté entre 2011 et de 2016.

Globalement, la problématique est ainsi :

Un phénotype peut être lié à des causes environnementales ou génétiques.

Lors de cause génétique, le problème peut être polygénique ou monogénique. Si l'atteinte est monogénique, elle peut toucher l'exon et à ce moment, le test peut être positif ou toucher le non exon, et à ce moment, l'analyse sera négative.

Actuellement, 97 % de l'exon peut être analysé, 3 % n'est pas connu.

Problème de remboursement : depuis janvier 2015, l'analyse moléculaire est prise en charge par l'assurance pour certaines maladies figurant dans un catalogue. Néanmoins, si la maladie ne figure pas dans le catalogue, une « maladie rare » peut justifier l'analyse. L'analyse est souvent remboursée. Le séquençage à haut débit coûte Fr. 2300 de base, auxquels se rajoute Fr. 600 pour l'analyse de 1 à 10 gènes, Fr. 1000 pour l'analyse de 11 à 100 gènes, Fr. 1500 pour plus que 100 gènes. Seuls les médecins généticiens sont habilités à faire la prescription.

Par exemple : cas de « short rib – polydactyly syndrom ». Un couple non consanguin a appris, lors de la deuxième grossesse, la découverte échographique d'un fœtus avec cette anomalie. Un avortement thérapeutique est décidé. Le diagnostic est confirmé sur l'autopsie. À la troisième grossesse, le même problème se présente. Dans ce syndrome, 10 mutations de gènes sont connues. Le séquençage à haut débit sur le tissu fœtal a permis la découverte de deux variants, également présents sur le deuxième fœtus. Chacun des parents était porteur d'une mutation, et il y a eu la possibilité de faire un diagnostic prénatal, utile pour une quatrième grossesse.

Le séquençage à haut débit est un gros progrès, mais une méthode compliquée. Il implique une consultation multidisciplinaire, en coordination avec les spécialistes pédiatriques.

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch