

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 20 novembre 2018

Hôpital cantonal de Genève

Le bon usage des tests génétiques

Prof. M. Abramowicz

Notre génome, c'est 20'000 gènes en 2 exemplaires (Papa et Maman...)

Ce génome nous prédispose à certaines maladies... infarctus, SEP, psychose, sepsis, arthrite, diabète... Ces prédispositions dépendent de facteurs multiples et nous n'en parlerons pas aujourd'hui.

Par contre, certaines maladies dépendent d'un facteur génétique unique... Il s'agit d'environ 5000 maladies rares qui sont familiales et transmises selon une hérédité mendélienne (monogénique ou monofactorielle pour caractériser la transmission des maladies dues à une mutation dans un seul gène).

C'est de ça dont il s'agit aujourd'hui...

Si les livres d'une bibliothèque s'apparentent à notre bagage chromosomique, le caryotype standard correspondant à « compter les livres » et lorsqu'il y a 3 chromosomes 21 au lieu de 2 on parle de Trisomie 21 ou de mongolisme.

Si l'on veut compter les pages du livre, on parle de CGH (ou de Comparative Genomic Hybridation).

Dans un organisme diploïde tel que l'humain, chaque segment d'ADN peut être trouvé en duplicata : une copie est présente sur chacun des deux chromosomes d'une paire. Dans certaines pathologies, le nombre de copies peut varier : il peut augmenter par exemple en cas de duplication et diminuer dans le cas de délétion. L'hybridation génomique comparative permet de diagnostiquer ces pathologies et d'identifier les régions chromosomiques impliquées. (Wiki)

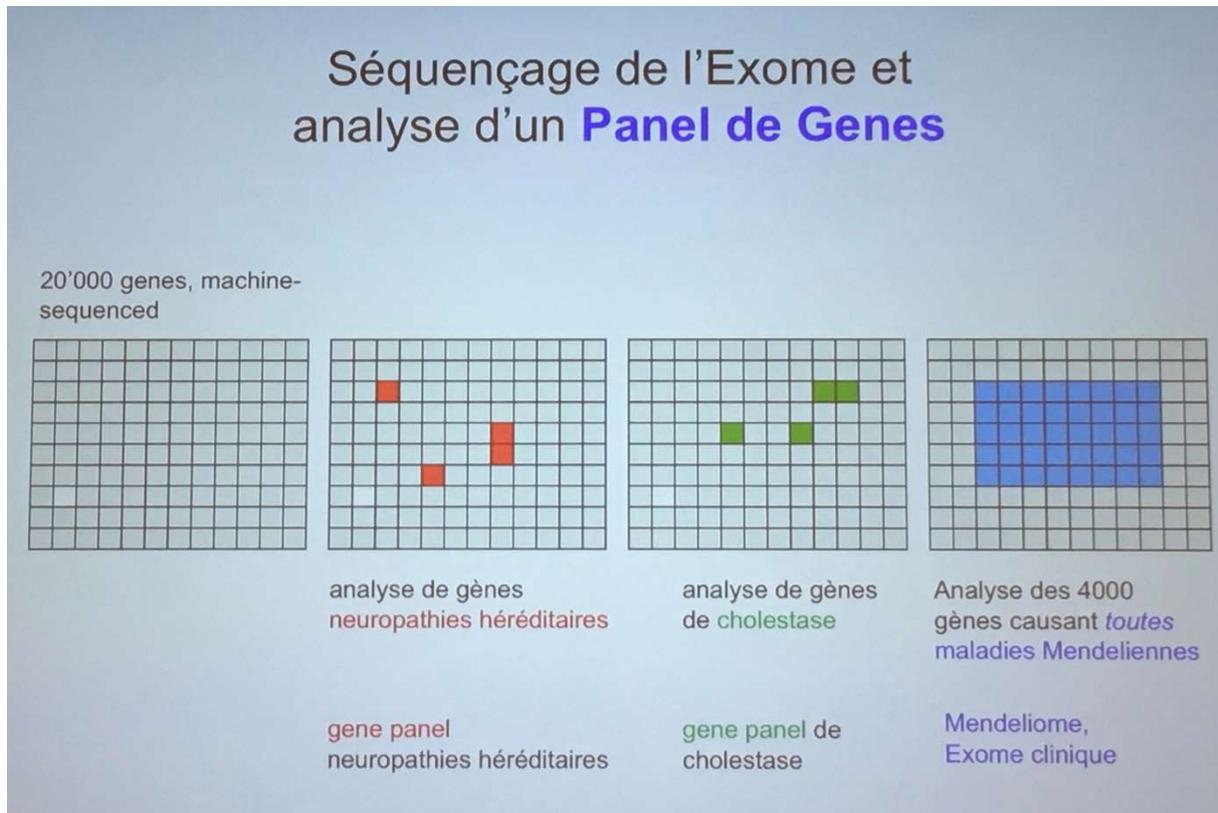
Si l'on veut lire le texte du livre, alors il faut effectuer un séquençage de l'ADN, c'est-à-dire une analyse moléculaire et c'est ainsi que l'on peut identifier les mutations causant plus de 1000 maladies rares et familiales touchant 5% de la population générale, et transmise selon une hérédité mendélienne... comme par exemple... la neuropathie héréditaire de Charcot-Marie-Tooth, la mucoviscidose, la chorée de Huntington, l'hémophilie, le syndrome de Marfan... etc....

Autrefois, on testait les gènes les uns après les autres, c'était cher et c'était long... maintenant des panels de gènes sont testés simultanément selon ce que l'on cherche (Cardiomyopathies 66 gènes, Cholestase 96 gènes, Complément 12 gènes, Diabètes Monogéniques 14 gènes etc...)

Pour ce faire on utilise des séquençages de l'ADN à haut débit (SHD, ou HTS pour high-throughput sequencing).

On peut aussi séquencer la totalité de l'Exome, soit les 20'000 gènes codant pour des protéines... et ensuite analyser un panel de gènes... ou analyser les 4000 gènes causant les maladies Mendéliennes.

L'exome est la partie du génome d'un organisme eucaryote constituée par les exons, c'est-à-dire les parties des gènes qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines. (Wiki)



Pour analyser l'ADN il faut un tube EDTA et 4 ml de sang...

Les résultats du séquençage sont...

1. Bénins
2. Probablement bénins
3. VUS (=variant of uncertain significance) 90% sont bénins
4. Probablement pathogènes
5. Pathogènes

Pour les VUS...ou pour la découverte fortuite d'une mutation que l'on ne cherchait pas (par. Ex. BRCA2 soit un risque élevé de développer un cancer du sein...) il faut le consentement éclairé du patient ou de ses parents pour aller plus loin... le patient veut-il savoir ou non ? etc...

D'où aussi de la nécessité de définir au mieux le panel le plus précis si l'on ne veut pas se noyer dans des tonnes de « VUS ».

Pour ce qui est de prescrire la recherche d'une mutation, ou d'un gène, c'est à la portée de n'importe quel médecin... quand ça se complique et que l'on recherche une maladie héréditaire comprenant une 10aine de gènes le FMH concerné peut le faire...quand le chiffre de 10 gènes est dépassé c'est au Généticien de poser l'indication et la consultation génétique s'impose...

On parle de « genome boards » multidisciplinaires comprenant clinicien, pathologue, radiologue, généticien, laborant etc... afin de mieux cibler le choix du panel, de classer les variants, et d'aboutir à une conclusion et à un diagnostic.

A la fin, 3 exemples cliniques...

- 1 Une enfant avec une épilepsie focale et un retard de développement chez laquelle le panel épilepsie met en évidence une mutation GLUT1, très rare, responsable d'une hypoglycorachie, et dont le traitement comprendra un régime cétogène.
- 2 Une fille de 8 ans avec un déficit auditif chez qui le panel « déficit auditif » met en évidence la mutation LARS2, bi-allélique, très rare, responsable du syndrome de Perrault : déficit auditif et ménopause précoce, qui entraînera une stratégie de préservation de sa fertilité (cryopréservation des oocytes).
- 3 Un homme de 39 ans avec un rash médicamenteux (antidouleur) et des angiokératomes, ayant présenté auparavant une cardiomyopathie hypertrophique (33 ans), un AIT avec suspicion de SEP (29 ans), une altération de la fonction rénale (29 ans), des douleurs neuropathiques des extrémités depuis l'enfance, une intolérance à la chaleur avec hypohydrose depuis l'enfance, et dont le diagnostic moléculaire va révéler une maladie de Fabry et qui recevra dès lors une enzymothérapie de substitution.

La maladie de Fabry, ou syndrome de Rüter-Pompen-Wyers est une maladie lysosomale génétique, liée au chromosome X, résultant d'un déficit enzymatique de l'alpha-galactosidase lysosomale avec accumulation de globotriaosylcéramide et de digalactosylcéramide dans les cellules. (Wiki)

On pensera donc à une approche génétique d'emblée lors de maladie chronique progressive, avec des symptômes paraissant incohérent et de nombreuses consultations et examens dans les 10-20 dernières années...

Aussi lors de malformations associées (cœur, autre...). Dysmorphisme facial. Atteinte des parents. Consanguinité...

Entre 2013 et 2018, 1000 cas ont été testés aux HUGs.

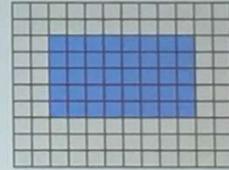
30% avaient une maladie génétique mendélienne, 60% restaient non expliqués, et 10% étaient des VUS...

On nous parle à la fin de l'analyse du Mendéliome en trio, si le tableau clinique est peu spécifique, et que le gène panel ciblé est négatif... c'est-à-dire le patient, son père et sa mère, suivi d'un phénotypage reverse... (si j'ai bien compris, c'est à partir de bases de données chercher le phénotype auquel appartient la mutation découverte... ??). (la question financière c'est qu'il y ait l'analyse des parents ??)

Analyse du mendeliome en trio (?)

Si tableau clinique peu spécifique

Si gene panel ciblé négatif



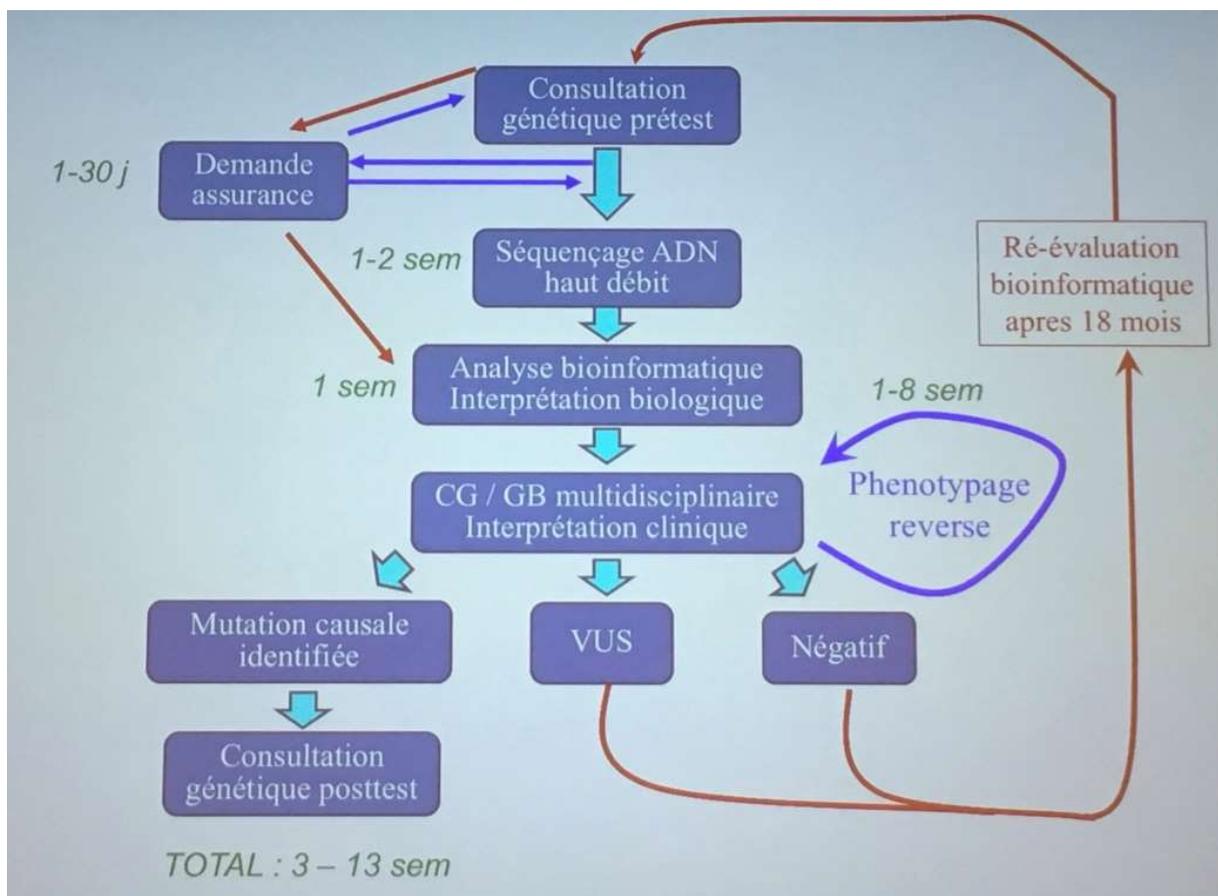
=> Analyse de 4000 gènes (Mendeliome) patient + 2 parents (?)

puis phénotypage reverse

Chaque année 200 gènes sont découverts... donc en cas de test génétique négatif, il vaut la peine de ré-analyser les données des séquences de l'exome après 18 mois.

Chaque diagnostic génétique a des conséquences pour le reste de la famille... par exemple qu'en est-il des sœurs de la petite fille avec le syndrome de Perrault... faut-il la tester elle aussi... ??

On résumera ainsi la consultation génétique dans le temps (CG/CB signifiant Consultation génétique et Genetique board).



Pour ce qui est des coûts :

- 1 mutation = 215 frs
- 1 gène petit = 215-2795 frs

- < 10 gènes = 2900-4730 frs
- 11-100 gènes = 3300-5560 frs
- > 100 gènes = 3800-6490 frs

A Genève aux HUGs :

Pour les questions cliniques : 022 372 18 55/56

Pour les questions de labo : 022 372 18 26



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch

