

De la suspicion de maladie génétique à la confirmation moléculaire

Formation à la génétique Académie de Rouen

Pascale Saugier-Veber
François Lecoquierre

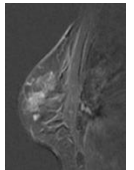
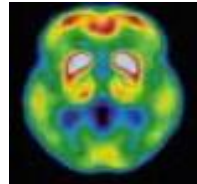
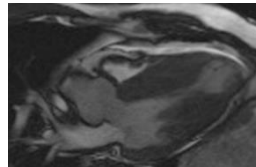
Plan

- Introduction maladies génétiques et maladies rares
- La consultation de génétique
- Fonctionnement au laboratoire
- Interprétation des variants génétiques et rendu

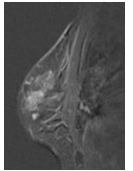
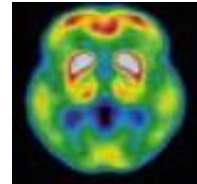
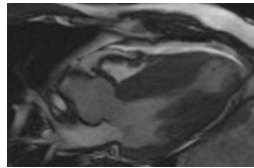
Plan

- **Introduction maladies génétiques et maladies rares**
 - Intérêts de faire le diagnostic moléculaire des maladies
 - Exemples de suspicions de maladies génétiques
 - Contre l'errance diagnostique : structuration de l'offre de soins maladies rares
- La consultation de génétique
- Fonctionnement au laboratoire
- Interprétation des variants génétiques et rendu

Pourquoi faire le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique



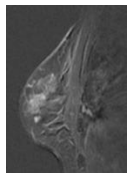
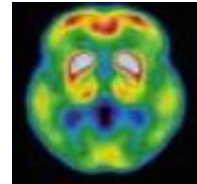
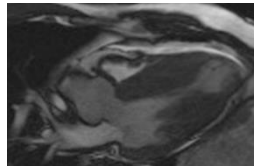
Pourquoi faire le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique



1. Diagnostic de certitude: éviter errance diagnostique et investigations coûteuses

L'exemple de la déficience intellectuelle d'origine génétique
L'avant et l'après-diagnostic

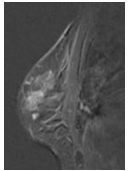
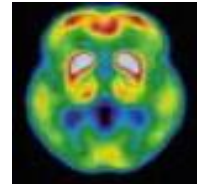
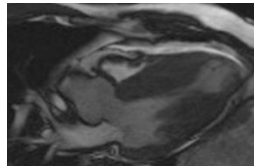
Pourquoi faire le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique



2. « Conseil génétique »: prise en charge de la famille

- ✓ **Lever inquiétude et suivi médical inapproprié chez les non porteurs**
- ✓ **Prise en charge médicale précoce et prévention de la maladie chez les porteurs**
 - ✓ **Diagnostic pré-natal**
 - ✓ **Diagnostic pré-implantatoire**

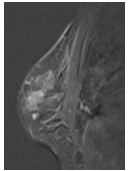
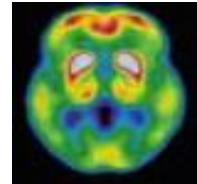
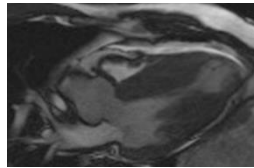
Pourquoi faire le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique



3. Diagnostic précoce pour une prise en charge médicale adaptée et prévention des complications

- ✓ Kinesithérapie et antibiothérapie dans la mucoviscidose
 - ✓ Défibrillateur dans maladies musculaires
 - ✓ Arthrodèse dans maladies neuromusculaires
- ✓ Imagerie annuelle pour la détection précoce et la chirurgie prophylactique dans les formes héréditaires de cancer

Pourquoi faire le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique



4. Traitements pharmacologiques spécifiques

- ✓ **Thérapies substitutives dans l'hémophilie**
- ✓ **Enzymothérapie dans les maladies métaboliques**
- ✓ **Thérapies ciblées dans les cancers héréditaires**
- ✓ ***Modulation de l'épissage et transfert de gènes***

Quelques exemples de suspicions de maladies génétiques

Timeo, 4 ans
Marche à 2 ans
Retard de langage
Trouble du comportement

Joachim, 8 ans
Pas d'antécédents familiaux
Cardiopathie hypertrophique

Chloé, 15 jours de vie
Dépistage néonatal positif
Mucoviscidose

Lionel, 52 ans
Déficit visuel débutant
Rétinopathie pigmentaire à
l'examen ophtalmologique

Martha, 48 ans
Troubles cognitifs :
Maladie d'Alzheimer

Camille, 41 ans
Cancer du sein
Mère décédée d'un
cancer de l'ovaire

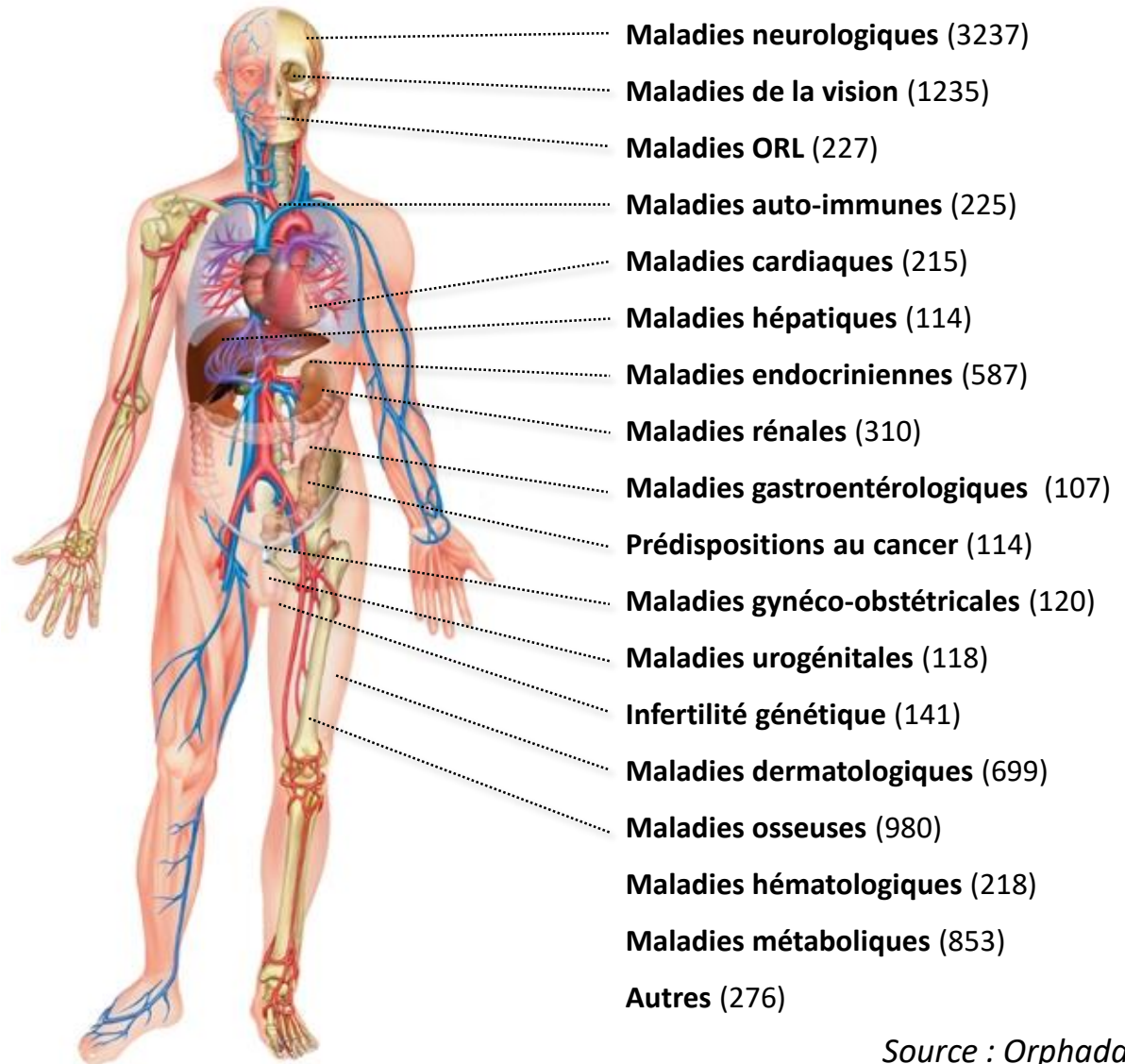
Fœtus de Louise
Deuxième trimestre de grossesse
Retard de croissance, pieds-bots,
dilatation ventriculaire cérébrale

Diversité des maladies rares

Maladie rare :

Def = Prévalence **<1/2000**

- Prévalence cumulée : **1/20**
- Grande diversité clinique
- **7000 maladies rares**
- **80% d'origine génétique**



Source : Orphadata

Les maladies rares en quelques chiffres

Une **maladie rare** est une maladie dont la **prévalence est inférieure à 1/2 000**

1 personne sur 20 est concernée par une maladie rare,
soit 4,5% de la population = 3 millions de français
350 millions de patients dans le monde

On dénombre **environ 7 000 maladies rares** actuellement

En moyenne, 5 nouvelles maladies rares sont décrites chaque mois

80 % des maladies rares sont d'origine génétique

3 maladies sur 4 ont une révélation pédiatrique, entraînant des incapacités lourdes

Item 22

A

Début des symptômes

Evocation des symptômes au médecin de soins primaires

Orientation vers un spécialiste

Une maladie génétique est évoquée

Les analyses ne permettent pas d'identifier la cause de la maladie

Les bases moléculaires de cette maladie sont identifiées

Intervalle patient

Intervalle médecine de soins primaires

Intervalle médecine spécialisée

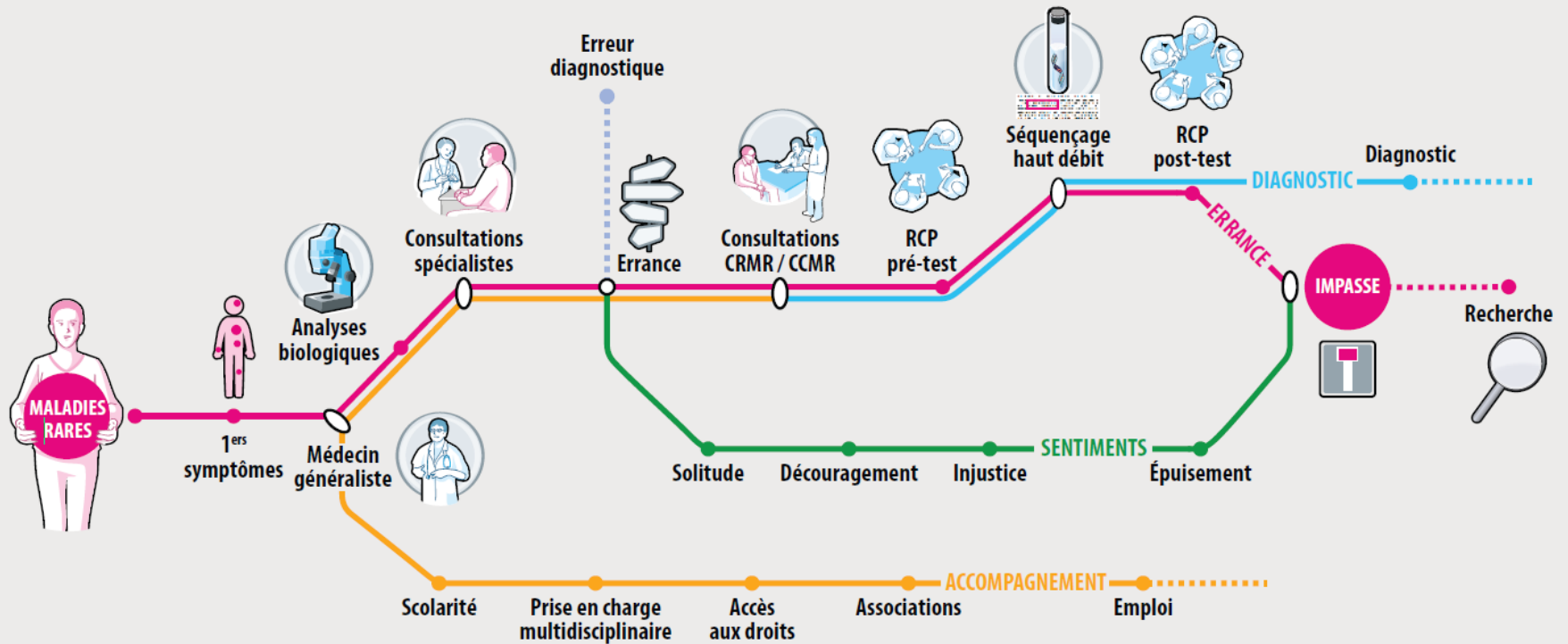
Intervalle laboratoire

← Errance diagnostique →

← Impasse diagnostique →

Odysée diagnostique et errance diagnostique

CHEMINEMENT DE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUE



Des délais diagnostiques variables en fonction du circuit d'analyse

Une politique nationale concernant les maladies rares



**Plan National
Maladies Rares 3
(PNMR3)**



**Plan France Médecine
Génomique 2025
(PFMG2025)**

Objectif : réduire l'errance et l'impasse diagnostique

Chaque patient devra avoir un diagnostic confirmé **au maximum**
1 an après la consultation avec le médecin spécialiste



**Plan National
Maladies Rares 3
(PNMR3)**

Organisations **nationales**

- **Animation et de coordination des actions** entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares
- **23 filières** correspondant à 23 groupes de maladies rares

Nombreux acteurs :

- **centres de référence (CRMR) et de compétences maladies rares**
- **structures de soins** travaillant avec ces centres
- **laboratoires et plateformes de diagnostic approfondi**
- **professionnels et structures des secteurs social et médico-social**
- **équipes de recherche fondamentale, clinique et translationnelle**
- **associations de personnes malades**

4 missions principales



AMÉLIORER LA
PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS



COORDONNER ET
ENCOURAGER LA
RECHERCHE

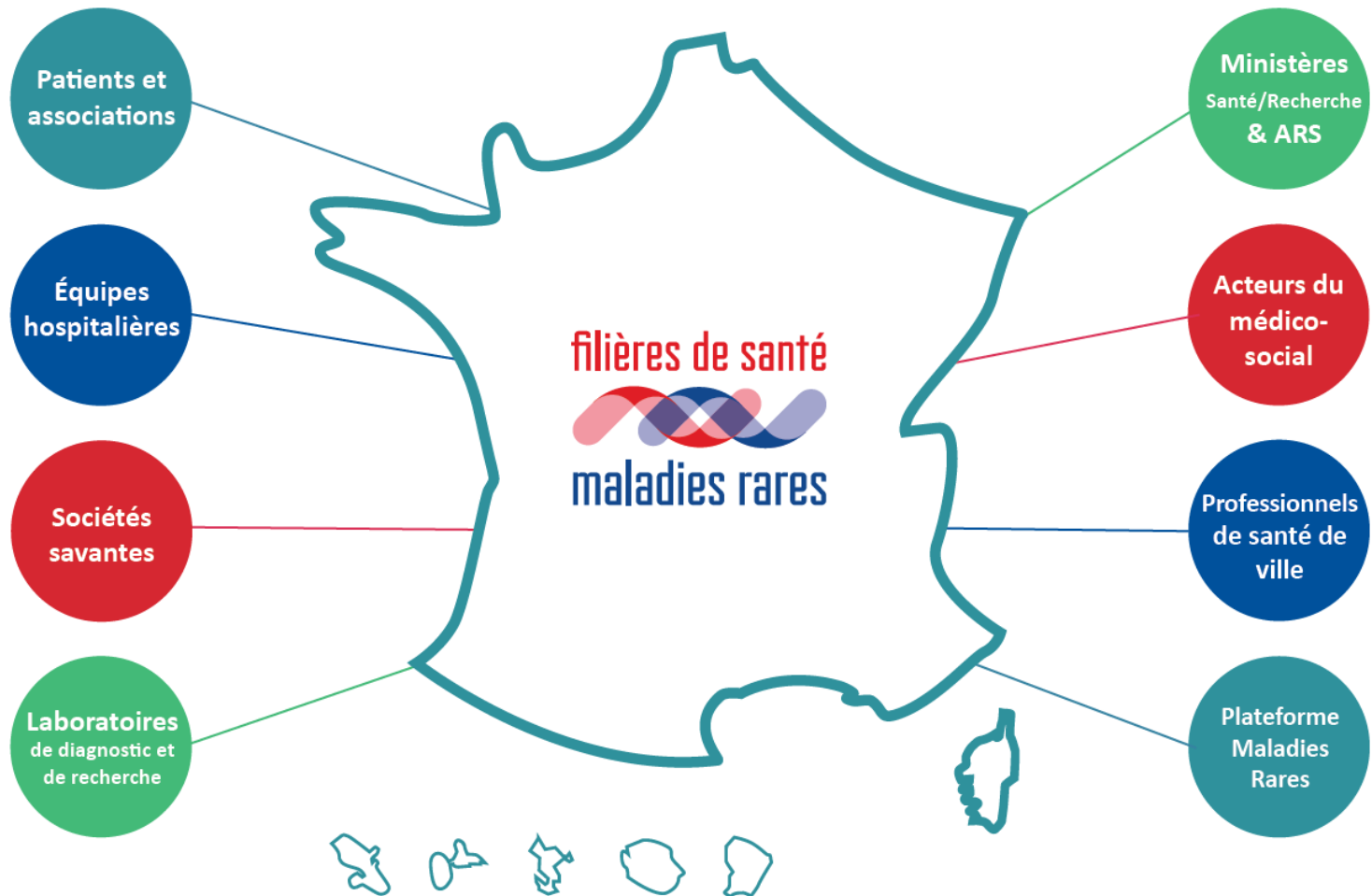


DÉVELOPPER LA
FORMATION ET
L'INFORMATION



PARTICIPER AUX
RÉSEAUX
EUROPÉENS

Le réseau des acteurs



Plan

- Introduction maladies génétiques et maladies rares
- **La consultation de génétique chez un cas index**
 - Déroulé d'une consultation
 - Cadre légal
 - Modes de transmissions
- Fonctionnement au laboratoire
- Interprétation des variants génétiques et rendu

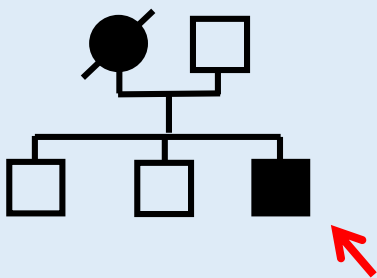
Distinction cas index / apparenté

Cas index

Patient chez qui on suspecte une maladie génétique

Identification de la variation causale

Exemple panel, exome

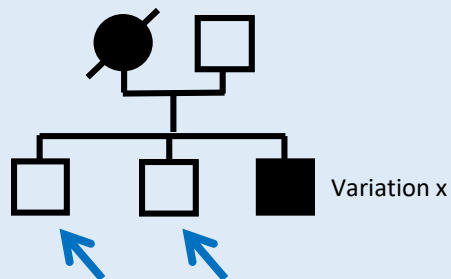


Apparenté

Individu symptomatique ou non

Chez qui on peut rechercher de manière ciblée une variation déjà connue

Exemple séquençage Sanger



Qui prescrit une analyse de génétique ?



Diagnostic **post-natal** :

→ **tout médecin** quelle que soit sa spécialité

Diagnostic **chez un apparenté asymptomatique** :

→ médecin **généticien**

Diagnostic **prénatal** :

→ médecin **généticien**

Analyse de génétique : consentement éclairé

**Consentement pour l'examen des caractéristiques génétiques
d'une personne et la conservation d'échantillons biologiques à des fins médicales**

IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette ou nom, prénom et date de naissance) ESSAI Jean 09/09/1989	IDENTITE du ou des REPRESENTANTS LEGAUX (si patient mineur ou majeur sous tutelle) Nom : _____ Prénom : _____ Lien avec le patient : _____ Nom : _____ Prénom : _____ Lien avec le patient : _____
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le : _____
 Conseiller en génétique _____ sous la responsabilité du Dr. _____
 quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) :
 sur moi-même
 sur mon enfant mineur ou sur la personne majeure placée sous tutelle
 Pour (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature) : _____

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité.
 Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaires le cas échéant.

Je souhaite être informé du résultat de l'examen réalisé oui non

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille.
- Mandater le médecin prescripteur pour cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille.

J'autorise, dans le respect du secret médical :

La transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon/son dossier dans des bases de données informatiques déclarées à la CNIL	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
L'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Des informations génétiques sans lien direct avec la pathologie mais pouvant avoir un impact sur la santé ou celle d'apparentés peuvent être révélées. Je souhaite que mon/son médecin me tienne informé(e)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie de mon/son prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on puisse me recontacter : J'autorise le stockage de mon/son prélèvement et son utilisation pour la recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

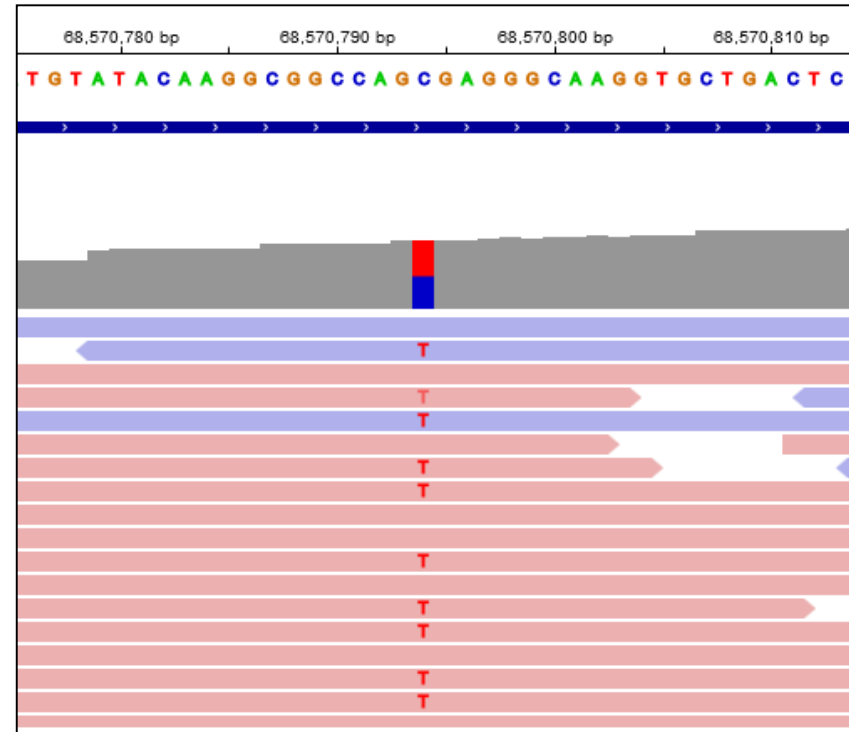
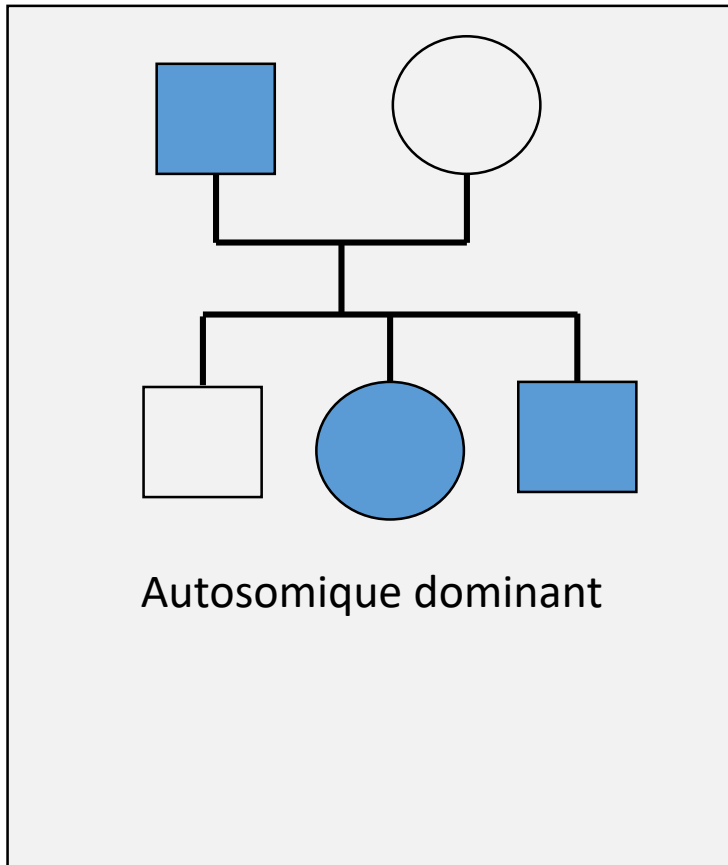
Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification par l'intermédiaire du _____

Tout consentement non signé empêche la réalisation de l'examen	Fait à	Le
Nom, prénom et signature du patient ou de son représentant légal :	Signature du patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) :	Signature et cachet du médecin ou du conseiller en génétique :

- Identification de l'individu testé
- Contexte clinique
- Professionnel ayant donné l'information « éclairée »
- Obligation d'information à la parentèle
- Traitement des données personnelles
- Quelles résultats retournées ? Données sans lien avec l'indication ?
- Utilisation des reliquats de prélèvements pour la recherche ?

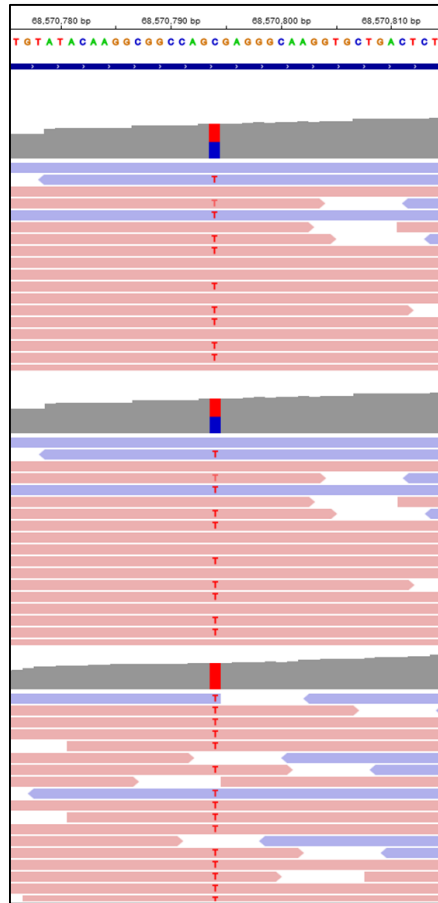
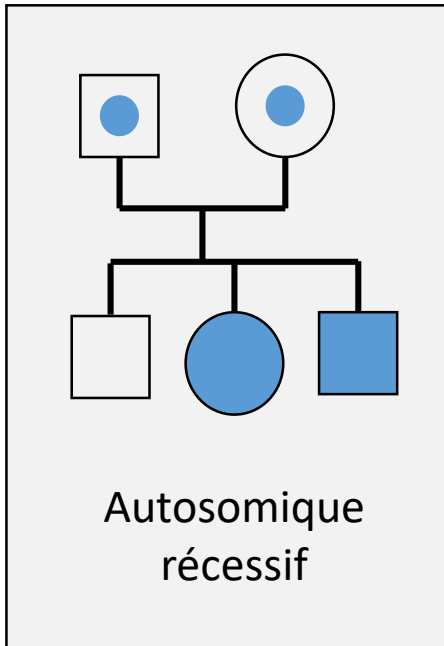
Modes de transmission : en consultation vs au laboratoire

Autosomique dominant

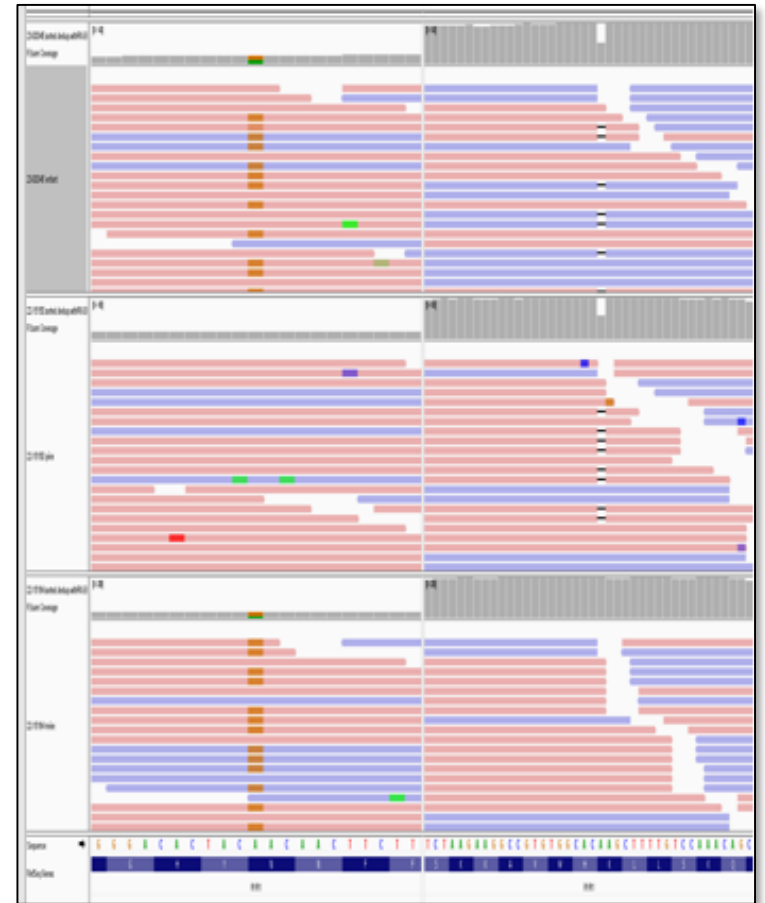


Modes de transmission : en consultation vs au laboratoire

Autosomique récessif

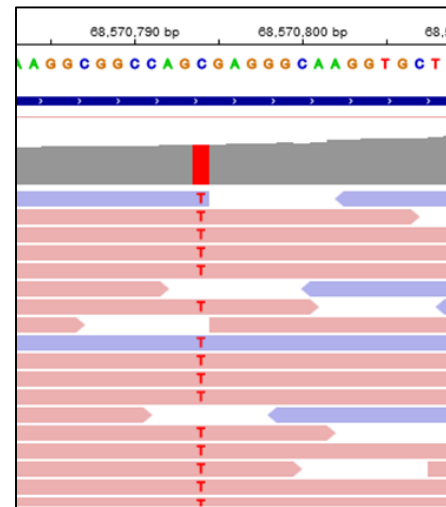
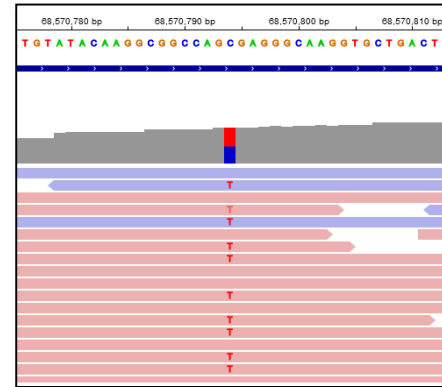
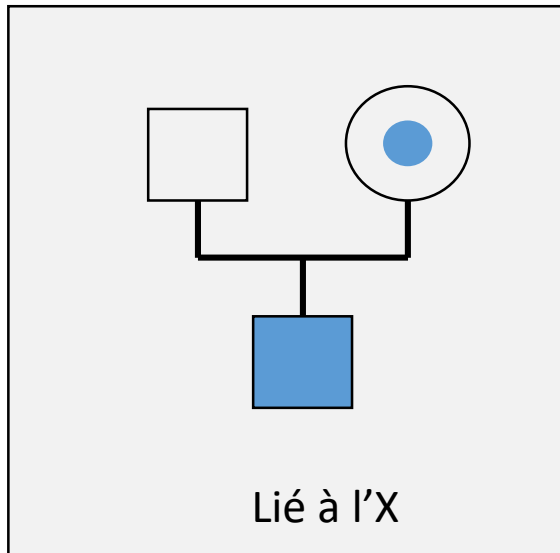


Homozygote



Hétérozygote composite

Modes de transmission : en consultation vs au laboratoire Lié à l'X

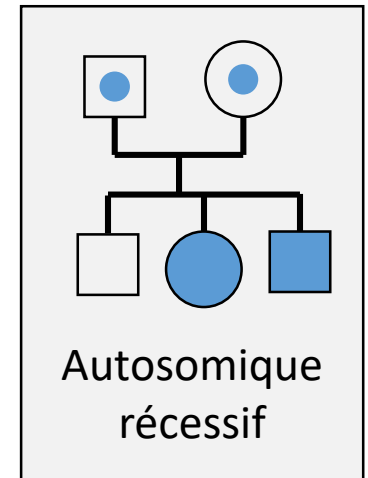
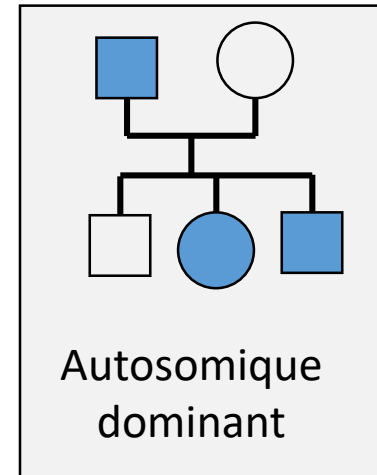
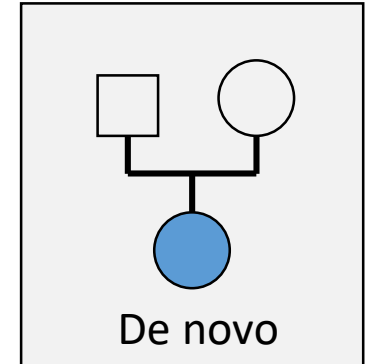
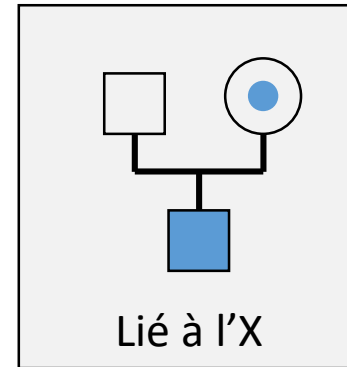


Génomique des maladies « du développement »

>1000 gènes impliqués

Plusieurs modes de transmission :

- **De novo +++**
 - ~80 % des diagnostics rendus
 - Exome trio
 - Quelques centaines de gènes
- **Lié à l'X**
- **Autosomique récessif**
 - Très grand nombre de gènes
 - Mais causes ultra-rares
 - Impact de la consanguinité
- **Autosomique dominant**
 - Rare
 - Probablement sous-évalué
 - Interprétation plus difficile



Plan

- Introduction maladies génétiques et maladies rares
- La consultation de génétique chez un cas index
- **Fonctionnement au laboratoire**
 - Bases moléculaires des maladies génétiques
 - Classification des maladies génétiques
 - Exemples d'arbres décisionnels
- Interprétation des variants génétiques et rendu

Mécanisme des maladies génétiques

Maladies monogéniques

- Mécanisme de la plupart des maladies génétiques
- L'altération d'un seul gène provoque une maladie
- Exemples
 - CFTR → Mucoviscidose
 - 1 parmi 93 gènes → Rétinite pigmentaire



Mucoviscidose



Rétinite pigmentaire

Maladies chromosomiques

- Fait intervenir la délétion ou duplication de plusieurs gènes
- Exemples
 - Trisomie 21
 - Délétion 7q11.23 = syndrome de Williams
- Souvent maladies syndromiques / multi systémiques
- « Syndrome des gènes contigus »



Trisomie 21



Syndrome de Williams

Mécanismes à l'origine de la pathogénicité des variations dans les maladies monogéniques

Maladie de transmission autosomique récessive

Variations bialléliques

- Homozygotes
- Hétérozygotes composites

Perte de fonction → Protéine absente ou protéine inactive



SMG9

Maladie de transmission autosomique dominante

Plusieurs mécanismes possibles :

Perte de fonction

- La perte de 50% de la protéine est suffisante pour dérégler une voie biologique

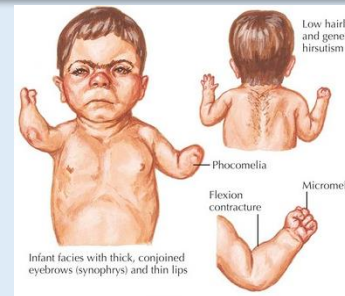
→ **Haploinsuffisance**

Gain de fonction

- La protéine acquiert de nouvelles fonctions toxiques
- La protéine est active de manière constitutive indépendamment de la fixation d'un ligand
- Etc...

Effet dominant négatif

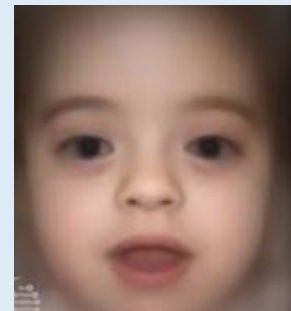
- Le produit du gène muté altère la fonction du produit du gène normal



Sd. de Cornelia de Lange
Haploinsuffisance NIPBL



Achondroplasie
Gain de fonction FGFR3



Sd. de Marshall-Smith
Effet dominant négatif NFIX

La complexité du diagnostic des maladies génétiques

1 maladie – plusieurs gènes

= hétérogénéité génétique)

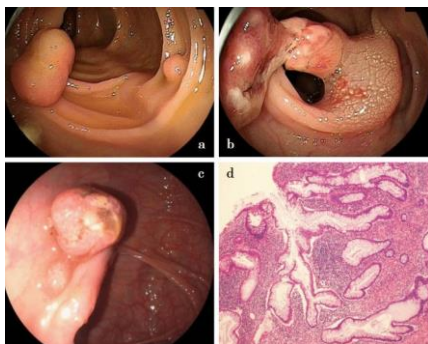
→ Ex Déficience intellectuelle : > 1000 gènes

1 gène – plusieurs maladies

En fonction du domaine protéique

En fonction de la nature de la variation

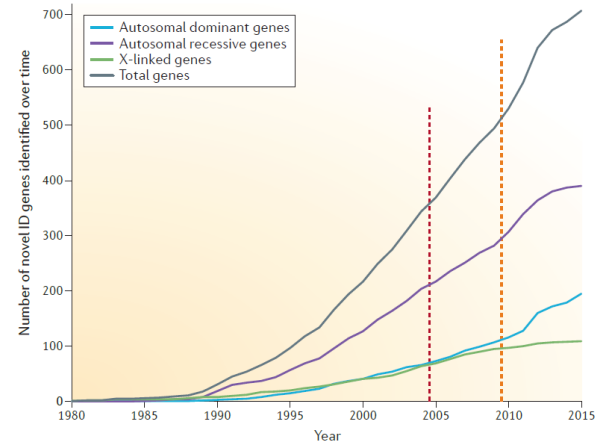
Exemple : gène *SMAD4*



Polypose juvénile
Perte de fonction SMAD4



Syndrome de Myhre
Gain de fonction SMAD4



Déficience intellectuelle
Anomalies squelettiques
Dysmorphie faciale

Comment s'y retrouver dans toutes ces maladies



OMIM[®]

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated January 23, 2023



Advanced Search : [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [Gene Map](#)

Need help? : [Example Searches](#), [OMIM Search Help](#), [OMIM Video Tutorials](#)

Mirror site : <https://mirror.omim.org>

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and [generous contributions from people like you](#).

OMIM : page d'une maladie

Syndrome de Rubinstein-Taybi

ICD+

#180849

Table of Contents

Title

Phenotype-Gene Relationships

Clinical Synopsis

Phenotypic Series

Text

Description

Clinical Features

Inheritance

Cytogenetics

Diagnosis

Clinical Management

Molecular Genetics

Genotype/Phenotype Correlations

Population Genetics

Nomenclature

Animal Model

History

See Also

References

Contributors

Creation Date

Edit History

180849

RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME 1; RSTS1

Alternative titles; symbols

RSTS

RUBINSTEIN SYNDROME

BROAD THUMBS AND GREAT TOES, CHARACTERISTIC FACIES, AND MENTAL RETARDATION

BROAD THUMB-HALLUX SYNDROME

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Rubinstein-Taybi syndrome 1	180849	AD	3	CREBBP	600140

Clinical Synopsis

Phenotypic Series

PheneGene Graphics



▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because Rubinstein-Taybi syndrome-1 (RSTS1) is caused by heterozygous mutation in the gene encoding the transcriptional coactivator CREB-binding protein (CREBBP; 600140) on chromosome 16p13.

OMIM : page d'une maladie

Syndrome de Rubinstein-Taybi

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Rubinstein-Taybi syndrome 1	180849	AD	3	CREBBP	600140

Clinical Synopsis ▾

Phenotypic Series ▾

PheneGene Graphics ▾ ⓘ

INHERITANCE

- Autosomal dominant

GROWTH

Height

- Short stature
- Average adult male height 153 cm
- Average adult female height 147 cm

Weight

- Obesity after puberty

Other

- Postnatal growth retardation

HEAD & NECK

Head

- Microcephaly ⓘ
- Large anterior fontanel
- Late closure of fontanel
- Frontal bossing ⓘ

Face

- Low anterior hairline
- Hypoplastic maxilla
- Micrognathia ⓘ
- Retrognathia ⓘ
- Grimacing or unusual smile with almost closing of the eyes

Ears

- Low-set ears
- Hearing loss
- Recurrent otitis

Eyes

- Heavy eyebrows
- High-arched eyebrows
- Long eyelashes
- Ptosis ⓘ
- Epicanthal folds

Termes HPO

« Human Phenotype Ontology »

OMIM : page d'un gène

CREBBP

*600140

Table of Contents

Title

Gene-Phenotype Relationships

Text

Cloning and Expression

Biochemical Features

Mapping

Gene Function

Molecular Genetics

Evolution

Animal Model

Allelic Variants

Table View

References

Contributors

Creation Date

Edit History

* 600140

CREB-BINDING PROTEIN; CREBBP

Alternative titles; symbols

CBP

Other entities represented in this entry:

CBP/MOZ FUSION GENE, INCLUDED

HGNC Approved Gene Symbol: CREBBP

Cytogenetic location: 16p13.3 Genomic coordinates (GRCh38): 16:3,725,054-3,880,713 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
16p13.3	Menke-Hennekam syndrome 1	618332	AD	3
	Rubinstein-Taybi syndrome 1	180849	AD	3

PheneGene Graphics 

OMIM : statistiques

Number of Entries in OMIM (Updated January 23rd, 2023) :

MIM Number Prefix	Autosomal	X Linked	Y Linked	Mitochondrial	Totals
Gene description *	16,082	760	51	37	16,930
Gene and phenotype, combined +	26	0	0	0	26
Phenotype description, molecular basis known #	6,147	371	5	34	6,557
Phenotype description or locus, molecular basis unknown %	1,393	113	4	0	1,510
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1,645	102	3	0	1,750
Totals	25,293	1,346	63	71	26,773

OMIM : évolutivité

Updates since the database was placed on the web in December 1995

2023	Jan
New	37
Updated	335

2022	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
New	50	42	49	51	44	41	45	44	42	44	40	35
Updated	434	484	634	641	461	447	383	359	479	383	450	339

2021	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
New	30	44	44	50	53	52	52	53	39	50	41	46
Updated	443	469	642	508	372	433	403	593	371	359	355	411

2020	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
New	38	33	32	44	37	34	38	30	37	37	36	35
Updated	536	508	470	400	348	404	447	528	498	437	456	406

OMIM : résumé

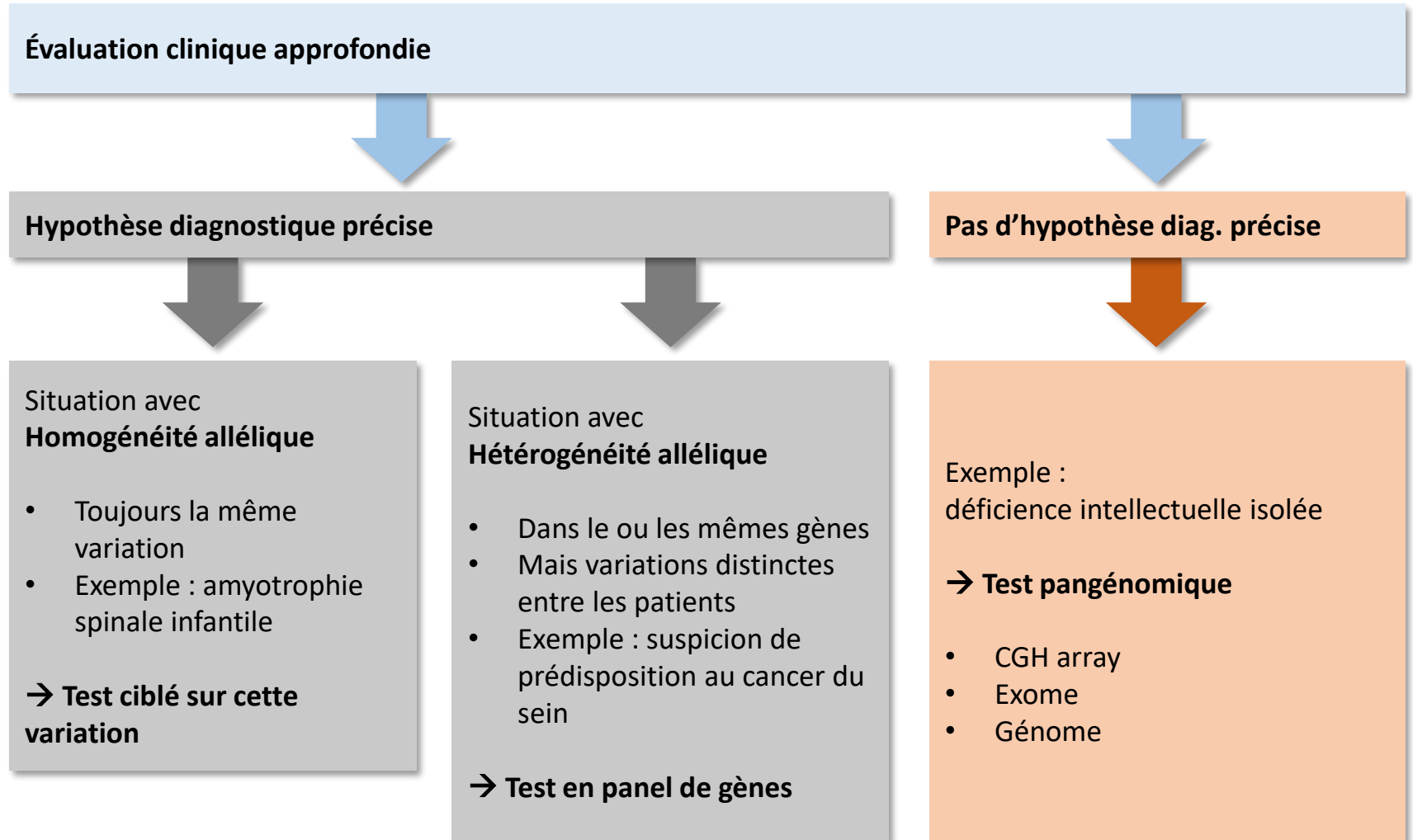


Lien entre les gènes et les maladies

Association de modes de transmission aux maladies

→ Infos accessibles directement lors de l'analyse des données

Maladies rares : stratégies moléculaires



Analyses en séquençage haut débit

Panels de gènes (séquençage ciblé d'une dizaine à centaine de gènes)



Séquençage Exome (20,000 gènes, 2% du génome)

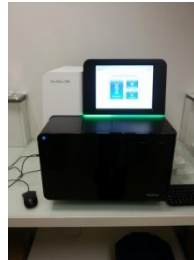
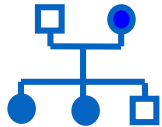


Séquençage Génome (ensemble du patrimoine génétique)



Approche par panel de gènes ?

Prédisposition aux cancers sein, ovaire, et colorectal



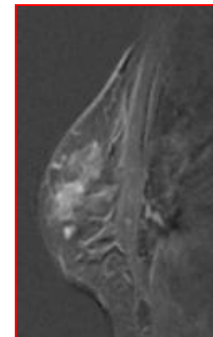
Prédisposition génétique
au **cancer colorectal**



MSH2
MLH1
MSH6
PMS2
APC
MUTYH
STK11
SMAD4
BMPR1A
PTEN

Prédisposition génétique
au **cancer du sein et de
l'ovaire**

BRCA1
BRCA2
TP53
RAD51C
PALB2

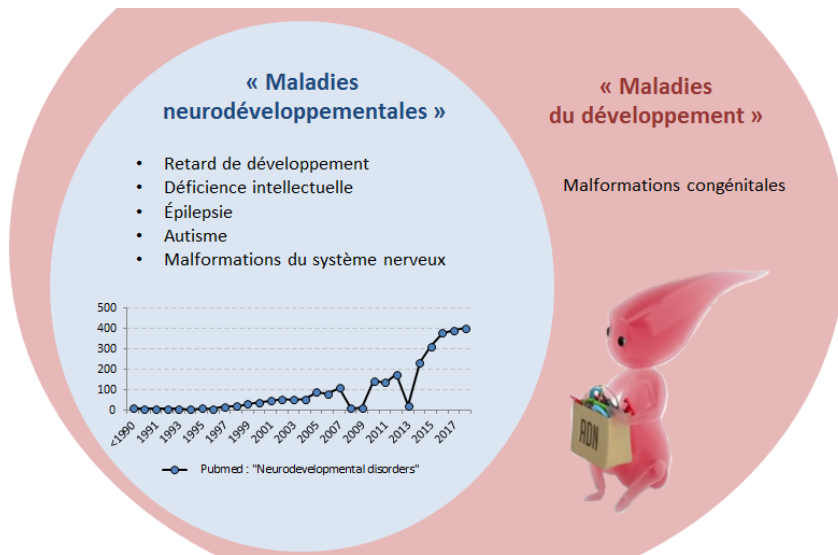


**Pourquoi limiter l'analyse
à quelques gènes ?**

- ✓ Liste de gènes impliqués stable
- ✓ Pas de causes connues à ces maladies en dehors de ces gènes
- ✓ Rapidité d'interprétation
- ✓ Cout

Approche par exome ?

Déficiência intellectuelle et anomalies du développement



>1000 gènes impliqués

Plusieurs modes de transmission :

Autosomique dominant de novo +++

- ~80 % des diagnostics rendus
- Exome trio
- Quelques centaines de gènes

Lié à l'X

Autosomique récessif

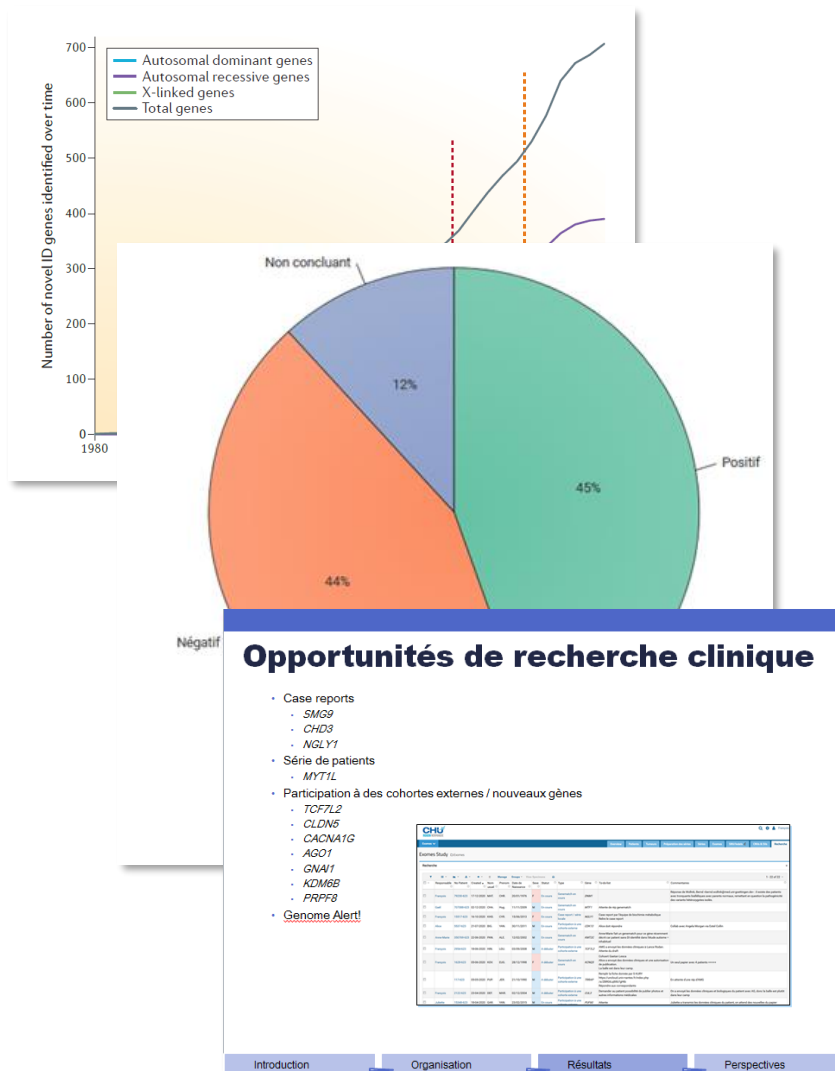
- Très grand nombre de gènes
- Mais causes ultra-rares
- Impact de la consanguinité

Autosomique dominant hérité

- Rare
- Probablement sous-évalué
- Interprétation plus difficile

Approche par exome ?

Déficiência intellectuelle et anomalies du développement



Pourquoi analyser tout l'exome ?

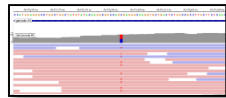
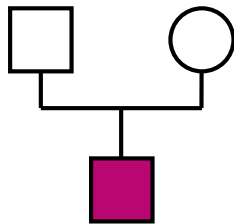
- ✓ Liste de gènes impliquée très importante et évolutive
- ✓ Causes nouvelles régulières
- ✓ Rendement diagnostique élevé
- ✓ Réanalyse possible en fonction de l'évolution des connaissances

Résumé : stratégies de séquençage NGS chez un cas index

	Panel	Exome	Génome
Synopsis	Séquençage de quelques gènes à quelques centaines de gènes	Régions codantes des 20 000 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	Suspicion de prédisposition au cancer du colon/polyposes	Déficience intellectuelle	Déficience 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 haut débit : approche en solo vs en trio ?

Approche en solo

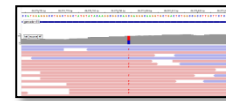


Séquençage NGS
exome ou génome

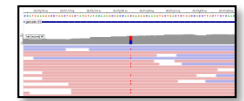
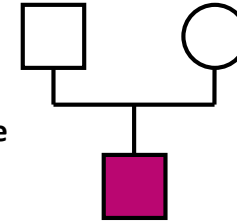
Exome ou génome chez le patient

Étude des parents possible en séquençage ciblé (Sanger)

Approche en trio



Séquençage NGS
exome ou génome



Séquençage NGS
exome ou génome



Séquençage NGS
exome ou génome

Exome ou génome de l'enfant et ses parents

Plan

- Introduction maladies génétiques et maladies rares
- La consultation de génétique chez un cas index
- Fonctionnement au laboratoire
- **Interprétation des variants génétiques et rendu**
 - Rappel des chiffres
 - Annotations d'intérêt
 - Exemples d'interprétation de variants
 - Données sans lien avec l'indication

NGS : le défi de l'interprétation des données



- Environ **5 millions de variations** dans un **génom**e humain
 - Environ **20 000 variations** dans **l'exome**
 - Plusieurs **dizaines à centaines** dans un **panel de gènes**
- **Challenge** bioinformatique et médical

Comment surmonter ce challenge ?

- Environ **5 millions de variations** dans un **génom**e humain
- Environ **20 000 variations** dans **l'exome**
- Plusieurs **dizaines à centaines** dans un **panel de gènes**

Annotation des variations
→ Ajout d'informations



Filtration

→ Réduction du nombre des variations



Priorisation

→ Mise en évidence des variations les plus pertinentes

Quelles informations annoter ?

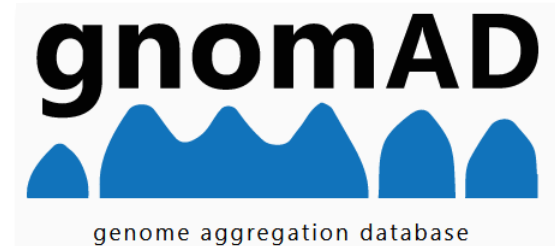
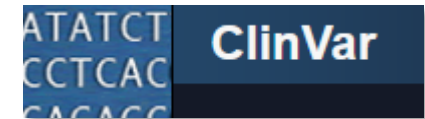
Éléments relatifs au **gène** touché

- Phénotype associé au gène ?
- Mode de transmission ?



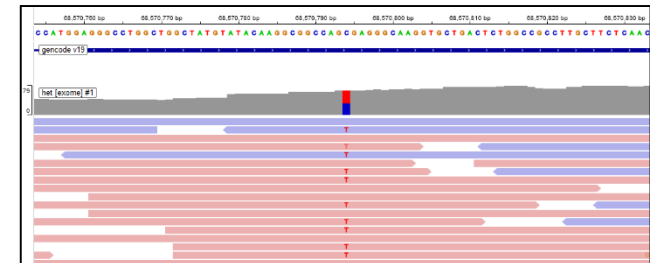
Éléments relatifs à la **variation**

- Effet fonctionnel prédit
 - Exemple : faux-sens
- Fréquence en population générale
- Présence chez des patients ?
- Données fonctionnelles littérature



Variation chez **ce patient / sa famille**

- **Génotype** chez le patient
 - Exemple : homozygote
- **Ségrégation** dans la famille
 - Exemple : de novo



Exome : variants annotés

57565 G A	PASS	SPLICE_REGION	AGRN	1	c.202-16G>A		splice_region_variant&	NM_19	NA	PASS	NA	5.44307E-05	NA	2
573026 C T	PASS	SYNONYMOUS	TTC34	1	c.1482G>A	p.Ala494Ala	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00142876	0.00237184	27	133
587948 CTG C	PASS	SPLICE_REGION	CCDC27	1	c.1849-13	1849-12delGT	splice_region_variant&	NM_15	NA	PASS	NA	0.000108743	NA	6
2059092 C T	PASS	SYNONYMOUS	MFN2	1	c.756C>T	p.Asn252Asn	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.000712805	0.000852597	11	116
2081902 G A	PASS	SPLICE_REGION	MIIP	1	c.114+5G>A		splice_region_variant&	NM_02	PASS	PASS	0.000648508	0.000625445	10	83
2183372 G A	PASS	SYNONYMOUS	TNFRSF8	1	c.645G>A	p.Ala215Ala	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00700935	0.0079128	132	124
3183468 G A	VQSRTrar	SYNONYMOUS	HNRNPCL2	1	c.405C>T	p.Pro135Pro	synonymous_variant	NM_00	RF	PASS	0.00600962	0.00547199	100	803
4105121 TGAA T	PASS	INFRAME_INDEL	PRDM2	1	c.846	848del	disruptive_inframe_de	NM_01	PASS	PASS	0.0015625	0.00216052	30	293
7292347 G A	PASS	MD	CROCC	1	c.4535G>A	p.Arg1512Gln	missense_variant	NM_01	PASS	PASS	0.00376379	0.00376266	84	646
9419382 C T	PASS	SYNONYMOUS	UBR4	1	c.14142G>A	p.Leu4714Leu	synonymous_variant	NM_02	PASS	PASS	0.000114943	0.000124626	2	3
9566408 A C	PASS	SYNONYMOUS	EMC1	1	c.858T>G	p.Ala286Ala	synonymous_variant	NM_01	PASS	PASS	0.00272091	0.00597805	49	464
0637100 C T	PASS	SYNONYMOUS	VWA5B1	1	c.6C>T	p.Pro2Pro	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.000584795	0.000672092	10	48
1936092 G A	PASS	SYNONYMOUS	RAP1GAP	1	c.1047C>T	p.Leu349Leu	synonymous_variant	NM_00	PASS	NA	6.49857E-05	NA	1	NA
5873661 TC T	PASS	SPLICE_REGION	RPS6KA1	1	c.253-17delC		splice_region_variant&	NM_00	PASS	PASS	0.00959792	0.00921606	181	141
7677290 C T	PASS	SYNONYMOUS	SYTL1	1	c.1011C>T	p.Ser337Ser	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00745398	0.00737207	137	106
1349548 T C	PASS	MD	SDC3	1	c.721A>G	p.Thr241Ala	missense_variant	NM_01	PASS	PASS	6.49098E-05	8.39568E-05	1	9
3360425 GAGCTC	PASS	HIGH	TMEM54	1	c.636	649del	frameshift_variant	NM_03	PASS	PASS	0.00214063	0.00260582	47	418
5453771 T G	PASS	MD	ZMYM6	1	c.2912A>C	p.Asn971Thr	missense_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00499028	0.00535414	95	457
8188820 C T	PASS	SD	EPHA10	1	c.1853G>A	p.Arg618His	missense_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00512255	0.00528997	102	878
3296698 C T	PASS	SYNONYMOUS	ERMAP	1	c.345C>T	p.Asp115Asp	synonymous_variant	NM_01	NA	PASS	NA	5.78202E-05	NA	4
8621956 G A	PASS	HIGH	FAM183A	1	c.377G>A	p.Trp126*	stop_gained	NM_00	PASS	PASS	0.00278606	0.00161935	46	244
5267302 C A	PASS	SYNONYMOUS	PLK3	2	c.444C>A	p.Ala148Ala	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00384215	0.00435045	71	577
5271212 C T	PASS	SYNONYMOUS	PLK3	2	c.1803C>T	p.Leu601Leu	synonymous_variant	NM_00	PASS	PASS	0.000583658	0.000615298	12	97
5224553 G A	PASS	SYNONYMOUS	PARS2	1	c.282C>T	p.Thr94Thr	synonymous_variant	NM_15	NA	PASS	NA	3.26627E-05	NA	1
5451915 C T	PASS	BD	TMEM61	1	c.161C>T	p.Thr54Met	missense_variant	NM_18	PASS	PASS	0.00486192	0.00366307	107	624
0877113 C A	PASS	BENIGN	CTH	1	c.15C>A	p.Asp5Glu	missense_variant	NM_15	PASS	PASS	0.00117925	0.000693802	3	50
8470969 A G	PASS	MD	DNAJB4	1	c.175A>G	p.Lys59Glu	missense_variant	NM_00	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5040037 C A	PASS	BENIGN	CTBS	1	c.62G>T	p.Gly21Val	missense_variant	NM_00	NA	ACO	NA	NA	NA	0
6173774 C A	PASS	BD	ZNHIT6	1	c.194G>T	p.Gly65Val	missense_variant	NM_00	PASS	PASS	0.00408454	0.00548222	80	838
4520884 G A	PASS	SPLICE_REGION	ABCA4	1	c.2383-13C>T		splice_region_variant&	NM_00	PASS	PASS	0.00117925	0.000636832	8	76
4943874 G C	PASS	SPLICE_REGION	ABCD3	1	c.684+3G>C		splice_region_variant&	NM_00	PASS	PASS	0.000194578	0.000348817	3	45
00206478 C A	PASS	BD	FRRS1	1	c.447G>T	p.Lys149Asn	missense_variant	NM_00	PASS	PASS	0.0036989	0.00495032	75	814
10740039 C A	PASS	SPLICE_REGION	SLC6A17	1	c.1653-20C>A		splice_region_variant&	NM_00	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12251756 C T	PASS	SPLICE_REGION	RAP1A	2	c.469-15C>T		splice_region_variant&	NM_00	RF	PASS	0.000066507	0.000321452	1	25
12251759 G T	PASS	SPLICE_REGION	RAP1A	2	c.469-12G>T		splice_region_variant&	NM_00	ACO,R	RF		0.00029808	0	25
18492390 G A	PASS	SD	WDR3	1	c.1541G>A	p.Gly514Asp	missense_variant	NM_00	PASS	PASS	0.000114758	3.26861E-05	1	5
20466361 T C	PASS	SYNONYMOUS	NOTCH2	1	c.4758A>G	p.Glu1586Glu	synonymous_variant	NM_02	PASS	PASS	0.000114784	6.15233E-05	1	6
44880791 A G	PASS	SYNONYMOUS	PDE4DIP	1	c.3837T>C	p.Thr1279Thr	synonymous_variant	NM_00	ACO,R	RF		1.75827E-05	0	2

Exemples de scénarios de filtration

Suspicion de maladie dominante

- Variation **très rare** : absente en population générale (colonne « Gnomad »)
 - **Impact significatif sur le gène** (colonne « impact »)
 - Gène associé à une maladie de **transmission dominante**
 - Génotype **hétérozygote**
- e.g. 30 variants

Suspicion de maladie récessive dans un contexte de consanguinité

- Variation **rare** : peu fréquente en population générale (colonne « Gnomad »)
 - **Impact significatif sur le gène** (colonne « impact »)
 - Gène associé à une maladie de **transmission récessive**
 - Génotype **homozygote**
- e.g. 10 variants


Scénario « Clinvar »

- Variation considérée pathogène dans la base Clinvar
- e.g. 8 variants

Exemples de scénarios de filtration

Gen...	Position	Gene Name	Annotation	OMIM id	Diseases	HPOs	clinvar CLNSIG	HGMD variant class	HGMD primary phenotype	Recurrence	
	1:160283090	PEX19	missense_variant	600279	PEX19 Peroxisome biogenesis disorder 12A (Zellweger) (614886),	PEX19	-	-	-	AF : 0.00(8/3490) Nhomalt : 0	
	2:25749958	ASXL2	missense_variant	612991	ASXL2 Shashi-Pena syndrome (617190),	ASXL2	-	-	-	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	
	2:36356487	CRIM1	synonymous_variant	606189	CRIM1 -	-	-	-	-	AF : 0.00(3/3490) Nhomalt : 0	
	2:74461769	MOGS	missense_variant	601336	MOGS Congenital disorder of glycosylation, type IIb (606056),	MOGS	-	-	-	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	
	3:50302930	HYAL1	synonymous_variant	607071	HYAL1 Mucopolysaccharidosis type IX (601492),	HYAL1	-	-	-	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	
	5:33461291	TARS	missense_variant	187790	TARS1 Trichothiodystrophy 7, nonphotosensitive (618546),	TARS1	-	-	-	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	
	5:177210013	NSD1	synonymous_variant	606681	NSD1 Sotos syndrome (117550),	NSD1	-	-	-	AF : 0.00(1/3490) Nhomalt : 0	
	6:24302046	DCDC2	splice_acceptor_variant intron_variant	605755	DCDC2 ?Deafness, autosomal recessive 66 (610212), Nephronophthisis 19 (616217), Sclerosing cholangitis, neonatal (617394),	DCDC2	Pathogenic	DM	Nephronophthisis-related ciliopathy	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	
	6:100848278	ASCC3	missense_variant	614217	ASCC3 -	-	-	-	-	AF : 0.00(1/3490) Nhomalt : 0	
	6:158982522	RSPH3	missense_variant	615876	RSPH3 Ciliary dyskinesia, primary, 32 (616481),	RSPH3	-	-	-	AF : 0.00(3/3490) Nhomalt : 0	
	7:78345975	MAGI2	missense_variant	606382	MAGI2 Nephrotic syndrome, type 15 (617609),	MAGI2	-	-	-	AF : 0.00(1/3490) Nhomalt : 0	
	7:152311841	KMT2C	synonymous_variant	606833	KMT2C Kleefstra syndrome 2 (617768),	KMT2C	-	-	-	AF : 0.00(1/3490) Nhomalt : 0	
	9:711323	KANK1	missense_variant	607704	KANK1 Cerebral palsy, spastic quadriplegic, 2 (612900),	KANK1	-	-	-	AF : 0.00(2/3490) Nhomalt : 0	

2015



HHS Public Access
Author manuscript
Genet Med. Author manuscript; available in PMC 2015 November 01.

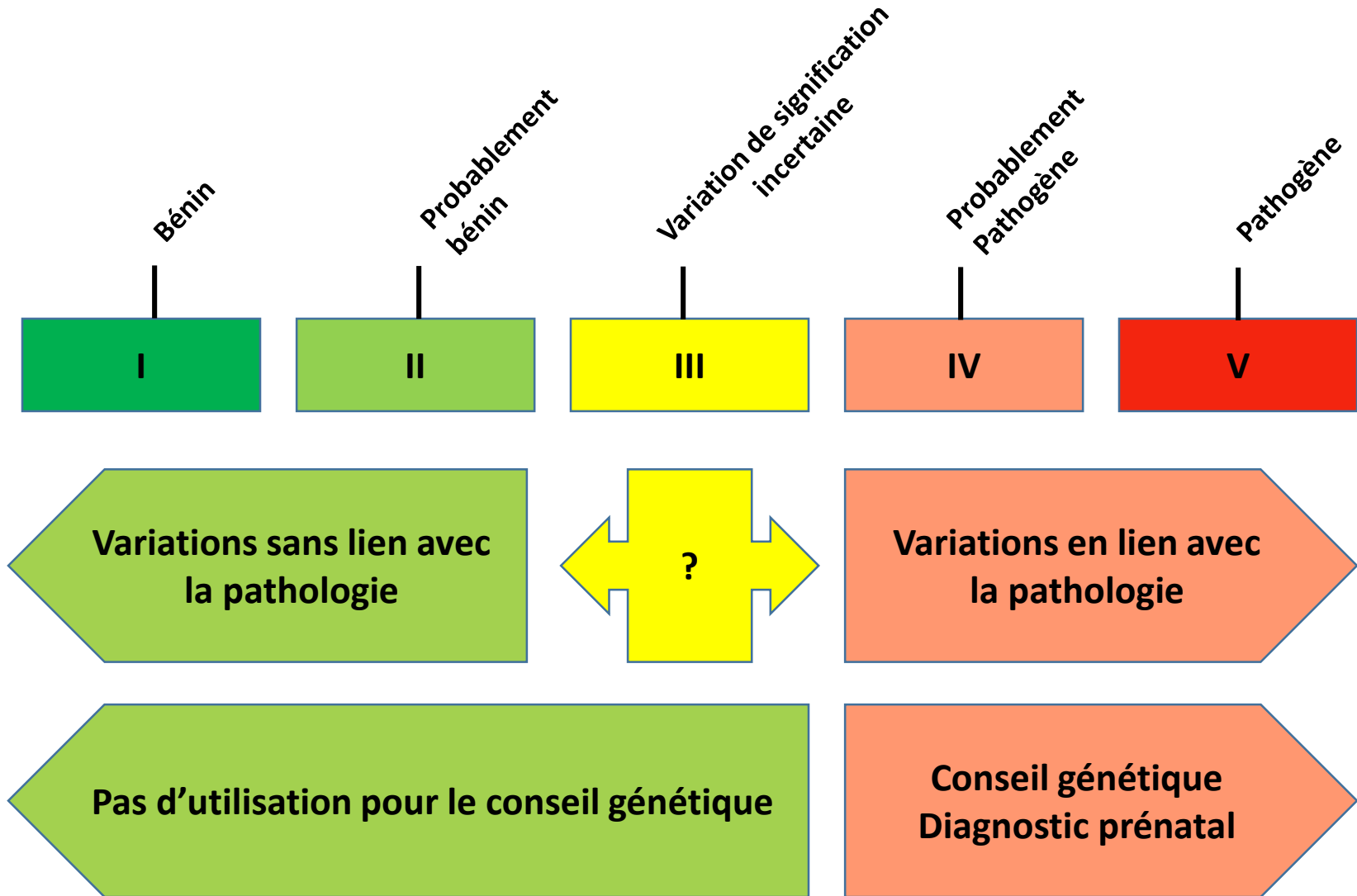
Published in final edited form as:
Genet Med. 2015 May ; 17(5): 405–424. doi:10.1038/gim.2015.30.

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

Définit des règles d'interprétation pour toutes les variations:

- Quels critères prendre en compte ?
- Quelle « force » pour chaque critère ?
- Comment associer les critères pour conclure sur une classification ?

ACMG : Classification en 5 classes



Exemple d'interprétation n°1



- 5 ans
- trouble du neurodéveloppement
- malformation des mains

Détection d'une variation dans *MYT1L* :

c.2400G>A, p.(Gln800=)

Présente en population générale : 3,88%

Bénigne poids fort « BS1 »

Prédite pour ne pas avoir d'impact sur le gène *MYT1L*

Bénigne poids léger « BP7 »

Considérée comme bénigne dans une base de données collaborative « Clinvar »

Bénigne poids léger « BP6 »

Héritée du père asymptomatique

Bénigne non coté

Le phénotype n'est pas très évocateur du syndrome associé à *MYT1L*

Bénigne non coté

Conclusion = classe 1 : variation bénigne

Transcript: (MYT1L) NM_001329844.2 Local Variant Database: variants_labogenmol

Annotation Epissage Occurrences Historique du variant Rapport

Caractéristiques du variant

Niveau Génomique
 Version du génome : GRCh37
 Chromosome : Chr2 (p25.3)
 gADN : g.1893133C>T
 Type : Substitution

Niveau du Transcript
 cADN : NM_001329844.2(MYT1L):c.2400G>A
 Position : Exon 17

Niveau des protéines
 Coding Effect: Synonymous
 pNomen: p.(Gln800=)
 Compare AA:

[Voir les prédictions dans la fenêtre d'épissage](#)

Outils Externes

Classe de pathogénicité

Standards ACMG et guidelines
 ■BA1 ■BP4 ■BP6
Suggested ACMG classification: Benign

Classe de pathogénicité définie par l'utilisateur
 Classification : 0-Unclassified
 La classe de pathogénicité n'est PAS suggérée automatiquement

Prédictions de variants Missense

Notes

Bases de données externes

dbSNP (v151)
 rsId: rs75247762
 Minor Allele: T
 Minor Allele Freq. 6.40974 %
 Nombre: 321
 Ancestral Allele: C
 Clinical signif.:
 Validated: Oui ⓘ

1000 Genomes (2020-06-30)
 All: 6.40974%
 EAS: 19.94%
 EUR: 4.57%
 AFR: 0.15%
 AMR: 5.04%
 SAS: 3.78%

HGVD (v2.30 - Aug. 2017)
 Filter: PASS
 MAF: 0
 Ref/Ref: 816
 Ref/Alt: 343
 Alt/Alt: 49

Danish2k (2013)
 MAF: 9.5674300 %
 Ref/Ref: 1788
 Ref/Alt: 166
 Alt/Alt: 11

GoNL (v2013-10-05)
 Filter: PASS
 Alt allele count: 65
 Total alleles count: 998
 Allele Frequency: 6.50%

gnomAD (v2.1.1)

	Allele Ref. Frequency (count)	Allele Alt. Frequency (count)	Ref./Ref. Frequency (count)	Alt./Ref. Frequency (count)	Alt./Alt. Frequency (count)	FAF 95 Frequency	FAF 99 Frequency
All	94.256% (264509)	5.7439% (16119)	89.004% (124885)	10.504% (14739)	0.49175% (690)	N/A	N/A
African	99.037% (23959)	0.96313% (233)	98.09% (11865)	1.8932% (229)	0.016534% (2)	N/A	N/A

ESP (v0.0.30)

	Allele Ref. Frequency % (count)	Allele Alt. Frequency % (count)	Ref./Ref. Frequency % (count)	Alt./Ref. Frequency % (count)	Alt./Alt. Frequency % (count)
All	96.124% (11927)	3.88% (481)	92.5% (5738)	7.27% (451)	0.242% (15)
European American	94.711% (7897)	5.29% (441)	89.8% (3743)	9.86% (411)	0.36% (15)
African American	99.017% (4030)	0.983% (40)	98% (1995)	1.97% (40)	0% (0)

Afficher dans un nouvel onglet

Enregistrer Exporter Annuler Supprimer

Exemple d'interprétation n°2



- 5 ans
- trouble du neurodéveloppement
- hyperphagie

Détection d'une variation dans *MYT1L* :

c.2437G>T, p.(Glu813*)

Absente en population générale :

Pathogène poids moyen « PM2 »

Variation « tronquante » (effet fort sur le gène *MYT1L*) :

Pathogène poids très fort « PVS1 »

Absente chez les deux parents = survenue *de novo* :

Pathogène poids fort « PS2 »

Phénotype très évocateur du syndrome associé à *MYT1L* :

Pathogène non coté

Conclusion = classe 5 : variation pathogène

Transcript: (MYT1L) NM_001329844.2 Local Variant Database: variants_labogenmol

Annotation Epissage Occurrences Historique du variant Rapport

Caractéristiques du variant

Niveau Génomique

Version du génome : GRCh37
Chromosome : Chr2 (p25.3)
gADN: g.1893096C>A
Type: Substitution

Niveau du Transcript

cADN : NM_001329844.2(MYT1L):c.2437G>T
Position: Exon 17

Niveau des protéines

Coding Effect: Nonsense
pNomen: p.(Glu813*)
Compare AA: %
Voir les prédictions dans la fenêtre d'épissage

Outils Externes

VariantValidator Mutalyzer

Classe de pathogénicité

Standards ACMG et guidelines

PM2
Suggested ACMG classification: Uncertain Significance

Voir les détails

Classe de pathogénicité définie par l'utilisateur

Classification : 0-Unclassified
La classe de pathogénicité n'est PAS suggérée automatiquement

Prédictions de variants Missense

Notes

Bases de données externes

dbSNP (v151)

rsId: Non référencé
Minor Allele:
Minor Allele Freq:
Nombre:
Ancestral Allele:
Clinical signif.:
Validated:

1000 Genomes (2020-06-30)

All:
EAS:
EUR:
AFR:
AMR:
SAS:

HGVD (v2.30 - Aug. 2017)

Filter:
MAF:
Ref/Ref:
Ref/Alt:
Alt/Alt:

Danish2k (2013)

MAF:
Ref/Ref:
Ref/Alt:
Alt/Alt

GoNL (v2013-10-05)

Filter:
Alt allele count:
Total alleles count:
Allele Frequency:

gnomAD (v2.1.1)

Génome Exome

Filter:

ESP (v0.0.30)

Afficher dans un nouvel onglet

Enregistrer Exporter Annuler Supprimer

Exemple d'interprétation

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

ID	Gene	BaseChange	AAChange	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

- Plusieurs variants dans des gènes du phénotype investigué
L'identification d'un variant ne signifie pas qu'il est causal
- Chacun est porteur de variations pathogènes
Notion de donnée incidente cf cours 4

Compte-rendu d'analyse génétique

PRELEVEMENT :

Prescription SPICE : 203AD1

Date de prélèvement de : 04/10/2022

Type d'échantillon primaire : Sang total

Date de réception : 05/10/2022

Séquençage de génome constitutionnel

INDICATION : Syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle

MÉTHODE : analyse réalisée en Trio, détail de la méthode analytique en annexe

RÉSULTATS :

Variant(s) nucléotidique(s) : SNV et delins <50pb

Palier	Gene	Nomenclature HGVS	Zygotie	Transmission	Classification
1	SETD5	chr3(GRCh38):g.9448602dup NM_001080517.3:c.2318dup p.(Asp774*)	Hétérozygote VAF : 0.41	<i>de novo</i>	Pathogène

Indices de qualité : Profondeur moyenne: 49.8X [≥ 30X] ; % du génome ≥ 20X: 96.3% [≥90%]

INTERPRÉTATION : L'analyse des données de génome montre la présence d'une variation non-sens survenue de novo dans le gène SETD5. Cette variation est absente en population générale. Elle n'a jamais été décrite chez des patients. Les variations pathogènes du gène SETD5 sont responsables d'un syndrome de transmission autosomique dominante (OMIM #615761), dont les caractéristiques cliniques sont compatibles avec la présentation de cette patiente. Ces éléments nous permettent de considérer cette variation comme pathogène (classe 5).

CONCLUSION : La cause de l'anomalie du développement a pu être identifiée. Ce résultat conduit à proposer un conseil génétique dans cette famille.

- Variants pathogènes sans lien avec le diagnostic primaire
 - Variants hétérozygotes pour des maladies récessives
 - Statut de conductrice lié à l'X
 - Maladie dominante à révélation adulte
 - Prédilection aux cancers
 - Maladies cardiovasculaires
 - Maladies neurologiques adultes
- Pharmacogénétique
 - Susceptibilité à des effets aderses pharmacologiques
- Fausse paternité
- Consanguinité non connue

Données incidentes versus données secondaires

Données incidentes

On identifie par hasard une variation pathogène

Potentiellement médicalement pertinente pour le patient ou sa famille

Discussion avec le prescripteur et rendu en fonction du souhait de la famille

Données secondaires

Action du biologiste qui recherche pro-activement des variations potentiellement médicalement pertinentes dans les données générées

Attitude américaine

Liste de 73 gènes « actionnables » (dépistage, prévention)

CF partie « éthique »

Un exemple de démarche clinique

- ▶ Dr Anne-Marie GUERROT
- ▶ Dr Juliette COURSIMAULT

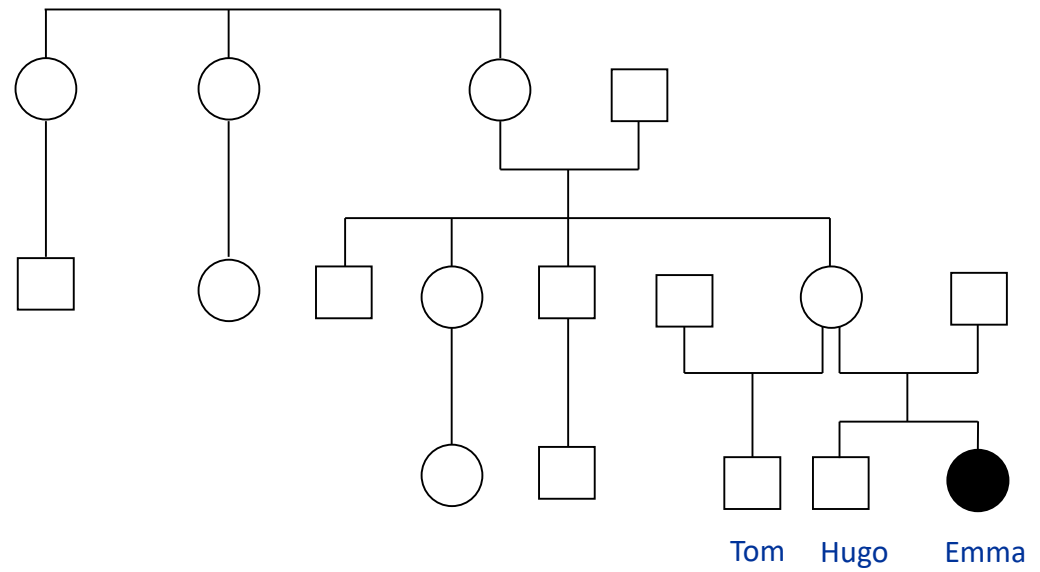
Emma. 5 ans



- Hospitalisée en pédiatrie pour crise d'asthme
 - Vous êtes interpellé par ses antécédents:
 - Décalage des acquisitions psychomotrices
 - Marche à 26 mois
 - Retard de langage avec des phrases courtes
 - Epilepsie
 - Trouble du spectre de l'autisme
 - Des particularités morphologiques

Interrogatoire

- **Les antécédents familiaux**
 - Consanguinité ? Non



Interrogatoire

- **La grossesse**
 - Echographies normales en dehors d'une langue protruse
 - Pas de traitement, pas d'infection rapportée
- **Période néonatale**
 - Hypotonie
 - Mensurations dans les normes (3550g, 49cm, 35,5cm)
 - Alimentation et sommeil corrects

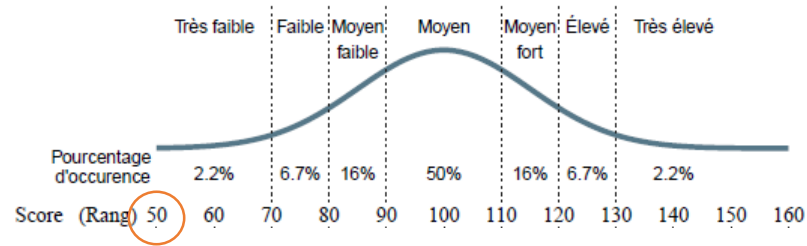


Interrogatoire

- **Le développement psychomoteur**
 - Moteur
 - Hypotonie
 - Tenue Assise : 12 mois
 - Marche : 26 mois
 - Langage
 - Premiers mots : 2 ans
 - Phrases : 3 ans 1/2, après l'entrée en maternelle
 - Phrases simples et courtes, utilise des pictogrammes
 - Cognition
 - Comprend les ordres simples de la vie quotidienne
 - Ne sait pas s'habiller seule
 - Ne sait pas se repérer dans le temps

Interrogatoire

- Test de QI – WPPSI-IV (enfants de moins de 6 ans)
 - Quotient intellectuel total : **50**



Déficience intellectuelle légère QI : entre 50-55 et 70-75

Déficience intellectuelle modérée QI : entre 35-40 et 50-55

Déficience intellectuelle sévère QI : entre 20-25 et 35-40

Déficience intellectuelle profonde QI < 20-25

Interrogatoire

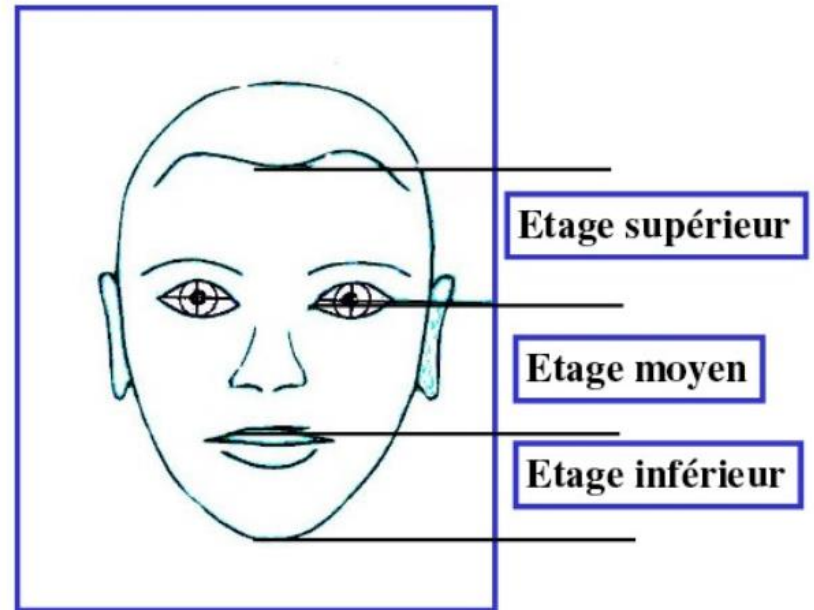
- **Troubles du comportement**
 - Trouble du spectre de l'autisme
 - Anxiété
 - Troubles du sommeil : réveils nocturnes
- **Epilepsie**
 - Tonico-clonique généralisée depuis l'âge de 3 ans
 - EEG anormal
 - Traitement : Micropakine
- **Alimentation**
 - Mange vite, surpoids

Interrogatoire

- **Scolarité**
 - Redouble son CP
 - Aide AVS à l'école, projet institut médico éducatif IME
- **Prise en charge paramédicale**
 - Orthophonie
 - Psychomotricité
 - Kiné

Examen clinique

- **Dysmorphie**



Examen clinique

- **Dysmorphie**

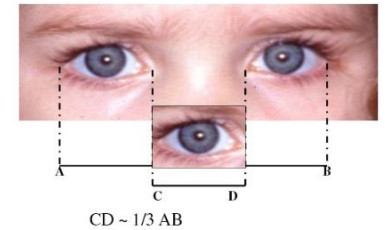


- Périmètre crânien : M

- Synophrys



- Hypertélorisme



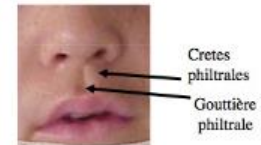
Orientation normale

Examen clinique

- **Dysmorphie**



- Nez court
- Narines antéversées
- Philtrum lisse



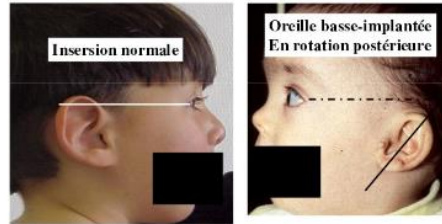
- Lèvre supérieure en tente



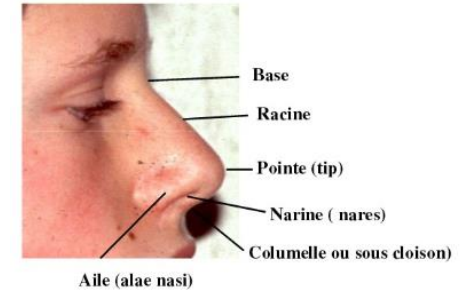
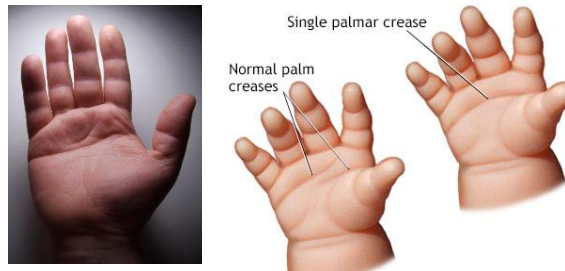
Examen clinique

- **Dysmorphie**

- Oreilles



- Mains et pieds : **brachydactylie et PPTU**



Bilan paraclinique

- **Atteintes d'organes ?**
 - Une IRM cérébrale : hypoplasie du corps calleux
 - Un audiogramme : normal
 - Une échographie cardiaque : coarctation de l'aorte
 - Une échographie rénale : hydronéphrose (dilatation pyélocalicelle)

Consultation de génétique

- Au total

- Enfant de 6 ans
 - Parents asymptomatiques, non apparentés
 - Oncle déficient intellectuel

- **Anténatal : langue protruse**
- **Déficiência intellectuelle modérée**
- **Trouble du comportement de type TSA**
- **Troubles du sommeil**
- **Epilepsie généralisée**
- **Dysmorphie**
- **Brachydactylie, PPTU**
- **IRMc anormale : hypoplasie Cc**
- **Coarctation de l'aorte**
- **Hydronéphrose**



Consultation de génétique

- **Au total**

- **Enfant de 6 ans**
 - Parents asymptomatiques, non apparentés
 - Oncle déficient intellectuel

- **Anténatal : langue protruse**
- **Déficiência intellectuelle modérée**
- **Trouble du comportement de type TSA**
- **Troubles du sommeil**
- **Epilepsie généralisée**
- **Dysmorphie**
- **Brachydactylie, PPTU**
- **IRMc anormale : hypoplasie Cc**
- **Coarctation de l'aorte**
- **Hydronéphrose**

Hypothèse ???

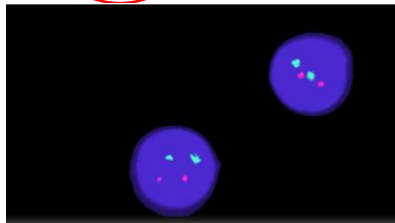
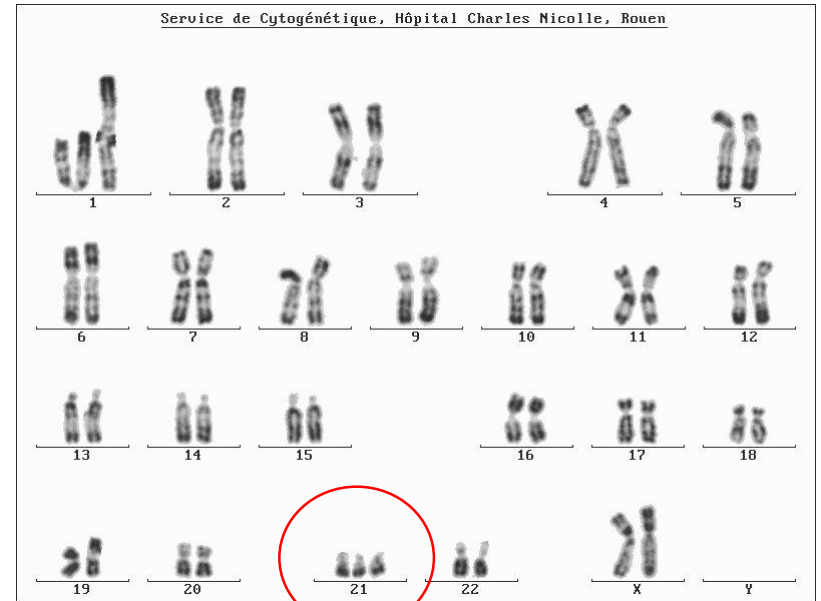


Hypothèses syndromiques ?

- Trisomie 21

Réalisation du caryotype sanguin chez Emma

Emma



Comment poursuivre les explorations ?

- Hypothèse diagnostique ?
- Pas d'hypothèse ?

Comment poursuivre les explorations ?

- Hypothèse diagnostique ?
- Pas d'hypothèse ?

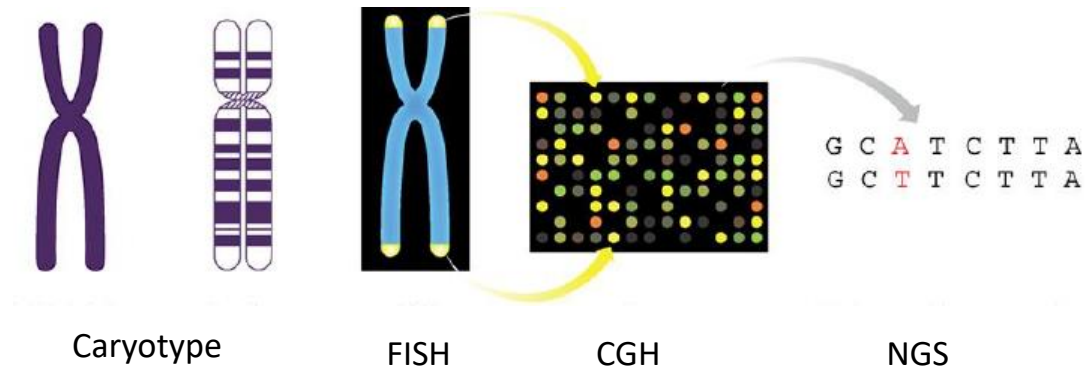
Bilan classique chez un individu avec déficience intellectuelle

- Recherche systématique de syndrome de l'X Fragile
- Etude chromosomique fine par CGH array
- Bilan métabolique de base
- Si bilan de 1ère ligne normal: analyse NGS - panel/ exome/ génome

Résultats chez Emma

- X Fragile : normal
- CGH array : équilibrée
- Bilan métabolique : normal

Poursuite des explorations ?



Détection des variations ponctuelles : séquençage

Chez le patient : Séquençage Haut débit = NGS

Plusieurs noms :

- Séquençage **haut débit**
- Séquençage **NGS**
 - Next generation sequencing
- Séquençage **massivement parallèle**

Plusieurs protocoles :

- **Panel** = liste de gènes
- **Exome** = tous les gènes
- **Génome** = tous le génome

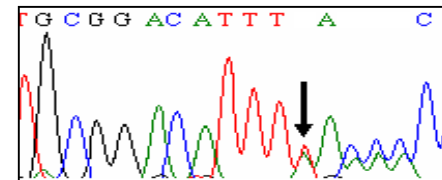
Objectif :

- **Lire base à base** la séquence pour détecter les **variations présentes**
- Puis **interprétation** des variations



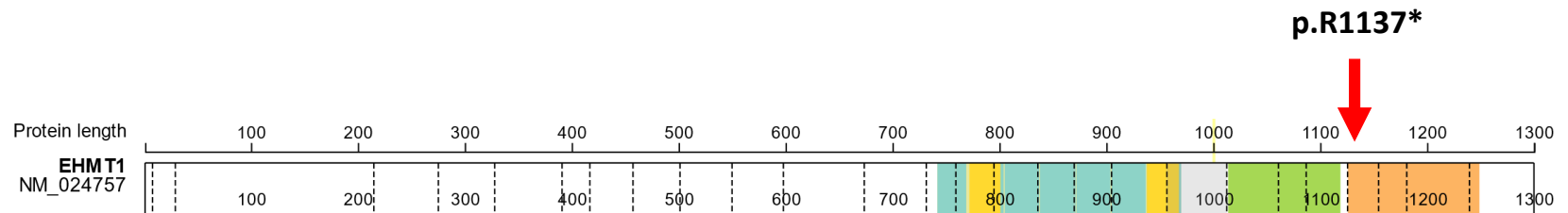
Dans la famille : Séquençage Sanger

- Méthode **ciblée**
- Objectif : **déterminer si un apparenté est porteur** de la variation trouvée chez le patient
- Exemple : **parents d'un enfant avec variation identifiée en exome**



Résultat de l'analyse de l'exome chez Emma

- Mutation nonsense dans le gene ***EHMT1***
- c.3409C>T, dans l'exon 24
- prédite pour entrainer l'apparition d'un **codon stop prématuré (p.R1137*)**



EHMT1, syndrome de Kleefstra

- Pathologie de transmission **autosomique dominante**
- Impactée par des **mutations ponctuelles ou de délétions 9q34.3**
- Si **délétion** d'une partie ou de la totalité du gène : **visible en CGH array**
- Pathologie décrite en **2006 par le Pr Kleefstra**

Loss-of-Function Mutations in *Euchromatin Histone Methyl Transferase 1* (*EHMT1*) Cause the 9q34 Subtelomeric Deletion Syndrome

[Tjitske Kleefstra](#), [Han G. Brunner](#), [Jeanne Amiel](#), [Astrid R. Oudakker](#), [Willy M. Nillesen](#), [Alex Magee](#), [David Geneviève](#),



Bibliographie

Molecular
Syndromology

Mol Syndromol 2011;2:202-212
DOI: 10.1159/000335648

Published online: January 24, 2012

Update on Kleefstra Syndrome

M.H. Willemsen^a A.T. Vulto-van Silfhout^a W.M. Nillesen^a W.M. Wissink-Lindhout^a
H. van Bokhoven^a N. Philip^b E.M. Berry-Kravis^c U. Kini^d C.M.A. van Ravenswaaij-Arts^e

> PLoS Genet. 2017 Oct 25;13(10):e1006864. doi: 10.1371/journal.pgen.1006864.
eCollection 2017 Oct.

Functional convergence of histone methyltransferases EHMT1 and KMT2C involved in intellectual disability and autism spectrum disorder

Tom S Koemans^{1 2 3}, Tjitske Kleefstra^{1 3}, Melissa C Chubak⁴, Max H Stone^{4 5},
Margot R F Reijnders^{1 3}, Sonja de Munnik^{1 3}, Marjolein H Willemsen^{1 3}, Michaela Fenckova^{1 3},
Connie T R M Stumpel⁶, Levinus A Bok⁷, Margarita Sifuentes Saenz⁸, Kyna A Byerly⁹,
Linda B Baughn⁹, Alexander P A Stegmann⁶, Rolph Pfundt^{1 3}, Huiqing Zhou^{1 2 10},
Hans van Bokhoven^{1 3}, Annette Schenck^{1 3}, Jamie M Kramer^{4 5 11}

> Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1773-1781.

Pulmonary hypertension in microdeletion-associated Kleefstra syndrome

Volkan Okur¹, Shannon Nees¹, Wendy K Chung^{1 2}, Usha Krishnan¹



Kleefstra Syndrome

Synonyms: 9q34.3 Microdeletion Syndrome, 9qSTDS, 9q Subtelomeric Deletion Syndrome

Tjitske Kleefstra, MD, PhD¹ and Nicole de Leeuw, PhD¹
Created: October 5, 2010; Updated: March 21, 2019.

Phénotype du syndrome de Kleefstra

- **Déficience** intellectuelle **modérée à sévère**
- Retard de **langage** sévère
- **Hypotonie** avec retard moteur

- Troubles **visuels**
- **Surdité** (de perception ou de transmission)
- **Malformations** cérébrales non spécifiques, cardiaques, rénales, génitales
- Infections respiratoires
- **Epilepsie**
- **Autisme**, troubles psychiatriques (après puberté)

- **Dysmorphie** (diagnostic différentiel de la Trisomie 21)

Une dysmorphie reconnaissable



DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE : POUR QUOI FAIRE ?

Répondre aux questions posées en consultation par les parents :

★ **La cause**

« Pourquoi notre enfant a-t-il ces difficultés? »

★ **Le pronostic**

« Y-a-t-il des complications à dépister? Arrivera-t-il à marcher, parler, apprendre un métier ? Risque-t-il de régresser ou continuera-t-il à faire des progrès ? »

★ **Le programme médico-éducatif**

« Que faire pour l'aider à progresser et quelle école lui est la plus adaptée ? »

★ **Le risque de récurrence dans la famille**

« Quel est le risque d'avoir un autre enfant avec cette pathologie? »

« Y-a-t-il un risque pour sa propre descendance? »