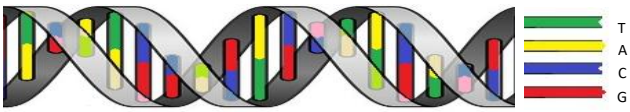
INFORMATION CONCERNANT LES TESTS GÉNOMIQUES

QU'EST-CE QU'UN GENE, UN GENOME ET UN EXOME?

Chaque être humain est constitué de millions de cellules. Chacune de nos cellules contient de l'information génétique. L'information génétique est nécessaire pour guider le développement du bébé dans le ventre de sa mère, pour permettre à chaque partie du corps de bien fonctionner. L'information génétique nous est transmise par nos parents, et nous allons transmettre cette information à nos enfants.

L'information génétique est constituée d' ADN.



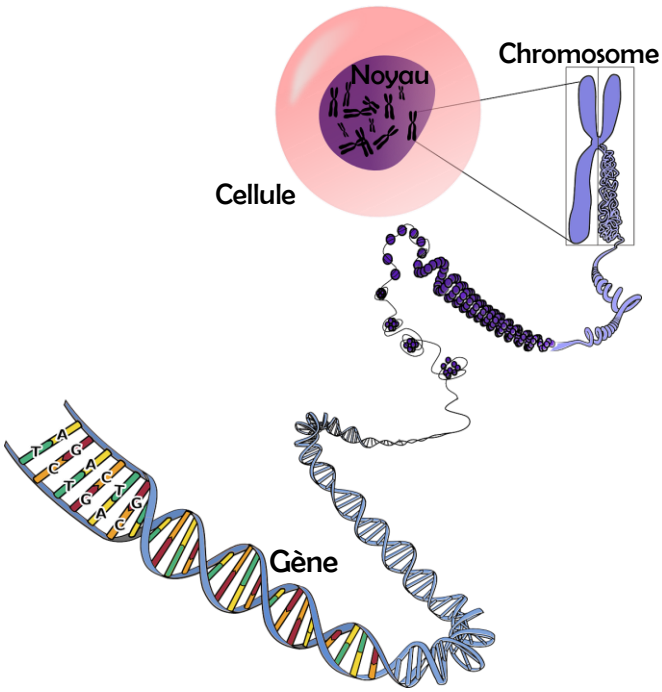
L'ADN est une longue molécule, composée de quatre différents types de blocs de construction appelés nucléotides (l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T)). C'est l'ordre de ces 4 bases qui constitue l'information génétique.

Différents noms sont donnés à différents aspects ou parties de notre ADN:

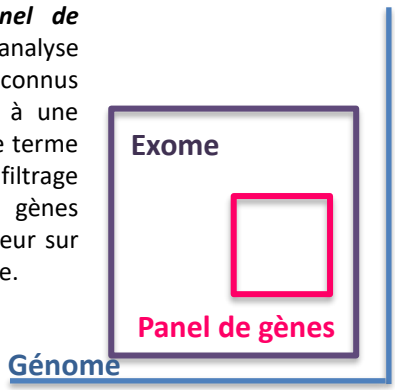
Génome est le nom donné à l'ensemble du contenu de l'ADN dans le noyau de chaque cellule. Nous avons deux copies du génome, (une reçue de notre mère, l'autre de notre père). Chaque copie est faite de 3 milliards de lettres A, G, C ou T.

Gène est le nom donné des petits fragments du génome, qui contiennent l'information pour construire des "protéines". Les protéines sont des composants de notre corps, mais aussi des messagers que notre organisme utilise pour communiquer d'un organe à l'autre ou d'une cellule à l'autre à l'intérieur d'un organe (par exemple dans le cerveau) ou pour guider le développement du fœtus. Les gènes sont composés d'exons (qui contiennent les informations essentielles pour construire les protéines) et d'introns (qui ne font pas partie des protéines). Nous avons environ 20 000 gènes dans notre génome.

Exome est le nom donné à la partie de notre génome, composé de tous les exons de nos 20 000 gènes. Bien que l'exome ne représente que 1% du génome humain, il est le siège de 85% des mutations à l'origine des maladies génétiques.



L'analyse ***d'un panel de gènes*** est une analyse "ciblée" des gènes connus pour être associés à une certaine maladie. Le terme ***in-silico*** signifie le filtrage d'une liste de gènes décidés par ordinateur sur les données d'exome.



Chromosome est le nom donné à l'ADN quand il est enroulé sous forme de petits «bâtonnets» visibles au microscope. Nous avons 2 paires de 23 chromosomes (donc 46 au total). Nous recevons 23 chromosomes de notre mère, et 23 chromosomes de notre père. Deux des 46 chromosomes sont spéciaux, le chromosome X et Y, parce qu'ils déterminent si nous sommes un garçon (XY) ou une fille (XX).

Mitochondries elles peuvent être considérées comme les centrales énergétiques des cellules. Les mitochondries ont leur propre ADN, qui est d'environ 16 500 bases, et donc beaucoup plus petit que le génome ou l'exome. Néanmoins, des erreurs dans l'ADN mitochondrial peuvent donner lieu à des maladies complexes, qui peuvent varier, atteignant entre autres, le muscle, le foie, ou le cerveau.

QUELS TYPES D'ANOMALIES GÉNÉTIQUES EXISTENT ?

Notre ADN génomique et mitochondrial contient des variations, qui déterminent l'apparence (ou « phénotype ») d'une personne (par exemple la couleur des yeux et des cheveux), mais aussi la sensibilité à certaines maladies, certains médicaments, ou si elle est atteinte ou porteuse d'une maladie génétique.

Différents types d'anomalies peuvent être identifiées :

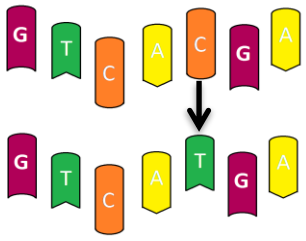
Une ou quelques-unes des lettres A, G,C ou T peuvent être transformées par une/d'autres lettre(s): on appelle cela une ***« mutation ponctuelle ».***

Un morceau plus ou moins grand peut disparaître : on appelle cela une ***« délétion »*** , ou être répété: on appelle cela une ***« duplication ».***

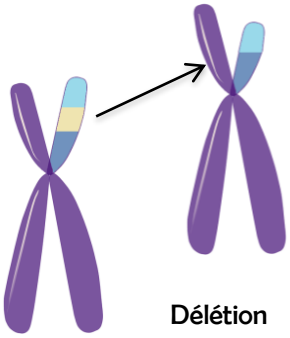
Un morceau plus ou moins grand peut se déplacer à un mauvais endroit : on appelle cela une ***« insertion »,*** ou se retourner dans un chromosome : on appelle cela une ***« inversion »***.

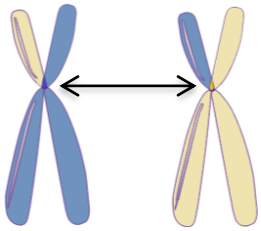
Un morceau plus ou moins grand peut s'échanger entre deux chromosomes différents on appelle cela une ***« translocation »***.

Des petits morceaux peuvent être répétés un nombre anormal de fois : on appelle cela une « maladie due à des ***répétitions*** ».



Mutation

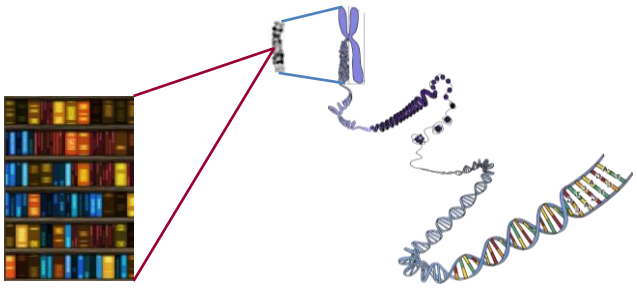

Délétion


Translocation

COMMENT EXPLORER NOTRE ADN GENOMIQUE OU MITOCHONDRIAL?

Différentes techniques ont été développées et sont en mesure de détecter certaines anomalies, mais aucune technique ne peut les trouver toutes.

***Hybridation génomique comparative* (CGH array):** elle permet la comparaison de petits fragments chromosomiques du patient avec ceux d'une personne de contrôle. Elle peut identifier des variations dans la «quantité» de l'ADN, telles que des **délétions** ou des **duplications**, d'au moins une certaine taille, appelés variants structurels (SV). Ces SVs peuvent avoir des conséquences différentes. Certains sont fréquents et inoffensifs (appelés variants du nombre de copie ou CNVs), d'autres peuvent être responsables de maladies génétiques, causer des malformations et/ou des problèmes intellectuels. Certains SVs peuvent favoriser l'apparition de difficultés d'apprentissage ou des problèmes intellectuels, mais pas chez tous les individus qui les portent, et peuvent être hérités d'un parent normal. La plupart sont encore de signification inconnue. La CGH array ne peut pas détecter des changements de bases ou d'ordre des bases (c.à.d., des fautes d'orthographe de notre molécule d'ADN).

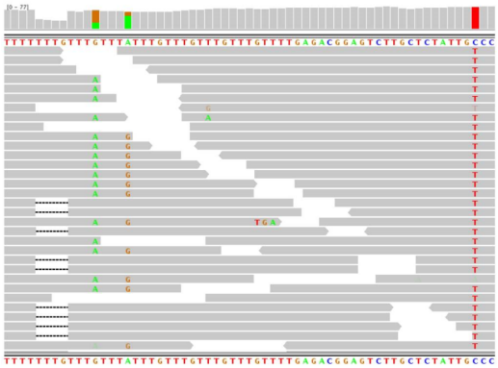


Si l'ensemble du génome était représenté par une étagère pleine de livres, la CGH array pourrait dire si un livre (ou parfois même une partie de livre) est manquant, ou si un livre est doublé. Il ne pourra pas dire si un livre, une page ou un mot est au mauvais endroit, ou si elle contient des fautes d'orthographe.

Micropuce de polymorphismes nucléotidiques (SNP array): Cette méthode peut identifier des délétions ou des duplications comme la CGH array, mais, comme elle est basée sur une autre technologie, qui consiste à détecter beaucoup de variations d'un seul nucléotide A, T, G, C (appelées SNP), fréquemment trouvés dans la population, il peut aussi retracer la transmission des petits fragments chromosomiques dans une famille («étude de liaison génétique »).

Analyse ciblée d'un gène: Lorsque l'on sait qu'une maladie spécifique est (souvent) causée par des mutations dans un certain gène, ce gène peut être séquencé et analysé en premier lieu. *Dans l'allégorie de la bibliothèque, une analyse d'un seul gène consisterait à lire les chapitres d'un seul livre afin d'en vérifier l'orthographe.*

Séquençage massif en parallèle: Egalement appelé Séquençage de Nouvelle Génération, NGS, il permet d'étudier non plus un seul gène à la fois, mais de nombreux gènes en même temps. Ceci est utile lorsque plusieurs gènes différents pourraient être responsables d'une même affection.



Dans ce cas, la technologie MPS accélère considérablement le diagnostic génétique. Le MPS peut regarder à la fois un ensemble de gènes (ce qu'on appelle un « panel de gènes »), ou tous les gènes codant pour des protéines (l'exome), ou même tout le génome (séquençage du génome entier, WGS).
Des outils bio-informatiques sont nécessaires pour analyser l'énorme quantité d'information produite par ce genre de test. *Dans l'allégorie de la bibliothèque, le MPS consisterait à lire, en même temps, tous les chapitres d'un ensemble de livres (panel) ou de tous les livres (exome, génome).*

Analyse fonctionnelle: Ce type d'analyse ne fait pas partie des procédures de routine en laboratoire. Pourtant, il pourrait être nécessaire d'analyser les conséquences des variations qui sont identifiées. Ceci n'est possible que dans le cadre de projets de recherche dédiés. Cela peut se faire de plusieurs façons et peut prendre des années.

A QUEL RESULTAT PEUT-ON S'ATTENDRE ?

Le résultat est **normal** : cela n'élimine pas complètement la possibilité d'une maladie génétique.
Une ou plusieurs anomalies sont constatées, qui **expliquent** vos problèmes.
Une ou plusieurs anomalies sont constatées, qui **pourraient expliquer** vos problèmes, mais la confirmation de leur implication nécessite des investigations supplémentaires, ou la recherche de l'anomalie chez d'autres membres de la famille.
Il peut aussi arriver qu'une anomalie soit identifiée dans un gène, qui ne soit pas liée à vos problèmes, mais qui peut provoquer une autre maladie. Ces **découvertes fortuites ou secondaires** vous seront communiquées, si vous avez marqué votre accord préalable (voir consentement éclairé), et si il y a un avantage médical avéré à vous en faire part (par exemple, lorsqu'un suivi médical préventif peut être réalisé et est utile).

COMMENT SONT PRIS EN CHARGE VOS RESULTATS?

Vos résultats génétiques seront interprétés par des personnes spécialisées dans le laboratoire (techniciens, biologistes, médecins). Ces résultats vous seront ensuite transmis par votre propre médecin, et/ou en consultation de conseil génétique. L'utilisation des nouvelles technologies de séquençage (MPS) permet d'identifier des centaines ou des milliers de variations chez chaque individu. Comme il est difficile de savoir lesquelles sont inoffensives et lesquelles causent des maladies, les scientifiques du monde entier reconnaissent la nécessité de partager les données génomiques et phénotypiques afin d'améliorer nos connaissances sur ces variations, parfois très rares, et leur impact sur la santé. De nombreuses maladies génétiques sont causées par une altération sévère dans un seul gène (maladie « monogénique »). D'autres conditions dépendent de l'accumulation de plusieurs variants dans des gènes différents (affection « oligogénique »). L'accumulation et le partage des données génomiques permettent d'élargir notre compréhension des mécanismes de survenue des maladies, en comparant beaucoup de variations chez beaucoup d'individus. Vous serez invité(s), en signant le document de consentement éclairé, à décider si vous acceptez ou non que vos résultats soient partagés de cette manière. Soyez assurés que vos données seront pseudonymisées, et partagées dans le cadre de collaborations et/ou de projets de recherche soumis à l'approbation des comités éthiques pertinents.

QUELLES SONT LES LIMITES ET LES RISQUES?

Du fait de la complexité technologique, et de l'analyse bio-informatique des tests non ciblés de type MPS ou CGH array, ceux-ci ont leurs limites: ainsi, toutes les variations génétiques ne sont pas forcément identifiées, et leur signification clinique potentiellement difficile à établir. Ces technologies permettent dans une proportion des cas de mettre en évidence une variation pathologique à l'origine de l'affection qui a motivé le test, mais ne peuvent garantir que *toutes* les affections génétiques ont été exclues. Sachez que ces tests peuvent aussi entraîner des découvertes fortuites (non liées à la maladie). Vous pouvez décider d'en être informé ou non (voir le consentement éclairé).

COMMENT COMMUNIQUONS-NOUS LES RESULTATS?

Une fois que les résultats sont disponibles, vous serez invité(s) à une consultation de conseil génétique afin de discuter des résultats des tests et de leur impact possible sur votre vie et celle de votre famille.

DE QUOI AVONS-NOUS BESOIN?

Pour réaliser un CGH ou un SNP array, ou un séquençage MPS (par exemple, un exome), nous avons besoin au minimum des éléments suivants :

- Un échantillon de sang (tube de 10 ml de sang sur EDTA), de vous-même et de vos proches préférentiellement du 1er degré (par exemple les parents et/ou des frères et sœurs).
- Que vous/vos parents consentiez à l'analyse, et signiez le consentement éclairé.

Pour valider certains résultats en clinique ou dans le cadre de recherche, d'autres examens, ou d'autres échantillons , tels qu'un autre échantillon de sang, un frottis buccal ou une biopsie (peau, muscle), pourront être demandés plus tard, avec votre consentement (et/ou celui de votre des parents si vous êtes mineur).

QUEL EST LE COUT?

Les tests explorant le génome entier sont chers. Toutefois, certains de ces tests et le conseil génétique sont remboursés par le système national de soins de santé (pour la Belgique INAMI/RIZIV) de telle manière que seule une participation très limitée vous sera demandée. Les dépenses liées au séquençage du génome entier, effectués dans un cadre de recherche seront prises en charge par les subventions de recherche de l'investigateur.

QUEL SUIVI EST POSSIBLE?

La génétique est un domaine en évolution rapide, avec de nouvelles découvertes régulières sur la fonction des gènes et des protéines, ainsi que l'impact de variants/mutations spécifiques. Dans l'éventualité où les premiers résultats n'étaient pas concluants, il est possible que nous ré-analysions les données, à un stade ultérieur, dans un contexte scientifique, notamment au vu de l'évolution des données disponibles.

QUESTIONS?

Voulez-vous recevoir des informations supplémentaires sur les tests du génome entier après avoir lu cette brochure d'information? Vous n'êtes pas rassurés quant au consentement éclairé ou quant à l'utilisation des résultats de vos tests? Vous souhaitez simplement échanger des opinions ou des idées? Vous êtes les bienvenus pour discuter de vos questions avec votre médecin traitant ou pouvez prendre rendez-vous à la consultation de génétique pour en discuter avec votre généticien.

CONTACT:

Ce document d'information a été crée conjointement par les Centres de Génétique de l'ULB et de la VUB, et l'Institut De Duve à l'UCL. La présente version a été approuvé par les Comités d'Ethiques de l'Hôpital Erasme et de l'HUDERF en 2016