ULB UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

INFORMATION CONCERNANT LES TESTS GÉNOMIQUES

ULB Center of Human Genetics

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

Chaque être humain est constitué de plein de petites parties que nous appelons des "cellules". Chacune de nos cellules contient de **l'information génétique**. Nous recevons une copie de cette information de notre mère et l'autre de notre père, dès le début de notre vie dans le ventre de notre mère. Et nous allons donner la moitié de notre information génétique à nos enfants.

L'information génétique est nécessaire pour guider le développement de l'enfant dans le ventre de sa mère et pour permettre à chaque partie du corps de bien fonctionner, tout au long de la vie.
L'information génétique est constituée d' **ADN**.

L'ADN est une longue molécule, composée de quatre différents blocs de construction appelés nucléotides (l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T)). C'est comme si notre ADN était un gros livre composé de seulement 4 lettres différentes : A, G,C, et T. **C'est l'ordre de ces 4 lettres qui constitue *l'information génétique*.**

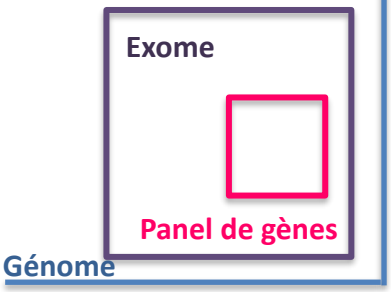
Différents noms sont donnés aux différents aspects ou parties de **notre ADN**, et votre médecin peut utiliser l'un ou les autres noms suivant ce qu'il souhaite expliquer.

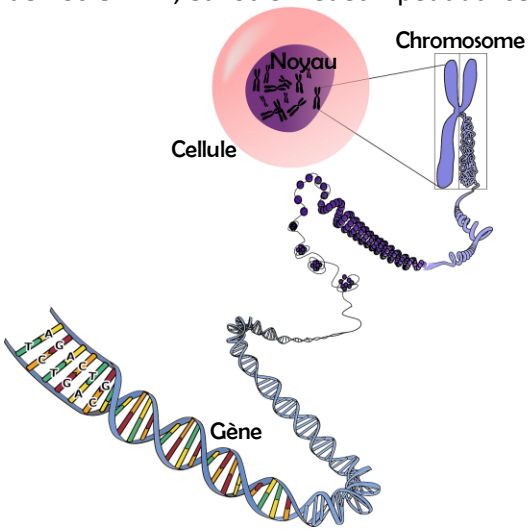
Génome est le nom donné à l'ensemble du contenu de l'ADN dans le noyau. Nous avons deux copies du génome, une reçue de notre mère, l'autre de notre père. Chaque copie est faite de 3 000 000 000 de lettres A, C, G ou T.

Gène est le nom donné à des petites parties du génome. Les gènes sont des éléments d'information nécessaires au développement du fœtus, à notre croissance, et au bon fonctionnement de notre corps. Nous avons environ 20 000 gènes dans notre génome.

Exome est le nom donné à la partie de notre génome qui est composé de tous nos gènes.

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 la forme de petits «bâtonnets» qui sont 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 usines énergétiques des cellules. Les mitochondries ont leur propre ADN, qui est 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 atteindre, entre autres, le muscle, le foie, les yeux, ou le cerveau.

QUELS TYPES D'ANOMALIES GÉNÉTIQUES EXISTENT ?

Notre ADN génomique et mitochondrial contient différents types de variations. Certaines sont «normales», elles déterminent notre apparence (par exemple la couleur des yeux et des cheveux), et nous rendent uniques. D'autres peuvent empêcher un gène (ou plusieurs) gènes de faire son (ou leur) travail normal. Ces variations peuvent avoir pour conséquence une maladie génétique. Différents types d'anomalies peuvent être identifiées (si vous voulez en savoir plus, elles sont résumées dans le cadre ci-dessous). Connaître la différence entre les variations normales et celles entraînant une maladie n'est pas toujours simple. Les conséquences de la plupart des variations sont encore inconnues.

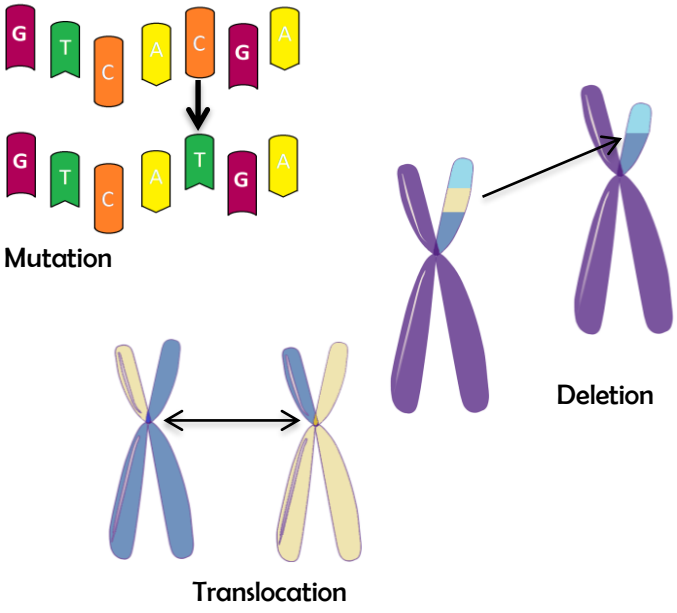
Une ou quelques-unes des lettres A, G,C ou T peuvent être transformées par une/d'autres lettre(s): on appelle cela une "**mutation ponctuelle**".

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**".



COMMENT EXPLORER NOTRE ADN GENOMIQUE OU MITOCHONDRIAL?

Diverses techniques ont été mises au point afin de déterminer s'il existe des anomalies dans un gène, ou un ensemble de gènes ou un chromosome. Aucune technique ne peut trouver tous les types d'anomalie à la fois. Certaines sont conçues pour identifier si il y a des gènes manquant ou en excès (comme le **CGH-array** – l'hybridation génomique comparative, ou les **SNP-array**), d'autres sont conçues pour identifier de petits changements dans l'ordre des lettres A, T, C et G qui peuvent modifier l'information contenue dans un gène. Ce deuxième type d'analyse peut étudier un gène à la fois (analyse d'un seul gène), ou au grand nombre de gènes à la fois : on appelle cela le **séquençage massif parallèle** d'un **panel** de gènes, de l'**exome** ou même l'ensemble du **génome**.

A QUEL RESULTAT PEUT-ON S'ATTENDRE ?

Il peut arriver que l'analyse ne révèle **aucune anomalie « pathologique »**, et que le résultat soit considéré comme normal. Cela n'élimine pas complètement la possibilité d'une maladie génétique.
Il peut arriver que l'analyse révèle une ou plusieurs anomalies, et que ceci fournisse une **explication** à vos problèmes.
Il peut arriver que l'analyse révèle une ou plusieurs anomalies, et que les médecins ne puissent pas dire, à l'heure actuelle, si ceci **pourrait fournir une explication** à vos problèmes, ou est tout simplement normal. Des **investigations supplémentaires** seraient alors nécessaires, et parfois il faudra rechercher l'anomalie chez d'autres membres de la famille.

Il peut aussi arriver qu'une anomalie soit trouvée dans un gène, sans que ceci ait un lien avec vos problèmes, mais que cette anomalie puisse causer une autre maladie. Nous appelons cela une **découverte fortuite ou secondaire.** Nous ne rapporterons de telles anomalies que si vous (vos parents) avez donné un consentement préalable, et si nous sommes convaincus que de transmettre ce résultat peut être utile pour vous pendant l'enfance (si nous pouvons commencer un traitement pour éviter qu'une maladie n'apparaisse, ou si des visites régulières chez un médecin pour vérifier que vous allez bien sont nécessaires).

COMMENT SONT PRIS EN CHARGE VOS RESULTATS?

Les personnes impliquées dans le laboratoire (techniciens, biologistes, médecins) vont **interpréter** vos résultats génétiques. Ces résultats vous seront ensuite transmis (et/ou à vos parents) par votre propre médecin, ou en consultation de conseil génétique. Lorsque nous analysons beaucoup de gènes en même temps, nous trouvons un nombre très élevé de variations. Comme il est difficile de savoir lesquelles sont inoffensives et lesquelles causent des maladies, les scientifiques du monde entier ont commencé à **partager leurs données** pour **améliorer nos connaissances** sur ces variations et leur impact sur la santé. Vos parents seront invités, lors de la signature du document de consentement éclairé, de décider s'ils acceptent ou non que vos résultats soient ainsi partagés. Soyez assurés que vos données seront **dé-identifiées** (ce qui signifie que personne ne saura qu'il s'agit de votre ADN, sauf votre généticien), et que les collaborations ou les projets de recherche scientifiques qui utiliseraient ces données seront soumis à l'approbation préalable des comités d'éthique pertinents.

QUELLES SONT LES LIMITES ET LES RISQUES?

Les technologies utilisées et leur interprétation sont **complexes**. Il est possible qu'une variation pathologique soit manquée pour plusieurs raisons. Soyez conscient(s) que ces tests peuvent entraîner la découverte de résultats secondaires (non liés à la maladie). Vous, et vos parents, pourrez choisir si vous voulez être informé(s) de la découverte de ces résultats secondaires.

COMMENT COMMUNIQUONS-NOUS LES RESULTATS?

Une fois que les résultats des tests seront disponibles, vous, et vos parents serez invités 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 -array, 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 EDTA) de vous 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 la recherche, d'autres examens, ou d'autres échantillons, tels qu'un autre échantillon de sang, un frottis buccal ou une biopsie (peau, muscle), pourraient être demandés plus tard, avec votre consentement et celui de vos parents.

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-IL POSSIBLE?

La génétique est un domaine en évolution rapide, avec de nouvelles découvertes régulières sur la fonction des gènes, ainsi que l'impact des 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 explorant le 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 vous pouvez prendre rendez-vous pour une consultation de génétique pour en discuter avec votre généticien.

NOTES

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

ULB UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

Vrije Universiteit Brussel

UCL Université catholique de Louvain