

# La génétique c'est (pas si) compliqué !

Cycle de conférence du Centre CORAIL et de l'Unité de Neuropédiatrie

Mardi 19 septembre 2023

Pr Marc Abramowicz  
Dre Clothilde Ormieres

Modératrice: Dre Loredana D'Amato Sizonenko

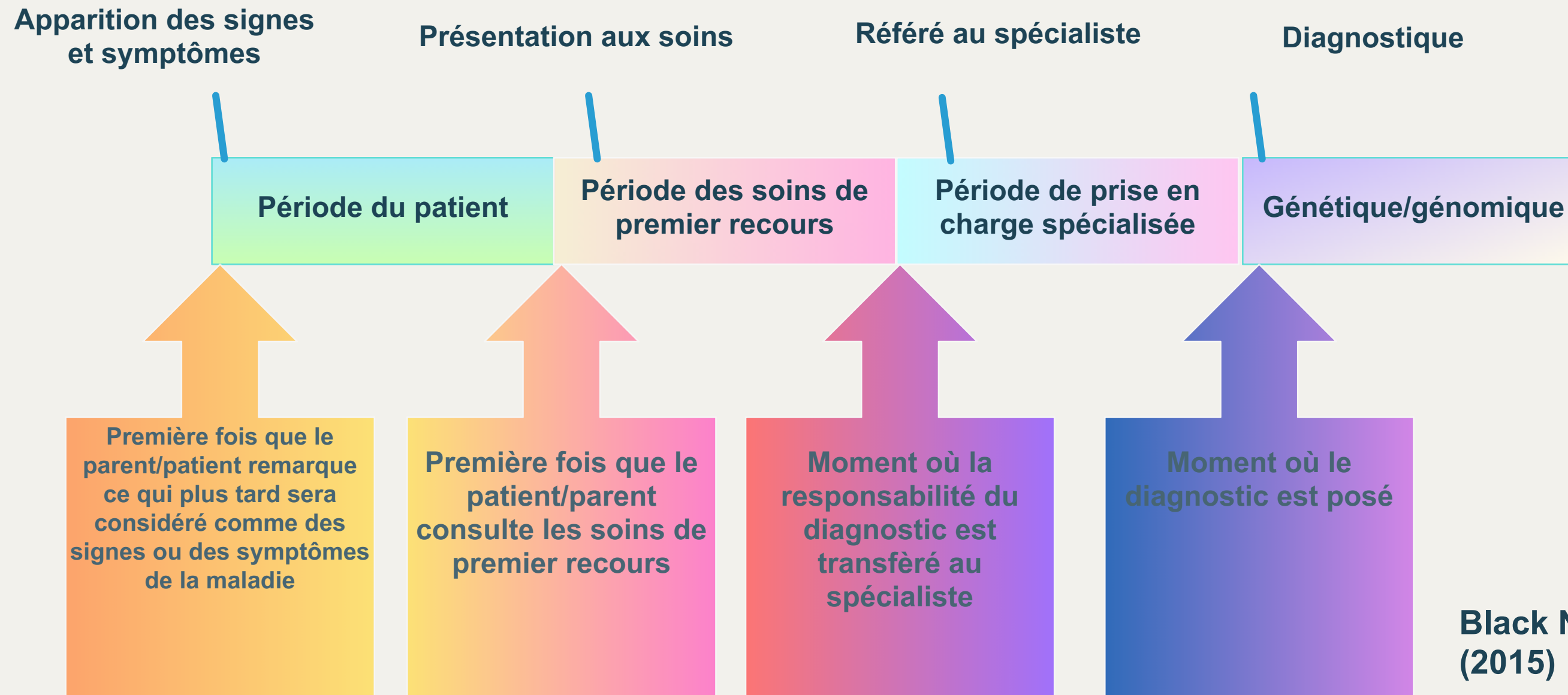
## Objectifs :

- Partager un langage commun
- Comprendre le parcours d'un tube
- Se repérer dans la démarche diagnostique en génétique



# L'Odyssée diagnostique

Comprend trois périodes de temps: la période du patient, la période de la prise en charge de premier recours et la période de prise en charge spécialisée



Black N, Martineau F, Manacorda T. (2015)

# Maladies rares en chiffres- Analyse de la base de connaissance Orphanet (2019)

- **5/10'000** prévalence en EU

- **6172** maladies rares

## Age d'apparition

- 70% exclusivement pédiatrique
- 12% exclusivement adulte
- 18% pédiatrique & adulte

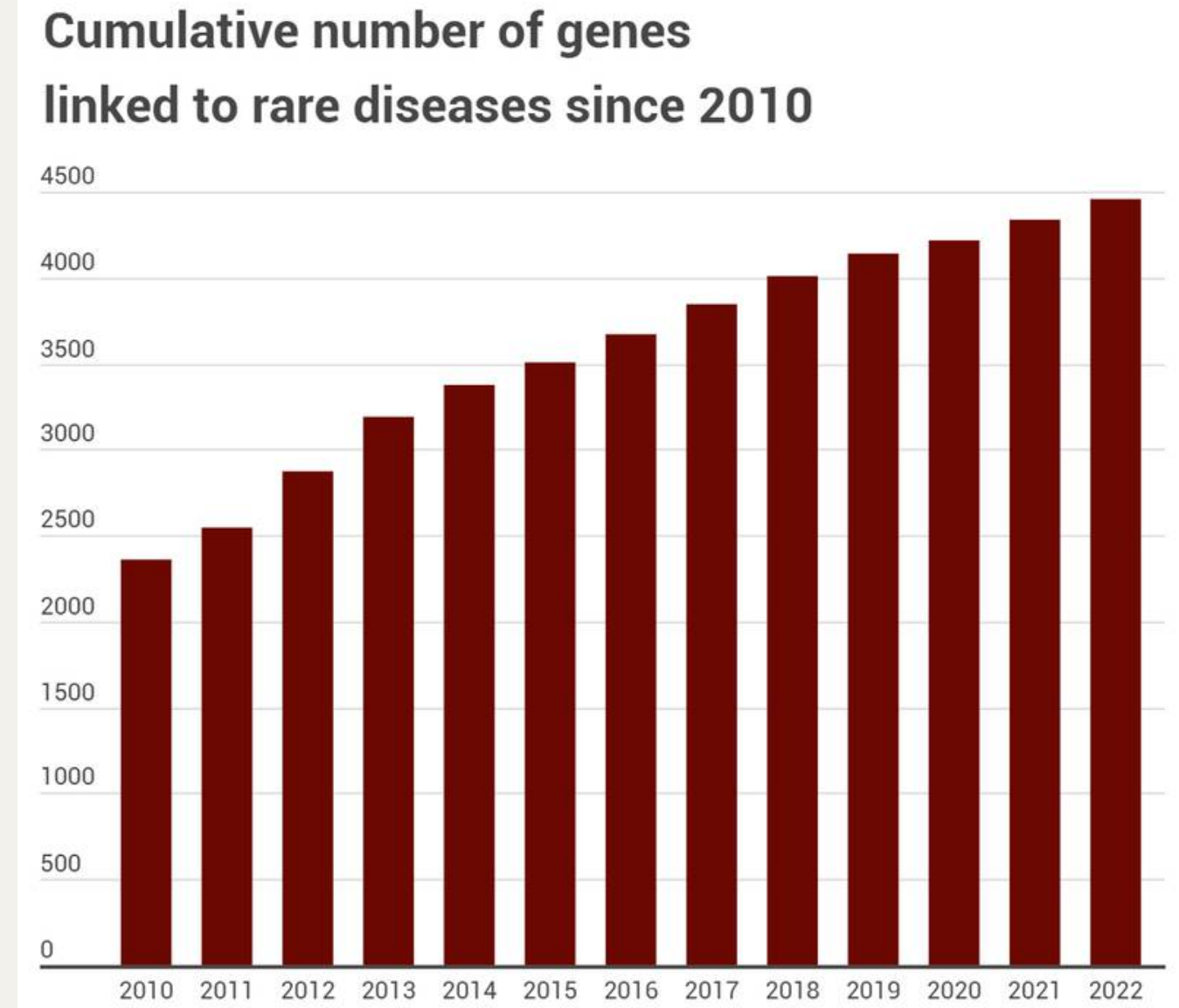
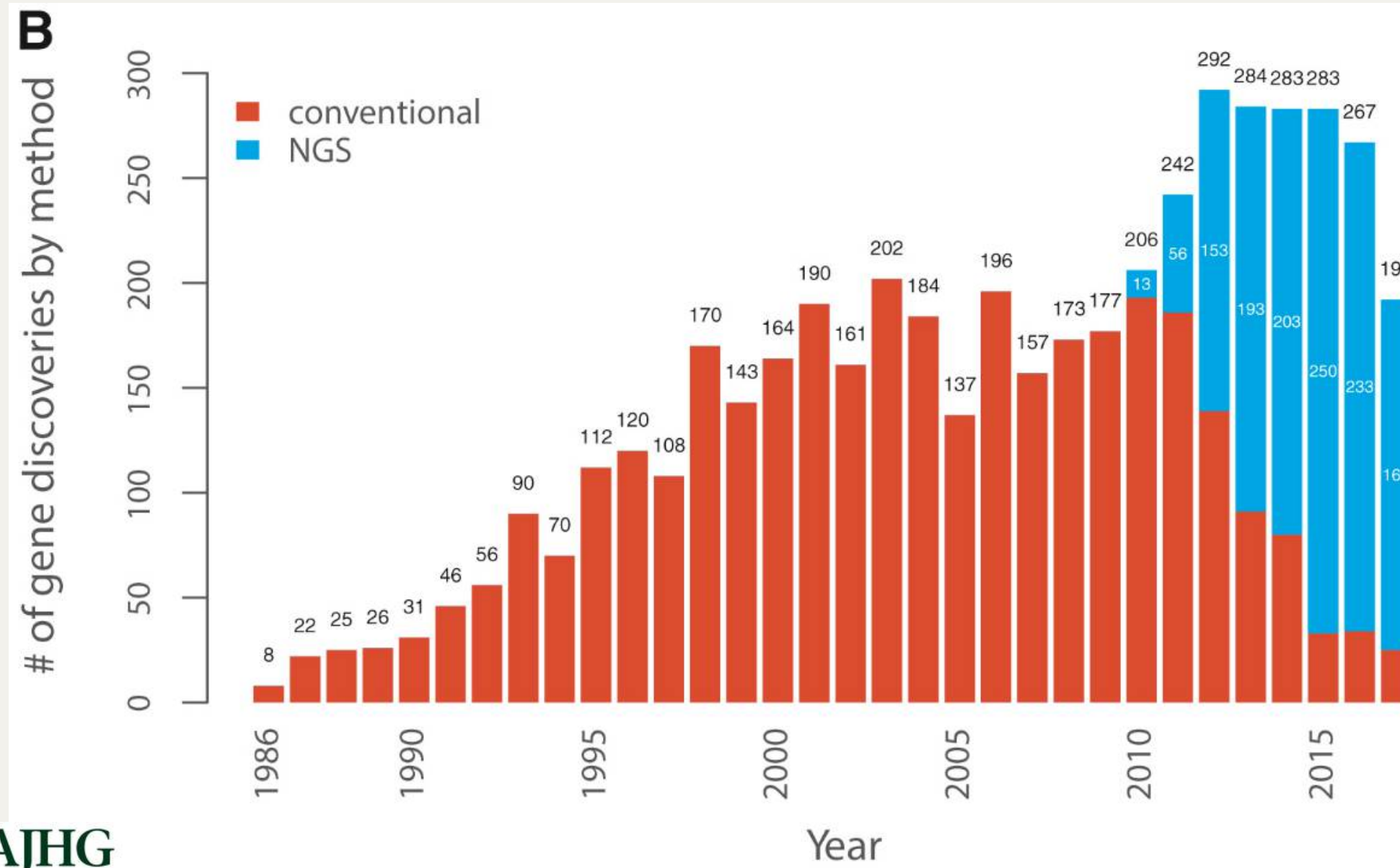
## Origine

- 72% d'origine génétique

orphanet

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Découverte de gènes à l'origine des maladies rares



AJHG

Volume 105, Issue 3, 5 September 2019, Pages 448-455

Commentary  
Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight

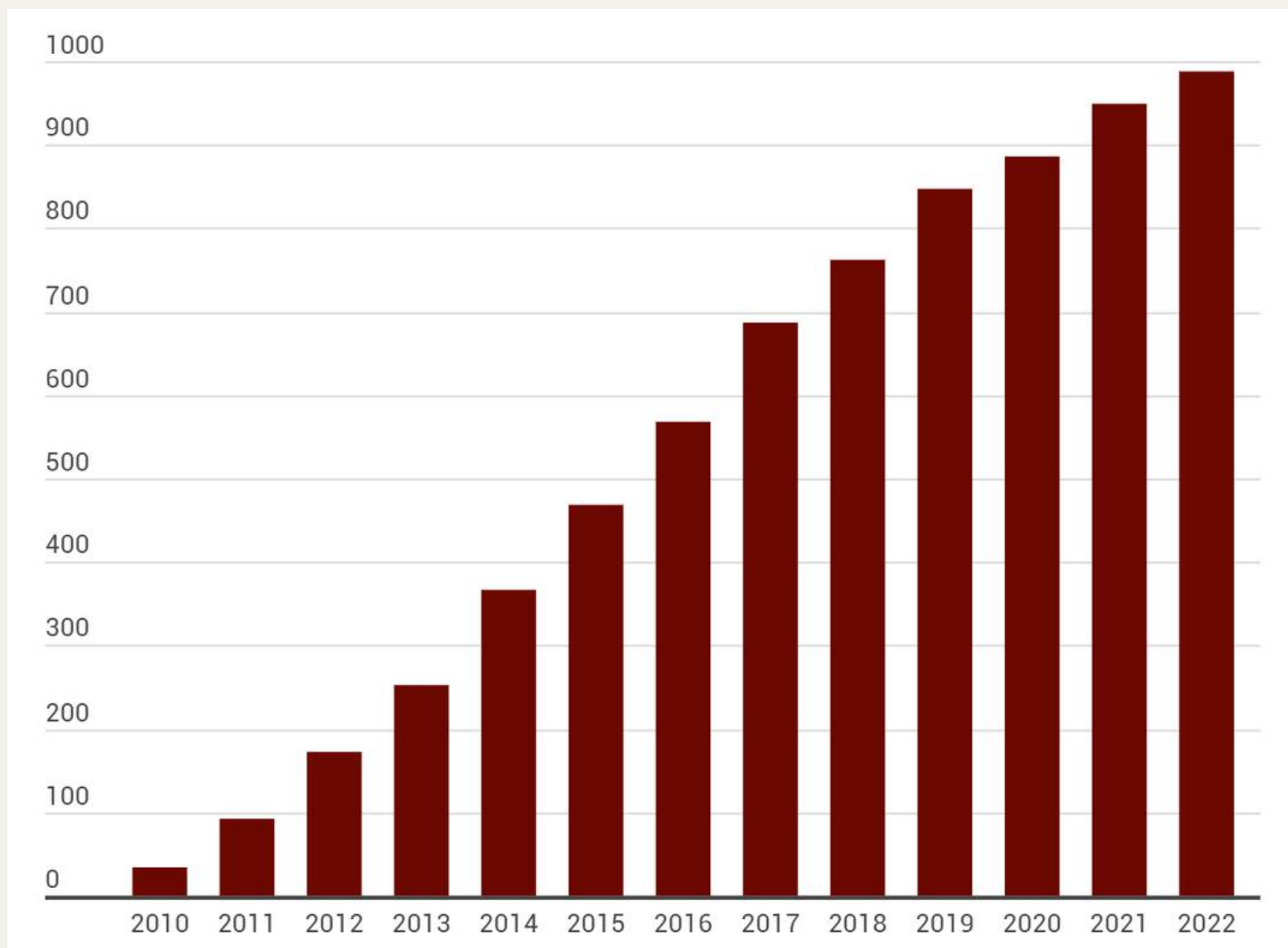
Michael J. Bamshad<sup>1,2,3,4,5</sup>, Deborah A. Nickerson<sup>2,3</sup>, Jessica X. Chong<sup>1,3</sup>

« A un rythme effréné et sans fin »



Données monitorées IRDiRC -  
IRDiRC – International Rare  
Diseases Research Consortium

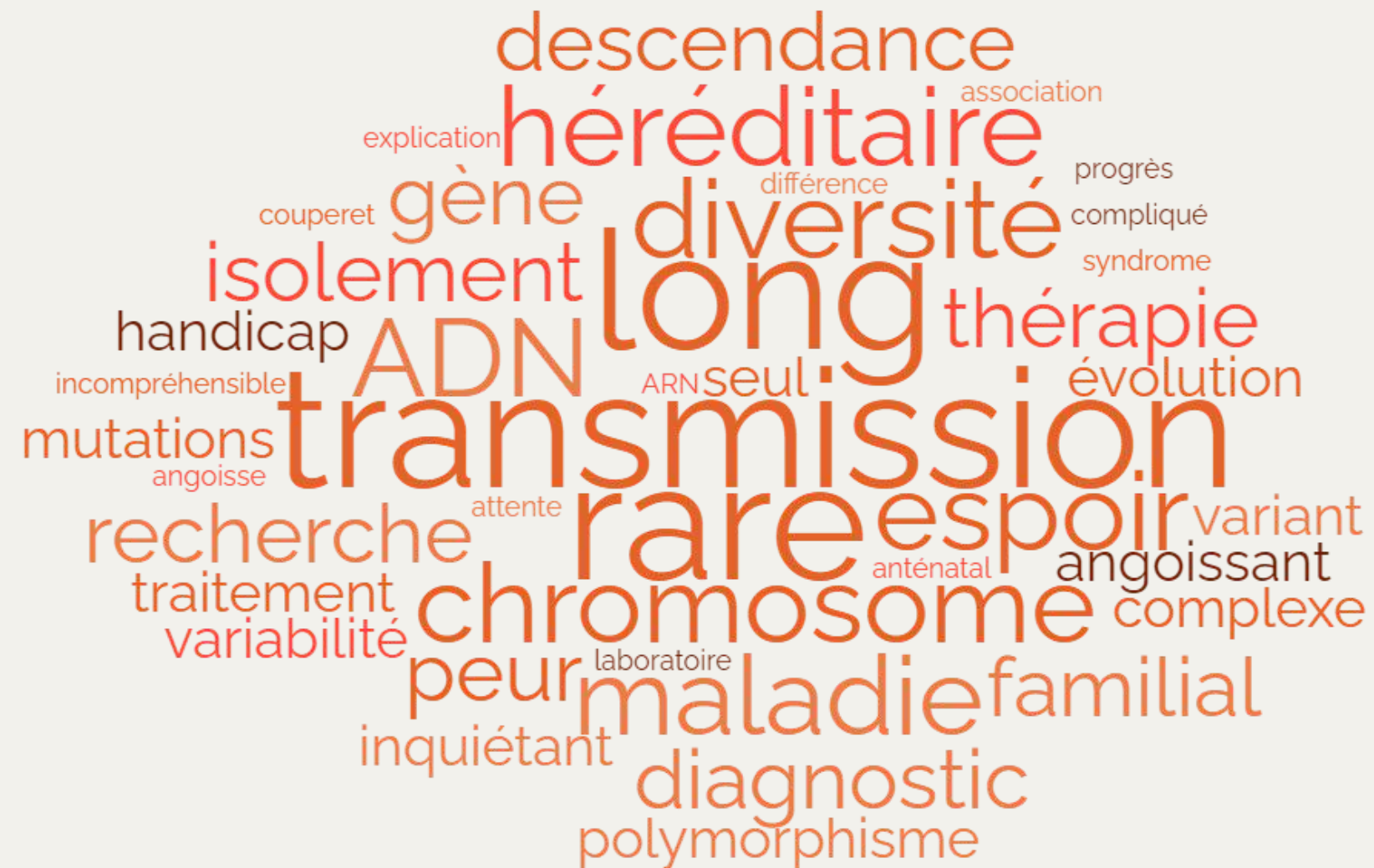
# Nombre cumulé de nouvelles maladies rares par année depuis 2010



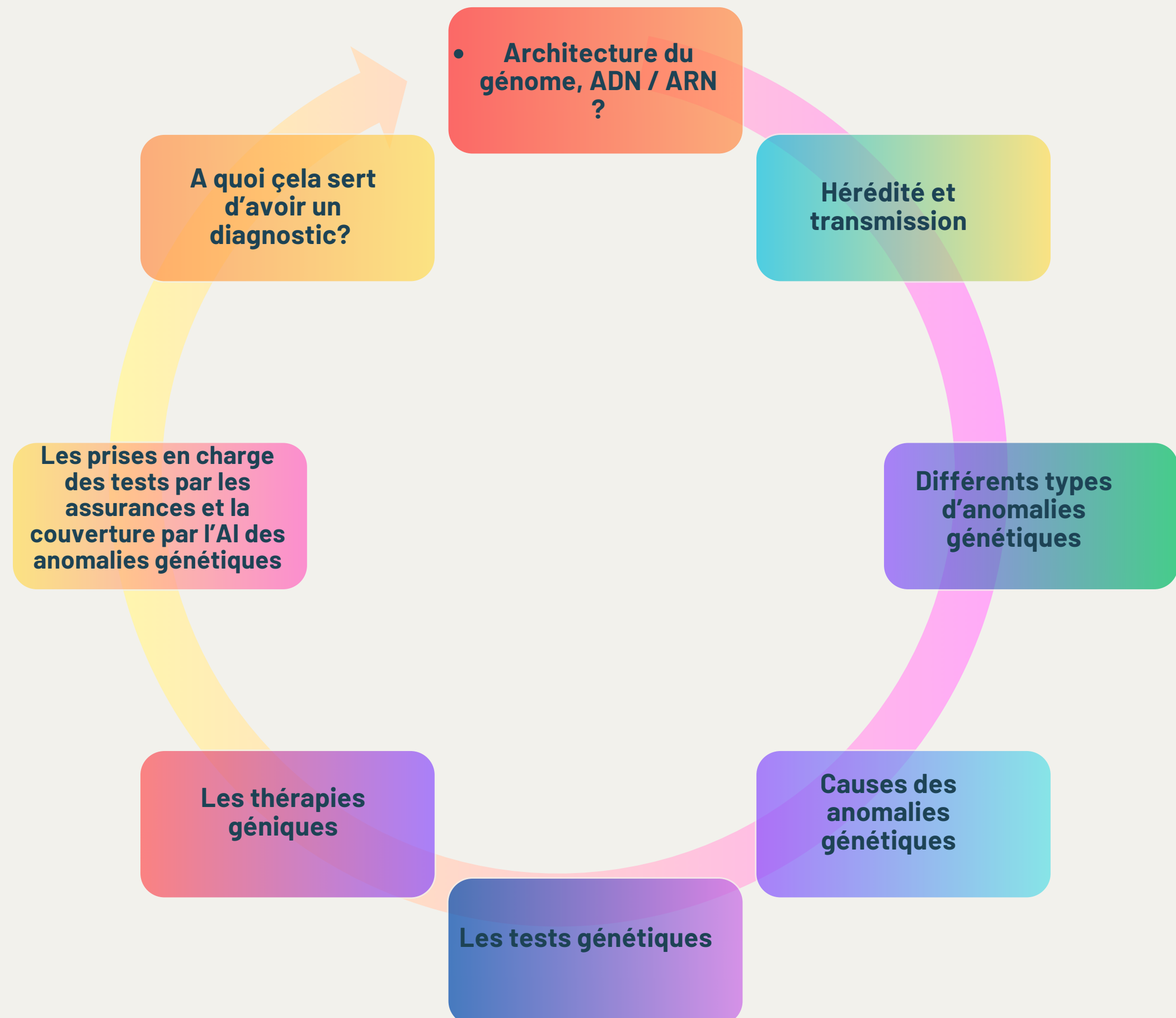
Données monitorées IRDiRC -  
IRDiRC – International Rare  
Diseases Research Consortium



# Une conférence **participative** à partir de **vos** questions



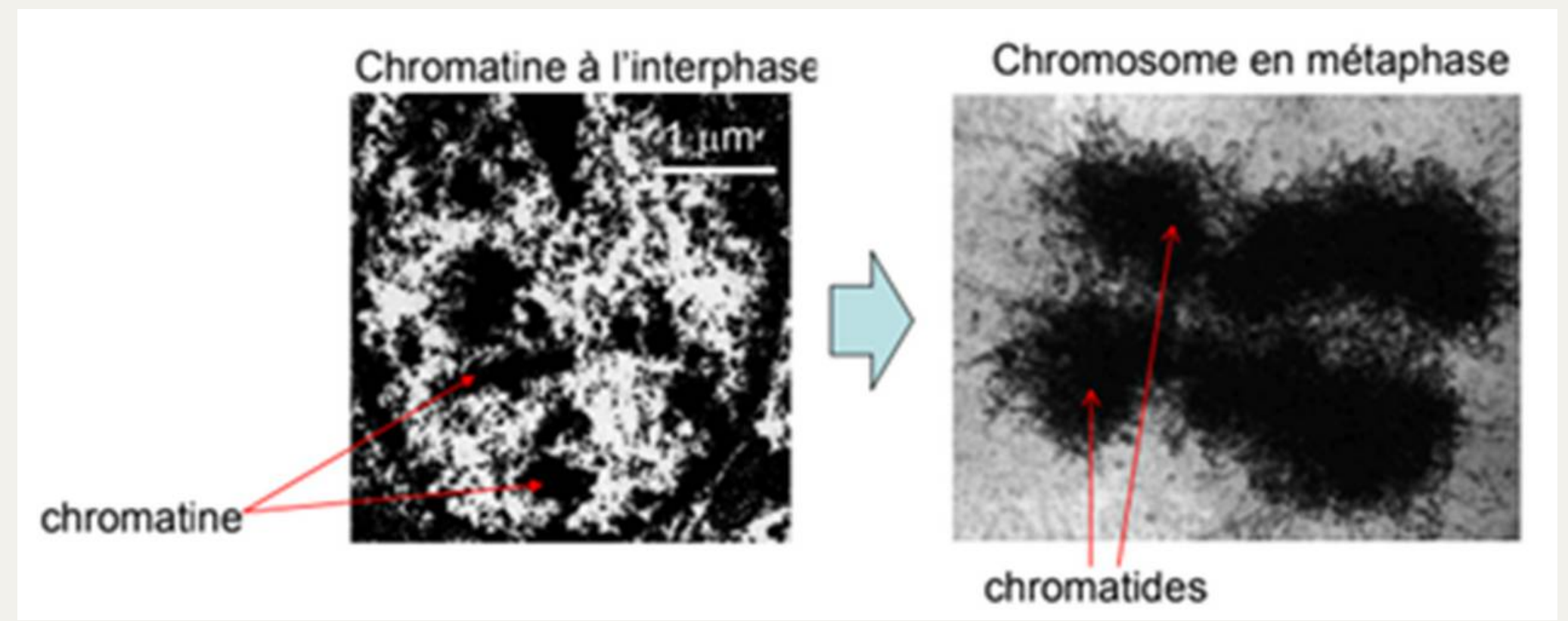
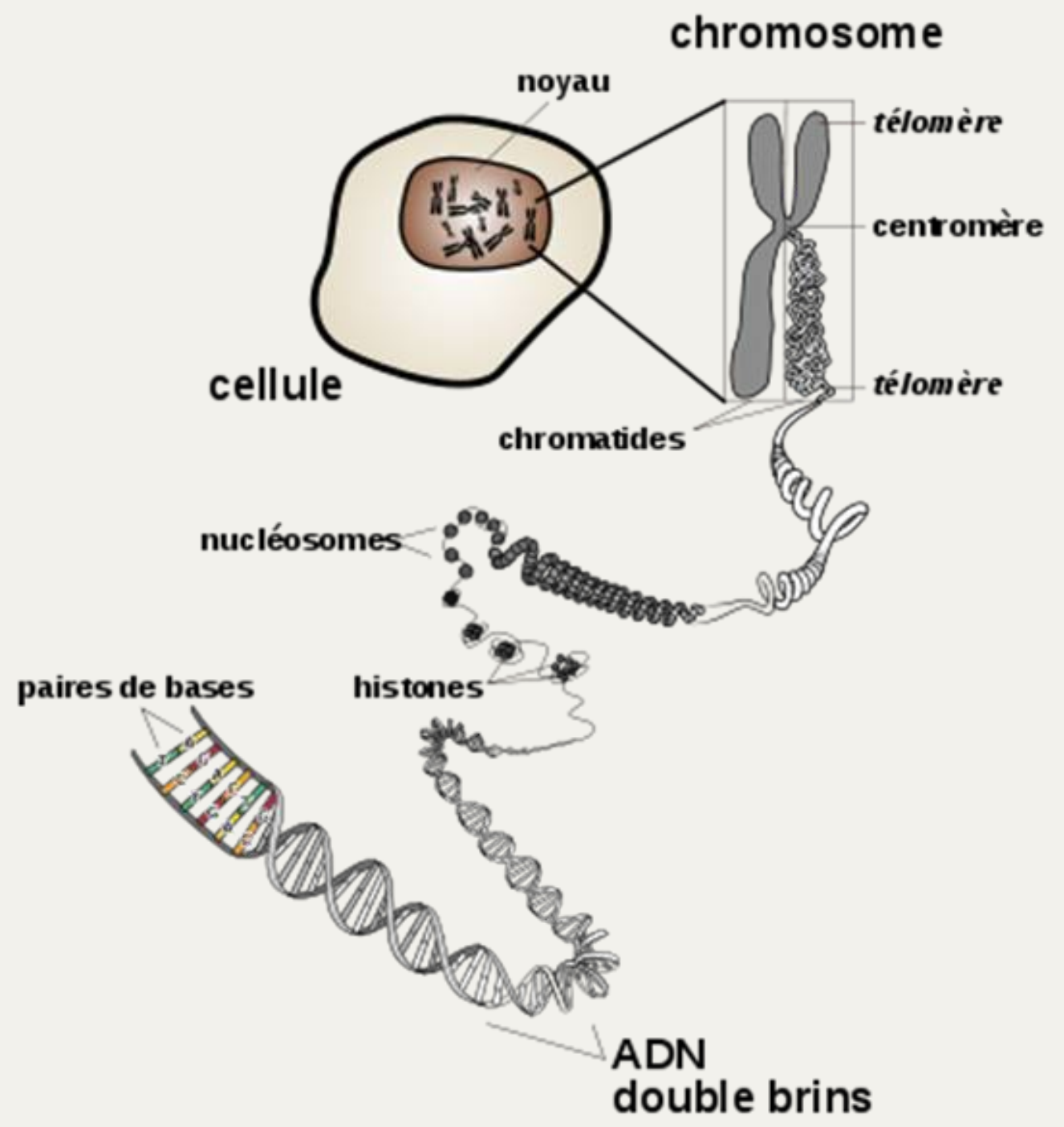
# Vos questions

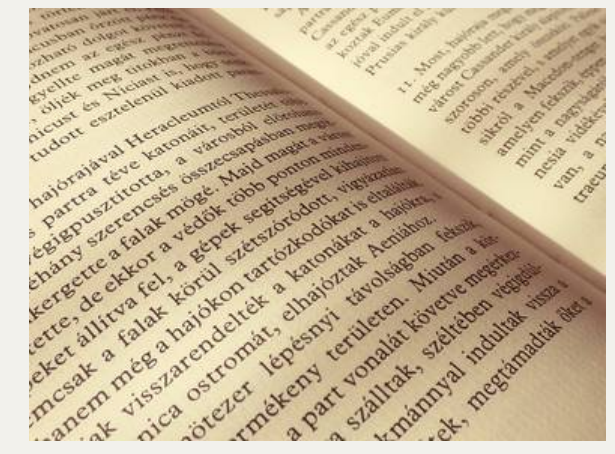
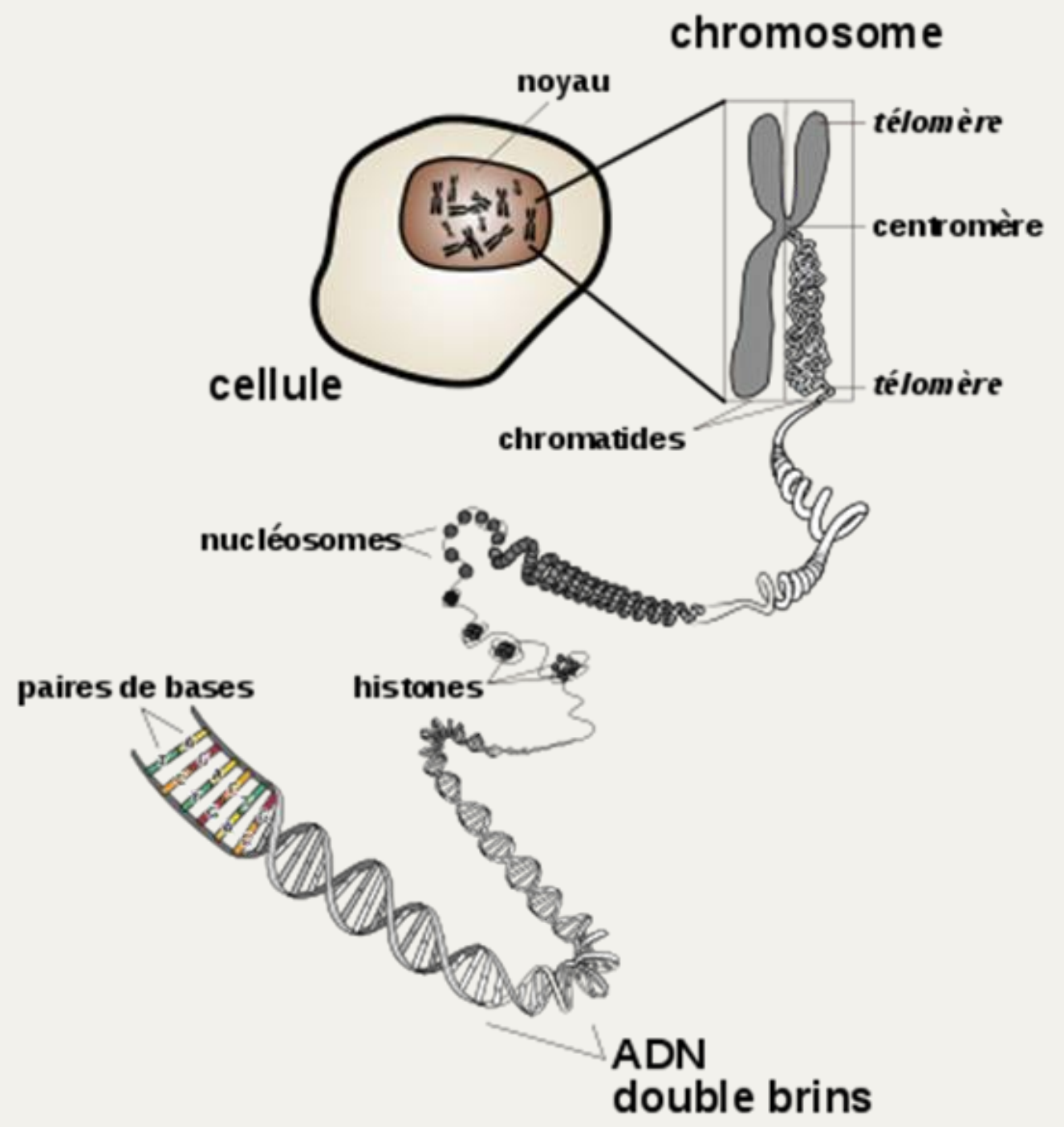






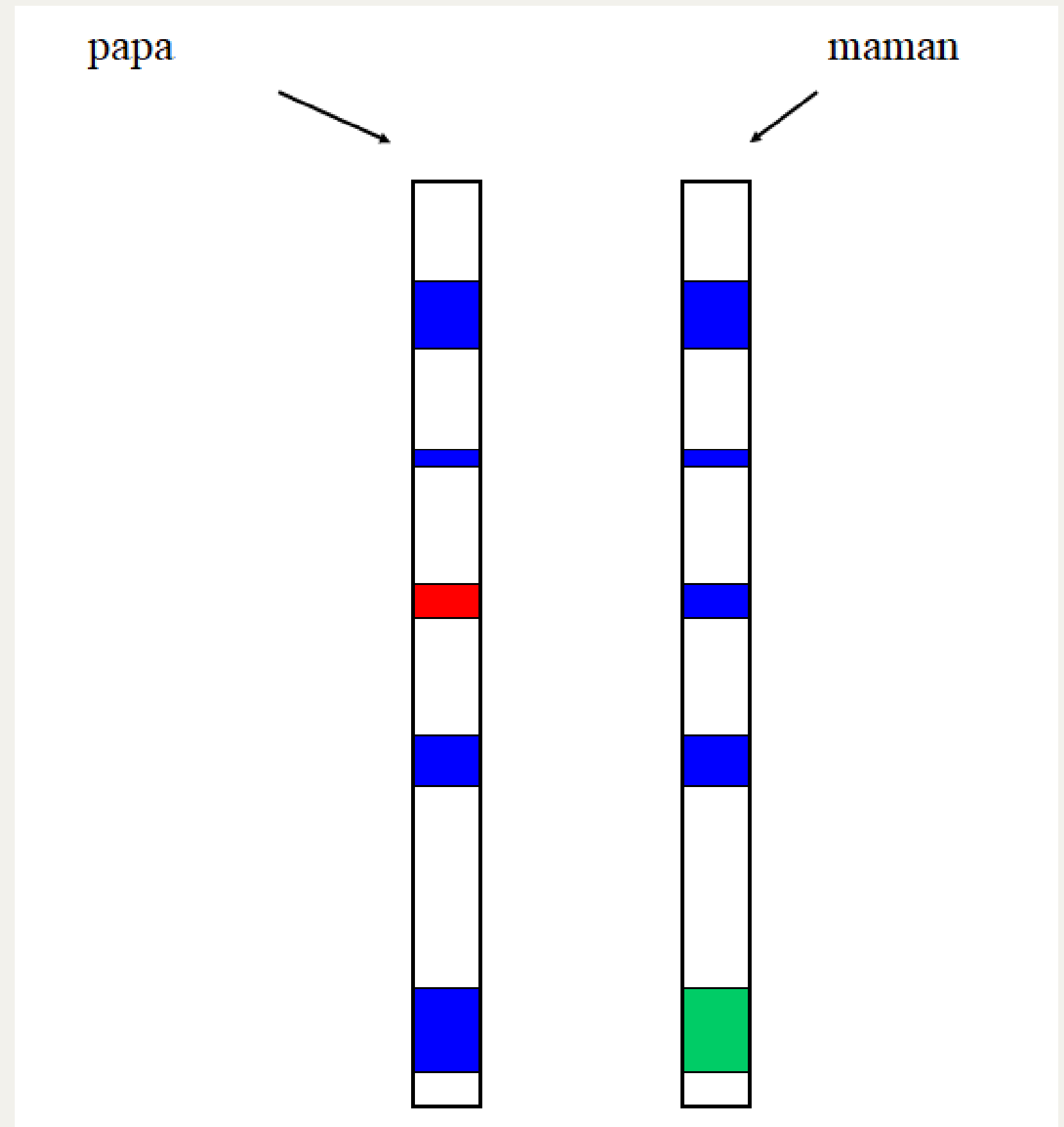
# Architecture du Génome





# Le génome : 20.000 gènes en 2 exemplaires

- 2 allèles de chaque gène;
  - Polymorphisme des allèles;
  - Combinaison unique à chaque individu;
  - Définit en grande partie nos caractères
- 
- Variants génétiques, neutres ou pas;
  - Certains variants génétiques suffisent à causer des pathologies
    - On les nomme **mutations**



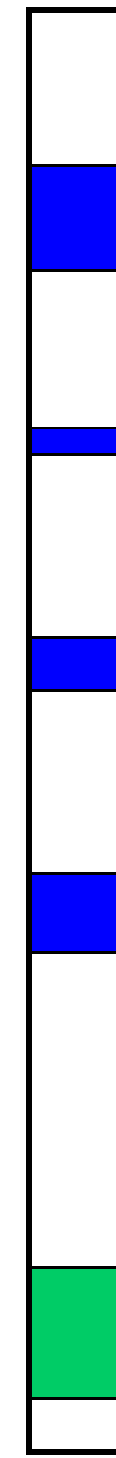
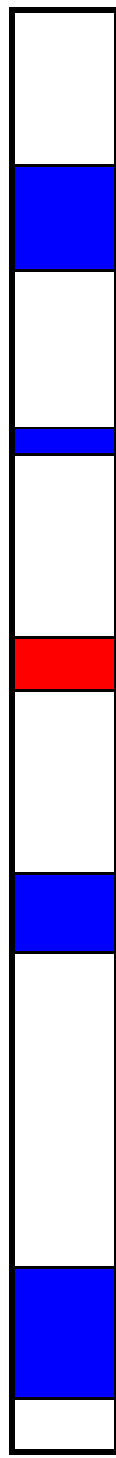




# Les anomalies génétiques

papa

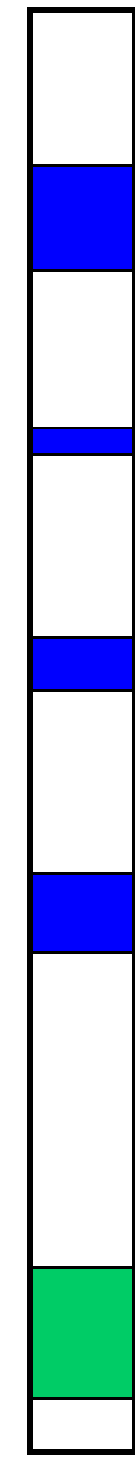
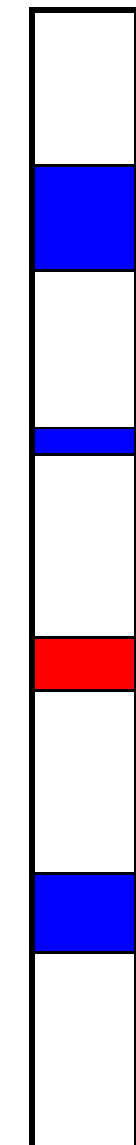
maman



Délétion

papa

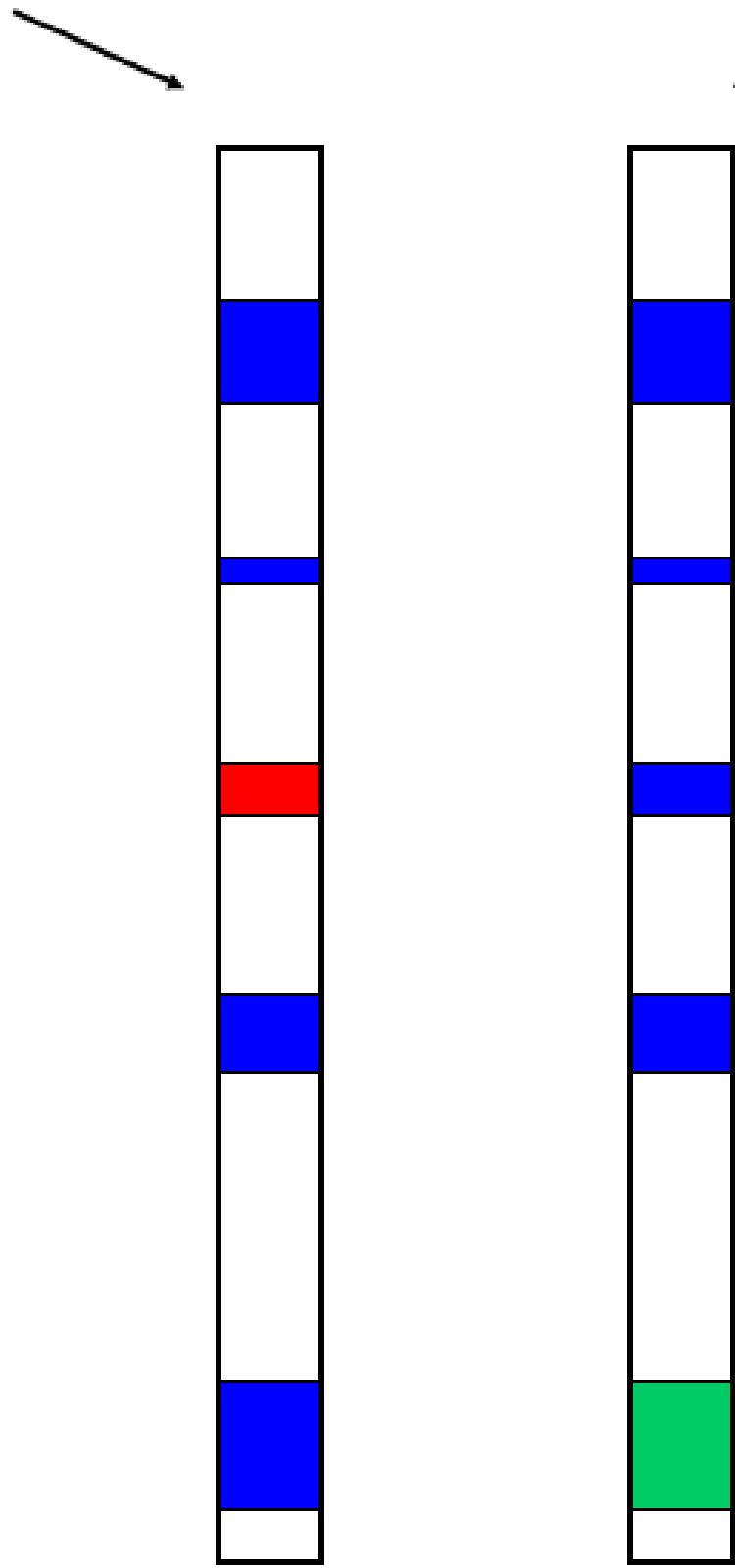
maman





papa

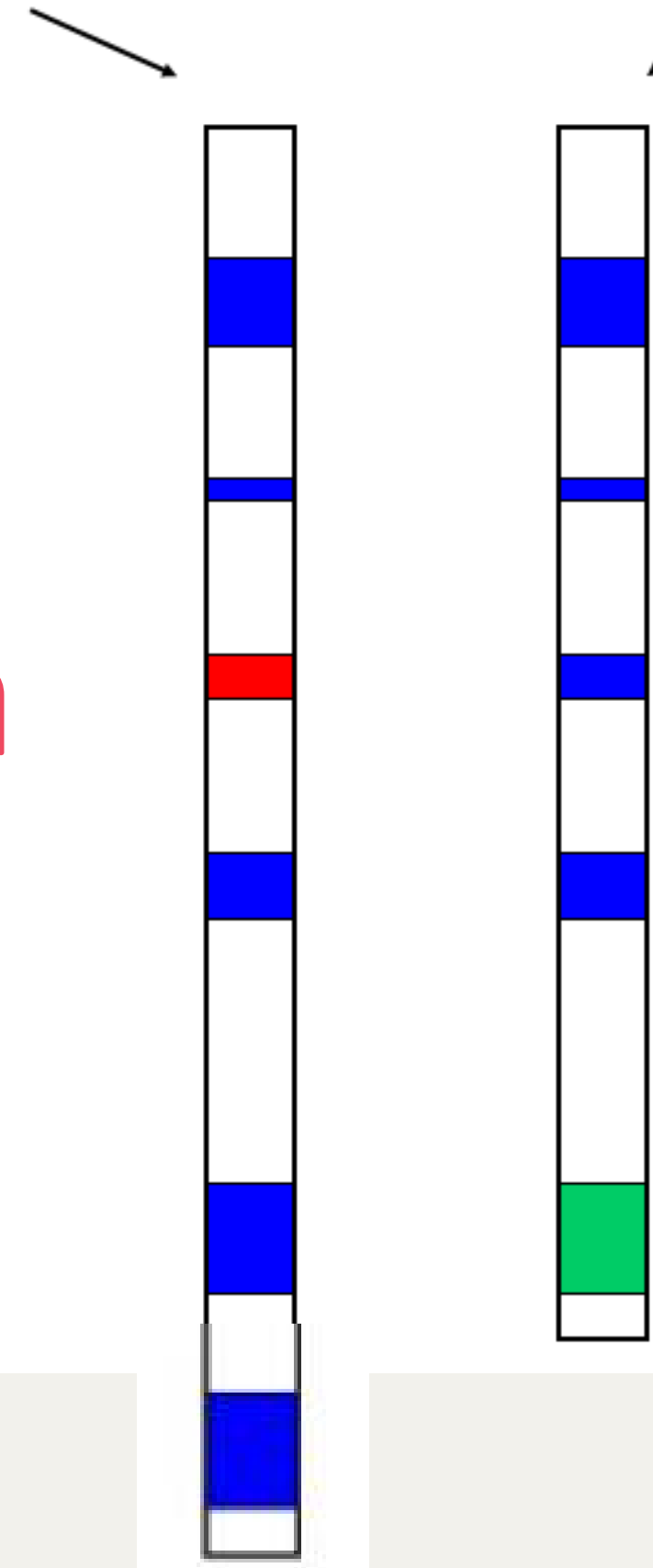
maman

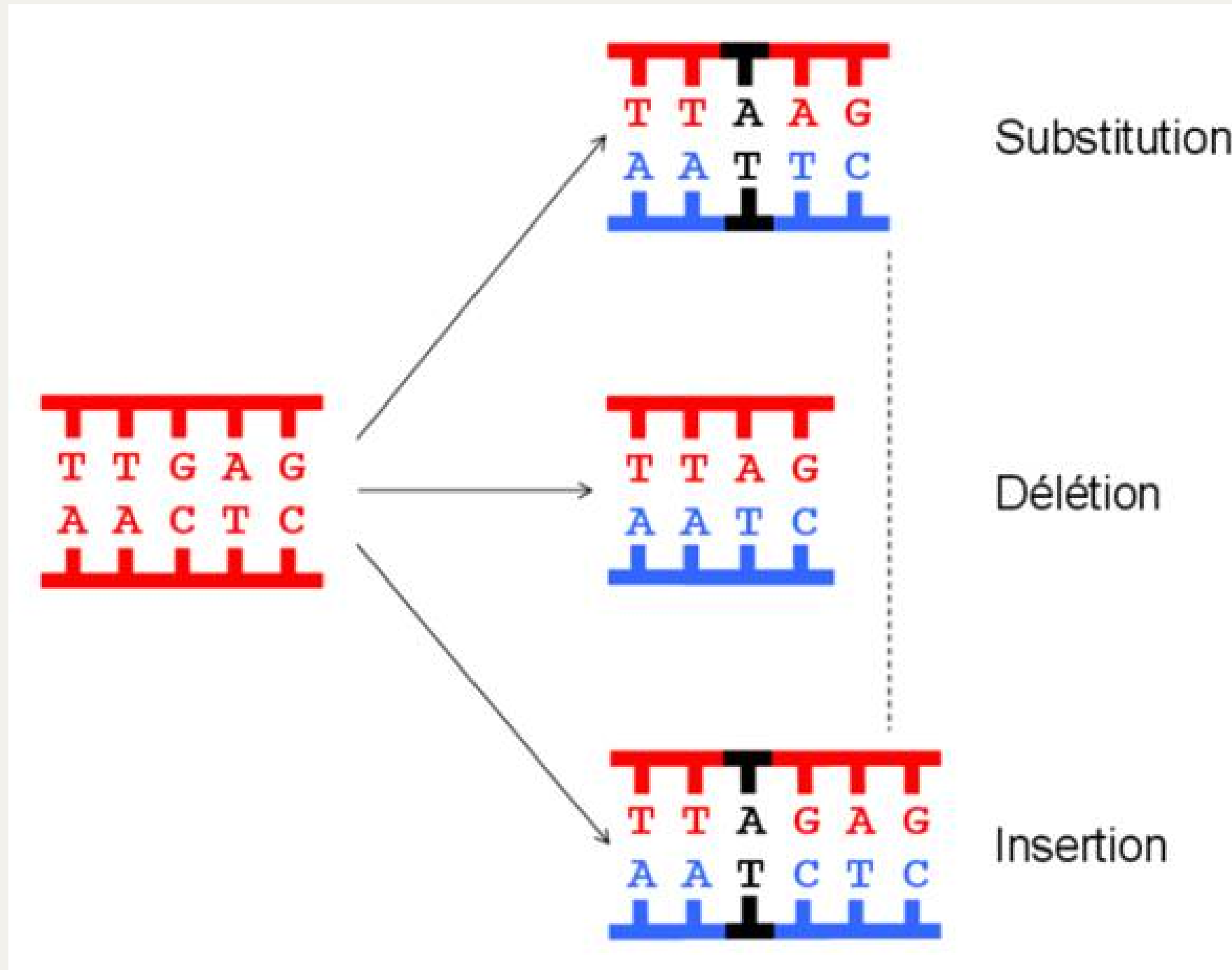


Duplication

papa

maman

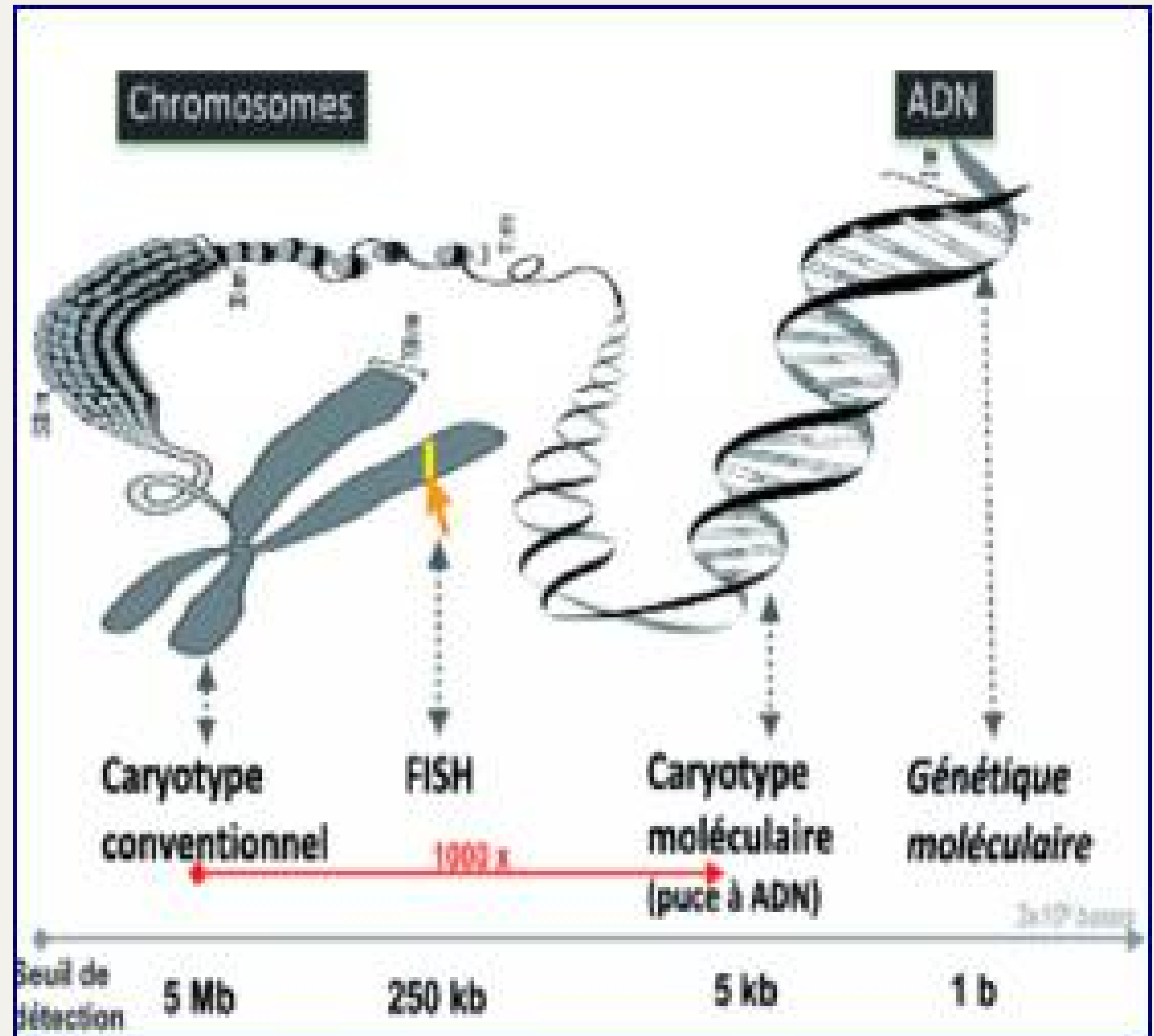




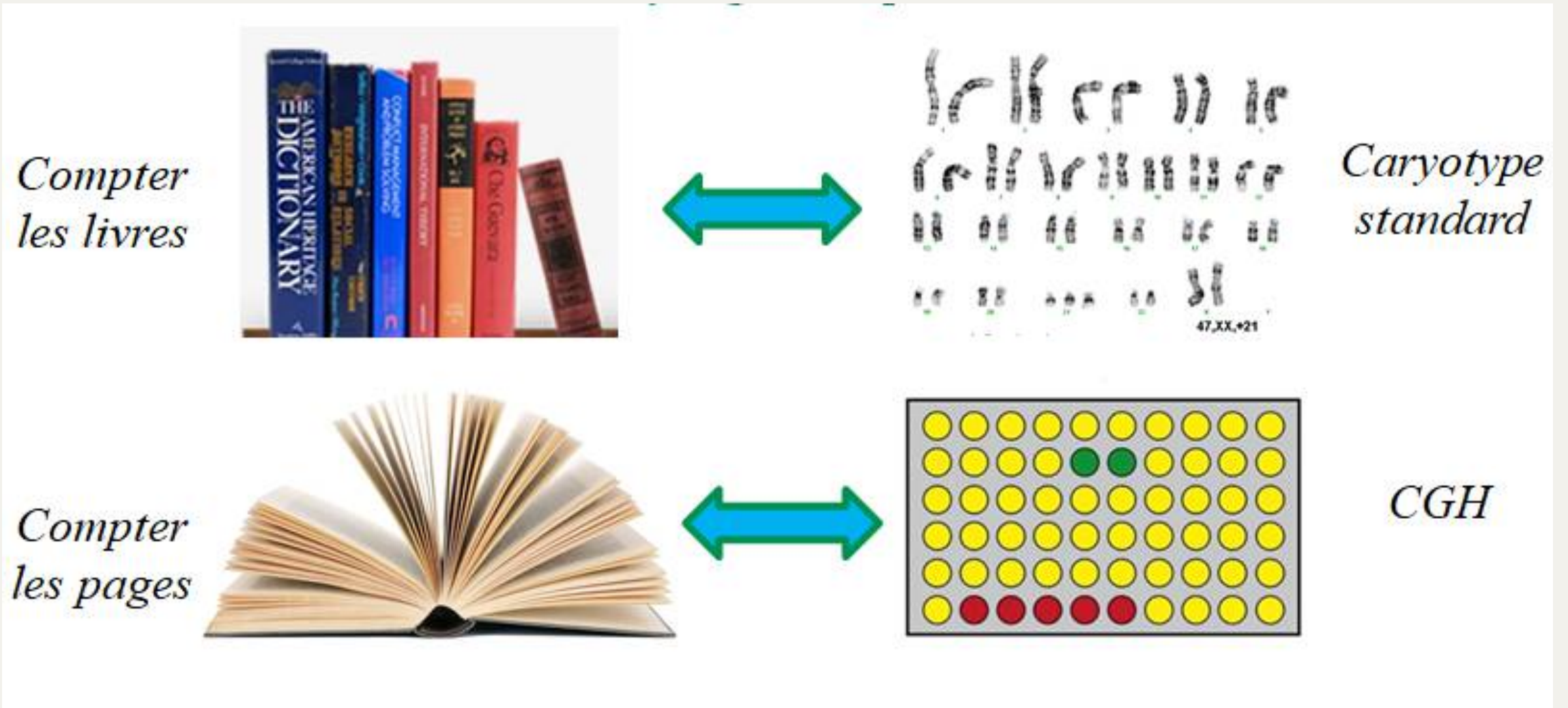


# Les différents types de tests

Que se passe-t-il dans un laboratoire ?

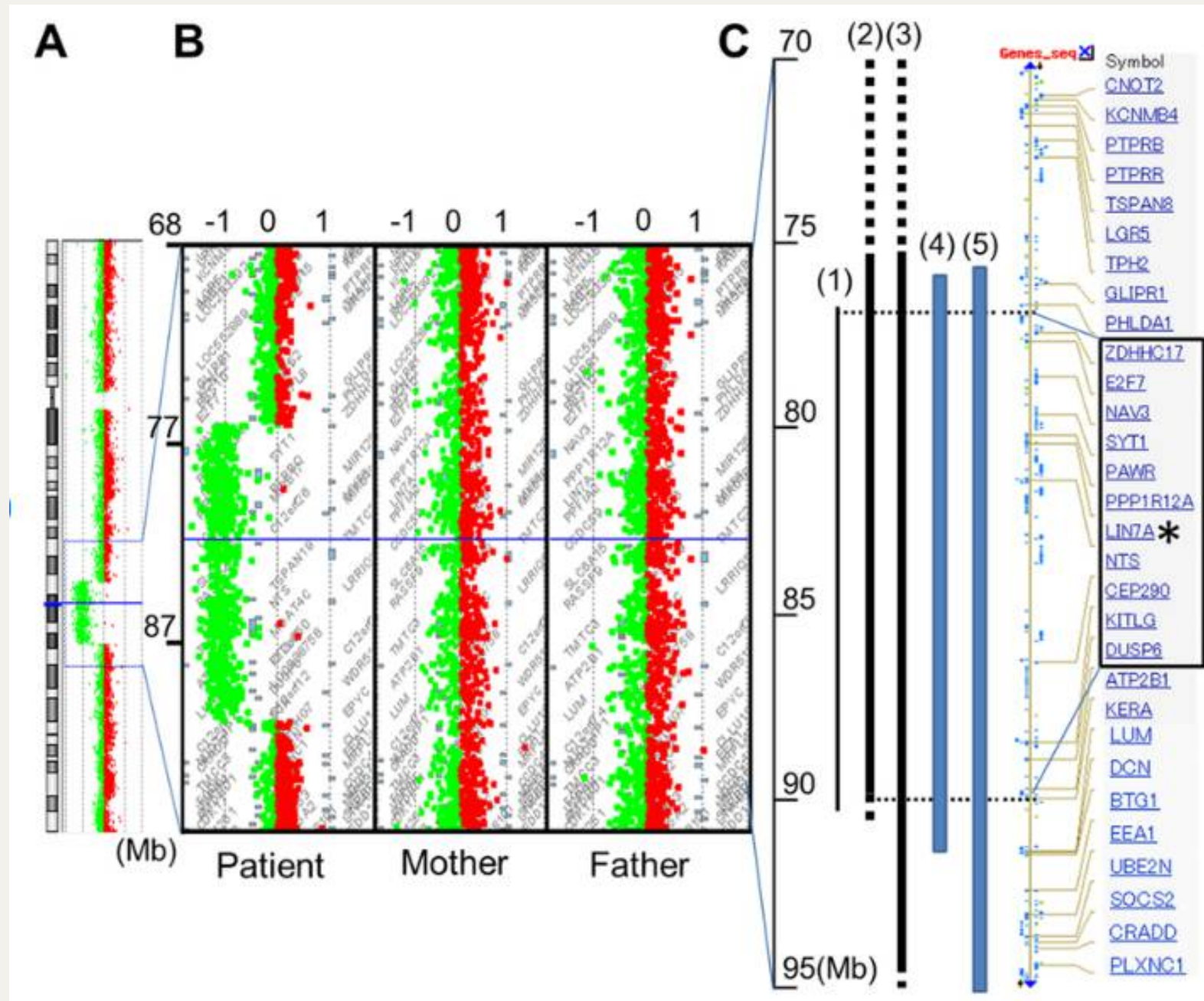


# Cytogénétique





# La cytogénétique = l'échelle du chromosome



## CGH array

=Hybridation Génomique Comparative sur micro réseau d'ADN

=ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN)



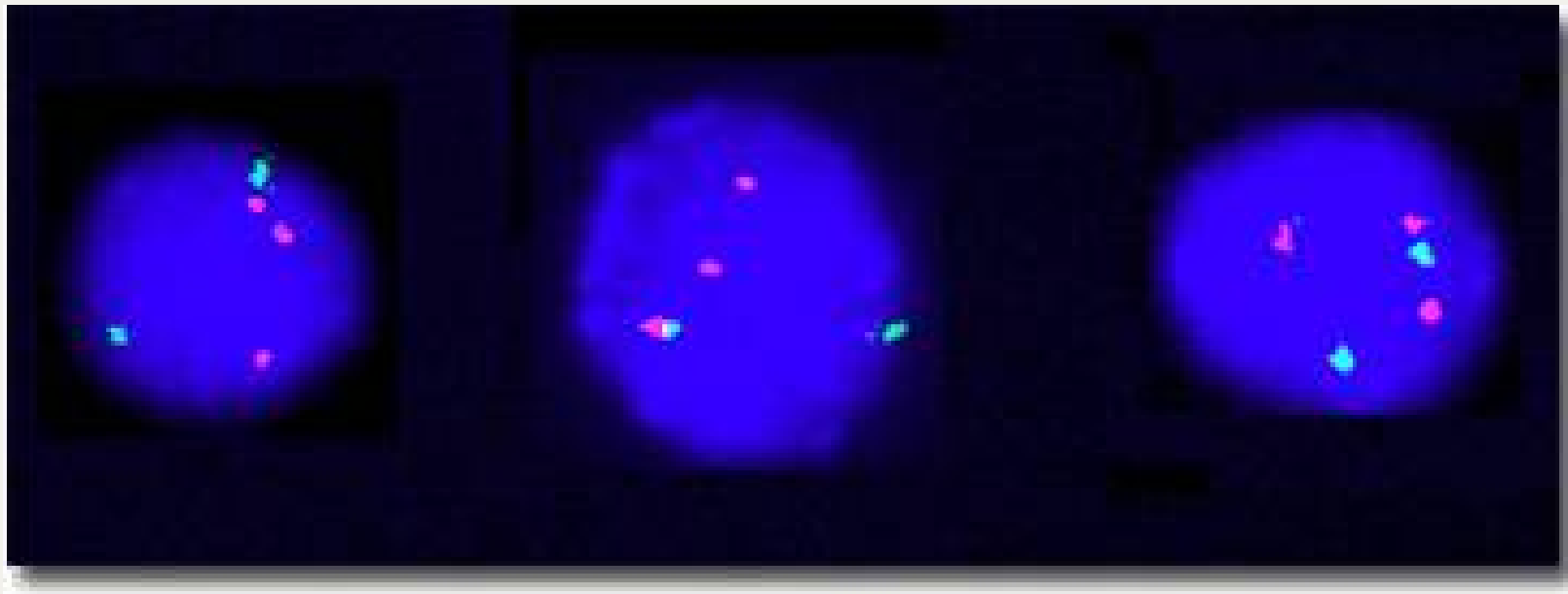
Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T. LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development, contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome. PLoS One. 2014 Mar 21;9(3):e92695. doi: 10.1371/journal.pone.0092695. PMID: 24658322; PMCID: PMC3962435.



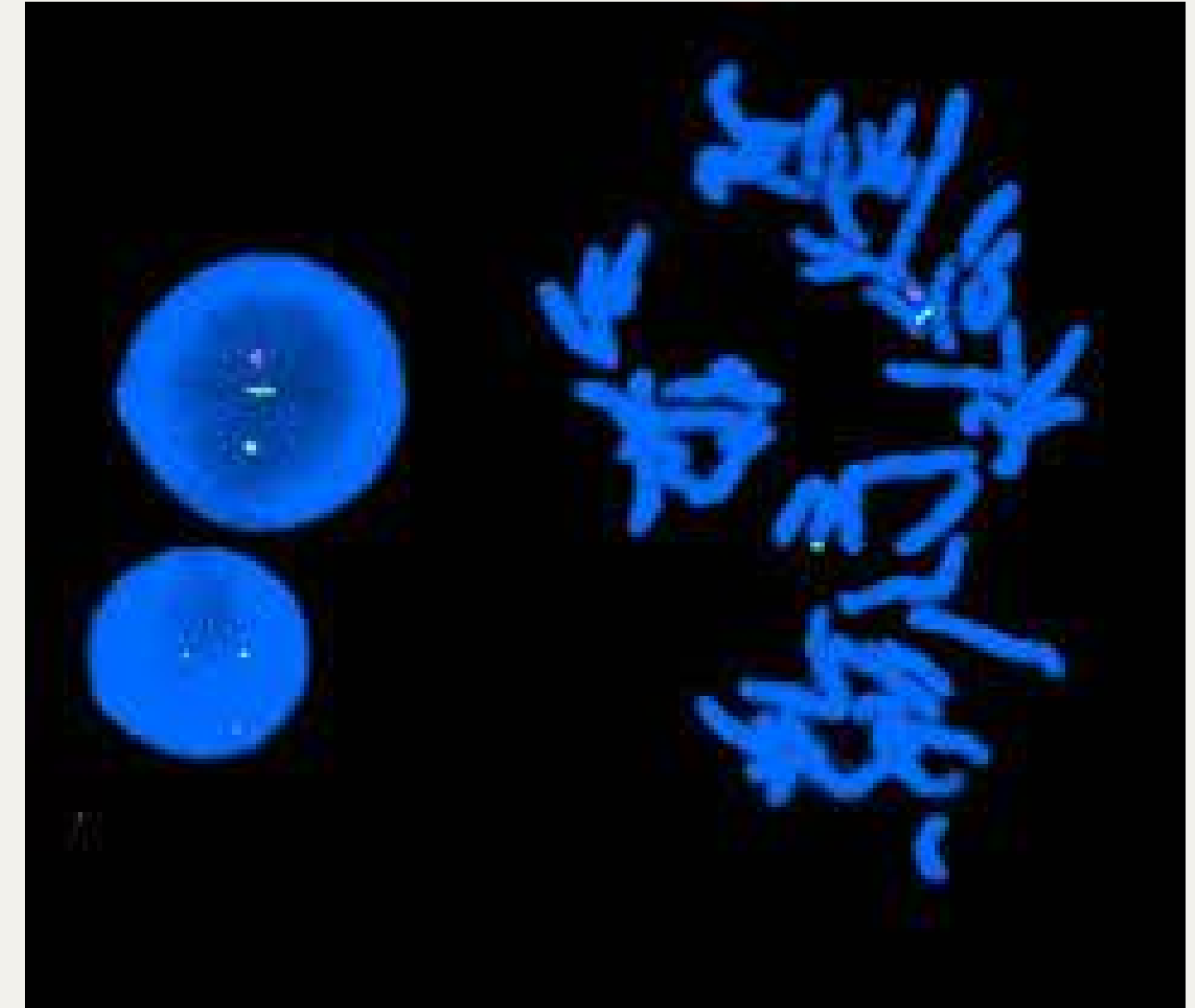
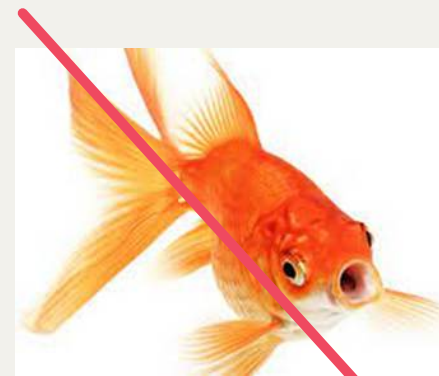
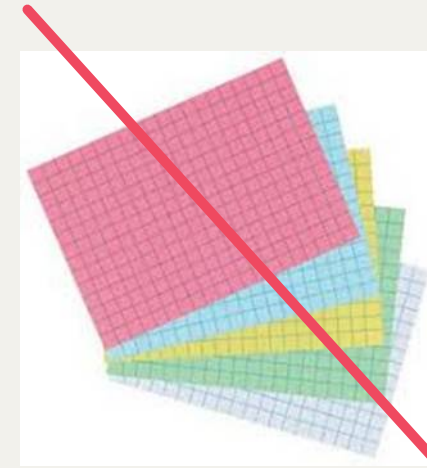
# La cytogénétique = l'échelle du chromosome

Syndrome de délétion 22q11 : région marquée par la sonde rouge

Les **recherches ciblées**: technique de la FISH



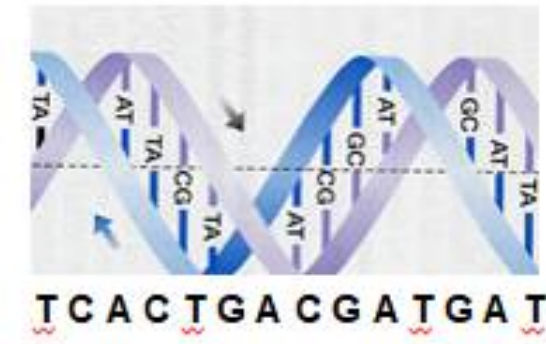
Trisomie 21 : sonde chromosome 21 marquée par une sonde rouge



# Analyse moléculaire de l'ADN

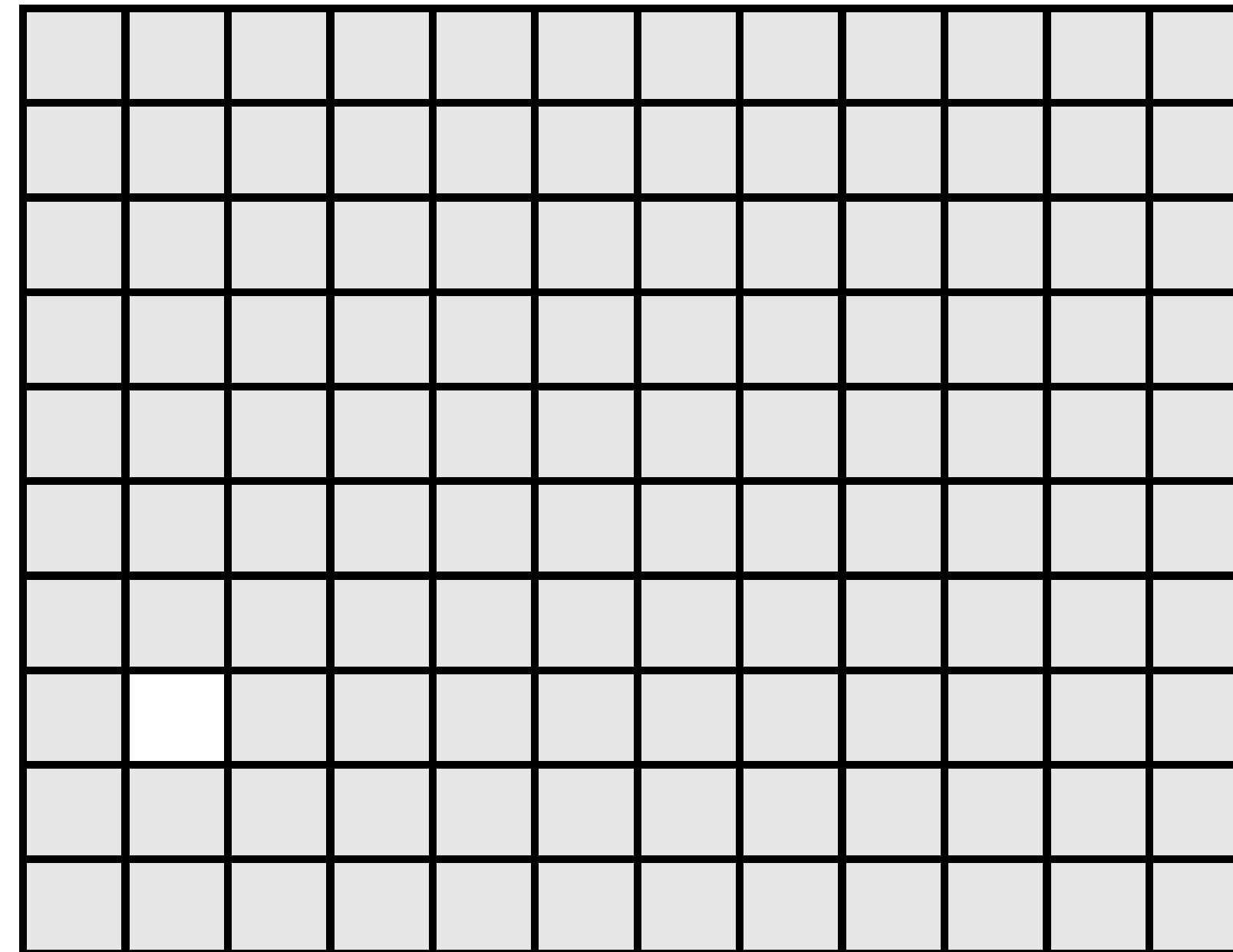
*Lire le  
texte*

brouillards légers flottaie  
les fonds pareils à un gra  
maisons. Puis cette nuée  
enveloppait tout, faisait e  
hommes glissaient compr  
pas. Les arbres, drapés



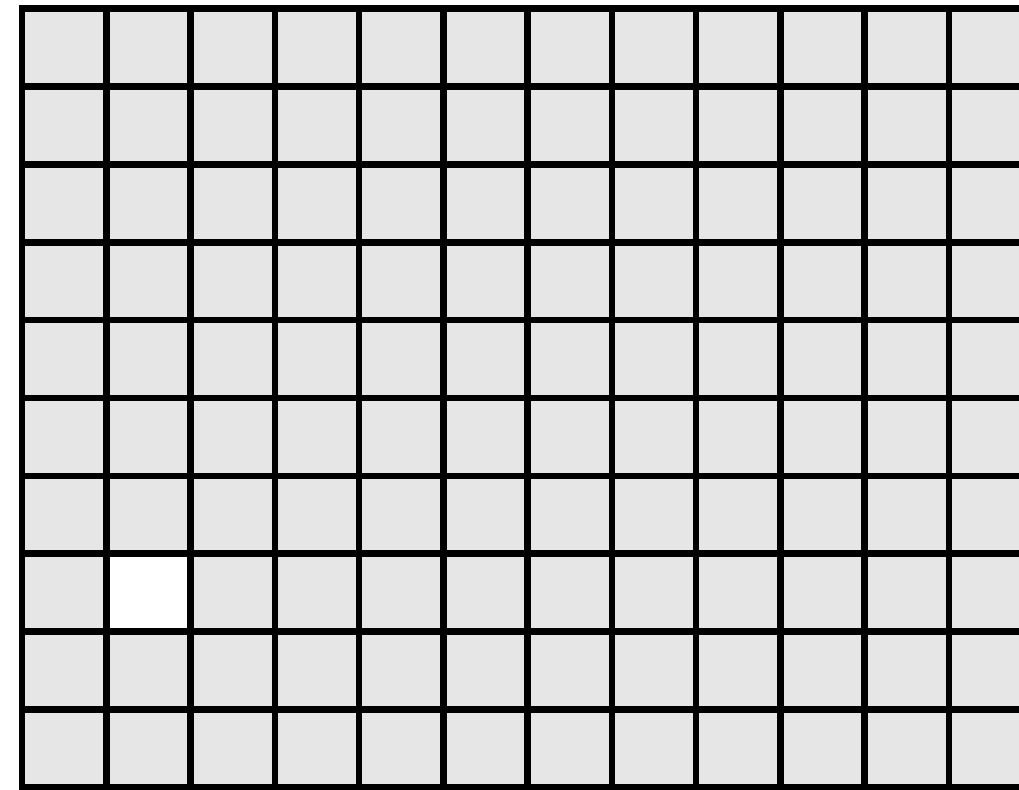
*Séquence  
ADN*

Séquençage de l'Exome  
= analyse parallèle des **20'000 gènes** codant pour des protéines

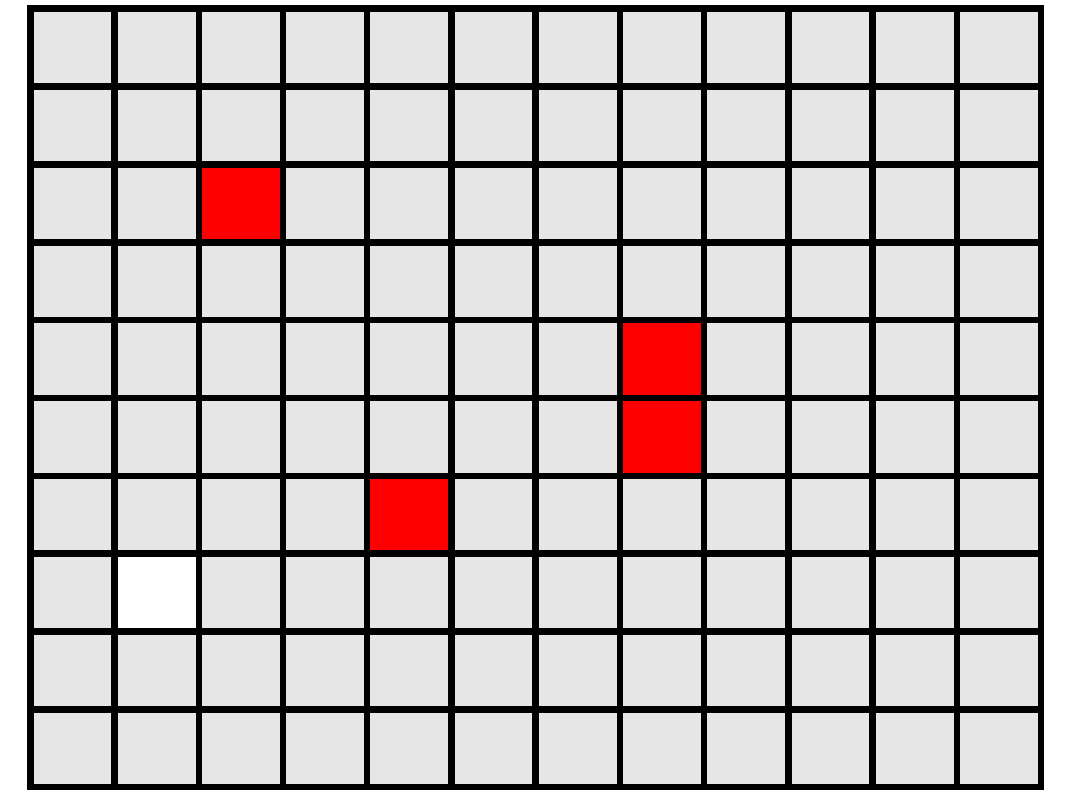


# Séquençage de l'**Exome**

= analyse parallèle des **20'000 gènes** codant pour des protéines

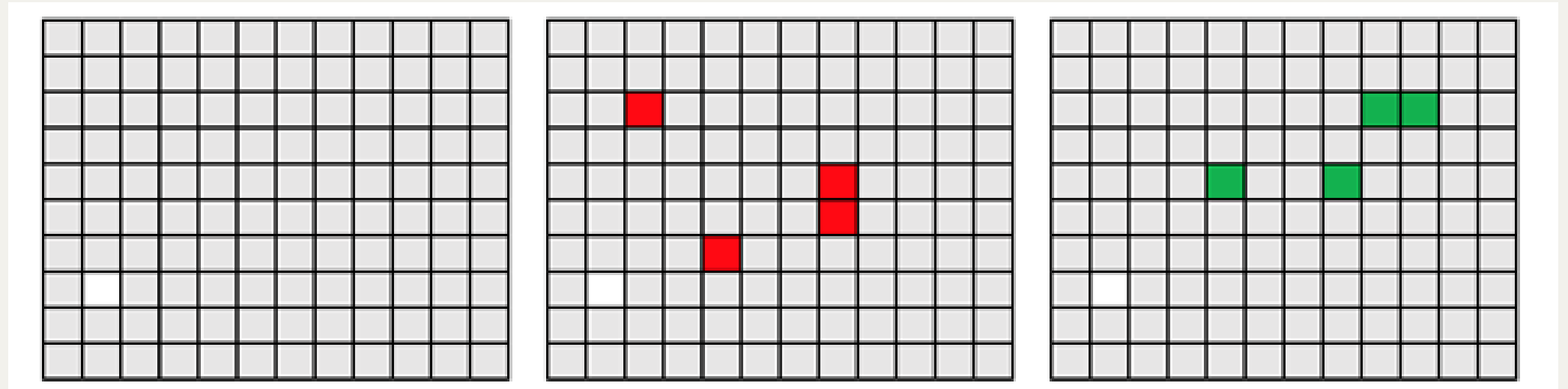


20'000 gènes,  
séquencés par une  
machine



analyse de gènes  
neuropathies  
héréditaires

# Séquençage de l'Exome et analyse d'un **Panel de Gènes**

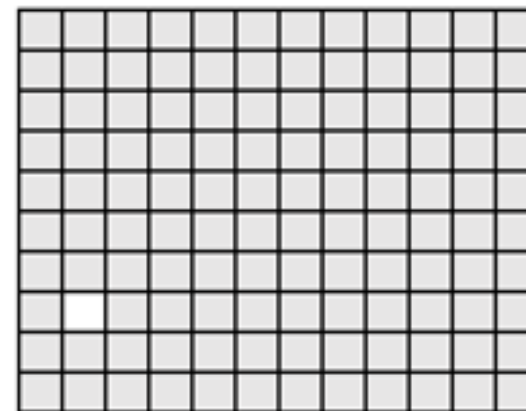


20'000 gènes,  
séquencés par  
une machine

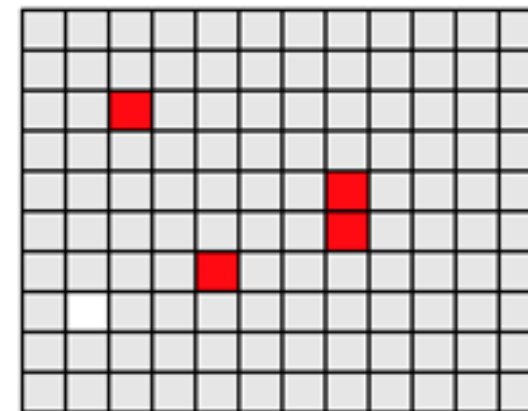
Analyse de  
gènes  
neuropathies  
héréditaires

Analyse de  
gènes  
de cholestase

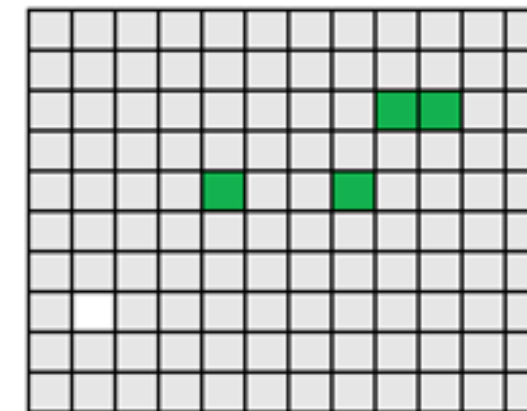
Séquençage de l'Exome et analyse d'un **Panel de Genes**



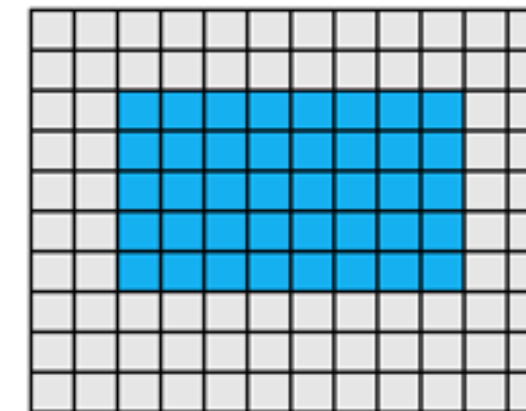
20'000 gènes, séquencés par une machine



Analyse de gènes neuropathies héréditaires



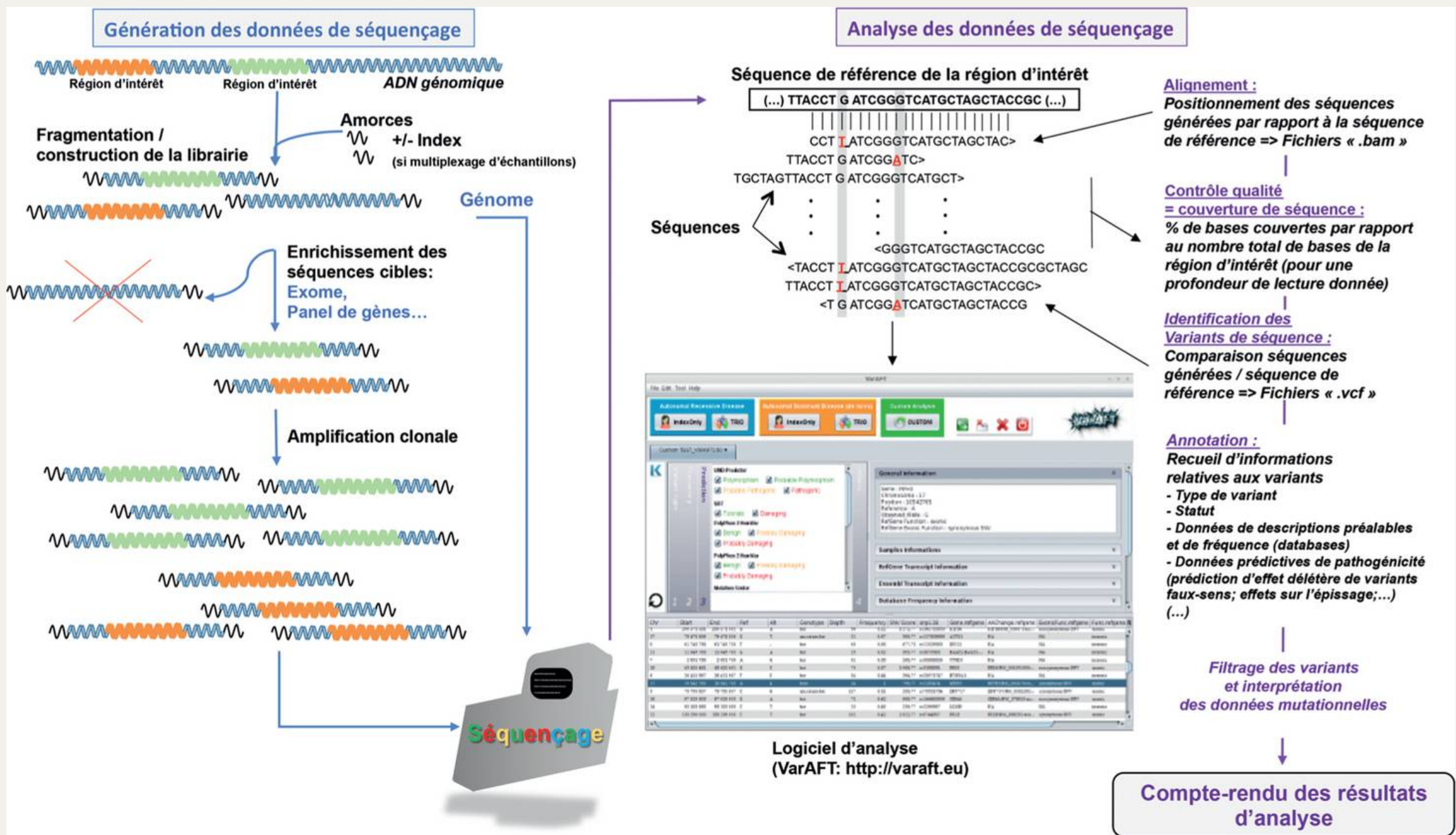
Analyse de gènes de cholestase



Analyse des 5000 gènes causant *toutes* maladies Mendéliennes



# La biologie moléculaire = l'échelle des gènes / de l'ADN

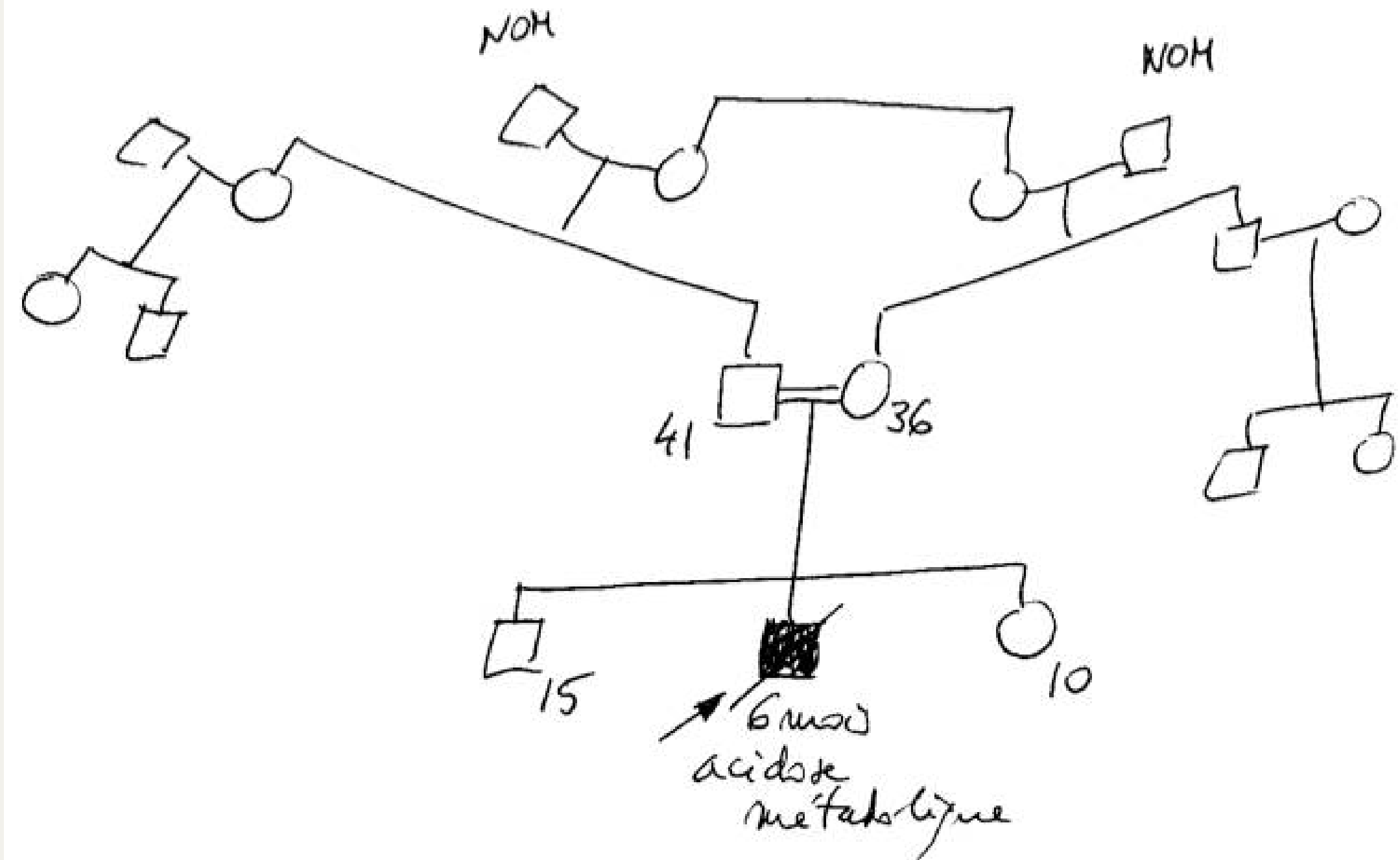


<https://www.cahiers-myologie.org/>

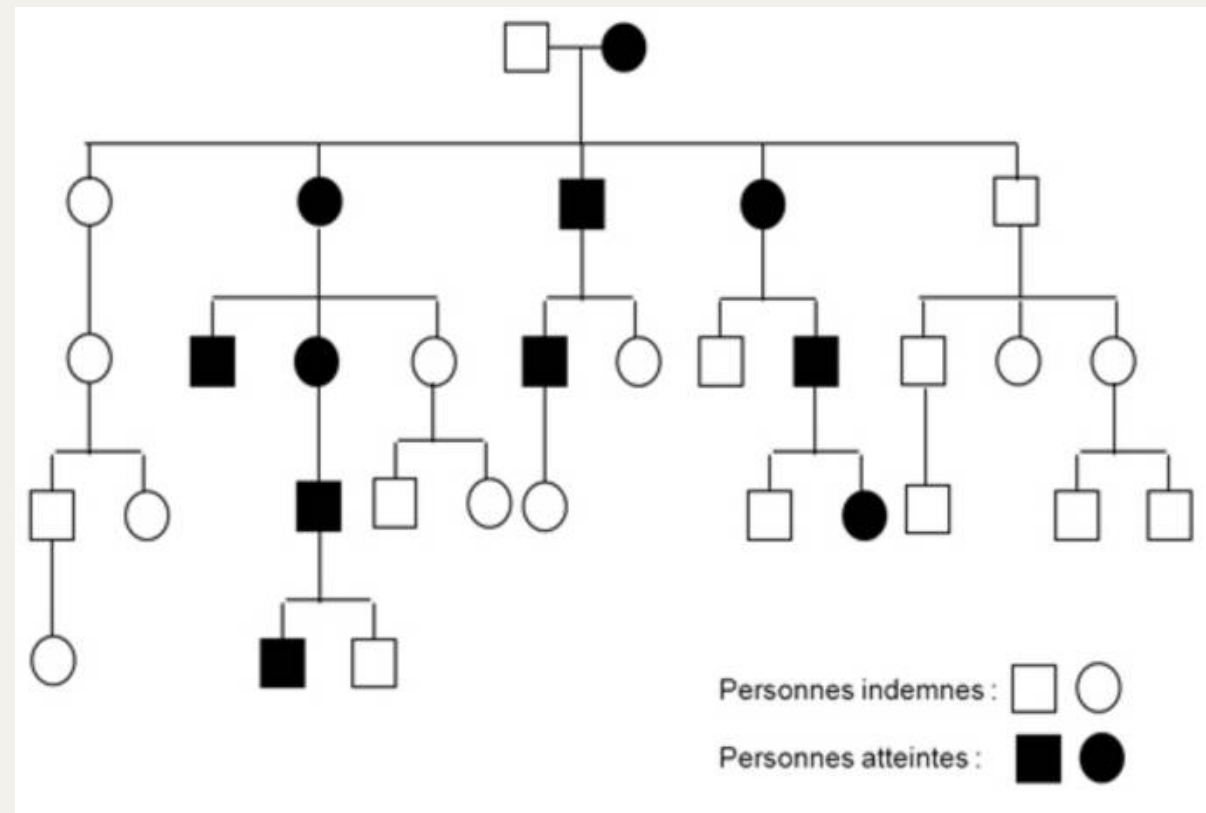


# Les modes d'hérités

# Pédigrée au lit du malade



# Maladies monogéniques



Pénétrance incomplète

Un individu porteur de l'allèle muté peut ne présenter aucun signe de l'affection.

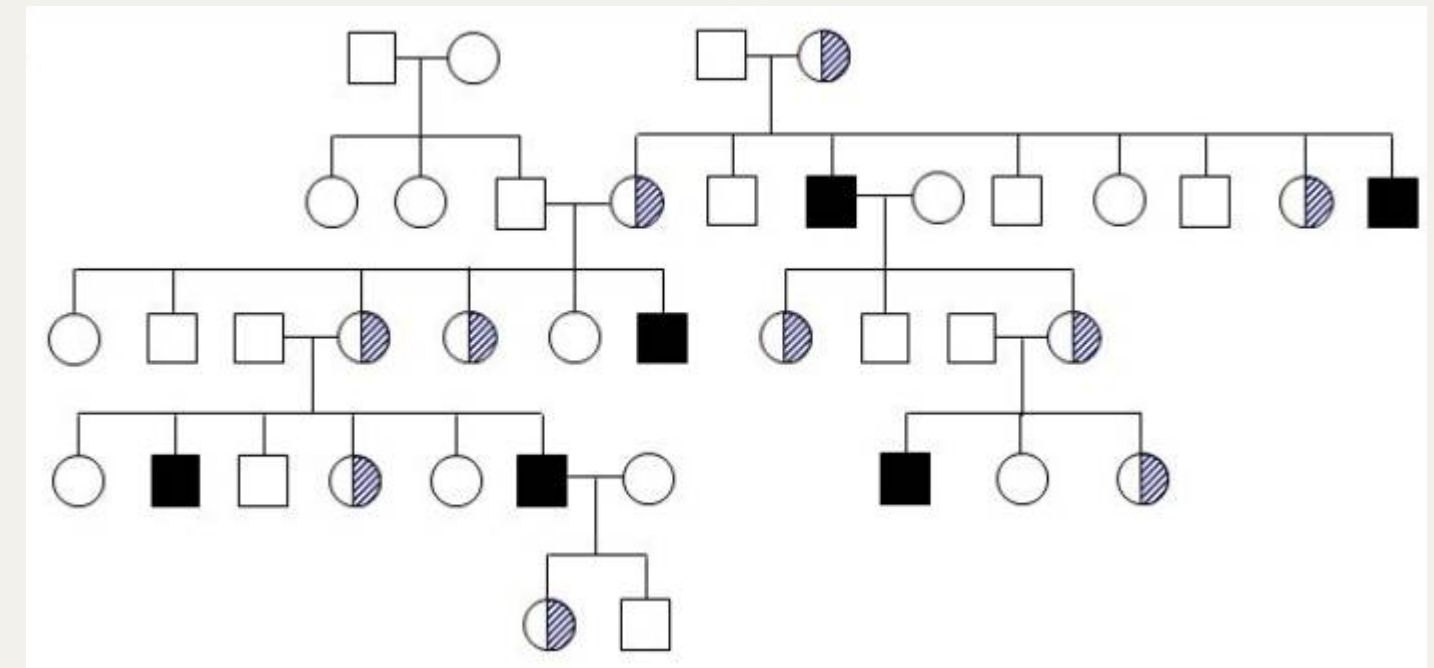
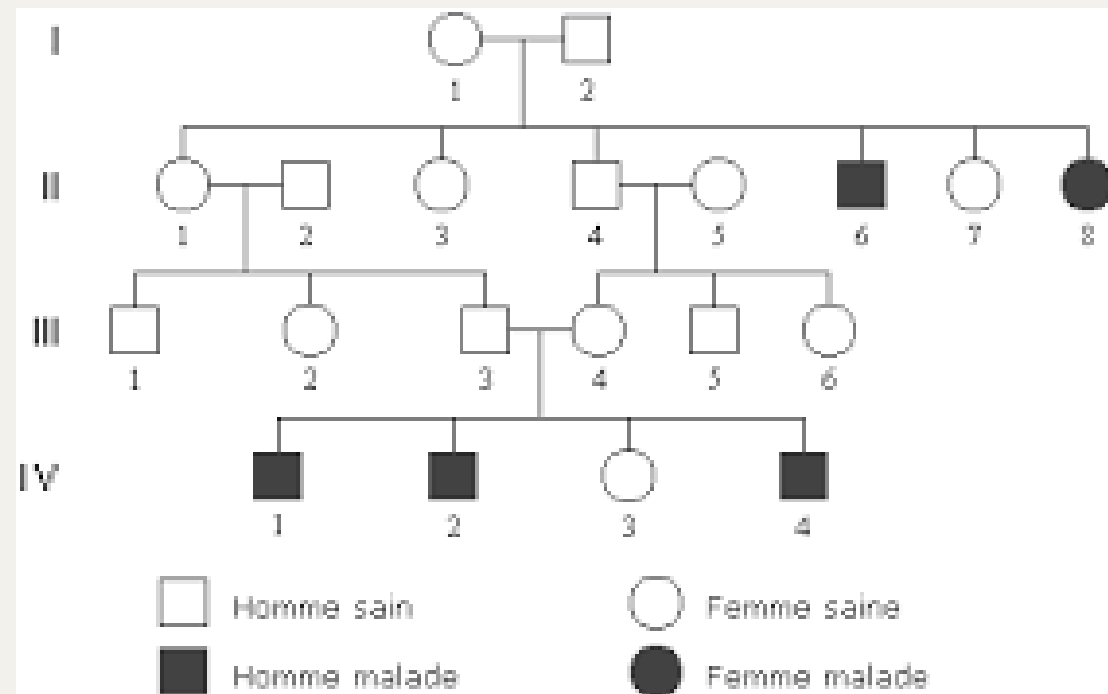
Expressivité variable

Un allèle délétère peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.

# Maladies monogéniques

Maladie récessive

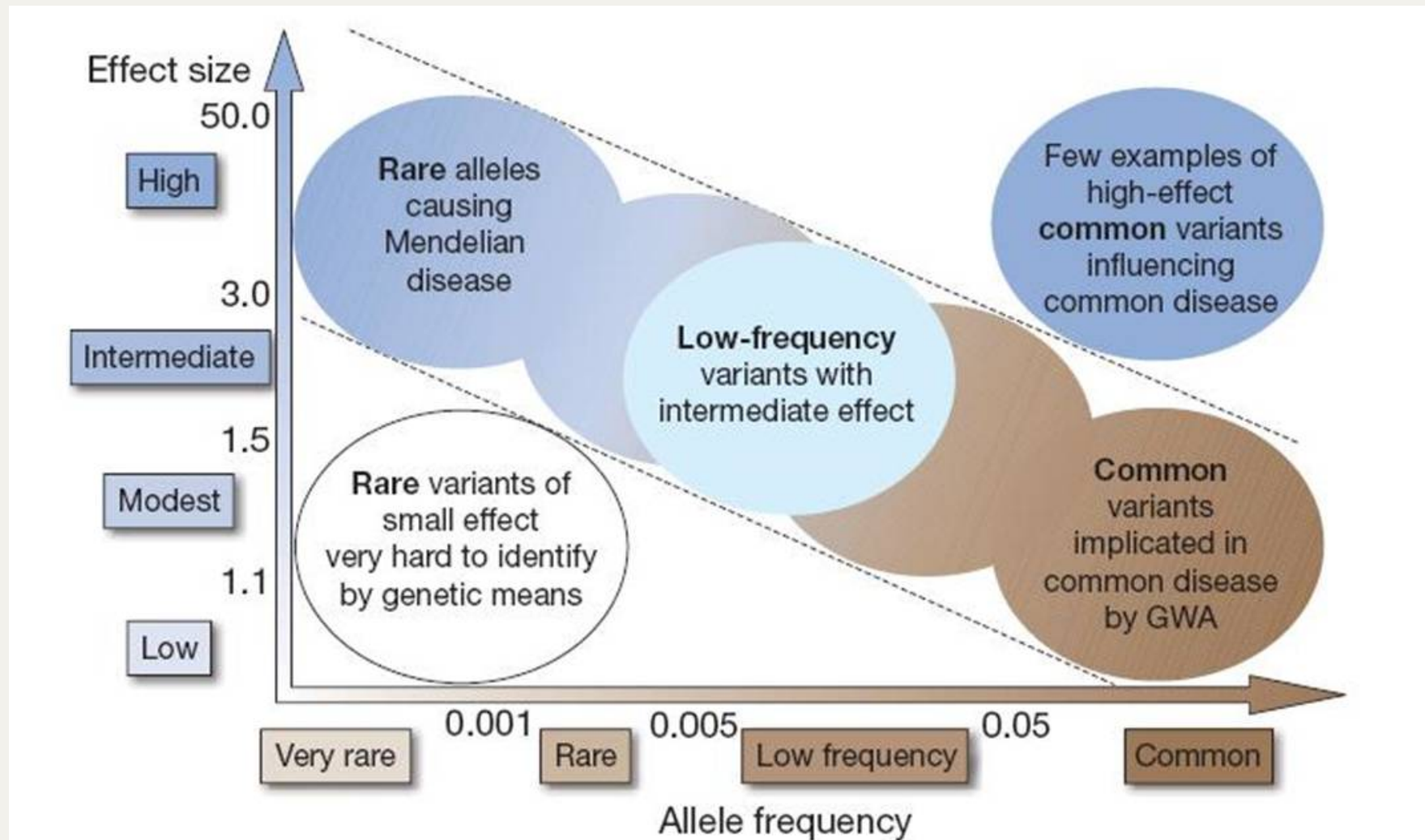
Maladie récessive liée à l'X





# Maladies multifactorielles

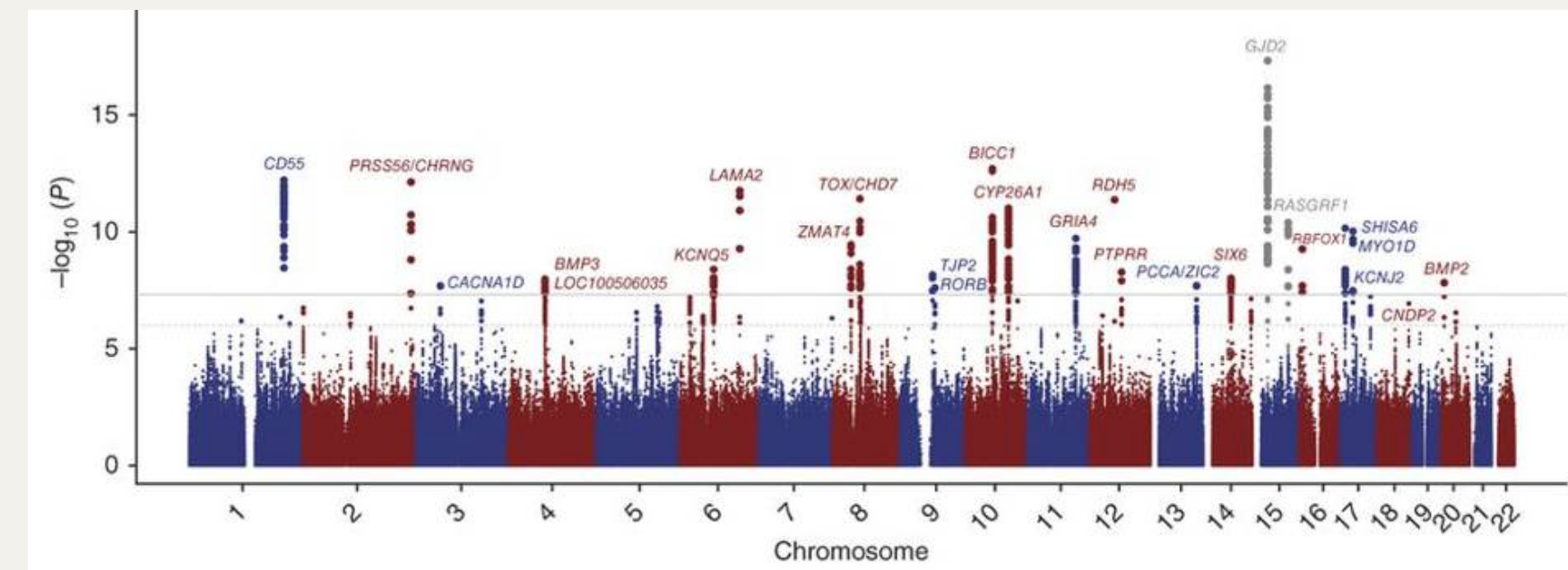
Complexes, polygéniques, à hérédité complexe



## GWAS: étude cas-témoins, cohorte importante

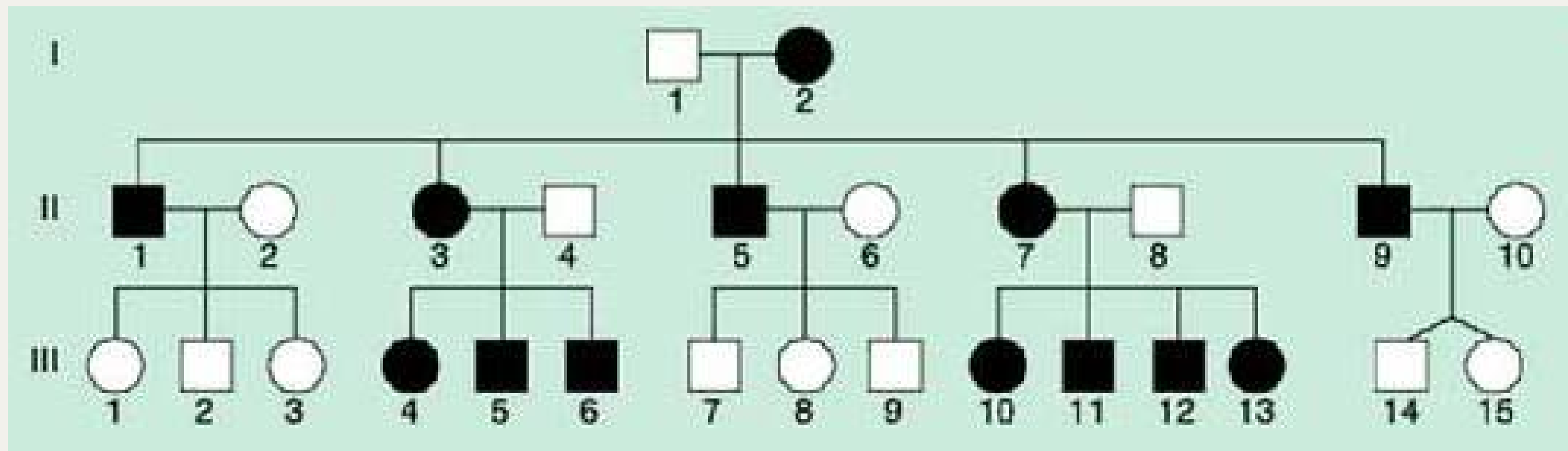
La fréquence d'un allèle est-elle supérieure chez les malades par rapport aux témoins?

On calcul l'augmentation du risque relatif d'être malade si on est porteur de cet allèle





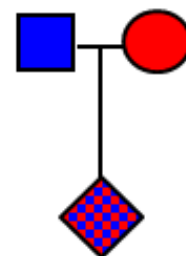
# Hérédité mitochondriale





# L'analyse des résultats? Pourquoi est-ce si long d'avoir un diagnostic?

# Sang sur EDTA pour analyse d'ADN



Prélever les parents pour interpréter résultat des patients

Éventuellement analyser le trio d'emblée

*La quasi-totalité des analyses s'effectue à partir de 4 ml de **sang/EDTA** (enfants <2 ans : 1 ml) ou d'**ADN purifié pour certaines analyses uniquement**. Nous contacter pour des échantillons alternatifs.*



**Consultation  
pédiatrie  
spécialisée**

**Consultation  
génétique**

**Demande aux  
assurances**

**Accord  
assurance**

**Prélèvement  
échantillon  
sang sur EDTA  
du trio**

**Stockage  
banque à ADN**

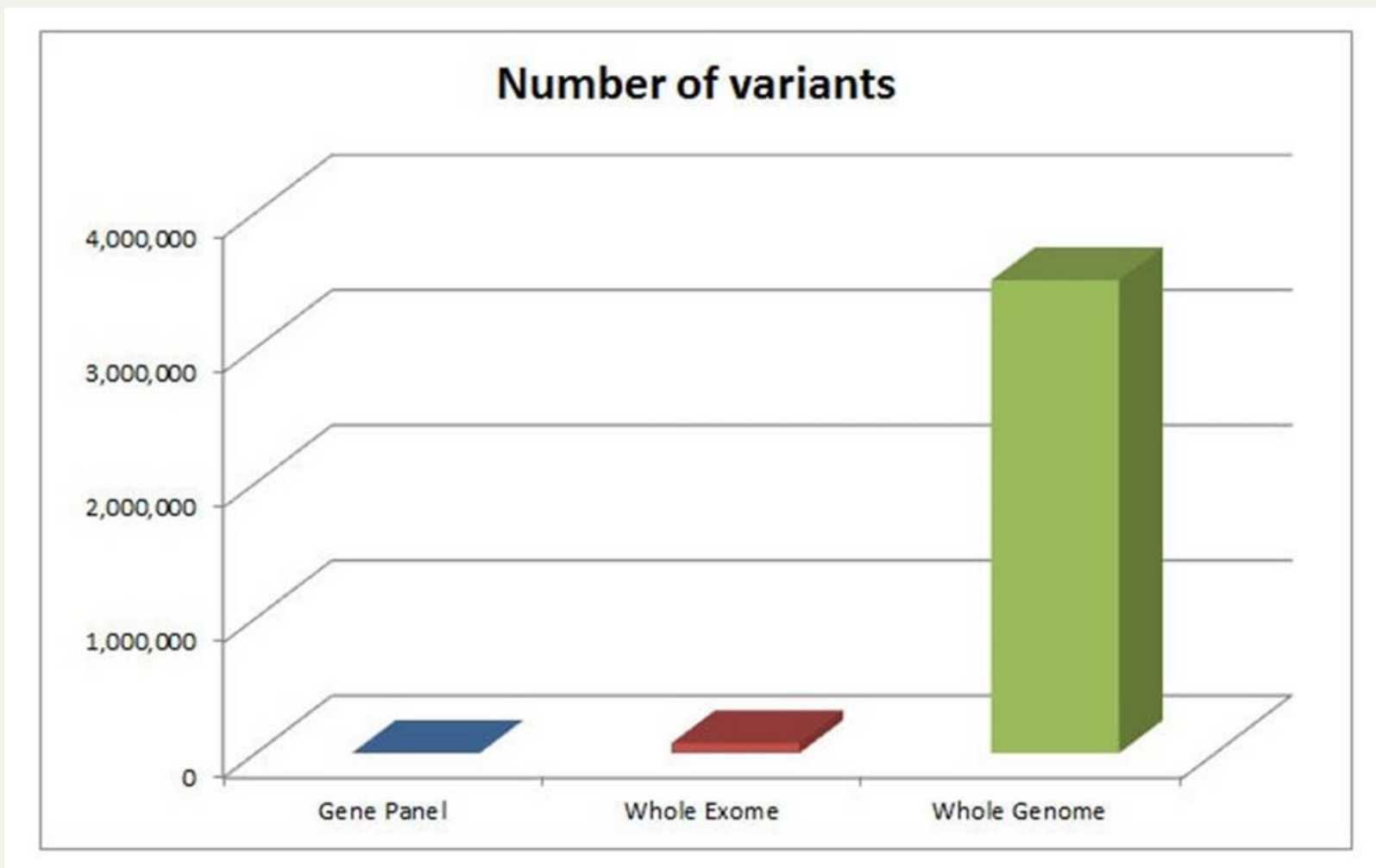
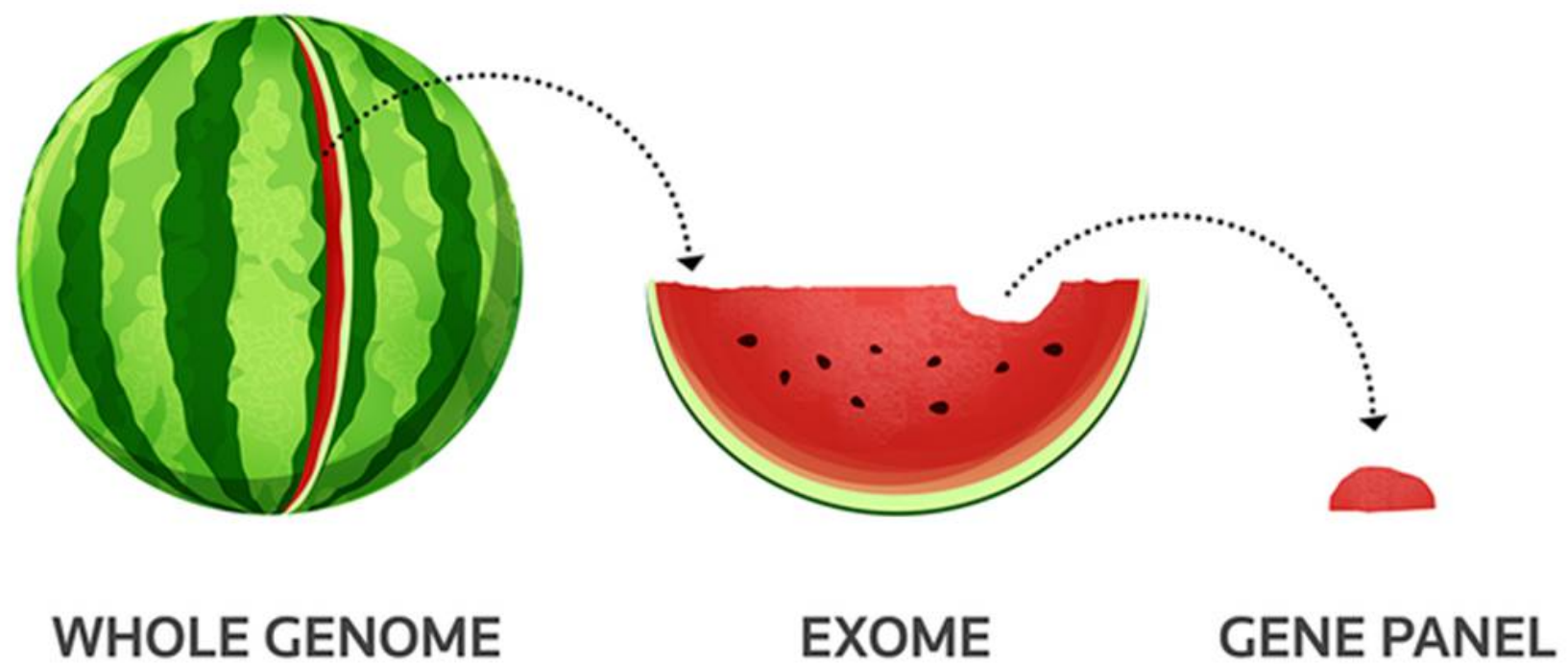
**Extraction  
ADN**

**Cytogénétique**

**Séquençage  
ADN**

**Biologie  
moléculaire**

**Analyse  
bioinformatiqu  
e**



<https://www.thermofisher.com/>

**Consultation  
pédiatrie  
spécialisée**

**Consultation  
génétique**

**Demande aux  
assurances**

**Accord  
assurance**

**Prélèvement  
échantillon  
sang sur  
EDTA du trio**

**Stockage  
banque à  
ADN**

**Extraction  
ADN**

**Cytogénétique**

**Séquençage  
ADN**

**Biologie  
moléculaire**

**Analyse  
bioinformatique**

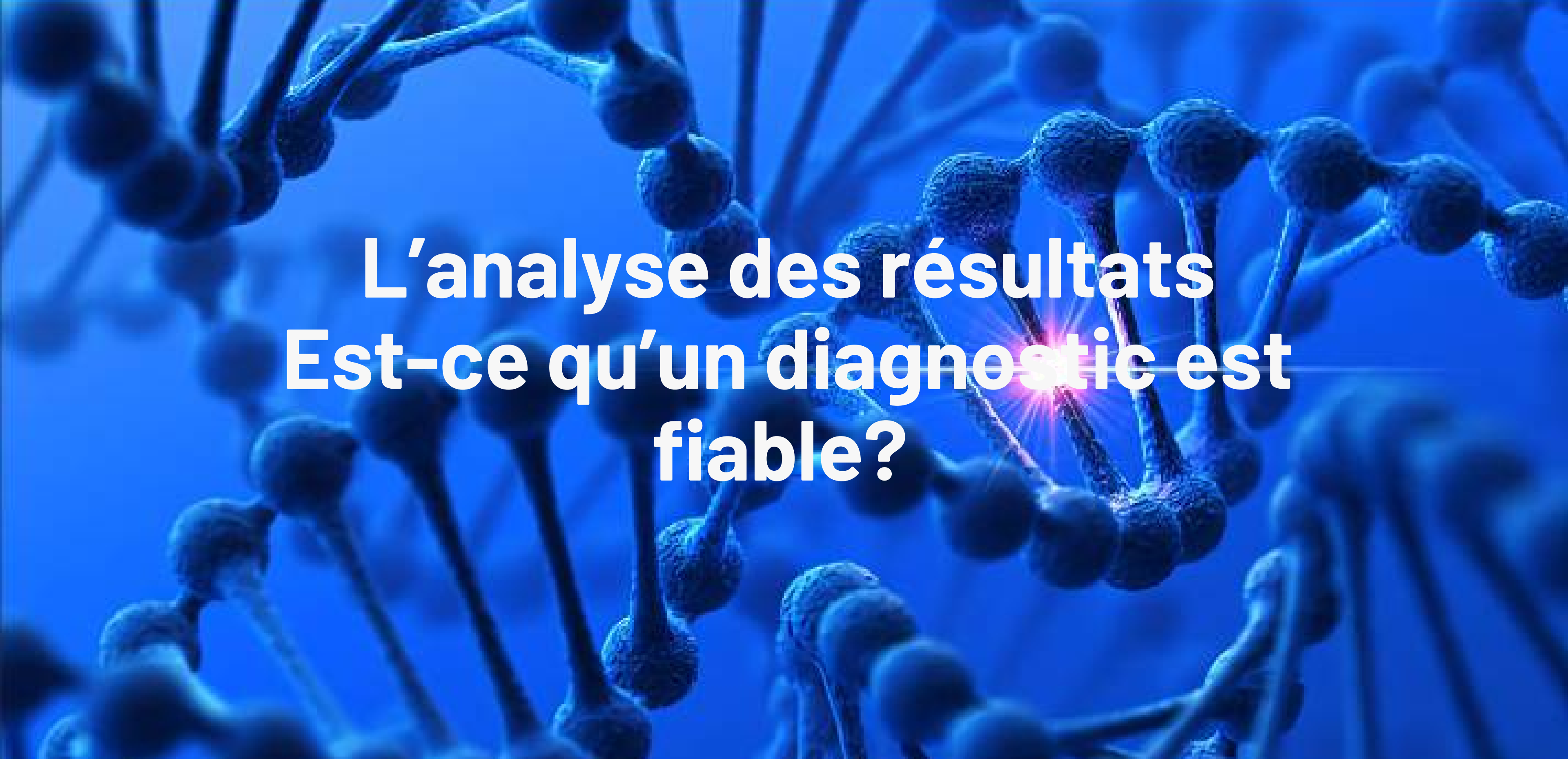
**Bibliographie**

**Partage de  
données  
avec groupes  
experts**

**Analyses  
fonctionnelles**

**Rendu de  
résultats**

**Consultation  
de génétique**



# L'analyse des résultats Est-ce qu'un diagnostic est fiable?



# Exome, progress report

- RAI1, truncating mutation, de novo.

			variant										Population db					bio-informatics					Patients db					
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	
Conte	Geni	Annotation	Mutation dans contexte	Rx	A	Pyro	Balance	Mot	CGEN	Max gno	AZ	ho	SIFT	PP2	MT	CADD	pAI	pLI	ps	ClinVa	HGM	VQSLO	SegDu	dbSNP	Domai	homAD	hom	
2	exonic	SHANK1	nonsynony NM_016148:exon11:c.1450G>A:p.Gly484Arg	C	T	het	9-15		1/2336	0	0	0	0,02	0,98	D	26	0,92	1				4,94		rs77883489		0		
3	exonic	KMT2C	nonsynony NM_170606:exon38:c.8105A>G:p.Lys2702Arg	T	C	het	75-68	AD	1/2336	0	0	0	0	0,99	D	26	0,65	1				5,74				0		
4	exonic	RAI1	stopgain NM_030665:exon3:c.2707G>T:p.Glu903Xaa	G	T	het	68-61	AD/isolated	1/2336	0	0	0	0	0	D	37		1				10				0		
5	exonic	CEP290	nonsynony NM_025114:exon49:c.6746A>G:p.Gln249Arg	T	C	het	39-37	AR	1/2336	0	0	0	0,6	0,01	B	13	0,38	0				4,42		rs14848414	Centrosom	0		
6	exonic	CEP290	nonsynony NM_025114:exon36:c.4805C>T:p.Thr1602Met	G	A	het	27-28	AR	1/2336	0,0012532	50	0	0,04	0,66	D	33	0,48	0				5,51		rs36945104	9,00E-05	3,38		
7	exonic	DST	nonsynony NM_001723:exon23:c.3336G>C:p.E1112D	C	G	het	34-38	AR	16/2336	0,0058903	952	1	0,45	0,91		18		1				16,94		rs34767818	0,0009649	0,00		
8	exonic	DST	nonsynony NM_001144769:exon6:c.742A>G:p.Ile248Val	T	C	het	31-26	AR	1/2336	0,0019403	270	0	0,07	0,41		19	0,82					9,47		rs11263518	Calponin_h	0,000484	0,8	
9	exonic	DEAF1	nonframe NM_021008:exon1:c.56_91del:p.19_31del	GCCGC	G	het	12-2	AD/AR	1/2304	9,44E-05	1	0										0,663		rs77098041		0		
10	exonic	MECP2	nonsynony NM_001110792:exon3:c.1318G>A:p.Gly449Ser	C	T	het	49-55	isolated_ca	1/2336	0,0003145	29	12	0	0,26	D	17	0,5	0,7				8,2		rs61753971		0,00		
11	exonic	KMT2D	nonsynony NM_003482:exon10:c.2405A>G:p.Glu802Gly	T	C	het	35-2	AD	7/2336	0	0	0	0	0,02	B	11	0,26	1				2,31				0		
12	exonic	TUBA1A	nonsynony NM_006009:exon4:c.859T>A:p.Ser287Thr	A	T	het	196-35	AD	6/2336	0,0001393	11	0	0,34	0,01	D	9	0,79	0,84				2,01		rs15097848	Tubulin/Fts	0		
13	splicing	ATR	NM_001184:exon36:c.6221>3G>A	C	T	het	50-51	AD/AR	2/2336	0,0006198	89	0						0,7				10,81		rs20098033		8,01E-05	0,00	
14	exonic	EDNRB	nonsynony NM_001201397:exon2:c.439G>A:p.Gly147Ser	C	T	het	111-96	AD/AR	13/2336	0,0090521	1389	9	0,08	0,02	B	10	0,25	0,02				21,08		rs1801710	GPCR_rnac	0,0015337	0,8	
15	exonic	ERCC6	nonsynony NM_00124:exon5:c.1337G>A:p.Gly446Asp	C	T	het	43-45	AD/AR	21/2336	0,0178367	2640	16	0,61	0,37	B	23	0,34	0				12		rs4253047		0,0027655	0,8	
16	exonic	GRIN	nonsynony NM_020806:exon2:c.127G>T:p.Val43Leu	G	T	het	13-11	AD/AR	21/2336	0,0122832	2116	11	0,26	0,01	D	24	0,74	1				13,28		rs11725638	Moali/Mog	0,0016845	0,00	
17	exonic	ATM	nonsynony NM_000051:exon29:c.4258C>T:p.Leu1420Phe	C	T	het	13-9	AD/AR/Ser	37/2332	0,0185555	3103	21	0,07	0,06	D	16	0,64	0				10,67		rs1800058	Armadillo-c	0,0032632	0,00	
18	exonic	ACY1	nonsynony NM_001198895:exon15:c.1178G>A:p.Arg393His	G	A	het	52-48	AR	13/2336	0,0065713	1019	3	0,27	0,88	D	24	0,28	0				11,84		rs12191270		0,0006819	0,00	
19	exonic	AHL1	nonsynony NM_001134830:exon11:c.1643G>A:p.Arg548His	C	T	het	33-39	AR	30/2336	0,0172789	2908	25	0,01	0,02	D	24	0,24	0				18,06		rs35433555		0,0022603	0,00	
20	exonic	AP3B1	nonsynony NM_003664:exon23:c.2461C>A:p.Phe887Leu	G	T	het	82-42	AR	22/2336	0,0129344	2202	18	0,65	0	D	22	0,35	1				17,27		rs13934492	AP-3_comp	0,0017627	0,00	
21	exonic	AP3B1	nonsynony NM_003664:exon21:c.2446G>A:p.Val816Ile	C	T	het	10-7	AR	1/2336	0,0002532	7	0	0,77	0	D	13	0,83	1				2,79		rs37284798	AP-3_comp	0,0002532	0,00	
22	splicing	BCKDHA	NM_000709:exon3:c.289>5C>T	C	T	het	71-72	AR	1/2336	0,0016729	188	0						0				7,79		rs20064670		4,006E-05	0,00	
23	exonic-sp	CTCF	synonymou NM_025099:exon15:c.2478A>G:p.Thr826Thr	T	C	het	88-99	AR	12/2336	0,0182667	349	1						0				9,26		rs20064332		0,0009544	0,00	
24	exonic	DBT	nonsynony NM_001918:exon6:c.724T>C:p.Ser242Pro	A	G	het	46-27	AR	30/2336	0,014672	2549	24	0,33	0	B	2	0,36	0				14,51		rs14624900	Chieramph	0,0014425	0,00	
25	exonic	GMPFB	nonsynony NM_013334:exon8:c.971T>G:p.Leu324Arg	A	C	het	50-5	AR	107/2336	0	0	0	0,04	0	B	0	0,31	0				46,42		rs12126142	Trimeric_Lp	0	0	
26	exonic	GMPFB	nonsynony NM_013334:exon8:c.970C>G:p.Leu324Val	G	C	het	57-5	AR	103/2336	0	0	0	1	0	B	0	0,3	0				40,95			Trimeric_Lp	0	0	
27	exonic	GMPFB	nonsynony NM_013334:exon8:c.965C>G:p.Ala320Gly	G	C	het	57-4	AR	74/2336	0	0	0	0,23	0,04	D	0	0,35	0				78,71			Trimeric_Lp	0	0	
28	exonic	LORP1	nonsynony NM_004793:exon12:c.1817C>T:p.Ala606Val	G	A	het	53-58	AR	4/2336	0,0015423	249	0	0	0,98	D	26	0,84	1				14,91		rs14551950	AAA-A17P	0,000402	0,00	
29	exonic	LRR2	nonsynony NM_004525:exon21:c.2935C>T:p.His979Tyr	G	A	het	83-86	AR	2/2336	0	0	0	0,08	0,59	B	0	0,83	1				8,97		rs10522416	EGF-like_dc	0	0	
30	splicing	PEX3B	NM_057174:exon8:c.695>6C>T	G	A	het	64-53	AR	2/2336	0,0005325	84	0						0				7,99		rs37218226		0,0004452	0,00	
31	splicing	PNKP	NM_007254:exon11:c.1029>2T>C	A	G	het	27-16	AR	2/2336	0,0020746	190	0				24		0				7,95		rs19991956		0,0003742	0,00	
32	exonic	POMT1	nonsynony NM_007171:exon16:c.1565G>A:p.Arg522Lys	G	A	het	115-91	AR	9/2336	0,0031217	308	0	1	0	B	2	0,28	0				17,09		rs11798557	MIR_motif	0,0004538	0,00	
33	exonic	RNF168	nonsynony NM_152617:exon3:c.508G>A:p.Glu170Lys	C	T	het	35-33	AR	5/2336	0,0041408	706	2	0,14	0,41	D	28	0,45	0				16,67		rs11402503		0,0003204	0,00	
34	exonic	RITN	nonsynony NM_173630:exon31:c.4193C>T:p.Thr1398Met	G	A	het	90-75	AR	7/2336	0,0036642	507	0	0,25	0,26	B	21	0,34	0				12,86		rs62089120		0,00062	8,5	
35	exonic	TBCK	nonsynony NM_001163435:exon17:c.1548T>A:p.Asp516Glu	A	T	het	59-45	AR	1/2336	0	0	0	0	0,01	0,97	D	24	0,83	0				6,23			Rab-GTPase	0	0
36	splicing	TECP2	NM_014844:exon7:c.952>2A>T	A	T	hom	0-0	AR	4/1948	0	0	0				24		0,95	1			2,653				0	0	
37	splicing	TH	NM_199292:exon4:c.580>3G>A	C	T	hom	0-91	AR	30/2336	0,018471	2512	25						0				18,18		rs11042950		0,0016049	0,00	
38	exonic	KIF7	nonsynony NM_198525:exon15:c.2981A>G:p.Gln994Arg	T	C	het	18-24	AR/Digenic	9/2336	0,003062	330	2	0,06	0,5	D	16	0,43	0				11,87		rs13841094		0,0010849	0,8	
39	exonic	SURF1	nonsynony NM_003172:exon6:c.375G>A:p.Arg192Gln	C	T	het	75-61	AR/MT	1/2336	3,29E-05	3	0	0	0,91	D	33	0,4	0				10,08		rs78202152		0,0010849	0,8	
40	exonic	TACO1	nonsynony NM_016360:exon1:c.107A>C:p.His36Pro	A	C	het	27-8	AR/MT	34/2332	0	0	0	0,2	0,02	B	1	0,58	0,96				47,94				0	0	

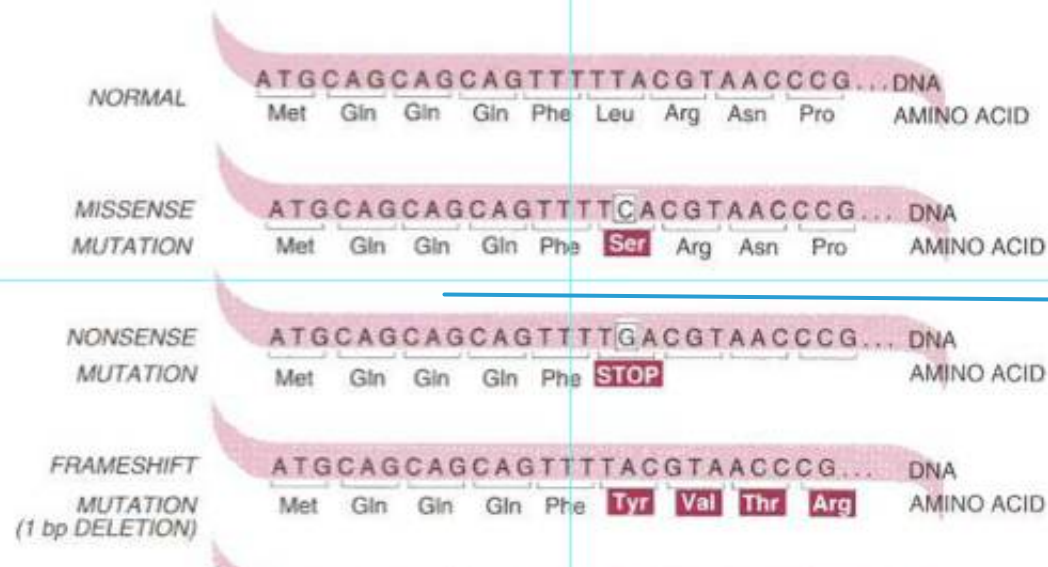
# Les différents types de mutations nécessitent des méthodes variées

Point mutation

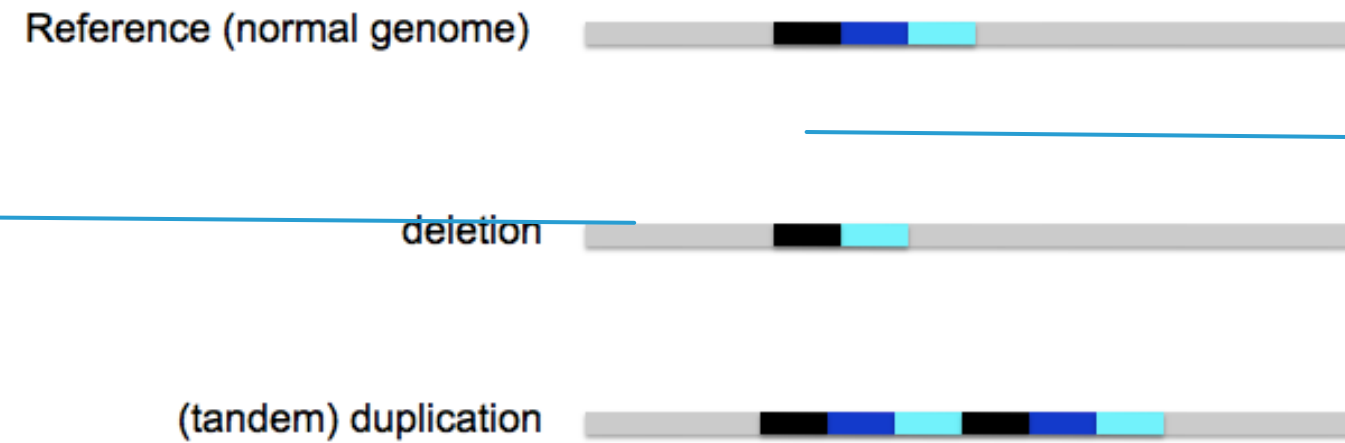
Chromosomal mutation

Genome mutation

## Point mutations (CNVs) SNVs and small in / dels



## Copy Number Variants (CNVs) >1kb ; some large enough for cytogenetics



## Aneuploidies

- 47,XX or XY, +21 (T21)
- 47,XX or XY, +18 (T18)
- 47,XX or XY, +13 (T13)
- 47,XXX ; 47,XXY; 47,XYY
- 45,X

## chromosomal translocations

Karyotype  
(cytogénétique)

Séquençage ADN

CGH array or SNP array

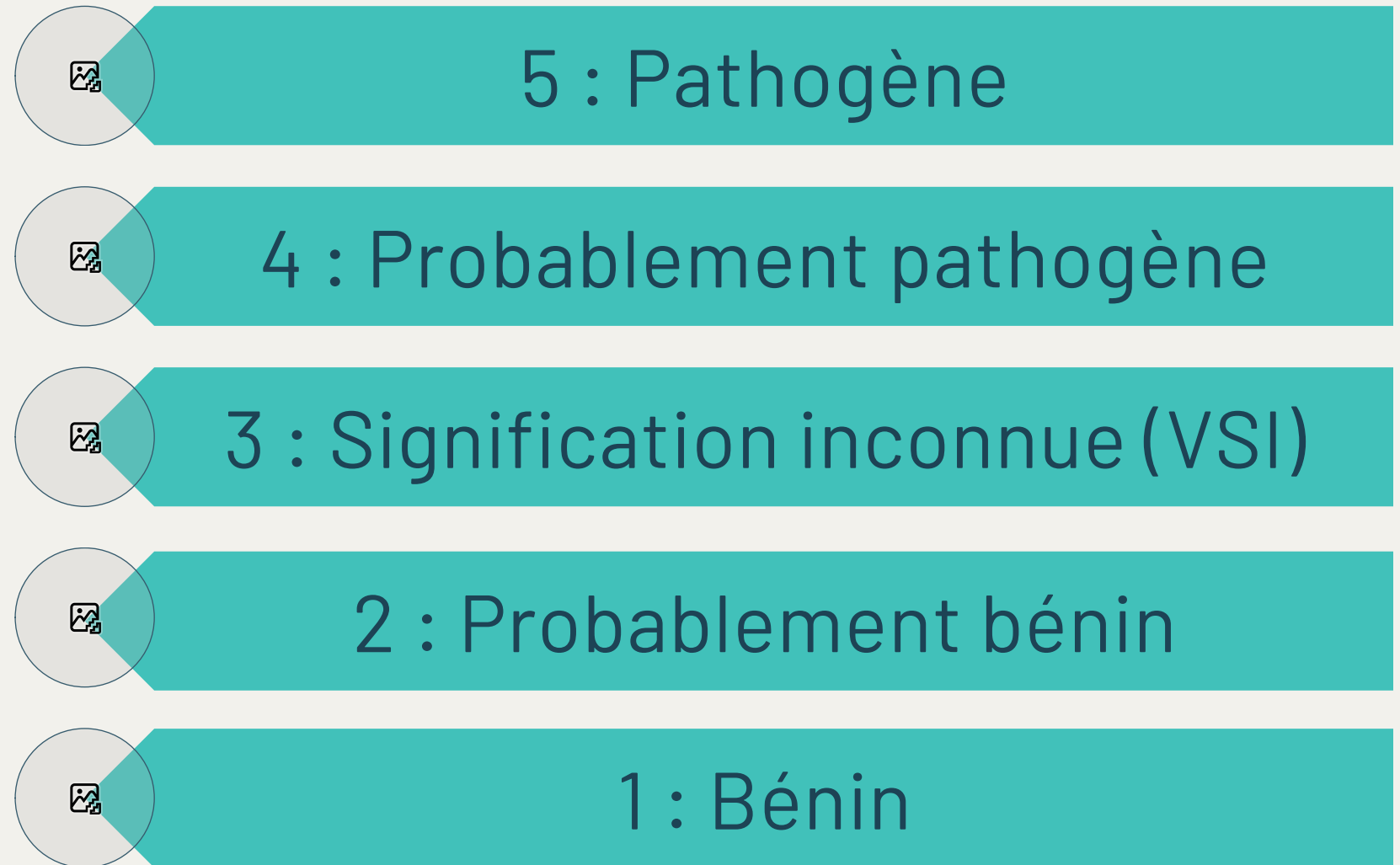
À l'avenir, tous les types de mutations se prêteront au séquençage du génome entier

CNV connu pour être pathogène : exemple délétion 22q11

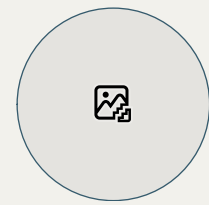
CNV connu pour être un polymorphisme => CNV bénin

CNV non connu :

- Héritabilité : Hérité d'un parent sain?
- Contenu génique
  - Résultat:
    - CNV pathogène ou probablement pathogène
    - CNV bénin ou probablement bénin
    - CNV de signification inconnue







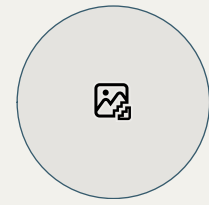
Déjà rapportée dans la littérature



Fréquence dans la population générale



Concordance avec la clinique



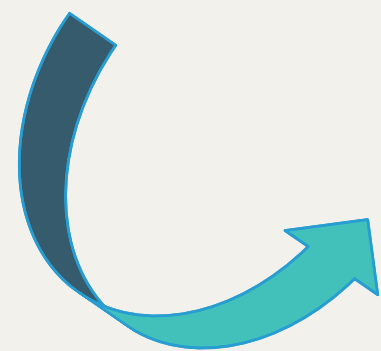
Logiciel de prédiction



Expertise du généticien clinicien

Collaboration indispensable entre équipes soins/recherche locales et internationales

Rôle majeur des bases de données



Science en mouvement

Nécessité réévaluation clinique et des données

Un résultat négatif en génétique =

*«Dans la limite des connaissances actuelles pas d'explication au tableau clinique du patient...»*

**Plutôt comprendre on n'a peut-être pas encore trouvé...**



# Et les thérapies géniques ?



Remplacer le gène  
défectueux

Corriger une anomalie  
génétique

Protéger les cellules  
atteintes

Thérapie génique

Modifier l'épissage

Agir sur la fabrication d'une  
protéine



Avez-vous d'autres questions ... ?



# Remerciements

- HUG
- Fondation privée des HUG
- Unité de Neuropédiatrie des HUG
- Centre de génomique médicale
- Centre Maladies Rares HUG
  
- Les patients et leurs familles

# Prochaine conférence Ecole et handicap



21 novembre 2023



Thème: Ecole et handicap



Informations sur le site du centre  
CORAIL à venir



Cycles de conférence du Centre  
CORAIL | HUG - Hôpitaux  
Universitaires de Genève



Aller plus loin...

<https://www.hug.ch/medecine-genetique/maladies-rares>

<https://www.hug.ch/enfants-ados/maladies-rares-complexes/centre-coordination-soins-corail>

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

<https://www.mongenome.ch/fr/>

<https://www.genetique-medicale.fr/>