

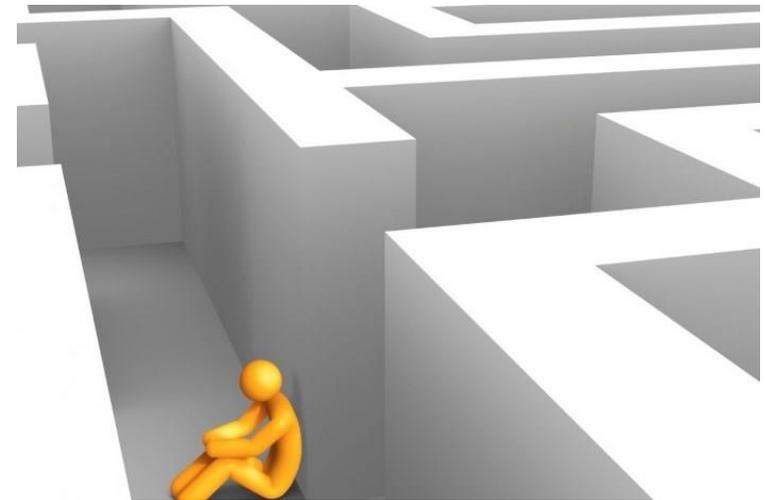
# Quels diagnostics pour les anomalies du développement?



Paris, le 22 Septembre 2017

# Lutte contre l'errance diagnostique

- **Difficultés dans le conseil génétique et les projets de procréation**
- **Perte de chance pour la prise en charge, le suivi, (le traitement)**
- Difficulté de ne pas mettre un nom
- Difficultés sociétales
- Sentiment de solitude
- Manque d'information
- Difficultés d'accès aux droits
- Film: Tous % Diag



# Deux grands types de tests génétiques

*Analyse chromosomique par  
CGH-Array, examen de  
première intention*

*Séquençage ciblé d'un ou  
plusieurs gènes en biologie  
moléculaire*



**Permet de regarder le nombre de chromosome**



**Permet de rechercher une perte ou un gain de un ou  
plusieurs gènes**

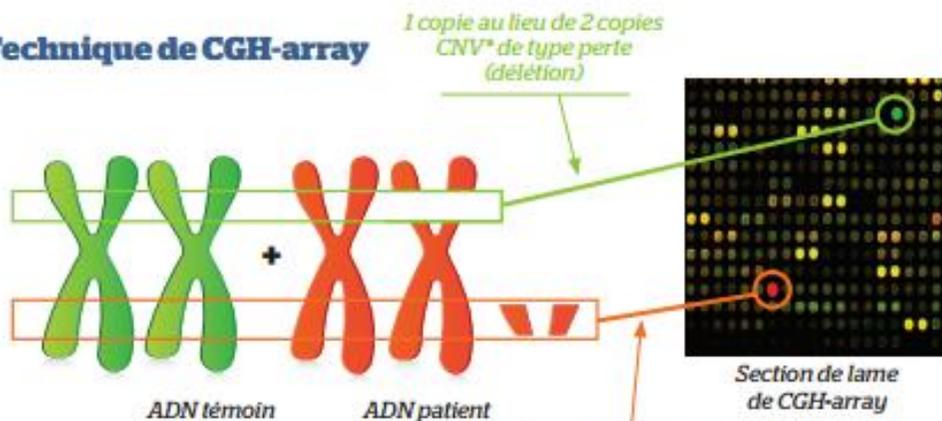


**permet pas de rechercher une faute d'orthographe  
(mutation) dans un gène**

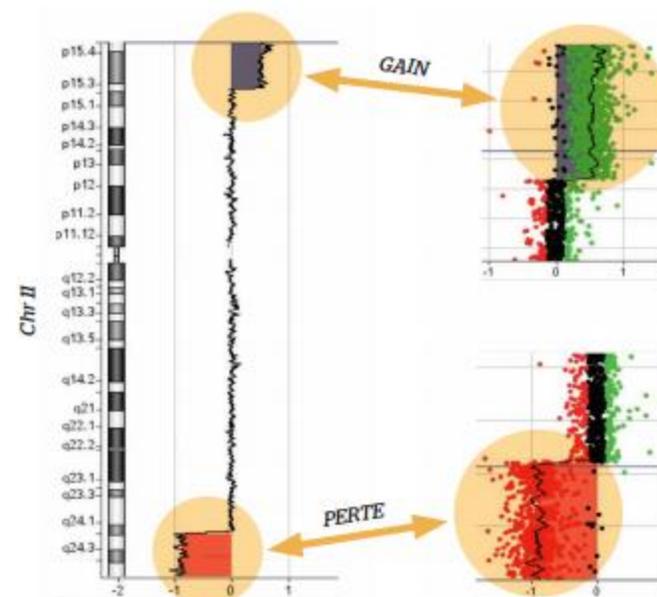


# La CGH-array

## Technique de CGH-array



\* CNV : variation du nombre de copie,  
en anglais "Copy Number Variation"



Pour rappel, il existe chez toutes les personnes des pertes et des gains de matériel génétique dans certaines régions du génome. Ce sont des CNV **bénins ou polymorphiques** qui n'ont pas de conséquences délétères pour l'individu porteur. À ce jour ils ne sont pas encore tous connus.

# Deux grands types de tests génétiques

*Analyse chromosomique par  
CGH-Array, examen de  
première intention*



**Accessible à partir d'une consultation génétique**

*Séquençage ciblé d'un ou  
plusieurs gènes en biologie  
moléculaire*



2 mois

**Délais**

De 2 mois à  
plusieurs années

Quelques centaines  
d'euros

**Coûts**

Quelques milliers  
d'euros

10 – 15%

**Pourcentage d'explication**

Environ 30%

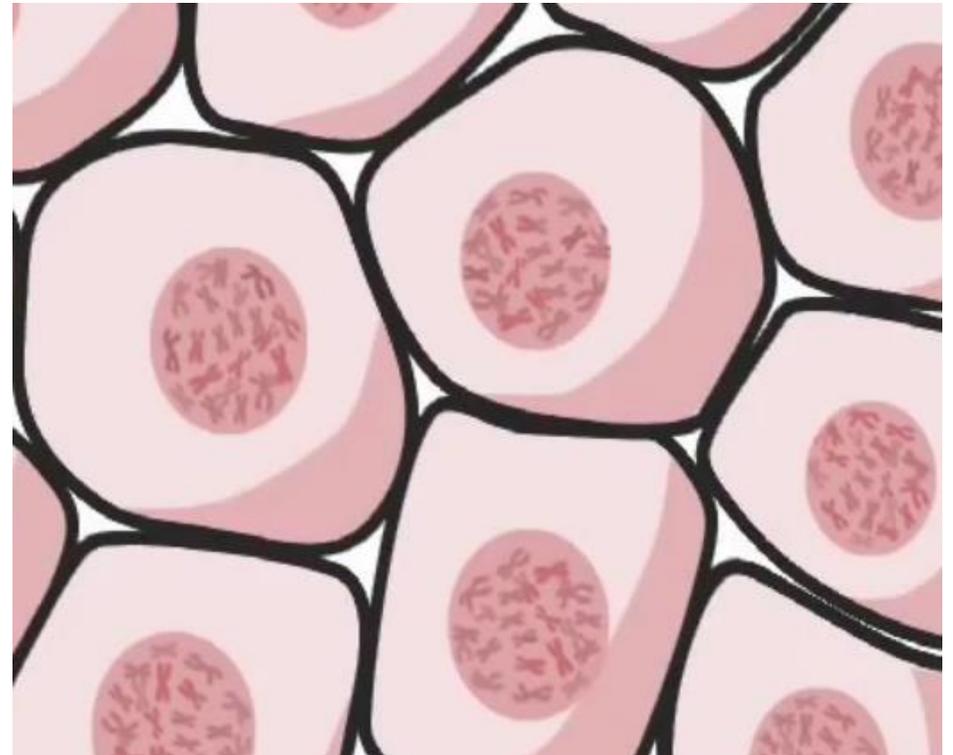
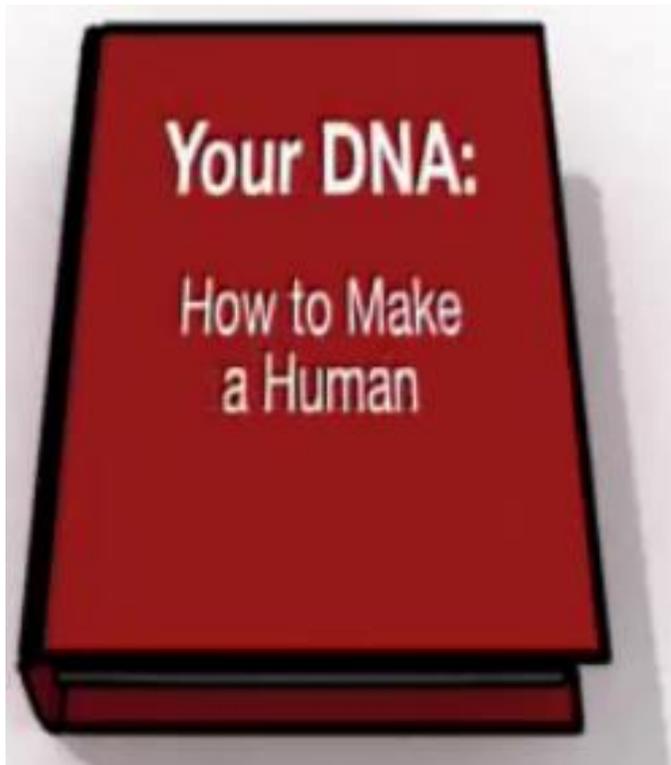
Peu  
nombreuses

**Variations de signification inconnue**

Nombreuses

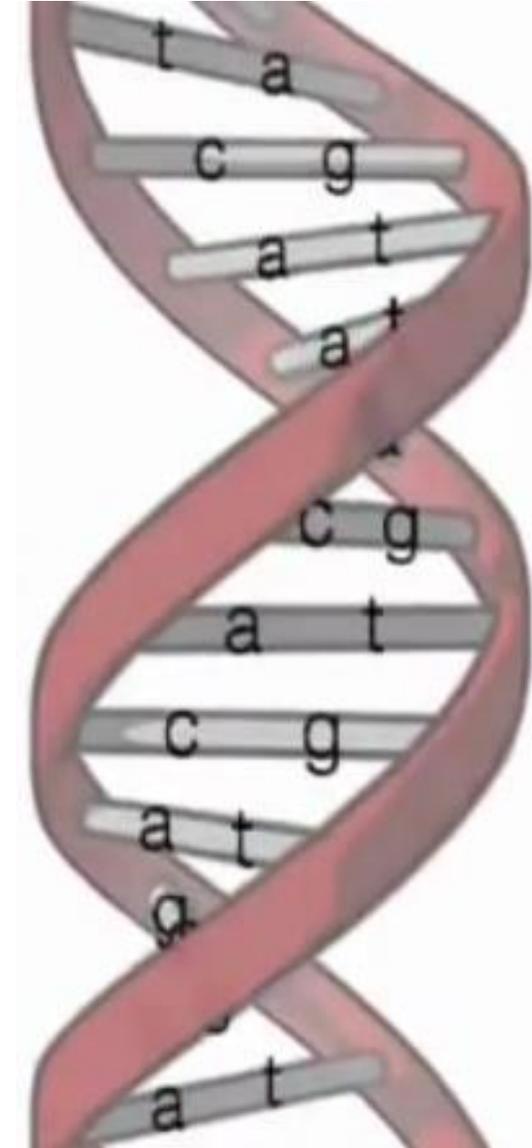
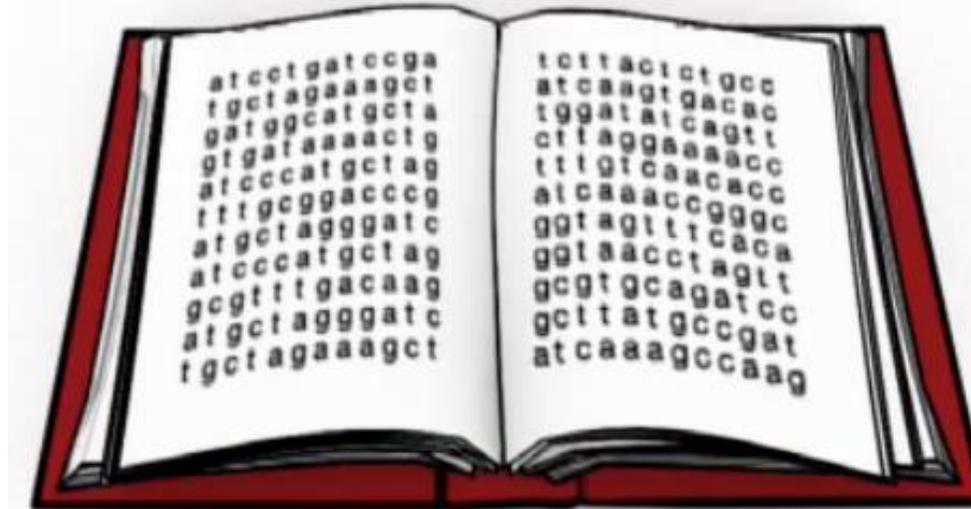
# Le génome humain

- Ensemble d'instructions nécessaires pour créer un humain (“livre de la vie” ou “de recettes”)
- Présent dans le noyau de toutes les cellules du corps



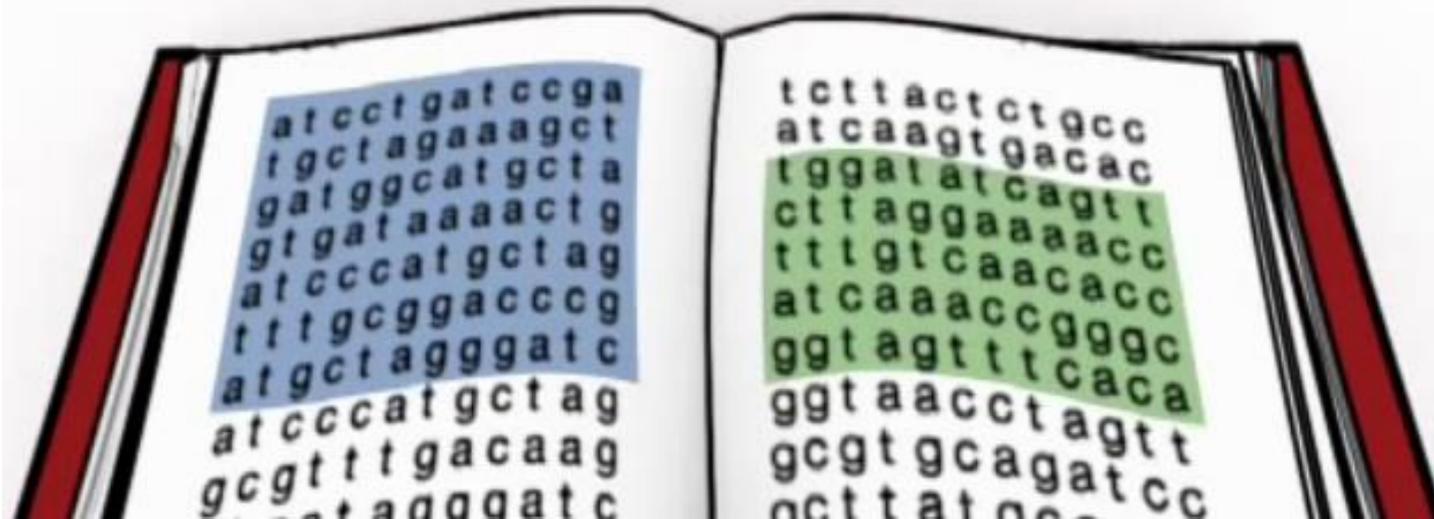
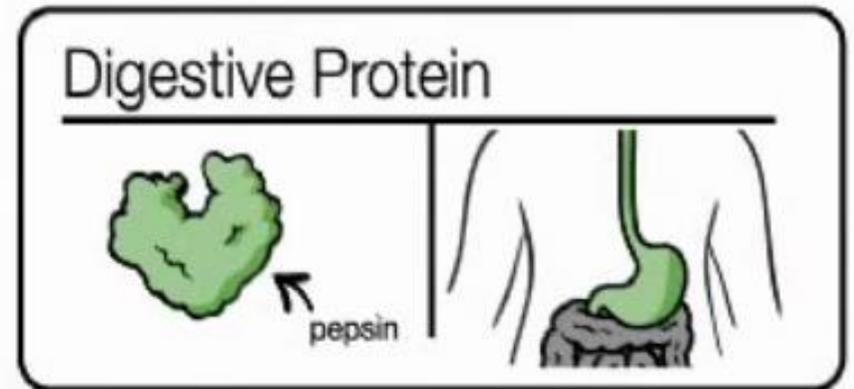
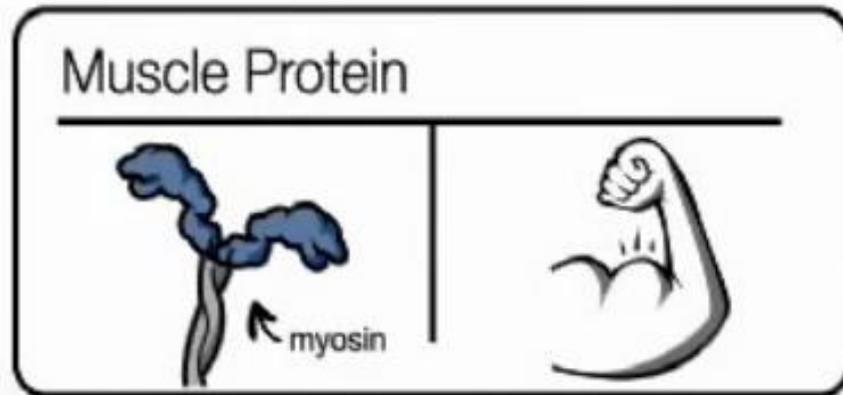
# Le génome humain

- 46 volumes (chromosomes)
- > 3 milliards de paires de lettres
- Alphabet de 4 lettres (l'**ADN**)
  - **A**dénine
  - **C**ytosine
  - **G**uanine
  - **T**hymine



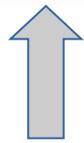
# Les gènes

- Recettes (ou codes) pour produire des protéines
- **Nombre** : ~ 20 000



# Les gènes

Gènes (2 %)



ADN non codant (98 %)

# Les variations génétiques

- Entre 2 personnes : en moyenne 1 différence (variation) toutes les 1 000 lettres
- **A l'échelle du génome**
  - 3 à 4 millions de petites variations
  - > 1 000 de variations de structure

cgcgatcagagagatcctcgct  
 agagctcgcgcgagctcgctga  
 gggcgccctctctagaaaagag  
 agctccgctagagagatctcgct  
 gatcgatgctagctagtcgatcga  
 tcgatcgatcgatccccgcgcc  
 gcgcgcgcgggggagaaagct  
 ctctataattatctcgctaata

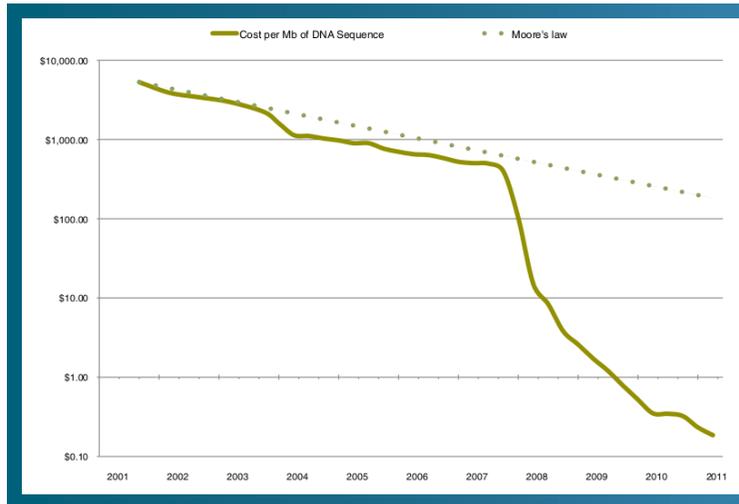
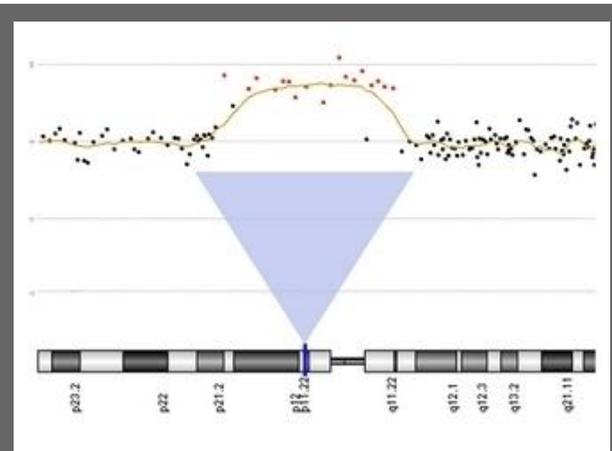
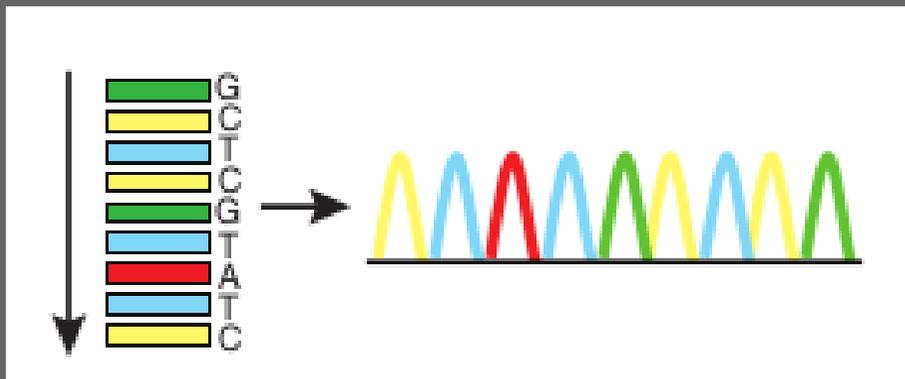
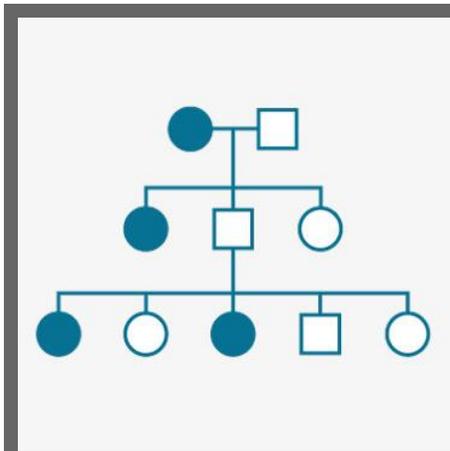
cgcgatcagagagatcctcgct  
 agagctctcgcgagctcgctgag  
 gggcgccctctctagaaaagaga  
 gctccgctagagagatctcgctg  
 atcgatgctagctagtcgatcga  
 cgatcgatcgatccccgcgcc  
 gcgcgcgcgggggagaaagct  
 ctctataattatctcgctaata

cgcgatcagagagatcctcgct  
 a-----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----gctct  
 ctataattatctcgctaata

# Les variations génétiques

- Peuvent être de tous **types** (changement d'une lettre, ajout, perte, duplication, inversion ...)
- Peuvent être de toutes **tailles** (d'une lettre à un chromosome)
- Peuvent avoir des **implications** différentes
  - Sans effet (neutres)
  - Bénéfiques
  - Responsables d'une maladie
  - Facteurs de susceptibilité

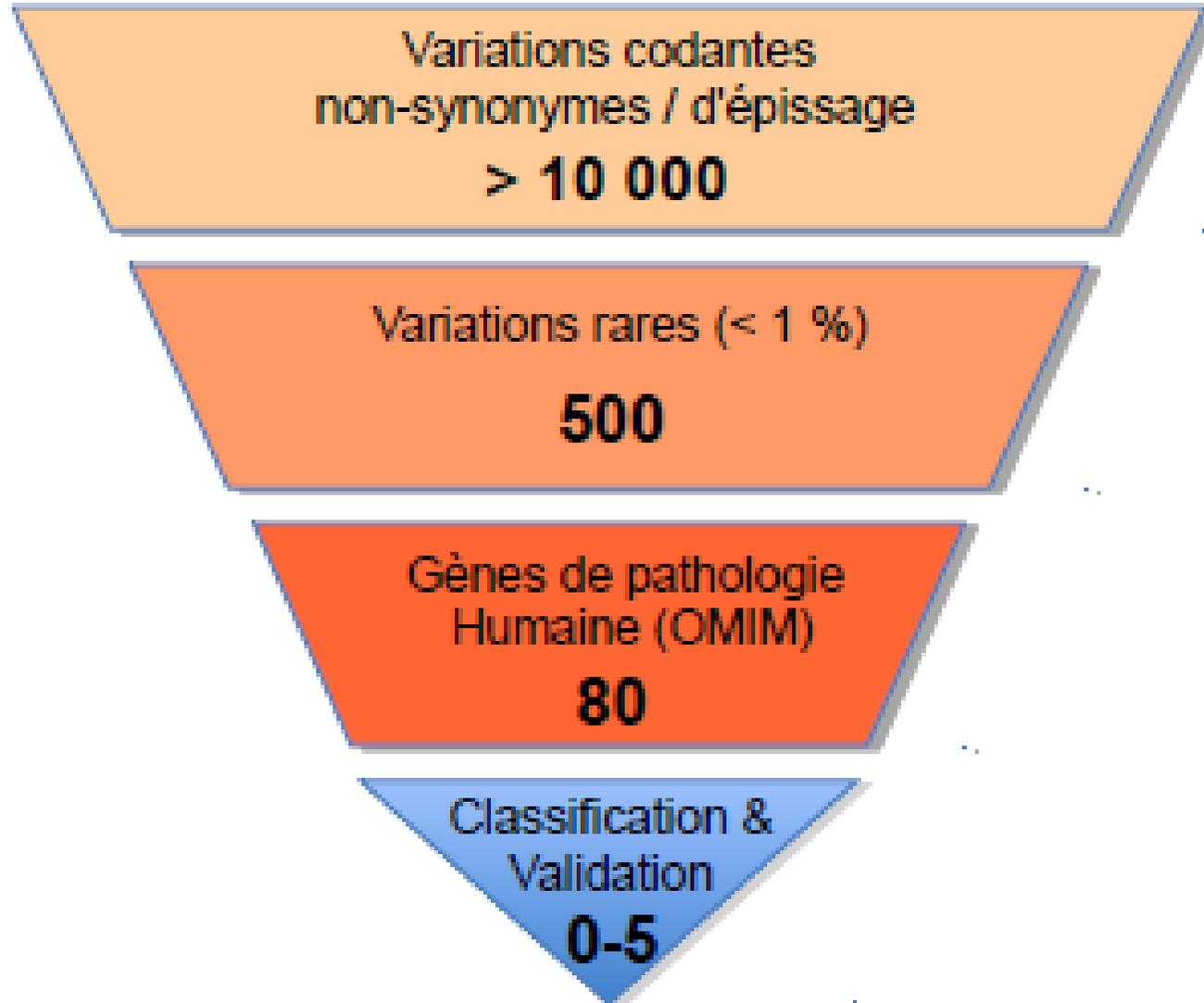
# Le séquençage NGS



tcggatatacgtagaaatcgatagctc  
gcacgataatatttagcgctatcgcgc  
tacatcgctagcagataatatttagcg  
gatagctctcgatataagctacatcgct  
acgataatatttagcgctatcgcgctata  
ctcggatatacgtagaaatcgatagct  
aagctacatcgctagcagataatatt  
gatagctctcgatataagctacatcgct  
tcgatagctctcgatataagctacatcg  
catcgctagcagataatatttagcgc  
agctacatcgctagcagataatatttag  
gatagctctcgatataagctacatcgct  
tacgtagaaatcgatagctctcgatata  
agctacatcgctagcagataatatttag



# Analyse bio-informatique

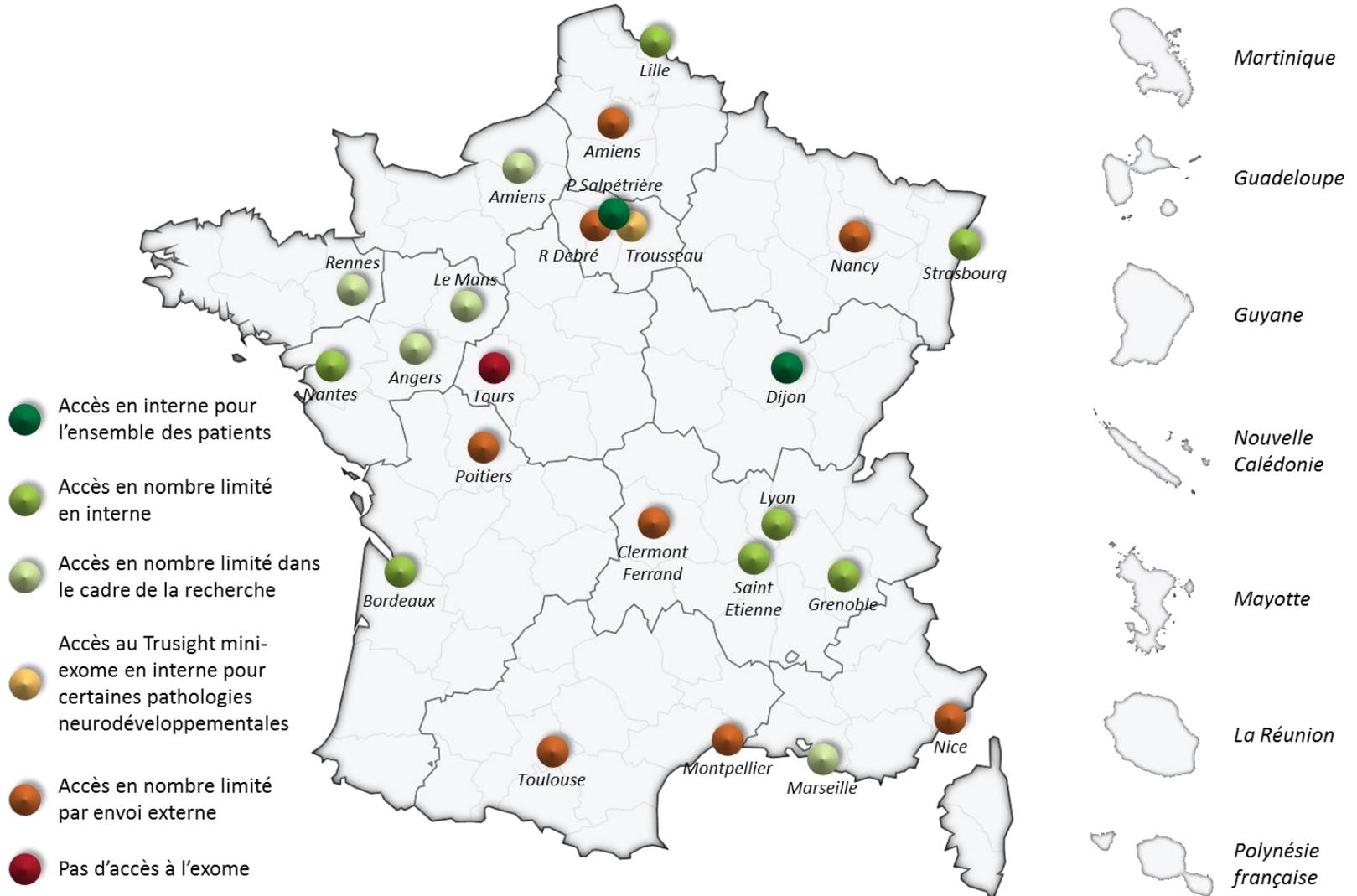


# L'exome en diagnostic

- **Analyse unique** de tous les gènes du génome
- **Rendement diagnostique** de 30 à 50 %, en l'absence de diagnostic
- **Coût** relativement faible (~ 2 500 euros)
- **Rapidité** (<6 mois)
- Possibilité de **réanalyse des données** en fonction des découvertes scientifiques
- Implications pour le diagnostic et le conseil génétique
- Pour raccourcir l'errance diagnostique
- Pour la prise en charge et le suivi

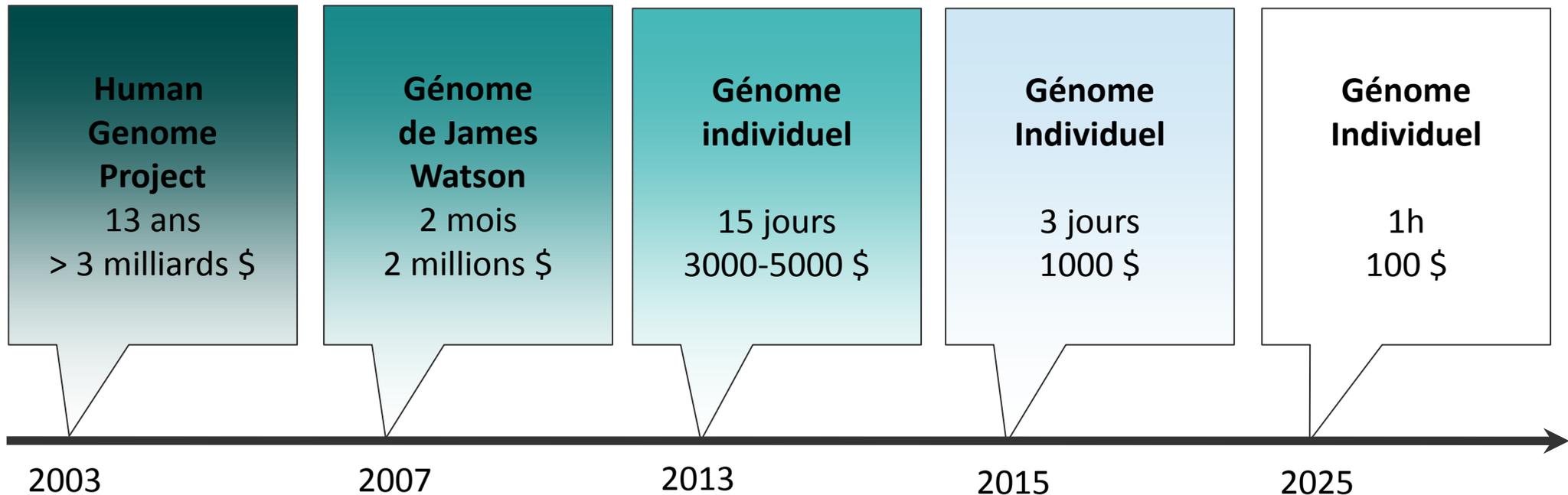


# L'accès au SHD-E en France



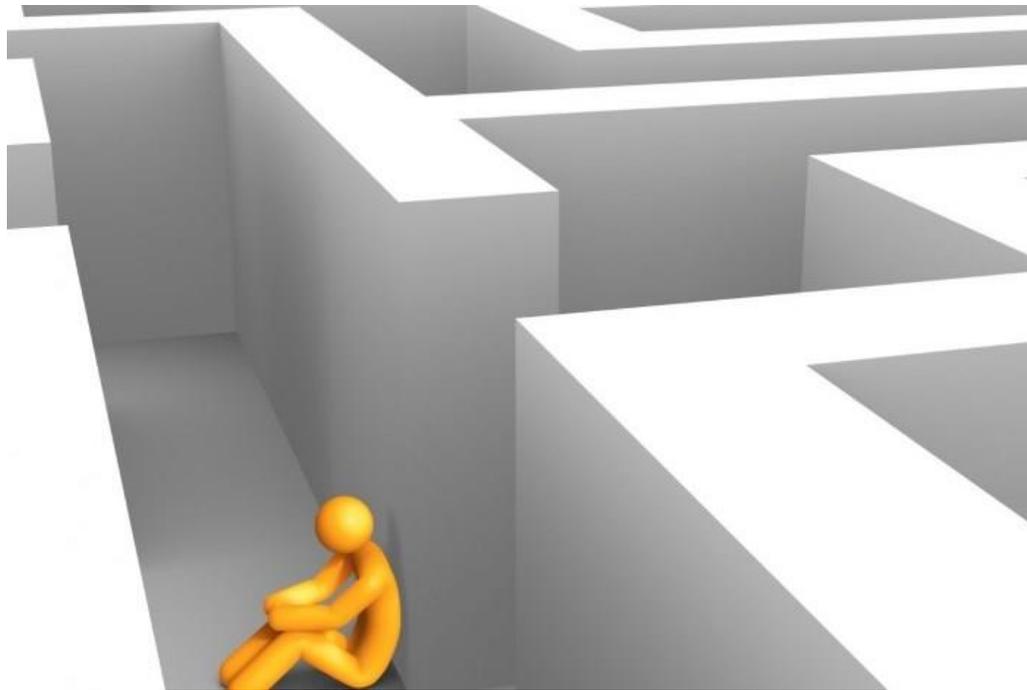
# Limites & perspectives

- Des pathologies restent non expliqués
- Une technologie jeune, en constante évolution
- Beaucoup de progrès à prévoir à court terme
- Vers du séquençage de génomes entiers



# La question de l'après diagnostic

- Vers la problématique des ultra-rares



# Les ressources



## DIAGNOSTIC DES MALADIES RARES

Un film pour comprendre  
l'apport de la nouvelle  
technique du séquençage  
haut débit dans  
le diagnostic



## LE SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT DE L'EXOME

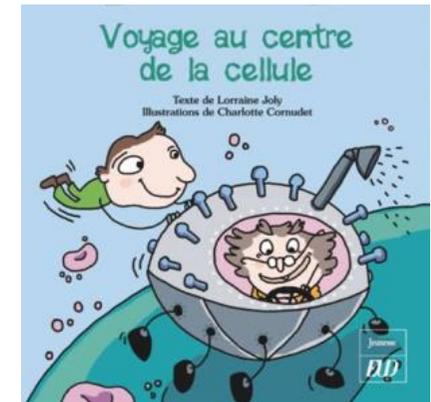
Les syndromes avec anomalies du développement regroupent des pathologies hétérogènes cliniquement, majoritairement d'origine génétique. Malgré la combinaison d'approches clinico-biologiques, plus de la moitié des familles restent sans diagnostic étiologique après de longues odyssées diagnostiques. Le séquençage haut débit d'exome représente aujourd'hui le meilleur outil diagnostique pour les syndromes avec anomalies du développement sans orientation étiologique après un examen spécialisé.



## LE BLOG DU PROFESSEUR FOLK

Vivre avec une maladie  
génétique rare

[www.blog.maladie-genetique-rare.fr](http://www.blog.maladie-genetique-rare.fr)



Vers un programme d'éducation thérapeutique pour les sans diag

Handicap

Aider

Qualité de Vie

Comprendre

*Débat public*

Ethique

Transmettre

Guérir



Communiquer

Grandir

**ADN**

**RECHERCHE**

Famille

Economie de la santé

Epidémiologie

Neurosciences

*Biologie*

Progrès

**Maladies rares**

Technologie