



université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



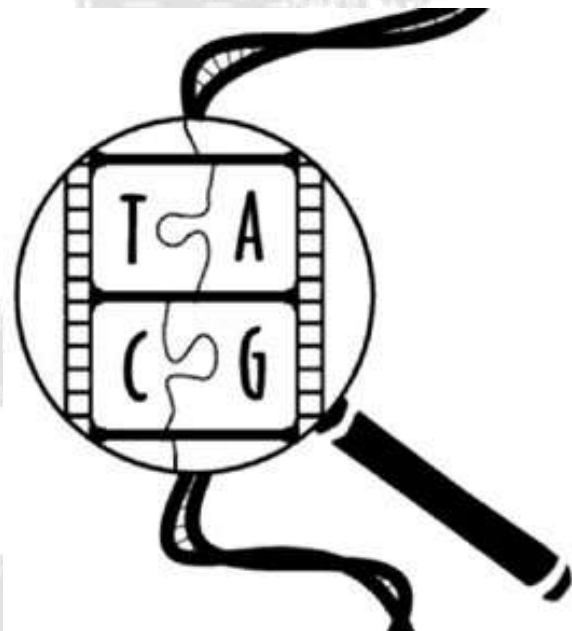
Hôpital universitaire
Robert-Debré



DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE

Les tests génétiques nouveaux

Alain VERLOES



CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs

Instituts
thématiques

Inserm

UMR 1141

DHU PROTECT



Pourquoi un test génétique

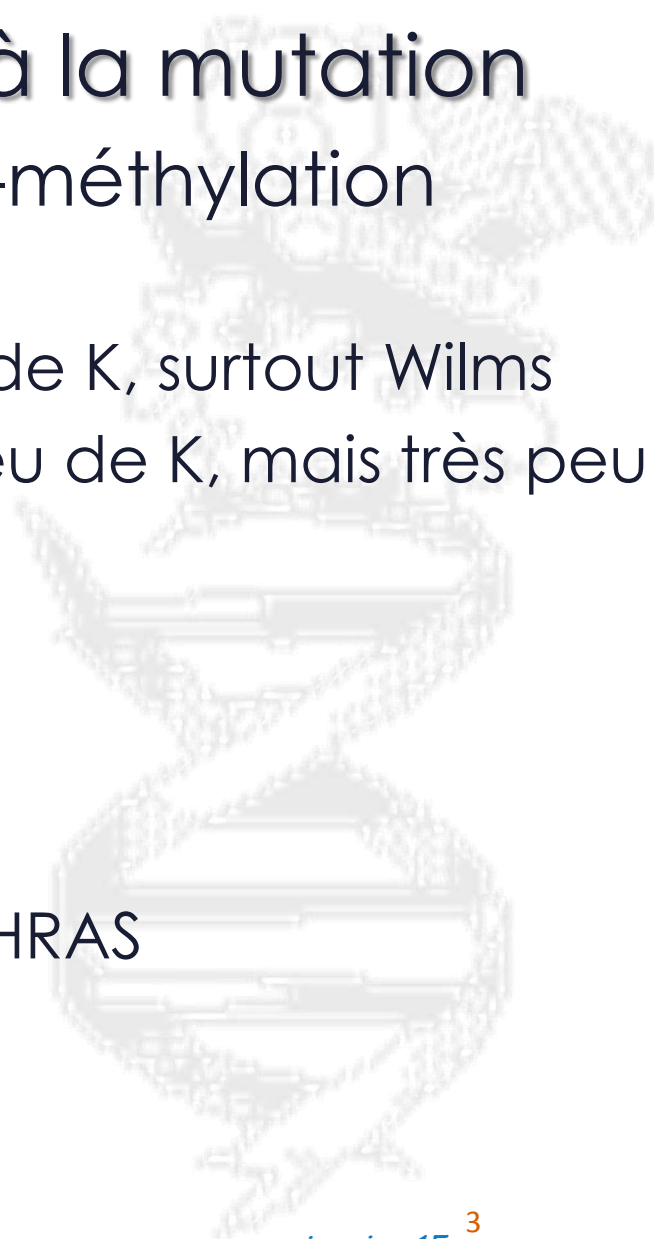
■ Diagnostic positif

- Diagnostic différentiel (cf. neurologie)
- Diagnostic de formes atypique/frustrées
- Maladies hétérogènes
 - Complications spécifiques
 - Par exemple:
 - Pendred: dysthyroïdie
 - Joubert: risque de néphronophtysie
- Facultatif si typique et sans conséquence clinique ou familiale
 - « confirmation ultime »
- Sensibilité en général $< 100\%$: ne permet pas d'exclure un diagnostic (sauf rares exceptions)



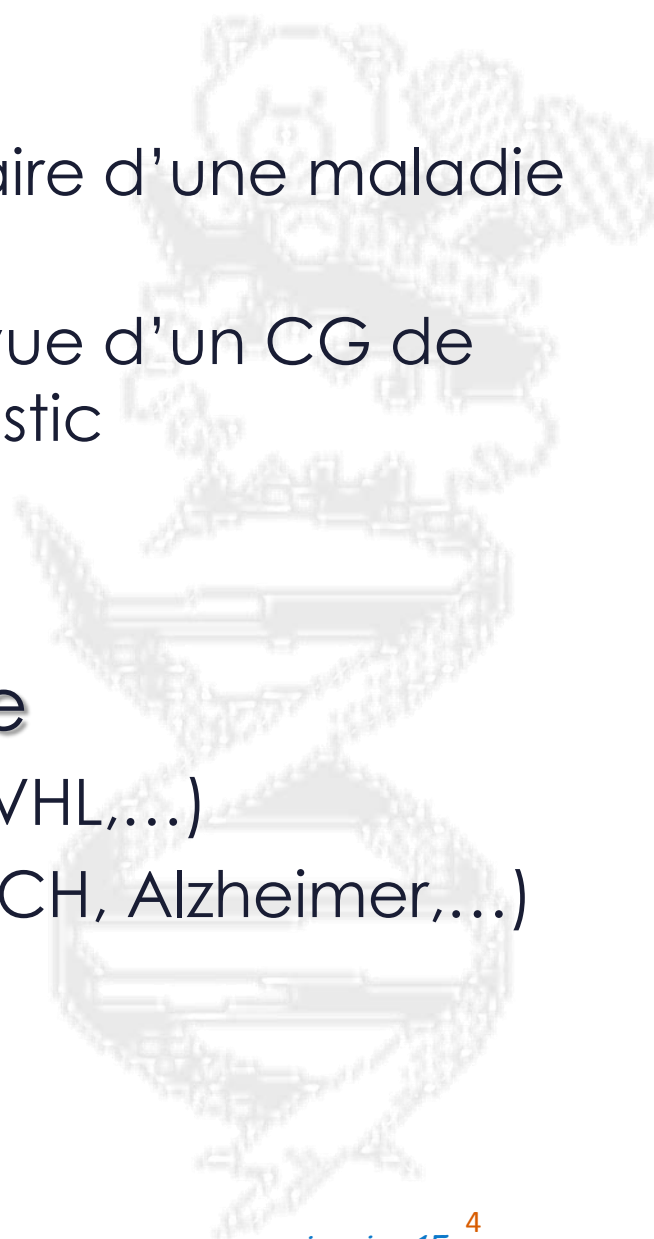
Pourquoi un test génétique

- Pronostic lié au gène ou à la mutation
 - Beckwith-Wiedemann: dys-méthylation 11p13
 - Anomalie télomérique: bcp de K, surtout Wilms
 - Anomalie centromérique: peu de K, mais très peu de Wilms
 - Noonan
 - PTPN11: résistance à la GH
 - Costello/CFC
 - Risque tumoral spécifique à HRAS



Pourquoi un test génétique

- Conseil génétique
 - Préparation d'un DPN moléculaire d'une maladie grave
 - Dépistage des apparentés en vue d'un CG de proche en proche (hors diagnostic présymptomatique)
- Diagnostic présymptomatique
 - Cancers familiaux (sein, colon, VHL,...)
 - Maladies neurodégénératives (CH, Alzheimer,...)
 - Diagnostic difficile (QT long...)



Bénéfices d'un diagnostic génétique

- Diagnostic “définitif”
- Risque pour les apparentés
- Prévention des complications spécifiques
- (Exclusion de certaines affections)



Maléfices

- Physiques
 - Certitude
- Emotionnel / psychologique
 - Estime de soi
 - Stigmatisation
- Impact socio-économique (assurances)
- Attention à la commercialisation sauvage sur Internet !!!

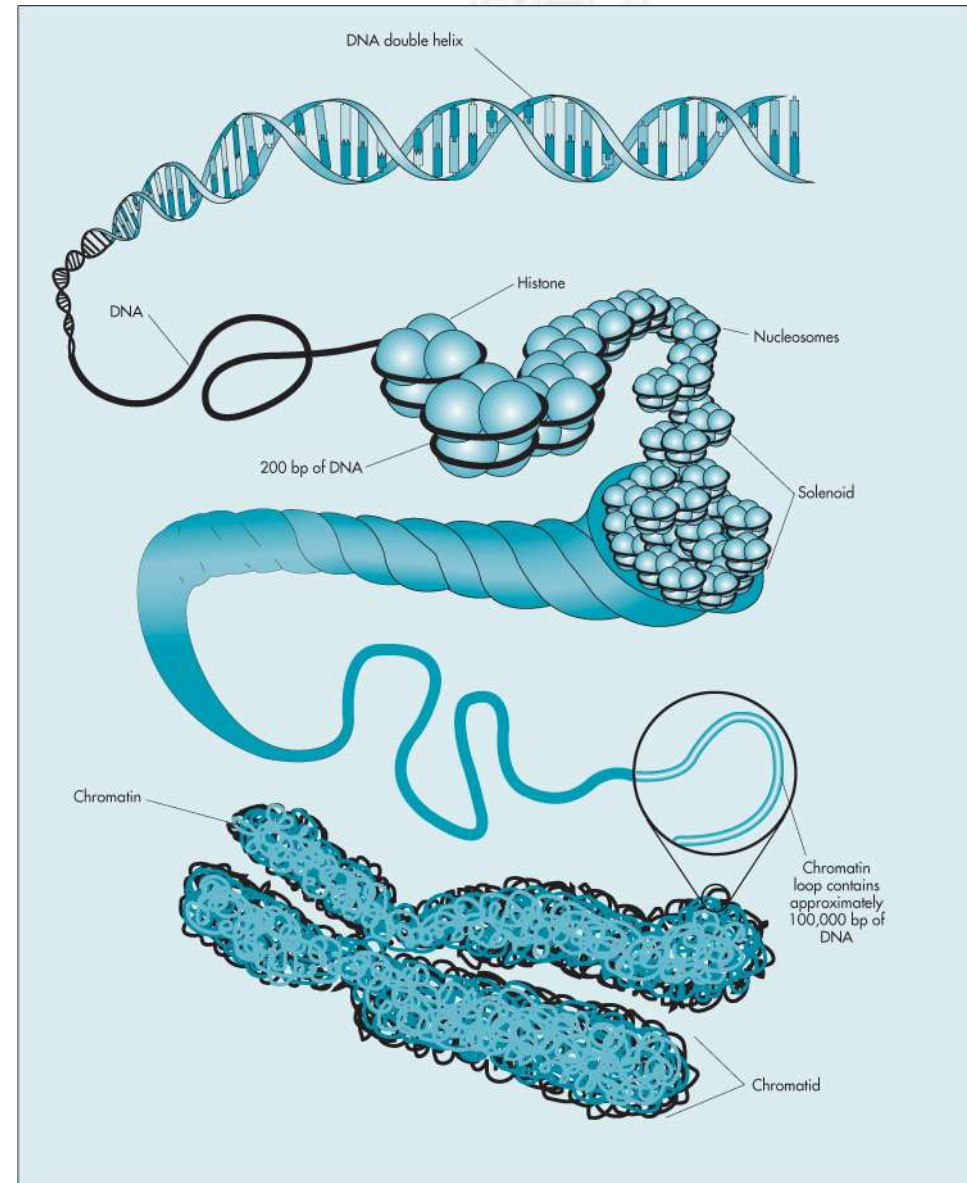


Le challenge : l'échelle des anomalies

- 2 X 23 chromosomes
 - 3 000 000 000 bases (3000 Mb)
 - 24000 gènes
 - 600 bandes
 - 2 mètres d'ADN...

- 1 chromosome
 - Moyenne : 150 Mb
 - 250 à 2500 gènes

- Dans une bande chromosomique
 - 40 gènes
 - 5 Mb



2 stratégies

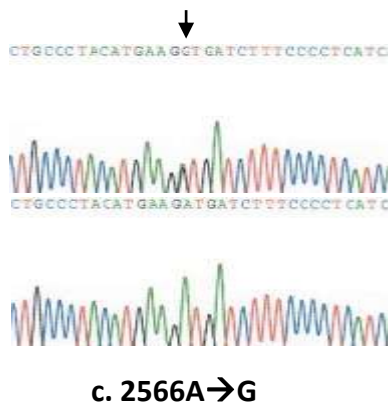
PANGENOMIQUE

- Analyser en une seule étape le génome entier
 - Avec une faible sensibilité: cytogénétique
 - Classique
 - moléculaire
 - Avec une grande sensibilité (à la base près) : séquençage de nouvelle génération (= NGS) de l'exome

Caryotype



Séquençage



CIBLE

- Analyser une cible précise dictée par la clinique
 - Pour une région chromosomique : FISH
 - Pour 1 gène (séquençage selon Sanger)
 - Pour un panel de gène : NGS ciblé

Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - *Variations quantitatives (CNV)*
- *Le caryotype moléculaire (ACPA)*
 - *CGH et SNP arrays*
 - *Arrays en prénatal*
- *Séquençage haut débit (NGS)*
 - *Panels de gènes*
 - *Exome*
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*

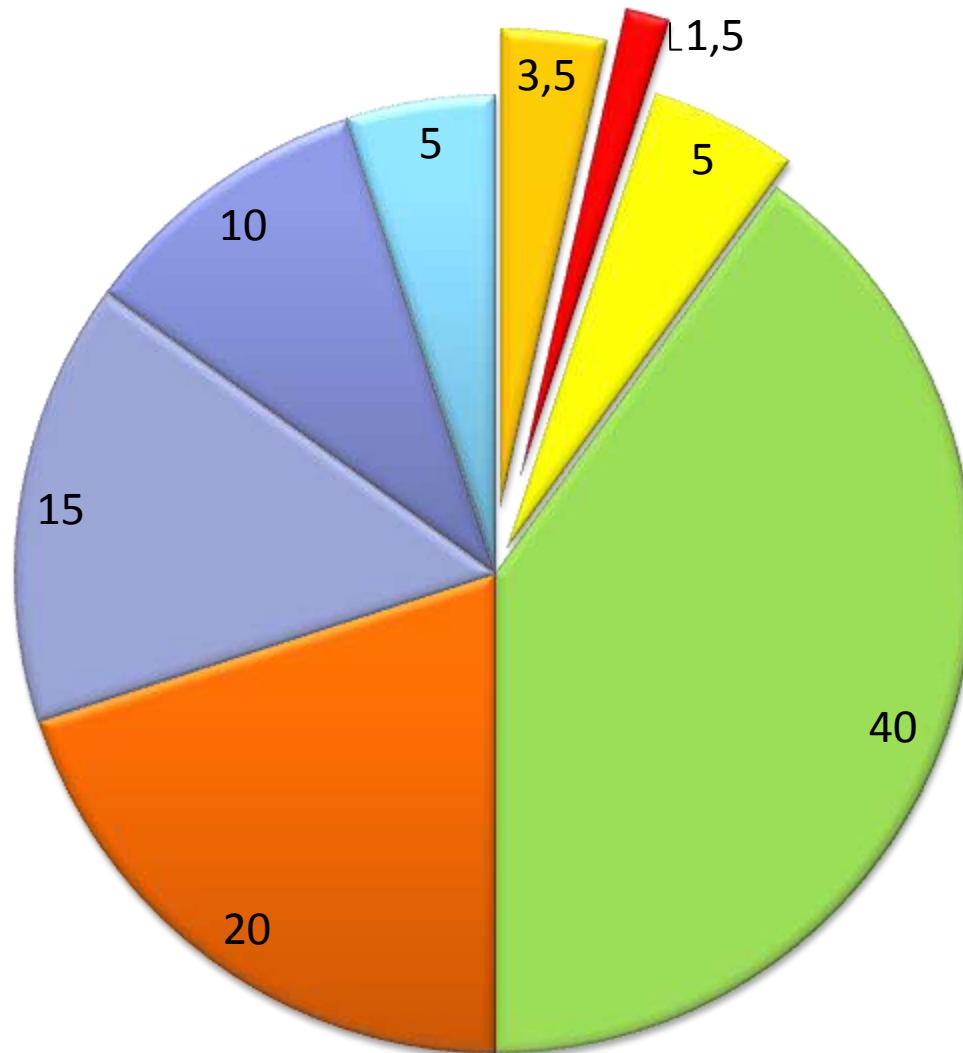


Le génome

- Les chiffres de base (dec 2013)
 - 2 X 23 molécules d'ADN – 2.2m X 4 nm
 - 3,381 10⁹ bases
- Env 30000 gènes, soit 5% du génome
 - 20%: séquences codant pour des ARN fonctionnels
 - 20364 gènes → env. 200.000 ARNm → ? protéines
 - env. 200.000 exons
 - 9673 petits ARN fonctionnels → fonction propre sans traduction
 - ARNt, ARNr, microARN...
 - 80%: introns: séquences non codantes intragénique
- Le reste... (95% du génome)
 - Séquences « non codantes » conservées entre les espèces
 - Séquences répétées non codantes non conservées (LINE, SINE, autres)
 - Séquences non répétées non codantes non conservées
 - Hétérochromatine centromérique



Type d'ADN dans le génome



- ADN non codant (introns)
- ADN codant (exons)
- ADN non codant (?) conservé
- ADN non codant, non répétitif intergénique
- ADN répétitif LINE
- ADN répétitif SINE
- ADN répétitif autres
- ADN hétérochromatique péricentromérique



Le génome est polymorphique

- Séquence typique (« canonique »)
 - Etablie en 2001 à partir d'un pool d'ADNs
 - 99% de la séquence totale est établie
- Très nombreux variants individuels
 - >10% du génome est variable
 - Personne ne possède la séquence canonique
 - Tous mutants !
- **Deux types de variations**
 - **Qualitatives**: substitutions de nucléotides
 - **Quantitatives** : perte ou gain de séquences



Les variations qualitatives du génome normal

1 gaattcattt cacagcttca ttgcctggc caggttgaac catgtcaagg aaactgtgag
61 cagcatattc aaaacacaaa cattgcttgg cactttggca ctgtttttt tttttttt
121 tttttttcc aagcttgtct cccagttagg aacagcctgg aagtcactag tccagactgt
181 gacaagtggg ggaacccggc tcccaggcat tgtggaaata cggttcattg tcacagccac
241 gccaggcctc ggcggagaac tgcgcagcca ggtctgagcg gcaatgcgct ggctcttctg
301 ctgcagctgg ggaccacgtg caggcagctg ggaggtagat tctgtacct gctgctctgt
361 gcttagtgct ggcttgcat ggggctagag gttactagtg tggatgataa aaaatattcg
421 ttctgacatt agtagttctg caaatacaca cgctatagcc catgtatcag cagctctgga
481 ataatgtctt gcctcgataa gtagctctgg gactcggaaat gttgcagctg ctatgaccag
541 atctgcccaa ggctcaaag gtgaacaaaa **aaat**agtg ccaactcatat cagtgatttg
601 gactcgaatt tactcaggat cttactcat agttaaata ttggcagggt ctacatacct
661 atgcaactcc cagtggcat gcaggcagca aactgcatct aggatgggag gtgatgatga
721 cctcactatc cccaaggta actgagctgg ctcttggtt gttagtagct ctgcaccact
781 agattataag tcagaggta cacagaagcc ctacttccat gtcagcatga gacagaaaga
841 cttccgaag agggagggcc cgtgggtgct caagcttggtg aaggaaccac ctttctctt
901 ggctttgtag acacgacccc aagtgcctca gctactttg cagtcctcag attcaaacag
961 gtcctcaagc ggctcccact tgctggacag cttcagttta aagtcacagt ccatggtcac

allèle 1

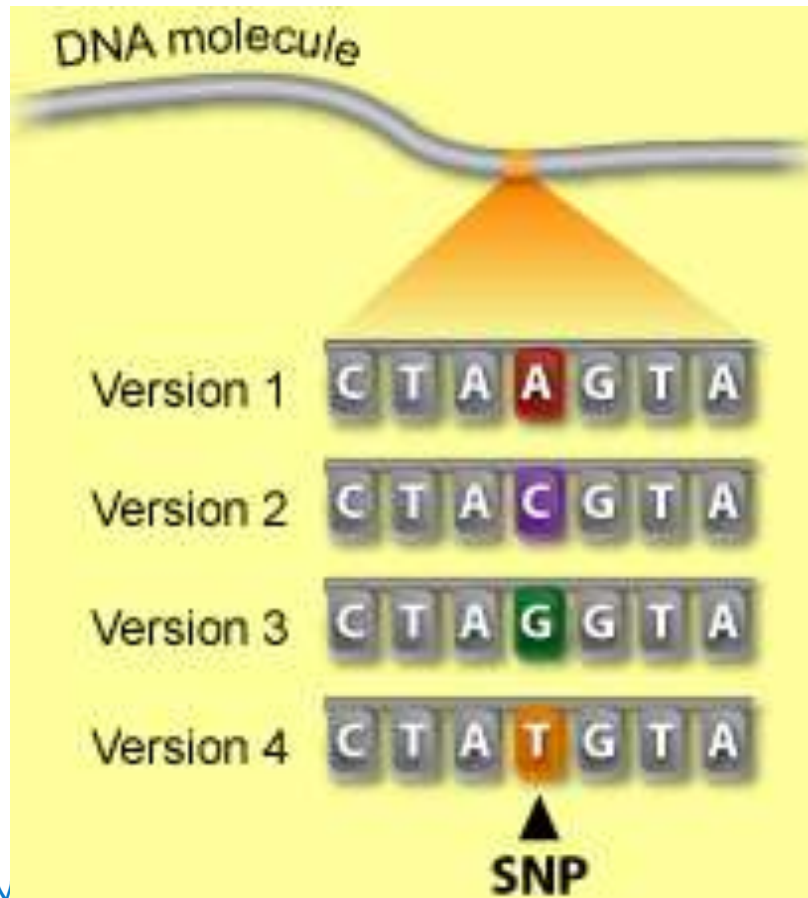
1 gaattcattt cacagcttca ttgcctggc caggttgaac catgtcaagg aaactgtgag
61 cagcatattc aaaacacaaa cattgcttgg cactttggca ctgtttttt tttttttt
121 tttttttcc aagcttgtct cccagttagg aacagcctgg aagtcactag tccagactgt
181 gacaagtggg ggaacccggc tcccaggcat tgtggaaata cggttcattg tcacagccac
241 gccaggcctc ggcggagaac tgcgcagcca ggtctgagcg gcaatgcgct ggctcttctg
301 ctgcagctgg ggaccacgtg caggcagctg ggaggtagat tctgtacct gctgctctgt
361 gcttagtgct ggcttgcat ggggctagag gttactagtg tggatgataa aaaatattcg
421 ttctgacatt agtagttctg caaatacaca cgctatagcc catgtatcag cagctctgga
481 ataatgtctt gcctcgataa gtagctctgg gactcggaaat gttgcagctg ctatgaccag
541 atctgcccaa ggctcaaag gtgaacaaaa **aaag**agtg ccaactcatat cagtgatttg
601 gactcgaatt tactcaggat cttactcat agttaaata ttggcagggt ctacatacct
661 atgcaactcc cagtggcat gcaggcagca aactgcatct aggatgggag gtgatgatga
721 cctcactatc cccaaggta actgagctgg ctcttggtt gttagtagct ctgcaccact
781 agattataag tcagaggta cacagaagcc ctacttccat gtcagcatga gacagaaaga
841 cttccgaag agggagggcc cgtgggtgct caagcttggtg aaggaaccac ctttctctt
901 ggctttgtag acacgacccc aagtgcctca gctactttg cagtcctcag attcaaacag

allèle 2



SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

- Dans les gènes ou dans l'ADN non codant
- Fonctionnels ou non
- Allèle « rare » (par définition) > 1%



SNP : position et effet

Régions codantes (exons)

Modification séquence ARNm

± modification de la séquence protéique

Variants ou mutations délétères



Région régulatrice
(promoteur)

Modification de la traduction

Régions non codantes

Introns

ADN extragénique

Les plus communs

Fréquents et stables ds population

Différences ethno-géographiques +++

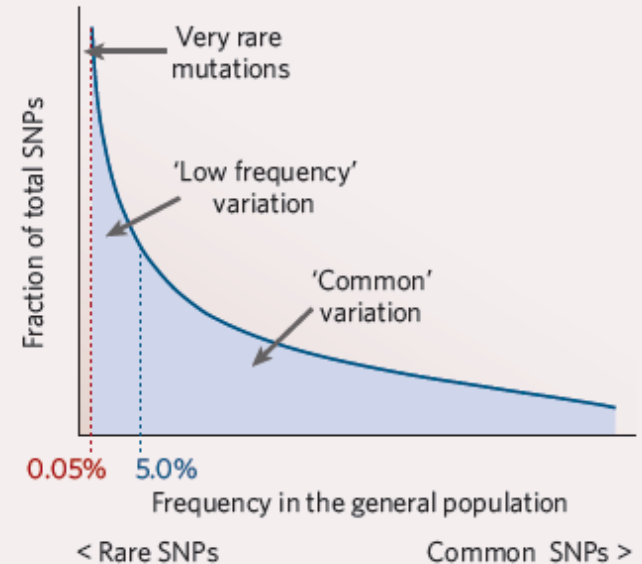


Les variations qualitatives du génome normal

- **SNP**
- Dans le génome
 - 1 base / 400 ($> 10^7$ SNP)
- Pour 1 individu:
 - 1 base / 1000, soit
 - $> 3 \cdot 10^6$ SNP par individu
 - Dont env. 25.000 SNP dans les exons
 - > 2500 mutations non synonymes / individu
 - dont 10 à 30 variations délétères rares ($< 0.5\%$)
- Apporte $>80\%$ de la variabilité d'expression génétique

GENETIC VARIATION IN HUMANS

Variation is measured by single nucleotide polymorphisms (SNPs).



Frequency of de novo mutations

Table 1 | *De novo* mutations observed with parental origin assigned

	Father's age (yr)	Mother's age (yr)	Number of <i>de novo</i> mutations in proband		
			Paternal chromosome	Maternal chromosome	Combined
Trio 1	21.8	19.3	39	9	48
Trio 2	22.7	19.8	43	10	53
Trio 3	25.0	22.1	51	11	62
Trio 4	36.2	32.2	53	26	79
Trio 5	40.0	39.1	91	15	106
Mean	29.1	26.5	55.4	14.2	69.6
s.d.	8.4	8.8	20.7	7.0	23.5
Variance	70.2	77.0	428.8	48.7	555.3

from which
10 % are deleterious
mean = 6/newborn !

A. Kong et al, Nature 2012

janvier 15



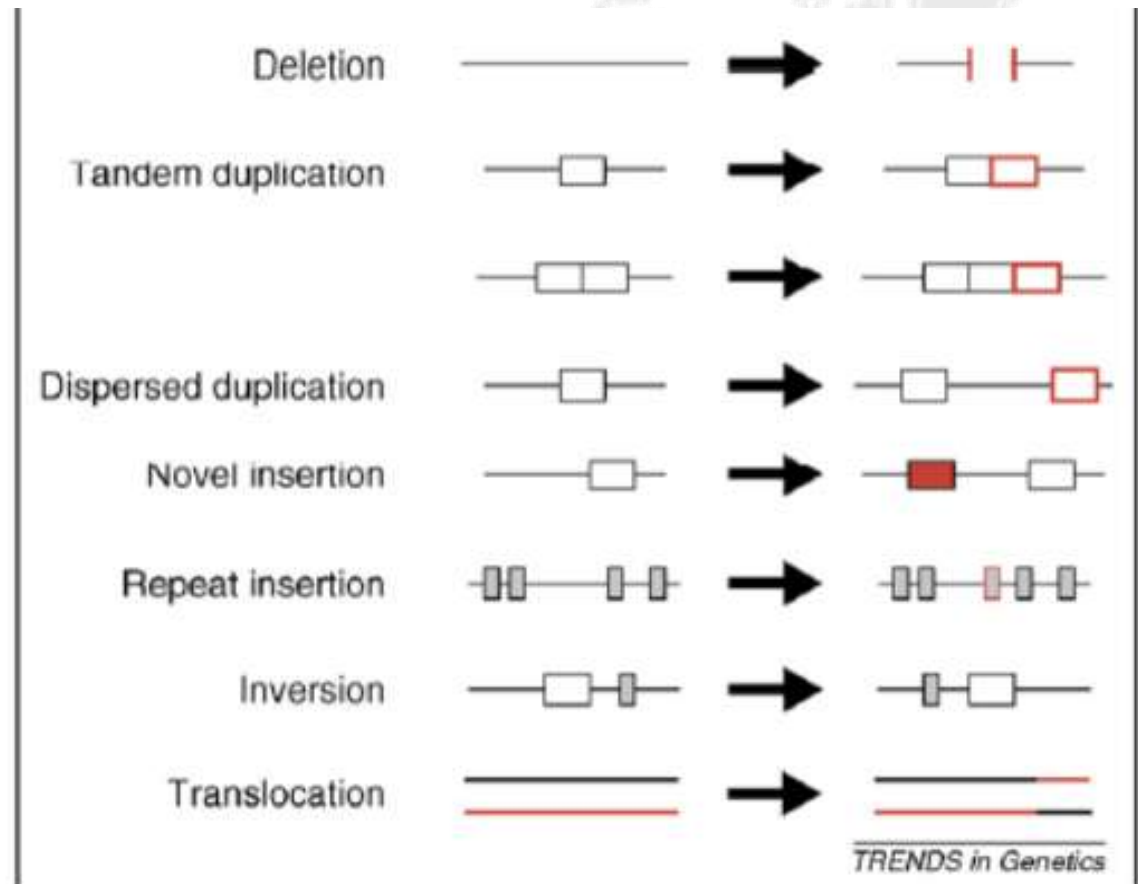
Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- *Le caryotype moléculaire (ACPA)*
 - *CGH et SNP arrays*
 - *Arrays en prénatal*
- *Séquençage haut débit (NGS)*
 - *Panels de gènes*
 - *Exome*
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*



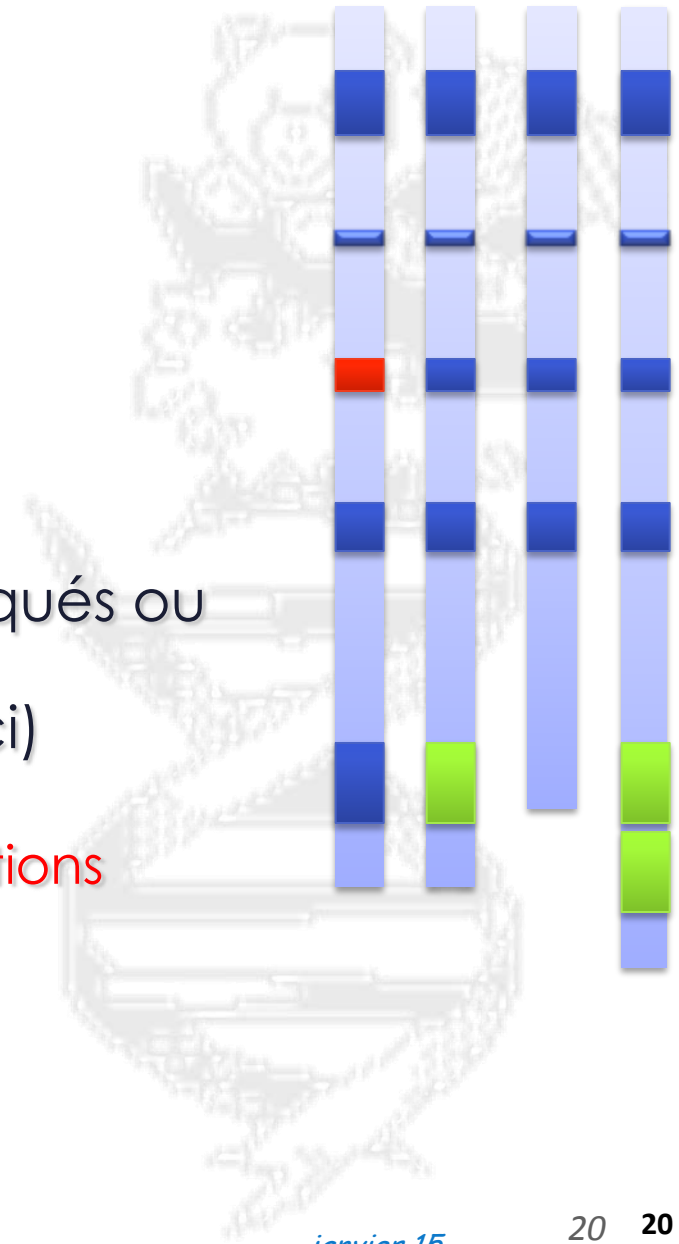
Les variations quantitatives du génome normal

- Le génome de chaque individu contient de très nombreux remaniements de structure (comparé à la séquence canonique)



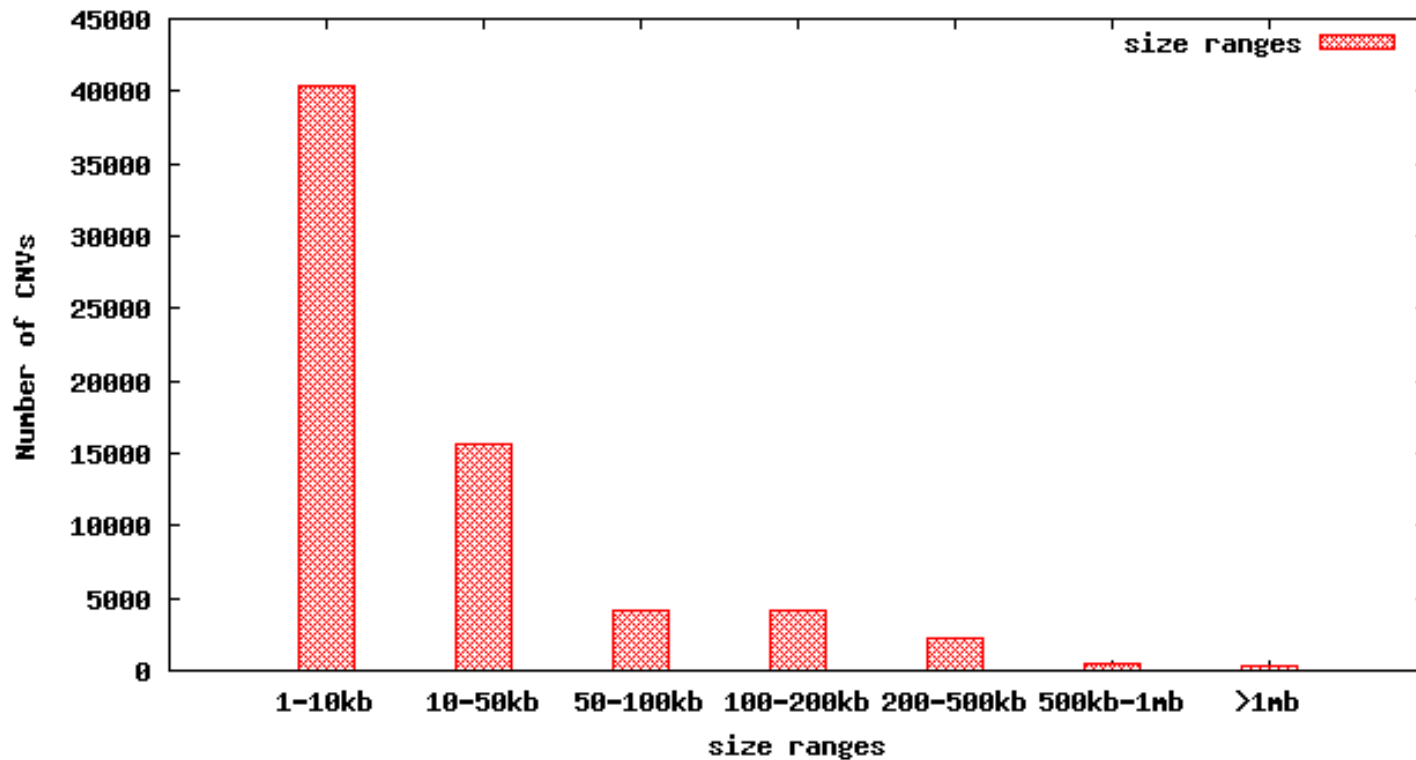
Les variations quantitatives du génome normal

- **Indels** (insertion/délétions):
 - Segments < 1000 nt
 - > 1.500.000 indels répertoriés
 - Pour 1 individu:
 - 350.000 indels
 - dont 500 impliquent des gènes
- **CNV**: copy number variation
 - Segments > 1000 nt (→ 9 Mb) dupliqués ou délétés
 - > 66000 CNVs répertoriés (16000 loci)
 - Pour 1 individu:
 - env. 700 délétions CNV + ? duplications
 - dont 40 impliquent des gènes
- Au total
 - Concerne > 10% du génome
 - 2 à 3 Mb / individu

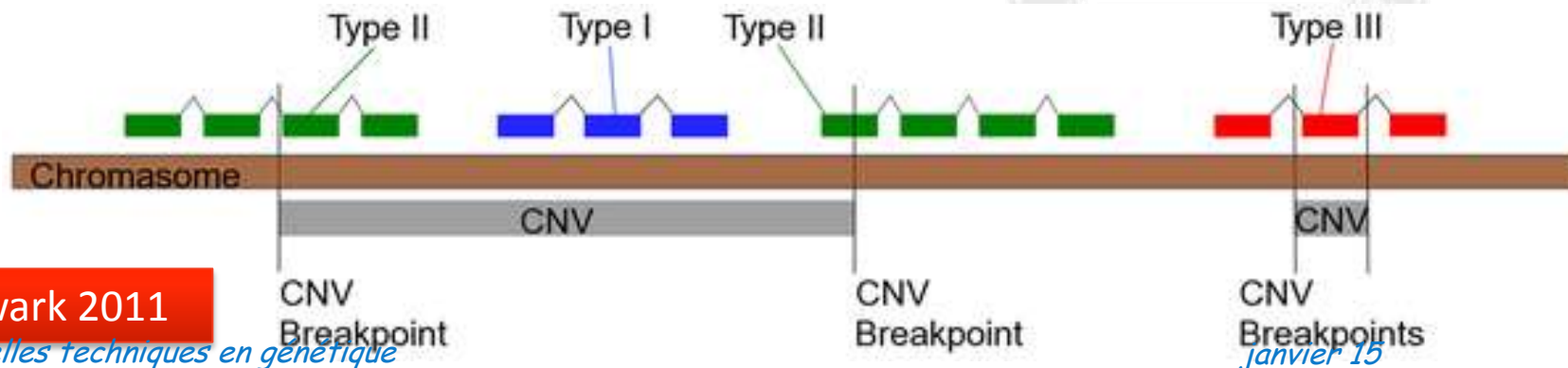


Distribution des CNVs par taille

Size distribution of CNVs in dGV



dGV, 12-2011



Woodwark 2011

Nouvelles techniques en génétique

janvier 15

Signification d'une variation de séquence

- Variation \neq mutation
 - changements de séquence entraînant une **conséquence fonctionnelle**
- Variants of unknown significance: **VOUS**



Les variations du génome humain

■ 4 niveaux de variation

Génétique

Niveau génomique

Niveau génique

Variants

Anomalies
cytogénétiques
classiques

CNV

indels

mutations

SNP

>5Mb

1Mb

100kb

1kb

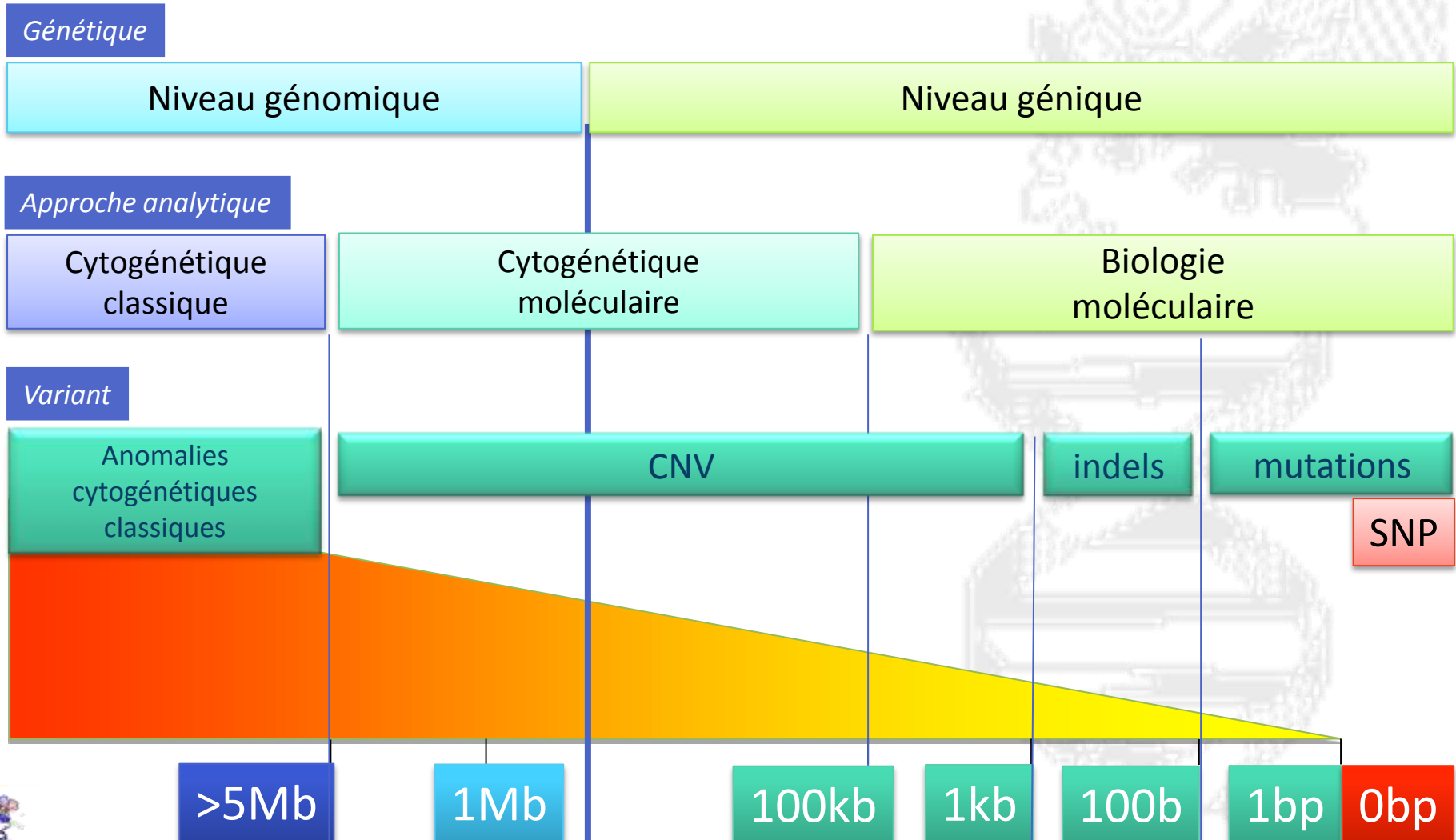
100b

1bp

0bp

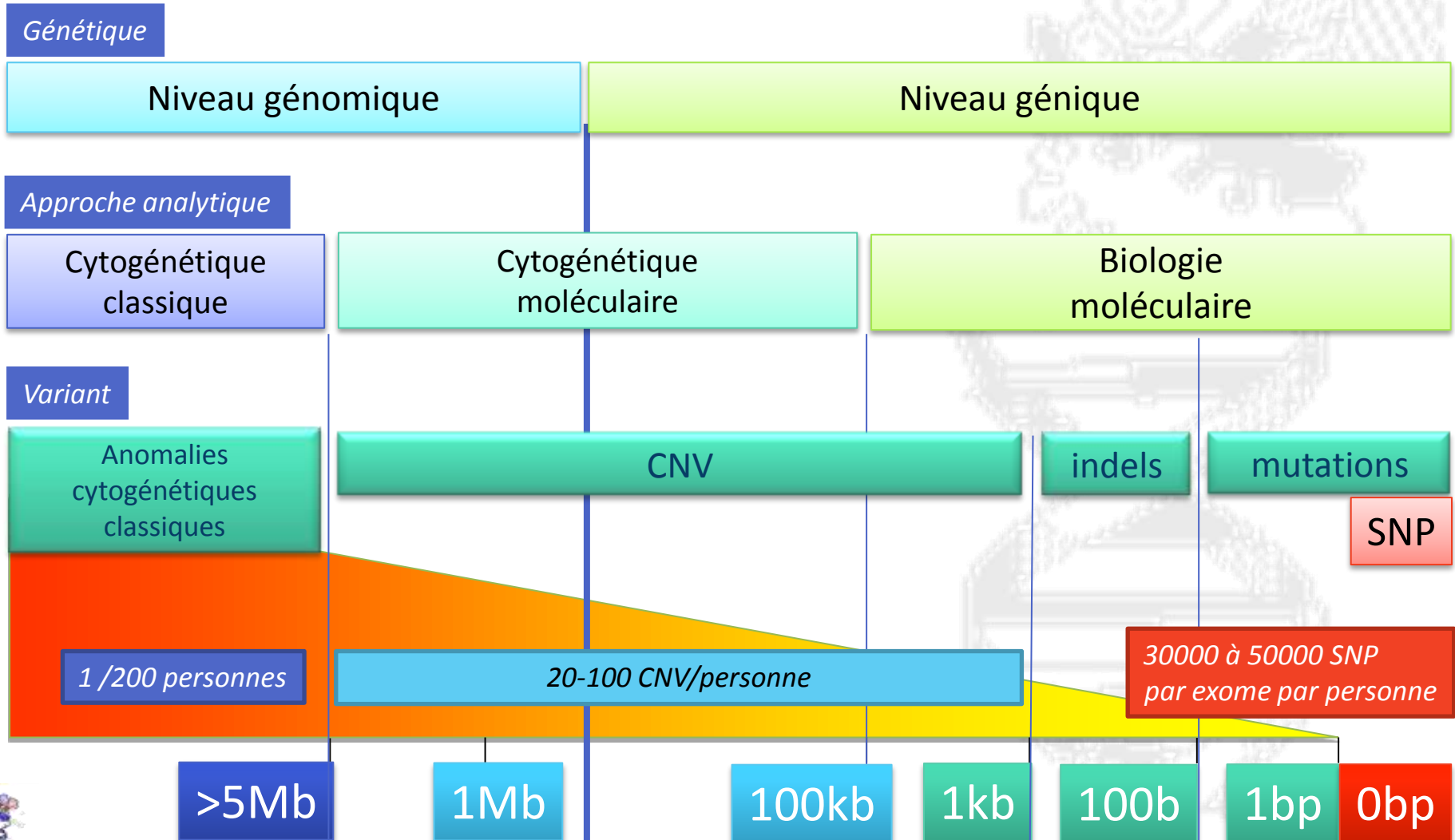
Les variations du génome humain

- Des approches différentes selon l'échelle



Les variations du génome humain

■ Des anomalies universelles



Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - *Arrays en prénatal*
- *Séquençage haut débit (NGS)*
 - *Panels de gènes*
 - *Exome*
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*

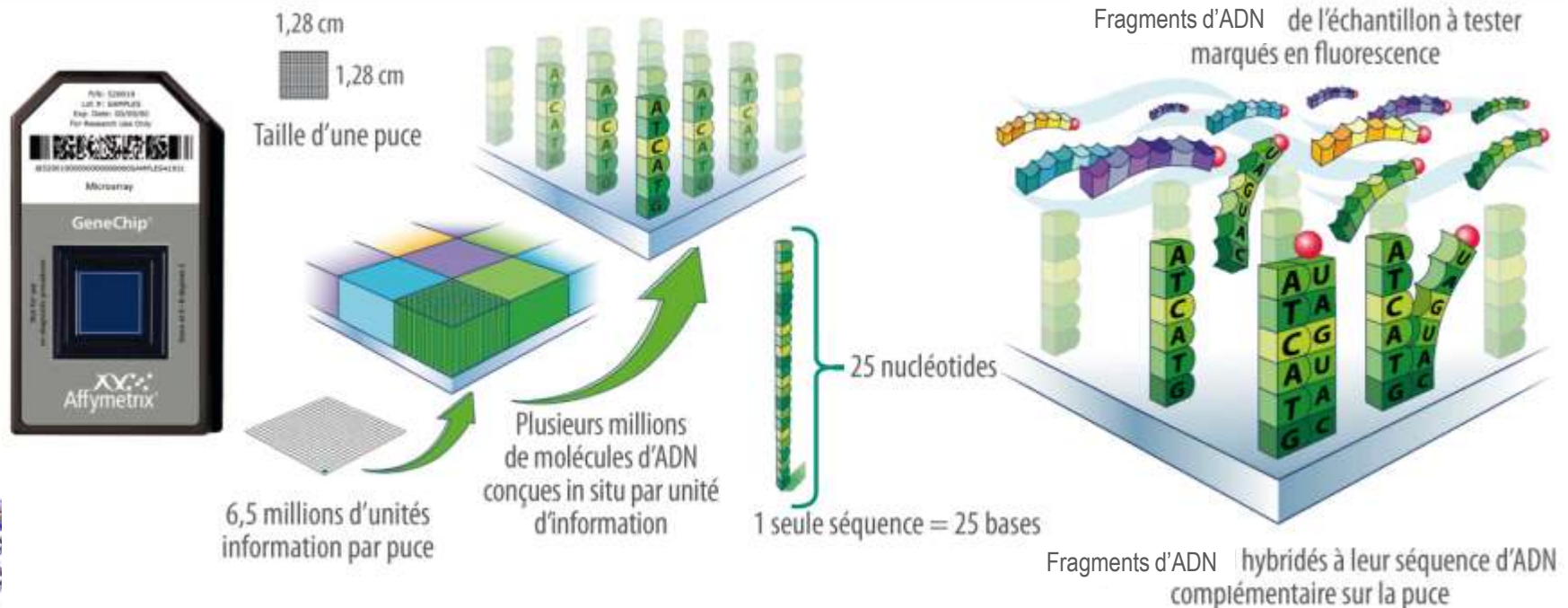


ACPA: Analyse Chromosomique sur Puce ADN

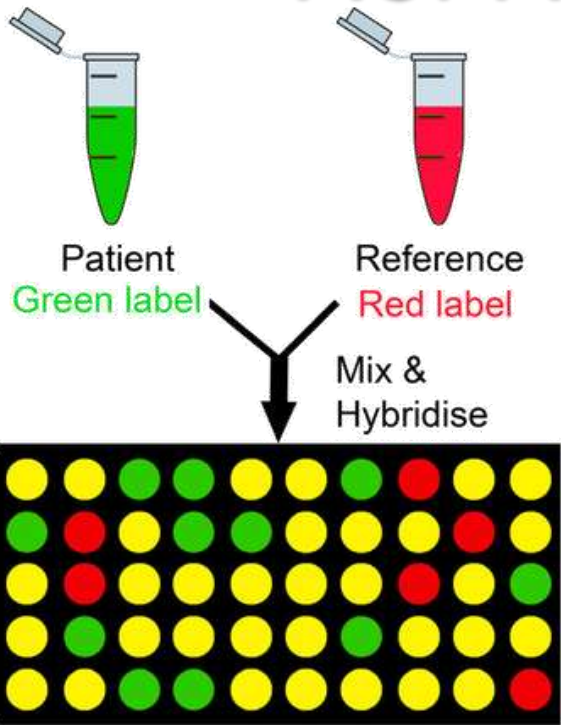
■ ACPA










- Array : rangée (de sondes oligomériques synthétisées sur place)
- Deux approches fondées sur les polymorphismes du génome
 - CGH array
 - SNP array

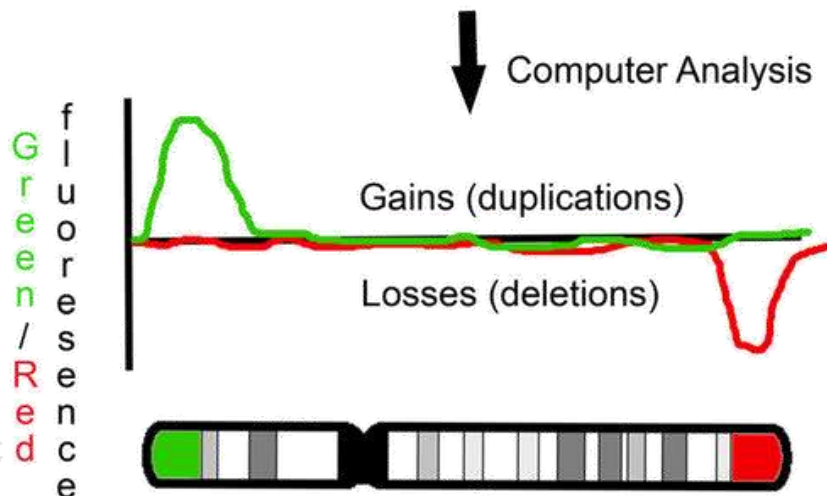
- En routine: de 60.000 à 700.000 sondes par puce



ACPA: CGH array



Spot	Patient	Control	Green : Red
	 2 copies	 2 copies	1.0 : 1.0
	 3 copies	 2 copies	1.5 : 1.0
	 1 copy	 2 copies	0.5 : 1.0

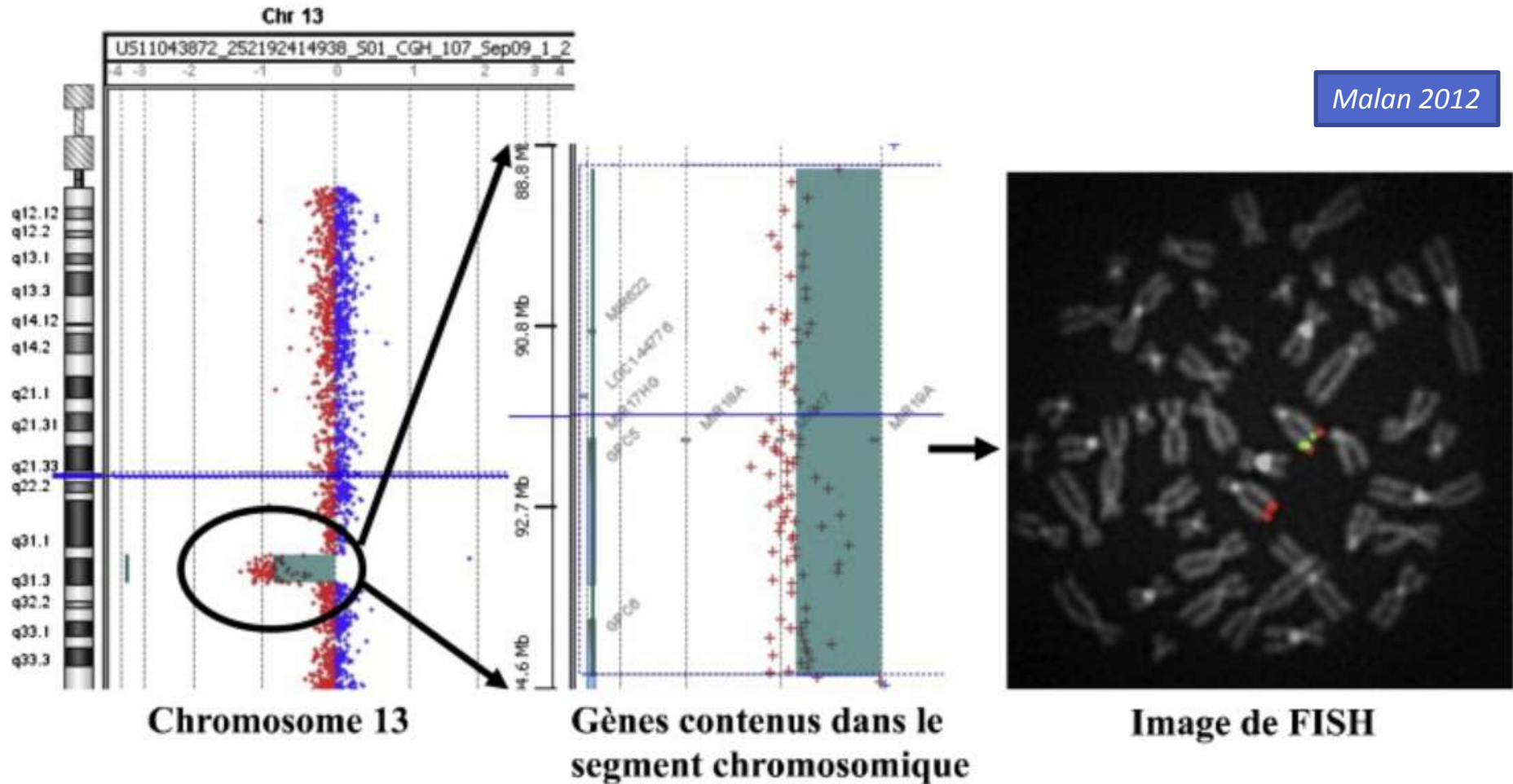


J. Clin. Med. 2014, 3(2), 663-678

janvier 15

Exemple d'analyse d'une CGH array

Malan 2012

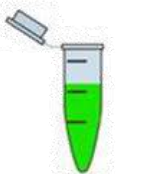


Les sondes sont positionnées sur un idéogramme du chromosome par le logiciel d'analyse

Le logiciel d'analyse interroge les bases de données en ligne pour connaître la composition en gène du segment anormal

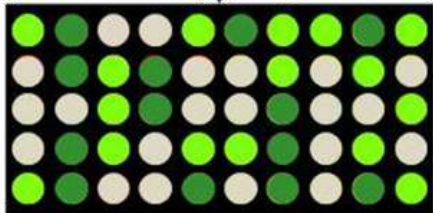
Une FISH confirme l'anomalie (sonde verte: sonde de la région / sonde rouge: sonde témoin localisée sur le télomère)

ACPA: SNP array



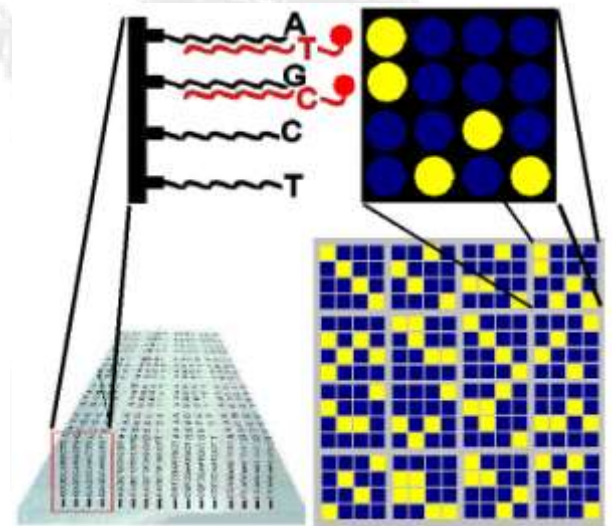
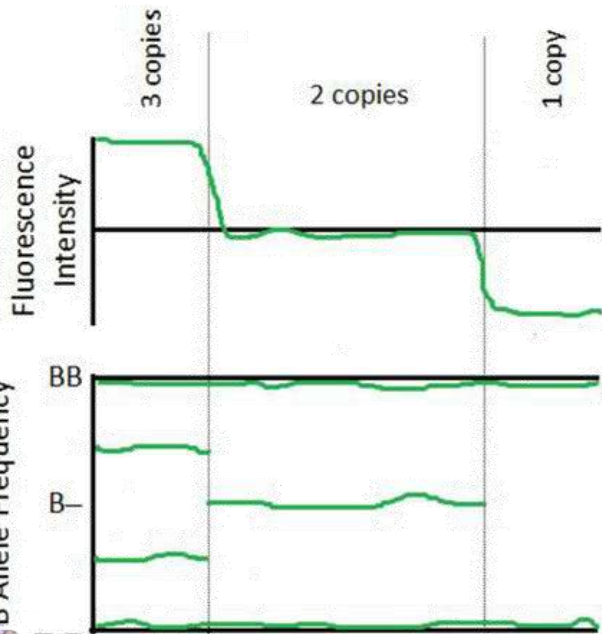
Patient
Green label

Hybridise



Computer Analysis
and Comparison to
Reference Datafile

Genotype	Allele A	Allele B	Copies
AA	Dark Green	Light Green	2 copies
AB	Light Green	Light Green	
BB	Light Green	Dark Green	1 copy
A-	Light Green	Light Green	
B-	Light Green	Light Green	0 copies
--	Light Green	Light Green	
AAA	Dark Green	Light Green	3 copies
AAB	Dark Green	Light Green	
ABB	Light Green	Dark Green	
BBB	Light Green	Dark Green	

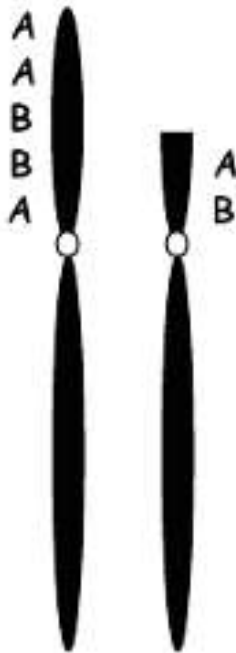


Un même locus est couvert par 4 sondes correspondant aux 4 allèles possible d'un SNP

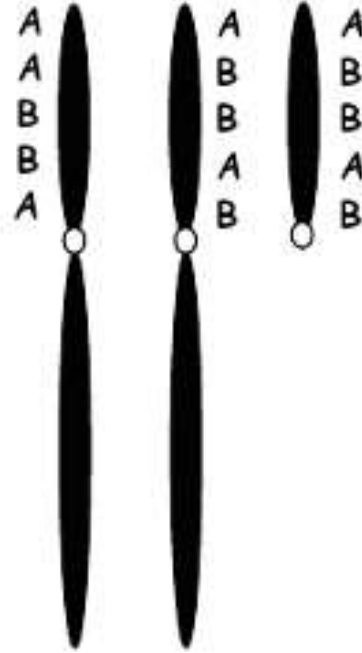
Comment convertir le génotype en caryotype

- Chaque SNP est génotypé (AA / AB / BB)
 - Si une région est délétée, tous les SNP de cette région sembleront homozygotes (A ou B) et l'intensité sera diminuée
 - Si une région est dupliquée, on pourra observer 4 génotypes (AAA / AAB / ABB / BBB) et l'intensité sera augmentée

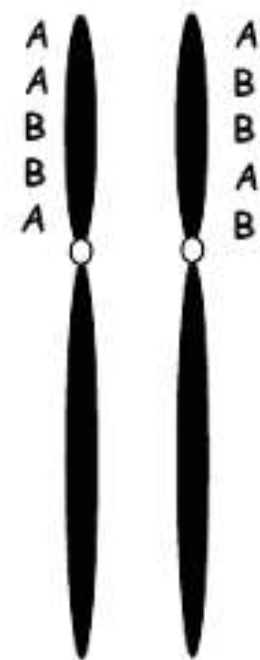
Deletion



Duplication



Normal



Comment convertir le génotype en caryotype

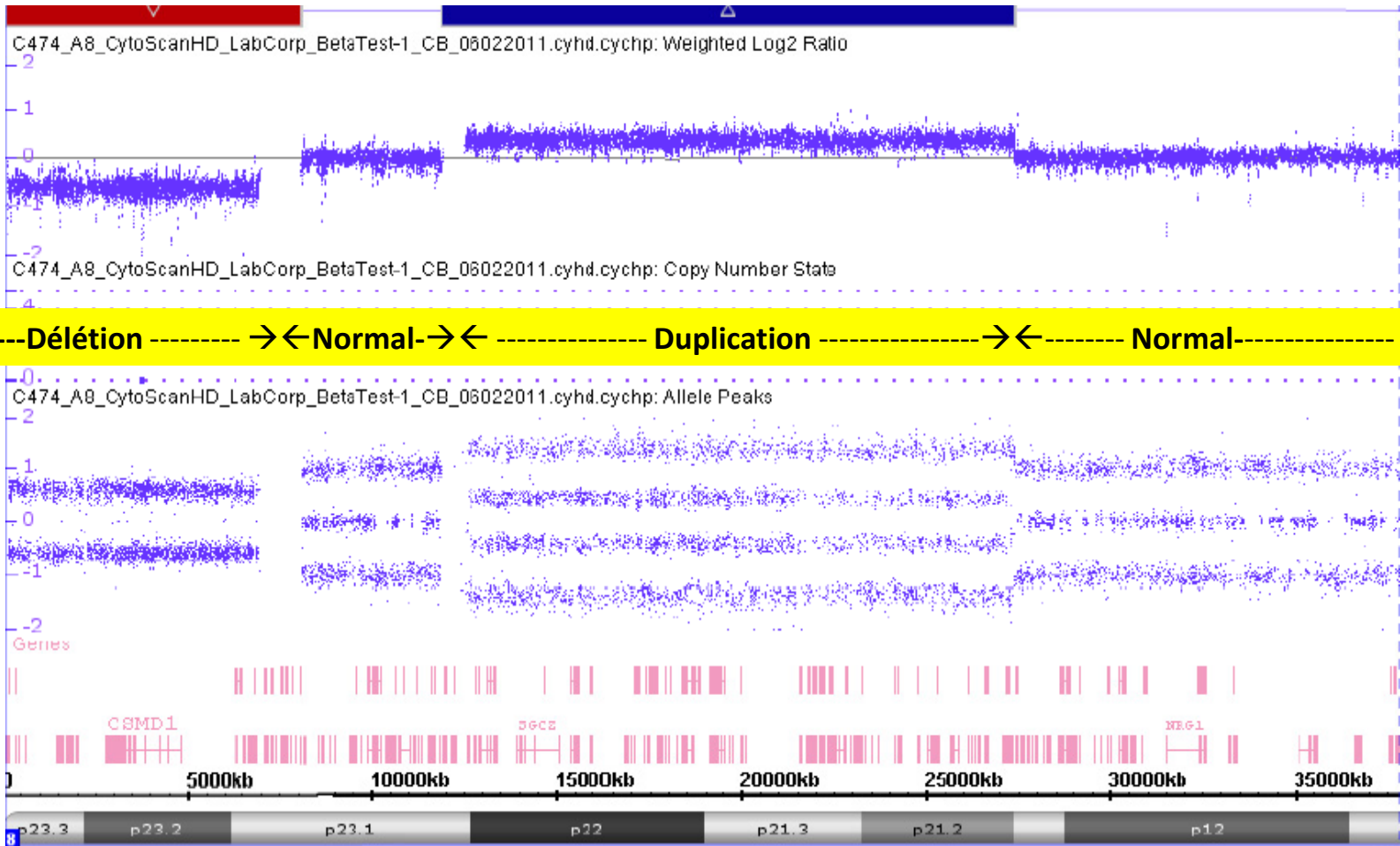
Intensité du signal

Chaque point = 1 allèle pr un locus

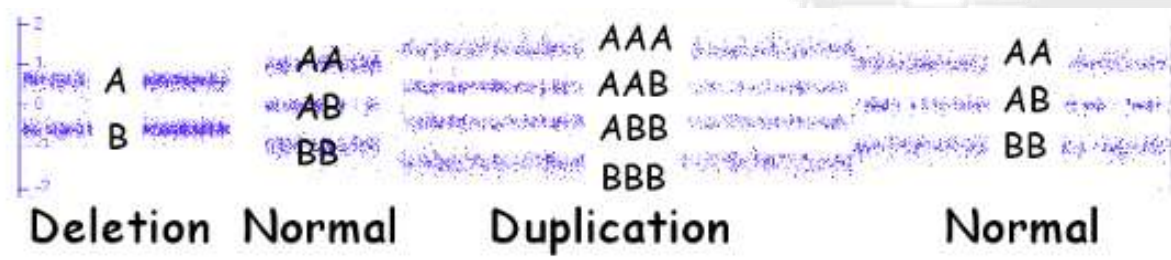
Génotype

Chaque point = le génotype pr 1 locus

Position des gènes se la région

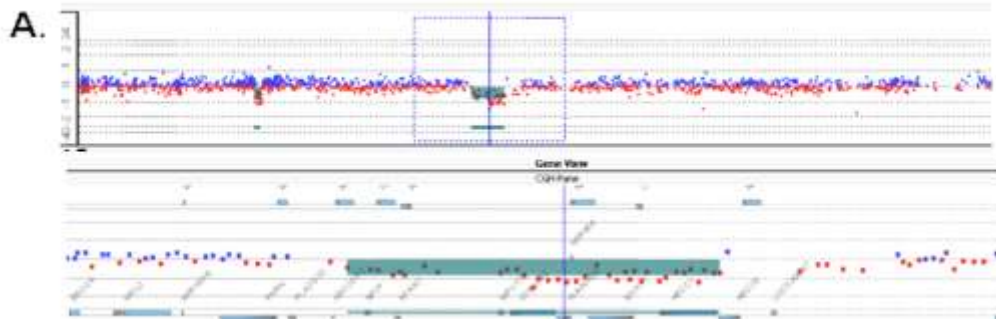


Interprétation du génotype



Interpréter: recours aux bases de données en ligne

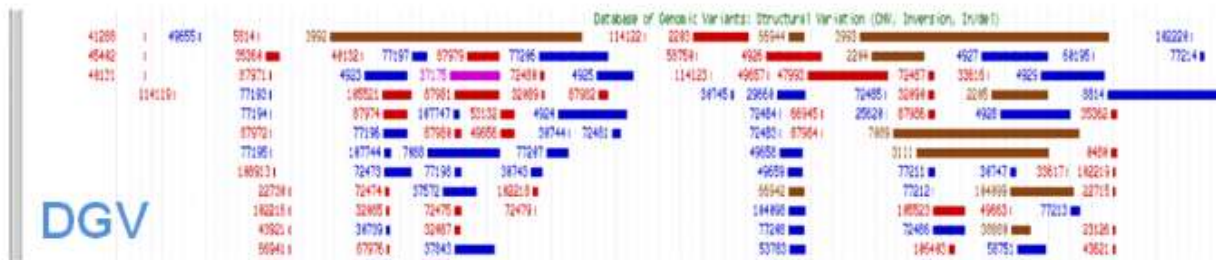
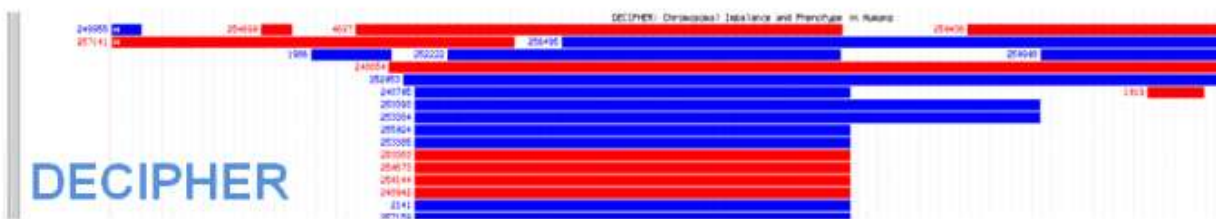
L'analyse en CGH montre la présence d'une délétion en 16p13.11



UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x

chr16:14,000,000-18,000,000 4,000,001 bp enter position, gene symbol or search terms go



Les bases de données publiques sur Internet permettent d'analyser la région anormale et de retrouver:

- Les gènes de la région (OMIM via USSC)
- Les variants pathologiques publiés dans le monde (DECIPHER)
- Les variants connus de la population normale (DGV)

Le caryotype par ACPA est virtuel

- L'ACPA déduit le caryotype du nombre de copies présentes pour chaque locus testé
 - L'ACPA ne détecte pas les translocations équilibrées
 - L'ACPA ne détecte pas les inversions
- L'ACPA ne peut pas localiser le site où un segment d'ADN dupliqué s'est inséré
 - Celle-ci sera vérifiée par FISH si l'insertion est > 200 kB (limite de taille des sondes FISH)



avantages et limites de l'ACPA

■ Avantages

- Explore sur le génome les déséquilibres chromosomiques
- 1000 fois plus résolutive que le caryotype haute résolution
- Localisation précise des déséquilibres → contenu génique exact

■ Limites

- Ne détecte que les anomalies chromosomiques déséquilibrées
- Interprétation des résultats délicate
- Ne donne pas d'information sur le mécanisme d'un réarrangement déséquilibré

■ **Tout résultat anormal doit être confirmé**

- Par PCR quantitative (quelque soit la taille)
- Par FISH (si remaniement > 200 kB)



Un nouveau consensus

ARTICLE

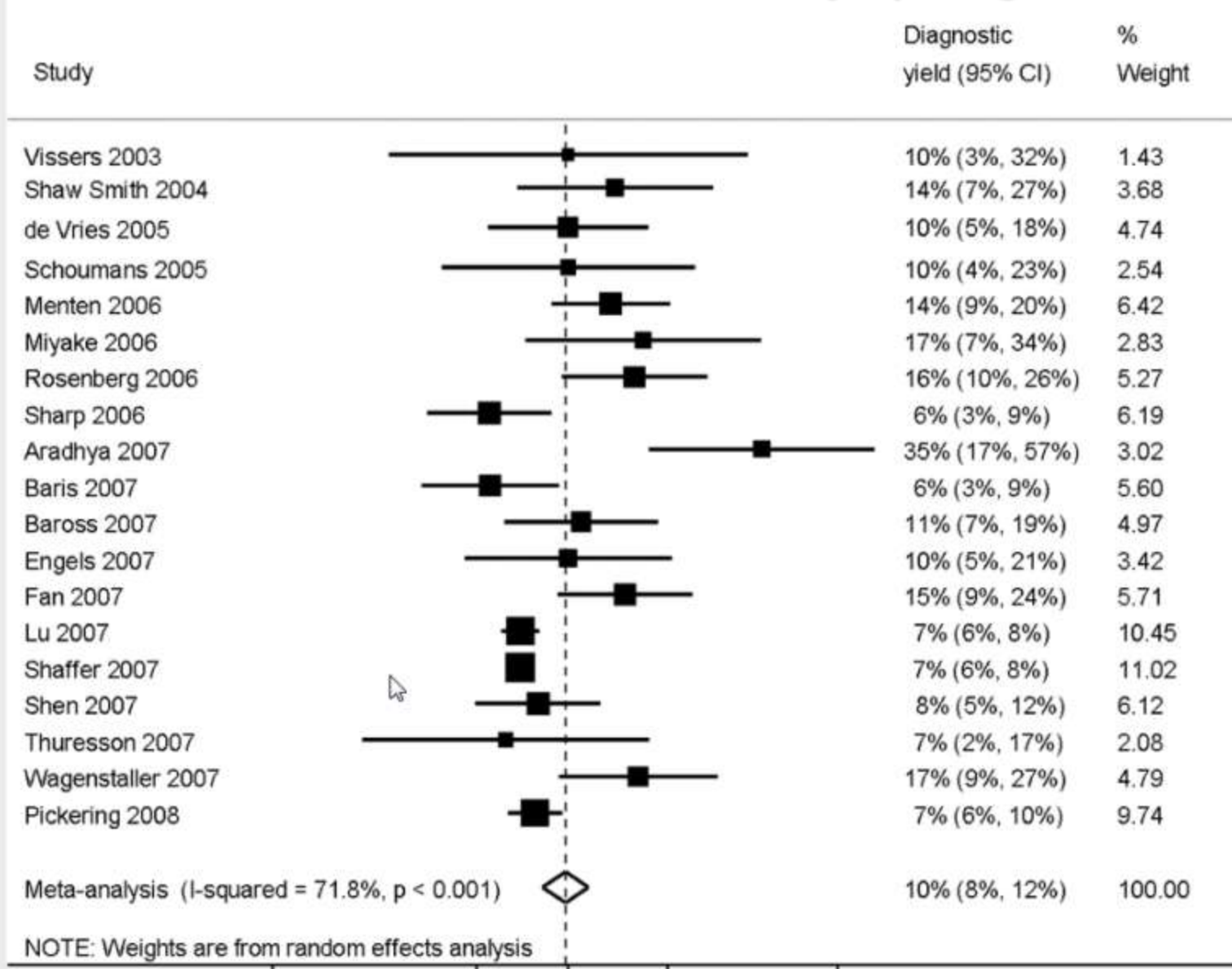
Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

David T. Miller,^{1,*} Margaret P. Adam,^{2,3} Swaroop Aradhya,⁴ Leslie G. Biesecker,⁵ Arthur R. Brothman,⁶ Nigel P. Carter,⁷ Deanna M. Church,⁸ John A. Crolla,⁹ Evan E. Eichler,¹⁰ Charles J. Epstein,¹¹ W. Andrew Faucett,² Lars Feuk,¹² Jan M. Friedman,¹³ Ada Hamosh,¹⁴ Laird Jackson,¹⁵ Erin B. Kaminsky,² Klaas Kok,¹⁶ Ian D. Krantz,¹⁷ Robert M. Kuhn,¹⁸ Charles Lee,¹⁹ James M. Ostell,⁸ Carla Rosenberg,²⁰ Stephen W. Scherer,²¹ Nancy B. Spinner,¹⁷ Dimitri J. Stavropoulos,²² James H. Tepperberg,²³ Erik C. Thorland,²⁴ Joris R. Vermeesch,²⁵ Darrel J. Waggoner,²⁶ Michael S. Watson,²⁷ Christa Lese Martin,² and David H. Ledbetter^{2,*}

The American Journal of Human Genetics 86, 749–764, May 14, 2010



Rendement de la CGH array (Sagoo 2009)



NOTE: Weights are from random effects analysis

1% 5% 10% 20% 50%
Diagnostic yield



Avantage des puces SNP

- Possibilités supplémentaires
 - profil allélique d'un individu
 - disomie uniparentale
 - Régions homozygotes chez les patients consanguins



La difficulté de gérer l'ACPA en routine clinique

- Interprétation délicate en routine
 - 20 à 30% des résultats anormaux
 - D'autant plus fréquentes que le seuil de détection est bas
- La restitution de ces résultats aux familles doit rester confiée à des cliniciens aguerris au conseil génétique
 - Frein réel (et incontournable) à la « démocratisation » de ces techniques
 - Incompréhension des familles
 - Possibles réévaluations des résultats
- Différences de filtrage selon labos: risque de faux négatifs ?

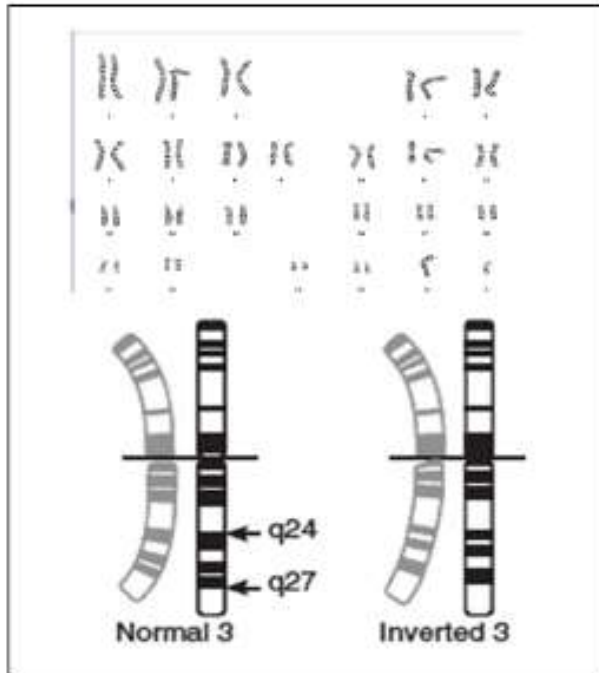


Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - Arrays en prénatal
- *Séquençage haut débit (NGS)*
 - *Panels de gènes*
 - *Exome*
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*



Caryotype Classique



Avantages

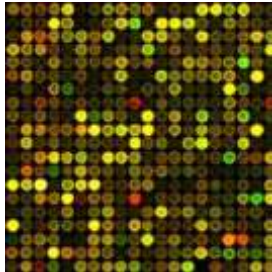
Technique robuste
Analyse pangénomique
Détection des anomalies équilibrées
Détection des polyploidies (triploidies)

Inconvénients

Technique manuelle: temps humain
Culture cellulaire (temps, échecs)
Taille large des anomalies détectées
(résolution)



ACPA



Avantages

- « multiplexage » automatisation
- Analyse pangénomique
- résolution forte

Inconvénients

ACPA

- interprétation plus délicate
- Ne détecte pas les polyploïdies (pour les CGH pas les SNPs)
- Ne détecte pas les anomalies équilibrées
- Ne détecte pas les faible taux de mosaïcisme

Marquages des ADN
(Fluorochromes de couleurs différentes)

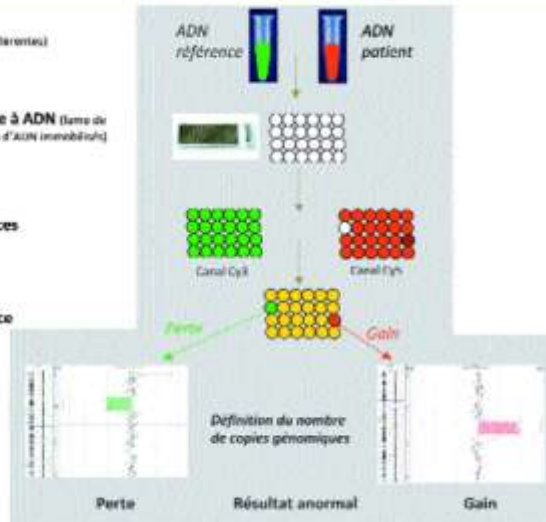
Co-hybridation sur puce à ADN (tamis de microscopie avec des fragments d'ADN immobilisés)

Lecture des fluorescences
(scanner)

Extraction des rapports de fluorescence

Analyse des profils
Profils moléculaires des anomalies génomiques

Interprétation



Indications actuelles

- Signes d'appel échographiques: consensus
 - $CN > ou = 3.5$
 - RCIU < 3^{eme} perc sans cause vasculaire
 - SAE multiples ou isolés
- Marqueurs sériques maternels?
 - Pas de consensus
 - Littérature: anomalies dans 3% de ces grossesses dites à bas risque (avec caryotype normal)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 6, 2012

VOL. 367 NO. 23

Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc. (Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D., Christine M. Eng, M.D., Julia M. Zachary, Melissa Savage, M.S., Lawrence D. Platt, M.D., Daniel Saltzman, M.D., William A. Grobman, M.D., M.B.A., Susan Klugman, M.D., Thomas Scholl, Ph.D., Joe Leigh Simpson, M.D., Kimberly McCall, B.S., Vimla S. Aggarwal, M.B., B.S., Brian Bunke, B.S., Odella Nahum, M.Sc., Ankita Patel, Ph.D., Allen N. Lamb, Ph.D., Elizabeth A. Thom, Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., David H. Ledbetter, Ph.D., Lisa G. Shaffer, Ph.D., and Laird Jackson, M.D.

4282 patientes avec
KS et ACPA

Résultats ACPA
quand KS N

	By	VOUS			Total
	Predeterm Listings	Adjudicated by CAC or Clinical Geneticist			
	Pathogenic	Total	Likely Benign	Report to Patient	Clinically Relevant
AMA N=1965	9 (0.5%)	62 (3.2%)	37 (1.9%)	25 (1.3%)	34 (1.7%)
Positive Screen N=727	3 (0.4%)	22 (3.0%)	13 (1.8%)	9 (1.2%)	12 (1.6%)
US Anomaly N=757	21 (2.8%)	40 (5.3%)	16 (2.1%)	24 (3.2%)	45 (5.9%)



Seuil de résolution

Il est recommandé d'adapter au maximum la résolution afin de limiter le nombre de VOUS. Cette adaptation peut être physique (sur la puce) ou informatique (seuil lors de l'analyse) ou les deux.

VOUS= Variant of Unknown Significance

- 1 mégabase?
- 1,5 mégabases?
- RDB: puces Agilent 60.000 sondes



Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - Arrays en prénatal
- Séquençage haut débit (NGS)
 - Panels de gènes
 - *Exome*
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*



Approche « à l'aveugle » pangénomique

- Séquençage en parallèle de très nombreux fragments d'ADN (séquençage haut débit)
- Révolution technologique
 - Très grande rapidité
 - Séquence en parallèle de millions de petits fragments
 - Ré-assemblage par l'informatique
 - Capacité d'analyse variable selon machine



HiSeq 2500



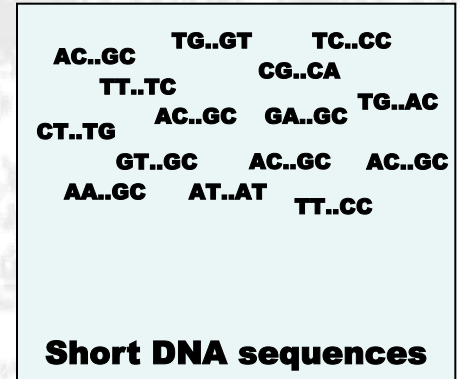
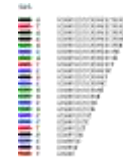
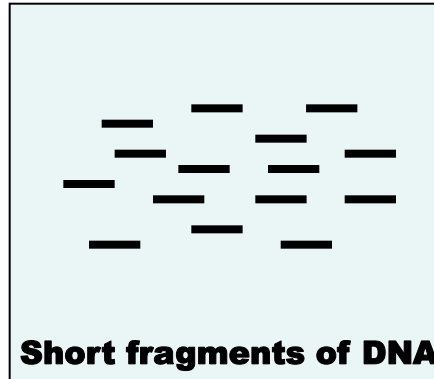
MySeq



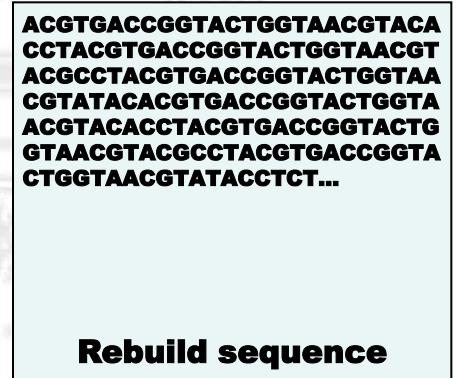
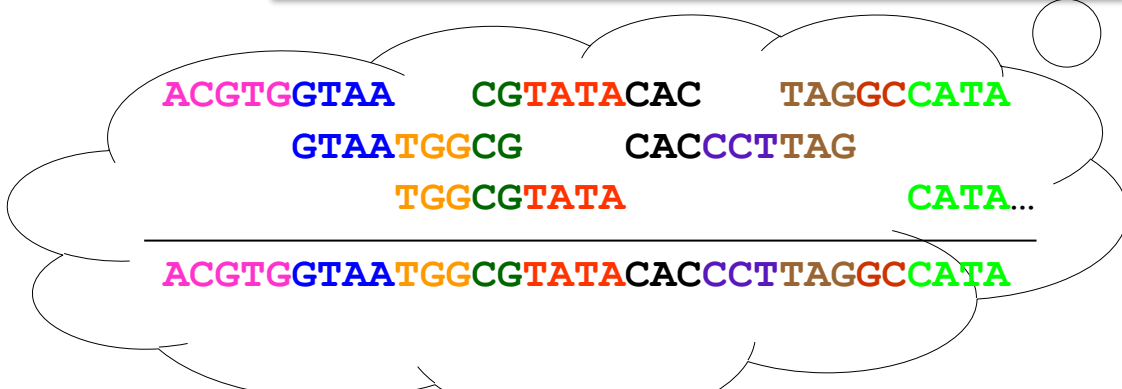
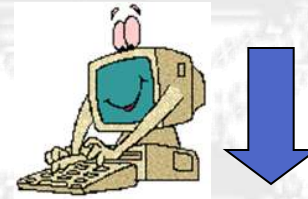
The basics of NGS

1. Break the DNA in short uneven pieces
2. If necessary: select a subset

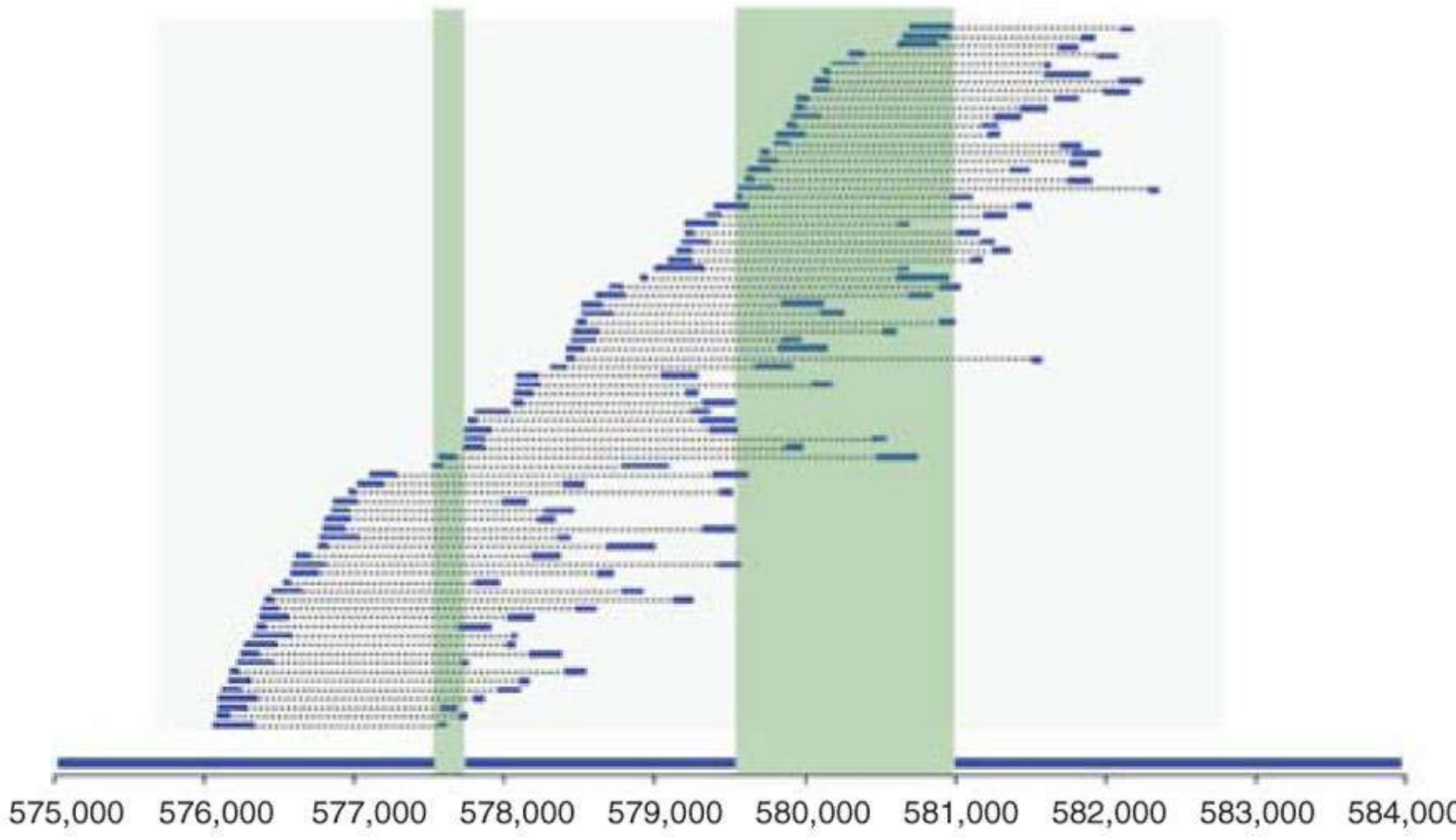
3. Sequence selected/all fragments in parallel



4. Assemble small overlapping pieces following canonical sequence



La séquence est déduite de l'assemblage de millions de fragments

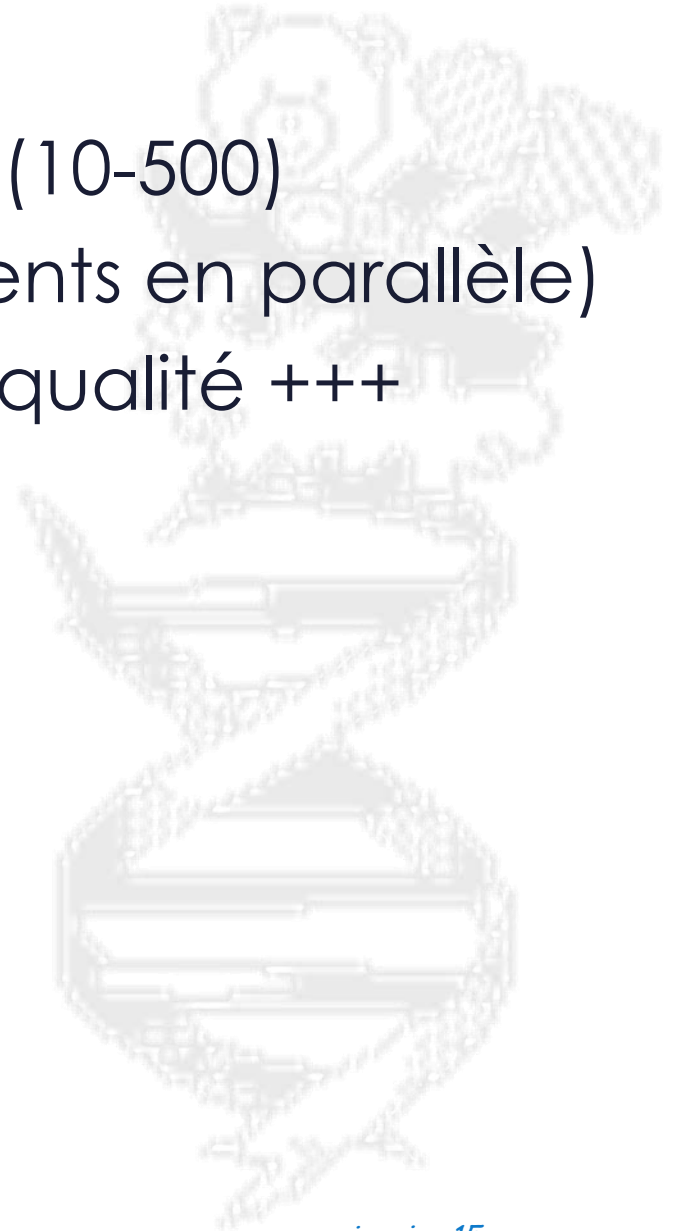


Genomic position

janvier 15

Les applications du NGS

- NGS ciblé (moyen débit)
 - Capture 1 → 5000 (?) gènes (10-500)
 - Multiplexage (plusieurs patients en parallèle)
 - Séquence 0.1 à 1 Mb avec qualité +++
- Exome (haut débit)
 - Kit de capture « universel »
 - Séquence 50 Mb environ
 - Filtre selon objectifs



Approche « à l'aveugle » pangénomique: panel de gènes

- Panel de gènes
 - Commercialisé
 - Peu coûteux « théoriquement »
 - Très fiable mais mise au point « à la carte » des exons mal couverts
- Avantage
 - Qualité et couverture des séquences → qualité « diagnostique »
 - Accès aux gènes rares
- Limites
 - Tous les gènes ne sont pas connus
 - Offre hétérogène
 - Couverture complète de chaque gène techniquement difficile
 - Disponible en routine



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
GENETIC SERVICES

HOME ABOUT US TESTS

CLINICAL TESTS

Comprehensive Non-Specific Intellectual Disability Panel

Cost: \$5500.00
TAT: 8 - 10 weeks
CPT: 81407



Transgenomic®
Advancing Personalized Medicine

1.877.274.8432

Home / Patient Testing / Neurology / Comprehensive Autism & Intellectual Disability Evaluation

Comprehensive Autism & Intellectual Disability Evaluation

The Comprehensive ASD/ID/MA Evaluation consists of the ASD/ID/MA NGS Panel and the Proband High Density SNP Array (HD5A).

The ASD/ID/MA NGS Panel analyzes 67 genes that are known to cause autism spectrum disorders (ASD), intellectual disability (ID), and/or multiple congenital anomalies (CA). The genes included in this panel are annotated with a multitude of specific variants (synonymous (codon) and non-synonymous), frames of ASD, ID, and CA. Included in this panel are all of the genes in the Rett/Meyers-Rett/Reggie/Reese Syndrome Panel and the Rett/Meyers-Rett/Reggie/Reese Syndrome Panel.

The Proband High Density SNP Array (HD5A) is a comprehensive microarray designed to analyze 2.57 million markers consisting of 1.5 million copy number probes and 750,000 SNPs. This test targets or detects 11,000 CNVs and genes including all ACDC/RYCA developmental regions and CCAC/CAVH regions, 26,300 RefSeq genes, copy number changes +1FD - 1FD, copy number loss of heterozygosity (LOH), uniparental disomy (UPD), and segmental LOH, and common/infrequent aneuploidy (aneuploidy).

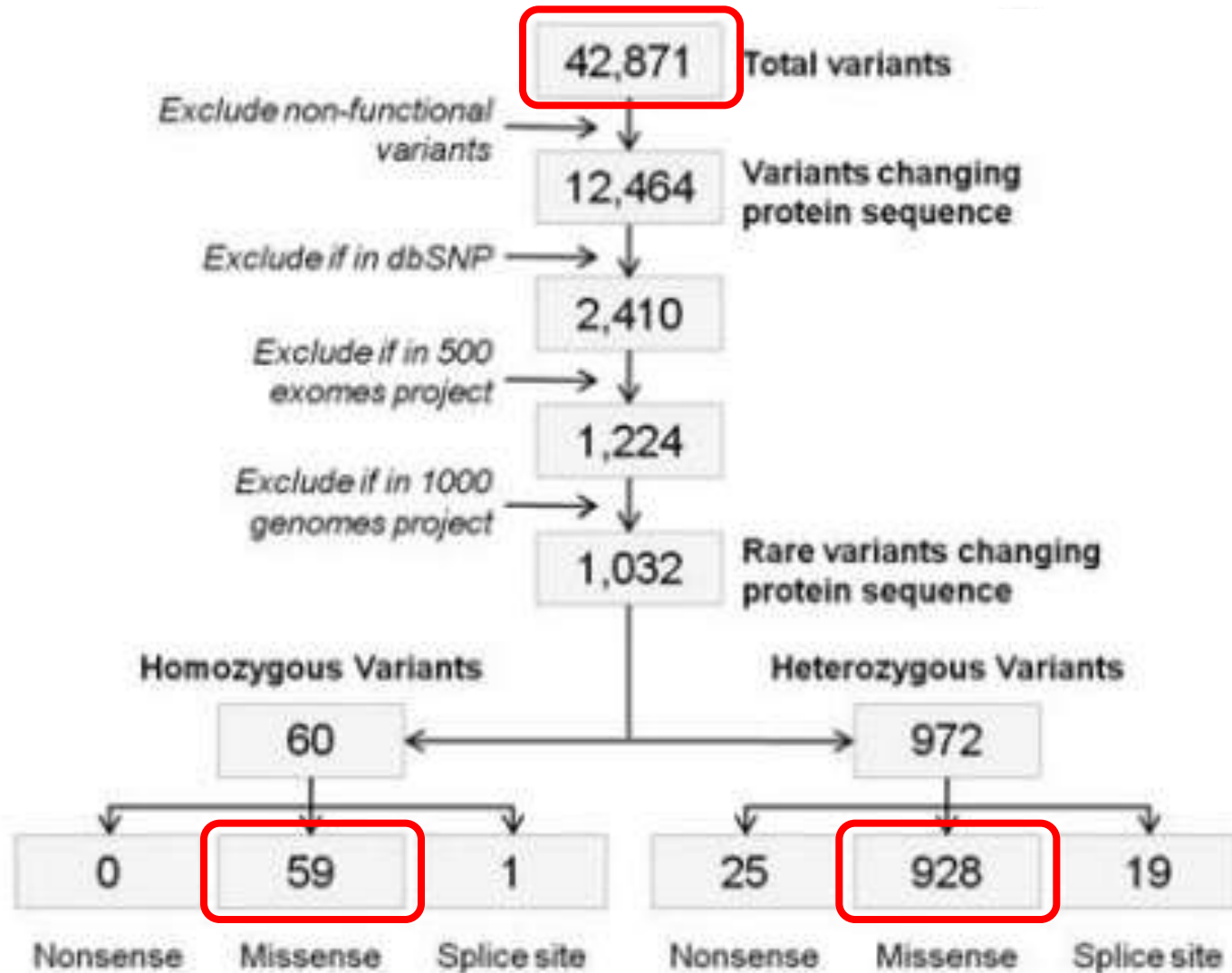


Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - Arrays en prénatal
- Séquençage haut débit (NGS)
 - Panels de gènes
 - Exome
 - *Diagnostic prénatal non invasif*
- *Implications éthiques des tests génomiques*



Exemple d'une analyse d'exome



Raffan, Br Med Bull 2011



Identification directe du gène en cause dans une maladie monogénique par séquençage d'exome

		FSS24895	FSS10208	FSS10066	FSS24895 FSS10208 FSS10066 FSS22194	FSS24895 FSS10208 FSS10066 FSS22194	FSS24895 FSS10208 FSS10066 FSS22194	Any 3 of 4 FSS24895 FSS10208 FSS10066 FSS22194
Number of genes in which each affected has at least one...	Non-synonymous cSNP, splice site variant or coding indel (NS/SS/I)	4,510	3,284	2,765	2,479			3,768
	NS/SS/I not in dbSNP	513	128	71	53			119
	NS/SS/I not in eight HapMap exomes	799	168	53	21			160
	NS/SS/I neither in dbSNP nor eight HapMap exomes	360	38	8	1 (MYH3)			22
	...And predicted to be damaging	160	10	2	1 (MYH3)			3

SB Ng *et al.* *Nature*
(Septembre 2009)

nature

janvier 15



De Ligt (NEJM 2012) : 100 patients avec DI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability

Joep de Ligt, M.Sc., Marjolein H. Willemsen, M.D., Bregje W.M. van Bon, M.D., Ph.D., Tjitske Kleefstra, M.D., Ph.D., Helger G. Yntema, Ph.D., Thessa Kroes, B.Sc., Anneke T. Vulto-van Silfhout, M.D., David A. Koolen, M.D., Ph.D., Petra de Vries, B.Sc., Christian Gilissen, Ph.D., Marisol del Rosario, B.Sc., Alexander Hoischen, Ph.D., Hans Scheffer, Ph.D., Bert B.A. de Vries, M.D., Ph.D., Han G. Brunner, M.D., Ph.D., Joris A. Veltman, Ph.D., and Lisenka E.L.M. Vissers, Ph.D.

Table 3. Diagnostic Yield of Exome Sequencing in the Patients.

Positive Diagnosis	No. of Patients
All mutations	16
De novo mutations	13
Autosomal dominant	10*
X-linked	2
Autosomal recessive	1†
Inherited mutations	3
X-linked	3
Autosomal recessive	0

- * Seven patients had mutations in autosomal dominant genes that had previously been associated with intellectual disability, and three patients had mutations in novel autosomal dominant genes.
- † This patient had one de novo mutation and a second inherited, predicted pathogenic mutation.

Table 2. Genes Affected by De Novo Mutations Associated with Intellectual Disability.

Type of Mutation	Known Genes	Novel Genes*	Candidate Genes
Missense	ARFGEF2,† GRIN2A,‡ GRIN2B, TCF4, TUSC3†	DYNC1H1	ASH1L, CAMKIIG, COL4A3BP, EEF1A2, GRIA1, KIF5C, LRP1, MIB1, PHACTR1, PPP2R5D, PROX2, PSMA7, RAPGEF1, TANC2, TNPO2, TRIO‡
Nonsense	SCN2A	GATAD2B	PHIP, WAC
Frameshift	LRP2,§ PDHA1, SLC6A8, TUBA1A	CTNNB1	MTF1, ZMYM6
Splice site	SYNGAP1		MYT1L

* Genes were defined as novel if there were additional de novo mutations in patients with phenotypic overlap. Details on de novo mutations are provided in Table S3 in the Supplementary Appendix.

† This autosomal recessive gene was found in a patient in whom no second mutation was detected.

‡ De novo mutations in this gene were found in two patients.

§ This autosomal recessive gene was found in a patient in whom a second rare, inherited mutation was detected.

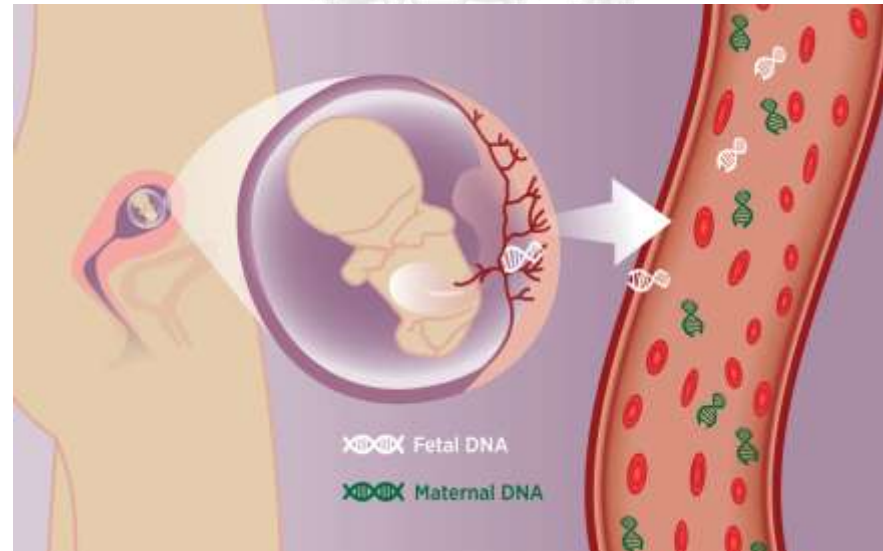
Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - Arrays en prénatal
- Séquençage haut débit (NGS)
 - Panels de gènes
 - Exome
 - Diagnostic prénatal non invasif
- *Implications éthiques des tests génomiques*



DPN non invasif

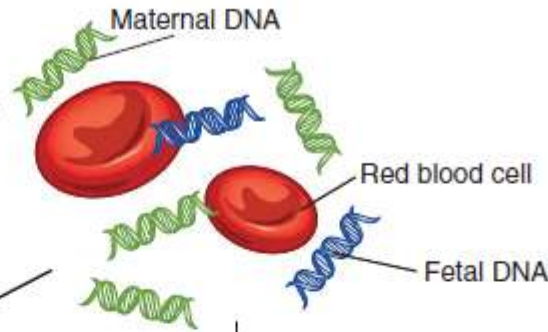
- ADN foetal circulant
 - Produit par la destruction des cellules foetales
 - Présent dès 7 SA : 3 à 6% de l'ADN libre circulant
 - Ne persiste pas
- NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)
 - Qualitatif
 - Séquences absentes du génome maternel
 - Sexe foetal: SRY
 - Groupe Rhésus D, HLA
 - Quantitatif



Cell-free DNA in placenta



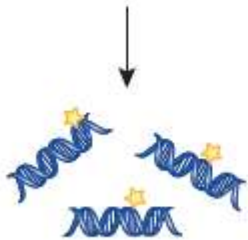
Cell-free DNA in maternal plasma



Monogenic disorders



Conventional or real-time PCR using primers to genes unique to the fetus and not present in the mother



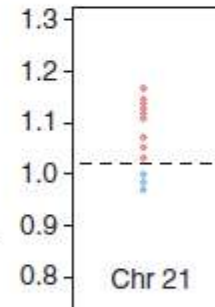
Detection of PCR products corresponding to fetal-specific genes such as *RHD*

Aneuploidies

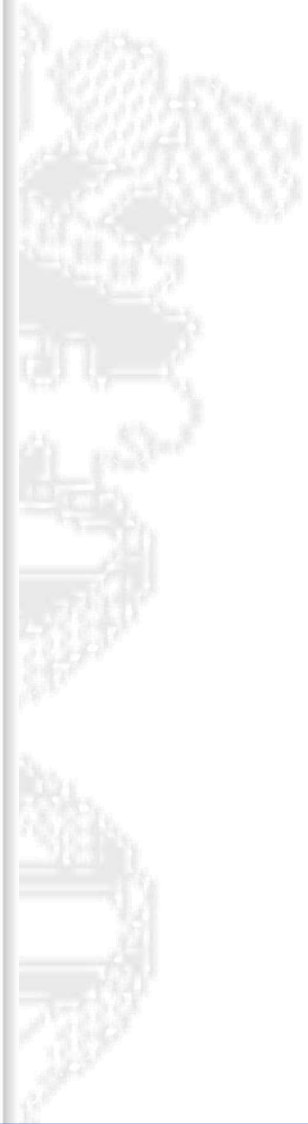
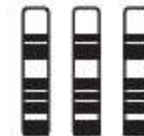
Massively parallel sequencing of total DNA present in maternal plasma



Alignment of sequencing reads to human genome sequence and determination of relative chromosome representation

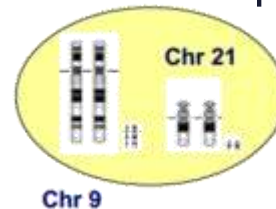


Detection of aneuploidy e.g. trisomy 21

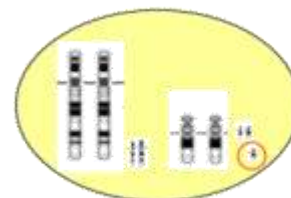


NIPT qualitatif : principe

- Extraire ADN libre circulant → fragmentation
- Séquencer tous les fragments en parallèle (séquençage nouvelle génération (NGS) massivement parallèle)
 - > 10.000.000 de séquences générées en //
 - Permet d'être statistiquement significatif
- Attribuer chaque fragment à son chromosome d'origine
- Evaluer l'excès relatif de matériel < 1 chromosome
- Sensibilité et spécificité > 99%
- Commercialisé aux USA et certains pays d'Europe
- France : 650-900 €



$$\frac{\text{Total amount of Chr 21 (0.94 + 0.06)}}{\text{Total amount of Chr 9 (0.94 + 0.06)}} = 1$$

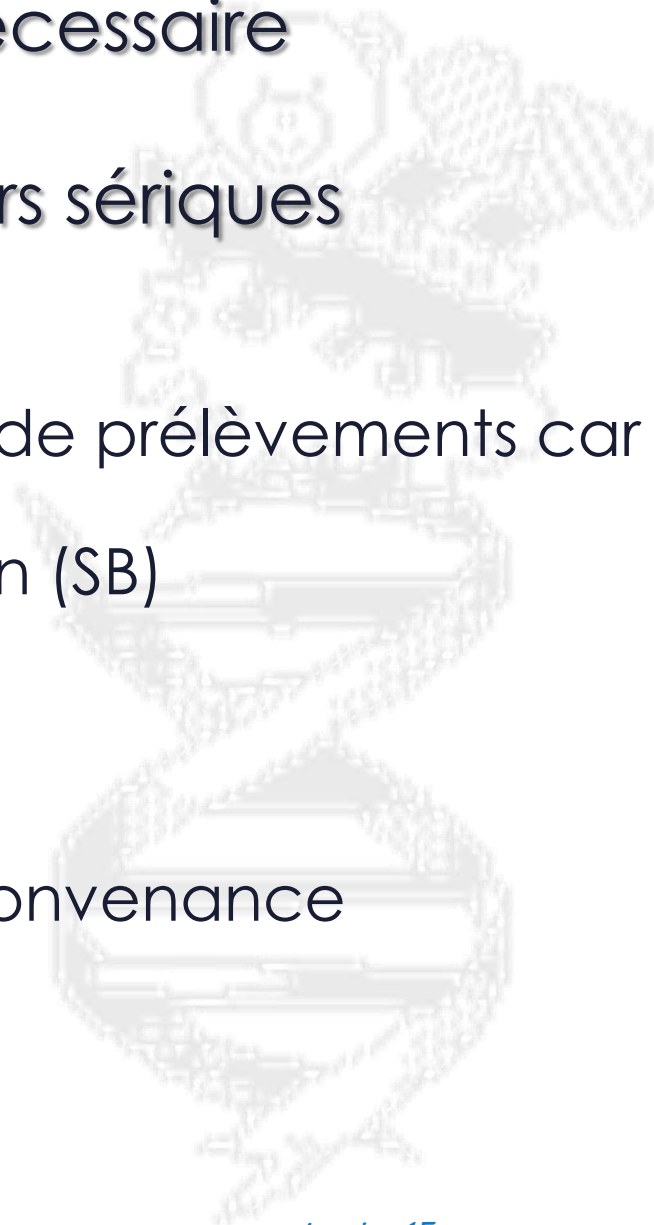


$$\frac{\text{Total amount of Chr 21 (0.94 + 0.09)}}{\text{Total amount of Chr 9 (0.94 + 0.06)}} = 1.03$$



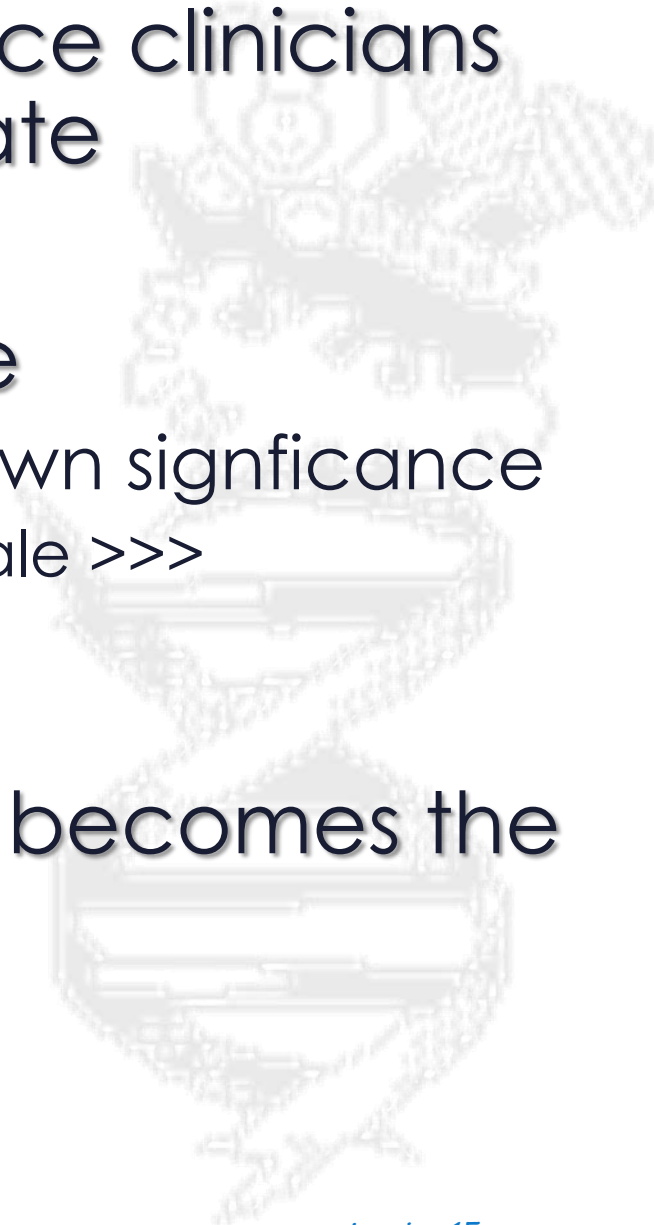
NIPT

- Prélèvement de contrôle est nécessaire
- Devrait remplacer les marqueurs sériques
 - En détectant plus de T21
 - Si possible avant 13SA
 - En diminuant de 90% le nombre de prélèvements car moins de faux positif
 - Au prix d'une perte d'information (SB)
- Au-delà
 - Systématique
 - Remplace l'amniocentèse de convenance
- Consentement éclairé?



Which consequence for clinician ?

- Pangenomic strategies force clinicians and biologists to reconcile
- Genotype \leftrightarrow Phenotype
 - Numerous variants of unknown significance
 - Same as arrays (VOUS) but scale >>>
 - Functional testing ???
- Reliability of interpretation becomes the most important challenge
- Experts per gene needed



Which consequence for clinical geneticists ?

- Less expertise-based differential diagnosis
 - Less need in expertise → less experts ?
 - A solution for highly heterogeneous disorders
- Shifting clinical spectrum
 - New genotype/phenotype relationships
- Hopefully more accurate follow-ups
 - Rare disorders remain rare !
 - Etiological diagnosis warrants better care
 - Less diagnostic skills / more caregiving skills



Perspectives

- Identifier la cause d'une maladie monogénique ou génomique avec 2 analyses, pour moins de 1000 € ?
 - ACPA + Exome/panel
 - Génome
- Identifier les variants significatifs individuels
 - Personalized medicine
 - Pharmacogénétique
- Nombreuses contraintes éthiques
 - Incidental findings
 - Utilisation inappropriée



Approche nouvelles en génétique

- Prérequis: la variabilité du génome normal
 - Variations qualitatives (SNP)
 - Variations quantitatives (CNV)
- Le caryotype moléculaire (ACPA)
 - CGH et SNP arrays
 - Arrays en prénatal
- Séquençage haut débit (NGS)
 - Panels de gènes
 - Exome
 - Diagnostic prénatal non invasif
- Implications éthiques des tests génomiques



Découvertes fortuites

- « incidental finding »
 - Identification non sollicitée d'une anomalie génétique dans le décours d'une procédure diagnostique
 - Un vieux problème (cf RX et échographie foetale)
 - Exacerbé par les approches pangénomiques



Les principes

- Bénéficine
 - Faire le bien au patient
- Respect de l'autonomie: choix de savoir
- Droit de savoir du patient

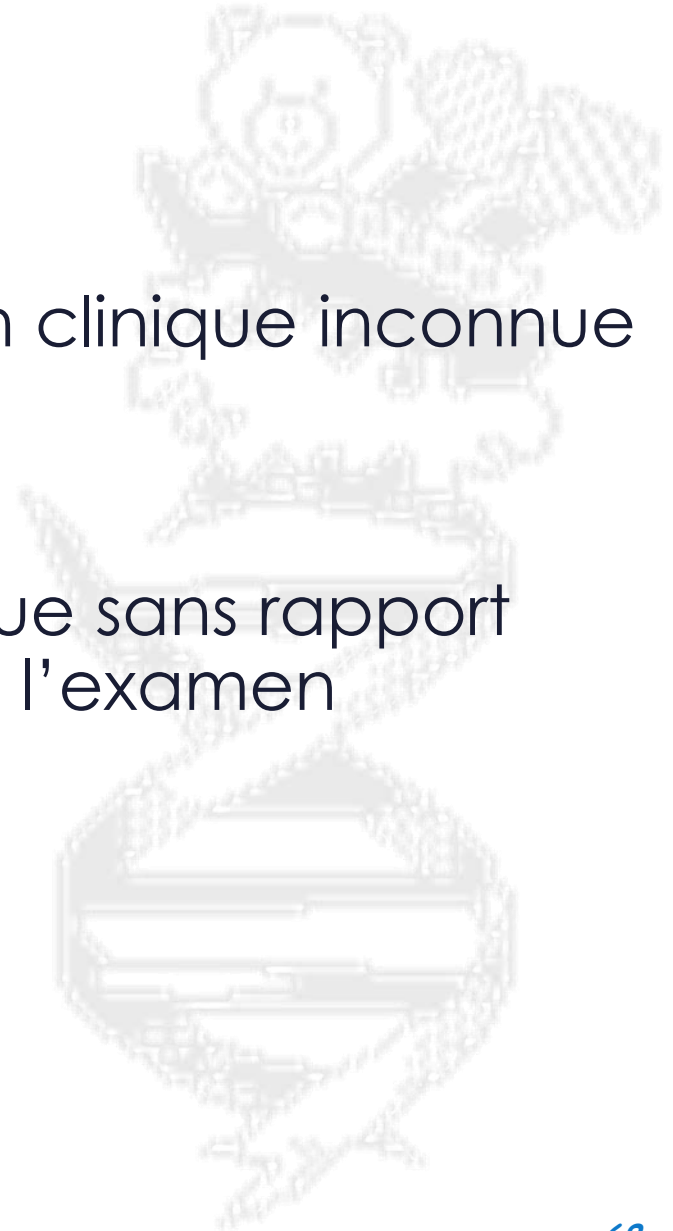
- Obligation d'information d'un risque
 - Contrat de confiance médecin-malade
 - Fiabilité de l'information
 - Utilité et intelligibilité de l'information (prévention...)
 - Consentement préalable ou demande expresse

- Implications médico-légales



Découvertes fortuites en ACPA

- CNV
 - Pathogène
 - Variants normaux
 - **VOUS** : Variant de signification clinique inconnue
- Mais aussi ...
 - CNVs avec signification clinique sans rapport avec l'indication première de l'examen
 - CNV de prédisposition
- Incidence
 - 1/100 des ACPA



1. VOUS

- Variant de signification incertaine
 - Pas de preuve de pathogénicité « évidente »
 - Pas de preuve d'inocuité
 - Signification évolutive
 - Patho → VOUS
 - VOUS → Patho ou bénin
- En prénatal: ??
 - Ne pas rapporter ?



2. CNV chez un patient conférant un risque morbide nouveau

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

CLINICAL AND LABORATORY
OBSERVATIONS



Incidental Detection of Cancer Predisposition Gene Copy Number Variations by Array Comparative Genomic Hybridization

J. Austin Hamm, MD¹, Fady M. Mikhail, MD, PhD¹, Dana Hollenbeck, MPH, MS, CGC¹, Meagan Farmer, MS, CGC¹, and Nathaniel H. Robin, MD^{1,2,3}

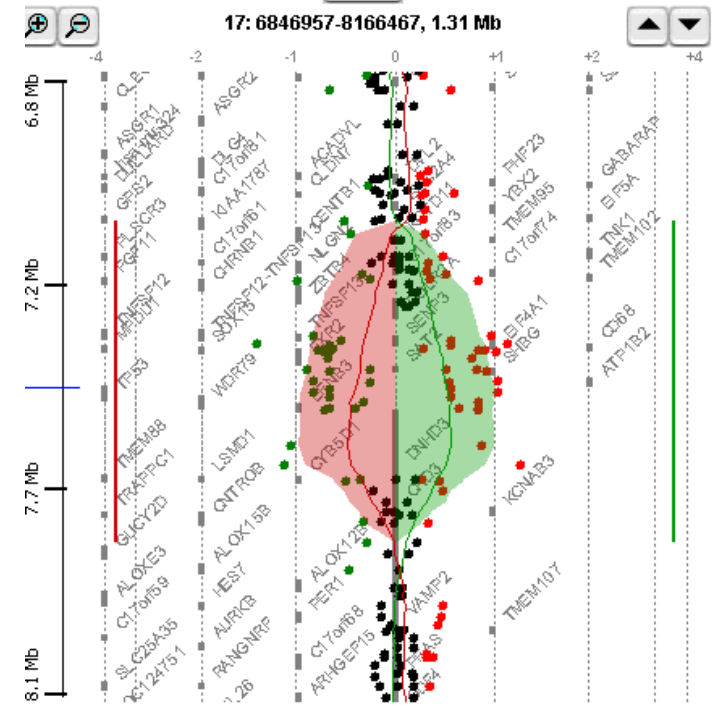
We describe 2 pediatric patients who presented to medical genetics clinic for evaluation and were incidentally found via array comparative genomic hybridization to have pathogenic copy number variations of cancer predisposition genes. We subsequently reviewed 3554 previous array comparative genomic hybridization results to estimate the frequency of similar incidental findings. (*J Pediatr* 2014;165:1057-9).



CNV contenant des gènes connus pour être des oncogènes



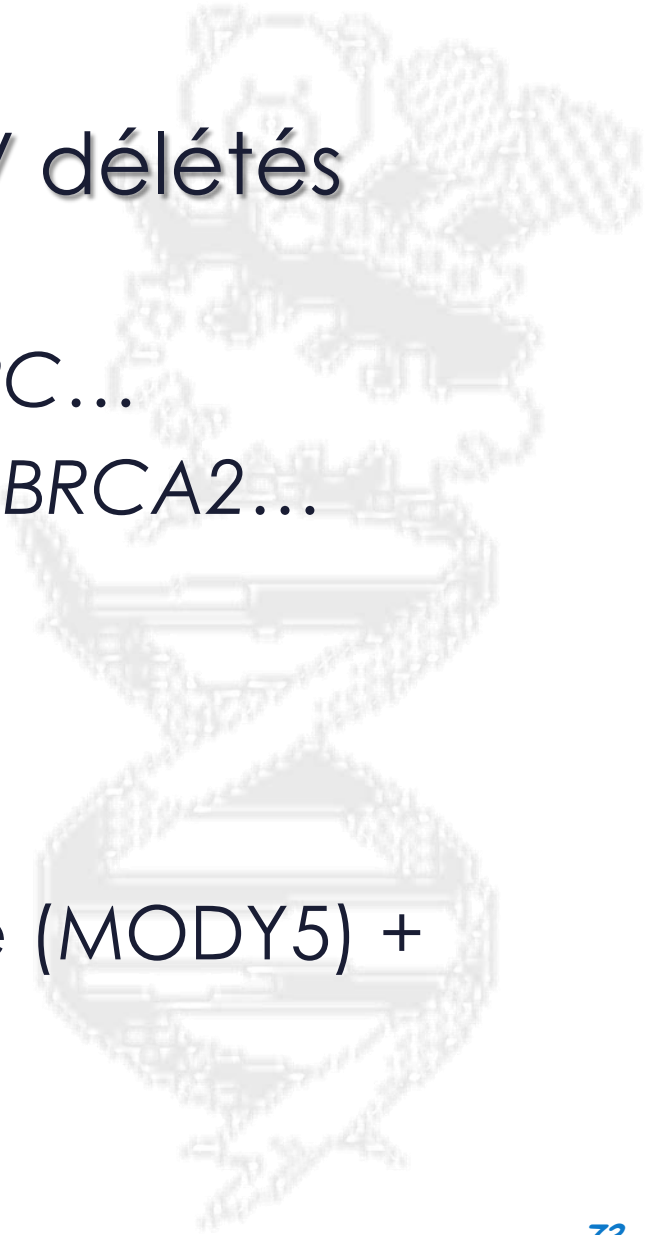
- Garçon 10 ans ½,
 - Retard psychomoteur modéré
 - Clinique non contributive
- L'anomalie identifiée
 - explique la DI
 - ... mais elle conduit au diagnostic présymptomatique d'une affection grave



Délétion 17p13.1
Inclut TP53

Des situations fréquentes

- D'autres exemples de CNV délétés oncogéniques:
 - A révélation pédiatrique: *APC*...
 - A révélation adulte: *BRCA1*, *BRCA2*...
- Autres exemples...
 - Délétion emportant *HNF1B*
 - Prédisposition >> au diabète (*MODY5*) + insuffisance rénale

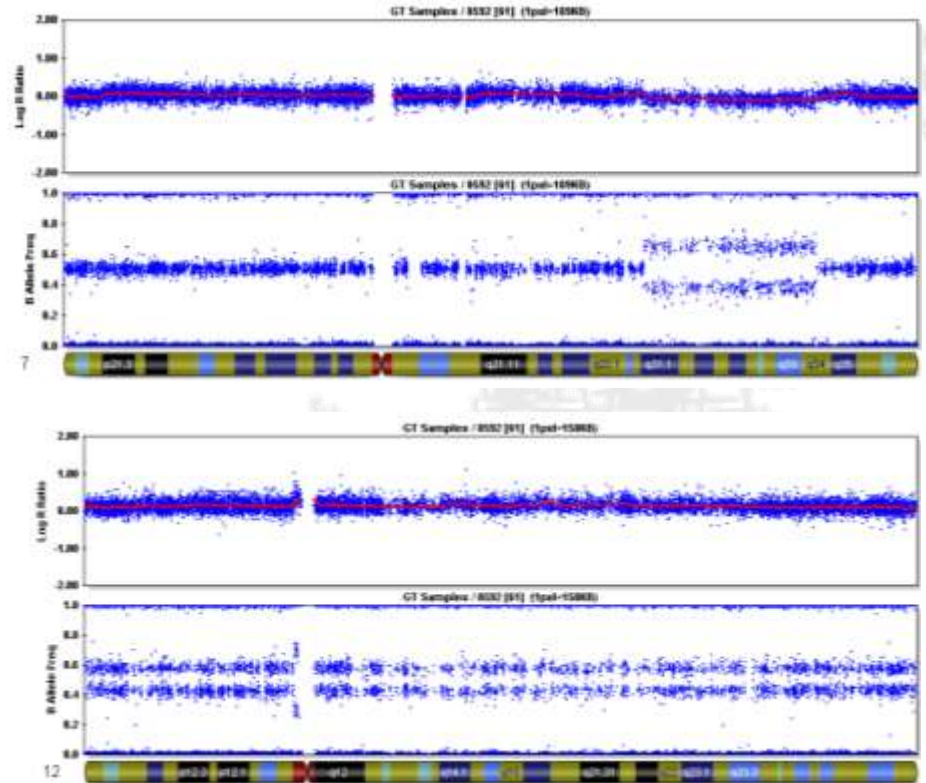


**3. CNV sans rapport avec
l'indication initiale mais avec
une signification clinique
pour le patient**



Détection fortuite d'une pathologie acquise

- Dans le cadre d'une étude familiale :
 - ACPA chez une mère de 50 A en BS
 - Etudiée pour valider une anomalie chez son fils
 - Exclut l'anomalie identifiée chez son fils
 - Mais...



Délétion 7q en mosaïque et trisomie 12 en mosaïque = lymphome



4. CNV chez le patient sans rapport avec l'indication initiale, mais avec une signification clinique pour ses apparentés

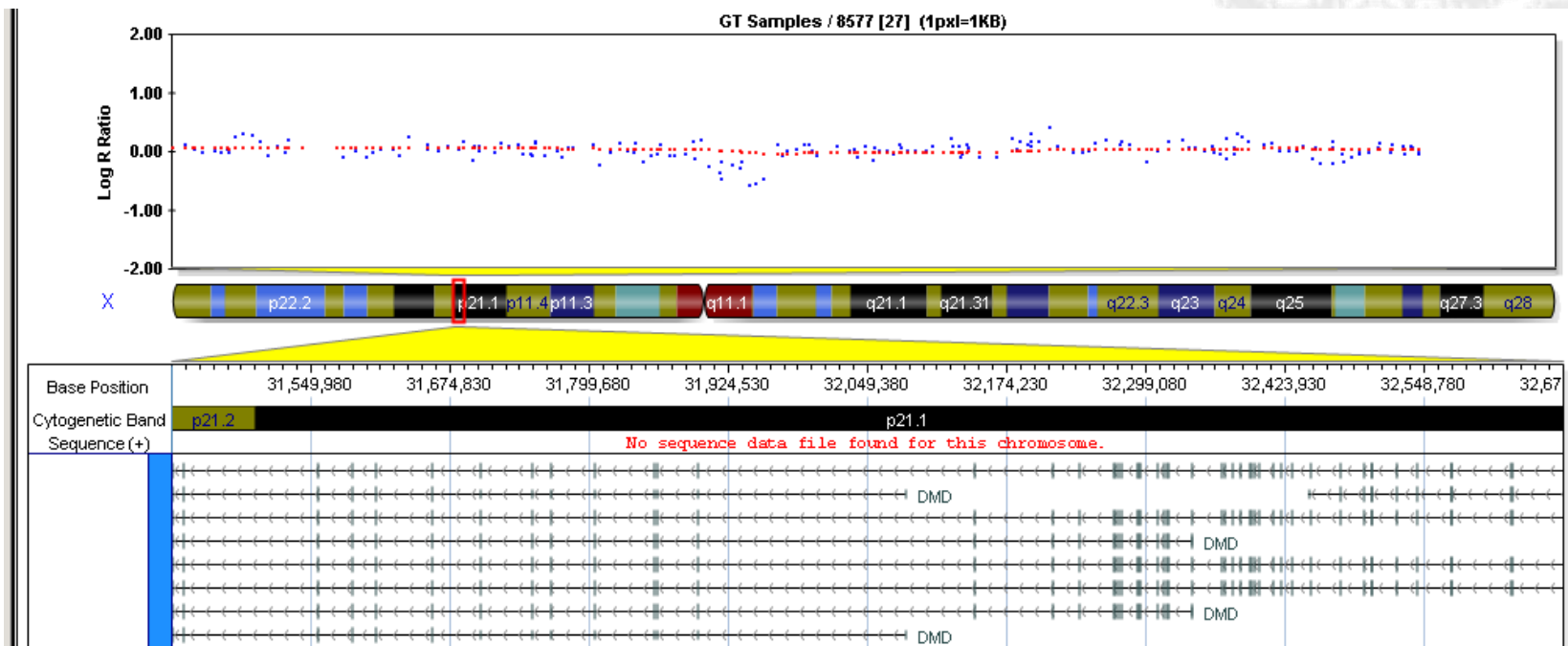


Détection d'un statut d'hétérozygote pour une maladie récessive

- 3 contextes
 - Le phénotype est une **affection récessive**, avec une mutation ponctuelle sur l'autre allèle
 - Situation identique à une maladie AR classique
 - Le CNV responsable du phénotype **contient 1 anomalie** pouvant causer une maladie récessive
 - Le phénotype s'explique par le reste de la délétion
 - Voir si transmis (CNV de pénétrance incomplète)
 - La **délétion hétérozygote est sans rapport** avec le phénotype (p.ex. délétion limitée à un gène)
 - Délétion asymptomatique qui peut être héritée
 - Dépistage familial (apparentés et conjoints) ?



Détection d'un statut d'hétérozygote pour une maladie récessive



Délétion intronique / exonique de 50kb dans le gène de la dystrophine chez une fille

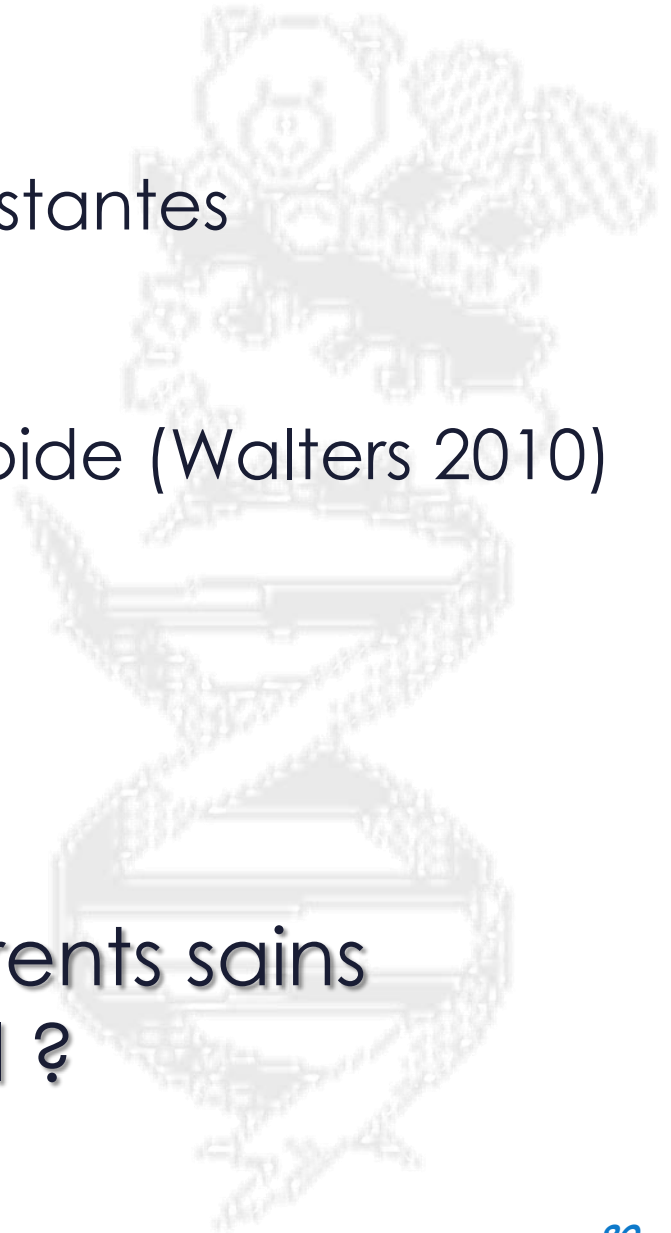


**5. CNV à pénétrance incomplète
et
CNV constituant un facteur de
prédisposition**



Microdélétion 16p11.2

- Del 16p11.2
 - 1/ 5 000 à 1/ 10 000
 - Difficultés intellectuelles inconstantes
 - Troubles autistiques x 8,6
 - Macrocéphalie
 - Prédisposition à l'obésité morbide (Walters 2010) : odd ratio x 43
- Dup 16p11.2
 - Microcéphalie + maigreur
 - OR Schizophrénie : x 14,5
- CNVs souvent hérités de parents sains
- Quid du diagnostic prénatal ?



Détection de CNV « prédisposant à »

**The Influence of *CCL3L1* Gene—
Containing Segmental Duplications
on HIV-1/AIDS Susceptibility**

A common *CFH* haplotype, with deletion of *CFHR1* and *CFHR3*, is associated with lower risk of age-related macular degeneration

A Chromosome 8 Gene-Cluster Polymorphism with Low Human Beta-Defensin 2 Gene Copy Number Predisposes to Crohn Disease of the Colon

**Copy number polymorphism in *Fcgr3* predisposes to
glomerulonephritis in rats and humans**



Autres situations

- Certaines ACPA (SNP arrays, utilisées à RDB) identifient facilement qu'un enfant est issu d'une union consanguine
 - Situation individuelle connue
 - Groupe ethnique / isolat géographique (consanguinité lointaine) : sans intérêt individuel
 - Inceste !
- Non-paternité



Problème de l'annonce non sollicitée dans un contexte de diagnostic

- Annoncer ou ne pas annoncer ?
 - Pertinence
 - Bénéfice vs. maléfice
 - Consentement éclairé
 - Information de la parentèle
- Rappel: pas de test diagnostic chez un mineur asymptomatique
 - Le diag fortuit n'est pas envisagé



Annoncer ou pas ?

- 1) Pathologie avérée avec possibilité de prévention et / ou traitement
 - Annoncer
- 2) CNV documenté comme variant
 - Ne pas annoncer
- 3) Hétérozygote / conductrice
 - Information préférable mais non impérative
 - Dépend de la fréquence des hz ds la population
 - ! familles consanguines



Faciliter le rendu de l'ACPA

- Explications avant la prescription
 - Notice d'information & consentement éclairé
 - Pas de consensus sur le contenu ni de document officiel
 - Réellement lus ?
 - Compréhension des implications ??
- Différencier anomalies fortuites
 - avec bénéfice direct (càd: possibilité de prévention)
 - En période infantile
 - À l'âge adulte
 - Sans bénéfice direct
 - cadre « présymptomatique »
 - Adulte / enfant
 - Hétérozygotie
 - CNV de prédisposition
- Impact sur les apparentés



ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

Robert C. Green, MD, MPH^{1,2}, Jonathan S. Berg, MD, PhD³, Wayne W. Grody, MD, PhD⁴⁻⁶, Sarah S. Kalia, ScM, CGC¹, Bruce R. Korf, MD, PhD⁷, Christa L. Martin, PhD, FACMG⁸, Amy L. McGuire, JD, PhD⁹, Robert L. Nussbaum, MD¹⁰, Julianne M. O'Daniel, MS, CGC³, Kelly E. Ormond, MS, CGC¹¹, Heidi L. Rehm, PhD, FACMG^{2,12}, Michael S. Watson, PhD, FACMG¹³, Marc S. Williams, MD, FACMG¹⁴ and Leslie G. Biesecker, MD¹⁵

tory testing. We have recommended that these findings be reported without seeking preferences from the patient and family and without considering the limitations associated with patient's age. In this, we attempt to strike a balance between the positions of genetic libertarians and the genetic empiricists, guided by the currently available scientific literature, clinical experience, the consensus of our Working Group members, and the traditions of clinical medicine. This



Table 1 Conditions, genes, and variants recommended for return of incidental findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM-disorder	PMID-Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM-gene	Inheritance ^a	Variants to report ^b
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i>	113705	AD	KP and EP
				<i>BRCA2</i>	600185		
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i>	120436	AD	KP and EP
				<i>MSH2</i>	609309		
				<i>MSH6</i>	600678		

Familial adenomatous polyposis	175100	20301519					
<i>MYH</i> -associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, <i>FAP</i> type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456	23035301					
	132600						
Von Hippel-Lindau syndrome	193300	20301636					
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710					
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400	20301434					
	162300						
Familial medullary thyroid cancer ^d	1552401	20301434					
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	153480	20301661					
Retinoblastoma	180200	20301625					
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000	20301715					
	(PGL1)						
	601650						
	(PGL2)						
	605373						
	115310						
	(PGL4)						
Tuberous sclerosis complex	191100	20301399					
	613254						
<i>WT1</i> -related Wilms tumor	194070	20301471					
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380					
Ehlers-Dankos syndrome, vascular type	130050	20301667					
Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700	20301510					
	609192	20301312					
	608967	20301299					
	610168						
	610380						
	613795						
	611788						

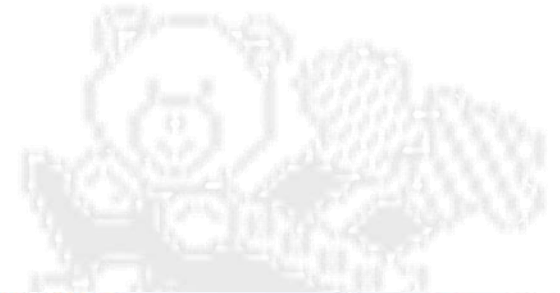
Table 1 Continued

Phenotype	MIM-disorder	PMID-Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM-gene	Inheritance ^a	Variants to report ^b				
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i>	600958	AD	KP and EP				
				<i>MYH7</i>	160760						
				<i>TNNT2</i>	191045	AD	KP and EP				
				<i>TNN3</i>	191044						
				<i>TPM1</i>	191010						
					600858 301500			<i>MYL3</i>	160790	AD	KP
								<i>ACTC1</i>	102540		
<i>PRKAG2</i>	602743										
	608758			<i>GLA</i>	300644	XL	KP and EP (hemi, het, hom)				
	115200			<i>MYL2</i>	160781	AD	KP				
				<i>LMNA</i>	150330		KP and EP				
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP				
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i>	602861	AD	KP and EP				
				<i>DSP</i>	125647						
				<i>DSC2</i>	125645	AD	KP				
				<i>TMEM43</i>	612048						
				<i>DSG2</i>	125671						
Roman o-Ward long QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500 613688 603830 601144	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i>	607542	AD	KP and EP				
				<i>KCNH2</i>	152427						
				<i>SCN5A</i>	600163						
Familial hypercholesterolemia	143890 603776	No GeneReviews entry	Child/adult	<i>LDLR</i>	606945	SD	KP and EP				
				<i>APOB</i>	107730						
				<i>PCSK9</i>	607786	AD	KP				
Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	<i>RYR1</i>	180901	AD	KP				
				<i>CACNA1S</i>	114208						

Contraintes réglementaires

- Tout test génétique (caryotype / étude de l'ADN) est soumis à l'obligation de consentement signé de la personne concernée, ou de ses représentants s'il s'agit d'un mineur
- La personne peut refuser de connaître le résultat de son test génétique
- On ne peut pas faire de test génétique à un mineur asymptotique, sauf s'il y a un bénéfice médical direct
 - complication évitable à l'âge pédiatrique
 - ou test indispensable pour pouvoir interpréter les résultats du cas index

Une nouvelle complication : l'information de la parentèle



22 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 4 sur 106

« Sous-section 6

« Conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle

« Art. R. 1131-20-1. – I. – Préalablement à la prescription, dans les conditions fixées par l'article R. 1131-5, d'un examen des caractéristiques génétiques susceptible d'identifier une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, le médecin prescripteur informe la personne qu'elle est tenue, si le diagnostic de cette anomalie est confirmé, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées.



Contraintes réglementaires : information de la parentèle (décret juin 2013)

- La personne ... est informée, avant la réalisation de l'examen de ses caractéristiques génétiques, de **l'obligation** ..., au cas où une anomalie génétique grave serait diagnostiquée, **d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés** ... dès lors que cette anomalie génétique [peut] être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, l peuvent leur être proposées
- Le généticien peut préparer des documents qui faciliteront l'information intrafamiliale
- Si la personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner, au moyen d'une lettre type qui ne dévoile ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique.
- Le médecin consulté par la personne apparentée est informé par le médecin prescripteur de l'anomalie génétique en cause.

Contraintes réglementaires

- L'information d'un apparenté doit se faire par l'intermédiaire des patients eux-mêmes
 - **Les patients ont l'obligation d'informer** leurs apparentés si la pathologie détectée chez eux
 - Implique un risque morbide pour les apparentés
 - Maladies dominantes à expression retardée
 - OU peut conduire à un conseil génétique pour leur apparenté
 - Hétérozygotes AR ou XL
 - Translocations équilibrées

En pratique

- Information préalable
 - Peut rebuter certains malades
- « Judicialisation » de la consultation
- Laisser des traces écrites (liste des apparentés à informer)
- Document à faire signer lors du rendu d'un résultat anormal pouvant concerner les apparentés



- Merci pour votre attention



Remerciements: D Sanlaville & C Dupont

