



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 restait 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.



QUE SONT LES CHROMOSOMES ET LES GÈNES ?

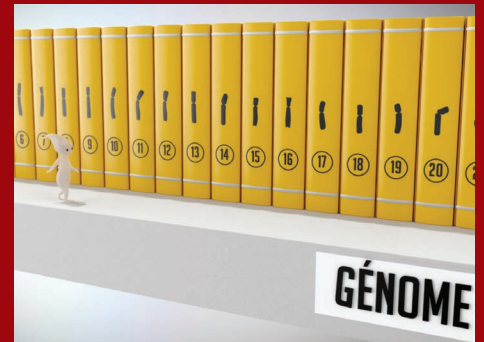
Chaque cellule du corps contient des **chromosomes**, qui emmagasinent des informations génétiques. Ces **instructions génétiques** déterminent notre morphologie et contrôlent le développement de nos organes, tels que le cerveau, le cœur, et les reins. Normalement, les cellules du corps contiennent **46 chromosomes, organisés en 23 paires**. Pour chaque paire, un des chromosomes est hérité du **père** et l'autre de la **mère**. Les 22 premières paires de chromosomes chez l'homme et la femme sont similaires. La 23^e paire correspond aux chromosomes sexuels. Chez la femme, les chromosomes sexuels sont XX et chez l'homme, ils sont XY.



Les gènes contenant les instructions génétiques sont emballés dans les chromosomes. Il y a environ **20 000 gènes** dans chaque cellule. L'ensemble des gènes d'un individu est appelé **génom**. Les parties du génome qui contiennent les informations génétiques sont appelées **exons**. On parle d'**exome** pour désigner l'ensemble des exons du génome. Tous les gènes ont des fonctions spécifiques, et codent pour des protéines différentes. Cependant, la fonction de chaque gène n'est toujours pas connue. **Une variation de séquence d'un ou plusieurs de ces gènes peut être à l'origine d'une maladie génétique**. Il peut s'avérer important d'identifier une modification de l'ADN responsable de la maladie qui vous concerne, à la fois pour votre diagnostic et pour d'autres membres de votre famille. **Une variation peut survenir pour la première fois chez une personne ou être héritée d'un parent ou des deux**. De telles modifications s'appellent également des mutations génétiques. Elles existent chez chaque individu et peuvent parfois entraîner des maladies.

POURQUOI FAIT-ON LE SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ?

Auparavant, on ne pouvait tester qu'un seul gène à la fois. Donc, plusieurs années pouvaient être nécessaires pour identifier le gène ou les gènes responsables d'une maladie. Aujourd'hui, il est possible d'**analyser les 20 000 gènes en même temps** par le biais du séquençage de l'exome. Cela signifie que la cause d'une maladie génétique peut être identifiée plus rapidement.

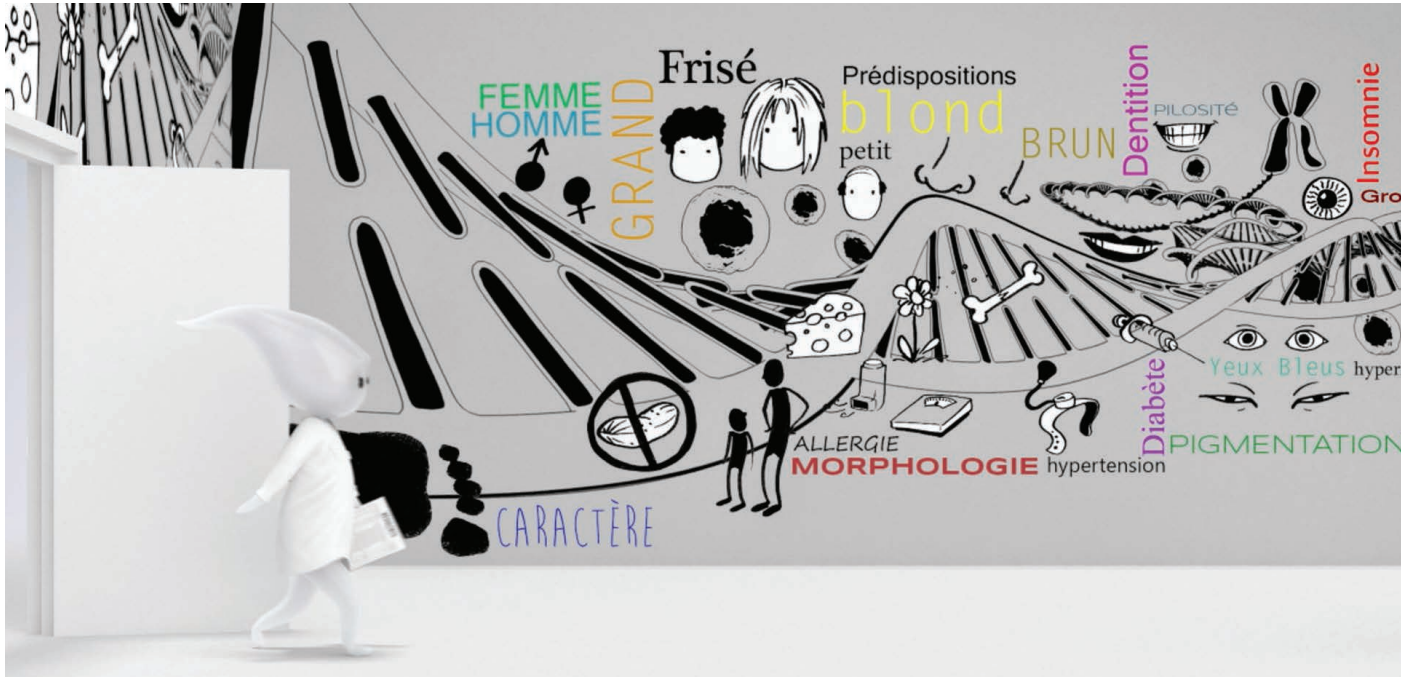


QUELS SONT LES GÈNES QUI SERONT TESTÉS ?

Si une maladie génétique précise est suspectée, seuls les gènes actuellement connus pour être en cause dans cette maladie seront analysés.

Si aucune modification génétique n'est identifiée ou si le généticien n'a pas porté de nom de maladie, tous les autres gènes connus en pathologie humaine pourront être étudiés.

Si aucun résultat n'est trouvé, l'ensemble des 20 000 gènes ne pourra être analysé que dans un cadre de recherche. Dans cette situation, il n'est pas possible de prédire si, où et quand une cause sera identifiée puisque le gène précis qui provoque la maladie, n'est pas connu.



QUELLES SONT LES ISSUES POSSIBLES DU SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ?

Il existe quatre issues possibles après un séquençage de l'exome :

1. On identifie **une ou plusieurs modifications génétiques qui pourraient expliquer votre maladie.** Dans cette situation, un généticien clinicien sera disponible pour vous commenter ces résultats.
2. On identifie **une ou plusieurs modifications génétiques mais l'impact de celles-ci n'est pas complètement établi.** Dans ce cas, il peut s'avérer utile de poursuivre les tests chez d'autres membres de votre famille.
3. **Aucune modification pouvant expliquer votre maladie n'est décelée.** Dans cette situation, les données seront conservées et pourront être réanalysées au fur et à mesure de la découverte d'autres informations concernant des gènes impliqués dans votre maladie.

4. Lorsque tous les gènes auront été testés, il existe une **possibilité que des modifications génétiques qui ne sont pas en lien avec votre maladie soient découvertes par hasard.** De telles découvertes s'appellent des découvertes de coïncidence. Par exemple, on pourrait découvrir une modification génétique qui est associée à un risque accru d'un cancer ou d'une maladie neurologique ou cardiaque pour vous ou votre enfant. Ceci pourrait avoir des conséquences importantes pour vous ou pour d'autres membres de votre famille. Toutes les **découvertes de coïncidence** seront évaluées par un comité d'experts pour décider s'il est nécessaire de vous les révéler.





L'IMPACT DE L'ACCUMULATION DES INFORMATIONS GÉNÉTIQUES SUR LE SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ?

Les connaissances concernant la fonction des gènes et les maladies génétiques sont en pleine expansion. Il se peut que les effets des modifications génétiques identifiées aujourd'hui par le séquençage de l'exome ne soient pas connus, mais avec **l'augmentation des connaissances à l'avenir, on pourrait connaître ces effets**. Votre médecin prendra contact avec vous si de **nouvelles informations** deviennent disponibles. Si les résultats du séquençage de votre exome sont incertains, il est également **recommandé de reprendre contact avec votre médecin** deux ans après vos discussions des résultats au cas où d'autres informations deviennent disponibles.

DE QUOI A-T-ON BESOIN POUR FAIRE LE SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ?

Un **échantillon de sang** (5-20ml, 1-3 tubes) sera prélevé pour l'extraction de l'ADN. Dans certains cas, il pourrait s'avérer nécessaire de réaliser également des **prélèvements de sang des parents**. L'échantillon d'ADN restant sera stocké en conformité avec les exigences légales. Il est nécessaire de donner votre **consentement éclairé écrit** avant tout test génétique. Vous avez le droit à tout moment de retirer votre consentement, sans aucune conséquence sur la qualité de votre prise en charge.

QUI CONTACTER POUR LES INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES ?

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez modifier les informations concernant votre consentement, veuillez contacter votre médecin généticien correspondant.



Si vous souhaitez plus d'informations concernant le séquençage d'exome, un film est à votre disposition au lien suivant ou flashez le QR Code ci-contre :

<http://www.anddi-rares.org/axes/informer/supports-numeriques-de-la-filiere-anddi-rares.html>