

Chapitre 4

ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Megan Sutherland, Carlos De Brasi, Barbara A. Konkle, Shrimati Shetty, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

L'ANALYSE DU GÉNOTYPE DEVRAIT ÊTRE PROPOSÉE À TOUTES LES PERSONNES ATTEINTES D'HÉMOPHILIE ET À TOUS LES MEMBRES « À RISQUE » DE SEXE FÉMININ DE LEUR FAMILLE.

Les tests génétiques servent :



À définir la biologie de la pathologie



À établir le diagnostic dans les cas complexes



À prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs



À identifier les femmes conductrices



À fournir un diagnostic prénatal

Prescription d'un test génétique en cas :

4.1.1 d'hémophilie suspectée ou avérée
Test pour identifier la variante génétique précise

4.1.2 de femmes automatiquement conductrices et de femmes « à risque »
Test pour la variante génétique identifiée précédemment sur le gène *F8* ou *F9*

Avant la prescription de tout test génétique :

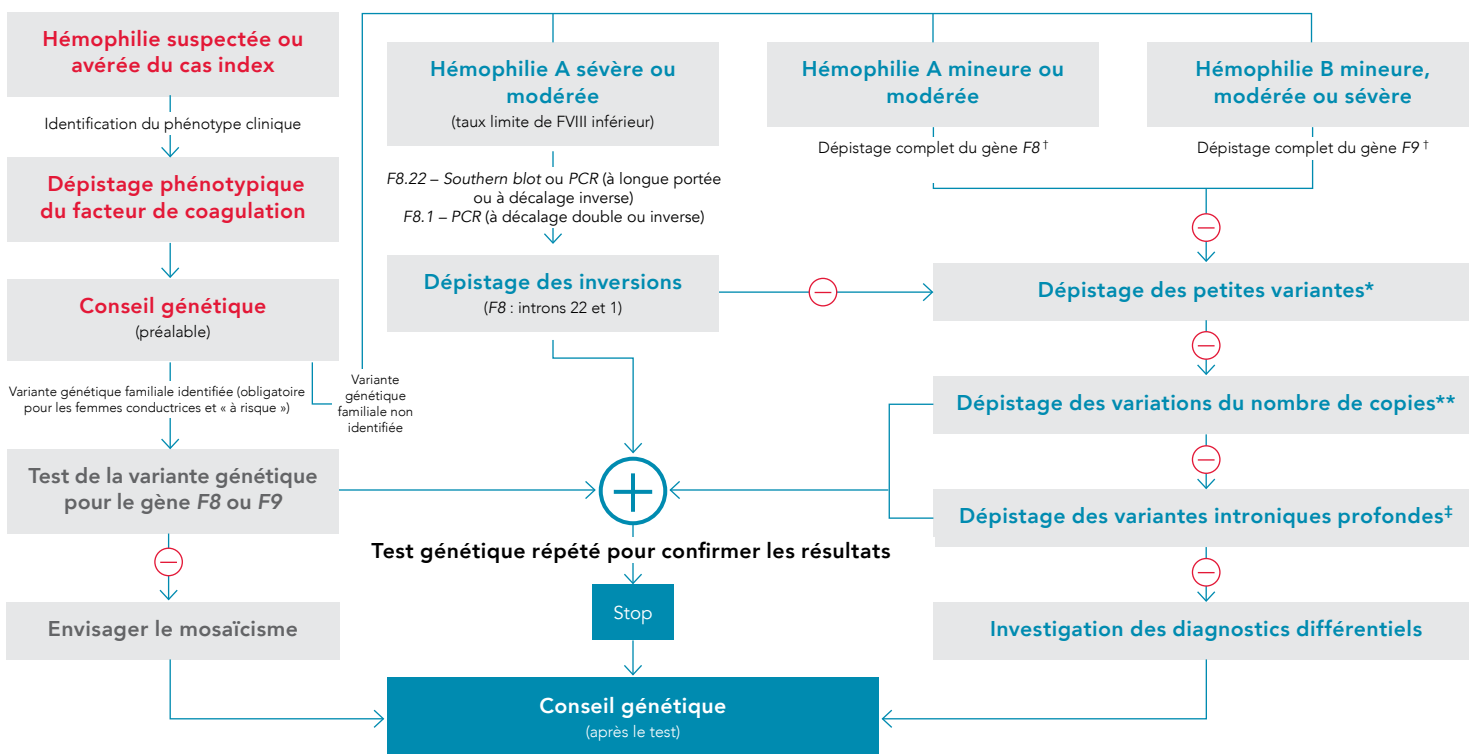
4.1.5 Dépistage phénotypique des : niveaux de facteur VIII ou IX, de l'antigène du facteur Willebrand, ainsi qu'un test de l'activité du facteur Willebrand

+

4.1.6 Conseil génétique détaillé (avant et après le test, par un conseiller génétique, selon sa disponibilité) portant sur : les limites des résultats des analyses moléculaires; l'éventualité de découvertes fortuites; le consentement; la formation

Chapitre 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Démarches relatives au test génétique pour l'hémophilie



†Selon la disponibilité des tests, les décodages des gènes *F8* ou *F9* sont effectués par PCR et séquençage Sanger ou séquençage de nouvelle génération pour la détection de mutations faux-sens, non-sens, du site d'épissage, de délétions, de duplications, et d'insertions mineures ou majeures; quand les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent recourir à un dépistage plus économique avant le séquençage Sanger. *Les petites variantes comprennent : les variantes à nucléotide unique et les insertions, duplications, ou délétions mineures concernant les régions essentielles du gène *F8* pour l'hémophilie A (y compris les 26 exons) ou du gène *F9* pour l'hémophilie B (y compris les 8 exons), les limites exon/intron, le promoteur et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. **Les variations du nombre de copies incluent les délétions, duplications, ou réarrangements complexes majeurs du gène *F8* pour l'hémophilie A ou du gène *F9* pour l'hémophilie B. ‡ Les techniques de séquençage de nouvelle génération et de séquençage du génome entier peuvent être utilisées, mais seulement une fois établi que des variantes structurales pourraient être dépistées de cette manière. Basé sur la Recommandation 4.2.

- ✓ Une analyse du génotype devrait être proposée à toutes les personnes atteintes d'hémophilie et à tous les membres « à risque » de sexe féminin de leur famille.
- ✓ Un conseil génétique pour les personnes atteintes d'hémophilie et leur famille est une étape préalable essentielle avant un test génétique.
- ✓ Les laboratoires pratiquant le diagnostic génétique doivent respecter des procédures et des protocoles rigoureux et être régulièrement certifiés.
- ✓ L'interprétation des résultats des tests génétiques doit être effectuée par des scientifiques possédant les connaissances et l'expertise requises en matière de tests génétiques de l'hémophilie.
- ✓ Le clinicien qui prescrit le test et le scientifique qui le réalise devraient être disponibles pour discuter des éventuelles conséquences phénotypiques du génotype détecté.