

Chapitre 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

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

RECOMMANDATIONS

4.1 | Introduction

Recommandation 4.1.1

Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de leur proposer des tests génétiques afin d'identifier la variante génétique précise sous jacente associée à leur pathologie. ^{BC}

Recommandation 4.1.2

Pour les femmes automatiquement conductrices de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être, la FMH recommande de proposer un test génétique pour la variante génétique identifiée précédemment sur le gène *F8* ou *F9*. ^{BC}

Recommandation 4.1.3

Pour les femmes présentant un faible taux de coagulation phénotypique du facteur VIII ou du facteur IX, la FMH recommande d'étudier les bases génétiques/épigénétiques du phénotype. ^{BC}

Recommandation 4.1.4

Pour les femmes automatiquement conductrices de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être, la FMH recommande l'inclusion d'une étude généalogique détaillée pour appuyer la demande de test génétique. ^{BC}

Recommandation 4.1.5

Pour les personnes susceptibles d'être atteintes d'hémophilie ainsi que les conductrices potentielles, la FMH recommande vivement un dépistage phénotypique des niveaux de facteur VIII ou de facteur IX, de l'antigène du facteur de Willebrand, ainsi qu'un test de l'activité du facteur de Willebrand avant toute prescription d'un test génétique. ^{BC}

Recommandation 4.1.6

Pour les personnes atteintes d'hémophilie, les femmes automatiquement conductrices et celles « à risque » de l'être, ou pour les personnes à faible taux de facteur de coagulation, la FMH recommande vivement un conseil génétique détaillé avant toute prescription d'un test génétique.

- REMARQUE : le conseil génétique doit aborder la question des limites expérimentales des résultats moléculaires en fonction de la disponibilité des approches pratiques.
- REMARQUE : le conseil génétique doit aborder la possibilité de découvrir fortuitement des informations sur d'autres gènes que le *F8* ou le *F9*, si la méthodologie utilisée par le laboratoire (par exemple, le séquençage nouvelle génération) peut détecter de telles variations génétiques.
- REMARQUE : le conseil génétique doit être assuré par un conseiller en génétique lorsqu'il est disponible. Si aucun conseiller n'est disponible, un professionnel de santé ayant des connaissances en génétique et en hémophilie peut apporter un conseil génétique. ^{BC}

Recommandation 4.1.7

Pour tous les patients ayant été orientés vers un test génétique, la FMH recommande vivement d'obtenir le consentement éclairé du patient, des parents ou du représentant légal. Cela nécessite à la fois d'obtenir l'autorisation de procéder au test et de veiller à ce que la procédure, les avantages et les limites du test et ses possibles conséquences soient bien compris.

- REMARQUE : il est possible que le clinicien ou le conseiller génétique soit tenu d'obtenir un consentement éclairé par écrit, conformément à la législation et aux pratiques locales. ^{BC}

4.2 | Indications pour une évaluation génétique

Recommandation 4.2.1

Pour les personnes suspectées d'être atteintes d'hémophilie ou diagnostiquées comme tel et faisant l'objet d'un test génétique, la FMH recommande que le génotype du cas index (proband) soit décodé afin d'identifier la variante génétique sous-jacente. ^{BC}

Recommandation 4.2.2

Pour les femmes automatiquement conductrices de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille du proband ou de la personne potentiellement conductrice, la FMH recommande un conseil génétique sur les risques de transmission potentielle. ^{BC}

Recommandation 4.2.3

Pour les femmes automatiquement conductrices de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille d'une personne atteinte d'hémophilie ou d'une personne potentiellement conductrice, la FMH recommande de mesurer les taux de facteur de la coagulation phénotypique. ^{BC}

Chapitre 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Recommandation 4.2.4

Pour les conductrices automatiques de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille d'une personne atteinte d'hémophilie, la FMH recommande qu'un test génétique soit proposé pour les variantes génétiques précédemment identifiées sur le gène *F8* ou *F9*. ^{BC}

Recommandation 4.2.5

Pour les femmes ayant un faible taux de coagulation phénotype du facteur VIII ou IX, la FMH recommande que soit proposée une analyse de la base génétique/épigénétique du phénotype. ^{BC}

Recommandation 4.2.6

Pour les femmes enceintes conductrices d'une variante du *F8* ou du *F9* et portant un fœtus de sexe masculin, la FMH recommande qu'un diagnostic prénatal soit proposé aux fins de déterminer le statut du fœtus en matière d'hémophilie.

- REMARQUE : le conseil génétique doit aborder la question du risque de fausse couche qu'implique un diagnostic prénatal.
- REMARQUE : il est important de connaître et de respecter la législation pertinente régissant de telles procédures dans le pays où le soin est dispensé. ^{BC}

Recommandation 4.2.7

Pour les familles souhaitant se préparer à accueillir un enfant atteint d'hémophilie avant sa naissance ou souhaitant interrompre la grossesse si le fœtus est atteint d'hémophilie, la FMH recommande qu'un diagnostic prénatal par prélèvement de villosités choriales ou amniocentèse soit proposé.

- REMARQUE : il est important de connaître et de respecter la législation pertinente régissant de telles procédures dans le pays où le soin est dispensé.
- REMARQUE : le diagnostic prénatal peut être proposé en début de grossesse ou, par amniocentèse, en fin de grossesse aux fins d'orienter le protocole lors de l'accouchement en cas de fœtus affecté. ^{BC}

Recommandation 4.2.8

Pour les personnes suspectées d'être atteintes d'hémophilie ou diagnostiquées comme tel, la FMH recommande de réaliser un test génétique ; le fait de connaître la variante génétique du sujet peut aider à prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, la réponse à l'induction de la tolérance immunitaire (ITI) et le degré de sévérité du phénotype, ainsi qu'à déterminer la disponibilité de techniques de manipulation génétique. ^{BC}

4.3 | Stratégie pour le test génétique de probants

Recommandation 4.3.1

Pour les probants de sexe masculin, la FMH recommande que le test génétique soit fonction du taux de base du facteur de coagulation phénotypique du probant, qui indique la sévérité de la pathologie.

- Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII:C <1 UI/dl) ou modérée avec des taux proches du seuil de la sévérité (FVIII:C 1-3 UI/dl), il convient d'analyser d'abord l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*.
- Les patients atteints d'hémophilie A sévère chez lesquels des inversions récurrentes (c'est à dire, inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*) ne peuvent être détectées doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une caractérisation de petites variantes, notamment les variantes à nucléotide unique et les petites variantes d'insertion, de duplication ou de délétion couvrant les régions essentielles du gène *F8*, dont les 26 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies, notamment les délétions de grande taille du gène *F8*, les duplications ou les réarrangements complexes.
- Chez les patients atteints d'hémophilie A modérée (FVIII:C 1-5 UI/dl) ou mineure (FVIII:C 5-40 UI/dl), il convient de commencer par le dépistage et la caractérisation de petites variantes (c'est à dire, variantes à nucléotide unique et petites insertions, duplications ou délétions) couvrant les régions essentielles du gène *F8*, dont les 26 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies du gène *F8*.
- Chez les patients atteints d'hémophilie B (c'est à dire, des patients atteints d'hémophilie B sévère [FIX:C <1 UI/dl], modérée [FIX:C 1-5 UI/dl] ou mineure [FIX:C 5-40 UI/dl]), il convient de commencer par le dépistage et la caractérisation de petites variantes (c'est à dire, variantes à nucléotide unique et petites insertions, duplications ou délétions) couvrant les régions essentielles du gène *F9*, dont les 8 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies du gène *F9*. ^{BC}

4.4 | Techniques pour l'évaluation génétique

Recommandation 4.4.1

Pour les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ou modérée avec un niveau d'activité de facteur à la limite inférieure (FVIII:C 1-3 UI/dl), la FMH recommande de tester d'abord l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*.

- REMARQUE : différentes techniques peuvent être utilisées pour la détection de l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8* en fonction des compétences techniques et des ressources disponibles.
- REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. ^{BC}

Chapitre 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Recommandation 4.4.2

Pour les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ne présentant pas les variantes communes d'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*, la FMH recommande un dépistage génétique complet des régions essentielles du gène *F8*, notamment des 26 exons, des limites d'épissage, du promoteur et des régions non traduites des extrémités 5' et 3'.

- REMARQUE : par exemple, selon la disponibilité des ressources, le dépistage complet du gène *F8* peut être réalisé par PCR et séquençage de Sanger ou par séquençage de nouvelle génération. Lorsque les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent opter pour un dépistage plus économique avant le séquençage de Sanger.
- REMARQUE : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation.
- REMARQUE : la présence d'une variante doit être confirmée aux deux extrémités, de 5' à 3', en particulier chez les conductrices hétérozygotes, lors de l'analyse des variantes détectées à l'aide du séquençage de Sanger.
- REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. ^{BC}

Recommandation 4.4.3

Pour les personnes atteintes d'hémophilie B, la FMH recommande un dépistage génétique complet des régions essentielles du gène *F9*, notamment des 8 exons, des limites d'épissage, du promoteur et des régions non traduites des extrémités 5' et 3'.

- REMARQUE : par exemple, selon la disponibilité des ressources, le dépistage complet du gène *F9* peut être réalisé par PCR et séquençage de Sanger ou par séquençage de nouvelle génération. Lorsque les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent opter pour un dépistage plus économique avant le séquençage de Sanger.
- REMARQUE : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation.
- REMARQUE : la présence d'une variante doit être confirmée aux deux extrémités, de 5' à 3', en particulier chez les conductrices hétérozygotes, lors de l'analyse des variantes détectées à l'aide du séquençage de Sanger.
- REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. ^{BC}

Recommandation 4.4.4

Pour les personnes atteintes d'hémophilie A ou B ne présentant aucune variante détectable par analyse d'inversion ou séquençage complet des gènes, la FMH recommande d'examiner l'hypothèse d'une grande délétion ou duplication.

- REMARQUE : l'analyse de la variation du nombre de copies peut être réalisée à l'aide de différentes techniques validées et peut varier en fonction des ressources dont dispose le laboratoire. En fonction des limites pratiques de la technique, les résultats doivent être fournis en indiquant une marge d'erreur, le cas échéant.
- REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. ^{BC}

Recommandation 4.4.5

Pour le diagnostic prénatal, la FMH recommande un test de contamination par les cellules maternelles de l'échantillon fœtal.

- REMARQUE : différentes techniques peuvent être utilisées pour tester la contamination cellulaire maternelle en fonction de l'expertise technique et des ressources disponibles. Par exemple, il est possible d'utiliser plusieurs marqueurs autosomiques à courte répétition en tandem.
- REMARQUE : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation. ^{BC}

4.5 | Classification et description des variantes

Recommandation 4.5.1

La FMH recommande que les variantes soient classées conformément aux lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

- REMARQUE : ClinGen, ressource financée par le *National Institute of Health* des États Unis et visant à développer une ressource centralisée sur la pertinence clinique des gènes et des variantes, a réuni un comité d'experts internationaux pour appliquer les recommandations de l'ACMG relatives aux variantes des gènes *F8* et *F9*, ce qui devrait déboucher sur davantage de recommandations concernant l'hémophilie. ^{BC}

Recommandation 4.5.2

La FMH recommande de décrire les variantes, conformément à la nomenclature de la Human Genome Variation Society (HGVS).^{BC}

4.6 | Comptes rendus d'interprétation

Recommandation 4.6.1

La FMH recommande que, dans les comptes rendus d'interprétation, figurent :

- des informations sur le patient, notamment, son nom, sa date de naissance, le nom du clinicien prescripteur, la date du prélèvement de l'échantillon, le diagnostic, le taux de facteur basal, le taux de facteur du patient et ses antécédents familiaux; ^{3/4}

Chapitre 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

- la description du ou des tests, les références à la littérature (le cas échéant), les limites du test et la séquence référence du génome utilisée pour l'analyse ;
- les résultats, notamment les variantes génétiques selon la nomenclature de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) et la classification de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) ; et
- l'interprétation des résultats du test sous une forme pratique pour le clinicien prescripteur, accompagnée de recommandations pour d'éventuels tests ultérieurs, le cas échéant, des implications des résultats du test pour les patients et les membres de leur famille et le rôle du conseil génétique. ^{BC}

Recommandation 4.6.2

Pour tous les comptes rendus d'interprétation concernant les personnes faisant l'objet d'un test génétique sur l'hémophilie, la FMH recommande que le clinicien prescripteur et le scientifique rédigeant le compte rendu se rendent disponibles pour discuter des conséquences phénotypiques potentielles du génotype indiqué, selon que de besoin. ^{BC}

4.7 | Stratégies si la variante pathogène n'est pas détectée

Recommandation 4.7.1

Pour les personnes chez qui le diagnostic d'hémophilie est certain, mais pour lesquelles aucune variante du gène *F8* ou *F9* n'a été détectée à l'aide des tests génétiques actuellement disponibles, la FMH recommande d'envisager d'autres causes génétiques (par exemple, des variantes introniques profondes).

- REMARQUE : les tests de dépistage actuellement disponibles devraient évoluer dans un avenir proche pour inclure le séquençage de nouvelle génération et le séquençage du génome entier.
- REMARQUE : le séquençage de nouvelle génération et le séquençage du génome entier ne devraient être utilisés qu'après avoir établi que des variantes structurales peuvent bien être détectées par de telles techniques. ^{BC}

Recommandation 4.7.2

Pour les membres de sexe féminin « à risque » des familles des personnes atteintes d'hémophilie chez lesquelles la variante familiale n'a pas été détectée à l'aide des tests génétiques standards, notamment chez les femmes ayant un enfant atteint, la FMH recommande d'envisager la possibilité d'un mosaïcisme et que la question soit abordée dans le cadre du conseil génétique. ^{BC}

Recommandation 4.7.3

Pour les personnes atteintes d'hémophilie A chez qui le mode de transmission n'est pas concluant et pour lesquelles aucune inversion ou variante n'a été détectée à l'aide des tests de diagnostic actuellement disponibles, la FMH recommande d'envisager d'autres causes génétiques, notamment la maladie de Willebrand de type 2N, le déficit combiné en facteur V et VIII, ou d'autres types de la maladie de Willebrand. ^{BC}

Recommandation 4.7.4

Pour les femmes symptomatiques présentant un faible taux de coagulation de facteur VIII ou IX pour lesquelles une seule variante pathogène a été détectée, la FMH recommande de procéder à des tests visant à déterminer s'il existe une inactivation du chromosome X, si une telle option est disponible sur le plan local. ^{BC}

4.8 | Assurance de la qualité

Recommandation 4.8.1

La FMH recommande que les laboratoires d'analyse génétique soient régulièrement certifiés, dans la mesure du possible, par un organisme de certification. ^{BC}

Recommandation 4.8.2

La FMH recommande qu'un contrôle interne de la qualité des tests génétiques soit régulièrement réalisé et que les résultats soient enregistrés au sein du laboratoire. ^{BC}

Recommandation 4.8.3

La FMH recommande que les laboratoires participent à des programmes d'évaluation externe de la qualité pour les tests génétiques qu'ils pratiquent.

- REMARQUE : la participation à un programme d'évaluation externe de la qualité garantit la fiabilité et la robustesse du test réalisé. Il peut s'agir d'un échange formel ou informel d'échantillons entre laboratoires. ^{BC}

BC, Basé sur un consensus.

4/4