

Journée d'Information 18 Mars 2016

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE
des PARAPLEGIES SPASTIQUES HEREDITAIRES (PSH)
MISE A JOUR DU REGISTRE SPATAX**

Dr Guillaume BANNEAU & Samia AIT SAID
Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire & Cellulaire
Hôpital Pitié Salpêtrière

En octobre 2015, l'ASL a financé le laboratoire du Dr Banneau pour aider à la mise à jour d'un registre des données SPATAX, par une dotation de 3500€ dédiée à la gratification d'une Attachée de Recherche Clinique (ARC) pour 6 mois, Madame Samia Ait Said.

Avant de présenter le travail proprement dit, le Dr Banneau a tenu à rappeler l'historique du diagnostic moléculaire des PSH et l'analyse génétique qui est un élément constitutif du registre d'une maladie rare.

► **Historique du diagnostic moléculaire des PSH**

1995-2004

- ↪ Découverte et identification des 1ers gènes : **SPG4 en 1995**, par **Jamilé Hazan** et coll. ; **SPG7 en 1996**, par **Giovanni Stevanin** et coll.
- ↪ Les analyses furent réalisées dans le cadre du laboratoire de recherche du Pr Stevanin.

2004-2012.

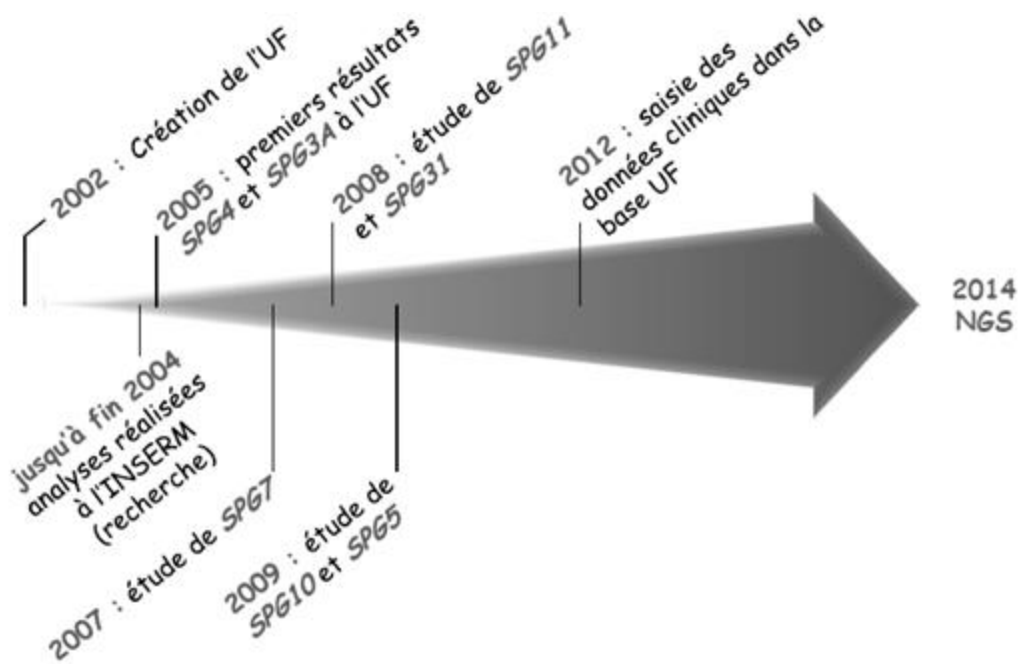
- ↪ **L'Unité fonctionnelle de diagnostic Génétique** a été créée, les tests furent alors réalisés dans un cadre hospitalier. En fonction de leur première identification et de l'état des connaissances, certains gènes furent passés en routine pour la recherche de mutation : **SPG4, SPG3A, SPG31, SPG11, SPG7, SPG10, SPG5**. Le séquençage, gène par gène, était alors pratiqué par série de patients.

2012-2014

- ↪ **Saisie des données cliniques dans la base de l'Unité Fonctionnelle**

Depuis 2014

- ↪ Le nombre croissant de nouveaux gènes identifiés dont la mutation était associée spécifiquement aux PSH d'une part, l'émergence d'une **Nouvelle Génération de Séquençage (NGS)** d'autre part, ont permis **l'analyse simultanée de tous les gènes**.



► Les difficultés rencontrées

Elles sont liées à l'hétérogénéité génétique des PSH

- Plusieurs modes de transmission (autosomique dominant, récessif, lié au chromosome X)
- Pénétrance incomplète: dans une même famille, certaines personnes portant la mutation peuvent ne jamais développer pas la maladie
- Expressivité variable : une même mutation touchant un même gène chez plusieurs personnes d'une même famille peut être responsable de symptômes de gravité différente

► Le diagnostic génétique en pratique

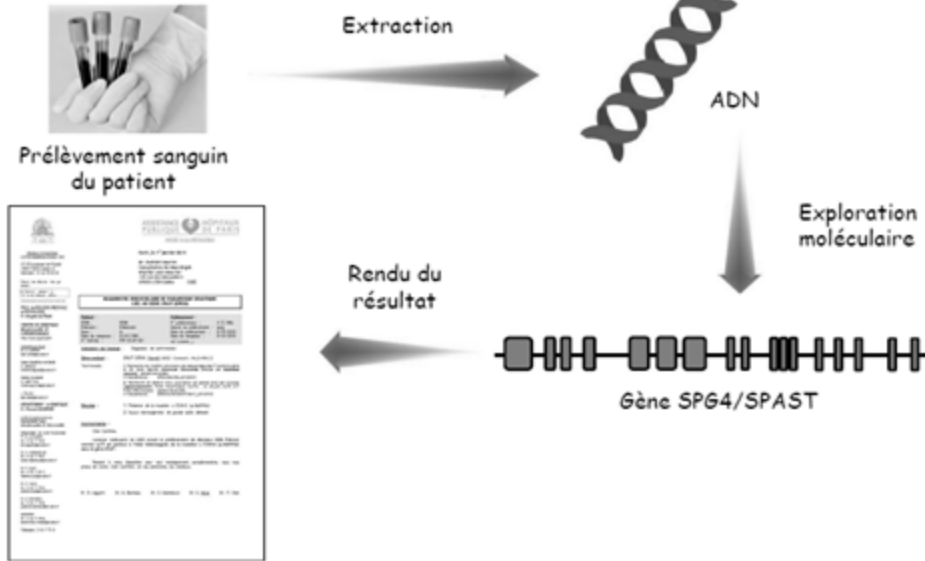
↪ Pour le patient

- Prélèvement sanguin, sur prescription d'un neurogénétiicien

↪ Pour le biologiste

- Réception des documents, vérification de la prescription, du consentement du patient.
- Le bilan clinique du patient et de sa famille permet d'orienter le biologiste sur les gènes à rechercher selon que la transmission se présente dominante ou récessive.
- ***Le compte rendu du résultat, écrit et doublement validé par deux biologistes, est transmis au neurogénétiicien prescripteur, qui le communique au patient.***

Les grandes étapes :



► Quel est le délai pour obtenir les résultats ?

L'analyse classique gène par gène sur 7 gènes (*SPG4, SPG3A, SPG31, SPG, 5SPG7, SPG10, SPG11*) entre la réception du prélèvement et le résultat final demande de 3 à 6 mois

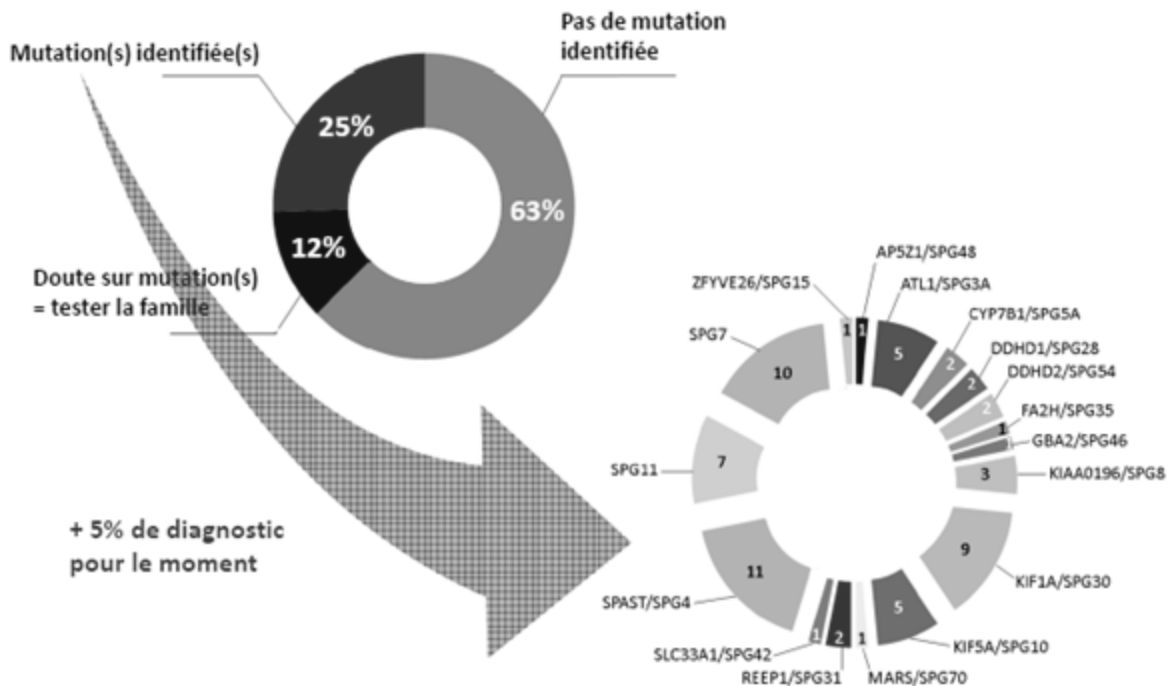
Les nouvelles technologies de séquençage NGS permettant l'analyse de 65 gènes simultanément réduit la durée de l'analyse en une semaine mais elles génèrent beaucoup plus de résultats (6000 par série de 24 patients !!) et le traitement bio-informatique de ces données est lourd et très chronophage.

L'arrivée du NGS :



► Les premiers résultats

Les premiers résultats NGS : plus de 300 patients à ce jour (résultats préliminaires)



Quelques chiffres :

- 3200 familles pour lesquelles un prélèvement a été reçu pour au moins une personne
- 4100 patients pour lesquels au moins un prélèvement a été reçu
- Plus de 7000 analyses : recherche première ou recherche chez apparenté atteint/non atteint
- Familles avec mutation(s) identifiée(s) :

- SPG4 : 382
- SPG3A : 74
- SPG5 : 11
- SPG7 : 42
- SPG10 : 17
- SPG11 : 61
- SPG31 : 21
- Nouveaux gènes : dizaines

soit plus de 600 familles pour lesquelles l'anomalie génétique causale a été identifiée (environ 20%)

► Le registre SPATAX HSP France

Qu'est-ce qu'un registre ?

C'est un document consignnant pour un même patient données cliniques (examens, symptômes...) et génétiques pour pouvoir les confronter. Compte tenu de l'hétérogénéité de présentation et de la génétique des PSH, un registre des PSH va permettre de classer les différentes PSH suivants leur caractères génétiques et cliniques.

↳ Pourquoi les renseignements cliniques sont-ils si importants ?

- parce qu'ils valident l'interprétation des résultats de l'analyse moléculaire par NGS
- parce qu'ils sont indispensables pour la recherche de traitements.

↳ Lien avec la base SPATAX et avec le projet européen de base de données cliniques partagée

Le registre des PSH (françaises et européennes) pourra être confronté aux registres d'autres maladies neurologiques dans la base SPATAX.

Ce super registre sera un élément constitutif du registre mondial en voie d'élaboration, grâce à l'alliance existant entre les centres de références européens, canadiens, américains, et australiens. On saisit l'importance de ce registre mondial permettant de rassembler, pour un type de PSH, un grand nombre de cas en vue d'une approche thérapeutique.



**Dr Guillaume BANNEAU,
Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire & Cellulaire
Hôpital Pitié Salpêtrière**

