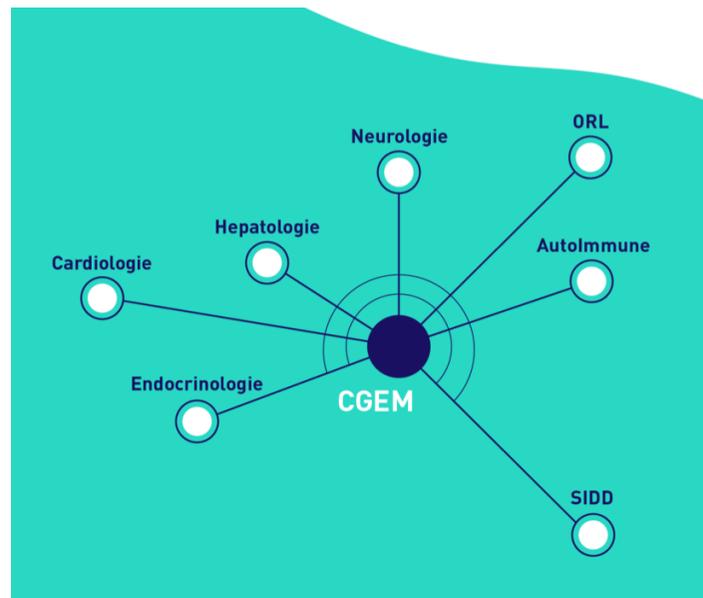


LE CENTRE DE GÉNOMIQUE MÉDICALE (CGEM)

UN ACCÉLÉRATEUR DE DIAGNOSTIC



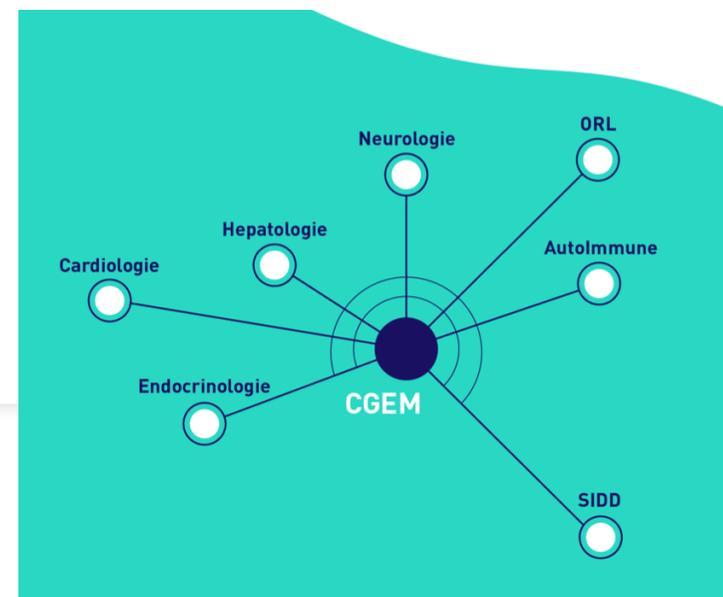
<https://www.hug-ge.ch/centre-genomique-medicale>

cgem@hcuge.ch ; +41 (0)22 372 18 55

MISSIONS DU CGEM

- ▶ **analyses génomiques les plus pertinentes** (utilité clinique) + recommandations de prise en charge (evidence-based).
- ▶ **approche multidisciplinaire**
- ▶ **médecine de précision**
- ▶ Vocation d'**ouverture** extra-HUG.

Inauguré 28.02.2019



LE DIAGNOSTIC EST LA CLÉ DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE

80% des maladies rares ont une cause génétique précise, unique

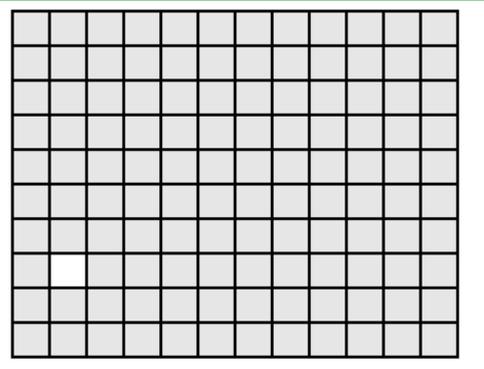
Révolution depuis 10 ans par Séquençage à Haut Débit de l'ADN

Analyse en // de nb gènes (ou même tous les gènes) d'un sujet

SÉQUENÇAGE DE L' **EXOME**

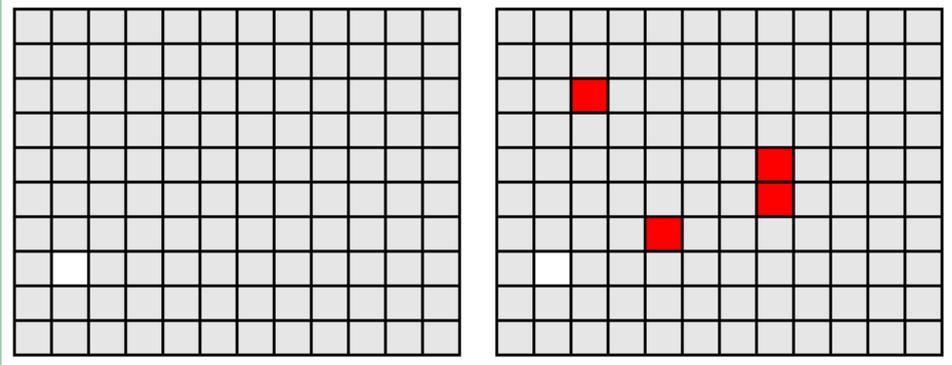
= ANALYSE PARALLÈLE DES **20'000 GÈNES** CODANT
POUR DES PROTÉINES

20'000 genes, machine-
sequenced



SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ET ANALYSE D'UN **PANEL DE GENES**

20'000 genes, machine-
sequenced

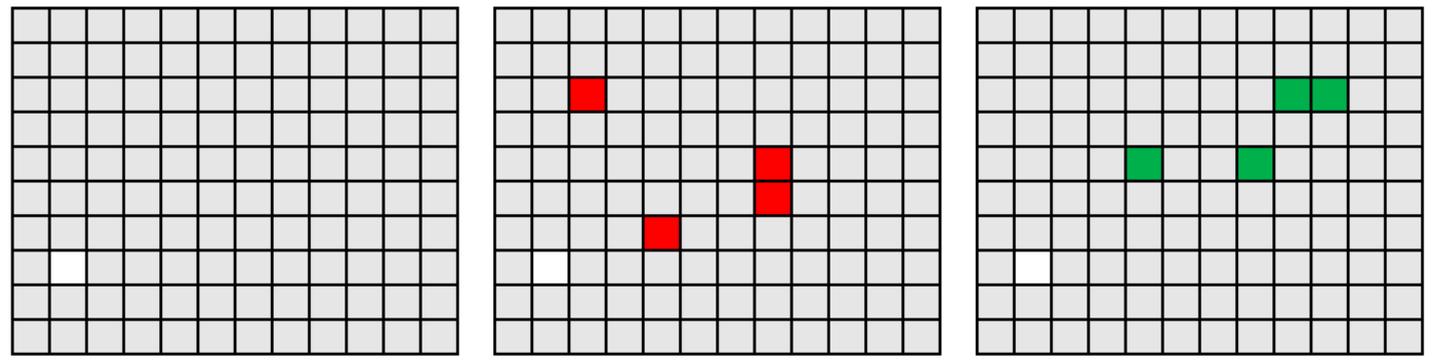


analyse de gènes
neuropathies héréditaires

gene panel
neuropathies héréditaires

SÉQUENÇAGE DE L'EXOME ET ANALYSE D'UN **PANEL DE GENES**

20'000 genes, machine-
sequenced



analyse de gènes
neuropathies héréditaires

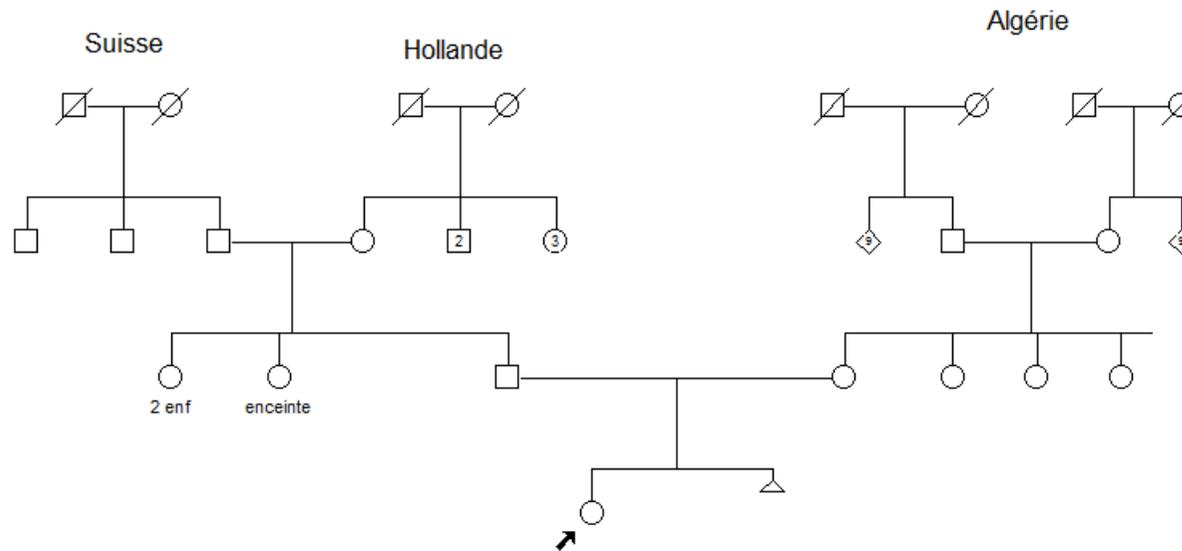
analyse de gènes
de **cholestase**

gene panel
neuropathies héréditaires

gene panel de
cholestase

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE PERMET PARFOIS TRAITEMENT PRÉCIS

Fille 4 ans. **Motif de la consultation:** Epilepsie focale + retard dévt.



Gene panel épilepsie > mutation GLUT1. Très rare. Hypoglycorachie

Traitement: régime cétogène

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE PERMET PARFOIS TRAITEMENT PRÉCIS

Fille 8 ans. *Motif de la consultation:* déficit auditif

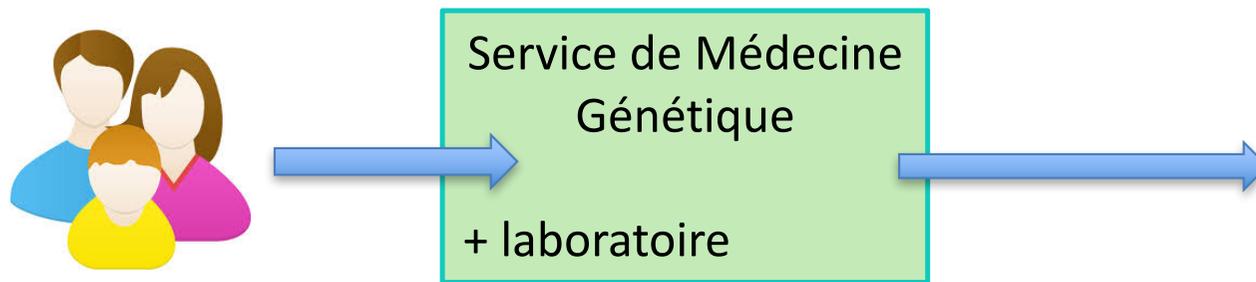


Gene panel déficit auditif > mutation LARS2, biallélique. Très rare.

=> Syndrome de Perrault: déficit auditif + ménopause précoce

=> stratégie de préservation de fertilité

MEDECINE GÉNÉTIQUE



DIAGNOSTICS

30 – 35 %

ANALYSE GÉNÉTIQUE : **LESS IS MORE**

Définir le panel le mieux ciblé, le plus précis

« Smarter medicine »

Prescrire juste

! Éviter les diagnostics erronés (faux positifs) !

TABLEAU SIMPLE

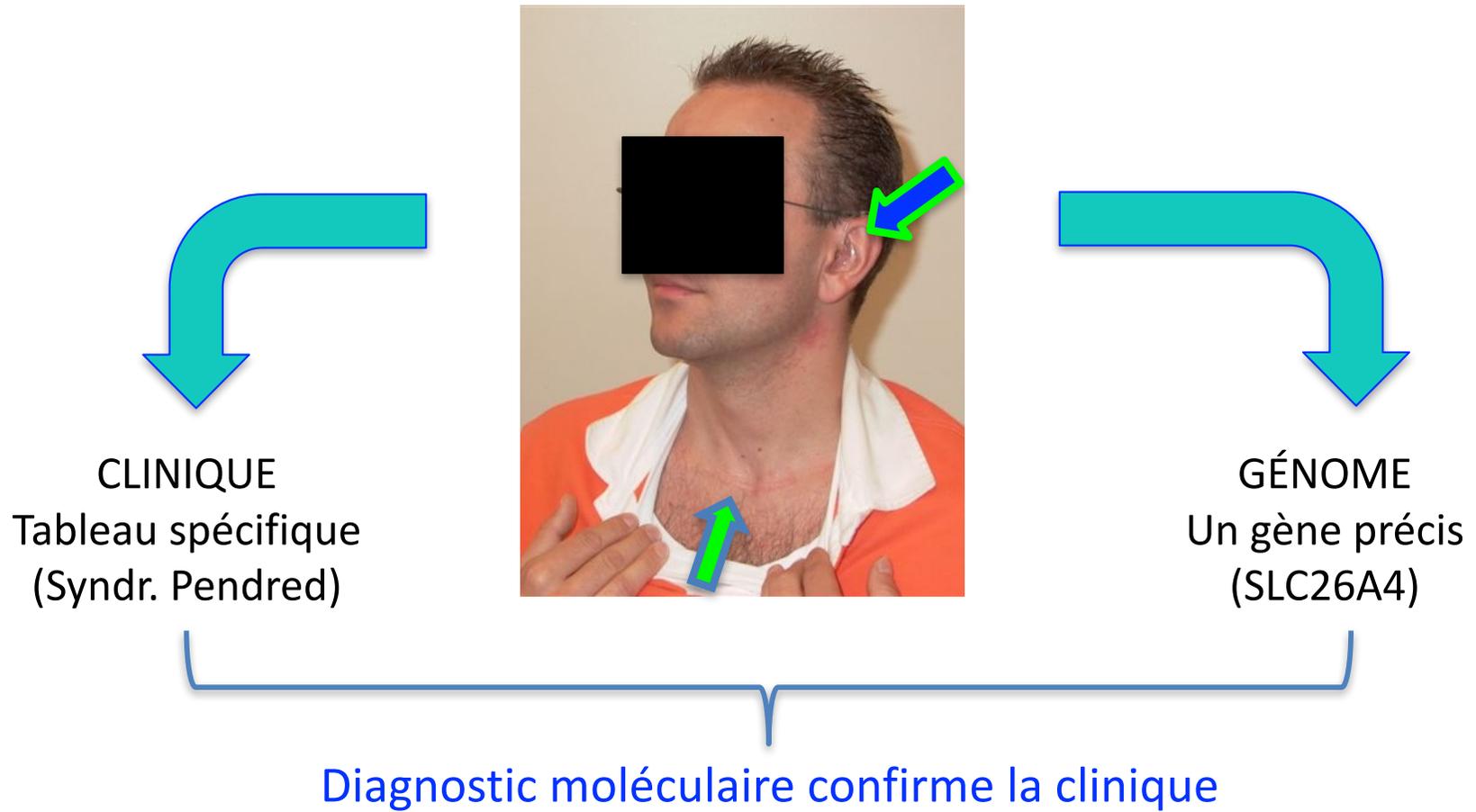
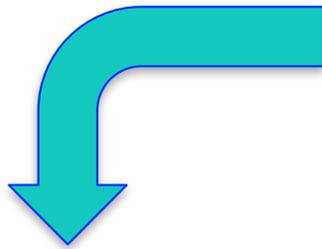
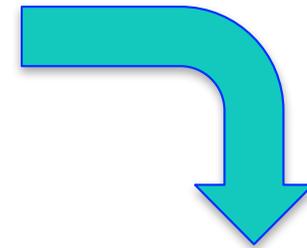


TABLEAU COMPLEXE



CLINIQUE
Tableau peu
spécifique



GÉNOME
>500 gènes suspects
Variants multiples

CAS GÉNÉTIQUES DIFFICILES NON RÉSOLUS



PATIENT →

Médecin
traitant

Génétique

*Variants des gènes
A, B, C
à confronter au
contexte clinique*

Spécialiste 1

Faire scanner

Spécialiste 2

Faire IRM

Spécialiste 3

Biologie standard

Biologie spéciale

Biopsie

ERRANCE MÉDICALE (DIAGNOSTIC ODYSSEY)

Homme 39 ans.

Motif de la consultation:

rash médicamenteux (antidouleur) + angiokératomes

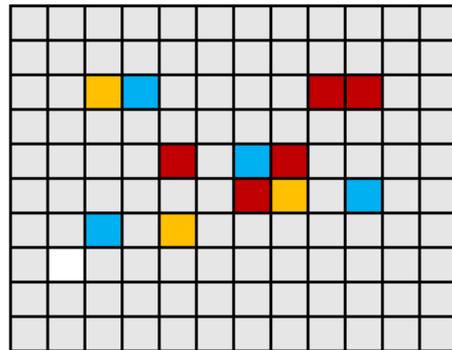
- Cardiomyopathie hypertrophique modérée, constatée vers 33 ans
- AIT postérieur à 29 ans > suspicion SEP
- Altération fonction rénale constatée à 29 ans
- lymphoedeme
- Douleurs neuropathiques des extrémités, par crises, depuis l'enfance
- Hypohydrose, intolérance à la chaleur, depuis l'enfance



Diag moléculaire: Maladie de **Fabry**

Traitement: **Enzymothérapie de substitution (ERT)**

ANALYSE D'UN GRAND NOMBRE DE GÈNES



Gene panel

Néphropathies

Hypertrophie cardiaque

Neuropathies

Détecte plusieurs variants génétiques

=> Identifier le **variant génétique causal**

C'est parfois évident

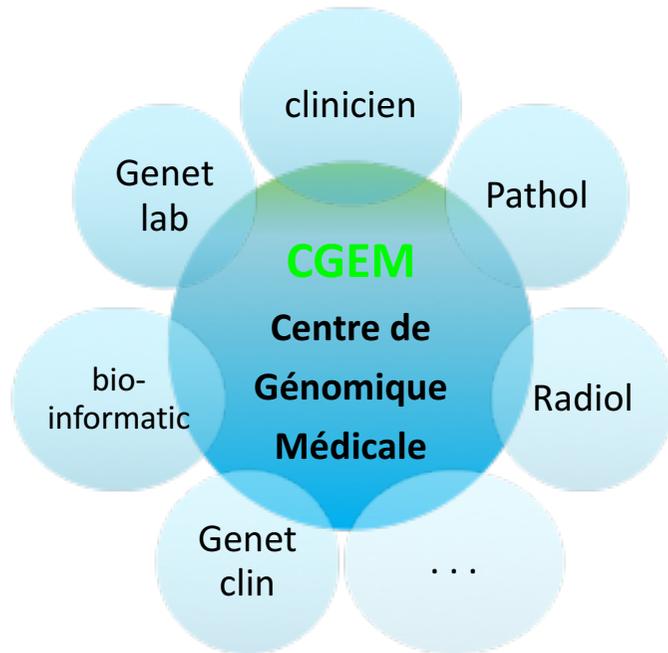
Mais souvent difficile

... car nous portons tous des milliers de variants génétiques bénins !

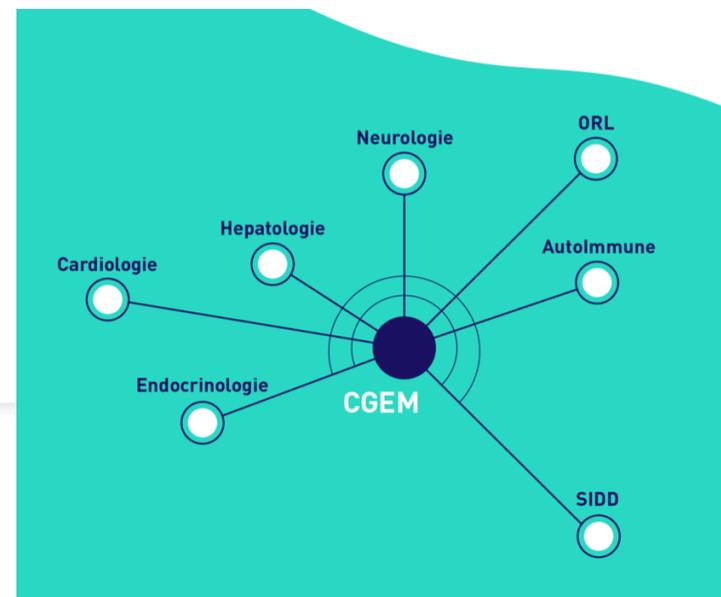
LE CGEM, ACCÉLÉRATEUR DE DIAGNOSTIC

Service de Médecine
Génétique

CLINIC + LABOs



- ▶ Approche multidisciplinaire
- ▶ Dossier médical étendu (patient n'est pas présent)
- ▶ Tournus hebdomadaire



GENOME BOARD

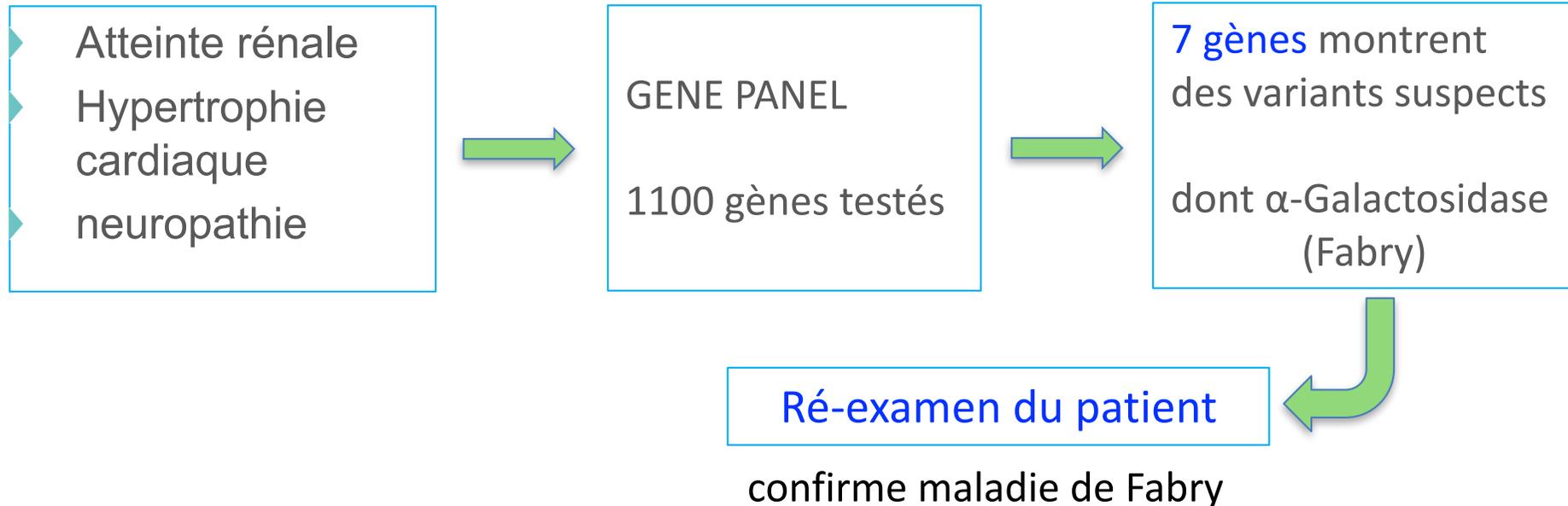
CONSILIUM MULTIDISCIPLINAIRE



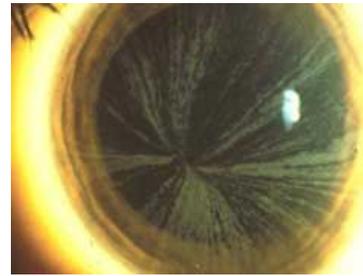
Dossier patient revu par

- Cliniciens
- Radiologue
- Pathologiste
- Biologiste généticien
- Médecin généticien
- Bioinformaticien
- Conseiller génétique
- Coordinateur

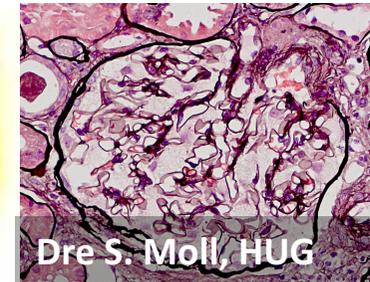
APPROCHE GENOMIQUE et PHÉNOTYPAGE REVERSE



Angiokératomes



Cornée
verticillée



Dre S. Moll, HUG

Histo rénale spéci-
ale (glycolipides)

APPROCHE GÉNÉTIQUE D'EMBLÉE

Comparée à l'approche diagnostique classique :

- ✓ Fait gagner du **temps**
- ✓ Épargne de la **santé**
- ✓ Épargne de l' **argent**

Tarailo-Graovac 2016; Stavropoulos 2016;
Stark et al. 2017; Splinter et al. 2018

+ prévention chez les apparentés à risque

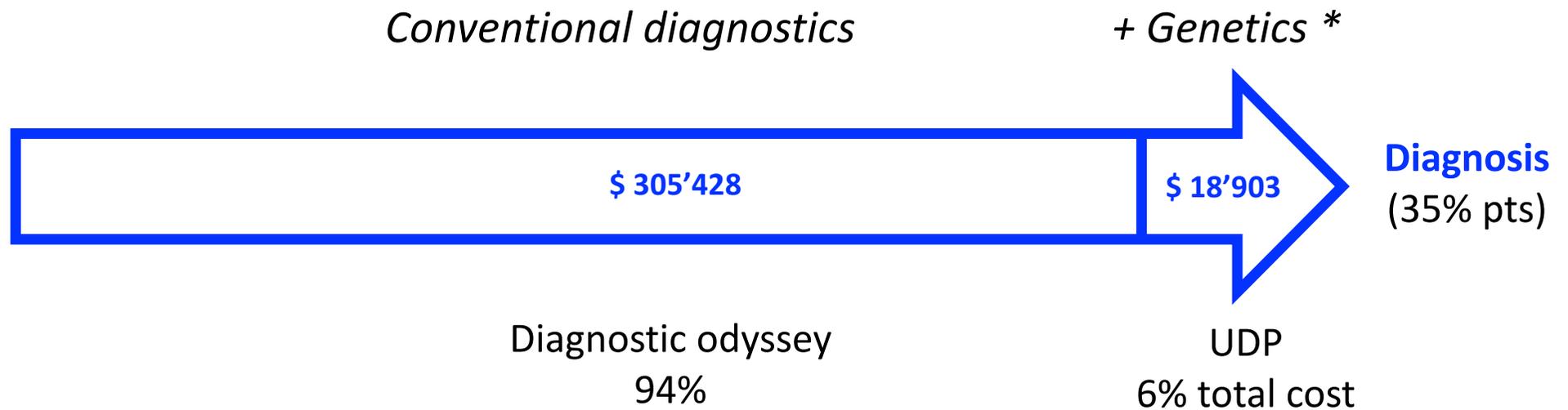
- ▶ Maladie chronique progressive
- ▶ Symptômes paraissent incohérent
- ▶ Consultations, procédures, tests itératifs... sur 10-20 years



Maladie de Fabry

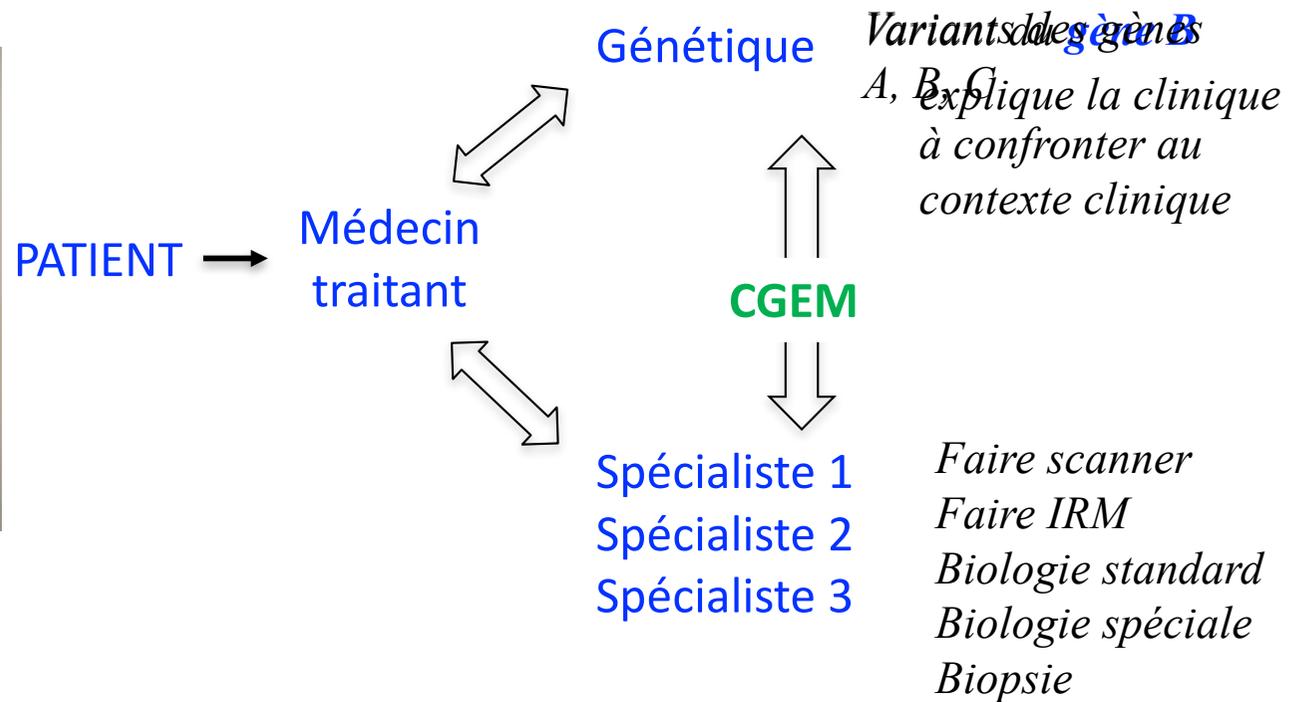
UNDIAGNOSED DISEASE PROGRAM (UDP)

Undiagnosed Disease Network, NIH

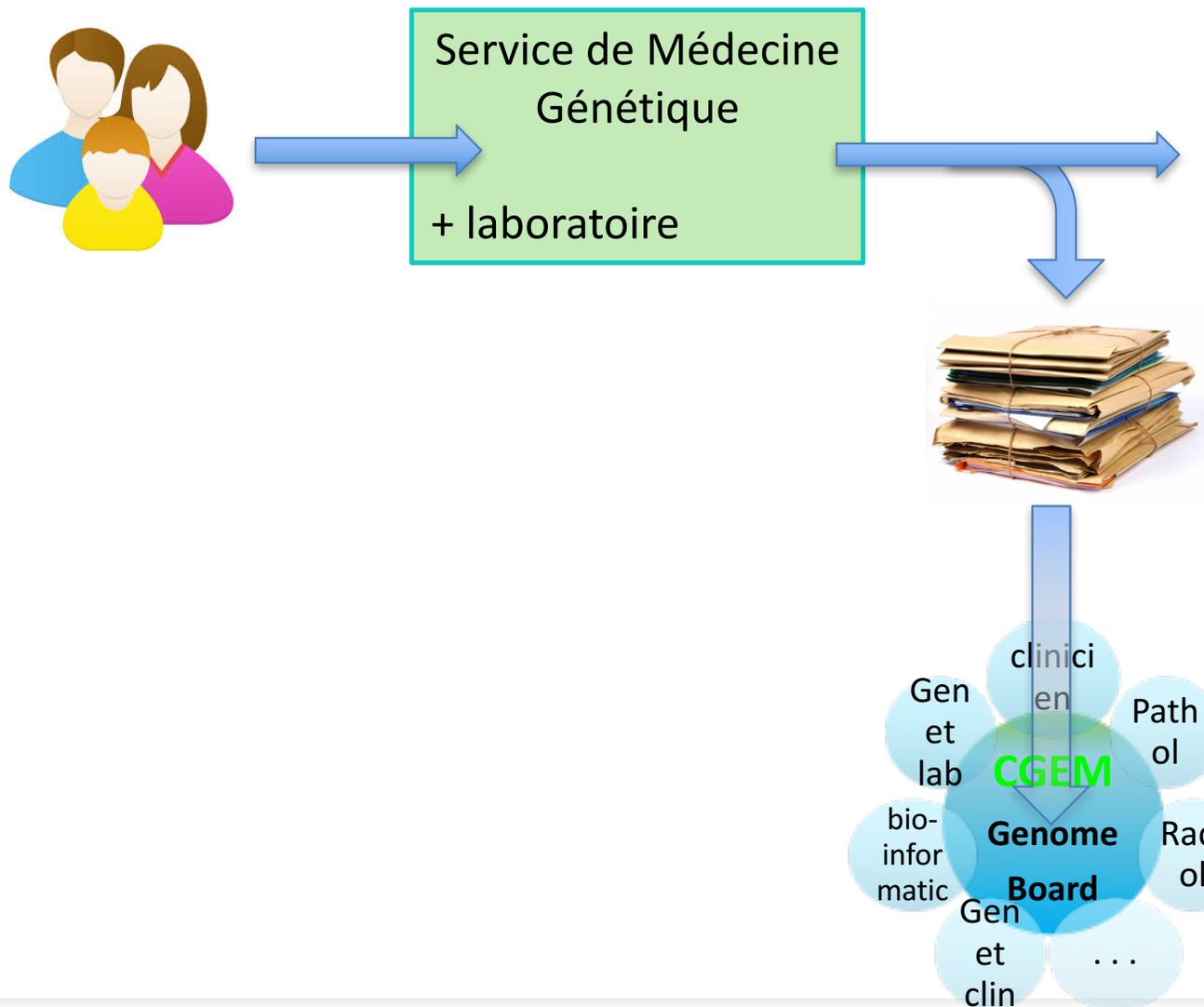


* WES or WGS

CONCLURE LES CAS GÉNÉTIQUES DIFFICILES



EFFICIENCE DIAGNOSTIQUE



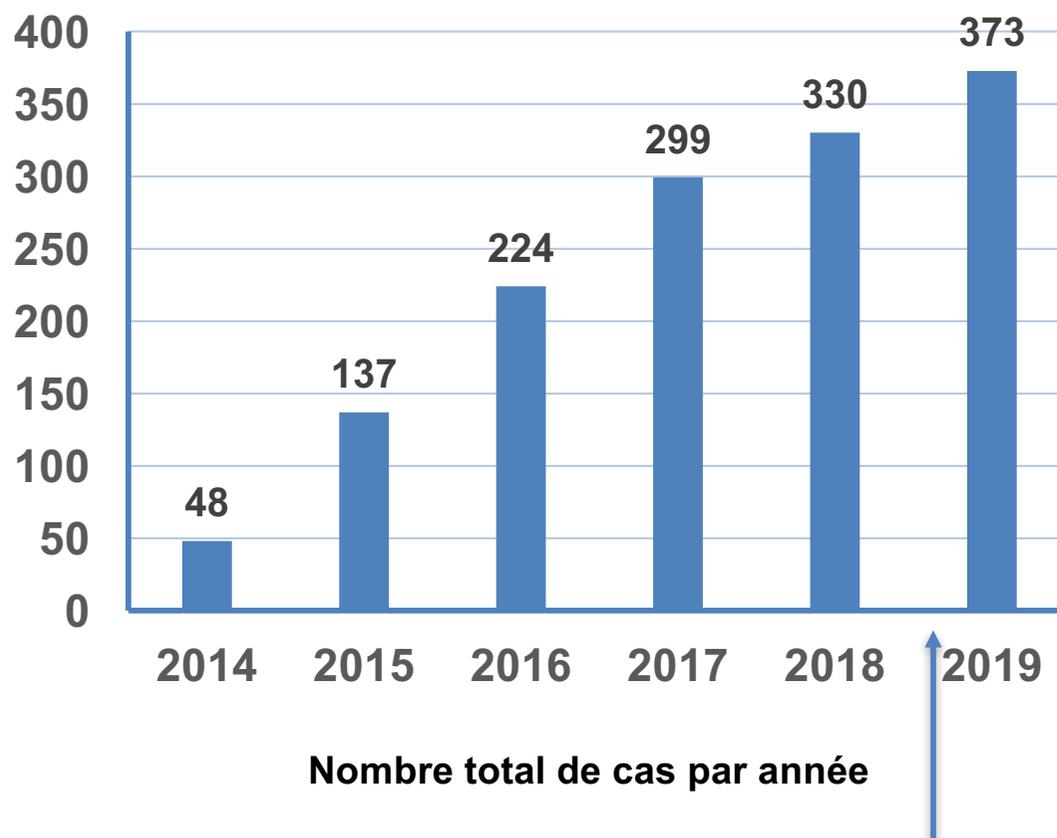
DIAGNOSTICS

30 – 35 %

+ 5 – 10 %

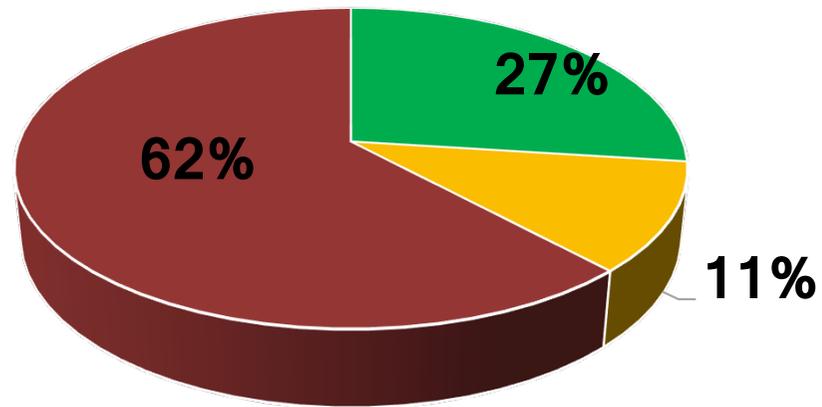
Analyses ciblées de l'exome, nb patients/an

total depuis 2013: **1379** cas



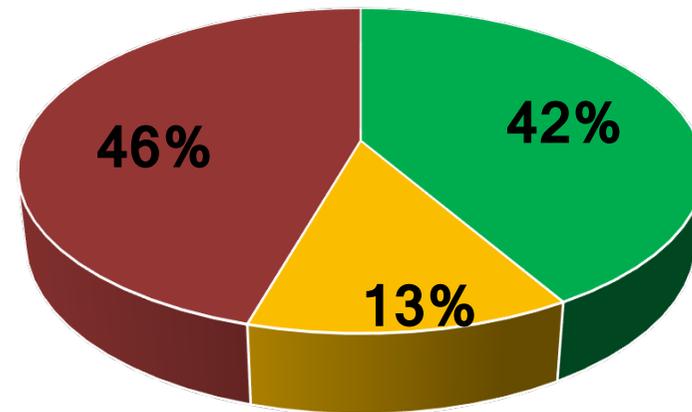
Taux de détection: maladies neuro-développementales et épilepsies

2013 - 2018



■ PATHO

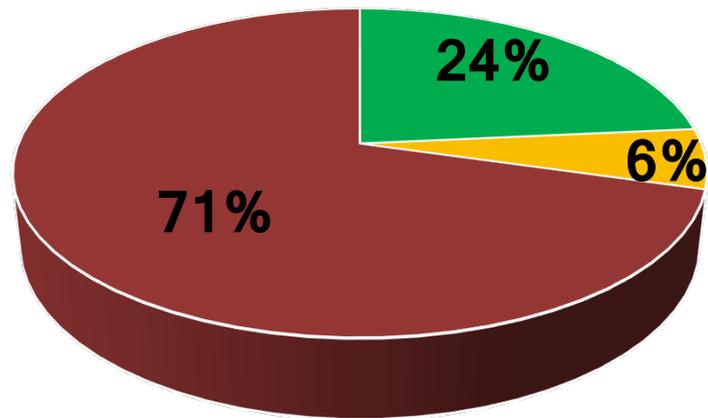
Genome Board 2019



■ PATHO

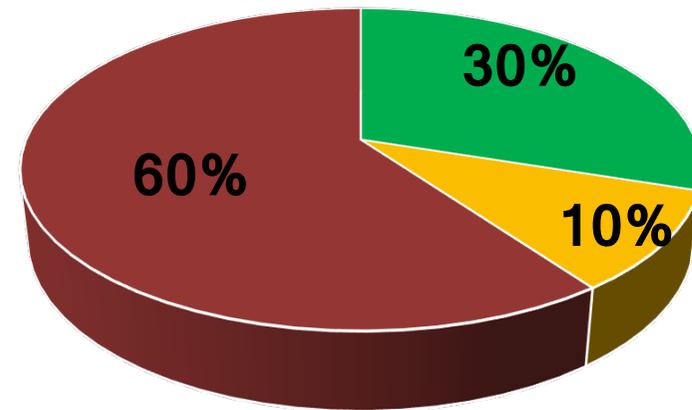
Taux de détection: pathologies hépato-biliaires

2013 - 2018



■ PATHO ■ VUS ■ No variant

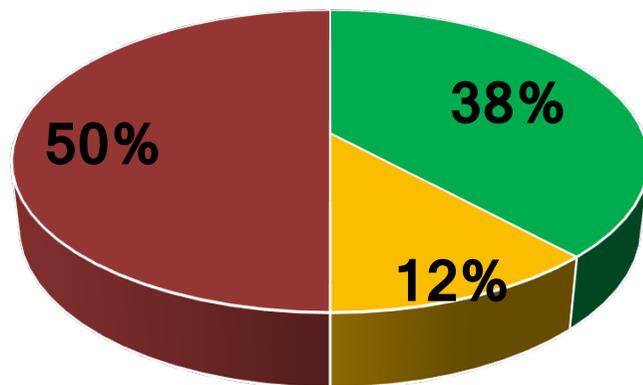
Genome Board 2019



■ PATHO ■ VUS ■ No variant

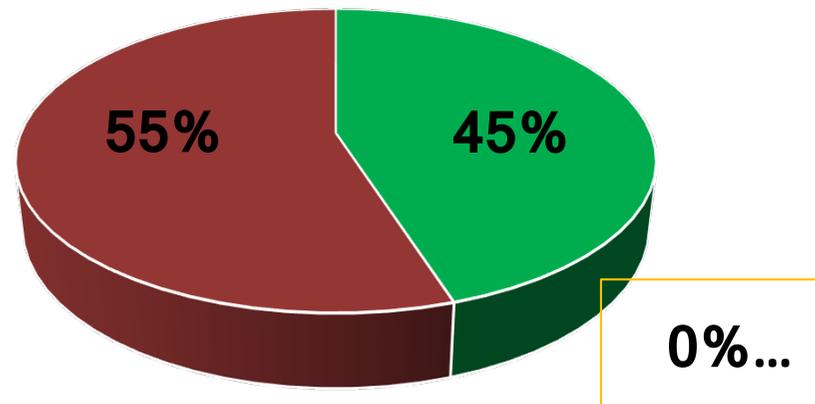
Taux de détection: pathologies ORL

2013 - 2018



■ Patho ■ VUS ■ No variant

Genome Board 2019



■ Patho ■ VUS ■ No variant

LES TRAITEMENTS PERSONNALISÉS EN PERSPECTIVE

- ▶ Un petit nombre de maladies génétiques sont déjà traitables
- ▶ Avancées rapides en cours pour de nouvelles maladies
- ▶ Les maladies ultra-rares / patients uniques (très nombreux!) sont défavorisés

NITISINONE (NTBC) IN TYROSINEMIA TYPE 1

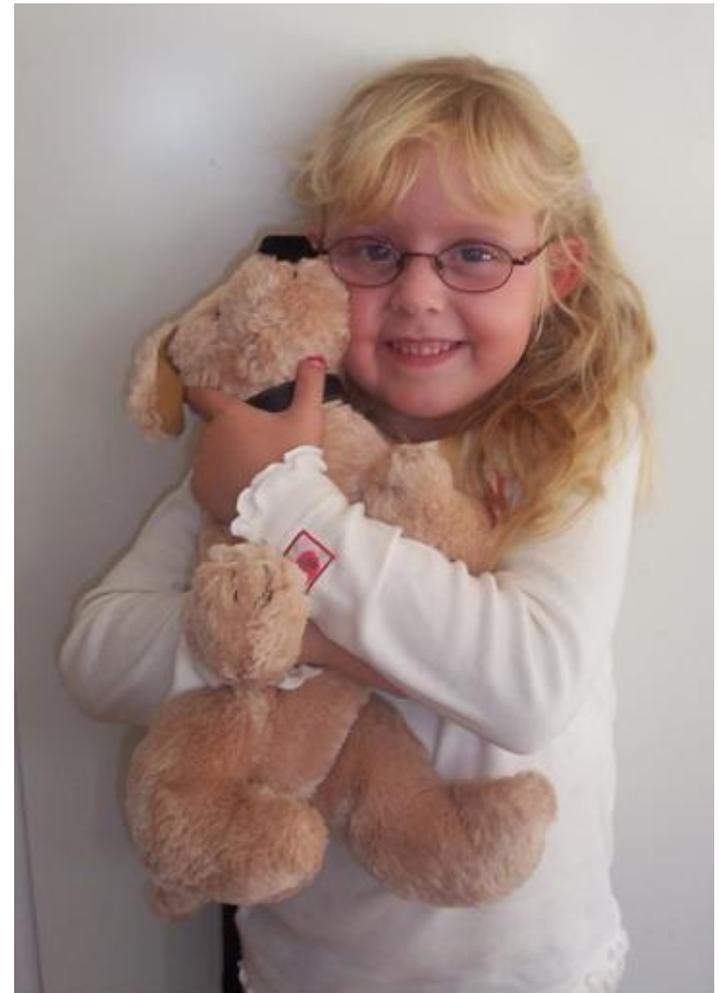


keratitis

Nitisinone (NTBC)



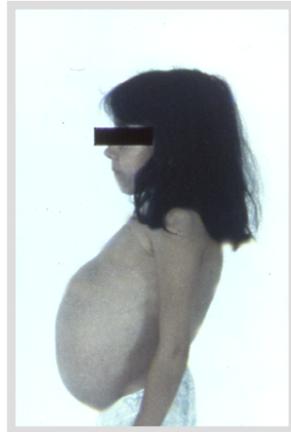
Low Tyrosine diet



- ▶ Plant : NTBC = herbicide
- ▶ Rat : NTBC causes keratitis

MALADIE DE GAUCHER

ENZYMOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION



Pretreatment

Female; Age 8 Years, 8 Months



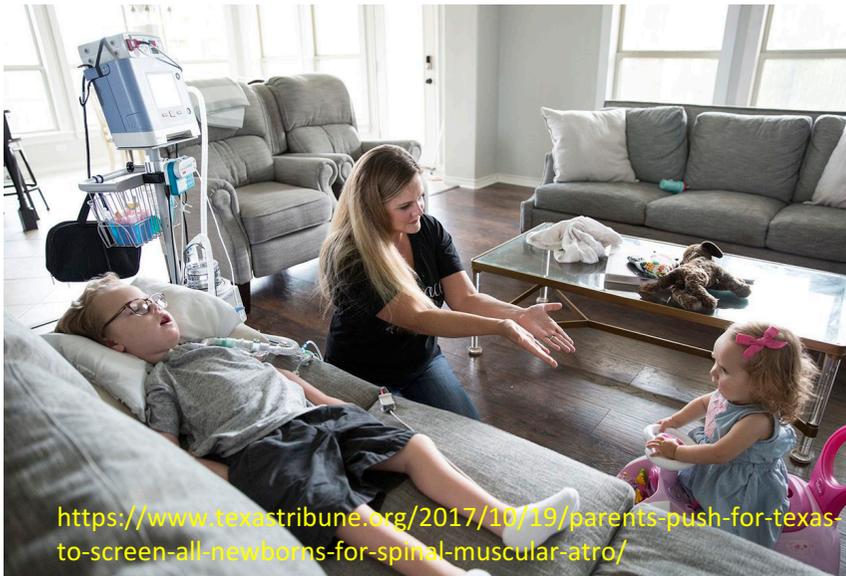
Post-treatment

Female; Age 10 Years, 10 Months

From Pr. A. Zimran

Médicament injectable
Développé par biotechnologie

AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) TRAITEMENT NUSINERSEN

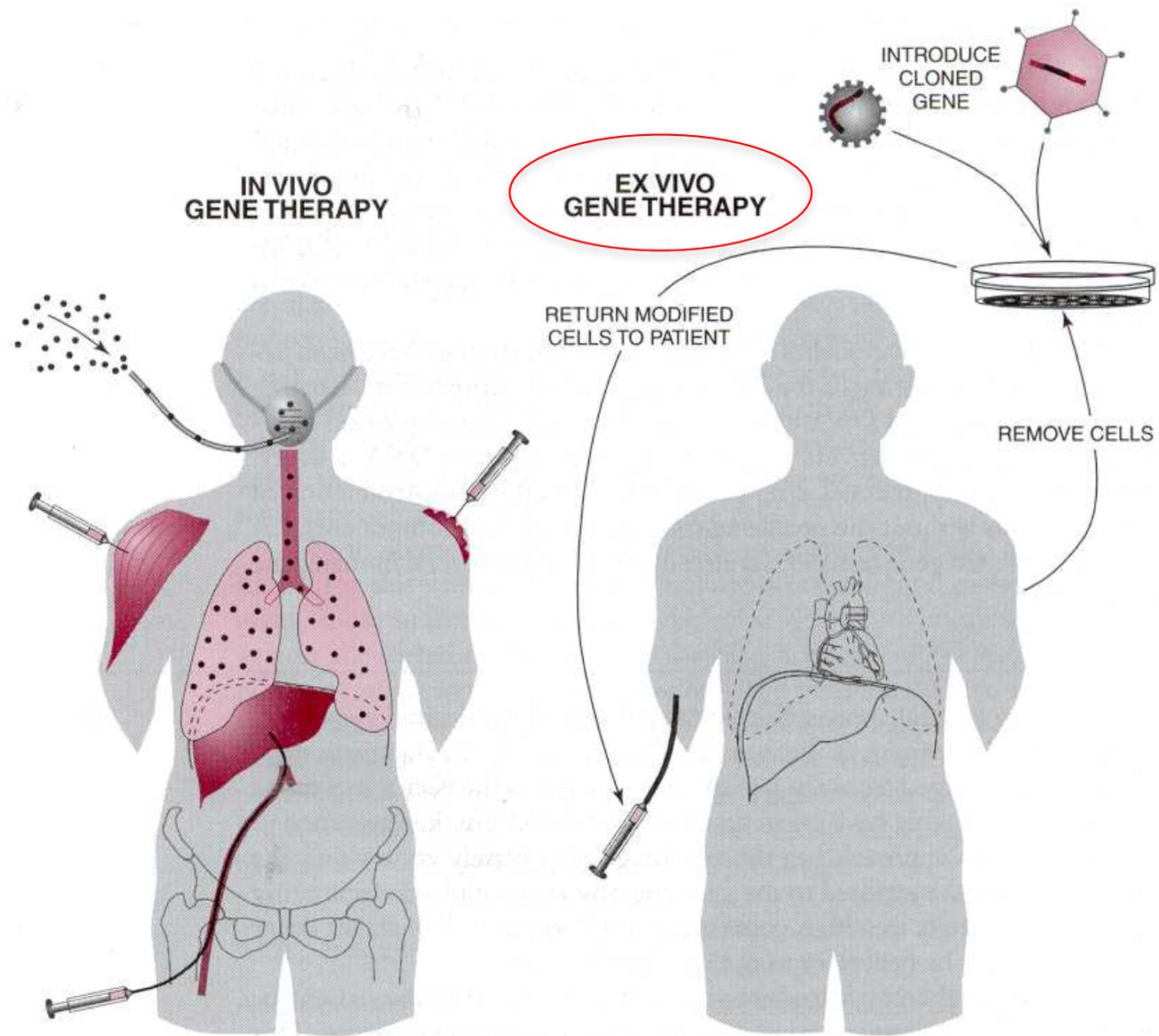


Patient non traité



Patient traité (précocément)

ADN (ARN) médicament, injections intrathécales (ponction lombaire)



Gelehrter & Collins, Principles of Medical Genetics. Ed. Wilkins & Wilkins, 1998

MALADIES RARES: PERSPECTIVES DE THÉRAPIES MOLÉCULAIRES

| Approach | Disease (actual or potential) | |
|--|---|----------------------------|
| Gene-based, ex vivo (CD34+ cells, viral vector transduction) | <ul style="list-style-type: none"> • HbPathies (sickle cell, ...) • Metabolic dis (MLD,...) • SCID (ADA,...) | |
| Gene-based, in vivo (infusion, viral vector) | <ul style="list-style-type: none"> • SMA (Zolgensma) * • TYR1 • DMD • CF | |
| Mutation-based, in vivo common variant | SMA (Nusinersen) * | |
| Mutation-based, in vivo Unique variant, patient-specific | <ul style="list-style-type: none"> • Batten (Milasen) * • Many others. Patient-specific approach | Unmet patients need |
| Genome edition (Crisper-Cas9) | Many diseases. Patient-specific approach | |
| Conventional drug , genetic indication | <ul style="list-style-type: none"> • BYL719 in PIK3CA • Repurposing (lansoprazole in CDDG) | |

MILASEN: THE DRUG THAT WENT FROM IDEA TO INJECTION IN 10 MONTHS

Ryan Cross, <https://cen.acs.org/business/Milasen-drug-idea-injection-10/97/i42>



Credit: Boston Children's Hospital

Timothy Yu, Mila Makovec, and her mother Julia Vitarello at Boston Children's Hospital

- ▶ Initial symptoms at age 3y onward
 - ▶ Waddling gait
 - ▶ Vision impairment
 - ▶ Seizures
- ▶ Batten disease (CLN7) diagnosed from skin bx, 6 yrs
- ▶ Paternal mutation found by exome seq, MFSD8 gene
- ▶ Maternal mutation found by WGS, SINE-VNTR-Alu insertion in IVS6 > cryptic splice acceptor > frameshift

INCERTITUDES

- ▶ Efficacité des traitements
- ▶ Effets secondaires indésirables
- ▶ Coût des traitements
- ▶ Législation, Autorisation de traitement (FDA, EMA, SwissMedic) mal adaptées à maladies ultrarares / patients uniques

« ...will put pressure on the *current system of clinical trials*. We will need new policies that enable to generate meaningful but affordable safety and efficacy data for rare patient populations » (Roovers et al. 2018)

- ▶ Autres

CENTRE DE GENOMIQUE MEDICALE (CGEM)

CONCLUSIONS

- ▶ Progrès diagnostiques grâce à la révolution génétique
- ▶ Genome Boards multidisciplinaires du CGEM posent des diagnostics supplémentaires et accélèrent les conclusions
- ▶ Attention aux faux positifs / diagnostics erronés
- ▶ Perspectives de traitement pour beaucoup de maladies rares
- ▶ Maladies ultrarares / patients uniques (nombreux!) = défi

<https://www.hug-ge.ch/centre-genomique-medicale>

cgem@hcuge.ch ; +41 (0)22 372 18 55

45

REMERCIEMENTS PARTICULIERS

Eva Hammar-Bouveret, PhD, Coordinatrice du CGEM

Médecins, soignants et équipes qui participent aux CGEM

Service de Médecine Génétique, HUG

Département de Diagnostic, HUG

Les patients et leurs familles ; les associations