

GUIDE DE CODAGE Partie Génétique

MALADIES
HÉRÉDITAIRES
MÉTABOLIQUES

Filière nationale de santé



Octobre 2024

filières de santé



maladies rares

Financées et pilotées par le Ministère des Solidarités et de la Santé

Importance du codage génétique pour les maladies métaboliques et lutte contre les errances diagnostiques:

Afin de lutter contre l'errance et impasse diagnostiques, la filière G2M a mis en place une démarche visant à compléter au maximum les informations saisies sur la base de données BaMaRa.

Dans cette optique, un outil d'aide au codage génétique a été développé. Le codage génétique, en particulier pour les maladies métaboliques, est crucial car il permet, en lien avec le code Orphanet, d'identifier de manière précise la maladie en question



Les champs à coder:

INFORMATIONS GÉNOMIQUES COMPLÉMENTAIRES (OPTIONNEL)

Investigations génétiques réalisées

Précision de l'analyse moléculaire ciblée

Gène(s)

+

Gène (HGNC)

Origine de l'ADN

Variation #1

| | |
|--|--|
| Génome de référence | <input type="text" value="N'est pas obligatoire"/> |
| Séquence nucléotidique de référence | <input type="text" value="Obligatoire"/> |
| Position génomique | <input type="text" value="N'est pas obligatoire"/> |
| Variation nucléotidique | <input type="text" value="Obligatoire"/> |
| Classe de la variation | <input type="text" value="Facultatif"/> |
| Séquence protéique de référence | <input type="text" value="Souhaitable"/> |



Les champs à coder:

| | | | | | | |
|--|---|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------|
| Variation protéique (code AA à 3 lettres) | Obligatoire | | | | | |
| Statut | Obligatoire | | | | | |
| Origine de la variation | <table border="1"> <tr> <td>De novo</td> <td>Paternelle</td> <td>Maternelle</td> <td>Paternelle et maternelle</td> <td>Inconnue</td> </tr> </table> | De novo | Paternelle | Maternelle | Paternelle et maternelle | Inconnue |
| De novo | Paternelle | Maternelle | Paternelle et maternelle | Inconnue | | |
| Variant causal du phénotype | <table border="1"> <tr> <td>Oui</td> <td>Non</td> <td>Partiellement</td> <td>Inconnu</td> </tr> </table> | Oui | Non | Partiellement | Inconnu | |
| Oui | Non | Partiellement | Inconnu | | | |
| Résultat non conclusif | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| Ajouter une nouvelle variation dans le même gène | | | | | | |
| Mutation(s) | Mutation(s) | | | | | |

Souhaitable (pointe vers Origine de la variation)
N'est pas obligatoire (pointe vers Variant causal du phénotype)
Mettre les commentaires (pointe vers Mutation(s))



GLOSSAIRE

| | |
|-------------------|----|
| E | 1 |
| F P | 2 |
| T O Z | 3 |
| L P E D | 4 |
| P E C F D | 5 |
| E D F C Z P | 6 |
| F E L O P Z D | 7 |
| D E F F P O T E C | 8 |
| L E F O D P C T | 9 |
| F D P L T C E O | 10 |
| F E Z D L C P T D | 11 |

- **Gène concerné (HGNC)**

Nom du gène saisi dans la partie diagnostic et reporté ou nom du gène ajouté manuellement ; dans la nomenclature HGNC.

- **L'origine de l'ADN**

- Mitochondriale** : l'ADN testé provient de mitochondries
- Nucléaire** : l'ADN testé provient de noyaux cellulaires

- **Génome de référence**

Il est possible de préciser la version du génome étudié pour chaque séquence nucléotidique :

- GRCh37/hg19** : la version du génome de référence est la GRCh37/hg19 (2009)
- GRCh38/hg38** : la version du génome de référence est la GRCh38/hg38 (2013)
- GRCh36** : la version du génome de référence est la GRCh36
- Ne sais pas** : la version du génome n'est pas connue

- **Séquence nucléotidique de référence**

Cette information importante pour la lecture de la variation génétique (variant nucléotidique) est à indiquer selon les référentiels RefSeqGene (Reference Sequences Gene du National Center for Biotechnology Information (NCBI)), LRG (Locus Reference Genomic) du NCBI et de l'EMBL-EBI, et Ensembl ENST (référentiel européen).

Elle doit commencer par un préfixe identifiant un chromosome ("ChrX:", "ChrY:", "ChrChiffre:" [exemple Chr1:], ou "ChrChiffreChiffre:" [exemple Chr23:], ou un préfixe RefSeq ("NC_", "NM_", "NR_" ou "NG_"), ou alors un préfixe LRG ("LRG_ ") ou un préfixe ENSEMBL ("ENST")

Chr= chromosome



S'agissant d'un champ libre, il faut veiller aux erreurs de saisie.

- **Position génomique**

Ce champ permet de préciser la position de la séquence et le chromosome. Il est à remplir avec le génome de référence.

La position génomique indique la première et la dernière paire de bases, ou nucléotide, du segment, à compter de la fin du chromosome.

- **Variation nucléotidique**

Comme pour la séquence de référence, il y a plusieurs façons de décrire une mutation. On les distingue par la minuscule avant le point (exemple : c.922A>G). Le variant nucléotidique doit s'accompagner de la séquence de référence.

Chr= chromosome



Il doit commencer par "g." ou "c." ou "m." ou "n." ou "r." ou "ChrX:" ou "ChrY:" ou "ChrChiffre:" ou "ChrChiffreChiffre:"

S'agissant d'un champ libre, il faut veiller aux erreurs de saisie.

- **Classe de la variation**

La classe du « variant » peut-être ajoutée :

- 5** : le variant est de classe 5 soit pathogène
- 4** : le variant est de classe 4 soit probablement pathogène
- 3** : le variant est de signification inconnue
- 2** : le variant est de classe 2 soit probablement bénin
- 1** : le variant est de classe 1 soit bénin


Les classes 1, 2 ne sont pas attendues en saisie mais existent pour permettre des reclassements de variant.



- **Séquence protéique de référence**

Plusieurs références possibles existent et peuvent être saisies là aussi (un exemple NP_02825.3).

 Elle doit commencer par "NP_" ou "LRG_" ou "ENSP".

 S'agissant d'un champ libre, il faut veiller aux erreurs de saisie.


- **Variation protéique**

Utiliser le code AA à 3 lettres pour décrire la variation protéique

| Nom complet de l'acide aminé | Code à une lettre | Code à trois lettres |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Alanine | A | Ala |
| Arginine | R | Arg |
| Asparagine | N | Asn |
| Aspartate ou acide aspartique | D | Asp |
| Cystéine | C | Cys |
| Glutamate ou acide glutamique | E | Glu |
| Glutamine | Q | Gln |
| Glycine | G | Gly |
| Histidine | H | His |
| Isoleucine | I | Ile |
| Leucine | L | Leu |
| Lysine | K | Lys |
| Méthionine | M | Met |
| Phénylalanine | F | Phe |
| Proline | P | Pro |
| Sérine | S | Ser |
| Thréonine | T | Thr |
| Tryptophane | W | Trp |
| Tyrosine | Y | Tyr |
| Valine | V | Val |

Il peut ne pas y avoir de variation protéique [un exemple : Progeria: c.1824C>T p.Gly608Gly], mais il y a toujours une variation génique.

 Elle doit commencer par « p. ».

 S'agissant d'un champ libre, il faut veiller aux erreurs de saisie.

- **Statut**

Ce champ précise le statut allélique :

- Homozygote** : les deux allèles sont identiques
- Hétérozygote** : les deux allèles sont différents
- Hémizyote** : il n'y a qu'un allèle
- Hétéroplasmique** : il y a présence de plusieurs types d'ADN mitochondrial (par exemple normal + variant) dans l'échantillon tissulaire analysé
- Homoplasmique** : le variant de l'ADN mitochondrial est présent à l'état homogène dans l'échantillon tissulaire analysé
- Ne sais pas** : le statut allélique est inconnu
- Mosaïque** : il y a coexistence de cellules normales et anormales
- Hétérozygote composite** : il y a présence de de deux allèles pathologiques différents du même gène

- **Origine de la variation**

On peut préciser si la variation est d'origine :

- De novo (contexte de mosaïque parentale)** : la variation est apparue chez le patient alors que le variant n'est pas présent dans le génome des parents
- Paternelle** : la variation provient du père
- Maternelle** : la variation provient de la mère
- Inconnue** : l'origine de la variation est inconnue



- **Variant causal du phénotype**

Le variant identifié est-il la cause du phénotype ?

- Oui** : le phénotype est entièrement expliqué par le variant identifié
- Non** : le phénotype n'est pas expliqué par le variant identifié
- Partiellement** : le phénotype est partiellement expliqué par le variant identifié
- Inconnu** : le lien causal entre le phénotype et le variant identifié est inconnu

- **Résultat non conclusif**

La case doit être cochée si le résultat rendu est non conclusif, c'est que le test diagnostique est normal ou non concluant : soit aucune variation n'a été retenue comme causale, soit des VSI (variants de signification indéterminée ou inconnue) imposent des analyses complémentaires (ségrégation familiale, tests fonctionnels...).

 Cette information peut être intéressante à avoir dans le cadre de l'étude sur l'errance diagnostique.

- **Mutations(s)**

La ou les mutation(s) en cause dans le diagnostic (champ libre), etc. Ce champ est parfois appelé « Autres descriptions génétiques » dans les DPI. Le champ « Mutations(s) » est conservé pour les résultats complexes et pour l'antériorité notamment via le mode connecté.