



# LA TECHNIQUE DE **CGH-ARRAY** OU **ACPA**

Les syndromes avec **Anomalies du Développement (AD)**, associés ou non à une **Déficiência Intellectuelle (DI)**, englobent des pathologies extrêmement hétérogènes mais majoritairement d'origine génétique.

De nos jours, la technique de **CGH-Array** ou **ACPA** est l'**outil de diagnostic** utilisé en première intention pour la recherche d'une anomalie chromosomique chez les patients présentant une anomalie de développement, avec ou sans déficiéce intellectuelle.

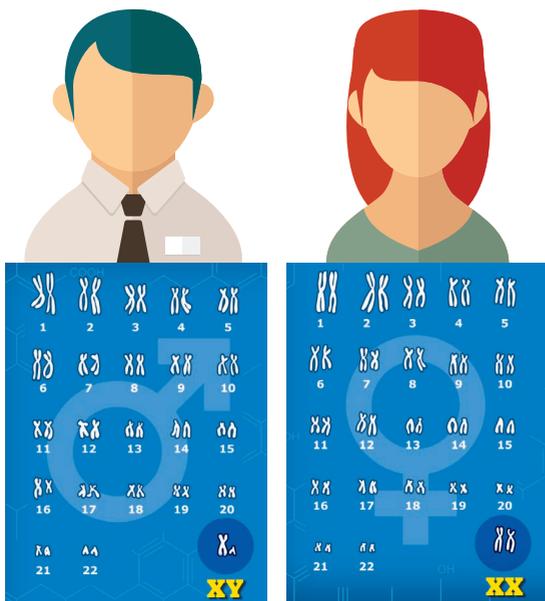


# CHROMOSOME, ADN ET MALADIE GÉNÉTIQUE

Le corps humain est constitué de milliards de cellules. Chaque cellule renferme dans son noyau les **chromosomes** qui portent l'information génétique propre à l'individu. Chaque cellule contient **46 chromosomes**, organisés en **23 paires**. Chacune des paires est composée d'un chromosome d'origine **paternelle** et d'un chromosome d'origine **maternelle**.

Les 22 premières paires sont similaires chez l'homme et la femme alors que la 23<sup>e</sup> paire détermine le sexe de la personne : les femmes sont XX et les hommes sont XY.

Les chromosomes contiennent l'ADN qui code pour environ **20000 gènes**. L'ensemble de notre patrimoine génétique est appelé **génom**.



Représentation schématique d'un caryotype XY et d'un caryotype XX.

## LE RÔLE DE CHAQUE GÈNE N'EST PAS ENCORE CONNU MAIS...

... des variations du nombre de copies (avoir plus ou moins d'ADN), de la position d'un ou plusieurs gènes ou même de la séquence (changement d'une lettre dans le code génétique) existent chez tous les individus.

Elles peuvent être, dans certains cas, à l'origine d'une maladie génétique. Ces variations peuvent alors survenir pour la première fois chez une personne ou être héritées d'un ou des deux parents.

Mais elles ne sont pas toutes responsables de maladies génétiques. On parle alors de polymorphismes, variants sans conséquence pour la santé.

## QU'APPELLE T-ON CGH-ARRAY?

Les principales causes génétiques d'anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle, sont dues à des gains ou des pertes de matériel génétique. Les chromosomes sont classiquement visualisés sous la forme d'un caryotype, sur lequel les chromosomes sont représentés par paire. Le caryotype permet de détecter, entre autres, des gains et des pertes d'ADN, mais uniquement s'ils sont de taille suffisamment importante pour être détectés au microscope optique.

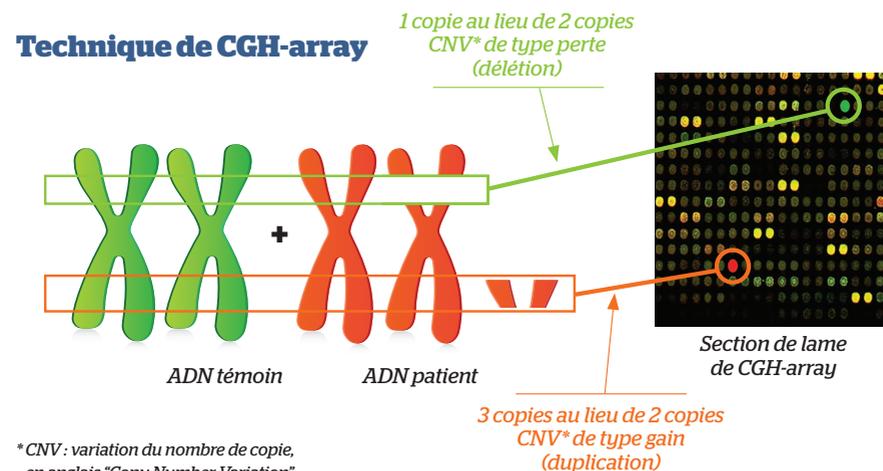
La **CGH-array** est un acronyme issu de l'anglais qui signifie Hybridation Génomique Comparative sur micro réseau d'ADN : en français on parle aussi d'**ACPA** pour Analyse Chromosomique sur Puce à ADN. Cette technique permet de rechercher des **anomalies chromo-**

**somiques de petite taille** non visibles sur un caryotype standard. En effet, la CGH-array analyse l'ensemble du génome, comme un caryotype, mais avec un **zoom 10 à 100 fois** plus important. Elle augmente ainsi la détection des altérations chromosomiques.

Les anomalies génomiques déséquilibrées (gains ou pertes de matériel chromosomique) sont les principales causes génétiques d'AD avec ou sans DI.

C'est pourquoi la CGH array est aujourd'hui l'examen de première intention lors de suspicion de pathologie du développement ou d'une déficience intellectuelle.

Cet examen est réalisable en période pré et post-natale.

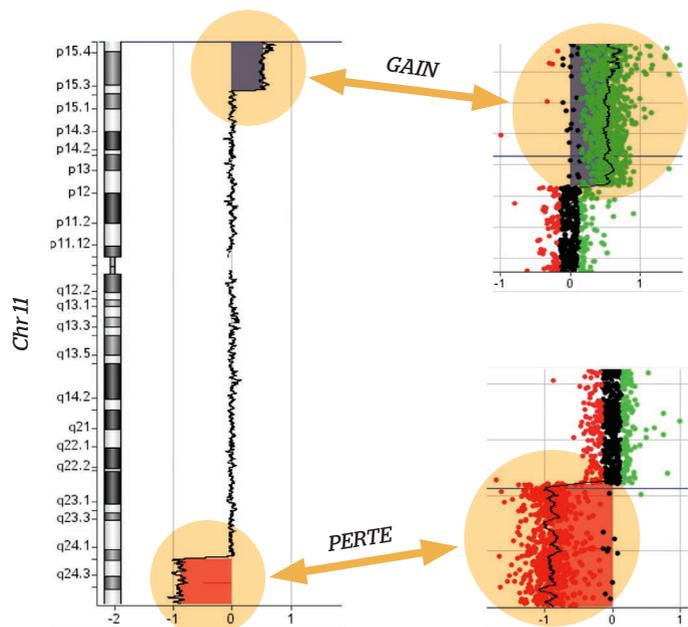


# QUELS SONT LES OBJECTIFS DE LA CGH-ARRAY ?

L'objectif est de déterminer si le patient présente des régions de son génome **en excès** (gain : plus de matériel, par exemple 3 copies au lieu de 2) ou **en perte** (perte : moins de matériel génétique, par exemple 1 copie au lieu de 2).

Cette technique compare l'ADN du patient à celui d'un témoin. Les gains ou les pertes de matériel chromosomique sont appelés CNV pour Variation du Nombre de Copies (sous-entendu, « copies d'ADN »).

**Image de CGH-array du chromosome 11 présentant un gain (duplication) en vert et une perte (délétion) en rouge.**



*Pour rappel, il existe chez toutes les personnes des pertes et des gains de matériel génétique dans certaines régions du génome. Ce sont des CNV **bénins ou polymorphiques** qui n'ont pas de conséquences délétères pour l'individu porteur. À ce jour ils ne sont pas encore tous connus.*

## LORSQU'UN CNV EST DÉTECTÉ, QUATRE POSSIBILITÉS PEUVENT SE PRÉSENTER :

- 1** Le CNV est responsable des anomalies observées chez le patient : on parle alors de CNV **pathogène ou causal**. Dans cette situation, il est nécessaire d'étudier les chromosomes des parents de la personne testée afin de déterminer, si eux aussi, sont porteurs de l'anomalie. Cela permet de donner un **conseil génétique** si une future grossesse est envisagée.
- 2** Le CNV est **connu** et présent chez des individus bien portants : il est donc probablement **bénin** et n'explique pas les signes cliniques observés chez le patient.
- 3** Le CNV identifié ne permet pas de conclure : **CNV bénin ou pathogène ?** Dans cette situation, il est nécessaire d'étudier les chromosomes des parents de la personne testée pour essayer de conclure. En effet, au moment de l'analyse, il arrive que les connaissances scientifiques ne soient pas suffisantes pour dire avec certitude si la variation détectée est responsable des signes cliniques observés chez le patient. Dans cette situation, on parle de signification indéterminée ou de vous ("Variant Of Unknown Significance" en anglais).
- 4** Le CNV identifié peut contribuer à l'apparition de la maladie mais d'autres facteurs sont nécessaires pour qu'elle se manifeste. On parle de facteurs de risque ou de prédisposition. Une étude parentale pourra être discutée avec le médecin au regard de l'intérêt médical pour le patient et sa famille.

Étant donné que l'ensemble du génome est analysé, il est possible de révéler des informations génétiques sans lien avec le(s) signe(s) clinique(s) observé(s) chez le patient, mais qui peuvent avoir un impact sur sa santé ou celle des autres membres de sa famille. Ces découvertes sont dites **«fortuites»**. Si le patient souhaite en être informé, son médecin lui expliquera les implications et l'accompagnera dans la prise de décision. Le patient pourra à tout moment revenir sur sa décision sans avoir à se justifier.

# QUELLES SONT LES LIMITES DE LA CGH-ARRAY ?

## La technique de CGH-array ne permet pas de tout voir.

- Elle ne détecte pas les **mutations** dans les gènes (fautes d'orthographe) ni les remaniements chromosomiques «**équilibrés**» (sans perte ni gain de matériel chromosomique). Dans ce dernier cas, des segments chromosomiques ne sont pas à la «**bonne place**» : par exemple un morceau du chromosome 3 est sur le chromosome 8 et un morceau du chromosome 8 est sur le chromosome 3, sans perte ni gain de matériel chromosomique.

- Elle ne permet pas de détecter une anomalie dite en **faible mosaïque**, c'est à dire qui ne touche qu'un faible pourcentage des cellules du patient (moins de 10-20 % des cellules).

De même les **CNV de petite taille**, inférieurs au seuil de résolution de la puce utilisée, ne seront pas identifiés.

**Bien que l'étude de notre génome soit de plus en plus précise, il n'est pas encore possible de tout voir.**



# DE QUOI A-T-ON BESOIN POUR RÉALISER UNE CGH-ARRAY ?

La réalisation de la CGH-array ou ACPA nécessite un **prélèvement sanguin** pour l'extraction de l'**ADN**. Dans certains cas, il pourra s'avérer nécessaire de réaliser également des prélèvements de sang chez les parents de la personne testée. Les reliquats d'ADN

seront stockés conformément à la législation en vigueur. Il est nécessaire de donner son **consentement éclairé et signé** avant tout test génétique. Le patient pourra à tout moment retirer son consentement, sans aucune conséquence sur sa prise en charge.

## QUELS RECOURS EN CAS DE RÉSULTATS NON CONCLUANTS ?

Les **connaissances** concernant la fonction des gènes et leur régulation sont **en pleine expansion**.

Il est probable que les variations de significations cliniques actuellement inconnues seront caractérisées dans l'avenir. **Si les résultats des examens génétiques sont incertains**, il est recommandé de reprendre contact avec son généticien **deux ans après** le rendu des résultats, au cas où de nouvelles informations auraient été découvertes.





## **AnDDI-Rares**

Filière de Santé Anomalies du Développement  
et Déficience Intellectuelle de Causes Rares



### **BESOIN D'INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES?**

*Si vous avez des questions ou si vous souhaitez modifier  
les informations concernant votre consentement, veuillez contacter  
votre médecin généticien correspondant.*