

1^{er} avril 2019

Gail Ouellette, présidente-directrice RQMO
et Centre iRARE

RÉSUMÉ DU PROJET DE RECHERCHE QUÉBÉCOIS SUR LA GÉNÉTIQUE DU SYNDROME EHLERS-DANLOS

« ANALYSE GÉNOMIQUE DU SYNDROME EHLERS-DANLOS, TYPE HYPERMOBILE »

En 2013, Gail Ouellette du Regroupement québécois des maladies orphelines a contacté le chercheur, Mark Samuels, chercheur en génétique de l'Université de Montréal, pour lui proposer d'entreprendre une étude génétique du syndrome d'Ehlers-Danlos type hypermobile (SEDh). Une demande de financement a été présentée à la Fondation Grand défi Pierre Lavoie et a été obtenue. L'équipe de ce projet est composée de : Mark Samuels, Ph.D. (CHU-Ste Justine), Gail Ouellette, Ph.D. (RQMO), Serge Melançon, M.D. (CUSM), Zaki El Haffaf, M.D. (CHUM) et Philippe Campeau, M.D. (CHU-Ste Justine).

Résumé du projet

Le syndrome Ehlers-Danlos de type hypermobile (SEDh, auparavant type III; MIM #130020) est l'un des treize sous-types du SED. On estimait que tous les sous-types ensemble avait une prévalence d'environ 1/5 000. Mais, aujourd'hui, on observe que le SEDh serait plus fréquent qu'on le pensait et qu'il représenterait plus de 80 % de tous les cas de SED. Le SED fait partie des maladies héréditaires du tissu conjonctif. Le SEDh est généralement de transmission autosomique dominante avec des cas de mutations *de novo*. Les critères diagnostiques établis en 1997 pour ce sous-type sont 1) critères majeurs : jointures hypermobiles, hyperextensibilité de la peau et/ou peau douce, velouteuse; 2) critères mineurs : antécédents familiaux, dislocations ou subluxations des jointures et douleurs chroniques aux jointures et aux membres. Au cours des dernières années, la caractérisation clinique du SEDh a progressé (voir la [nouvelle classification](#) publiée en 2017). On reconnaît maintenant que ce syndrome est plus complexe et plus sévère que préalablement décrit : les manifestations cliniques touchent plus d'organes et de systèmes que simplement les articulations et la peau. Cependant, ces nouvelles connaissances ne sont pas très répandues chez les cliniciens de sorte que le SEDh est sous-diagnostiqué, long à diagnostiquer ou confondu avec des maladies plus courantes. Le SEDh est le seul sous-type de SED pour lequel

aucun gène n'a été identifié, ce qui ne permet pas une confirmation moléculaire du diagnostic clinique.

Le projet avait comme objectif d'identifier un ou des gènes associé(s) au SEDh par la technologie du séquençage exomique. Quinze patients du Québec ayant eu un diagnostic clinique de SEDh par un médecin généticien (au CUSM et au CHUM), ainsi qu'un ou deux de leurs parents. Une analyse de séquençage exomique a été effectuée en laboratoire sur l'ADN des participants. Des mutations ont été recherchées dans des gènes qui ont des fonctions dans les systèmes musculosquelettique et conjonctif, entre autres. L'identification de gènes pour le SEDh permettra de confirmer le diagnostic clinique, de réduire les délais de diagnostic et de prévenir des diagnostics erronés. Par conséquent, les patients pourront avoir accès à une prise en charge appropriée en temps opportun.

Le séquençage exomique

Le séquençage exomique consiste à « lire » la séquence des molécules qui composent l'ADN. L'ADN est composé de quatre (4) molécules de base : guanine (G), cytosine (C), thymine (T) et adénine (A). Ces molécules sont présentes dans un ordre précis dans un gène (ex. CAAGTTCGGG...). Cette séquence constitue le code génétique du gène qui donne les instructions à la cellule pour faire une protéine précise. Par exemple, le gène COL1A1 a une séquence qui code pour composante A1 (ou $\alpha 1$) de la protéine « collagène de type 1 ». Le séquençage, c'est donc semblable à lire un texte (avec 4 lettres) souvent dans le but d'y trouver une faute d'orthographe (une mutation) qui modifie le code génétique. Cette mutation peut entraîner l'absence de la protéine ou une protéine qui n'est plus fonctionnelle et peut donc être une cause de la maladie étudiée. Lorsqu'on fait du séquençage **exomique**, on lit seulement les parties codantes de l'ADN, donc les parties qui codent pour des gènes. On peut aussi faire du séquençage de tout l'ADN, c'est-à-dire du séquençage **génomique**, qui consiste alors à séquencer et les parties codantes et les parties non codantes entre les gènes.

Lorsqu'on fait du séquençage exomique, on peut trouver des modifications de la séquence d'un gène dont on n'est pas certain qu'elles soient une mutation pathologique (qui cause la maladie) ou simplement des changements de séquence bénins qui n'ont pas de conséquences sur la santé. On appelle ces changements de séquence des « variants ». On peut utiliser des bases de données et des outils informatiques pour essayer de déterminer si on est en présence d'un variant bénin ou d'un variant qui peut causer une maladie. Après ces analyses, si les chercheurs ne sont pas certains de l'impact du variant, on l'appelle un « variant de signification inconnue » (en anglais, un VUS, « variant of unknown significance »).

Rapport sur les résultats de ce projet à ce jour

Cela fait donc près de six (6) ans que ce projet a débuté. Les projets de génomique peuvent être très longs à réaliser pour plusieurs raisons : 1) le temps de recrutement des participants, de leur examen en clinique, de la révision des dossiers médicaux et de la confirmation du diagnostic; 2) la disponibilité de l'équipement de laboratoire pour effectuer le séquençage de l'ADN; 3) les analyses bio-informatiques des résultats; et 4) la disponibilité des chercheurs et de leur équipe qui ont plusieurs projets de recherche en cours.

Ce que le chercheur principal m'a indiqué, c'est qu'à ce jour, ils ont trouvé cinq (5) gènes dans lesquels ils ont identifié un ou deux variants. Ils ne peuvent pas encore confirmer que ces variants puissent être pathologiques. Aussi, aucun de ces variants n'est présent chez deux ou plus personnes parmi les participants du projet. Mais, ce qui est intrigant, c'est que ces 5 gènes sont déjà associés à un type de SED connu ou à un syndrome qui comporte de l'hypermobilité. Donc, ils pourraient peut-être avoir un rôle aussi dans le SED type hypermobile, mais on ne peut pas le confirmer encore. Les chercheurs doivent continuer leurs analyses. Nous donnerons plus de détails lorsque ceux-ci auront plus de certitude par rapport à leurs résultats.

De plus en plus, les recherches à travers le monde nous indiquent que ce sont probablement plusieurs gènes qui causent le SEDh et, de plus, d'autres facteurs non génétiques pourraient aussi y contribuer. C'est ce qu'on appelle une maladie multifactorielle. Donc, si on confirme le rôle de certains de ces variants, le fait qu'on en trouve différents dans différents gènes chez différentes personnes nous indique peut-être qu'il y a plusieurs gènes et facteurs à la fois qui peuvent causer le SED type hypermobile. Il s'agira aussi de comparer nos résultats du Québec à ceux d'autres équipes de recherche à travers le monde.

Une grande initiative internationale vient d'être initiée par le *EDS Society* : le « [Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome Genetic Research Study](#) ». Ils visent à séquencer 1 000 individus diagnostiqués avec le SEDh. Pour y participer, il faut d'abord compléter le [EDS Global Registry](#). *Si vous voulez de l'aide pour vous inscrire à ce registre, n'hésitez pas à contacter le Centre iRARE du Regroupement québécois des maladies orphelines (www.rqmo.org).*

Pour d'autres informations et ressources sur le syndrome d'Ehlers-Danlos, consultez notre [Centre de soutien et de recherche sur les syndromes d'Ehlers-Danlos et les désordres du spectre de l'hypermobilité](#).