

Investigation génétique du syndrome hémolytique urémique par séquençage de masse

Communication orale courte dans le cadre du congrès SQN 2018

Raphaël Harrison, M.D., RIII médecine interne
et Paul Isenring, M.D., F.R.C.P.C., Ph.D.

Groupe de recherche en néphrologie, L'Hôtel-Dieu de
Québec du CHU de Québec, Université Laval

Déclaration de conflits d'intérêts

- Aucun

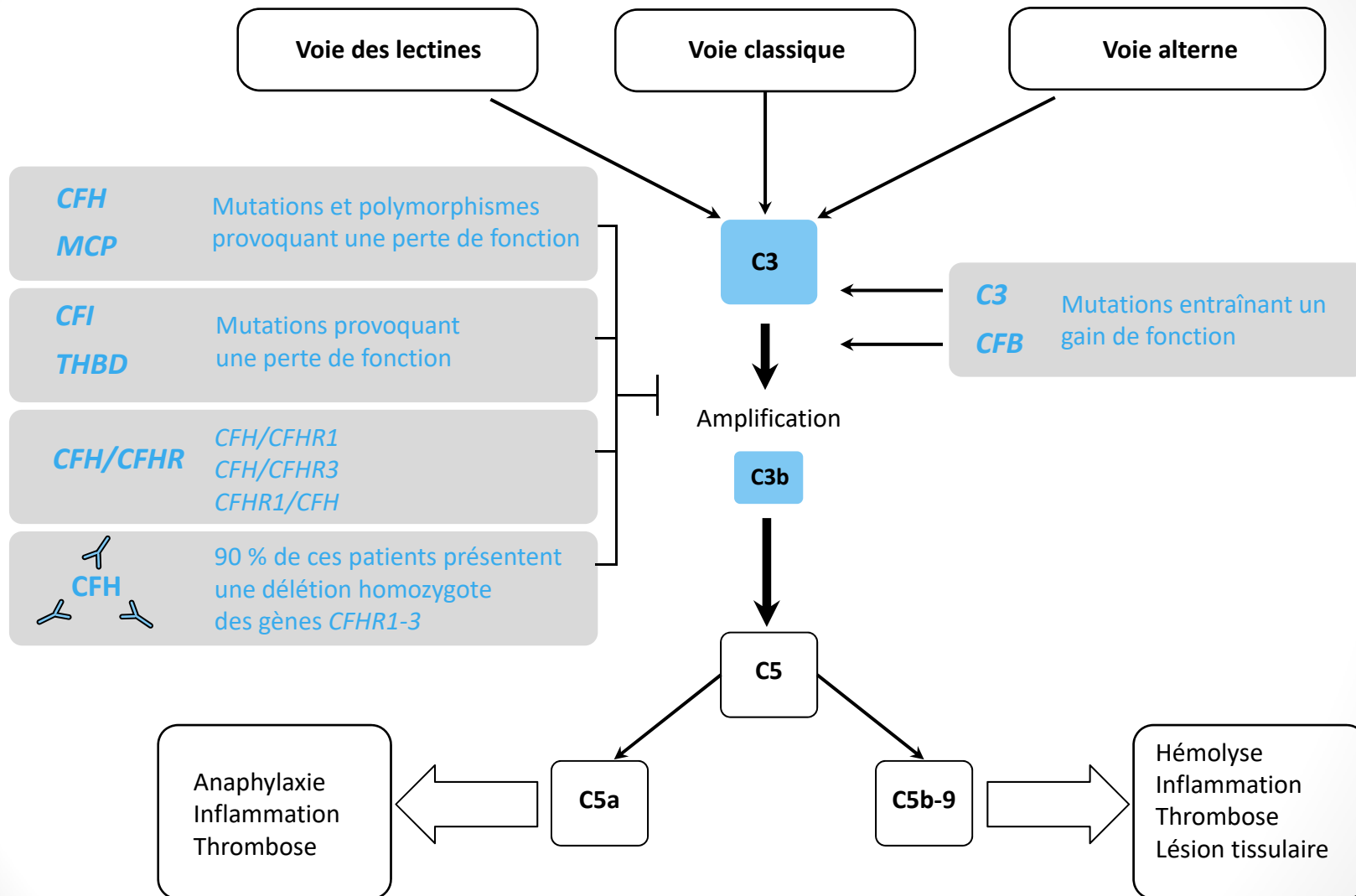
Plan de la présentation

- Mise en contexte
- Objectif
- Méthodologie
- Résultats
- Conclusion

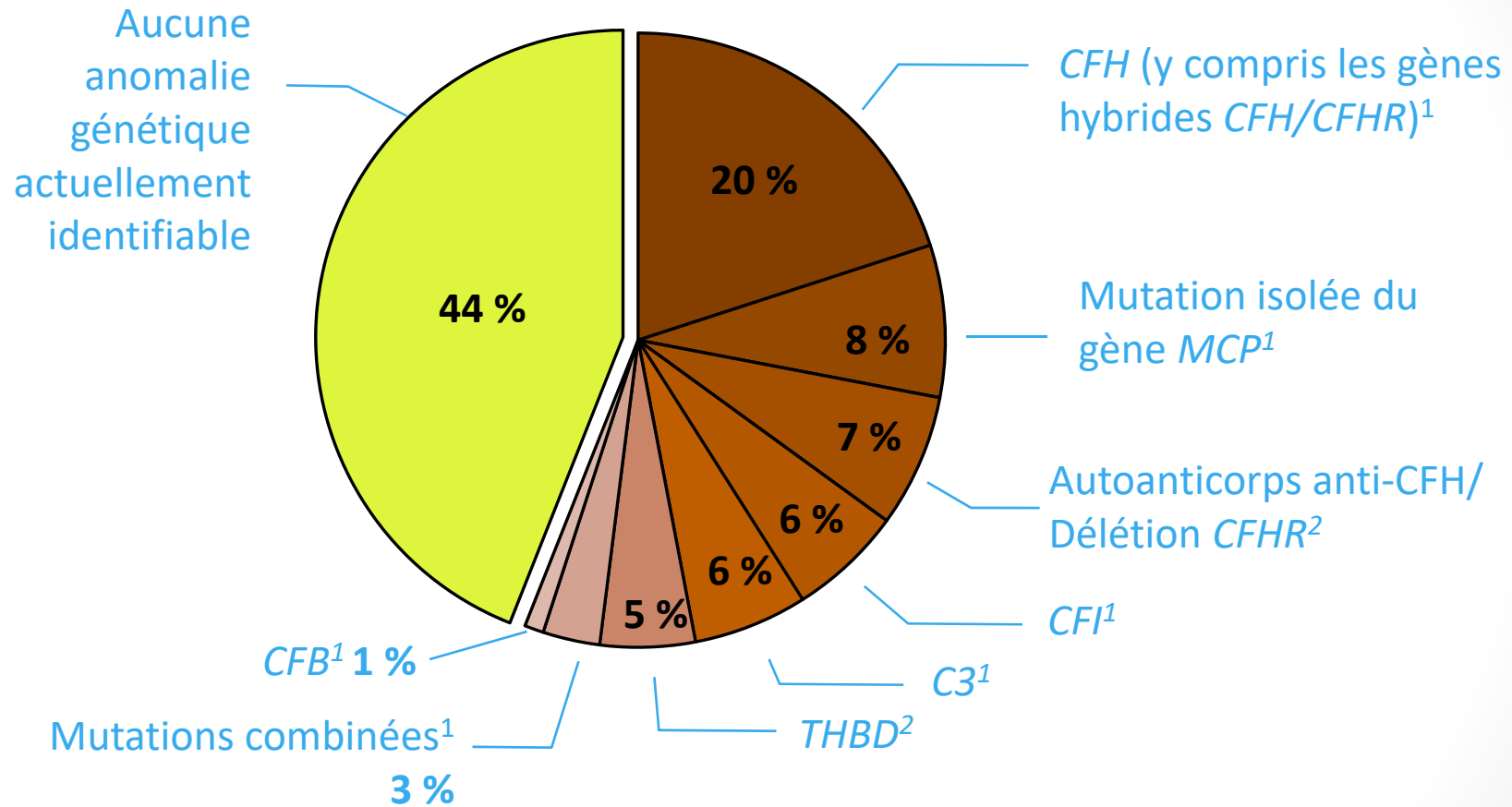
Mise en contexte : prémisse

- En l'absence d'une baisse de l'activité de l'ADAMTS13 ou d'une gastroentérite associée à la shigatoxine STX1 ou STX2, la MAT est probablement causée par une anomalie de la voie alterne du complément dans presque tous les cas.
- Cette anomalie serait engendrée par :
 - Des mutations génétiques causant une perte de fonction de gènes inhibiteurs (CFH, CFI, CD46) ou gain de fonction de gènes activateurs (CFB et C3).
 - La production d'anticorps contre des protéines du complément dont des AC anti-CFH et anti-CFI.

Schéma du complément



Répartition des anomalies génétiques connues



Objectifs

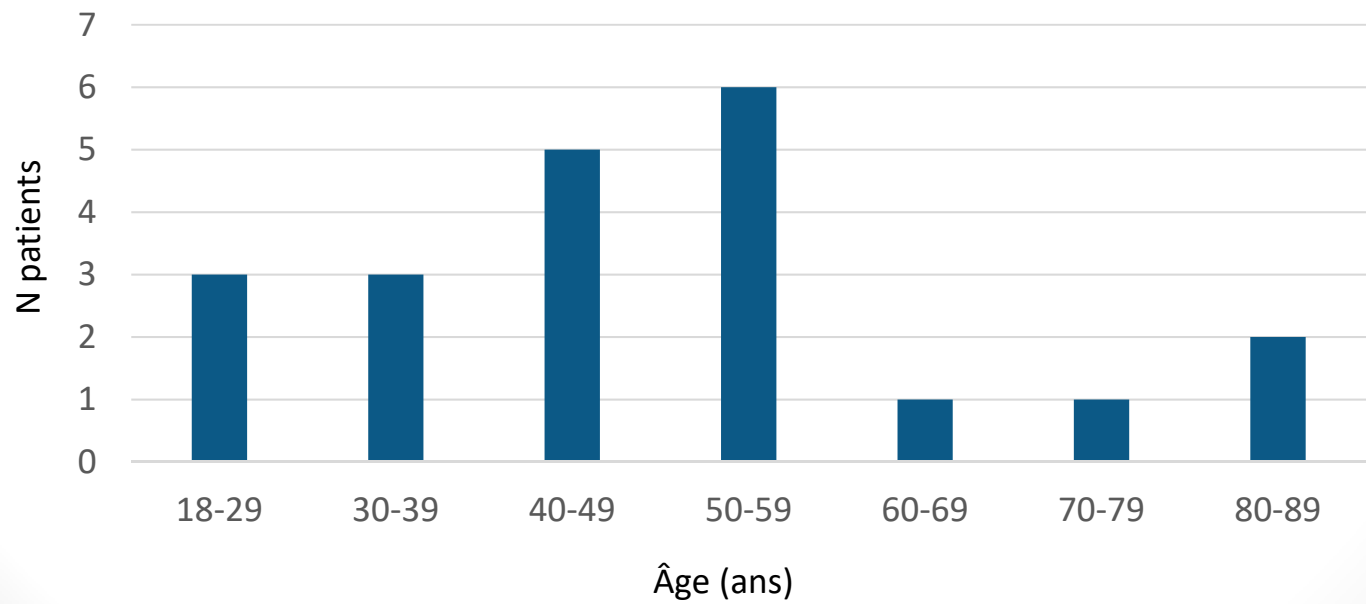
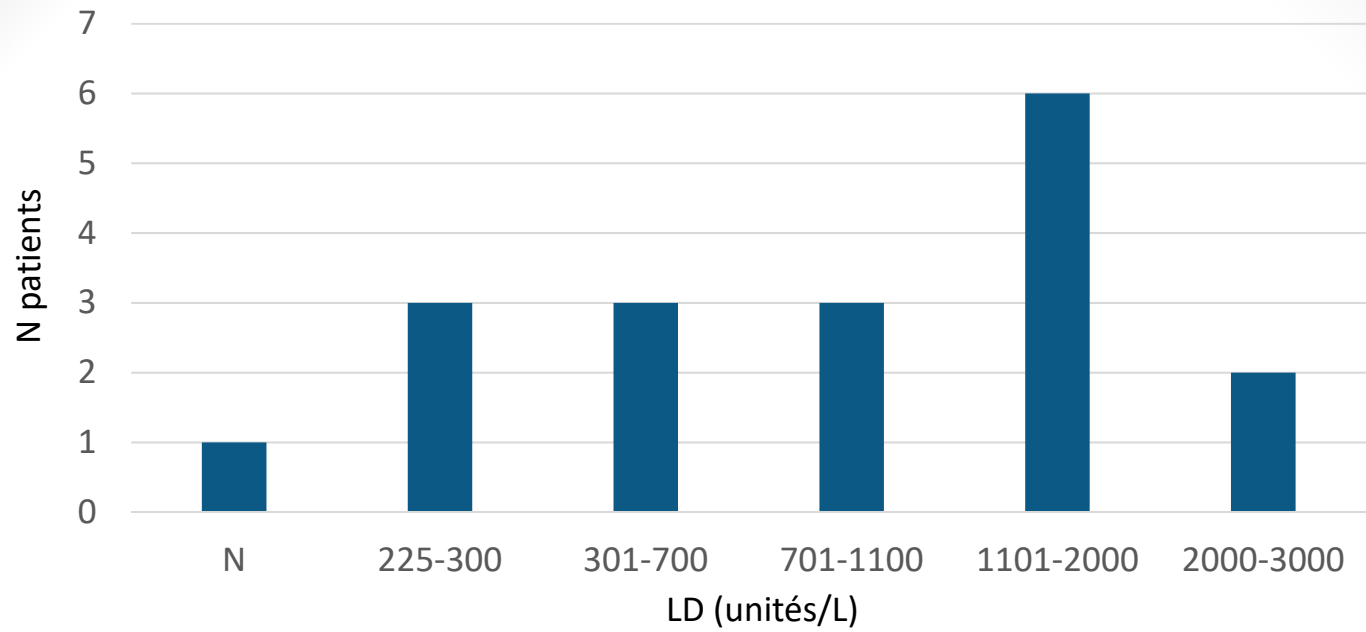
- Identification de mutations chez des patients diagnostiqués avec un SHU atypique à L'Hôtel-Dieu de Québec.
- Catégorisation de ces mutations.

Méthodologie

- Révision de dossiers : tous les cas identifiés à L'Hôtel-Dieu de Québec depuis la mise sur pied d'un registre.
- Séquençage de masse et analyse de micro-CNV chez tous
 - Gènes fortement associées : CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFB, CFI, CD46, C3, THBD et DGKE.
 - Gènes potentiels : PLG, ADAM9, ADAMTS13, CFD, C8A et ST3GAL1.
- Interprétation des données (analyses in silico).

Résultats

- 21 patients atteints de SHUa investigués à ce jour entre 1998 et 2018 (plusieurs cas additionnels à retrouver).
- Caractéristiques :
 - Tous de race blanche.
 - Sexe : 11 femmes (50%) et 10 hommes (50%).
 - Âge moyen au diagnostic : 18 à 81 ans (48,7 ans).
 - Valeur moyenne de LD à l'admission : 1075 (normal = 1).
 - Décompte plaquettaire : 83 476.
 - Hit possible : 85,7%



Score partant = 4

Analyses in silico ou évidences mineures = -1 à +1

Fréquence population Générale = -3 à +1

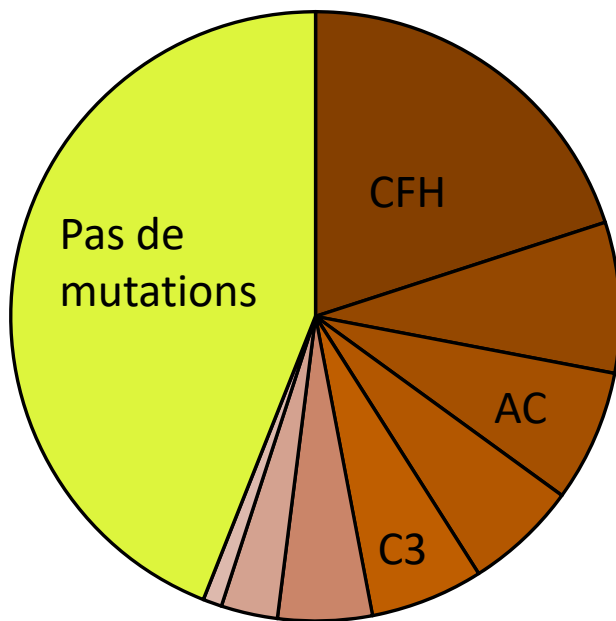
Études fonctionnelles = -1 à +1

Analyses de ségrégation = -2 à +3

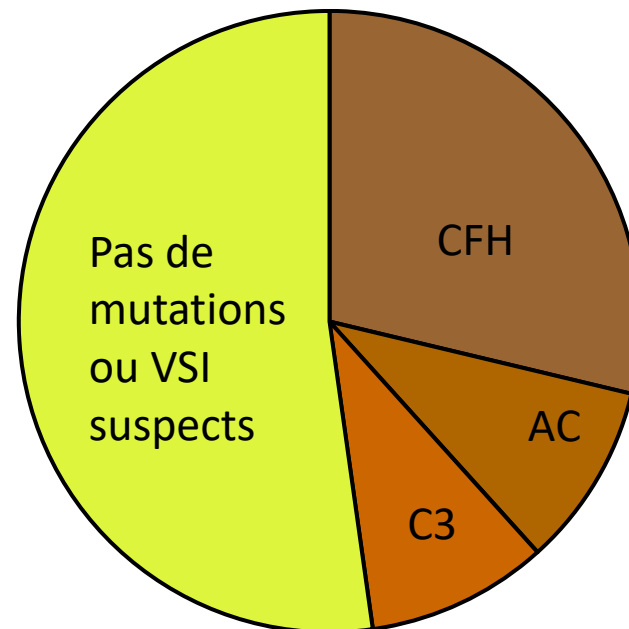
1 Bénin	2 Bénin probable	3 Bénin probable	4 VSI	5 suspecte	6 Patho- génique probable	7 Patho- génique
		Variante de signification indéterminée				

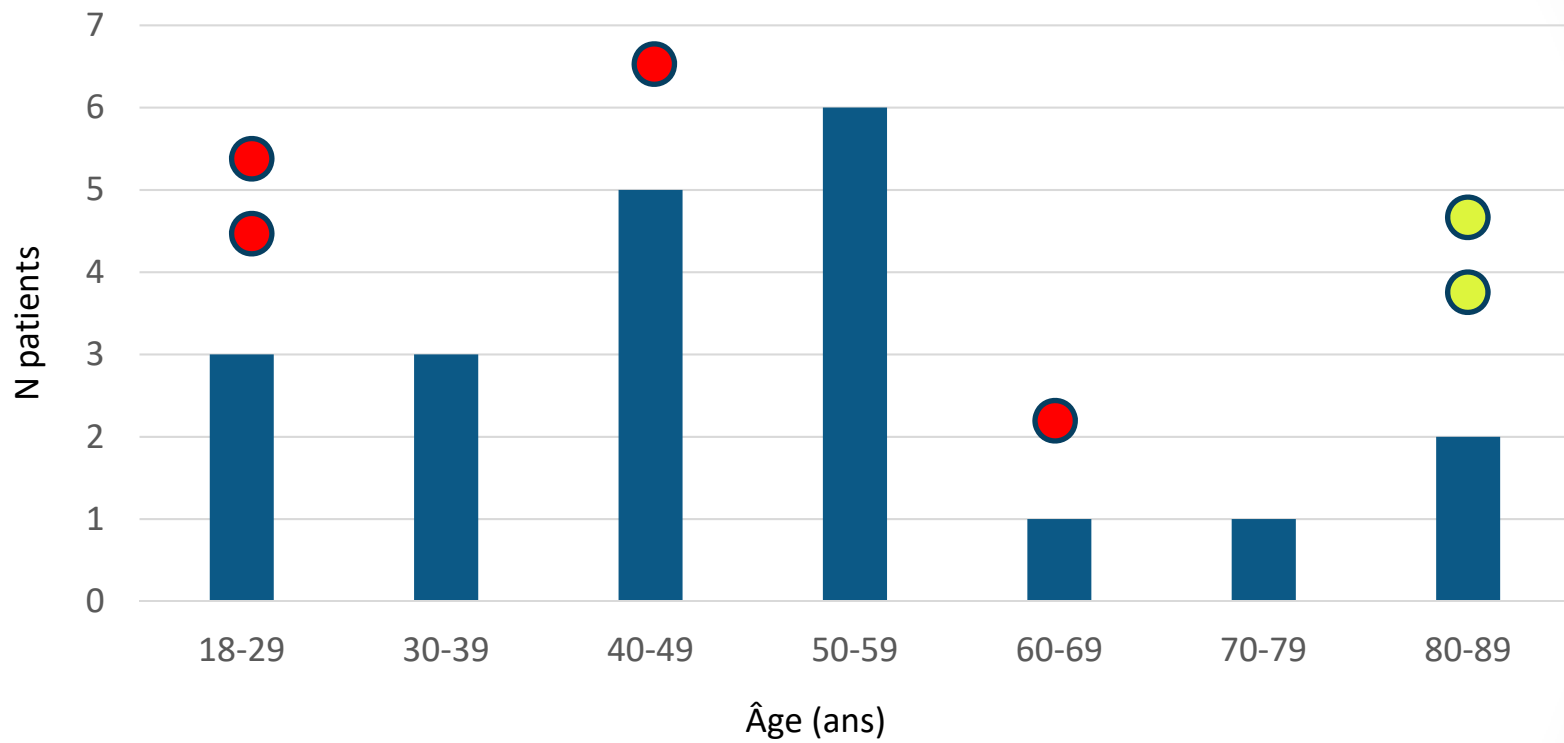
- 4 (19%) : mutations pathogéniques
 - CFH : p.Ser1191Leu : ♀, 25 ans, C.O., LDH 955, plaq. 44, créat. 508.
 - CFH : p.Ile221Val : ♂, 67 ans, STX2, LDH 2873, plaq. 36, créat. 512.
 - CFH : p.delE21 : ♀, 18 ans, idio, LDH 848, plaq. 100, créat. 374.
 - C3 : p.delE20-42 : ♂, 46 ans, greffe/CMV, LD 559, plaq. 73, créat. 187.
- 4 (19%) : mutations suspectes dans CFB, CFH, CFHR4 et DGKE.
- 3 (14.3%) : VSI dans ADAM19, CFI et PLG.
- 2 (9.5%) : anticorps anti-facteur H sans anomalies génétiques.

Historique



L'Hôtel-Dieu de Québec





Conclusion

- Jusqu'à maintenant, nos données concordent avec le Registre International
 - 39% de mutations pathogéniques identifiées plutôt que 56%
 - Série encore trop restreinte?
 - Population adulte?
 - 10% avec anticorps contre des protéines du complément
- Poursuite de l'investigation génétique des patients en cours et recrutement continu des nouveaux cas hospitalisés
- Analyses in vitro planifiées pour évaluer le dysfonctionnement protéique associé aux mutations suspectes et VSI identifiées