

# CONGRÈS d'FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

Hôpitaux  
Universitaires  
de Marseille | ap.  
hm



10-12  
MAI  
2023



## Utilisation d'un panel NGS de 24 gènes pour l'identification de variations rares associées à la MTEV

PIERRE SUCHON



# Introduction

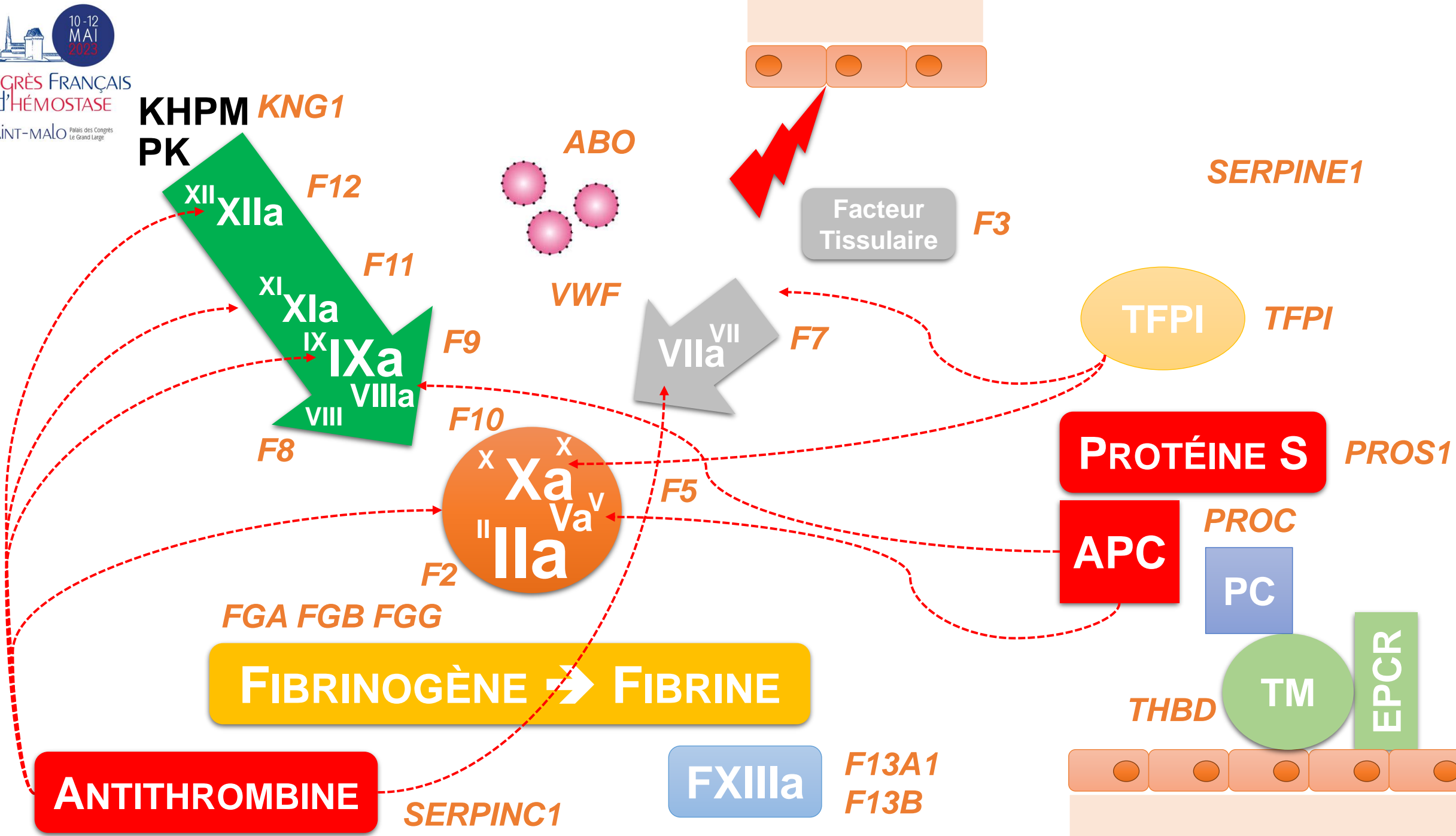
- **Héritabilité de la MTEV** estimée à 35%-60%
- Evaluée par la recherche de 5 anomalies
  - Déficiences en AT, PC, PS, FVL, mutation G20210A du gène de la prothrombine → 5%
- **GWAS** = outil puissant pour l'identification de variants fréquents à effet faible (maladies complexes) → intérêt limité en pratique clinique
- **Variants rares** et héritabilité manquante ?
- Démocratisation des outils de **séquençage haut débit**

# Objectif

- Identifier des variants rares potentiellement responsables d'épisodes de MTEV chez 139 patients <60 ans avec un bilan de thrombophilie négatif

# Matériels et méthodes

- **MTEV non provoquée** (TVP et/ou EP)
- **Bilan de thrombophilie négatif**
  - AT, PC, PS, FVL, prothrombine G20210A
  - Anticoagulant circulant lupique + anticorps anticardiolipine + anti-B2GP1
- NGS : **panel 24 gènes** (codant pour 20 protéines)
- QIAseq™ Targeted DNA panel kit + MiSeq Illumina
- Filtre : **MAF** (fréquence de l'allèle mineur) **<0,1%** dans la population générale (gnomAD v3)
- Classification des variants selon les **recommandations ACMG**



# Résultats

- **139 patients** inclus
  - 70 femmes (50,4%)
  - Age moyen au 1er épisode de MTEV = 35 ans
  - Antécédent familial de MTEV au 1er degré : n = 95 (68%)
- Profondeur moyenne = 492X
- **53 variations identifiées** chez 48 patients
  - Classe 4 : n = 18 (34%)
  - Classe 3 : n = 35 (66%)
- Variants majoritairement non synonymes
- **12 variants jamais rapportés**

# Résultats – AT / PC / PS

## Variations rares

Gène	Variation	Classe	Dosage plasm.	Rapporté
<i>SERPINC1</i>	p.E227K	3	82%	Oui
<i>SERPINC1</i>	p.L375V	3	120%	Non
<i>SERPINC1</i>	p.R294H	3	101%	Oui
<i>PROC</i>	p.P321L	3	96%	Oui
<i>PROS1</i>	p.C143F	3	65%	Oui
<i>PROS1</i>	p.P444L	3	68%	Oui
<i>PROS1</i>	p.G52D	3	109%	Non
<i>PROS1</i>	p.G95E	3	80%	Oui
<i>PROS1</i>	p.P76L	3	78%	Oui

# Résultats AT / PC / PS

## Variations récurrentes

Gène	Variation	Taux plasmatique
<i>SERPINC1</i>	Dublin (p.V30E)	107%
<i>SERPINC1</i>	Dublin (p.V30E)	91%
<i>SERPINC1</i>	Dublin (p.V30E)	101%
<i>SERPINC1</i>	Cambridge II (p.A416S)	97%
<i>SERPINC1</i>	Cambridge II (p.A416S)	96%
<i>PROS1</i>	Heerlen (p.S501P)	79%
<i>PROS1</i>	Heerlen (p.S501P)	95%
<i>PROS1</i>	Heerlen (p.S501P)	70%
<i>PROS1</i>	Heerlen (p.S501P)	61%
<i>PROS1</i>	Heerlen (p.S501P)	NC

MAF gnomAD v3  
 Dublin = 0,0017  
 Cambridge 2 = 0,0011  
 Heerlen = 0,0024



# Résultats – autres gènes

- **35 variations identifiées**
  - Classe 4 : n = 8 ; Classe 3 : n = 26 ; 1 facteur V Cambridge (p.R334T)
- 6 variations de classe 4 sur *F2*

Variation	FII	Rapporté	Type MTEV	Age MTEV	Récidive	ATCD familiaux
p.R541W	NC	Oui	TVP + EP	10	Oui	Oui
p.R541W	NC	Oui	TVP prox	56	Non	Oui
p.R425L	64%	Non	TVP prox	19	Oui	Oui
p.R425L	NC	Non	TVP + EP	21	Oui	Oui
p.P386T	NC	Oui	TVP + EP	30	Non	Oui
p.R596Q	65%	Oui	TVP + EP	14	Non	Oui

*p.R596Q = facteur II Belgrade*

NC = non connu

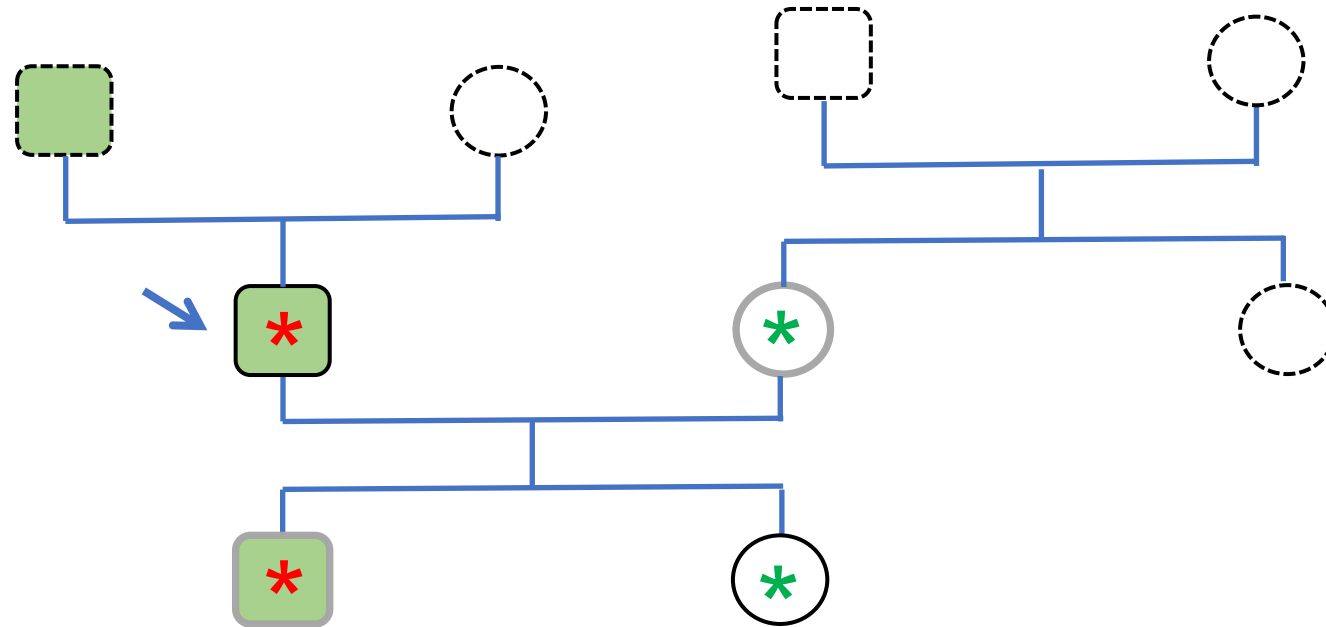
# Résultats

Tang, Front Genet 2020  
 Mulder, Haematologica 2020

TVP proximale provoquée à 50 ans  
 FII = NC

TVP proximale non provoquée à 56 ans  
 FII = NC (AVK)

TVP distale non provoquée à 29 ans  
 FII = 81%



Thrombose  
 Veineuse profonde

G20210A HTZ

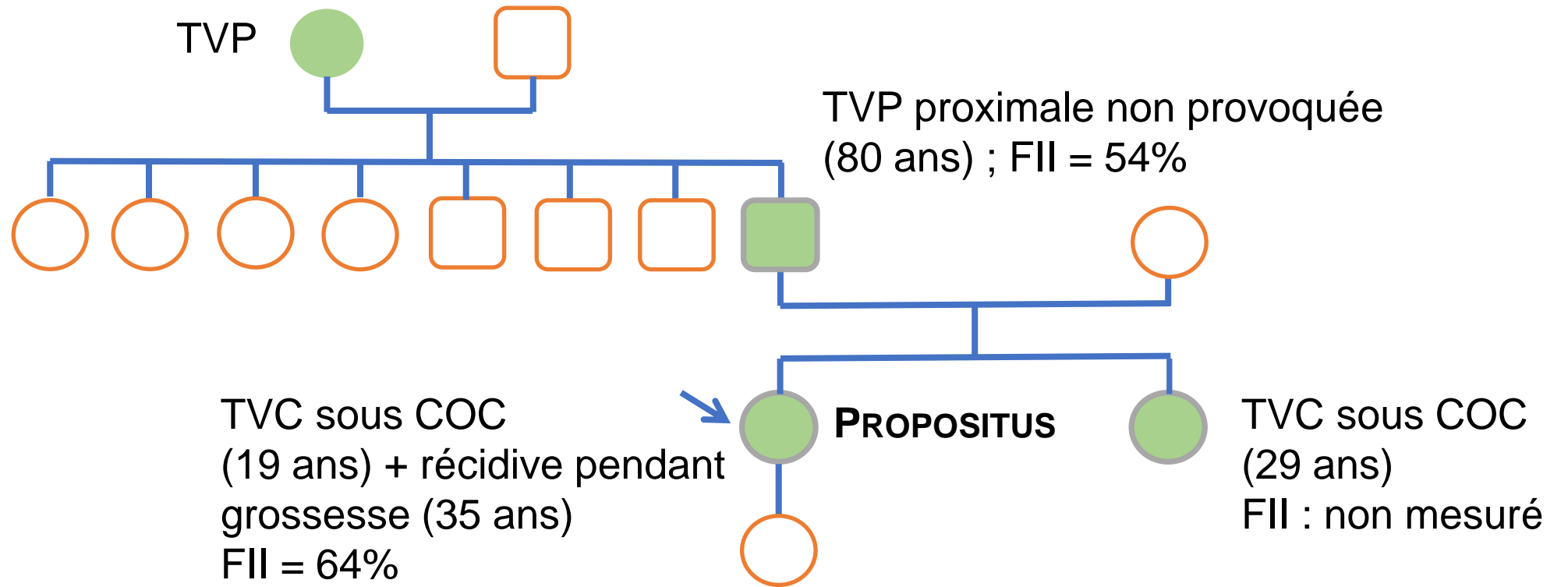
panel NGS

\* p.R541W HTZ

\* p.R541W non muté

# Résultats

## Variant de classe 4 (F2 p.R425L)



■ Thrombose veineuse profonde

○ p.R425L HTZ

➔ panel NGS

# Conclusion

- Taux élevé d'identification de variants rares chez des patients sélectionnés : **MTEV non provoquée** et **bilan de thrombophilie négatif** (14% classe 4)
- Prévalence élevée du variant **Heerlen** :  $MAF = 0,018$  vs  $0,0024$  dans la population générale (**x7**)
- Prévalence élevée du variant **Dublin** :  $MAF = 0,011$  vs  $0,0017$  dans la population générale (**x6**)
- **F2** : taux élevé de variants de classe 4

# Remerciements

## **C2VN ÉQUIPE 2**

Pierre-Emmanuel **MORANGE**

Marie-Christine **ALESSI**

Manal **IBRAHIM**

Clara **BERNARD**

## **SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE CHU TIMONE**

Marie-Christine **BARTHET**

Noémie **SAUT**

Enora **TOMEI**

Nathalie **HEZARD**

## **BORDEAUX POPULATION HEALTH CENTER, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

David-Alexandre **TREGOUET**

# Remerciements

**CHU BORDEAUX** Pr CONSTANS

**CHU ST ETIENNE** Dr DUVILLARD

**CHU LYON – HÔPITAL EDOUARD HERRIOT** Dr CATELLA

**CHRU MONTPELLIER** Dr HENNETON – Dr BIRON-ANDREANI

**CENTRE HOSPITALIER ANNECY GENEVOIS** Dr BLANC JOUVAN – Dr BONNEROT

**CHU NICE** Pr ROHRLICH

**CENTRE HOSPITALIER DE BICÊTRE** Dr LAVENU-BOMBLED

...

[pierre.suchon@ap-hm.fr](mailto:pierre.suchon@ap-hm.fr)