DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MALADIE

CÉCILE PAGAN
SERVICE DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

20/11/2026

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

www.chu-lyon.fr

LES ÉTAPES DU DIAGNOSTIC



Symptômes



Orientation du diagnostic : **biomarqueurs sanguins**

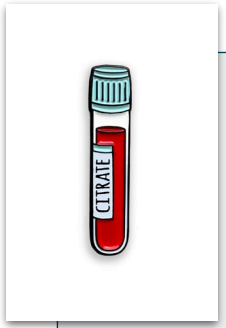


Confirmation du diagnostic: **étude des gènes *NPC1* et *NPC2***



ORIENTATION DU DIAGNOSTIC : LES BIOMARQUEURS SANGUINS

Symptômes → **biomarqueurs sanguins** → **étude des gènes *NPC1* et *NPC2***



2 catégories de biomarqueurs :

- Les oxystérols, dérivés du cholestérol
- La « PPCS » ou « lysosphingomyéline-509 », un lipide complexe



Dosages spécialisés :

2 laboratoires en France.



Concentration augmentée dans le sang des patients.

Premier indice biologique de la maladie.

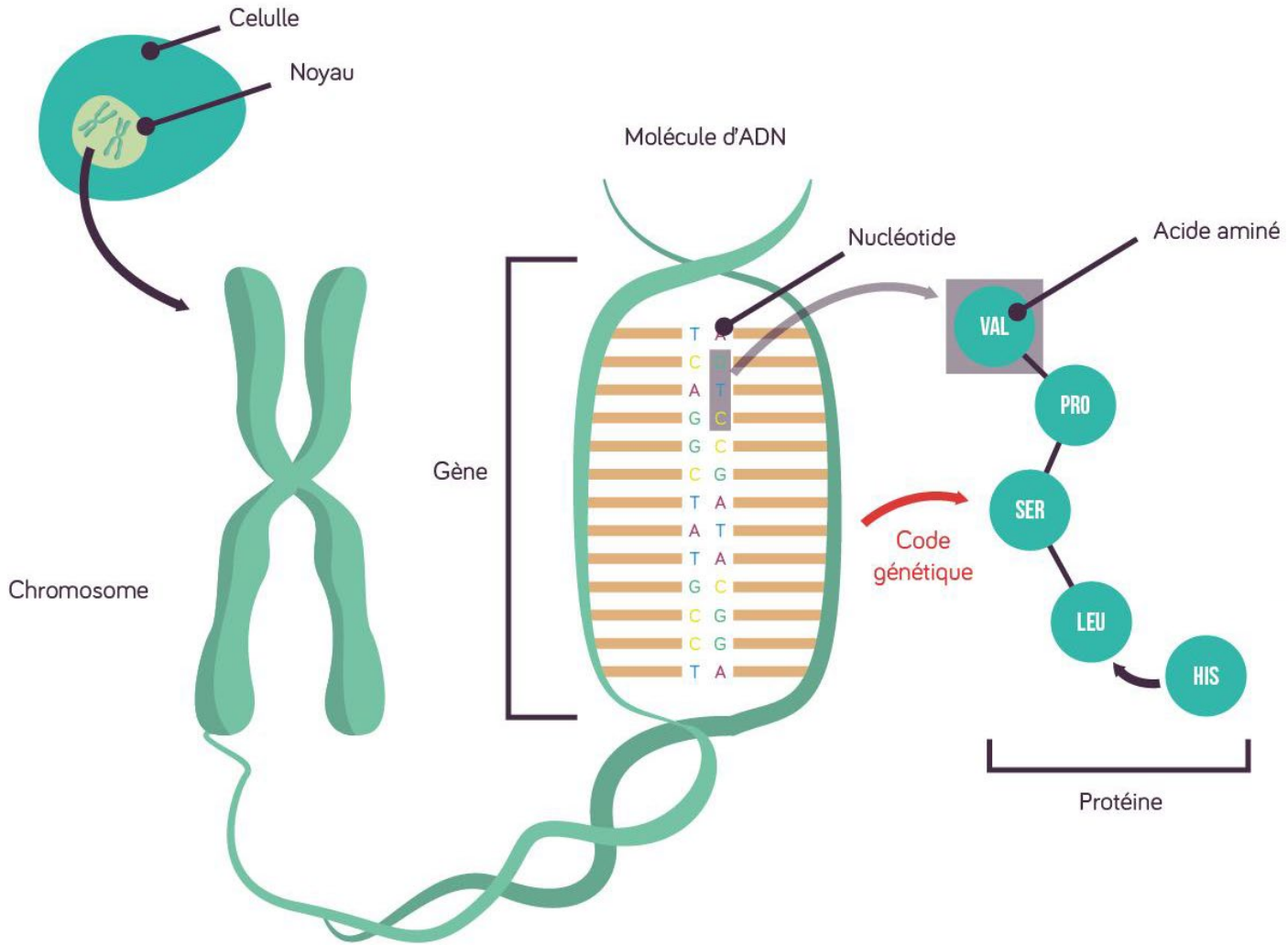


Peuvent être augmentés dans d'autres maladies ou à cause de certains médicaments.

Ne permettent pas à eux seuls de poser le diagnostic.



QUELQUES NOTIONS DE GÉNÉTIQUE : ADN, CHROMOSOMES, GÈNES, PROTÉINES

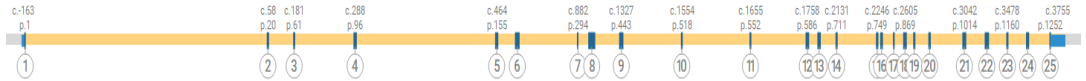


- Structure
- Synthèse, transformation, dégradation de molécules
- Transport de molécules
- Communication entre cellules ou entre organes
- …

https://www.schoolmouv.fr/cours/nature-chimique-des-proteines-et-relation-gene-proteine/



LES 2 GÈNES DE LA MALADIE



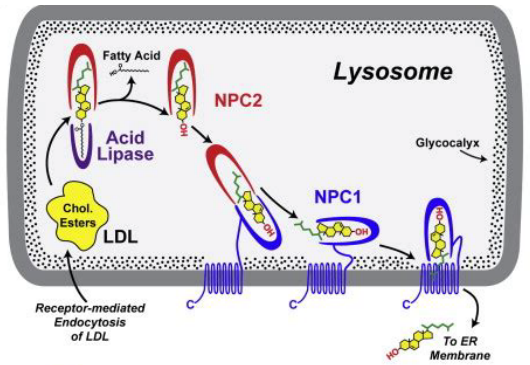
Chromosome 18

Gène *NPC1*

95% des patients



Protéine NPC1 (1278 acides aminés)

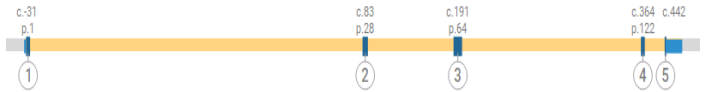


Transport du cholestérol à l'intérieur des cellules de l'organisme

Chromosome 14

Gène *NPC2*

5% des patients



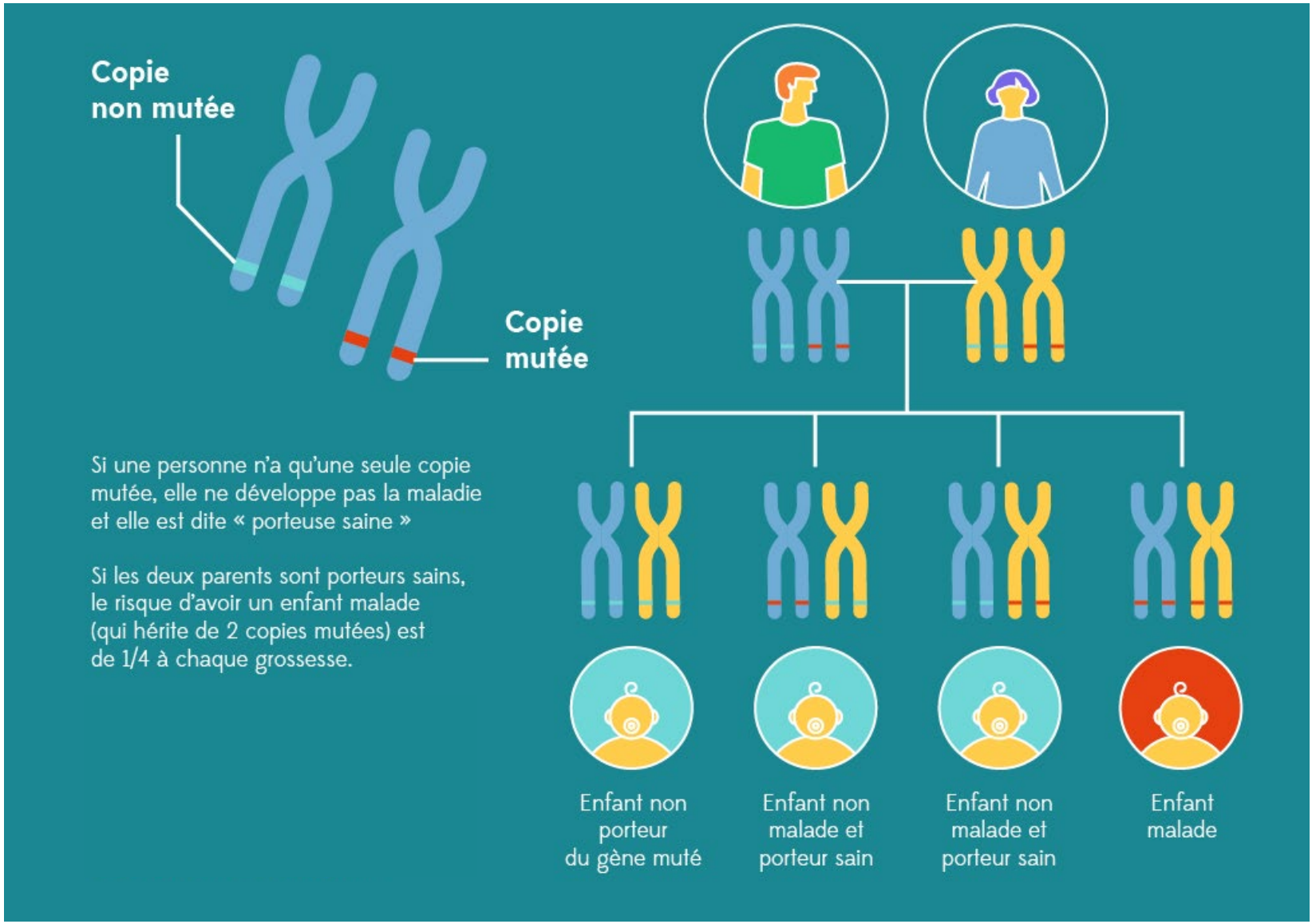
Protéine NPC2 (151 acides aminés)



Kwon et al, 2009.



LA TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE





LA DIVERSITÉ DU GÉNOME HUMAIN

génome complet d'une personne :
~3-4 millions de variations
par rapport à la « séquence de référence »

Variations qui changent
la structure d'une protéine
~2500

Variations rares (<0,5%)
150-400

1 à 6 + **~50**

Variants pathogènes (connus pour être responsables d'une maladie)

Variant de signification indéterminée

1000 genomes project, 2012

The average individual genome: a survey of nearly 1 million whole-genome sequences. Harrison et al, 2026.



LES 2 GÈNES DE LA MALADIE

Base de données ClinVar, 2026

Chromosome 18	**Gène *NPC1***	~550 variants pathogènes
		~700 variants de signification indéterminée
		~1300 variants bénins
Chromosome 14	**Gène *NPC2***	~60 variants pathogènes
		~70 variants de signification indéterminée
		~150 variants bénins

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON



CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC : L'ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Symptômes → **biomarqueurs sanguins** → **étude des gènes *NPC1* et *NPC2***

- **Prescription** dans le cadre d'une consultation médicale
  Consentement éclairé
- Prélèvement sanguin
- **Extraction d'ADN**
  Séquençage des gènes *NPC1* et *NPC2*
- **Interprétation des résultats** par un·e biologiste : variants pathogènes ?
- **Consultation médicale** avec explication des résultats

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

LES ÉTAPES DU DIAGNOSTIC



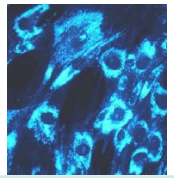
Symptômes



Orientation du diagnostic : **biomarqueurs sanguins**



Confirmation du diagnostic: **étude des gènes *NPC1* et *NPC2***



En cas d'interprétation difficile : test à la filipine sur biopsie de peau



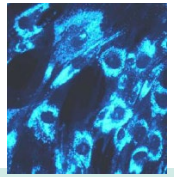
Symptômes



Etude génétique large d'emblée: grand panel de gènes, exome (tous les gènes), génome entier



biomarqueurs sanguins



En cas d'interprétation difficile : test à la filipine sur biopsie de peau

POINTS CLEFS



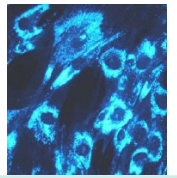
Symptômes



Orientation du diagnostic : **biomarqueurs sanguins**



Confirmation du diagnostic: **étude des gènes *NPC1* et *NPC2***



En cas d'interprétation difficile :
test à la filipine sur biopsie de peau

- **L'étude génétique** permet de proposer un **conseil génétique**.
- Dans certains cas, elle peut donner des indications sur la forme clinique attendue
- Elle peut être plus difficile à interpréter :
  - en cas de variant de signification indéterminée
  - pour certains variants non détectés par les techniques de séquençage classiques (~3% des cas)
- **Les données cliniques, les biomarqueurs et l'étude génétique sont complémentaires** pour poser le diagnostic.

MERCI

www.chu-lyon.fr

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON