Génétique médicale

Séquençage à haut débit

Dr méd. Dunja Niedrist
Institut für medizinische Genetik, Universität Zürich

Le développement technique fulgurant de la génétique médicale au cours de ces dernières années a conduit à la capacité, grâce au séquençage à haut débit de plusieurs gènes, de séquencer simultanément l'ensemble de l'exome, voire même l'ensemble du génome.

Introduction

Lorsque l'ensemble de l'exome (soit l'ensemble des parties du génome qui codent pour les protéines) ou du génome est exploré, l'exploitation bioinformatique et l'interprétation des données issues du séquençage à haut débit (HTS, «high-throughput sequencing») s'avèrent très délicates. Lors de l'analyse simultanée de plusieurs gènes, la probabilité de résultats non clairs s'accroît. Parallèlement, la probabilité d'identifier des modifications dans des gènes qui ne sont pas directement liées à la maladie (appelées découvertes fortuites) augmente elle aussi.

Séquençage à haut débit

Le HTS a fait son entrée dans la pratique clinique et peut être prise en charge par l'assurance de base de la caisse d'assurance maladie en tant que prestation diagnostique, à condition toutefois que l'analyse soit prescrite par un médecin spécialiste en médecine génétique si plus de 10 gènes doivent être étudiés.
Cette restriction imposée par le législateur est absolument sensée: dans le cas d'un médecin traitant prenant en charge un patient chez qui il suspecte une maladie héréditaire monogénique bien spécifique figurant sur la liste des analyses, il peut prescrire les analyses génétiques diagnostiques comme prestation obligatoire, dans la mesure où le résultat peut entrainer un impact sur la prise en charge de la personne concernée. Si le patient est atteint d'une maladie pouvant être transmise de manière hétérogène, c'est-à-dire dans laquelle des modifications au niveau de plusieurs gènes sont à envisager comme étant la cause de l'affection et doivent donc être recherchées en vue du diagnostic différentiel, l'analyse de plus de 10 gènes doit être prescrite par un médecin spécialiste en génétique médicale.

Dunja Niedrist

Exemples issus de la consultation

Dans la section suivante, vous trouverez quelques exemples issus de notre consultation qui montrent comment employer le HTS de manière concrète et pertinente. Il peut également s'avérer utile de proposer les nouvelles possibilités diagnostiques génétiques aux patients chez qui le médecin traitant n'a pas pu confirmer un diagnostic clinique avec les anciennes techniques diagnostiques de génotypage moléculaire.

Exemple de cas 1

Une analyse HTS est toujours pertinente chez un père de deux enfants soudainement décédé à l'âge de 40 ans lorsque la cause du décès identifiée est une rupture aortique. Lors d'une rupture aortique soudaine et inattendue, la famille se pose naturellement la question de la cause. Les deux enfants doivent-ils être régulièrement examinés par un cardiologue? A quelle fréquence? A partir de quel âge? La fratrie du père doit-elle se soumettre à des examens réguliers? Lesquels?
Dans cette famille, un HTS est à réaliser de la manière la plus efficace et la plus économique possible chez le patient index, soit le père décédé. La médecine légale collecte et préserve généralement de l'ADN du défunt pour aborder une telle problématique. Si une modification génétique provoquant une maladie, sur le gène TGFBR1 par exemple, peut être identifiée, les porteurs potentiels de mutations dans la famille peuvent être testés de manière ciblée et ceux-ci pourront bénéficier d'examens préventifs intensifs en cas de mutation avérée, tandis que les non-porteurs de mutations ne nécessiteront aucun contrôle ultérieur.

Exemple de cas 2

Lors de la survenue particulièrement précoce d'une maladie cancéreuse, lorsqu'un homme souffre d'un cancer du sein ou si plusieurs personnes de la même famille sont atteintes d'un cancer, une prédisposition familiale est à envisager au premier plan dans le diagnostic différentiel. Après une consultation génétique détaillée avec élaboration du génogramme sur trois générations au moins, l'examen clinique d'un patient index et la détermination du diagnostic exact de la tumeur primaire, son histologie et l'âge d'apparition chez les patients touchés, un diagnostic différentiel peut être établi avec l'aide des gènes candidats potentiels et une exploration

diagnostique ciblée par génétique moléculaire peut alors être mise en route. Le HTS permet de séquencer simultanément les gènes candidats. L'interprétation se fait ensuite de manière approfondie pour les gènes en question et, selon le questionnement, d'autres régions n'ayant pas été intégralement couvertes par le HTS sont également recontrôlées à l'aide d'une seconde méthode. Selon la méthode employée, le HTS ne permet pas toujours d'identifier l'absence de gros tronçons de gènes (délétions), ce qui peut également conduire à la maladie. Cette problématique doit donc en partie être investiguée dans une étape distincte ultérieure. Si ces possibilités de diagnostic génétique permettent d'identifier une modification génétique prédisposant à la formation d'une tumeur, les membres de la famille peuvent alors être conseillés de manière ciblée et soumis aux tests génétiques spécifiques. Chez les porteurs de mutations, le plan préventif peut être adapté en conséquence et intensifié, tandis que chez les non-porteurs de mutation le plan de dépistage habituel peut être suivi.

Si, par exemple, une femme de 48 ans, mère de deux jeunes filles adultes, souffre d'un cancer du sein, la question de pose de savoir si les examens de dépistage habituels suffiront pour ses filles. Dans la famille que nous avons reçue dans notre consultation, nous avons identifié chez la mère une modification génétique sur le gène BRCA1, source de maladie, et tester les filles afin de détecter la présence éventuelle de la mutation chez elles. Chez l'une des filles, la mutation a été mise en évidence, et nous avons discuté avec elle des bénéfices des examens de dépistage réguliers et plus fréquents dès le début de l'âge adulte. Nous avons pu rassurer l'autre fille, car elle peut s'abstenir de procéder aux examens préventifs à un jeune âge. En raison de la mise en évidence de la mutation du gène BRCA1, la mère a décidé de faire réaliser une mastectomie bilatérale ainsi qu'une salpingo-ovariectomie en vue de réduire les risques.

Ces brefs exemples visent à illustrer les accomplissements de ces derniers mois dans le domaine de la génétique médicale. Nous pouvons être confiants quant à la possibilité de poser un diagnostic précis chez un nombre croissant de familles et de patients grâce aux nouvelles techniques et ainsi mettre en œuvre les traitements nécessaires chez le patient index et chez les membres de sa famille de manière ciblée et, si besoin, prévoir des examens préventifs à un rythme plus soutenu ou au contraire déterminer si le patient peut s'en passer.

Pierres d'achoppement

Parallèlement, il convient de souligner certaines pierres d'achoppement qui peuvent se présenter avec ces nouvelles techniques.

Il est très peu recommandable pour les patients de commander ces tests génétiques sur Internet sans avoir reçu un conseil et un avis personnalisés. Bien souvent, il ne s'agit d'ailleurs pas de tests diagnostiques mais plutôt d'examens de polymorphisme non étayés scientifiquement. L'interprétation du résultat peut s'avérer difficile et les questions relatives aux aspects juridiques et à la qualité de l'analyse restent en suspens. Si toutefois une mutation génétique était mise en évidence, le patient concerné peut être désagréablement surpris, entre autres du fait des conséquences lorsqu'il souhaitera conclure un nouveau contrat d'assurance.

Les bases légales (LAGH [1]) ne sont pas prises en compte dans les tests sur Internet.

En tant que médecin prescripteur, vous pouvez demander au laboratoire ce qui a été recherché exactement et à quel niveau se situent les lacunes de cet examen (mind the gap!). Revérifiez et prescrivez des examens complémentaires si besoin.

Étant donné qu'à l'heure actuelle nous sommes loin de tout connaître à propos du génome humain, de nouveaux gènes et maladies seront identifiés dans les années à venir.

En l'an 2016, nous ne connaissons pas le nombre exact de gènes codant pour une protéine. Les estimations actuelles s'élèvent à environ 20 500 [2]. En l'an 2001, à l'époque de la première publication du génome humain, l'estimation s'élevait encore à 30 000–40 000 [3]. Pour pouvoir prescrire correctement une analyse génétique à titre diagnostique, il est donc nécessaire de disposer des dernières connaissances et d'un équipement adéquat.

Tous les centres hospitaliers universitaires et universités suisses, certains hôpitaux cantonaux et également certains laboratoires privés proposent des consultations de génétique [4]. Adressez-vous à celles-ci lorsque vous suspectez une maladie monogénique chez un de vos patients et laissez-les vous conseiller tant avant qu'après un test génétique spécifique, afin que le plus grand nombre de patients puissent bénéficier des nouvelles technologies.

Disclosure statement
L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Correspondance:
Dr méd. Dunja Niedrist
Institut für medizinische Genetik
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
Niedrist[at]medgen.uzh.ch

Références

1 Loi fédérale du 8 octobre 2004 sur l'analyse génétique humaine, en vigueur depuis le 1er avril 2007.
2 www.omim.org/statistics/entry.
3 International Human Genome Sequencing Consortium. Nature. 2001.
4 Adresses des centres de consultation génétique sont disponibles sur la page d'accueil du site Web de la Société suisse de génétique médicale: www.sgmg.ch.