

Enseignement de Formation Continue

Séance du vendredi 29 avril 2011

AVANCEES RECENTES EN GÉNÉTIQUE – ASPECTS PRATIQUES

Professeur Vincent BOURS – Service de Génétique – CHU Liège, Université de Liège

Introduction

A l'heure actuelle, en Belgique, les activités de génétique médicale sont régies par l'Arrêté Royal de 1987 qui définit 8 Centres de Génétique. Ces 8 Centres ont pour mission d'organiser le conseil génétique, de réaliser les tests génétiques et d'assurer une prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de maladies génétiques. A quelques exceptions rares introduites récemment dans la nomenclature, tout test génétique ne peut donc être réalisé que par un de ces 8 Centres et sur prescription d'un médecin généticien. En pratique, un médecin généticien contrôle chaque demande et s'assure du bien fondé de celle-ci.

Exploration des maladies génétiques

La génétique joue un rôle dans le déterminisme d'un grand nombre de pathologies humaines. Les maladies monogéniques, chromosomiques ou mitochondriales sont déterminées essentiellement par des facteurs génétiques tandis que les maladies complexes apparaissent sous l'effet combiné de facteurs génétiques de prédisposition et de facteurs d'environnement.

Les maladies monogéniques sont les maladies génétiques les mieux connues et elles sont dues à une anomalie au niveau d'un seul gène. Classiquement, elles sont subdivisées en fonction de leur mode de transmission héréditaire en maladies autosomiques récessives, maladies autosomiques dominantes et maladies récessives liées au chromosome X. La plupart de ces maladies sont rares voire exceptionnelles mais certaines d'entre elles sont relativement fréquentes dans notre population comme la mucoviscidose, l'hémochromatose héréditaire ou l'hypercholestérolémie familiale. La mucoviscidose constitue donc la maladie génétique sévère la plus fréquente dans les populations blanches et pour cette raison il est proposé de réaliser un dépistage systématique préconceptionnel des individus porteurs hétérozygotes afin de détecter les couples à risque d'avoir un enfant atteint de la maladie et de proposer à ces couples un diagnostic prénatal. Dans notre population, 1 individu sur 25 est porteur hétérozygote de la mucoviscidose et donc, même en l'absence de consanguinité, il existe un risque non négligeable que les deux membres d'un couple soient tous deux porteurs hétérozygotes. Le dépistage des porteurs hétérozygotes est donc recommandé notamment par diverses associations américaines et repose sur l'identification des mutations les plus fréquentes du gène responsable de la mucoviscidose chez les futurs parents soit de manière séquentielle soit simultanément. Certains gynécologues demandent systématiquement ce dépistage, ce qui permet effectivement une détection prénatale d'enfants atteints.

Récemment, l'exploration systématique de certains syndromes génétiques dont les causes sont multiples a connu une évolution et des progrès importants. C'est le cas par exemple de l'exploration du retard mental. Le retard mental est souvent d'origine génétique, les causes en sont multiples et l'exploration est dès lors difficile. Les parents posent systématiquement la question du risque de récurrence pour la fratrie. Récemment, à côté des explorations classiques par examen chromosomique et recherche de microdélétions connues, de nouvelles technologies sont apparues qui permettent d'explorer l'ensemble du génome des enfants atteints et de détecter soit des petites anomalies de structure du génome (microdélétion ou microduplication), soit par séquençage des mutations ponctuelles. Dans ce domaine, l'évolution technologique récente entraîne manifestement une amélioration très substantielle des résultats du diagnostic et donc un rendu informatif amélioré à la famille.

Les maladies complexes comprennent toutes les pathologies les plus fréquentes que nous rencontrons dans notre pratique médicale et leur survenue dépend, à côté de facteurs environnementaux connus, de facteurs génétiques de prédisposition. Au cours de ces dernières années, des progrès substantiels ont été réalisés dans l'identification de ces facteurs génétiques de prédisposition, ce qui permettrait à terme d'identifier des individus à risque et de leur proposer des méthodes de médecine préventive adaptées. Comme nous le verrons ci-dessous, la route est cependant encore longue avant l'utilisation médicale systématique de cette approche.

Avenir de la génétique : le rôle du séquençage du génome

Tous les journaux médicaux ou généraux parlent des avancées récentes dans le séquençage du génome humain et de ses applications à la médecine d'aujourd'hui et de demain. Le projet génome humain (human genome project) a permis d'obtenir en 2004 la première séquence complète du génome humain, après 15 ans de travail et 3 milliards de dollars de dépenses. Ces données ont permis une accélération très rapide de l'identification de gènes responsables des maladies génétiques et une première estimation de la diversité du génome humain. Ce projet est actuellement complété par le projet « 1000 génomes » qui a pour but de mieux préciser l'ensemble des variations génétiques au sein des populations humaines.

Ces variations génétiques sont essentiellement de deux types, à savoir les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP – single nucleotide polymorphism) et les variations de nombre de copies de gènes (CNV – copy number variations). Il nous est aujourd'hui possible d'étudier plusieurs centaines de milliers de variants génétiques en une seule expérience et d'associer certains variants à un risque accru de développer une maladie complexe. C'est ainsi que les gènes de prédisposition à ces maladies ont été identifiés au cours de ces dernières années. Cependant la situation est plus complexe que ce que nous pensions et en dépit d'un très grand nombre d'études, nous n'avons encore identifié qu'une très petite partie des facteurs génétiques transmissibles de prédisposition aux grandes maladies telles que les maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou autres.

La révolution technologique en cours indique cependant que l'avenir repose sur l'identification de ces variants par un séquençage du génome humain. En 2011, il est possible de séquencer un génome humain en quelques jours ou une semaine pour un coût de quelques milliers d'euros. D'ici quelques années, un génome complet humain pourra être séquencé pour mille dollars environ. De nombreuses sociétés se sont engouffrées dans cette révolution technologique et proposent déjà de générer des séquences génomiques personnelles mais l'interprétation de celles-ci reste quasiment impossible aujourd'hui faute d'une compréhension globale de tous les facteurs génétiques de prédisposition aux grandes maladies. Néanmoins les applications médicales de ces nouvelles techniques de séquençage du génome sont extrêmement importantes et certaines sont déjà d'actualité.

Nous pouvons relever :

- le séquençage de nombreux gènes dans les cellules cancéreuses afin d'identifier des mutations directement associées à la réponse aux nouveaux agents thérapeutiques anticancéreux (traitements ciblés)
- l'identification de toutes les mutations connues pour être responsables de maladies génétiques, chez un individu ou chez les deux membres d'un couple (définition des risques pour un couple, en particulier en cas de consanguinité)
- l'identification de facteurs liés à la réponse aux médicaments (pharmacogénétique) afin de prévenir des effets secondaires importants ou d'adapter les doses sur base de facteurs individuels.
- dans le futur, nous pourrions sans doute également définir un grand nombre de facteurs génétiques de prédisposition aux maladies complexes et ainsi proposer une attitude médicale préventive et personnalisée.

Ces nouveaux développements posent néanmoins de nombreuses questions notamment sur le plan économique (rapport coût/bénéfice de ces tests) mais surtout sur le plan éthique. Il conviendra d'être extrêmement prudent lors de la réalisation de ces tests mais surtout lors du rendu des résultats et de l'explication de ceux-ci ; une telle pratique ne peut certainement pas être envisagée sans la collaboration de médecins généticiens correctement formés.