

Interprétation des résultats issus du séquençage à haut débit pour les maladies génétiques

Mise en place d'une homogénéisation nationale en France

Svetlana Gorokhova¹, Cécile Rouzier²,
Cécile Acquaviva-Bourdain³,
Stéphanie Baert-Desurmont⁴, Sandrine Caputo⁵,
Nicolas Chatron⁶, Florence Coulet⁷,
Martine Doco-Fenzy⁸, Boris Keren⁹,
Cédric Le Marechal¹⁰, Gaël Nicolas⁴, Vincent
Procaccio¹¹, Pascale Richard¹², Pauline Romanet¹,
Sarah Snanoudj¹³, Jean Muller¹⁴, Martin Krahn^{*1},
Pascale Saugier-Weber^{*4}

Un travail collaboratif a été mené depuis 2017, sous l'égide du réseau NGS-Diag¹, afin de garantir une homogénéisation de l'interprétation des résultats d'analyses par séquençage d'ADN réalisées par les laboratoires impliqués dans le diagnostic de maladies génétiques sur l'ensemble du territoire français. À l'initiative des Filières de santé des maladies rares (FNMR) AnDDI-Rares (Anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares) et Filnemus (Maladies rares neuromusculaires), ce travail qui a fédéré les différentes FNMR impliquées dans le diagnostic génétique, l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), le Groupe génétique et cancer (GCC), l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), le réseau AchroPuce² et l'association BioInfoDiag³, a abouti à l'élaboration de la version actualisée des recommandations pour l'interprétation de variants génétiques découverts lors d'un diagnostic.



Voir les affiliations
à la page suivante
martin.krahn@ap-hm.fr
* Contribution égale

Ce document, intitulé « Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses par séquençage à haut débit », disponible sur le site de l'ANPGM et sur celui du réseau NGS-Diag⁴, est utilisé par la majorité des laboratoires français de diagnostic en génétique moléculaire. Nous présentons ici le contexte et l'intérêt de cette démarche nationale, à l'ère où le séquençage de génomes individuels à visée diagnostique est maintenant accessible, avec un retentissement toujours croissant sur le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients dans tous les champs de la médecine.

Vignette (© Servier Medical Art).

¹ Le réseau NGS Diagnostic a vocation à réunir l'ensemble des laboratoires français de génétique humaine (cytogénétique et génétique moléculaire) mettant en œuvre les approches de séquençage nouvelle génération (NGS) dans le cadre du diagnostic prénatal et post-natal (maladies rares, oncogénétique, etc.). <https://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic>.

² <https://acpa-achropuce.com>

³ <https://bioinfo-diag.fr/association/>

⁴ <https://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic/182-reseaux/ngs/354-recommandations-professionnelles-du-reseau-ngs-diag>



Les maladies génétiques sont dues à des altérations constitutionnelles de l'ADN. L'interprétation de ces altérations est un véritable défi puisque notre génome est composé de 3 milliards de nucléotides, avec l'information génétique structurée dans les quelques 20 000 gènes, ce qui ne représente que 1 à 2 % de notre génome, et qui sont la cible prioritaire des analyses à visée diagnostique. De fait, la majorité des séquences non codantes échappe à notre compréhension. Physiologiquement, une grande variabilité génétique existe entre individus. Ainsi, la séquence du génome de deux individus non apparentés de même sexe diffère en moyenne de 0,1 %, ce qui représente entre 3 et 5 millions de nucléotides.

Si la détection des variants nucléotidiques (ou en anglais SNV, pour *single nucleotide variant*) a bénéficié ces dernières années d'avancées technologiques considérables avec le déploiement du séquençage haut débit (en anglais, NGS pour *next generation sequencing*), leur interprétation dans un contexte médical donné est un exercice complexe aux conséquences considérables pour le patient et sa famille, et relève de la responsabilité d'un biologiste agréé pour la pratique des examens des caractéristiques génétiques d'une personne (article L. 1131-3 du Code de la santé publique). Le défi majeur du biologiste en charge de l'interprétation est donc de distinguer les variants dits « pathogènes » des variants non pathogènes qui résultent de la diversité physiologique entre individus et n'ont aucune incidence médicale. L'assignation d'un caractère pathogène à un variant détecté dans le cadre du diagnostic changera radicalement le parcours de vie de l'individu : elle conduira à donner un nom à une maladie chez un patient, à définir le risque de récurrence de la maladie dans la famille, à proposer, parfois, une surveillance ou un traitement spécifique. Ceci concerne essentiellement le cadre de la démarche diagnostique pour la maladie dont le patient est atteint, mais doit prendre aussi en compte la découverte de « données additionnelles », constituées par des variants pathogènes mais non en

lien avec la maladie pour laquelle l'analyse génétique est initialement réalisée [1] (→).

Le caractère pathogène d'un variant de l'ADN repose sur un faisceau d'arguments. Cela implique le recueil systématique d'informations relatives à ce variant (ce que l'on nomme « annotations ») : la nature du variant (faux-sens, non-sens, etc.), sa récurrence chez d'autres individus malades de la famille, ou, au contraire, son caractère *de novo*, sa prévalence dans la population générale, les prédictions de sa pathogénicité définies par différents algorithmes, et, bien sûr, la compatibilité de la variation génétique détectée avec le phénotype observé chez le patient. La compilation de ces informations est aujourd'hui en partie automatisée grâce à des logiciels spécifiques et à l'interfaçage avec des bases de données génomiques, mais toute interprétation nécessite le recours à l'expertise des biologistes pour conclure quant à la pathogénicité du variant, notamment à visée médicale. Selon ces informations, les variants sont classés en cinq classes : bénins (classe 1), probablement bénins (classe 2), signification incertaine (classe 3), probablement pathogènes (classe 4), pathogènes (classe 5). La formation des biologistes en charge de l'interprétation des variants nucléotidiques est donc capitale à l'heure de la considérable augmentation du nombre et du champ des analyses de génétique. L'homogénéité de l'interprétation des variants de séquence est également un objectif majeur. En effet, tout variant devrait être interprété de manière identique au sein d'un même laboratoire, mais aussi par deux laboratoires distincts.

(→) Voir le Repères de J. Amiel et al., m/s n° 4, avril 2024, page 377

Affiliations

¹APHM, CHU Timone, *Department of Medical Genetics*, Marseille, France ; Aix Marseille Univ, Inserm, U1251-MMG, *Marseille Medical Genetics*, Marseille, France.

²CHU de Nice, *Department of Medical Genetics, National Centre for Mitochondrial Diseases*, Nice, France ; and Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, IRCAN, Nice, France.

³Hospices Civils de Lyon, Service de biochimie et biologie moléculaire – Unité médicale maladies héréditaires du métabolisme, Bron, France.

⁴Univ Rouen Normandie, Normandie univ, Inserm U1245 ; CHU Rouen, *Department of Genetics*, Rouen, France.

⁵Institut Curie – Service de génétique, Paris, France.

⁶Hospices Civils de Lyon, Service de génétique, Bron, France.

⁷Département de génétique médicale – UF d'onco-angiogénétique et génomique des tumeurs solides AP-HP, Sorbonne Université – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁸CHU de Nantes, Service de génétique, Pôle de biologie, Nantes, France.

⁹Département de génétique médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France ; Sorbonne Université, Paris France.

¹⁰CHU Brest, Laboratoire de génétique moléculaire, Brest, France.

¹¹CHU Angers, Service de génétique, Angers, France.

¹²APHP, Unité fonctionnelle de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire, Service de biochimie métabolique, Paris, France.

¹³CHU de Rouen, Laboratoire de biochimie métabolique, Rouen, France.

¹⁴Laboratoires de diagnostic génétique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ; Laboratoire de génétique médicale, UMR_S Inserm U1112, Institut de génétique médicale d'Alsace (IGMA), Faculté de médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

Pour standardiser l'interprétation des variants nucléotidiques, dès 2015, l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) et l'*Association for Molecular Pathology* (AMP) ont émis des recommandations afin d'homogénéiser les résultats obtenus dans les différents laboratoires. En 2018, sous l'égide d'un groupe de travail au sein du réseau NGS-Diag, des recommandations françaises ont été établies. Une version actualisée a été émise en 2021. Ces recommandations nationales ont été validées par l'ensemble des sociétés savantes regroupées dans la Fédération française de génétique humaine (FFGH).

Dans l'objectif de la poursuite d'une diffusion de ces recommandations nationales à la communauté médicale et scientifique francophone, nous invitons, par le truchement de la revue *médecine/sciences*, les biologistes impliqués dans l'interprétation des variants à se référer aux versions intégrales des recommandations nationales pour l'homogénéisation de l'interprétation des résultats issus du séquençage à haut débit pour les maladies génétiques.

Ces recommandations, accessibles sur le site de la FFGH⁴, sont d'ores et déjà utilisées dans les laboratoires hospitaliers qui réalisent des diagnostics génétiques en France, de même que dans les laboratoires

multisites participant au Plan France Médecine Génomique 2025⁵. ♦

Interpretation of results from high-throughput sequencing for genetic diseases: implementation of national homogenization in France

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Amiel J, Héron D, Isidor B. Séquençage de l'exome ou du génome et données additionnelles - Quels enjeux pour la génétique médicale ? *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 377-80.

⁵ <https://pfmg2025.aviesan.fr>

TIRÉS À PART

M. Krahn

