

Éditorial

Séquençage de nouvelle génération en génétique médicale

Du génotype au phénotype, un défi majeur

Dominique Stoppa-Lyonnet, Claude Houdayer

> Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est une révolution technologique qui a un retentissement majeur sur la connaissance de la variabilité, non seulement celle du génome, mais aussi celle du transcriptome, et sur l'appréhension de l'hétérogénéité des maladies génétiques mendéliennes [1-3]. L'accès en une session à des centaines de gigabases permet de séquencer : le génome complet d'une personne ; l'exome d'une dizaine ; ou encore la séquence d'un ensemble de gènes impliqués dans une maladie génétique hétérogène chez une centaine. Le NGS va ainsi augmenter considérablement les capacités d'analyse des laboratoires de génétique médicale. Il va autoriser pour des maladies fréquentes l'exploration clinique de nouveaux gènes, siège de mutations rares et dont la contribution génétique est faible. Le NGS va permettre d'élargir les indications de tests génétiques. À titre d'exemple, les indications familiales actuelles des tests de prédisposition aux cancers du sein *via* l'analyse *in extenso* des gènes *BRCA1/2* ont une sensibilité de 64 % ; en d'autres termes, 36 % des femmes ayant une mutation *BRCA1/2* sont en dehors de ces indications [4]. Le NGS va aussi permettre de rassurer un couple s'interrogeant sur le risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive grave et rare, lorsque l'un des membres du couple est porteur d'une mutation mono-allélique, alors qu'aujourd'hui le séquençage du gène en cause chez le conjoint n'est pas réalisé ; l'argument est la fréquence faible des porteurs dans la population générale et, par là, le risque faible d'avoir un enfant atteint (risque de 1/600 si la fréquence de la maladie est de 1/90 000 et la fréquence des porteurs dans la population de 1/150). Enfin, l'une des applications majeures attendues du NGS sera l'identification de mutations tumorales pouvant constituer des cibles thérapeutiques chez un patient donné. Le NGS devrait en effet avoir raison de la complexité de la génomique tumorale (mutations ponctuelles, délétions, amplifications de régions chromosomiques, translocations) [5, 6].

On peut pressentir que, très rapidement, le séquençage de l'exome, voire de l'ensemble du génome, va être techniquement plus simple et moins coûteux que

la sélection et l'analyse à façon de quelques gènes. Aura-t-on une lecture sélective des seuls gènes en lien avec la maladie étudiée ou, au contraire, aura-t-on une lecture exhaustive des séquences générées ? Voudrions-nous « tout voir », identifier des données fortuites (incidentes), sans lien avec la maladie étudiée ? N'est-ce pas déjà ce qui est proposé dans la période préconceptionnelle, avec la détection de mutations des gènes de près de 500 maladies récessives [7] ? N'allons-nous pas vers une généralisation de l'analyse de nos génomes, vers un *check-up* de notre *make-up* génétique ? Pourquoi pas ? La question qui doit rester cependant centrale, avant d'ouvrir le champ des questions éthiques posées par l'accès à ce savoir génétique encombrant, est précisément : de quel savoir parlons-nous ?

Avant l'avènement du NGS, les études génétiques classiques se fondaient sur des histoires personnelles, familiales particulières, en quête d'un génotype : les mutations d'un gène choisi qui pourraient expliquer, au moins partiellement, le phénotype observé. On sait cependant que les maladies mendéliennes ne sont plus si mendéliennes que cela, leurs phénotypes étant influencés par des facteurs modificateurs, génétiques et non génétiques - environnementaux. On va pas à pas du phénotype au génotype, randonnée fatigante, parfois même épuisante, notamment pour les patients. Sans connaissance exhaustive des facteurs modificateurs, les gènes majeurs des maladies mendéliennes constituent aujourd'hui l'essentiel des tests génétiques chez les apparentés. L'histoire familiale résume alors un ensemble de facteurs modificateurs qui ont plus de chance d'être présents chez les apparentés testés. Désormais, le NGS nous invite, dans le domaine de la génétique médicale, à avoir une démarche inverse : d'un génotype à un phénotype, d'un génotype à la prédiction d'une maladie. La réponse est plus complexe, les risques d'erreurs de prédiction sont plus élevés du fait précisément de l'absence de point d'appel.

Le généticien est déjà confronté, lors de l'analyse de ses gènes préférés, aux difficultés d'interprétation de



la signification biologique et clinique de variants nucléotidiques (*unclassified variants* ou UV), lorsqu'ils ne conduisent pas à l'introduction d'un codon stop ou à toute autre mutation clairement délétère. Le NGS va donner plus d'acuité à cette confrontation, en permettant d'identifier un grand nombre d'UV dans des gènes pour lesquels il n'y a, de plus, pas ou peu d'expertise. Des études complémentaires seront nécessaires si l'on veut savoir de quoi l'on parle : analyses de transcrits, tests fonctionnels, études épidémiologiques, voire développement de modèles animaux. De nouveaux gènes associés à une maladie vont être identifiés, mais quelle est la pénétrance de leur mutation, en particulier en l'absence d'histoire familiale ? Cela est particulièrement préoccupant pour les maladies à révélation tardive : quels risques de cancer du sein associés aux mutations *PALB2*, *RAD51C* ? Quels facteurs modificateurs, génétiques et environnementaux ? Des études d'épidémiologie génétique, d'emblée internationales pour des gènes rarement mutés, vont être indispensables.

L'intégration de ces tests dans la pratique médicale devra donc être réfléchi ; en d'autres termes, au-delà de leur validation scientifique, la démonstration de leur utilité clinique sera nécessaire. La création par la communauté scientifique et médicale internationale de banques de données génotype-phénotype de qualité est un enjeu majeur. Citons, à titre d'exemple, le projet *human genome variome*¹, les efforts d'Eurogentest avec la publication de « *Clinical utility gene cards*² » par l'*European Journal of Human Genetics* et le grand projet d'épidémiologie génétique anglais HuGENet : *human genome epidemiology network*³. En tenant pour acquises la création et l'excellente qualité de ces banques de données communautaires, on devrait être plus précis quant à la pénétrance de telle ou telle mutation de maladies mendéliennes, à leur variabilité d'expression aussi, et être capables de développer des mesures de prévention et de soin adaptées. Le chemin reste encore long pour les maladies multigéniques et multifactorielles.

On n'aura pas oublié en route les problèmes éthiques suscités par la connaissance de notre génome. La valeur éthique centrale, qui régit la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe, dite convention d'Oviedo, est la dignité des personnes, dignité fondée sur le respect de leur identité et de leur intégrité. Les corollaires de ces valeurs sont : l'offre de tests de qualité, tant dans leur réalisation technique que dans leur interprétation – et cette interprétation, comme on l'a vu, est centrale –, une information claire et loyale, l'autonomie de la personne dans son choix de réaliser ou non une étude génétique, ainsi que l'absence de stigmatisation et de discrimination liées aux résultats des tests.

Leur confidentialité est un garde-fou majeur des risques de stigmatisation et de discrimination.

Bertrand Jordan aide beaucoup le lecteur de *médecine/sciences* en l'accompagnant depuis fin 2008 dans les arcanes du NGS. Ses trois dernières *Chroniques génomiques* sont consacrées aux applications cliniques du NGS, non pas tant à leur présentation exhaustive, mais plutôt à une réflexion sur leurs qualités requises, leurs limites et les problèmes éthiques qu'elles soulèvent [6, 8, 9]. C'est un exercice difficile que de trouver un équilibre entre les extrêmes d'un enthousiasme débordant chargé de promesses parfois prométhéennes et irréalistes et un pessimisme noir dénonçant tout savoir. Bertrand Jordan a choisi la voie de l'objectivité, n'ayant de cesse de nous faire comprendre les limites et les apports attendus du NGS, et sans jamais décourager son lecteur. ♦

New generation sequencing in medical genetics

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Stanislas Lyonnet pour sa relecture du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Li M, Wang IX, Li Y, et al. Widespread RNA and DNA sequence differences in the human transcriptome. *Science* 2011 ; 333 : 53-8.
2. McClellan J, King MC. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* 2010 ; 141 : 210-7.
3. Jordan B. Remise en cause du « dogme central ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 900-2.
4. Bonaïti B, Alarcon F, Bonadona V, et al. Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire associé à *BRCA1/2*. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 779-95.
5. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 340-50.
6. Jordan B. L'insoutenable complexité des cancers. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 781-6.
7. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 2011 ; 3 : 65ra64.
8. Jordan B. Séquençage de nouvelle génération : déjà en clinique ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 1127-30.
9. Jordan B. Les points critiques du séquençage clinique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 109-11.



D. Stoppa-Lyonnet^{1,2,3}
C. Houdayer^{1,2}

¹ Institut Curie, département de biologie des tumeurs,
Paris, France ;

² université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité ;

³ Institut Curie, Inserm U830, 26, rue d'Ulm,
75005 Paris, France.

dominique.stoppa-lyonnet@curie.net

¹ <http://www.humanvariomeproject.org>

² <http://www.eurogentest.org> et http://www.nature.com/ejhg/archive/categ_genecard_012011.html

³ <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/>