

## Mises au point interactives – Dépistages



**A. FABRE**  
Service de pédiatrie  
multidisciplinaire,  
Hôpital Timone Enfant,  
MARSEILLE,  
Marseille Medical  
Genetics, UMRS1251,  
Aix-Marseille Université.

**S**upport de l'hérédité, l'ADN humain est constitué de 3,2 milliards de paires de bases. Cependant, seul 1 % correspond à des séquences codantes, c'est-à-dire transcrites en ARN messager puis traduites en protéines. Avec un peu plus de 20 000 gènes codant pour des protéines, l'être humain se situe entre la vigne (environ 30 000 gènes) et le poulet (environ 16 000 gènes). La complexité des organismes relève donc à la fois des isoformes (différents types de protéines à partir d'une même séquence) et des séquences régulatrices qui contrôlent l'expression des gènes.

### Séquençage et analyse de l'ADN

L'analyse de l'ADN est possible à différents niveaux. D'une part, il est possible d'étudier les chromosomes : globalement puis de manière de plus en plus précise (caryotype dans les années 1950, puis sondes et enfin puces à ADN depuis les années 2000). D'autre part, il est possible d'étudier les gènes. Les gènes ont pu être séquencés depuis la fin des années 1970 par la méthode Sanger (du nom de son inventeur Frederick Sanger, prix Nobel en 1980) et depuis les années 2000 par les techniques de séquençage de nouvelle génération ou haut débit. Ces techniques permettent de séquencer un ensemble de gènes, tous les gènes (dans ce cas généralement appelé "exome"), voire tout le génome d'un individu, pour un prix d'un millier d'euros. La principale difficulté est l'interprétation des variants. En effet, à l'issue d'un séquençage, il est obtenu un ensemble de variations de séquences. Il est estimé qu'un indi-

## Nouveaux outils en génétique : quel intérêt pour le dépistage ?

vidu a en moyenne 3 000 000 de variants dont 80 *de novo* (non présents chez les parents) et 100 variants prédits comme étant pathogènes.

Si ces chiffres peuvent donner le vertige, il faut également noter que seules les parties codantes peuvent être analysées de manière facile. En effet, grâce au code génétique (c'est-à-dire la correspondance entre un triplet de nucléotides et un acide aminé), on peut extrapoler l'effet d'une mutation sur une protéine. Cela n'est pas possible pour les régions non codantes.

En parallèle, il existe des critères de qualité stricts permettant de juger ces résultats : la couverture (qui est le pourcentage de séquences réellement analysées, et ce pour une profondeur donnée) et la profondeur de lecture (qui est le nombre de fois qu'une base a été analysée). Pour un exome médical, il est estimé qu'il faut au minimum une profondeur de 20 (une base est analysée 20 fois) car le séquençage en lui-même induit la création d'artefacts qui peuvent être confondus avec des variations potentiellement pathogènes. De même, des critères stricts permettent de classer les variants dans les 5 catégories de l'*American College of Medical Genetics* (de 1 bénin à 5 pathogène). Cependant, la majorité de ces variants sont de classe 3, soit de significativité inconnue.

En dépit de ces limites, les techniques de séquençage haut débit sont créditées d'un taux de succès aux alentours de 30 % en cas de suspicion de maladie génétique, c'est-à-dire qu'un variant pathogène responsable du tableau clinique est détecté dans 30 % des cas. Ces techniques ont également permis de découvrir que, contrairement au principe du rasoir d'Ockham, entre 3 et

10 % des patients présentent 2 maladies génétiques responsables d'un phénotype parfois complexe.

### Application de ces techniques au dépistage des nouveau-nés et questions posées

L'avènement de ces techniques et la baisse continue de leur coût ont rapidement conduit à l'idée de les appliquer au dépistage des nouveau-nés, comme énoncé dès 2009 par Francis Collins, directeur des *National Institutes of Health* (NIH). Cependant, il y a loin de la coupe aux lèvres. Si l'interprétation d'un exome (et *a fortiori* d'un génome) est déjà complexe dans le cas de maladies mendéliennes suspectées, cela l'est encore plus en cas de dépistage. Deux questions principales se posent : l'une d'ordre technique et la seconde d'ordre social et éthique.

La première question est de savoir ce qui doit être analysé :

- les variants pathogènes responsables de maladies à début pédiatrique, comme par exemple les variants de *CFTR* responsables de la mucoviscidose ?
- les variants à risque de maladie à l'âge adulte, comme par exemple ceux de *BRCA1* fortement associés au risque de développement d'un cancer du sein ?
- les variants avec des effets pharmacogénétiques, comme par exemple ceux de la *TPMT* et l'azathioprine ?
- les variants pathogènes mais à l'état hétérozygote pour lesquels l'individu est porteur sans être malade, comme par exemple p.Glu6Val du gène *HBB* responsable de la drépanocytose ?
- les variants facteurs de risque, comme par exemple l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E associé au risque de maladie d'Alzheimer ?

La deuxième question concerne les choix éthiques et sociétaux :

– comment prendre en charge le risque psychologique ?

– comment conserver les données et s’assurer de l’absence de détournement de leur but ?

– enfin, les lois mendéliennes de la génétique font que séquencer un individu donne des informations sur ses parents. Comment faire avec ces informations ?

Des études ont essayé d’évaluer l’utilisation du séquençage au dépistage. L’une d’elle, BabySeq (NCT02422511) au Texas, devait évaluer le séquençage sur 240 nouveau-nés “sains” et 240 nouveau-nés en soins intensifs, avec réalisation d’un exome et étude sur un panel restreint de 954 gènes. Une analyse intermédiaire de 127 nouveau-nés sains a retrouvé des variants suspects d’être pathogènes chez 10 (7,8 %). Cependant, 8 étaient associés à une pénétrance modérée et 1 était un variant de *BRCA2* qui était à risque à l’âge adulte. Par ailleurs, 88 % des enfants étaient porteurs de variants pathogènes de maladies récessives à l’état hétérozygote. Pour 5 enfants, une analyse sur indication a été réalisée (dans ce cas restreint à une liste supplémentaire de gènes associés à des pathologies) mais n’a pas retrouvé de variant pathogène.

Une autre étude, NC NEXUS (NCT02826694) en Caroline du Nord, a comparé le séquençage haut débit de type exome au dépistage classique. Sur les 17 enfants avec une maladie métabolique, le diagnostic a pu être confirmé par séquençage pour 15 mais n’a pas permis de conclure pour 2 patients (un ayant une leucinoïse et un ayant un déficit du cycle de l’urée). Sur 28 enfants avec une surdité, le diagnostic aurait pu être réalisé par séquençage pour seulement 7 patients. Les auteurs de cette étude concluent qu’il était peu probable qu’à moyen terme, le séquençage génomique puisse remplacer le dépistage actuel fondé sur des mesures biochimiques ou des tests auditifs.

### ■ Conclusion

Au total, les techniques de séquençage de nouvelle génération sont des outils très performants mais complexes dans leur interprétation. Il est peu probable qu’ils puissent à court terme remplacer les techniques classiques de dépistage. Et concernant les nouveau-nés “sains”, leur utilisation en dépistage soulève de nombreuses questions pratiques, éthiques et sociétales. Leur impact sur la prise en charge des enfants ne semble pas pour l’instant justifier leur utilisation.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- CEYHAN-BIRSOY O, MURRY JB, MACHINI K *et al.*; BabySeq Project Team. Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet*, 2019;104:76-93.
- FARWELL KD, SHAHMIRZADI L, EL-KHECHEN D *et al.* Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with diagnosed genetic conditions. *Genet Med*, 2015;17:578-586.
- JOHNSTON J, LANTOS JD, GOLDENBERG A *et al.*; members of the NSIGHT Ethics and Policy Advisory Board. Sequencing newborns: a call for nuanced use of genomic technologies. *Hastings Cent Rep*, 2018;48:S2-S6.
- LACOSTE C, FABRE A, PÉCHEUX C *et al.* Le séquençage d’ADN à haut débit en pratique clinique. *Arch Pediatr*, 2017;24:373-383.
- RICHARDS S, AZIZ N, BALE S *et al.*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015;17:405-424.
- ROMAN TS, CROWLEY SB, ROCHE MI *et al.* Genomic sequencing for newborn screening: Results of the NC NEXUS Project. *Am J Hum Genet*, 2020;107:596-611.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.