

Highlight: Génétique médicale

Évolution du conseil génétique à l'ère des omiques

La médecine génétique est devenue une médecine personnalisée pour les personnes en quête de conseils, les patientes et patients ainsi que leurs familles, ce qui nécessite des conseils de plus en plus individualisés, mais aussi de plus en plus complexes. Ci-après, une sélection d'aspects de plus en plus importants et actuels du conseil génétique ainsi que quelques bases légales sont présentées.

Prof. Dr méd. Isabel Filges

Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel

Contexte

Le conseil génétique a été défini pour la première fois en 1975 par l'«American Society of Human Genetics» (ASHG) [1]. Selon cette définition, le conseil génétique fournit des informations scientifiques et médicales précises et actuelles, tout en tenant compte des antécédents médicaux personnels, des antécédents familiaux et de la dimension psychosociale individuelle. Il englobe également le soutien aux patientes et patients ou aux personnes en quête de conseils lors de la transmission d'informations génétiques à d'autres membres de la famille [1]. Les contenus d'un conseil génétique s'appuient sur trois piliers tout à fait fondamentaux: 1. une composante diagnostique, sans laquelle tout conseil a une base incertaine, 2. une évaluation des risques, qui peut être simple dans certaines situations et complexe dans d'autres, et 3. un rôle de soutien, qui garantit que les personnes qui demandent conseil ou les patientes et patients peuvent profiter du conseil et des différentes possibilités thérapeutiques et préventives disponibles [2]. Ces principes fondamentaux n'ont pas changé jusqu'à aujourd'hui, mais la complexité et les exigences en matière de contenu ont augmenté de manière significative, particulièrement au cours de la dernière décennie.

Concepts et évolution du conseil génétique

Dans les pays anglo-saxons, le conseil génétique est traditionnellement interprété au sens strict, comme un processus de communication reconnu. Il aide une personne à comprendre les implications médicales, psychologiques et familiales des facteurs génétiques d'une maladie et à s'y adapter [3]. En revanche, dans les pays germanophones, le conseil génétique comprend avant tout des considérations diagnostiques cliniques, l'examen clinique, les diagnostics différentiels, la pose de l'indication d'analyses génétiques et génomiques, l'interprétation des résultats par rapport à la problématique clinique, etc. L'impact sur les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et préventives n'est pas seulement important pour l'individu en question, mais aussi pour les descendants et les autres apparentés de différentes générations. Ces stratégies peuvent concerner de diverses manières le développement du fœtus, les enfants et les adolescents, ainsi que les adultes de tous âges.

Les principes d'une médecine prédictive, personnalisée, préventive et participative (4P) sont une réalité depuis les débuts du conseil génétique. Ils doivent être pris en compte dans la qualité des informations fournies, le respect de l'autonomie de l'individu et la non-directivité.

Au cours des dernières décennies, mais surtout au cours des dix dernières années, les méthodes d'analyse diagnostique de notre génome ont énormément évolué. Cela a commencé avec l'analyse chromosomique au microscope dans les années 1960 et comprend aujourd'hui des procédés d'analyse chromosomique par puce à ADN («microarray») à haute résolution, des analyses ciblées de séquences et de variants et même des séquençages à haut débit pour les maladies monogéniques (analyse de panel/d'exome) ainsi que, dans un avenir proche, des séquençages de génomes complets à des fins diagnostiques. En outre, d'autres technologies dites omiques, telles que la transcriptomique, l'épigénomique, la protéomique, la métabolomique, la lipidomique et autres, font leur apparition. Elles offrent des possibilités d'observation élargie des conséquences fonctionnelles des variants génétiques, certaines de ces méthodes étant plus abouties que d'autres.

Défis

Le défi majeur et croissant du conseil génétique, qui est le plus souvent chronophage et exige une grande expertise, réside aujourd'hui dans l'intégration et l'interprétation de ces données dans le contexte clinique et médical individuel, en fonction de l'état actuel des connais-

sances médicales. La traduction en informations et/ou mesures cliniquement pertinentes pour les personnes qui demandent conseil et les patientes et patients en fait également partie.

En effet, notre compréhension des causes génétiques des maladies et des phénotypes causés par des variants génétiques ne cesse d'augmenter en parallèle, mais là aussi, les connexions sont devenues plus complexes. Nous en apprenons de plus en plus sur l'hétérogénéité et la variabilité cliniques et génétiques, mais aussi sur les conséquences cliniques très spécifiques que peuvent avoir certains mécanismes pathogéniques, voire des variants spécifiques. Enfin, le nombre de maladies génétiques traitables augmente, de même que les connaissances sur l'évolution des affections et les possibilités de modifier l'évolution et de l'améliorer lorsque le diagnostic est connu. Le diagnostic génétique occupe donc une place de plus en plus importante dans la prise en charge clinique des patientes et patients et peut, s'il est utilisé de manière judicieuse à un stade très précoce du parcours de soins, fournir des informations supplémentaires sur les risques de maladie, les risques associés à la maladie et le traitement ultérieur concret de la patiente ou du patient. Les procédés d'évaluation prénatale des risques et de diagnostic prénatal ainsi que les procédés préimplantatoires sont également des options qui ont leur place dans cette évolution. En outre, les personnes se soumettent de plus en plus souvent à titre individuel à des tests dits «direct-to-consumer» qui, en règle générale, établissent des profils de risque dont la pertinence est très variable.

Conditions légales pour la prescription d'analyses génétiques

Les conditions légales pour la prescription d'analyses génétiques chez l'être humain sont définies dans la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) et dans l'ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH), dont les versions révisées sont entrées en vigueur le 1.12.2022 [4, 5]. La loi s'applique désormais à toutes les analyses génétiques, y compris celles qui ne relèvent pas du domaine médical et celles qui portent sur des caractéristiques non héréditaires, et fixe des règles et des exigences pour chaque domaine. Toutes les analyses génétiques sont soumises à une obligation d'information dont le contenu est défini par la loi (art. 6), au droit d'être informé et de ne pas être informé, à la protection des échantillons et des données, et bien plus encore. Sont considérées comme analyses génétiques et prénatales dans le domaine médical les analyses génétiques diagnostiques, présymptomatiques et prénatales, les analyses prénatales visant à évaluer un risque, les analyses visant à établir un planning

familial ainsi que d'autres analyses génétiques effectuées à des fins médicales, notamment pour déterminer les effets d'un éventuel traitement [5, 6]. Les analyses génétiques dans le domaine médical ne peuvent être prescrites que par des médecins habilités à exercer leur profession sous leur propre responsabilité professionnelle et qui disposent d'un titre de formation postgraduée fédérale dans la spécialité à laquelle l'analyse en question est rattachée ou qui possèdent une qualification particulière dans le domaine de la génétique humaine [5, 7]. Pour les analyses diagnostiques, l'option d'un conseil génétique doit être proposée en plus de l'information; pour les analyses prénatales, présymptomatiques et de planning familial, un conseil génétique est obligatoire [8].

Perspectives

En règle générale, le conseil génétique ne se fait pas de manière isolée, mais dans le contexte de réflexions diagnostiques cliniques concernant des symptômes individuels à clarifier, d'un examen clinique, de diagnostics différentiels ainsi que de la pose de l'indication d'analyses génétiques et génomiques. Son contenu devient de plus en plus complexe à l'ère des omiques, où nos connaissances sur les causes, les diagnostics, les risques et les traitements augmentent considérablement, mais où de nombreuses incertitudes subsistent. L'importance des diagnostics génétiques dans les parcours de soins et les évaluations individuelles du risque et du pronostic a augmenté de manière significative et continuera à augmenter. Il est donc primordial que les données génétiques soient évaluées et intégrées dans le contexte clinique et médical individuel, en fonction de l'état actuel des connaissances, et qu'elles soient traduites de manière compréhensible en informations et/ou mesures cliniquement pertinentes pour les personnes qui demandent conseil et les patientes et patients. Ce n'est qu'ainsi qu'une médecine de précision participative peut être perpétuée dans l'intérêt des personnes qui demandent conseil. Enfin, la médecine génétique est une médecine familiale, qui tient compte de la signification pour les membres de la famille de toutes les générations et de l'impact sur ces derniers.

Correspondance

Prof. Dr méd. Isabel Filges
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Medizinische Genetik
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
isabel.filges[at]usb.ch



Prof. Dr méd. Isabel Filges
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel

Disclosure statement

L'auteure est co-présidente de la Société Suisse de Génétique Médicale.

Références

- 1 Genetic counseling. Am J Hum Genet. 1975;27(2):240–2.
- 2 Harper PS. Practical Genetic Counselling. Sixth edition. London: Hodder Education Publishers; 2004.
- 3 Robert GR. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142C(4):269–75.
- 4 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 5 Herzog-Zwittler I. Nouvelles dispositions en matière d'analyses génétiques. Bull Méd Suisses. 2022;103(49–50):26–9.
- 6 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, art. 19 LAGH. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 7 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, art. 20 al. 1 LAGH. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 8 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, art. 21 LAGH. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>