

Mises au point interactives – La médecine 5 P



D. GENEVIEVE
Centre de référence
Anomalies du
développement et
Syndromes malformatifs.
Université Montpellier,
CHU MONTPELLIER.

Glossaire :

ABM : Agence de la biomédecine
HAS : Haute autorité de la santé
ADNlc-f : ADN libre circulant fœtal
DPNI : dépistage prénatal non invasif

La révolution du séquençage très haut débit

Les récents progrès concernant les outils de génétique ont permis de grandes avancées, à la fois concernant le diagnostic des personnes atteintes de maladies génétiques, mais également des connaissances sur l'implication grandissante des causes génétiques de différentes portes d'entrée cliniques (surdité, cardiomyopathie hypertrophique, insuffisance rénale chronique, auto-immunité). Ces récents progrès ont également permis de proposer ces examens à un plus grand nombre de personnes en comparaison aux techniques plus anciennes.

En effet, au 20^e siècle, les techniques d'analyse de gènes (Sanger) ou des chromosomes (caryotype et FISH) ne permettaient pas de réaliser des analyses pour un grand nombre de personnes et seules les formes très stéréotypées et classifiées, en passant par des consultations de génétique, autorisaient un accès à ces analyses coûteuses et lentes à mettre en œuvre.

Or, au 21^e siècle nous avons vécu une grande révolution technologique avec le séquençage à très haut débit (STHD, également appelée séquençage nouvelle génération ou séquençage massif parallèle – vidéo courte de la fil re de santé AnDDI-Rares, <https://youtu.be/>

Le dépistage prénatal systématisé : une évolution inéluctable ?

fZQfpE67pcI). Alors que la réalisation d'un génome d'une personne (analyse des 3 milliards de paires de bases) relevait d'un exploit technique et financier international en 2003 (projet génome humain 2003 Projet Génome humain – [wikipedia.org](https://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_G%C3%A9nome_humain); https://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_G%C3%A9nome_humain), il est maintenant possible de réaliser le séquençage en génome dans le cadre du soin courant.

Des stratégies de médecine génomique sont identifiées à travers le monde. La France a souhaité d s 2015 déployer le plan France médecine génomique 2025 (<https://pfmg2025.aviesan.fr/> – listes des portes d'entrée clinique : <https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/>) afin de donner un accès à tous les Français malades au meilleur examen pour le diagnostic dans le cadre de leurs parcours de soin. L'accès au génome à visée diagnostic en France est disponible depuis 2019. Pour certains pays, l'accès est disponible depuis plus longtemps (exemple *Genomic England* pour l'Angleterre).

Ainsi, il est maintenant tout à fait possible techniquement de proposer pour de larges populations des analyses génétiques dites pangénomiques (analyse chromosomique par puce à ADN –  galement appelée CGH array-, exome et génome) permettant de révolutionner le parcours de soins.

Il est alors tentant d'utiliser ces examens initialement déployés pour le diagnostic à des fins de dépistage. Le but étant de découvrir des maladies ou prédispositions génétiques (à pénétrance complète ou incomplète) avant les premiers symptômes, pour prévenir ces symptômes en

lien avec la maladie génétique dépistée, de traiter certains symptômes (exemple : en cas de phénylcétonurie, éviction de la phénylalanine pour éviter un trouble du développement intellectuel), voire de traiter la maladie (thérapie ciblée pour la mucoviscidose par la trithérapie elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, thérapie ciblée de l'hypercholestérolémie familiale par un anticorps bloquant de PCSK9, ou thérapie g n que dans l'amyotrophie spinale infantile par exemple).

Dépistage systématisé au cours de la grossesse : une évolution inéluctable ?

En France, il est possible de dépister plusieurs maladies chromosomiques par l'étude de l'ADN libre circulant, d'origine fœtale (ADNlc-f).

L'ADNlc-f a été pour la première fois identifié en 1997 [1] mais son implication clinique n'a été possible que grâce aux nouvelles technologies d'analyses génétiques, une dizaine d'années plus tard.

Depuis, l'analyse de l'ADNlc-f ( galement appelé DPNI pour dépistage non invasif de la trisomie 21) s'est démocratisée et est proposée en France pour au moins une grossesse sur six (129 804 dépistages non invasifs en 2022, chiffres de l'Agence de la biomédecine – ABM; (**fig. 1A**); alors qu'initialement la cible attendue et définie par la HAS pour le dépistage de la trisomie 21 était de 58 455 tests pour 524 788 femmes enceintes, soit environ 11 % des grossesses (HAS dépistage de la trisomie 21 – (**fig. 1B**). Au total,

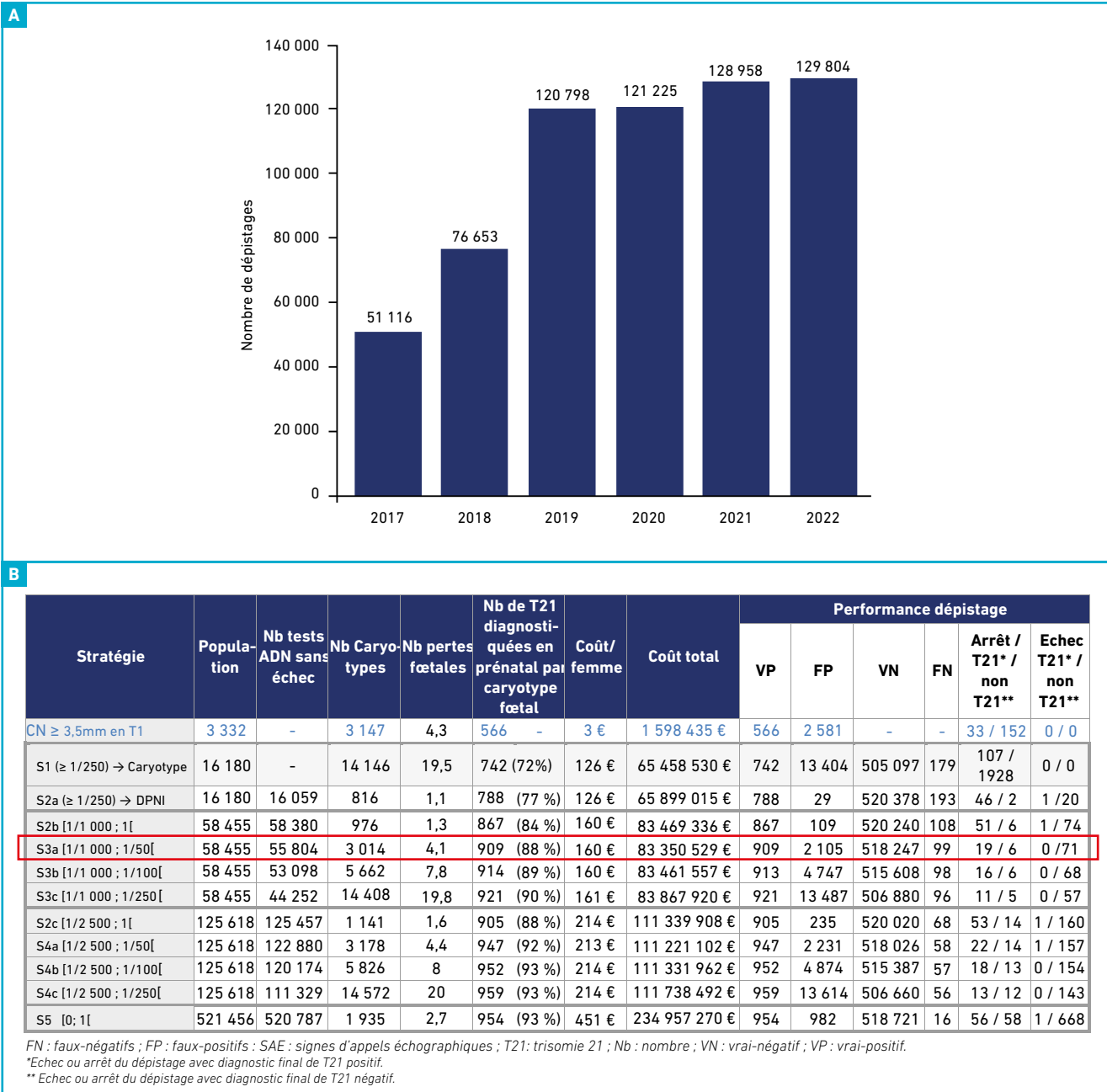


Fig. 1. A : Évolution du nombre total de femmes ayant eu un examen d'ADNlc-f de 2017 à 2022. **B :** Cible définie par la HAS (encadré en rouge) parmi différentes hypothèses, pour le déploiement et le remboursement en France du dépistage non invasif de la trisomie 21 par ADN libre circulant. Sources : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-des-laboratoires-realisant-les-examens-de-recherche-daneuploidie-par-analyse-dadn-libre-0> et https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir42/synthese_et_recommandations_place_des_tests_adn_libre_circulant_dans_le_sang_maternel_dans_le_depistage_de_la_trisomie_21_f.pdf

le nombre de test par ADNlc-f est largement supérieur à la cible proposée par l'HAS car correspond à 17 % des grossesses au lieu des 11 % initiales, témoignant d'un dépistage plus étendu qu'estimé auparavant par l'HAS.

Par ailleurs, les évolutions techniques de ce test, qui était initialement prévu uniquement pour dépister la trisomie 21, ont tendance à étendre la détection à d'autres pathologies chromosomiques.

En effet, il est actuellement possible de dépister activement non seulement la trisomie 21 mais également les trisomies 13 et 18 et les grandes délétions. Les évolutions techniques vont permettre dans un court laps de temps de dépis-

Mises au point interactives – La médecine 5 P

ter les micro-délétions (micro-délétion 22q11.2 autrefois appelée syndrome de Di Georges, syndrome de Williams, etc.). L'accès plus étendu à ce dépistage est néanmoins variable sur le territoire en fonction de l'offre des laboratoires et doit être financé par les couples qui le souhaitent.

Les médecins en Belgique proposent, depuis juillet 2017, un dépistage systématique par ADNlc-f pour les femmes enceintes, dépistage remboursé par leur système de santé. Les marqueurs sériques ne sont plus remboursés.

Les femmes enceintes belges souhaitent ce dépistage par ADNlc-f pour 81,5 % d'entre elles. Ce dépistage anténatal systématisé porte sur toutes les anomalies de nombre des chromosomes mais également sur les grandes délétions ou duplications et les petites délétions ou duplications.

Le taux de réponse pour les femmes ayant souhaité faire ce test non invasif de dépistage est de 99,3 % (0,7 % échec non concluant). Le taux de dépistage de fœtus porteurs de trisomie 21 est observé pour 0,32 % des grossesses. La VPP est de 92,39 % et la VPN de 100 % [2].

Par ailleurs, il est identifié en donnée secondaire (dépistage systématique), des variations chromosomiques maternelles pour 0,32 % des tests. Ces variations n'ont pas forcément des conséquences utiles pour la prise en charge de la femme enceinte ou de son fœtus. Le nombre de micro-délétions dépistées au cours des grossesses est de 0,07 %. La VPP du dépistage des micro-délétions est de 47 %, nécessitant une vérification par amniocentèse [2].

Il est difficile de prédire quelle sera la suite apportée au dépistage par ADNlc fœtal, pour l'instant "presque" ciblé, en France. Est-ce que ce dépistage sera similaire à celui proposé en Belgique ? Les chiffres de l'ABM tendent à nous démontrer que la courbe semble aller

vers un dépistage de plus en plus systématisé en France. Il est néanmoins nécessaire que les autorités françaises, à l'instar de ce qui a été fait en Belgique, oriente cette politique publique sciemment, afin d'accompagner les acteurs de la santé française vers un dépistage plus homogène et équitable sur son territoire.

Dépistage systématisé par le génome à la naissance : une évolution inéluctable ?

Le dépistage néonatal actuel est disparate entre divers pays à travers l'Europe et le monde (fig. 2). Ce dépistage pour de nombreux pays est actuellement uniquement biochimique ou, comme en France, biochimique et couplé avec un examen génétique (pour la mucoviscidose et la drépanocytose).

En France, le dépistage actuel porte sur treize maladies. Les critères permettant de proposer un dépistage néonatal ont été revus est discutés récemment

par l'HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide_methodologique_depistage_neonatal.pdf)

La liste des maladies dépistées à la naissance en France est très loin du nombre de maladies à révélation néonatale ou dans la petite enfance qui pourraient être traitées (maladies traitables), ou dont la prise en charge précoce pourrait permettre de modifier positivement la trajectoire de vie (notion de maladies actionnables). Ce nombre de maladies n'est pas encore clairement défini (il serait aux alentours de 1000) [3]. Il n'est également pas défini de liste de maladies génétiques communes pouvant faire l'objet d'un dépistage néonatal par le génome à travers le monde. Ainsi le nombre de maladies génétiques dépistées par le génome à la naissance varie de 126 à 1000 maladies, avec une moyenne aux alentours de 400 à 500 maladies d'après les projets de dépistages en cours [4]. Ces maladies peuvent être traitables ou actionnables.

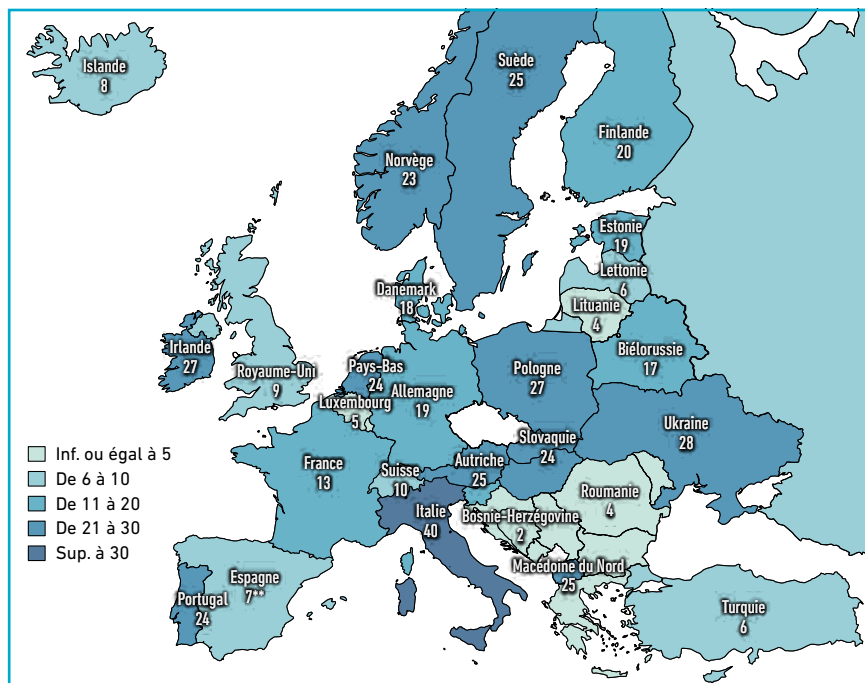


Fig. 2 : Cartographie du nombre de maladies rares dépistées dans les programmes nationaux en Europe. Données issues de la HAS. D'après les données de Loeber et al., 2021. En Espagne, 26 études pilotes ou dépistages régionaux ont été recensés.

En France, certaines maladies recherchées lors du dépistage actuel sont traitables (exemple : phénylcétonurie). D'autres, jusqu'à peu, étaient uniquement actionnables (exemple : la mucoviscidose). Il reste encore en France des maladies uniquement actionnables (pas de thérapie ciblée, prise en charge uniquement des symptômes, mais avec amélioration du parcours des personnes malades, exemple drépanocytose).

La démonstration de la faisabilité du génome à travers le monde *via* les nombreuses initiatives de médecine génomique pour les personnes avec maladies d'origine génétique (environ 1 personne sur 20 en population générale), pose la question, pour certaines personnes, de son extension vers le dépistage néonatal, dans l'idée qu'un dépistage précoce permettrait de mieux traiter. D'autres personnes estiment qu'il n'est pas souhaitable pour certaines pathologies

génétiques d'avoir des informations avant les premiers symptômes car, outre le stress lié à cette découverte avant tout symptôme, il n'est pas possible de prédire quand les premiers symptômes pourraient apparaître (s'il s'agit d'une pathologie à pénétrance complète) ni de proposer une prise en charge permettant de modifier l'apparition des premiers symptômes.

Néanmoins, de nombreux pays ont développé des programmes de soins et/ou de recherche autour de l'utilisation du génome pour le dépistage néonatal (**fig. 3**). Il existe un consortium international autour des initiatives de dépistage par le génome à travers le monde (ICONSeq consortium <https://www.iconseq.org/>).

Des études préliminaires ont démontré des taux d'acceptation par la population du génome pour dépistage néona-

tal autour de 80 %, y compris pour des maladies uniquement actionnables, et parfois même pour des maladies à révélation à l'âge adulte [5]. Néanmoins, ces études ont plusieurs écueils : les populations étudiées sont issues de pays différents avec des sensibilités différentes. Pour certaines études, l'accès aux soins étant payant dans le pays d'où est issue cette étude, il est possible que le taux élevé d'acceptation soit lié à un effet "d'aubaine", ou d'opportunisme (accès gratuit au séquençage de génome).

Pour exemple de programme de dépistage néonatal par le génome, nous pouvons citer le projet Guardian de l'état de New York (<https://guardian-study.org/>). Ce projet propose à toutes les femmes enceintes de l'État de New York qui le souhaitent, la réalisation d'un génome à la naissance de leur futur enfant. Ce dépistage comporte deux listes de maladies génétiques à dépister : une

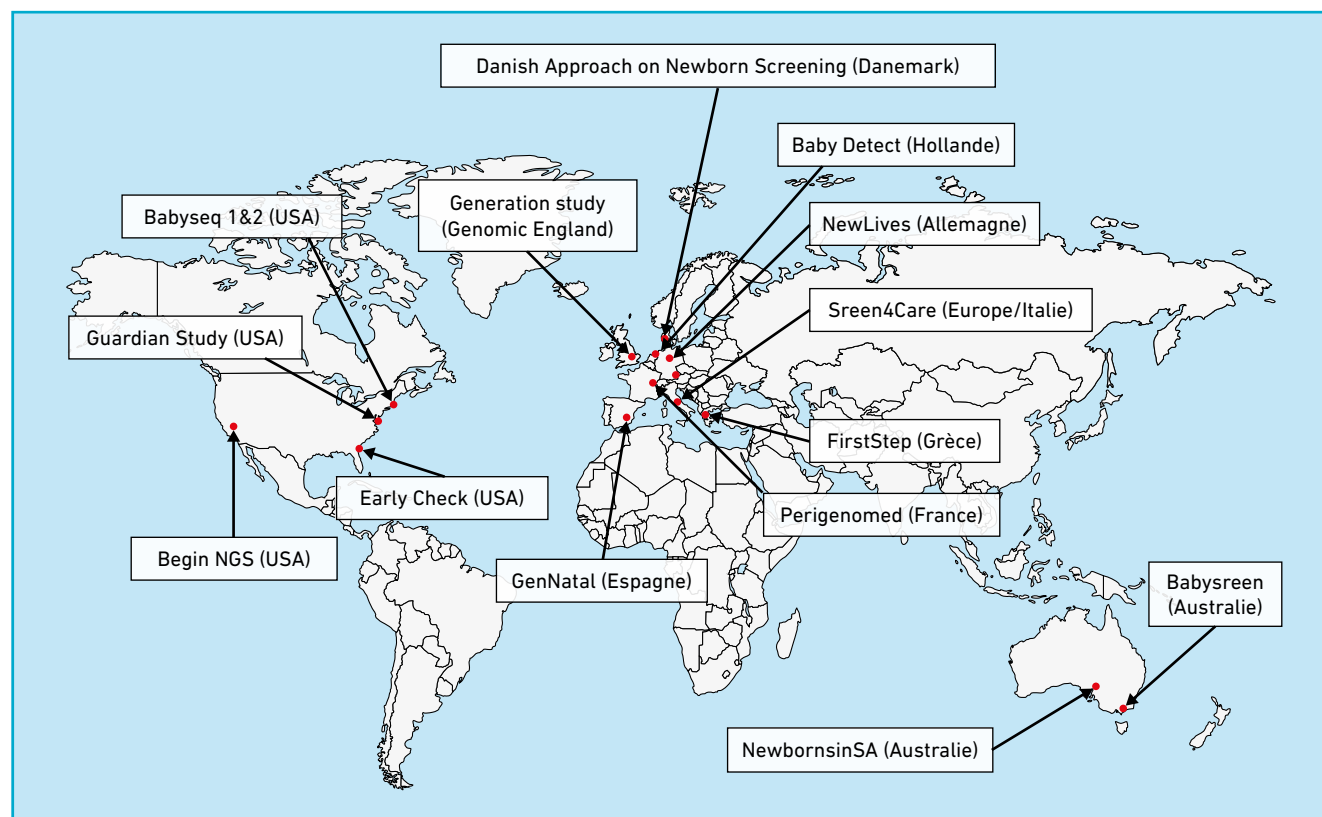


Fig. 3 : Initiatives de dépistage néonatal par le génome à travers le monde. Modifié d'après [4].

Mises au point interactives – La médecine 5 P

liste de maladies traitables et une liste de maladies actionnables.

Ce dépistage est complémentaire du dépistage néonatal classique proposé par l'État (56 maladies).

Le taux d'acceptation est de 72 %. Les parents qui acceptent de faire le génome à la naissance souhaitent avoir accès aux deux listes à 90 %.

Le taux de séquençage de génome réussi est de 99,4 % et le délai moyen pour rendre les résultats après le prélèvement est de 32 jours. Le taux de positif est de 3,5 %, la VPP est de 78 % [6].

En France, le projet Perigénoméd (CHU Bourgogne, porteur Laurence Olivier-Faivre) vise à réaliser un dépistage par génome chez 2 500 nouveau-nés en 2025 (il est attendu 20 à 30 génomes positifs), puis 20 000 nouveau-nés pour 2026. Il s'agit d'un projet pilote de recherche visant à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité du dépistage néonatal par le génome, en complément du dépistage biochimique.

La loi française, pour anticiper les évolutions thérapeutiques des maladies à révélation en périodes néonatale et pédiatrique, a autorisé l'utilisation de l'outil génétique seul pour le dépistage néonatal (article 27, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043884384>). Cette

autorisation était souhaitée par de nombreux acteurs médicaux et par les associations de personnes malades, en particulier du fait de la nécessité de proposer un dépistage présymptomatique chez les enfants porteurs d'amyotrophie spinale infantile (SMA) afin de proposer une thérapie génique avant tous symptômes, c'est à dire avant l'âge de 2 mois. Le projet Depisma a confirmé que le dépistage et le traitement de la SMA étaient possibles en France (note de cadrage dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale par l'HAS – https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/note_de_cadrage_depistage_neonatal_amyotrophie_spinale_vf.pdf).

La loi française prévoit, dans le cadre de l'utilisation de la génétique seule pour le dépistage néonatal, que le résultat puisse être rendu par une autre personne que celle qui a prescrit l'examen génétique et propose également que l'obligation d'informer les apparentés soit donnée *a posteriori* avec le résultat, modifiant profondément la modalité d'information et de rendu de résultat par rapport à la prescription d'examens génétiques dans les autres contextes autorisés.

Ainsi, il paraît inéluctable que soit établi en France un dépistage systématisé par le génome à la naissance. Il est cependant difficile de dire quand sera proposé ce dépistage et quelles maladies seront dépistées.

BIBLIOGRAPHIE

1. LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF *et al.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997; 350:485-487.
2. VAN DEN BOGAERT K, LANNOO L, BRISON N *et al.* Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med*, 2021;23: 1137-1142.
3. CEYHAN-BIRSOY O, MACHINI K, LEBO MS *et al.* A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med*, 2017;19:809-818.
4. STARK Z, SCOTT RH. Genomic newborn screening for rare diseases. *Nat Rev Genet*, 2023;24:755-766.
5. ARMSTRONG B, CHRISTENSEN KD, GENETTI CA *et al.* Parental attitudes toward standard newborn screening and newborn genomic sequencing: findings from the babyseq study. *Front Genet*, 2022;13:867371.
6. WENDY C, ZIEGLER A, KOVAL-BURT C *et al.* Feasibility of expanded newborn screening using genome sequencing for early actionable conditions in a diverse city Genetic in Medicine open communication orale O35. Genetics in Medicine.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Agence de la biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/>
- Haute autorité de la santé : <https://www.has-sante.fr/>

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