

# CENTRE DE GÉNOMIQUE MÉDICALE

## VISITE D'UN GENOME BOARD

Dossier de presse  
26 février 2019

---



## Table des matières

Introduction .....	3
Objectifs du Centre de génomique médicale des HUG .....	4
Prestations du Centre .....	4
Conseils génétiques .....	4
<i>Genome boards</i> .....	5
La recherche.....	6
Comment se déroule un test ADN ? .....	7
Quels sont les résultats qui peuvent être obtenus lors d'un test ADN ?.....	7
Que fait le laboratoire avec l'échantillon des patients ? .....	8
Coût et remboursement des analyses ADN .....	8
Qu'est-ce qu'une maladie rare ? .....	8
Pour en savoir plus.....	9

### Pour de plus amples informations :

HUG, Service de presse et relations publiques  
+41 22 372 37 37  
[presse-hug@hcuge.ch](mailto:presse-hug@hcuge.ch)

## Introduction

---

La médecine génomique a fait des progrès fulgurants ces 30 dernières années. En 1990, une équipe de chercheurs internationaux se donnait pour mission d'établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain. Un projet pharaonique et révolutionnaire achevé le 14 avril 2003. Pour la première fois l'ADN humain était décrypté au complet. Il aura fallu 13 années et un milliard de dollars pour y parvenir.

Dans les dix années qui vont suivre, les progrès vont s'accélérer et le séquençage à haut débit devient disponible. Aujourd'hui, la lecture complète d'un ADN prend trois semaines et ne coûte plus que 5'000 francs environ. Ces développements ont posé les bases d'une véritable révolution et ont fait naître la médecine génomique, soit une médecine basée sur l'utilisation de l'analyse du génome des individus pour poser un diagnostic ou faire un choix thérapeutique.

Au fil des ans, par recoupement et analyse des bases de données biomédicales, les chercheurs découvrent des liens entre des mutations génétiques et des maladies. A ce jour, des mutations dans quelque 4'000 gènes sont reliées à plus de 7'300 maladies. Et on trouve chaque année 200 nouveaux gènes dont l'altération est la cause d'une pathologie.

La médecine génomique offre un espoir aux patients atteints de maladies rares (voir page 8), sans diagnostic et qui souffrent de symptômes chroniques apparemment incohérents. Le séquençage à haut débit permet une analyse rapide de l'exome, soit la partie du génome<sup>1</sup> qui contient les informations nécessaires pour la fabrication correcte des protéines et où se trouvent 85% des mutations responsables de maladies héréditaires génétiques, ou même le génome complet afin d'identifier les mutations génétiques à l'origine de pathologies supplémentaires. Pour ces patients, l'approche génétique d'emblée permet d'obtenir des informations qui complètent avantageusement l'approche médicale classique. Elle contribue à poser un diagnostic rapide qui raccourcit ou évite la longue errance médicale fréquemment observée dans les cas de maladies rares, et réduit ainsi les coûts.

Afin que les patients concernés puissent bénéficier au maximum des progrès de la génétique, les HUG ont mis en place le Centre de génomique médicale (CGEM). Il sera inauguré le 28 février prochain. Cette structure transversale et multidisciplinaire permet de réaliser une médecine de précision et personnalisée adaptée aux besoins des patients.

Le Centre de génomique médicale émane du service de médecine génétique des HUG déjà existant. Il regroupe désormais des *Genome boards* et une unité de Conseil génétique. Il est placé sous la direction du Pr Marc Abramowicz, chef du Service de médecine génétique, du Département Diagnostique.

---

<sup>1</sup> Définition de génome : Ensemble des chromosomes et des gènes d'un individu.

## Objectifs du Centre de génomique médicale des HUG

---

Le Centre de génomique médicale est une structure interservices, dont la principale mission est d'offrir à chaque patient, souffrant d'une maladie pour laquelle on soupçonne une cause génétique, les analyses génomiques les plus pertinentes en termes d'utilité clinique, accompagnées de recommandations de prise en charge thérapeutique basées sur la preuve (*evidence-based*).

La génomique est une science nouvelle et complexe. Les résultats d'une analyse de l'ADN sont remplis de faux positifs, d'inconnus et d'incertitudes. Chaque analyse révèle des variants sur de nombreux gènes. Variants qui pour la plupart sont sans conséquence. L'expertise médicale d'un collège de médecins généticiens et cliniciens de spécialités médicales en lien avec le tableau clinique du patient est alors indispensable pour analyser les résultats. Le CGEM établit un dialogue étroit entre les médecins cliniciens de toutes les spécialités qui traitent les patients, les radiologues, les pathologues, et les généticiens et bioinformaticiens spécialistes des analyses de l'ADN et du génome. Ce travail conjoint permet de cibler un panel de gènes à tester, que l'on souhaite le plus focalisé possible, afin de maximiser les chances de découvertes pertinentes et d'éviter les résultats difficiles voire impossibles à interpréter.

Le CGEM propose également une Unité de conseil en génétique, qui informe et conseille les patients et leurs apparentés à risque. Ceci afin de leur d'éviter de se retrouver dans une situation difficile suite à la révélation d'un résultat génétique sans cadre ni accompagnement adéquats. Par apparentés, on entend les personnes susceptibles de partager des gènes avec le patient, à savoir descendance et ascendance en ligne directe.

A l'heure actuelle, le Centre se concentre sur les pathologies monogéniques, c'est-à-dire celles qui sont causées par un seul gène défectueux. Avec les avancées médicales attendues, il abordera bientôt les prédispositions multigéniques aux maladies fréquentes, comme l'infarctus.

## Prestations du Centre

---

### Conseils génétiques

- **Avant le test**

Lorsqu'un spécialiste suspecte une maladie génétique chez un patient et l'oriente vers le Centre de génomique médicale, il est reçu par un(e) médecin spécialiste en génétique médicale ou par un(e) conseiller(ère) en génétique. Au cours de cette première consultation, qui a lieu avant le test génétique, le spécialiste relève les antécédents médicaux du patient, recueille son histoire familiale détaillée et établit son arbre généalogique.

Suivant la situation, il lui propose un examen clinique et une prise de sang en vue d'une ou plusieurs analyse(s) de laboratoire. Une prise de sang des apparentés est souvent demandée également, dans la mesure du possible.

On suspecte une maladie génétique lorsque le patient :

- présente des symptômes sans liens entre eux : association inhabituelle de problèmes habituels
- et/ou présente un dysmorphisme facial ou des malformations congénitales
- et/ou a présenté des symptômes de manière très précoce
- et/ou a des apparentés atteints d'une maladie génétique
- et/ou dont les parents sont cousins (consanguins)

Le spécialiste explique de façon détaillée au patient, en quoi consiste l'analyse d'ADN et ce qu'il est possible d'attendre du test. Il lui présente un formulaire de consentement éclairé<sup>2</sup>, que le patient devra compléter et signer. Dans ce document le patient indique les résultats qu'il souhaite connaître et ceux dont il ne souhaite pas être informé. Il est en effet possible que l'analyse révèle des découvertes fortuites et imprévues. Il peut s'agir par exemple de prédispositions à des maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle. Le patient peut choisir d'en être informé ou pas. Il peut changer d'avis à tout moment.

C'est aussi au cours de ce rendez-vous, qu'une demande de remboursement de l'analyse génétique sera adressée à l'assurance maladie du patient par le médecin généticien.

- **Après le test**

Une fois le test réalisé et les résultats connus, le détail des analyses génétiques est remis au patient au cours d'une nouvelle consultation. Les résultats et leurs conséquences lui sont expliqués en détails et une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée est mise en place.

### **Genome boards**

Les *Genome boards* sont au cœur de l'activité du CGEM. Il s'agit concrètement de colloques interdisciplinaires réunissant des spécialistes cliniques, pathologistes, radiologues, biologistes, bio-informaticiens et bien entendu généticiens. Ils ont lieu dans la salle de visioconférence du bâtiment Gustave Julliard. Les *Genome boards* sont ouverts aux médecins de ville par visioconférences.

A tour de rôle quatre spécialités de médecine sont abordées : la pathologie hépatobiliaire, l'oto-rhino-laryngologie, le neurodéveloppement et la cardiologie. A terme, les *Genome boards* seront étendus à toutes les spécialités de médecine des HUG.

---

<sup>2</sup> Formulaire de consentement éclairé disponible sur : <http://sgmg.ch/wordpress/wp-content/uploads/2017/02/Consentement-%C3%A9clair%C3%A9-unifi%C3%A9-mit-Logo-21.02.2017docx.pdf>

Au cours de ces *Genome boards*, les cas les plus complexes sont examinés. La discussion, en présence de tous les spécialistes, peut avoir lieu avant, pendant ou après l'analyse d'ADN. Avant, pour préciser le champ d'investigation et le limiter aux gènes nécessaires. Pendant, pour étudier les variants et/ou anomalies détectés et resserrer les analyses sur quelques gènes au besoin. Après, afin d'établir un diagnostic et proposer une prise en charge médicale adaptée, ou, si la pathologie n'a pas été trouvée, proposer un suivi aux patients.

La valeur ajoutée de ces *Genome boards* repose sur les expertises conjointes des médecins cliniciens et des médecins généticiens. Il est possible aujourd'hui d'analyser rapidement des millions de données en lien avec l'ADN. Toutefois, les conséquences cliniques de toutes les anomalies ne sont pas connues. Les médecins généticiens proposent alors des causes génétiques possibles et affinent ensuite, avec les médecins cliniciens, les résultats, en fonction du tableau clinique de chaque patient.

En 2018, les *Genome boards* pilotes ont permis de résoudre environ un tiers des cas examinés.

## La recherche

Le Centre a une forte vocation de recherche.

Il collabore notamment avec le laboratoire de recherche du département de médecine génétique et développement (GEDEV) de la Faculté de médecine de l'Université de Genève, pour développer divers systèmes de validation biologique qui permettront de confirmer l'implication de diverses mutations génétiques dans des maladies telles que l'épilepsie, le déficit auditif ou la cardiopathie héréditaire.

Le Centre travaille également sur un projet intitulé « Génome complet », qui a pour objectif de mettre à la disposition des patients atteints de maladies rares une nouvelle méthode de diagnostic, qui permettra de déceler un plus grand nombre de maladies génétiques et donc d'améliorer encore la prise en charge des patients. Cette méthode, le séquençage du génome complet, ou *Whole genome sequencing* (WGS), est disponible dans le domaine de la recherche, mais pas encore en clinique. Les données connues indiquent que, comparée aux autres approches de diagnostic moléculaire, le projet de « Génome Complet » permettrait un accroissement substantiel de diagnostics supplémentaires. Le Centre de génomique médicale a dès lors pour objectif de réaliser la validation technique et analytique du WGS, avec toutes les garanties éthiques nécessaires à l'application clinique. Il souhaite également évaluer son utilité clinique dans une série pilote de 35 patients dont le diagnostic a jusqu'ici échappé aux analyses. Le WGS permettra dans l'avenir d'analyser les prédispositions génétiques à de nombreuses maladies courantes, telles que les infarctus.

## Comment se déroule un test ADN ?

---

Le test génétique est réalisé au moyen d'une simple prise de sang.

Il est ensuite envoyé aux laboratoires du Service de médecine génétique, qui procédera au séquençage à haut débit de l'ADN.

Lors de l'analyse, tout l'exome, voire tout le génome du patient peut être séquencé. En revanche, uniquement les gènes qui correspondent aux symptômes du patient seront analysés au moyen d'un programme bioinformatique. Dans certains cas plus complexes, tous les gènes connus et impliqués dans une pathologie quelconque peuvent être analysés.

## Quels sont les résultats qui peuvent être obtenus lors d'un test ADN ?

---

Plusieurs types de résultats peuvent être obtenus lors d'analyses génétiques par séquençage à haut débit :

- **Un ou plusieurs variants génétiques qui pourraient expliquer la maladie du patient sont identifiés.** Dans cette situation, un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique sera disponible pour commenter ces résultats et en expliquer les conséquences.
- **Une ou plusieurs variants génétiques sont identifiés, mais l'impact de ceux-ci n'est pas complètement établi.** Dans ce cas, il peut s'avérer utile de poursuivre les tests chez d'autres membres de la famille pour savoir si les modifications sont impliquées dans la maladie du patient.
- **Parfois, malgré des analyses plus poussées, la signification clinique du résultat demeure incertaine.** C'est ce qu'on appelle *variant of uncertain significance* (VUS). Actuellement, la recherche dans le domaine de la génétique avance rapidement et il y a de bonnes chances pour que la signification clinique d'un grand nombre de variants de signification clinique incertaine aujourd'hui soit élucidée dans les années à venir. Il est alors conseillé aux patients de revenir consulter au Centre de génomique dans les deux ans, afin que les résultats soient réévalués au regard des nouvelles connaissances.
- **Aucune modification qui pourrait expliquer la maladie n'est décelée.** Cela ne signifie pas forcément qu'il n'y a pas de cause génétique à la maladie. Il est possible que les technologies utilisées actuellement ou l'état actuel des connaissances ne permettent pas d'identifier la cause génétique de la maladie. Comme précédemment, il est alors demandé aux patients de reconsulter dans les deux ans.
- **Des anomalies sont découvertes fortuitement.** Lorsqu'un grand nombre de gènes est analysé, il est possible que des modifications génétiques soient découvertes sans lien avec la maladie qui motive l'analyse. De telles découvertes s'appellent des

résultats incidentels. Il est par exemple possible de découvrir une modification génétique qui est associée à un risque accru d'un cancer ou d'une maladie neurologique. Certains de ces résultats fortuits concernent des maladies traitables, d'autres pas. C'est dans ce cadre que lors de la consultation génétique pré-test, il est demandé au patient par le biais du formulaire de consentement éclairé s'il souhaite prendre connaissance de tels résultats ou non.

## **Que fait le laboratoire avec l'échantillon des patients ?**

---

Lorsque le laboratoire reçoit l'échantillon biologique, un code est donné à cet échantillon afin de l'anonymiser. Une fois l'ADN extrait de l'échantillon, il peut être stocké pendant très longtemps dans une biobanque.

Seules les analyses consenties par le patient peuvent être réalisées sur son ADN. Si une nouvelle analyse devait être nécessaire, par exemple pour rendre l'interprétation des résultats plus précis ou pour affiner le diagnostic, une nouvelle demande de consentement serait adressée au patient.

Si le patient le souhaite, son échantillon peut être détruit après l'analyse. À l'inverse, il peut participer à des projets de recherche. Dans ce cas, une demande de consentement spécifique au projet de recherche lui sera adressée.

## **Coût et remboursement des analyses ADN**

---

Une analyse complexe et large de l'ADN par séquençage à haut débit coûte en moyenne 5'000 francs.

En principe, les analyses par séquençage à haut débit sont remboursées par l'assurance maladie de base (LAMal), sous déduction de la franchise et de la participation (10% des frais sont à la charge du patient). Si plus de 10 gènes doivent être analysés, la demande d'analyse doit être prescrite par un médecin spécialiste FMH en génétique médicale.

Si la pathologie recherchée n'est pas présente dans la liste des analyses de la LAMal et qu'il s'agit d'une maladie rare, le médecin spécialiste doit faire une demande de remboursement spécifique avant l'analyse auprès de la caisse maladie du patient.

## **Qu'est-ce qu'une maladie rare ?**

---

Une maladie rare est définie, en Suisse comme en Europe, comme une affection qui touche moins d'une personne sur 2'000. Il s'agit en majorité des maladies qui peuvent toucher



plusieurs organes, avec une atteinte chronique, progressive et invalidante. Plus de 7'000 maladies rares ont été identifiées à ce jour. Bien que chacune d'entre elles n'affecte qu'un nombre limité de personnes, ces maladies prises dans leur ensemble concernent environ 7% de la population en Suisse, soit 500'000 personnes et 85'000 en Suisse romande.

Les maladies rares peuvent se déclarer à tout âge, aussi bien dans l'enfance, l'adolescence, à l'âge adulte ou chez les personnes âgées. La grande majorité d'entre elles, environ 80% sont d'origine génétique, c'est à dire héréditaires suivant les lois de Mendel<sup>3</sup>. Elles peuvent parfois également être causées par des déficits immunitaires, des infections, des intoxications ou des formes rares de cancers.

La grande majorité des maladies rares n'ont pas de traitement spécifique et sont aussi appelées orphelines. En raison de leur rareté et de leur méconnaissance, ces maladies sont souvent diagnostiquées plusieurs années après l'apparition des premiers symptômes. Pour ces patients, le choix d'effectuer d'emblée les analyses génétiques permet de poser un diagnostic plus rapidement, d'éviter l'errance médicale et de réduire les coûts médicaux en évitant des traitements inutiles et mal adaptés.

Pour aider les patients et leurs proches, deux portails d'informations sur les maladies rares ont été créés :

- **Orphanet** : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)  
Créé en 1997 et coordonné par la France, Orphanet est animé par un consortium de 38 pays partenaires, dont Orphanet Suisse, basé aux HUG.
- **Portail romand des maladies rares** : [www.info-maladies-rares.ch](http://www.info-maladies-rares.ch)  
Créé en 2014 par les HUG et le CHUV, ce portail a pour objectif de répondre aux questions des patients, de leurs familles ainsi qu'aux professionnels de la santé.

## Pour en savoir plus

---

Pour en savoir plus sur le Centre de génomique médicale, découvrir des images du *Genome Board* et des interviews des spécialistes du Centre, consultez le dernier numéro de [Pulsations TV](#), sur notre page Youtube, le site Internet du [Centre de génomique médicale](#) et une [infographie dynamique](#).

---

<sup>3</sup> Les lois de Mendel sont trois lois concernant les principes de l'hérédité biologique, énoncées par Gregor Mendel (1822-1884).

La redécouverte des lois de Mendel en 1900, puis leur combinaison avec la découverte des chromosomes, est à l'origine de la fondation de la génétique formelle au début du 20<sup>ème</sup> siècle.