



Médecine génétique, une spécialité transversale en pleine expansion

Pr CÉDRIC LE CAIGNEC et Pr MARC ABRAMOWICZ

Rev Med Suisse 2026; 22: 1195-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2026.22.969.48829

Articles publiés
sous la direction de

CÉDRIC LE CAIGNEC

Service de médecine
génétique
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Lausanne

**MARC
ABRAMOWICZ**

Service de médecine
génétique
Hôpitaux
universitaires de
Genève

Souvent méconnue du grand public, parfois même de la communauté médicale, la médecine génétique est une spécialité relativement récente dont la formation a été structurée dans les années 2000 sous l'égide de l'Institut suisse pour la formation postgraduée et continue (ISFM) et de la Société suisse de génétique médicale. Elle concerne des patients de tous âges, de la période prénatale à l'âge adulte, chez qui une maladie d'origine génétique est suspectée, et qui sont adressés en consultation de génétique médicale par nos collègues de différentes spécialités ou par leurs médecins de premier recours. Les domaines dans lesquels les médecins généticiens exercent leur activité sont variés. Les patients peuvent présenter un trouble du neurodéveloppement ou une maladie cardiaque, rénale, métabolique, oncologique, neurologique, ophtalmologique, osseuse, vasculaire possiblement monogénique. Une anomalie échographique fœtale peut également conduire à une consultation génétique et à la réalisation d'analyses génétiques prénatales. La médecine génétique est une discipline transversale, étroitement intégrée aux autres spécialités.

Les progrès du séquençage de l'ADN ont révolutionné la médecine génétique au cours des 15 dernières années. Alors que les possibilités de séquençage se limitaient à l'analyse de quelques gènes, ces avancées techniques et la chute concomitante des coûts associés permettent aujourd'hui de séquencer en routine diagnostique plusieurs milliers de gènes en parallèle. Ce séquençage est désormais pris en charge par la LAMaL pour certaines indications (par exemple, le séquençage de gènes de prédisposition aux cancers). Le rendement diagnostique de ce séquençage à « haut débit » est variable selon l'indication. Particulièrement élevé dans les rétinopathies (70% de diagnostics moléculaires),¹ il est plus faible (10-15% de diagnostics moléculaires)

chez les patients avec trouble du spectre autistique non syndromique.² Ces avancées contribuent à réduire l'errance médicale, source d'incertitude et d'anxiété pour les patients, mais également de coûts liés à la multiplication des consultations spécialisées et des examens complémentaires.³ Un diagnostic clinique et moléculaire précis permet également un conseil génétique adapté, d'optimiser le suivi médical et, de plus en plus, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

**LA MÉDECINE
GÉNÉTIQUE EST
UNE DISCIPLINE
TRANSVERSALE
INTÉGRÉE
AUX AUTRES
SPÉCIALITÉS**

Ces analyses génétiques à haut débit posent néanmoins de nouveaux défis. L'un d'eux est la difficulté d'interprétation de certains variants génétiques. Les connaissances ne sont parfois pas suffisantes pour interpréter avec certitude un variant génétique qui est alors classé comme

«variant de signification inconnue ou incertaine» (VUS, variant of unknown or uncertain signification). Dans ce cas, le diagnostic moléculaire n'est pas établi et ce variant n'est pas pris en considération dans la prise en charge médicale du patient. Une deuxième situation est la découverte d'une donnée incidente, c'est-à-dire l'identification d'un variant dans un gène impliqué dans une pathologie qui n'est pas en lien avec la maladie pour laquelle le patient venait en consultation. Il peut s'agir, par exemple, d'un variant pathogène dans un gène de prédisposition au cancer du sein. Ces situations doivent être anticipées au moment d'une consultation prétest. Le consentement du patient autorisant l'analyse génétique permet de formaliser ces situations.

Prévoir la sévérité clinique d'une maladie génétique reste un exercice difficile. On observe régulièrement qu'un enfant gravement atteint avait hérité le variant causal d'un parent quasi asymptomatique, ce qui démontre que la seule identification du variant ne permet pas de prédire la sévérité

Bibliographie

1
Karali M, et al. Genetic epidemiology of inherited retinal diseases in a large patient cohort followed at a single center in Italy. Sci Rep 2022 Dec 2;12(1):20815.

2
Feliciano P, et al. Exome sequencing of 457 autism families recruited online provides evidence for autism risk genes. NPJ Genom Med 2019 Aug 23;4:19.

3
Splinter K, et al. Undiagnosed Diseases Network. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. N Engl J Med 2018;379:2131-9

clinique. Cette question prend une importance particulière dans le domaine du diagnostic prénatal, qui peut conduire à une décision d'interruption de grossesse. Ici, le principe qui doit prévaloir est «d'abord ne pas nuire». Il n'est donc pas question aujourd'hui de proposer un «dépistage génétique prénatal complet» à toute grossesse sans phénotype foetal observé ni antécédent familial héréditaire.

Parallèlement aux avancées diagnostiques, les traitements des maladies monogéniques se développent à une vitesse inédite. Pour les maladies dites «pas trop rares» (touchant plus d'un sujet sur 10000), l'industrie pharmaceutique joue un rôle moteur. Les essais randomisés et contrôlés structurent le développement thérapeutique. C'est le cas, par exemple, du traitement par thérapie génique de l'amyotrophie spinale infantile. Mais la situation est différente pour les maladies ultra rares (< 1/50000) ou nano rares (< 1/1000000). Le très faible nombre de patients rend les essais classiques impossibles. Dans ce contexte, les approches N-of-1 redéfinissent les standards de validation thérapeutique et permettent des stratégies individualisées. Elles posent néanmoins des défis éthiques, réglementaires et économiques, et des défis majeurs en termes d'accès et de remboursement, en particulier pour les thérapies très coûteuses, nécessitant souvent des démarches individualisées auprès des assureurs.

Au-delà des maladies rares monogéniques, la médecine génétique prépare des développements cliniques dans le domaine des maladies fréquentes comme la cardiopathie ischémique, le sepsis, les cancers courants, le diabète et bien d'autres. Ces maladies résultent de facteurs environnementaux et d'une prédisposition innée causée par de nombreux variants génétiques répartis en de nombreux endroits du génome. Des avancées notables s'observent dans deux directions: la prédiction des risques génétiques et la médecine de précision.

La prédiction des risques génétiques se base sur la stratification des sujets en termes de

risque polygénique pour une maladie donnée, par exemple la fibrillation auriculaire, ou le cancer du sein. Des polygenic risk scores (PRS) ont été élaborés pour de nombreuses pathologies courantes et permettent de distinguer des sujets à risque nettement plus, ou nettement moins élevé que le risque moyen de la population générale.⁴ Ceci permet de renforcer, ou éventuellement de réduire, les efforts de dépistage, par exemple par imagerie pour la prévention du cancer du sein.⁵ En termes de recherche translationnelle, l'utilité clinique se valide dans ce domaine a posteriori, par l'utilisation du PRS et la démonstration de son bénéfice dans des cohortes de patient-e-s.⁶

**LA GÉNÉTIQUE
PERMETTRA
D'OPTIMISER LES
PRISES EN
CHARGE ET LES
TRAITEMENTS**

La médecine de précision a pour but d'individualiser la prise en charge médicale ou de l'optimiser en fonction de sous-groupes de patients jusque-là traités de façon identique pour un tableau clinique donné. En effet, des présentations cliniques identiques peuvent résulter de mécanismes pathogéniques et de voies moléculaires différentes. La génétique permettra bientôt de distinguer ces sous-groupes et donc d'optimiser les prises en charge et les traitements en fonction de leur mécanismes moléculaires spécifiques. Pour individualiser la prise en charge, l'approche consistera à identifier, chez un patient donné, quelle combinaison de variants génétiques participe de sa symptomatologie clinique particulière. Les Genome Boards multidisciplinaires, forts de leur expérience actuelle dans les maladies rares, seront à même de guider les pratiques en face des causes complexes de maladies fréquentes. Ainsi, le diagnostic génétique, jusque-là cantonné à l'élucidation des causes moléculaires de maladies rares, permettra bientôt d'éclairer l'hétérogénéité mécanistique qui sous-tend les tableaux cliniques plus fréquents.

La médecine génétique est donc en pleine évolution.

Bibliographie

4

Mars N, et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020 Apr;26(4):549-57.

5

Esserman LJ, et al. Risk-based vs annual breast cancer screening: the wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2026 Mar 3;335(9):763-74.

6

Kumuthini J, et al. The clinical utility of polygenic risk scores in genomic medicine practices: a systematic review. *Hum Genet* 2022 Nov;141(11):1697-704.