HAL
open science

Qu'attendre d'un diagnostic genetique?

Isabelle Touitou, André Mégarbané

To cite this version:

Isabelle Touitou, André Mégarbané. Qu'attendre d'un diagnostic genetique?. Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine, 2010, 1, pp.47-50. hal-00634745

HAL Id: hal-00634745

https://confremo.hal.science/hal-00634745v1

Submitted on 22 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

RMGH.ORG
Revue méditerranéenne de génétique humaine

Nouvelle

Qu'attendre d'un diagnostic genetique?
What to expect from a genetic diagnosis?

Isabelle Touitou [1,2,3], André Mégarbané [4,5,6,7]

[1] CHU Montpellier, Hôpital A de Villeneuve, Montpellier, France,
[2] Institut de Génétique Humaine, CNRS-UPR1142, Montpellier, France,
[3] Université Montpellier , Boulevard Henri IV, Montpellier, France
[4] Unité de Génétique Médicale. Faculté de Médecine, Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban.
[5] UMR_S 910, « Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle », Faculté de Médecine de la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille, France
[6] UMR-S 910, Faculté de Médecine de la Timone, INSERM, Marseille, France
[7] Institut Jérôme Lejeune, Paris, France

INTRODUCTION

Dans plusieurs pays du sud du bassin Méditerranéen, les affections héréditaires, et en particulier les maladies à transmission autosomique récessive, sont relativement fréquentes, alors qu'elles sont rares ailleurs, en raison de la forte proportion de mariages entre apparentés. La prévention des maladies génétiques, faisant suite à de bons diagnostics et à de bons conseils génétiques, sera une source non négligeable de diminution des budgets pour toute la morbidité qu'entraînent ces maladies. Relier les maladies génétiques à leurs causes revient, en effet, à élargir les options diagnostiques et préventives dans le traitement des maladies d'une manière plus précise, plus personnalisée et plus efficace. Les possibilités de diagnostic des maladies héréditaires ont été révolutionnées par l'explosion des connaissances dans le domaine du génome humain, elle même accélérée par l'identification de sa séquence complète en 2003, ainsi que par le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire performantes et à haut débit.

Dans ce contexte, un long travail de recherche de mutations responsables de différentes pathologies génétiques plus ou moins fréquentes a été réalisé dans de nombreux laboratoires. Les résultats ont permis de mettre en évidence la variabilité génétique, de comprendre la physiologie normale et pathologique du produit du gène concerné, mais aussi et surtout, de réaliser des tests diagnostiques de grande fiabilité.

A présent, les cliniciens sont sensibilisés à ces nouvelles approches diagnostiques et prescrivent de plus en plus de tels tests. Cette démarche apporte souvent un bénéfice pour le patient dans la mesure où elle évite les errances diagnostiques et des retards dans le choix du traitement le plus judicieux, ainsi que des complications qui peuvent être fatales. Cependant, nous souhaitons attirer ici l'attention des cliniciens sur les indications et les limites des tests génétiques en prenant pour exemple deux cas concrets.

*Auteur correspondant: Isabelle Touitou,
Unité médicale des maladies auto-inflammatoires,
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires,
CHRU de Montpellier, France.
Tel : + 33 4 67 33 58 59
Fax: 33 491 38 46 76
Courriel: isabelle.touitou@igh.cnrs.fr
L'unité médicale de Montpellier: http://umai.chu-montpellier.fr
Le centre de référence national: http://asso.orpha.net/CEREMAI/

INDICATIONS, INTERPRÉTATION, ET LIMITES DES TESTS GÉNÉTIQUES

Indications

Les demandes de tests moléculaires pour le diagnostic génétique d'une maladie héréditaire sont naturellement guidées initialement par le tableau clinique présenté par le patient. Ces tests ne sont envisageables que pour les maladies monogéniques (appelées aussi Mendéliennes). Cela suppose, bien évidemment, que les gènes responsables aient été préalablement identifiés, ce qui, même en 2009, n'est pas encore le cas pour nombre d'entre elles. En effet, le produit du seul gène concerné peut intervenir dans une voie de signalisation comportant de nombreuses étapes : sa mutation va perturber ou bloquer totalement l'ensemble de cette voie et il devient très difficile d'identifier le chaînon en cause, c'est-à-dire la cause première de ces pathologies. Une autre cause de difficultés et d'incertitude réside dans la sévérité plus ou moins grande de la mutation. Dans l'esprit de nombreux cliniciens et même de chercheurs, la mutation est communément comprise comme une perte totale de fonction ou, plus rarement, comme un gain de fonction considérable. Mais en réalité, assez souvent, la fonction n'est pas totalement abolie et il reste une activité résiduelle qui « complique » l'interprétation du tableau clinique et la désignation du « gène coupable ». Si les mutations en cause se manifestent par des pathologies rapidement après la naissance, les signes cliniques décelés par les Pédiatres (intérêt de l'anamnèse et du carnet de santé) et l'analyse de marqueurs biochimiques, enzymatiques plasmatiques et/ou cellulaires, à chaque fois que cela est possible, permettront d'orienter le diagnostic. En particulier, pour de nombreuses maladies dues à des dysfonctionnements ou à des blocages du métabolisme, l'étude de ces marqueurs doit être préconisée prioritairement car elle permet assez souvent de faire un diagnostic sûr, rapide et peu coûteux. En cas de doute entre deux ou plusieurs maladies, la confirmation pourra en être faite au niveau moléculaire et la demande d'un tel diagnostic se justifie alors pleinement. Dans le cas d'une transmission dominante (Neurofibromatose, maladie de Huntington,…), la mutation est retrouvée, en principe, chez un des deux parents. Mais la mutation peut aussi être « de novo », sporadique, c'est-à-dire qu'elle s'est produite lors de la formation des gamètes (meïose) chez l'un des parents. Dans ce cas, il est parfois difficile de « faire la différence » entre les modes de transmission, dominant et récessif : seule l'analyse au niveau moléculaire permet alors de trancher. Dans le cas d'une transmission autosomique récessive (Fièvre méditerranéenne familiale (FMF), mucoviscidose…), les patients sont porteurs d'une mutation au niveau du gène concerné sur chacun des deux chromosomes homologues (autosomes): ils sont soit homozygotes pour la même mutation, soit double hétérozygotes pour deux mutations différentes, ce qui est vérifiable par l'analyse du gène concerné chez les parents. Ceux-ci, hétérozygotes, c'est-à-dire porteurs d'un seul gène muté sur un seul des deux chromosomes, ne présentent généralement pas de signes de la maladie. Un arbre généalogique bien renseigné peut apporter des informations précieuses sur le mode de transmission. Les maladies multifactorielles (Crohn, Behçet…) sont dues à l'effet conjoint de multiples facteurs de susceptibilité génétique et de l'environnement, les uns et les autres généralement encore largement inconnus à l'heure actuelle. Il est donc inutile et, d'ailleurs, impossible, de faire une analyse moléculaire dans un but diagnostique.

Interprétation

Pour confirmer une maladie héréditaire sur le plan génétique, il faut bien sûr que l'analyse moléculaire du gène candidat mette en évidence une seule mutation (transmission dominante) ou deux mutations (transmission récessive) comme nous venons de le préciser. Le mot « mutation » au sens large recouvre l'ensemble des variants de la séquence de l'ADN pouvant exister au sein d'un gène donné. Tous les variants de séquences découverts dans les gènes n'ont pas la même signification. Il faut différencier :

❶ Les mutations causales, directement responsables de la maladie ;

❷ Les polymorphismes, variants non pathologiques pouvant se rencontrer dans des séquences codantes ou non codantes du gène, sans affecter la fonction du gène. L'exemple le plus répandu de ce type de polymorphisme est celui des SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), répartis sur tout le génome (plus de 10 millions), particulièrement utiles pour la localisation, dans une région déterminée d'un chromosome donné, puis pour l'identification du « gène coupable » ;

❸ Les facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies communes qui sont favorisants (facteurs de risque), mais individuellement insuffisants pour déclencher la maladie. C'est le cas de l'antigène HLAB51 dans la maladie de Behçet.

On reconnaît une mutation causale sur un certain nombre de critères :

❶ Elle n'est jamais, ou très peu, retrouvée dans la population générale;

❷ Elle survient généralement dans une région de la protéine très conservée au cours de l'évolution ;

❸ Elle survient dans un site fonctionnel de la protéine ;

❹ Elle peut-être responsable soit d'une protéine tronquée, non fonctionnelle (codon stop, X), soit d'une protéine à la séquence tout à fait différente de la séquence originelle en raison d'un décalage du cadre de lecture (mutation dite fs pour frameshift) ;

❺ Elle ségrége bien avec le phénotype dans la famille ;

❻ Dans certains cas, elle dérive d'un effet fondateur (par exemple mutation M694V dans la FMF);

❼ Situation idéale, la mutation peut-être associée à un test fonctionnel (test de la sueur dans la mucoviscidose, dosage enzymatique dans la leucodystrophie métachromatique, biopsie musculaire dans la myopathie de Duchenne…).

Limites

Peu de laboratoires analysent la séquence complète des gènes, seule condition pour pouvoir « exclure » ou « éliminer » un diagnostic. En cas d'analyse partielle des gènes et de non identification de mutation(s), le résultat doit être considéré comme non informatif. Le médecin demandeur du test doit alors garder une attitude critique et prudente et éventuellement traiter le patient avec une surveillance accrue et une évaluation rigoureuse des effets du traitement (par exemple, il n'est pas rare de ne trouver qu'une seule mutation dans le gène de la FMF chez des patients présentant les signes cliniques typiques).

Enfin, certains variants de séquence décrits initialement comme des mutations causales sont de plus en plus souvent remis en question, soit parce qu'ils sont relativement fréquents dans la population générale (par exemple E148Q pour la FMF), soit parce qu'il s'agit de variants rares dont le caractère pathogène est inconnu (comme des dizaines de mutations dans le gène *CFTR* pour la mucoviscidose).

Exemple 1: diagnostic génétique des fièvres récurrentes héréditaires

Les fièvres récurrentes héréditaires sont des maladies auto-inflammatoires, un groupe cliniquement assez hétérogène de maladies dues à un défaut de l'immunité innée. La FMF qui est une maladie très fréquente dans les populations du pourtour méditerranéen en est le prototype [MIM 219700].

Il s'agit d'une maladie récessive, caractérisée par de courts épisodes de fièvre (1-3 jours), accompagnés d'arthrite, et de péritonite stériles. La colchicine, donnée à 1-2 mg par jour, est efficace dans plus de 95% des cas. Un des premiers patients adressé au laboratoire de Montpellier pour le diagnostic génétique de FMF avait le tableau clinique suivant : d'origine française, âgé d'une trentaine d'années lors de la première visite, il souffrait de fièvre récurrente, se prolongeant parfois jusqu'à 3 semaines, accompagnée de sueurs, de douleurs articulaires, d'un érythème migratoire et de céphalées, 4 à 5 fois par an. Il est décédé 30 ans plus tard d'amylose AA après 10 années de dialyse. Deux de ses quatre enfants présentaient le même type de symptômes depuis l'enfance. La colchicine n'était pas efficace, contrairement à la cortisone. Un test génétique pour le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS), une autre forme de fièvre récurrente héréditaire, a été demandé par un centre de référence. Ce test s'est révélé positif et les 2 enfants ont pu bénéficier ainsi, bien qu'avec plusieurs années de retard, d'un traitement par l'Anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 qui s'est révélé « miraculeux ». Plusieurs arguments auraient pu permettre d'affiner le diagnostic dès le départ : la transmission verticale typique des formes dominantes, l'origine de la famille, la longue durée des crises et la non réponse à la colchicine.

D'un autre point de vue, nous recevons souvent des demandes de test FMF pour des patients non méditerranéens dont les premiers signes sont apparus après 60 ans, sans fièvre et sans syndrome biologique inflammatoire. Chez ces derniers aucune mutation n'est en général retrouvée, ou bien parfois une seule mutation étant donnée la grande fréquence des porteurs sains.

Exemple 2: Diagnostic génétique de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une des plus fréquentes maladies génétiques autosomiques récessives dans les populations occidentales [MIM 219700]. Elle se caractérise par une altération de la protéine CFTR. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée (risque de déshydratation hyponatrémique) et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique). La maladie peut s'exprimer parfois dès la naissance par un iléus méconial, mais les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire (bronchite chronique), le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine, diabète à partir de l'adolescence, pancréatite parfois), plus rarement l'intestin (obstruction stercorale) ou le foie (cirrhose). A ces signes s'associe un retard staturo-pondéral.

L'atteinte broncho-pulmonaire conditionne l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. La stérilité masculine est presque constante. Il existe des formes de révélation tardive, habituellement mono ou peu symptomatiques. Le diagnostic repose sur le test sudoral (concentration du Cl- supérieure à 60 mmol/L), confirmé par l'identification des mutations.

Mais plus de 1250 mutations ont été répertoriées. En Europe la mutation F508del qui correspond à la perte d'une phénylalanine en position 508, représente près de 70% des allèles identifiés chez les patients, tandis qu'au Moyen-Orient cette proportion chute pour moitié.

Une trentaine d'autres mutations sont retrouvées chez environ 20% des patients. La plupart des laboratoires de diagnostic pour la mucoviscidose utilisent des kits commerciaux comprenant une trentaine de mutations. Ces kits se banalisent. Mais il faut toutefois rester très vigilant pour ne pas donner des résultats erronés/incomplets qui pourraient avoir des conséquences fâcheuses lors de diagnostics ultérieurs pour d'autres membres de la famille (Dequeker et al, 2009). De plus, la mucoviscidose, de part ses différents

symptômes, peut parfois être confondue avec l'asthme, la bronchite, la pneumonie, l'allergie ou certaines maladies digestives. Compte tenu de la grande fréquence des porteurs dans le monde (1/40), la probabilité de trouver par hasard une mutation chez un patient n'est pas négligeable. Faut-il alors se lancer dans des recherches de mutations plus rares quand ceci n'est pas indiqué ? Il est pour cela fondamental de ne référer que les patients ayant au moins un test de la sueur positif à 3 reprises.

CONCLUSION

Parfois le tableau clinique est frustre ou le diagnostic différentiel est délicat, et il n'est pas rare de voir des demandes de première intention très (voire trop) larges (jusqu'à 7 gènes pour un même patient). Les tests génétiques sont longs, coûteux, et toujours peu automatisés.

L'interprétation en est parfois délicate. Surcharger un laboratoire de diagnostic en maladie génétique par des tests non indiqués, quand bien même ils se révèleraient positifs dans des cas exceptionnels, et souvent par pur hasard, ne ferait qu'augmenter la charge de travail de ces laboratoires et retarder le résultat d'analyses plus importantes. Apprenons à bien prescrire les tests génétiques. Et pour cela, il est essentiel de se référer au généticien.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders-updated European recommendations. Eur J Hum Genet 2009;17:51-65.