

## Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique



**M. VINCENT**  
Service de Génétique  
médicale,  
CHU de NANTES.

### Que doit savoir le dermatologue sur les actualités en génétique ?

La génétique médicale est entrée dans l'ère de la génomique depuis l'accessibilité au séquençage à très haut débit. Ces progrès technologiques permettent de lutter contre l'impasse diagnostique et offrent la possibilité d'apporter un conseil génétique à de plus nombreuses familles.

Les génodermatoses regroupent plusieurs centaines de pathologies, décrites principalement par leurs caractéristiques cliniques. Toutefois, l'hétérogénéité, à la fois clinique et génétique, suggère parfois de nouvelles classifications en lien avec l'origine génétique commune.

Il est donc aujourd'hui essentiel pour les dermatologues de connaître les techniques d'analyse génétique, savoir éventuellement les prescrire mais surtout en connaître les limites.

#### Les différentes techniques de génétique

Le génome comporte 3 milliards de paires de bases d'ADN, il est organisé en 20 000 gènes situés sur 46 chromosomes (fig. 1).

##### 1. Le caryotype

Le caryotype a été utilisé dès les années 50, il permet de visualiser les chromosomes avec une résolution de 5 Mb. Il est très utile pour repérer des aneuploïdies (trisomies, monosomies,

marqueurs chromosomiques), ou des translocations équilibrées. Il peut être réalisé sur des lymphocytes (prélèvement sanguin) ou d'autres tissus comme les fibroblastes (prélèvement cutané). Il est encore très utile aujourd'hui en génodermatose pour diagnostiquer les aneuploïdies en mosaïque.

**Exemple:** nouveau-né de 1 mois avec petite taille, nuque épaisse, épanchement pleural, monocytose, dysmorphie, larges lésions hypopigmentées, TCL et lentigines.

**Diagnostic de trisomie 22 en mosaïque (22 %)**, visible que sur fibroblastes cultivés (caryotype normal sur sang).

##### 2. La CGH array

L'analyse chromosomique par puces à ADN, ou CGH-array, a été développée à partir des années 2000. Elle permet de visualiser des anomalies chromosomiques de plus petite taille (résolution de 10 kb). On appelle une délétion du matériel chromosomique manquant et une duplication du matériel supplémen-

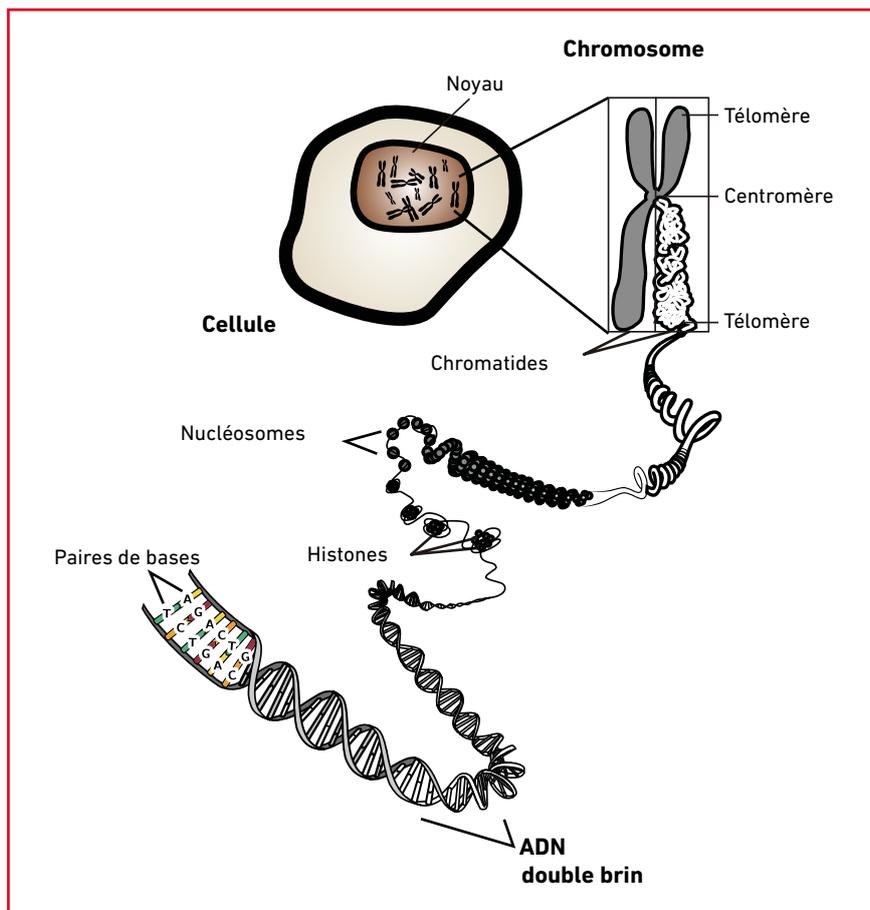


Fig. 1 : Anatomie d'un chromosome.

## ■ Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique

taire. L'analyse peut se faire aussi à partir d'un prélèvement sanguin ou cutané.

**Exemple :** garçon de 10 ans adressé pour difficultés cognitives. La CGH array met en évidence une délétion de 3 Mb sur le bras long du chromosome 5, emportant le gène *RASA1*.

Diagnostic rétrospectif de syndrome **malformation capillaire – malformation artérioveineuse**.

### 3. Le séquençage Sanger

La technique de Sanger permet de séquencer l'ADN base par base. Elle est principalement utilisée aujourd'hui pour cibler une variation à un endroit donné, comme la recherche d'une mutation familiale connue ou la validation d'un variant identifié par une autre technique.

**Exemple :** recherche de la mutation d'un parent atteint de NF1 chez un fœtus lors d'un diagnostic prénatal.

### 4. Le séquençage haut débit

Depuis quelques années, on assiste à une révolution technologique liée au développement du séquençage à très haut débit. Les séquenceurs de plus en plus performants et les coûts de revient de plus en plus bas ont permis de rendre accessibles ces analyses en diagnostic.

#### ● Panel de gènes

Le panel de gènes permet l'analyse simultanée de plusieurs gènes connus pour être responsables d'une pathologie donnée ou d'un groupe de pathologies. Chaque laboratoire de biologie moléculaire a ses spécificités (ichtyose, neurofibromatose de type 1, albinisme oculo-cutané, dysplasie ectodermique, etc.). On peut retrouver leurs coordonnées sur le site Orphanet [1]. Cette technique est surtout utile quand peu de gènes sont impliqués et que le phénotype spécifique est reconnais-

sable (NF1 par exemple). L'inconvénient est que l'on peut passer à côté de gènes récemment décrits ou de diagnostics différentiels. Il est très utilisé en génodermatose.

#### ● Exome

L'exome permet l'analyse simultanée des 20 000 gènes (séquences codantes, soit 1 % du génome). Il peut ainsi explorer les nouveaux gènes et les diagnostics différentiels, mais ne permet pas d'identifier les variants introniques.

**Exemple :** patient de 9 mois avec retard de développement, microcéphalie, anhidrose et morsures buccales. L'analyse de l'exome a identifié deux variations bialléliques du gène *NTRK1* responsable du syndrome CIPA (*congenital insensitivity to pain with anhidrosis*).

#### ● Génome

Le génome permet l'analyse de l'ensemble de l'ADN codant et non codant. Il est désormais possible de prescrire des études du génome entier dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) [2]. Pour les génodermatoses, le génome n'est proposé qu'après un panel négatif ou bien en première intention si le phénotype est inhabituel. Il permet notamment de détecter des variations de structure ou des variants introniques non visibles en exome ou panel, le rendement diagnostique est donc meilleur. Toutefois, il génère beaucoup de données, ce qui nécessite du stockage, et il est parfois difficile à interpréter.

#### Interprétation des variants

L'un des enjeux majeurs de ces nouvelles techniques est l'interprétation des 4 millions de variants par rapport au génome de référence. Pour faire le tri, nous utilisons :

– la fréquence du variant : il faut qu'il soit rare (< 1 %) dans les bases de données de population contrôle et éventuellement retrouvé chez d'autres patients ;

– la nature du variant : la perte de fonction (stop, épissage, décalage du cadre de lecture) est souvent délétère alors que les faux-sens sont plus difficiles à classer. Sa conservation dans l'évolution des espèces est un indicateur intéressant, tout comme le domaine protéique concerné ;

– l'analyse bibliographique (OMIM, *Pubmed*), afin de vérifier l'adéquation avec le phénotype ;

– l'analyse familiale : correspondance avec l'arbre généalogique (*de novo* si les parents sont asymptomatiques, récessif si plusieurs membres de la fratrie sont atteints, par exemple) ;

– des tests fonctionnels.

On classe ces variants en cinq catégories : classe 1 (bénin), 2 (probablement bénin), 3 (de signification inconnue), 4 (probablement pathogène) et 5 (pathogène). Seuls les variants de classes 4 et 5 sont accessibles au DPN ou au DPI (voir ci-dessous).

### ■ Conseil génétique

Connaître le diagnostic moléculaire d'un patient n'est pas toujours indispensable quand le diagnostic clinique est évident (par exemple la NF1), mais il est utile pour les apparentés qui souhaiteraient connaître leur statut et dans l'optique d'un diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) pour un couple qui souhaiterait ne pas transmettre.

Le recours à un DPN ou DPI est soumis au cadre légal et proposé lorsqu'il existe une "forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic" [3]. Certaines pathologies n'entrent donc pas dans les indications. De plus, il n'existe pas de liste établie de pathologies acceptées ou non. Chaque demande est discutée au cas par cas au sein du CPDPN (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) en tenant compte notamment des connaissances médicales sur la pathologie (âge de début, variabilité d'expression, pro-

## ■ Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique

nostic, traitements, etc.) et de l'histoire personnelle et familiale. Chaque CPDPN est libre de sa décision, l'acceptation ou non d'un dossier peut donc varier d'un centre à l'autre. La présentation du dossier peut demander l'expertise de spécialistes, et nécessiter plusieurs semaines avant de pouvoir conclure. Il est donc important que les demandes soient présentées en amont d'une grossesse.

Sous réserve de l'acceptabilité de la prise en charge par le CPDPN, voici les différentes options proposées aux couples :

### 1. En cas de grossesse spontanée

- **Le diagnostic prénatal (DPN) :** généralement, une biopsie de trophoblaste est proposée à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Ce geste présente toutefois un risque faible de fausse-couche évalué à 0,2 % environ. Le prélèvement est ensuite analysé pour déterminer le statut du fœtus vis-à-vis de la pathologie familiale (anomalie génétique ou chromosomique). En cas de fœtus atteint, la femme enceinte peut demander une interruption médicale de grossesse (IMG) ;

- **Le DPN non invasif :** dans certaines situations (père du fœtus concerné par la pathologie familiale pour les maladies autosomiques dominantes (AD), père porteur d'un variant différent de celui de la mère sur les maladies autosomiques récessives (AR), couple ayant un enfant atteint d'une maladie génétique avec une anomalie survenue *de novo*), la recherche de l'anomalie familiale par étude de l'ADN fœtal circulant à partir d'une prise de sang maternelle peut être

proposée. Cette analyse permet d'éviter le recours à un geste invasif pour les couples entrant dans les indications citées précédemment. Cette prise en charge nécessite une mise au point technique au préalable par le laboratoire spécialisé.

### 2. En anticipation d'une grossesse

- **Diagnostic pré-implantatoire (DPI) :** il s'agit d'une fécondation *in vitro* (FIV) à partir des gamètes du couple. Après 3-5 jours de développement embryonnaire, une ou deux cellules sont prélevées et analysées pour déterminer le statut du fœtus vis-à-vis de l'anomalie moléculaire ou cytogénétique connue dans la famille. Actuellement, seuls cinq centres en France proposent cette prise en charge (CHU de Grenoble, Montpellier, Nantes, Paris et Strasbourg). Les délais sont longs, environ 12 à 24 mois selon l'indication et les centres. Cette prise en charge peut être proposée à tous les couples à risque de transmission d'une anomalie génétique, même en l'absence de troubles de la fertilité, puisqu'elle permet d'éviter le risque d'IMG. Un bilan de fertilité est prescrit pour le couple en amont de l'acceptation du dossier pour évaluer la faisabilité future de la FIV.

- **Les dons de gamètes ou d'embryons :** il s'agit de l'utilisation de gamètes ou d'embryons d'un donneur ou donneuse ou d'un couple donneur. Cette prise en charge est plutôt proposée aux couples avec un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique mais sans avoir pu identifier l'anomalie gé-

tique causale, ou lorsqu'il existe des troubles de la fertilité.

### ■ Conclusion

Les analyses génétiques sont désormais incontournables dans le diagnostic des génodermatoses ou, en tout cas, sont d'une grande aide.

Celles-ci sont à orienter selon le contexte.

Elles permettent de préciser un diagnostic, donc d'orienter l'accompagnement, même si la variabilité phénotypique ne permet parfois pas d'être très précis quant au pronostic. Dans certaines situations, elles établissent une indication thérapeutique (PIK3CA).

Par ailleurs, connaître le diagnostic moléculaire permet de proposer aux couples un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire.

Il est important d'en connaître les limites, et de se référer à un généticien pour travailler de concert.

En effet, une analyse génétique négative n'élimine pas forcément un diagnostic.

### BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.orpha.net/fr>
2. Plan France Genomique 2025 (<https://pfmg2025.aviesan.fr/>)
3. Article L2213-1 du code de santé publique

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