

Rapport CÉTS 97-1 RF

DÉPISTAGE FAMILIAL ET DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DE DUCHENNE ET DE BECKER.

Montréal: CÉTS, 1997. xviii-54 p.

(ISBN 2-550-31185-X).

Résumé

Le transfert des connaissances en génétique vers de nouvelles applications cliniques demande d'être évalué pour guider une implantation réussie dans le cadre global du système de santé. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux technologies génétiques issues de la biologie moléculaire qui a rendu disponible ces dernières années un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux. Parmi les pathologies pour lesquelles la génétique moléculaire modifie la pratique médicale, nous avons retenu une maladie neuromusculaire en basant nos critères de priorité sur la gravité, la fréquence, la disponibilité et la fiabilité des tests ainsi que sur les mesures préventives. La présente monographie résume les connaissances scientifiques, médicales et génétiques sur les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.

Présentation de la maladie

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la plus grave et la plus fréquente des dystrophies musculaires progressives. Elle se caractérise par une dégénérescence lente des fibres musculaires entraînant un lourd handicap et le décès vers l'âge de 20 ans. Il s'agit d'une maladie monogénique transmise sur le mode récessif lié au sexe. Cette maladie se rencontre presque exclusivement chez les garçons. Les mères sont généralement des porteuses asymptomatiques mais elles transmettent la maladie.

À côté de cette forme très sévère, la dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une forme à évolution plus tardive et plus lente. Elle devient invalidante au cours de la vie adulte et n'empêche pas une certaine vie socioprofessionnelle. L'âge moyen du décès est d'environ 42 ans.

Aucun traitement curatif n'existe actuellement pour ces pathologies extrêmement graves et invalidantes entraînant un lourd handicap physique et social. Les cliniques neuromusculaires assurent un suivi pluridisciplinaires des patients en collaboration avec les services de génétique médicale. Malgré une aide substantiellement accrue, ce sont les familles qui doivent assumer la plus grande part du fardeau associé à la perte d'autonomie qu'engendre la maladie et qui en subissent les conséquences psychologiques et sociales.

Dans le cas de la DMD, un garçon sur 3 500 nouveau-nés de sexe masculin est atteint; dans le cas de la DMB, il s'agit d'un garçon sur 20 000. Au Québec, on estime qu'environ 12 garçons atteints de DMD et deux atteints de DMB naissent chaque année. Il y aurait environ 200 familles qui présentent une histoire familiale positive de DMD/DMB.

Contribution de la génétique

Jusqu'aux années 1980, les connaissances sur les myopathies de Duchenne et de Becker se limitaient à la symptomatologie clinique, aux signes de dégénérescence musculaire révélés par l'électromyographie et la biopsie musculaire, à l'élévation importante de la créatine kinase sérique (CK) et à la localisation du gène en cause sur le chromosome X. On ne connaissait pas le mécanisme physiopathologique, ni la protéine incriminée.

Le gène a été identifié en 1987 et on sait maintenant que ces deux maladies sont des variantes cliniques résultant de la présence de mutations dans le gène de la dystrophine, situé sur le bras court du chromosome X. Ces anomalies du gène empêchent la formation normale de la dystrophine, protéine indispensable au fonctionnement normal de la membrane musculaire.

Comme les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker se transmettent d'une génération à l'autre, il est possible d'adopter une approche préventive pour éviter la récurrence de la maladie au sein des familles. L'identification des femmes porteuses du gène muté est particulièrement importante pour les maladies dont la transmission est liée à X, puisqu'elles peuvent donner naissance à des enfants atteints sans manifester elles-mêmes aucun signe de la maladie. Toutes les femmes parentes d'un sujet atteint ont à des degrés divers un risque d'être porteuses et de transmettre la maladie à un ou même plusieurs enfants.

Auparavant, la seule intervention possible au niveau des familles se limitait au conseil génétique des femmes à risque (les mères, les soeurs, les tantes maternelles des myopathes) basé sur la mesure de la créatine kinase sérique (CK). Cette stratégie était toutefois limitée, ne permettant pas de conclure avec certitude quant au statut de porteuse. Plusieurs couples s'abstenaient alors d'avoir des enfants ou recouraient à la seule forme de diagnostic prénatal possible dans ce contexte. Celle-ci était basée sur le sexe du fœtus et conduisant parfois à l'avortement des fœtus masculins, alors que leur risque d'être atteints était d'au plus 50 % et ne pouvait être établi avec certitude.

Les progrès en génétique moléculaire ont conduit à l'identification du gène et de son produit, la dystrophine. Parmi les mutations présentes sur le gène de la dystrophine, la majorité sont des réarrangements majeurs pouvant être décelés directement par des analyses génotypiques. Il s'agit dans 65 % des cas de délétions importantes (perte de un ou plusieurs segments d'ADN) et dans environ 5 % des cas de duplications de segments d'ADN. Les autres mutations (30 %) sont des mutations ponctuelles qui sont plus difficiles à mettre en évidence. Pour l'instant on a recours à une méthode indirecte, l'analyse de liaison, qui nécessite l'examen des échantillons de plusieurs membres de la famille.

Ces découvertes permettent donc de détecter l'anomalie génétique directement chez 70 % des sujets atteints. Grâce à ce diagnostic précis, il devient possible, par la suite, d'identifier avec certitude les porteuses hétérozygotes et les fœtus atteints dans ces familles. Pour les 30 % de familles où le diagnostic direct des mutations n'est pas possible avec les méthodes usuelles, l'analyse de liaison permet néanmoins de préciser le risque mieux qu'en ne tenant compte que de l'arbre généalogique et des dosages de créatine kinase sérique. Cette analyse ne se solde généralement pas par un diagnostic de certitude. Les résultats de l'analyse de liaison s'expriment donc en termes de probabilités quant au statut de porteuse. La contribution la plus notable de l'analyse moléculaire est de permettre un diagnostic

précis chez le fœtus. Auparavant, la seule forme de diagnostic prénatal à laquelle on pouvait avoir recours était la détermination du sexe conduisant à l'avortement des fœtus de sexe masculin. Grâce à l'analyse moléculaire, on peut distinguer les fœtus masculins atteints des fœtus sains.

Stratégie de diagnostic et dépistage

Généralement, c'est la mère d'un enfant atteint qui cherche à établir le risque de récurrence pour ses autres enfants. À partir d'un sujet atteint et en se basant sur les lois de transmission mendéliennes, on estime la probabilité pour chaque femme de la famille (mère, soeurs, tantes, cousines) d'être porteuse du gène muté en étudiant l'arbre généalogique. Le diagnostic génotypique permet de préciser le risque a priori. En effet, le diagnostic direct des délétions et des duplications apporte un diagnostic de certitude quant au statut de porteuse. Même lorsqu'il est nécessaire de recourir à l'analyse de liaison, l'estimation du risque peut être considérablement raffinée. Il en résulte pour les familles un contexte de moins grande incertitude en ce qui concerne les choix reproductifs. Si ces risques sont élevés, une grossesse peut néanmoins être envisagée en ayant recours au diagnostic prénatal. Si par ailleurs les risques sont faibles ou absents, la personne se trouve alors libérée de l'anxiété associée au risque de transmission génétique.

La stratégie de dépistage préconisée est donc de type familial, procédant en cascade à partir d'un sujet atteint. Elle ne s'adresse donc qu'aux sujets à haut risque. Cette stratégie comporte à la fois des aspects diagnostiques et de dépistage : on parle de diagnostic lorsqu'on cherche à confirmer ou infirmer la présence de la maladie chez un sujet cliniquement atteint ou chez un fœtus et de dépistage lorsqu'il s'agit d'identifier les femmes potentiellement porteuses au sein d'une famille.

Cette stratégie familiale inclut trois étapes : 1) le diagnostic génotype du sujet atteint de DMD/DMB, 2) l'identification des femmes potentiellement porteuses et 3) éventuellement un diagnostic prénatal. Plusieurs techniques sont mises à contribution pour réaliser cette stratégie : Le PCR multiplex, le PCR quantitatif ou dosage génique, l'analyse de liaison par RFLP ou microsatellites. Ces méthodes ont déjà été éprouvées depuis quelques années et sont offertes à titre de services cliniques ailleurs au Canada ou à l'étranger. Même si ces techniques sont en constante évolution, elles ont acquis une grande validité et sont applicables dans la majorité des cas.

Contexte québécois

Il existe au Québec des services de génétique médicale qui assurent le conseil génétique et la prise en charge des familles affectées par une maladie héréditaire. Ces services travaillent en étroite collaboration avec les cliniques de maladies neuromusculaires où sont généralement identifiés les sujets atteints de dystrophie musculaire. Avec le soutien de l'Association canadienne de dystrophie musculaire et le Réseau de médecine génétique du Québec, le laboratoire de génétique médicale de l'Hôpital Sainte-Justine a pu développer au cours des années 1988 à 1991 une expertise dans le domaine du diagnostic et du dépistage moléculaires des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. Un service d'analyse et de conseil génétique aux familles concernées a pu ainsi être offert pour toute la province. Ce programme pilote de recherche clinique a aussi permis d'établir la carte des délétions

dans la population québécoise. Le service a été interrompu lorsque le financement a pris fin. Pour de nombreuses familles, le bilan est encore incomplet. Même parmi celles qui ont bénéficié d'une étude familiale entre 1988 et 1991, la majorité pourrait bénéficier d'une meilleure précision de résultats, grâce aux nouvelles technologies de dosage génique et d'analyse de liaison par microsattellites. Aujourd'hui, les cliniciens doivent se borner à faire effectuer seulement les tests les plus essentiels et sont généralement contraints de les envoyer pour fins d'analyse dans les laboratoires de génétique moléculaire de l'Ontario et de l'Alberta et les délais sont tels que plusieurs femmes deviennent enceintes avant même que leur statut de porteuse n'ait été établi. Il en résulte qu'un certain nombre de diagnostics prénataux sont effectués inutilement.

Actuellement, il n'y a pas au Québec de laboratoire de génétique moléculaire public désigné pour fournir à l'ensemble de la population les tests requis pour le diagnostic génotypique de dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker et le dépistage des porteuses. Contrairement à d'autres services de laboratoire qui bénéficient d'une infrastructure reconnue, les tests diagnostiques de génétique moléculaire pour cette pathologie s'effectuent généralement à partir des fonds de recherche ou sont effectués à l'extérieur du Québec ou encore dans le secteur privé, depuis qu'un premier centre a annoncé l'offre de services génétiques (Biogénétique).

On estime que la demande de tests moléculaires pour le DMD/DMB atteindra un plateau lorsque toutes les familles affectées auront pu être rejointes et que les analyses déjà initiées seront complétées. Pour évaluer le volume des tests qui répondrait aux besoins, il faut distinguer entre une phase initiale pendant laquelle le retard encouru serait comblé et une phase ultérieure de plateau. Pour la phase de rattrapage, le nombre de tests à prévoir n'est pas négligeable, mais un laboratoire, dédié à ce type de pathologie et disposant de ressources adéquates, pourrait éponger ce retard en un an. Pour ce qui est de la phase de plateau, le volume des tests devrait rester relativement faible puisque les indications sont basées sur le risque familial. En raison de ce faible débit et pour assurer le maintien d'un service de qualité, les tests devraient être concentrés en un même laboratoire.

Conclusion

Il est donc important que les familles ayant un membre atteint de dystrophie musculaire puissent bénéficier du dépistage familial. L'objectif principal de la stratégie de diagnostic et de dépistage proposée est d'éviter la récurrence de la maladie au sein des familles affectées et de permettre aux femmes d'avoir des enfants en bonne santé. Ces familles devraient donc avoir accès à des services de génétique médicale et à un service de laboratoire offrant la gamme des tests requis pour le diagnostic génotypique de dystrophie musculaire et le dépistage des porteuses.

En raison de la complexité des pathologies héréditaires et des tests génétiques, plusieurs conditions doivent être rencontrées. Il faut que l'offre de tests soit accompagné d'un conseil génétique 1) pour pouvoir coordonner la prise en charge de l'ensemble des familles, 2) pour que l'information leur soit adéquatement transmise, 3) pour que l'indication des tests reste fondée sur l'analyse généalogique. Cette pratique nécessite le respect de considérations éthiques tel que le consentement libre et éclairé, la confidentialité et la non-ingérence dans les décisions privées.

Pour garantir l'interprétation appropriée des tests, il faut assurer une coordination étroite entre les services de génétique médicale et les laboratoires. De plus, en raison des développements rapides en génétique moléculaire, l'expertise requise ne peut être maintenue sans des liens étroits entre les laboratoires de services et de recherches. Pour ces raisons, la qualité du service offert dépendra de l'organisation qui sera privilégiée.

L'organisation des services et des laboratoires génétiques constitue pour le futur une question importante et primordiale de même que le développement des laboratoires privés. L'organisation planifiée des laboratoires de génétique moléculaire est extrêmement importante pour éviter une prolifération inutile de services et assurer la meilleure intégration possible des nouvelles applications dans les soins de santé ainsi qu'une coordination optimale entre les services.

Compte tenu de la spécificité des analyses génétiques, des difficultés que pose leur interprétation et de l'importance du rôle du généticien, il semble que le modèle de laboratoire spécialisé par pathologie serait indiqué. Cependant, en raison des coûts d'implantation d'un laboratoire de génétique moléculaire et du volume de tests relativement restreints pour chaque pathologie héréditaire, cette infrastructure pourrait être mise à contribution pour plusieurs pathologies. Il importe d'évaluer les besoins en diagnostics moléculaires pour l'ensemble de la province et pour l'ensemble des pathologies.

Un service a été offert durant quelques années dans le cadre d'un projet pilote, l'expertise en biologie moléculaire et un laboratoire de recherche existent au Québec, alors que les besoins des patients et surtout de leurs familles ne sont pas comblés à l'heure actuelle. Il est important de souligner qu'une fois ce retard comblé, la demande pour ce service atteindra un plateau et qu'on ne doit donc pas s'attendre à une croissance exponentielle de la demande et des coûts.

En conclusion, le Conseil estime que les conditions sont réunies pour recommander l'implantation d'un service de diagnostic génotypique des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker permettant le dépistage des femmes porteuses d'une mutation sur le gène de la dystrophine, et, le cas échéant, le diagnostic prénatal de la pathologie. Un seul laboratoire serait suffisant pour combler les besoins de la province dans ce domaine. Ce laboratoire devrait être accrédité et répondre aux normes de qualité requises.