



L'intérêt d'inclure l'analyse SMA dans les panels NGS de maladies neuromusculaires

Résumé

Le diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale (SMA) est traditionnellement réalisé par un test génétique spécifique et ciblé faisant appel à des techniques d'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA) ou de PCR (pour « *polymerase chain reaction* ») quantitative (qPCR).

La présente étude [1] a cherché à déterminer si une approche par séquençage à haut débit (NGS) intégrant les analyses de la SMA dans un « panel » de 122 gènes de maladies neuromusculaires (MNM) pourrait détecter des cas de SMA avec le même rendement. Pour cela, des variations de séquence (SNP) ou du nombre de copie (CNV) des gènes *SMN1/SMN2* ont été analysées dans 5 304 échantillons issus de patients référés pour des pathologies neuromusculaires tout-venantes. Cette approche avait été préalablement validée sur l'ADN de 68 patients SMA déjà diagnostiqués par qPCR. Sur les 5 304 individus testés, la délétion de *SMN1* a été mise en évidence à l'état homozygote chez 47 sujets, confirmant le diagnostic de SMA, et à l'état hétérozygote chez 118 autres. Par ailleurs, huit individus portaient un variant du gène « *SMN1* ou *SMN2* » en faveur d'un diagnostic de SMA mais dont l'interprétation a nécessité des études complémentaires pour lever toute ambiguïté. Parmi les patients hétérozygotes restants, 44 possédaient des variants pathogènes dans d'autres gènes du panel. Les taux de concordance entre les résultats du NGS et ceux de la qPCR étaient respectivement de 100 % et 93 % pour le nombre de copies *SMN1* et de copies *SMN2*. En cas de non-concordance, les phénotypes étaient plus cohérents avec les résultats obtenus en NGS pour le gène *SMN2*. Les auteurs concluent que l'intégration du test SMA par NGS dans un panel de gènes neuromusculaires permet, en une seule analyse, de diagnostiquer la SMA tout en étudiant de façon exhaustive les variants portés par des individus

© Université de Nantes/Inserm/Thinkoverly



Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. valerie.allamand@inserm.fr

présentant des phénotypes neuromusculaires variés, chevauchants ou non-spécifiques.

Commentaire

La cause moléculaire de la SMA est bien connue depuis 1995 [2], mais le génotypage peut parfois être ardu, notamment en raison de la variabilité phénotypique observée et de la complexité génomique du locus. La procédure diagnostique de la SMA a peu changé depuis la publication en 2007 des recommandations consensuelles pour la prise en charge des patients [3]. La priorité était de rechercher la délétion homozygote du gène *SMN1* dans un but diagnostique. Les techniques moléculaires ayant évolué depuis, Mercuri et collaborateurs ont introduit l'utilité d'une approche par NGS en 2018 [4] même si les premiers tests n'étaient pas toujours concluants. Quatre publications sur ce même sujet sont recensées dans PubMed en 2020 et montrent que les techniques et algorithmes se sont améliorés depuis, permettant ainsi d'optimiser ce diagnostic moléculaire jusque-là délicat. L'intérêt principal de cet article réside dans le fait que, dans la cohorte de patients étudiée, les présentations cliniques et signes d'appel étaient très divers, preuve que la SMA peut mimer de nombreuses maladies neuromusculaires et preuve que le NGS s'avère un filtre efficace. Ce travail met en évidence d'autres bénéfices à inclure les gènes *SMN1* et *SMN2* dans des panels multigéniques. En effet, des variants touchant d'autres gènes (par exemple *TTN*) ont été détectés chez des patients « génétiquement confirmés SMA ». Ces variants, par définition non accessibles par le test SMA standard, pourraient être à l'origine de co-morbidités et seraient en mesure d'influer sur le phénotype SMA. Le corollaire est l'identification d'anomalies hétérozygotes des gènes *SMN* présentes chez des patients pour lesquels d'autres gènes de maladies neuromusculaires expliquent le phénotype, ce qui peut avoir des

