

## Interprétation clinique des variants génétiques

T. von Känel, C. Forré, S. Arcioni, A. Bottani, P. O. Chappuis, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

### Anciennement : "mutation" et "polymorphisme". Aujourd'hui : 5 catégories de "variants génétiques"

La technique du séquençage à haut débit a révolutionné la génétique médicale en permettant l'analyse de nombreux gènes en parallèle. Bien que ceci permette des diagnostics plus précis, la complexité de l'interprétation des résultats a fortement augmenté dans le même temps. Auparavant, seules de petites régions étaient séquencées et relativement peu de variants (= écarts par rapport à la séquence de référence) étaient détectés. Aujourd'hui, des dizaines de variants sont identifiés, par exemple lors d'un examen pour une prédisposition héréditaire au cancer – et pour chacun d'eux, il faut évaluer s'il est (plutôt) bénin ou (plutôt) pathogène.

Cette évolution a nécessité une standardisation de la classification des variants : dans le passé, les termes plutôt vagues de "mutation" et de "polymorphisme" étaient utilisés pour décrire des variants pathogènes, respectivement bénins. Ce double système a été remplacé par une classification des variants en 5 catégories, chacune correspondant à une probabilité qu'un variant soit pathogène ou non (tableau 1).

Classes	Catégories	Probabilité de la pathogénicité
5	<i>Pathogenic</i>	>99 %
4	<i>Likely pathogenic</i>	90 à 99 %
3	<i>Uncertain (VUS)</i>	10 à 90 %
2	<i>Likely benign</i>	1 à 10 %
1	<i>Benign</i>	<1 %

Tableau 1 : Classification des variants génétiques en 5 catégories

### Les critères de l'American College of Medical Genetics (ACMG)

La classification d'un variant dans l'une des cinq catégories demeure complexe. Dans la publication de référence de l'ACMG [1], Richards et al. proposent de systématiser autant que possible cette classification : pour chaque variant, on examine si 28 caractéristiques en faveur d'une pathogénicité ou d'un caractère bénin sont présentes. Une pondération est également appliquée à chaque caractéristique. Une sélection de ces caractéristiques est présentée dans le tableau 2.

Après avoir déterminé quelles caractéristiques s'appliquent à un variant donné, on compte le nombre de caractéristiques très fortes, fortes, etc. présentes en faveur de la pathogénicité ou du caractère bénin du variant. Dix-huit combinaisons de caractéristiques permettent la classification d'un variant comme (*likely*) *pathogenic* ou comme (*likely*) *benign*. S'il n'y a pas suffisamment d'arguments pour le classer comme pathogène ou bénin, le variant est considéré comme variant de signification inconnue (*variant of unknown significance*, VUS) ; il en va de même si les arguments se contredisent.

### En clinique

Les variants de catégories *likely pathogenic* et *likely benign* sont traités comme les variants de catégories *pathogenic* et *benign*. L'identification d'un VUS est considérée comme un résultat non informatif jusqu'à un éventuel reclassement en fonction de l'avancée des connaissances. Aucune décision clinique (prise en charge, dépistage dans la parenté) ne doit être basée sur l'identification d'un VUS. Une analyse de co-ségrégation chez les apparentés peut éventuellement aider à l'interprétation.

A noter qu'un conseil génétique est indiqué pour la prescription et l'interprétation de tests génétiques complexes. Un ciblage précis des gènes à tester permet d'éviter des résultats peu clairs, car le nombre de VUS détectés augmente généralement avec le nombre de gènes testés. Le conseil spécialisé permet ainsi d'obtenir des recommandations claires même en cas de résultats complexes, comme lors de la détection de VUS.

### Reclassification des variants

Pour la plupart des variants connus, les critères ACMG n'ont pas bouleversé leur classification. Par exemple, les variants de l'hémochromatose C282Y (gène *HFE*) ou de la mucoviscidose F508del (gène *CFTR*) sont toujours classés comme pathogènes. Dans les bases de données, il existe néanmoins un nombre important de variants décrits comme pathogènes

qui devraient être reclassés selon les critères de l'ACMG. Par exemple dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale, il n'existe pas de tests fonctionnels pour de nombreux variants faux-sens classés comme (*likely*) *pathogenic* ; ceux-ci devraient donc en principe être classés comme VUS selon les critères ACMG [2]. Dans de telles situations, des précisions spécifiques à une maladie ou à un gène donné peuvent être utiles, de même que la mise en place d'un groupe d'experts qui évaluent ces variants et publient leurs résultats dans des bases de données publiques [3].

Critères de classification des variants comme pathogènes	
Très fort	<ul style="list-style-type: none"><li>Variant hautement susceptible d'entraîner une protéine dysfonctionnelle (par ex., codon d'arrêt prématuré)</li></ul>
Fort	<ul style="list-style-type: none"><li>Etude fonctionnelle démontrant un effet nocif</li><li>Variant de novo pour les maladies sans anamnèse familiale (la paternité et la maternité doivent être confirmées)</li></ul>
Modéré	<ul style="list-style-type: none"><li>Localisation dans une région hotspot de variants pathogènes</li><li>Pas ou très rare détection dans la population générale</li></ul>
Mineur	<ul style="list-style-type: none"><li>Co-ségrégation du variant avec la maladie</li><li>Variant déjà décrit comme pathogène</li></ul>
Critères de classification des variants comme bénins	
Très fort	<ul style="list-style-type: none"><li>Fréquence dans la population générale &gt;5 %</li></ul>
Fort	<ul style="list-style-type: none"><li>Fréquence dans la population générale plus élevée que la fréquence de la maladie</li><li>Etude fonctionnelle ne démontrant aucun effet nocif</li></ul>
Mineur	<ul style="list-style-type: none"><li>Variant identifié chez des patients porteurs d'une autre cause génétique de la maladie</li><li>Variant faux-sens dans un gène dans lequel on a trouvé principalement des variants tronquants</li></ul>

Tableau 2 : Principaux critères pour la classification des variants génétiques. La liste complète est accessible sous [1].

En plus des tests fonctionnels, la fréquence d'un variant dans la population générale est très importante. En effet, suite à la publication par Lek et al. [4] de variants présents chez 60'706 individus présumés sains, un nombre important de variants considérés jusqu'alors comme pathogènes ont dû être reclassés comme bénins : leur fréquence dans la population était simplement trop élevée pour qu'ils soient pathogènes.

### Variants de signification inconnue (VUS)

Pour les VUS, une réévaluation périodique est recommandée afin d'effectuer leur reclassification si possible. Le Laboratoire de génétique de l'ICH a ainsi dressé une liste des VUS détectés qui est révisée chaque année à la lumière des nouvelles découvertes décrites dans les bases de données et la littérature. Pour les gènes de prédisposition au cancer, 90 % des VUS reclassés l'ont été comme (*likely*) *benign* [5]. Reste à savoir si ce pourcentage est aussi élevé pour d'autres maladies génétiques.

L'ICH soumet également les variants de classes 3, 4 et 5 à la base de données ClinVar. Ce partage de données facilite grandement l'interprétation des variants et réduit également les écarts d'interprétation entre les laboratoires. De plus, l'ICH participe annuellement à des contrôles de qualité où, non seulement le génotypage, mais également l'interprétation des résultats est évaluée.

### Références

- Richards et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
- Chora et al. Analysis of publicly available *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med.* 2018 Jun;20(6):591-598.
- <https://clinicalgenome.org/affiliation/50004/>.
- Lek et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016 Aug 18;536(7616):285-91.
- Mersch et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA.* 2018 Sep 25;320(12):1266-1274.

### Personne de contact

Dr Thomas von Känel

thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch