

Un instrument diagnostique efficace

L'analyse de l'exome vaut-elle la peine pour les maladies rares?

L'analyse de l'exome, combinée à des discussions de cas interdisciplinaires, devrait être utilisée de manière précoce, car elle peut améliorer considérablement le diagnostic des maladies rares et en outre influencer le traitement personnalisé des personnes concernées.

Prof. em. Dr méd. Hansjakob Müller

Medizinische Genetik, Universität Basel

En Suisse et en Europe, une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche au maximum 5 habitantes/habitants sur 10 000. Aujourd'hui, entre 6000 et 8000 maladies rares sont connues. Elles peuvent avoir une origine multifactorielle ou être déclenchées exclusivement par des facteurs environnementaux, mais aussi être de véritables maladies héréditaires, appelées «maladies mendéliennes», qui sont dues à une mutation circonscrite dans le patrimoine génétique.

Le terme «exome» désigne l'ensemble des exons d'un être vivant, c'est-à-dire tous les segments du patrimoine génétique, l'ADN, qui contiennent des informations sur la composition des acides aminés d'un produit génétique (protéine). Chez l'être humain, l'exome ne représente qu'environ 1% de l'ADN total, soit environ 10 millions de paires de bases.

Lors de l'analyse de l'exome d'une personne, un grand nombre de variations sont à chaque fois identifiées. Comme toutes ne sont pas pertinentes pour la santé, la variante considérée comme étant à l'origine d'une maladie donnée doit être isolée par une étroite collaboration entre les spécialistes de laboratoire et les médecins traitants lors de discussions de cas interdisciplinaires. La comparaison des variantes de séquences de la patiente/du patient avec celles des apparentés augmente considérablement le taux de résolution.

En Allemagne, la valeur diagnostique de l'analyse de l'exome a été évaluée par l'Alliance nationale d'action pour les personnes atteintes de maladies rares («Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen», NAMSE) dans le cadre du projet TRANSLATE-NAMSE, dont les résultats ont été récemment publiés dans le *Deutsches Ärzteblatt*

[1]. Dans dix centres pour maladies rares, 5652 patientes et patients qui n'avaient pas encore reçu de diagnostic dans le cadre de la prise en charge habituelle ont été recensés durant la période 2017–2020. Pour 1652 d'entre eux, un diagnostic a pu être posé de manière définitive. Les 1599 analyses d'exome effectuées au total ont permis d'établir un diagnostic génétique précis chez 506 sujets (32%). Ce résultat permet de conclure que le séquençage de l'exome, combiné aux discussions de cas interdisciplinaires nécessaires à l'interprétation des résultats, améliore considérablement le diagnostic des maladies rares, ce qui est d'une importance capitale pour le traitement personnalisé des personnes concernées.

L'analyse de l'exome («whole exome sequencing» [WES]), combinée à des discussions de cas interdisciplinaires, constitue en conséquence un instrument diagnostique efficace pour les maladies rares et devrait donc être utilisée à un stade précoce afin d'abrégier la recherche de la cause d'une maladie rare et d'éviter ainsi une charge émotionnelle inutile aux personnes concernées («odyssée diagnostique») ainsi que de coûteuses dépenses pour le système de santé, comme le montrent également d'autres études. Le projet TRANSLATE-NAMSE a été particulièrement concluant chez les adultes atteints de troubles moteurs neurologiques. Non seulement les patientes et patients, mais aussi leurs proches en profitent.

Le développement du diagnostic génétique se poursuit toutefois. Le recours systématique au séquençage du génome entier («whole genome sequencing» [WGS]) pour chaque patiente et chaque patient est une vision de la médecine génomique qui n'est pas encore réalisable pour le moment. Des mutations égale-

ment en dehors de l'exome se produisent dans les maladies monogéniques. Ainsi, chez quatre nouveau-nés non apparentés présentant de graves malformations des membres, l'absence d'un segment pour un ARN long non-codant (ARNlnc) a été mise en évidence au lieu de la mutation présumée du gène *En1* [2]. Ce segment est nécessaire pour activer le gène *En1*. Le diagnostic du génome entier et un registre international devraient encore améliorer le taux de clarification des causes des maladies rares.

Correspondance

Prof. em. Dr méd. Hansjakob Müller
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
[hansjakob.mueller\[at\]unibas.ch](mailto:hansjakob.mueller[at]unibas.ch)

Disclosure statement

L'auteur a déclaré ne pas avoir des conflits potentiels.

Références

- Rillig F, Grüters A, Bäumer T, Hoffmann GF, Choukair D, Berner R, et al. The interdisciplinary diagnosis of rare diseases – results of the Translate-NAMSE project. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119:469–75.
- Allou L, Balzano S, Magg A, Quinodoz M, Royer-Bertrand B, Schöpflin R, Chan WL, et al. Non-coding deletions identify Maenli lncRNA as a limb-specific *En1* regulator. *Nature.* 2021;592(7852):93–8.



Prof. em. Dr méd. Hansjakob Müller
Medizinische Genetik, Universität Basel