



Article professionnel

Article

2023

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Utilité clinique des genome boards pour les maladies génétiques complexes

---

Hammar Bouveret, Eva; Abramowicz, Marc

Collaborators: Baleyrier, Frédéric; Barasche, Judith; Blanchard Rohner, Géraldine; Blouin, Jean-Louis; Borradori Tolsa, Cristina; Boto, Jose Manuel; Cao Van, Hélène; Carballo, David Andrés; Fleury, Vanessa; Fluss, Joel Victor; Fokstuen, Siv; Porri, Stéphanie Goossens, Nicolas [and 45 more]

### How to cite

HAMMAR BOUVERET, Eva, ABRAMOWICZ, Marc. Utilité clinique des genome boards pour les maladies génétiques complexes. In: Revue médicale suisse, 2023, vol. 19, n° 848, p. 2073–2079. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.848.2073

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:175527>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2023.19.848.2073](https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.848.2073)

# Utilité clinique des genome boards pour les maladies génétiques complexes

EVA B. HAMMAR<sup>a</sup>, INVESTIGATEURS DU CGEM\* et Pr MARC ABRAMOWICZ<sup>b,c</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 2073-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.848.2073

Les analyses génétiques par séquençage à haut débit sont un outil puissant pour les patients atteints de maladies rares. Leurs interprétations biologique et clinique sont cependant difficiles, et cela d'autant plus que le tableau clinique est complexe. Les genome boards multidisciplinaires réunissent les spécialités médicales pertinentes autour du dossier médical et génétique du patient, afin d'optimiser la corrélation entre le phénotype et le génotype. Ceci permet souvent d'identifier le variant génétique causal dans des cas jusque-là non élucidés. Une étude rétrospective montre que les genome boards permettent d'augmenter le taux de diagnostic moléculaire pour des cas cliniques complexes avec des résultats d'analyses difficiles à interpréter, en plus de faciliter la collaboration entre les différentes spécialités médicales impliquées.

## Clinical utility of Genome Boards for patients with complex genetic diseases

*Genetic analysis using high-throughput sequencing is a powerful tool for patients with rare diseases. However, biological and clinical interpretation thereof is difficult, especially when the clinical picture is complex. Multidisciplinary Genome Boards bring together the relevant medical specialties around the patient's medical and genetic file, to optimize the correlation between phenotype and genotype. This often allows the identification of the causal genetic variant in previously unsolved cases. A retrospective study shows that Genome Boards significantly increase the diagnostic rate in complex clinical cases with difficult-to-interpret genetic analysis results, as well as facilitating collaboration between the various medical specialties involved.*

## INTRODUCTION

L'avènement des nouvelles technologies de séquençage de l'ADN (séquençage à haut débit ou «next generation sequencing»), apparues dans les années 2000, a accéléré de façon fulgurante les progrès de la médecine génomique et permis l'identification de milliers de gènes à l'origine de maladies génétiques.<sup>1</sup> Ces progrès ont révolutionné la prise en charge des patients, en permettant notamment un diagnostic plus précis et plus rapide, ce qui favorise l'accès à un traitement adapté et à un conseil génétique fiable.<sup>2</sup> L'efficacité économique de cette approche a été démontrée pour plusieurs

groupes de pathologies, notamment pour les patients atteints de troubles neurodéveloppementaux tels que les épilepsies sévères de l'enfance.

Une maladie est définie comme rare lorsqu'elle atteint moins d'une personne sur 2000 dans la population générale, et ultra-rare lorsqu'elle atteint moins d'une personne sur 50000.<sup>3,4</sup> Actuellement, 7000 maladies rares sont connues. Parmi celles-ci, 70 à 80% ont une cause génétique monogénique (mendélienne) et la majorité (50 à 75%) se déclare dans l'enfance.<sup>1,3,5</sup> Les maladies génétiques rares sont fréquemment multisystémiques avec des présentations cliniques complexes ou atypiques.<sup>1</sup> De telles présentations cliniques induisent fréquemment de longues errances diagnostiques qui ont non seulement des conséquences délétères sur la prise en charge clinique, mais également des impacts socio-économiques et psychologiques potentiellement désastreux.<sup>6,7</sup> En effet, même si collectivement 400 à 700 millions d'individus sont atteints d'une maladie rare, moins de 10% bénéficient actuellement d'un traitement validé.<sup>8</sup>

Les bénéfices d'un diagnostic moléculaire sont nombreux. Celui-ci permet de confirmer une suspicion de diagnostic clinique, voire de le corriger. Il peut donner la possibilité d'anticiper l'évolution et d'ajuster la prise en charge de la maladie.<sup>6,7</sup> Il permet également de réduire l'isolement et de faciliter les démarches administratives.<sup>1</sup> Par ailleurs, il donne le moyen d'identifier les apparentés à risque et l'option de diagnostics prédictifs, voire prénataux.

Le diagnostic moléculaire mène souvent à la mise en place d'un traitement adapté et permet d'éviter les médicaments contre-indiqués, comme dans certains cas d'épilepsies sévères<sup>9</sup> ou de diabète monogénique.<sup>10</sup> Il offre la possibilité d'accéder à des thérapies spécifiques pour une mutation ou un gène donné. Ce type de thérapie génique est encore rare aujourd'hui, mais en pleine évolution. En effet, de nouveaux traitements spécifiques, transformant le pronostic pour les patients atteints d'une maladie rare, ont été développés ces dernières années, en parallèle avec l'augmentation du nombre de patients au bénéfice d'un diagnostic moléculaire. Les exemples les plus connus sont les traitements ciblés contre la mucoviscidose (ivacaftor, tézacaftor et élexacaftor (Trikafta)),<sup>11</sup> l'amyotrophie spinale (onasemnogène abéparvovec (Zolgensma), risdiplam (Evrysdi) et nusinersen (Spinraza))<sup>12</sup> ainsi que la dystrophie musculaire de Duchenne (ataluren (Translarna)).<sup>13</sup>

Pour de nombreuses maladies rares, les perspectives de traitements spécifiques et d'amélioration du pronostic sont d'autant plus favorables que le diagnostic correct est posé de manière précoce.

<sup>a</sup>Dre sci. Eva B. Hammar (PhD), Service de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Service de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14,

<sup>c</sup>Directeur du Centre de génomique médicale  
eva.hammar@hcuge.ch | marc.abramowicz@hcuge.ch

Contact: Centre de génomique médicale des HUG (CGEM): cgem@hcuge.ch

\*Les investigateurs du CGEM sont mentionnés dans l'encadré à la fin de cet article.

## IDENTIFICATION DES VARIANTS GÉNÉTIQUES PATHOGÉNIQUES

La grande majorité des causes de maladies génétiques monogéniques (mendéliennes) siège dans l'exome, la petite partie (1 à 2%) du génome qui code pour les protéines. Le séquençage à haut débit de l'exome a eu un impact considérable sur le taux de diagnostic génétique, car cette approche permet d'identifier tous les variants présents sur des centaines, voire des milliers de gènes d'intérêt en une seule analyse et en quelques semaines, voire quelques heures. Le panel utilisé, qui est une sélection de gènes à analyser dépendant notamment du tableau clinique du patient, peut contenir un, plusieurs ou des milliers de gènes.

Un exome complet d'une personne d'origine caucasienne contient autour de 25000 variants génétiques.<sup>14</sup> Il est donc essentiel d'être en mesure de distinguer les variants bénins (polymorphismes) de ceux pathogéniques à l'origine du tableau clinique du patient. Il existe plusieurs outils bioinformatiques permettant de classer les variants en utilisant des critères bien établis tels que la qualité et la profondeur du séquençage, la fréquence allélique, ainsi que l'impact prédit du variant sur la fonction de la protéine, mais ces outils sont imparfaits. De plus, de vastes bases de données internationales, telles que ClinVar et DECIPHER,<sup>15,16</sup> permettent de rechercher si le variant en question a déjà été rapporté pour un tableau clinique similaire et d'établir si le variant suspect peut expliquer le tableau clinique observé (corrélation génotype-phénotype).

Les variants génétiques identifiés sont ensuite classés selon des critères précis en fonction de leur plausibilité de causer la maladie du patient. Une méthode internationale de classification de variants reconnue et utilisée par tous les centres de génétique clinique a été développée par le Collège américain de génétique et génomique médicale (ACMG, **tableau 1**).<sup>17</sup> Selon cette méthode, les variants de classes 1 et 2 sont respectivement bénins et probablement bénins, et ne sont donc pas mentionnés dans le rapport final du laboratoire d'analyse génétique. Les variants de classes 4 et 5 sont respectivement probablement pathogéniques et pathogéniques. Dans la pratique clinique, ces deux derniers types de variants sont rapportés aux patients et à leurs médecins traitants.

Les variants de classe 3 sont de signification clinique incertaine (VUS, variant of uncertain significance). Statistiquement, à l'avenir, environ 90% des VUS d'aujourd'hui seront reclassifiés en variants bénins. Ils sont rapportés uniquement s'ils correspondent au tableau clinique du patient et si ce dernier a exprimé le souhait d'en être informé. Dans la majorité des cas, ces variants ne sont pas transmis, et un rapport final d'analyses négatif sera rendu. Ces variants sont réévalués périodiquement afin de vérifier si de nouvelles connaissances permettent de les reclasser en tant que variant bénin ou pathogénique.<sup>18</sup>

## MULTIDISCIPLINARITÉ POUR INTERPRÉTER LES RÉSULTATS GÉNÉTIQUES COMPLEXES

Si la lecture de l'ADN est aujourd'hui très efficace, son interprétation reste difficile. L'application clinique de nouvelles

	<b>TABLEAU 1</b>	<b>Système de classification des variants génétiques</b>	
--	------------------	--	--

<sup>a</sup>Les variants de classe 3 (variants de signification clinique incertaine; VUS: variants of uncertain significance) peuvent être communiqués aux patients, à leurs représentants légaux ou à leur médecin traitant dans les conditions suivantes: le patient ou ses représentants légaux ont émis le souhait de connaître les VUS, la connaissance du VUS en question est susceptible de prévenir ou de modifier le développement de la maladie ou le VUS peut expliquer les symptômes du patient.

Classes	Description	Probabilité de pathogénéité	Transmis au patient/ à son médecin traitant
Classe 5	Pathogénique	> 99 %	Oui
Classe 4	Probablement pathogénique	> 90 %	Oui
Classe 3	VUS	10-90 %	Parfois, sous certaines conditions <sup>a</sup>
Classe 2	Probablement bénin	< 10 %	Non
Classe 1	Bénin	< 1 %	Non

(Adapté de réf.17).

technologies de séquençage pose ainsi un certain nombre de défis. Il existe plusieurs cas de figure pouvant être difficiles à gérer pour le clinicien: a) les résultats non sollicités (découvertes fortuites), c'est-à-dire des variants qui sont impliqués dans d'autres maladies que celle qui a motivé l'analyse génétique du patient; b) des VUS et c) des variants récessifs dont le patient est seulement porteur sain.<sup>2</sup> La probabilité d'identifier ces types de variants génétiques augmente avec le nombre de gènes analysés.

Par ailleurs, l'absence d'identification de variants pathogéniques ne permet pas d'exclure que le tableau clinique du patient n'ait pas une origine génétique. En effet, le variant causal peut se trouver dans un gène qui n'a pas encore été identifié ou qui n'est pas présent dans le panel de gènes analysés, ou dans une région non accessible à la technique utilisée (telles que des régions introniques ou des séquences répétitives lors d'une analyse de l'exome). Néanmoins, l'absence de variants pathogéniques peut parfois conforter le clinicien dans son hypothèse que la pathologie du patient soit d'origine non génétique.

Actuellement, de nombreux patients atteints d'une maladie rare sont en errance médicale en raison de l'absence de diagnostic précis. Des VUS sont souvent identifiés, mais rarement rapportés en raison de l'incertitude concernant leur causalité dans le tableau clinique.

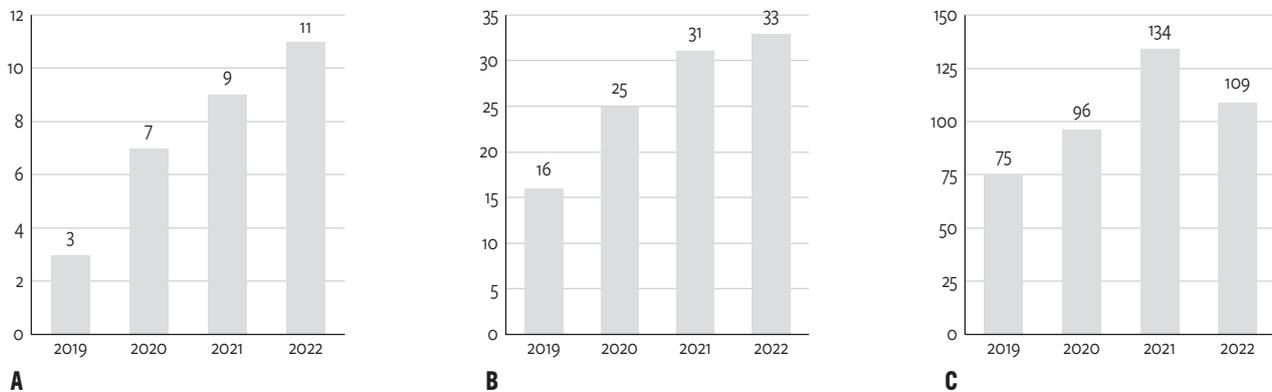
Afin de répondre aux enjeux cités précédemment et de maximiser l'efficacité des analyses en optimisant les corrélations génotype-phénotype, des réunions multidisciplinaires sont parfois requises pour interpréter les résultats des analyses par séquençage à haut débit. C'est essentiellement ce besoin d'expertise multidisciplinaire qui a motivé la création des genome boards.

## GENOME BOARDS

La mise en place des genome boards (GB) a bénéficié du modèle des tumor boards moléculaires (TBM) qui ont boule-

**FIG 1** Évolution des genome boards entre 2019 et 2022

Genome boards (GB) par spécialités: **2019**: neurodéveloppement, ORL, hépatobiliaire; **2020**: néphrogénétique, immunodéficiences, endocrinologie, cardiogénétique; **2021**: neurologie adulte, prénatal; **2022**: maladies osseuses, pneumologie.  
A. Nombre de spécialités impliquées dans les GB; B. Nombre total de GB par année; C. Nombre de cas discutés par année.



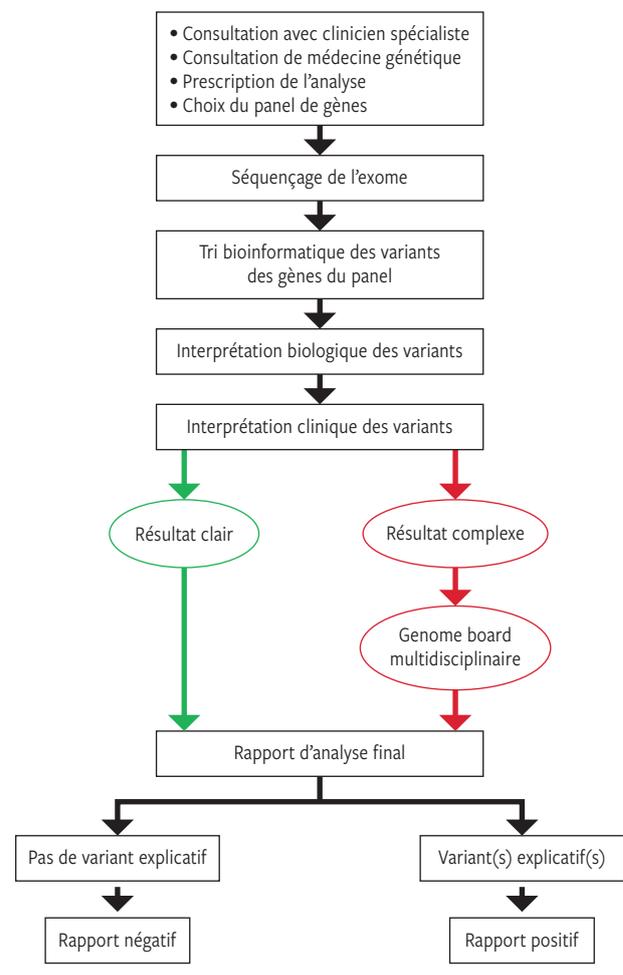
versé la pratique clinique en oncologie.<sup>19</sup> Les TBM ont rapidement montré qu'ils permettent une meilleure interprétation des données et, souvent, une amélioration de la prise en charge clinique.<sup>20</sup> Si la pratique des tumor boards est implémentée depuis une vingtaine d'années et intégrée dans la prise en charge oncologique dans de nombreux pays, la mise en place des GB est très récente. Les débuts de l'application clinique du séquençage à haut débit de l'ADN ont stimulé la mise en place, en 2012, de colloques réunissant des spécialistes en génétiques clinique et moléculaire aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG),<sup>21</sup> qui ont évolué par la suite vers la création des GB multidisciplinaires.

Des GB spécifiquement dédiés à différents groupes de pathologies, en présence d'experts de différentes spécialités médicales, y sont organisés à partir de 2019 (figure 1A). Chaque GB réunit, autour du dossier du patient (et en l'absence de ce dernier), différents spécialistes avec des expertises adaptées au tableau clinique et aux analyses réalisées pour le patient. Depuis leur création, le nombre de réunions et de cas présentés durant ces colloques multidisciplinaires n'ont cessé d'augmenter (figures 1B et 1C). Les participants peuvent être des médecins spécialistes exerçant en Suisse ou ailleurs: par exemple, plusieurs GB ont eu lieu en visioconférence avec des spécialistes cliniques et en génétique moléculaire exerçant en Suisse (CHUV, Luzerner Kantonsspital (LUKS), Kantonsspital St.Gallen (KSSG)), mais aussi au Vietnam.

La procédure en vigueur dans le Service de médecine génétique (SMG) et le Centre de génomique médicale (CGEM) des HUG depuis la prescription des analyses par séquençage à haut débit jusqu'au rendu du rapport final de l'analyse est décrite dans la figure 2. Des conseils génétiques prétest, où le patient peut exprimer ses souhaits de connaître ou non certains types de résultats tels que ceux non sollicités (découvertes fortuites) et les VUS sont obligatoires (Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, art. 21). Les médecins souhaitant proposer une discussion autour du cas d'un ou plusieurs de leur(s) patient(s) peuvent s'adresser directement au secrétariat du CGEM (cgem@hcuge.ch).

**FIG 2** Processus des analyses génétiques par séquençage à haut débit

**Résultat clair**: un variant clairement pathogénique et causal a été identifié ou aucun variant candidat n'a été identifié. **Résultat complexe**: un ou plusieurs variants de signification clinique incertaine (VUS) a/ont été identifié(s).



Afin d'optimiser l'efficacité des discussions, les données génétiques des cas sont rendues accessibles aux spécialistes concernés avant les GB. Le déroulement de ceux-ci est le suivant: le tableau clinique est décrit par le médecin spécialiste qui suit le patient. Les résultats des analyses biologiques, génétiques, de pathologie clinique, ainsi que l'imagerie médicale sont présentés par différents spécialistes. Lors de la présentation des résultats des analyses par séquençage à haut débit, l'accent est mis sur l'identification des variants suspects potentiellement pathogéniques et pouvant être à l'origine du tableau clinique. Une discussion multidisciplinaire a lieu afin de corréler les données génotypiques avec le phénotype du patient et déterminer si l'un des variants génétiques présentés permet d'expliquer la pathologie (**encadré 1**). D'autres sujets, comme les modalités de transmission des résultats au patient (ou à ses représentants légaux) et à son médecin traitant, ainsi que le suivi à recommander sont également abordés lors des GB.

Les GB sont ouverts aux médecins spécialistes exerçant à l'hôpital ou installés en cabinet, dans tous les cantons suisses, ainsi qu'à l'étranger. En effet, il est possible de participer aux GB à distance via un système de visioconférence.

**Encadré 1**

Exemple de discussion multidisciplinaire<sup>a</sup> durant un genome board «Neurodéveloppement» en présence de spécialistes en neuropédiatrie, pédiatrie du développement, métabolisme pédiatrique, génétique clinique, génétique moléculaire et imagerie pédiatrique

- **Indication** (tableau clinique présenté par le neuropédiatre et le pédiatre du développement): Nourrisson de 2 mois avec hypotonie congénitale, mouvements anormaux et possible crise convulsive
- **IRM cérébrale à 3 jours de vie** (commentaire du radiopédiatre): retard de myélinisation et anomalies diffuses de la substance blanche
- **Séquençage à haut débit de l'exome et analyse d'un panel de 2008 gènes à 4 semaines de vie** (commenté par les spécialistes en génétique clinique et génétique moléculaire): présence de deux variants en hétérozygotie composée dans le gène *ADSL*. Les variants pathogéniques de ce gène causent un déficit en adénylosuccinate lyase (*ADSL*), de transmission autosomique récessive. Le tableau clinique du nourrisson n'est pas typique de ce trouble très rare du métabolisme des purines. La pathogénicité de ces deux variants est incertaine en l'absence d'informations complémentaires (imagerie et dosage de substrats de la protéine *ADSL*)
- **Analyse biochimique** (commentée par le spécialiste en métabolisme pédiatrique): le dosage de SAICAR et S-ado (substrats de l'*ADSL*) à 8 semaines de vie confirme un déficit en *ADSL*

**Conclusion:** les deux variants dans *ADSL* expliquent le tableau clinique du nourrisson, l'imagerie observée ainsi que les résultats des dosages métaboliques. Le diagnostic est posé et communiqué aux parents à 11 semaines de vie

<sup>a</sup>Le tableau clinique et les nombreuses investigations cliniques ont été considérablement résumés pour plus de clarté

Un compte-rendu synthétique est systématiquement distribué aux participants dans la semaine qui suit le GB, et une note de suite est rédigée dans le dossier du patient informatisé indiquant que son cas a été discuté durant un GB. La facturation se fait en tant que prestations en l'absence du patient.

**IMPACT DES GENOME BOARDS SUR LE TAUX DE DIAGNOSTIC**

Deux approches méthodologiques ont été utilisées afin d'évaluer l'utilité clinique des GB: l'étude de leur impact sur la proportion d'analyses par séquençage à haut débit menant à un diagnostic moléculaire (taux de diagnostic, **figure 3**) et un sondage de satisfaction des prescripteurs (**figure 4**). Les deux montrent que les GB ont, pour la majorité des groupes de pathologies abordées, un impact significatif sur le taux de diagnostics des analyses par séquençage à haut débit.

Par exemple, sur l'ensemble des patients testés pour une anomalie du neurodéveloppement durant la période 2019-2021, on constate que les GB ont permis une augmentation du taux de diagnostic moléculaire (**figure 3**). Lorsqu'on examine les dossiers qui n'ont pas été discutés en GB (n = 159), le taux de diagnostics est de 28%. Ce groupe comprend en grande majorité des cas avec des résultats clairement positifs ou négatifs. Concernant les cas pour lesquels un VUS est identifié (environ un quart pour ce groupe de pathologie), ces variants ne sont que rarement rapportés et pour la grande majorité des cas, un rapport négatif est rendu avec une recommandation de réévaluer les analyses ultérieurement (en général 2 ans plus tard).

Parmi les 58 cas discutés en GB, un diagnostic moléculaire a été rendu pour 26 d'entre eux, ce qui équivaut à un taux de diag-

**FIG 3** Impact des genome boards sur le taux de diagnostic

Exemple: patients atteints de troubles du neurodéveloppement. Un total de 217 analyses par séquençage à haut débit ont été prescrites pour les patients atteints d'une maladie neurodéveloppementale durant la période 2019-2021. Le schéma montre le nombre de cas avec un diagnostic moléculaire (rapport positif) et sans diagnostic moléculaire (rapport négatif, qui concerne également les cas avec des VUS non rapportés). Un rapport final a été rendu sans passer par un genome board (GB) pour 159 cas, tandis que 58 cas ont été discutés durant un GB (la majorité concernait des VUS). Le taux de diagnostics (% en gras dans le schéma) correspond à la proportion de rapports positifs par rapport au nombre total des rapports d'analyses rendus. GB: genome board; VUS: variants de signification clinique incertaine.

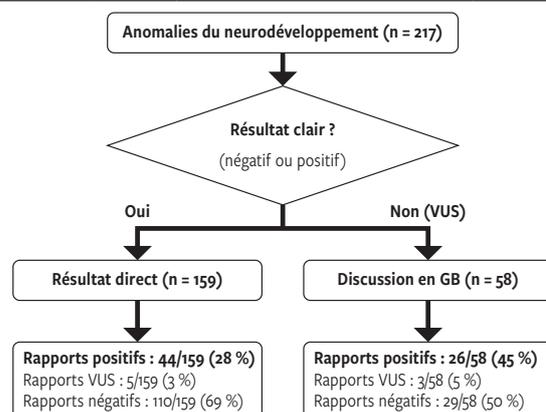
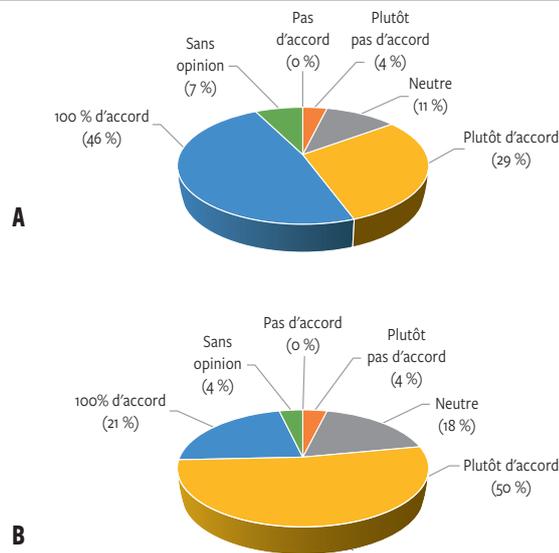


FIG 4

### Résultats du questionnaire de satisfaction des genome boards

A. Impact positif sur la qualité de la prise en charge. B. Impact positif sur l'efficacité de la prise en charge.



nostics de 45% (figure 3). Pour la majorité des cas, les variants discutés lors des GB sont des VUS reclassifiés à l'aide d'investigations complémentaires effectuées a posteriori (imagerie, analyses biochimiques ou autres approches) et grâce aux échanges pluridisciplinaires, sans lesquels l'analyse se serait soldée par un rapport négatif. Une augmentation similaire du taux de diagnostics a été constatée pour les autres pathologies discutées en GB, à l'exception des GB «Immunodéficiences». Ceci pourrait s'expliquer par une proportion plus grande de cas d'origine polygénique dans les immunodéficiences rares, ou par une présentation clinique globalement plus complexe des immunodéficiences suscitant un recours plus large à la génétique.

Cette analyse étant rétrospective et non randomisée, l'interprétation est sujette à des biais. D'une part, certains cas peuvent avoir été référés pour un GB alors qu'ils auraient pu être résolus en l'absence d'une discussion multidisciplinaire. D'autre part, les cas discutés en GB sont par définition particulièrement complexes, dont le taux de diagnostics est en général plus faible. Notons que ces deux biais agissent en directions opposées, et qu'il est peu probable qu'ils modifient la conclusion de l'analyse.

D'autre part, les résultats de cette analyse sont corrélés par ceux d'un questionnaire de satisfaction en ligne distribué en automne 2020. Les réponses montrent notamment que 75%, respectivement 71%, des participants aux GB étaient d'accord avec l'affirmation que ceux-ci ont un impact positif sur la qualité, respectivement l'efficacité de la prise en charge clinique (figure 4).

En plus des impacts positifs sur le taux de diagnostics et la prise en charge médicale, ce questionnaire de satisfaction a permis de mettre en évidence d'autres effets positifs induits par les GB: ils stimulent la collaboration entre les différentes spécialités médicales, non seulement à l'intérieur de l'hôpital, mais également avec les spécialistes installés. Ils permettent aux cliniciens non généticiens de se familiariser avec la géné-

tique médicale et peuvent constituer une formation continue pour ces derniers. La génétique médicale est une spécialité qui a beaucoup évolué ces dix dernières années et qui continue à évoluer très vite grâce aux nouvelles technologies de séquençage de l'ADN. Une conséquence de ce progrès est l'augmentation du nombre de résultats en lien avec des VUS et des résultats non sollicités (découvertes fortuites). Ces types de résultats peuvent être compliqués à gérer pour les cliniciens (même si les patients doivent exprimer avant l'analyse si et comment ils souhaitent être informés de ce type de résultats), car il n'est pas toujours évident de déterminer si il faut ou non les communiquer, et comment les transmettre. Pour ces cas de figure, les GB ont permis aux spécialistes non généticiens de mieux comprendre les spécificités des résultats des analyses génétiques ainsi que les problèmes éthiques propres à cette spécialité médicale, et d'être ainsi plus à l'aise pour les discuter avec leurs patients et/ou leurs représentants légaux.

## CONCLUSION

Sur les trois premières années de leur existence aux HUG, les GB ont montré leur impact positif sur le taux de diagnostics et la qualité de la prise en charge des patients atteints de maladies monogéniques complexes. Pour une partie des cas présentés, ils permettent des gains de temps et de ressources significatifs, en évitant ou en raccourcissant l'errance médicale, et en limitant le recours à des explorations itératives inutiles une fois le diagnostic posé.

L'approche multidisciplinaire des GB combinée aux nouvelles technologies d'analyse du génome est donc en train de révolutionner la prise en charge clinique de nombreux patients atteints de maladies génétiques rares et/ou complexes.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** Les auteurs remercient R. Abila-Brandt et S. Longchamp pour leur soutien opérationnel et logistique, J. Alaez, S. Candolfi, D. Grond et S. Partidge Oberson pour leur soutien administratif, A. Huchet pour ses conseils en tant que coordinatrice du Centre des cancers des HUG et A. Perrier pour le soutien institutionnel

**ORCID ID:**

E. B. Hammar: <https://orcid.org/0000-0002-3267-2202>

M. Abramowicz: <https://orcid.org/0000-0003-0623-8768>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les maladies rares (prévalence < 1/2000) sont si nombreuses qu'ensemble, elles touchent >5% de la population générale.
- De longues errances médicales et des prises en charges cliniques non adaptées sont encore fréquentes.
- Septante à 80% des maladies rares ont une origine monogénique. Le séquençage à haut débit de l'ADN est techniquement très efficace, mais l'interprétation des résultats reste souvent complexe, avec un risque d'erreurs non négligeable.
- Les genome boards sont des réunions multidisciplinaires ouvertes aux cliniciens spécialistes impliqués, dans le but de favoriser un diagnostic précis dans une perspective de médecine personnalisée.
- Les genome boards améliorent le taux de diagnostic et la prise en charge des patients avec maladies rares et complexes.

**Investigateurs du centre de génomique médicale (CGEM) des HUG**

Dr Frédéric Baleyrier<sup>a</sup>, Dre Judith Barasche<sup>a</sup>, Dre Géraldine Blanchard Rohner<sup>a</sup>, Jean-Louis Blouin<sup>b</sup>, Dre Cristina Borradori Tolsa<sup>c</sup>, Dr José Boto<sup>d</sup>, Dre Hélène Cao Van<sup>e</sup>, Dr David Carballo<sup>f</sup>, Dre Vanessa Fleury<sup>g</sup>, Dr Joël Flüß<sup>h</sup>, Dre Siv Fokstuen<sup>i</sup>, Dre Stéphanie Garcia-Tarodo<sup>h</sup>, Dr Nicolas Goossens<sup>j</sup>, Michel Guipponi<sup>b</sup>, Dre Russia Ha-Vinh Leuchter<sup>c</sup>, Pre Sylviane Hanquinet-Ginter<sup>k</sup>, Dre Annemarie Hübers<sup>g</sup>, Pre Petra Hüppi<sup>c</sup>, Dr Peter Jandus<sup>l</sup>, Dre Ilse Kern<sup>m</sup>, Pr Christian Korff<sup>h</sup>, Pr Patrice Lalive<sup>g</sup>, Dr Johannes A. Lobrinus<sup>o</sup>, Dre Enrica Marchionni<sup>o</sup>, Caterina Marconi<sup>b</sup>, Danielle Martinet<sup>o</sup>, Frédéric Masclaux<sup>o</sup>, Dre Marie Métrailler<sup>c</sup>, Dr Philippe Meyer<sup>f</sup>, Pre Valérie Mc Lin<sup>h</sup>, Baptiste Micheli<sup>b</sup>, Pre Solange Moll<sup>n</sup>, Anne Murphy<sup>i</sup>, Dr Mehdi Namdar<sup>l</sup>, Dr Thierry Nospikel<sup>l</sup>, Dre Clothilde Ormieres<sup>a</sup>, Pre Ariane Paoloni-Giacobino<sup>l</sup>, Pre Paloma Parvex<sup>h</sup>, Dre Lina Quteineh<sup>i</sup>, Pre Fabienne Picard<sup>g</sup>, Dre Monica Rebollo Polo<sup>l</sup>, Thomas Rio Frio<sup>k</sup>, Dre Nathalie Rock<sup>h</sup>, Dre Anne-Laure Rougemont<sup>n</sup>, Pre Laura Rubbia-Brandt<sup>n</sup>, Pre Valérie Schwitzgebel<sup>c</sup>, Pre Margitta Seeck<sup>g</sup>, Pre Sophie de Seigneux<sup>o</sup>, Pr Pascal Senn<sup>g</sup>, Pr Stéphane Sizonenko<sup>o</sup>, Dr Sebastian Suchet<sup>l</sup>, Mélanie Theate<sup>a</sup>, Dre Christel Tran<sup>q</sup>, Dre Roxane Van Heurck<sup>i</sup>, Pre Maria Isabel Vargas Gomez<sup>d</sup>, Pr Serge Vulliémoz<sup>g</sup>, Dre Alexandra Wilhelm-Bals<sup>h</sup>, Dre Géraldine van Winckel<sup>l</sup> et Dr Omar Zgheib

<sup>a</sup>Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>PhD, Service de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>c</sup>Service de développement et de croissance, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>d</sup>Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>e</sup>Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>f</sup>Service de cardiologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>g</sup>Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>h</sup>Service des spécialités pédiatriques, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>i</sup>Service de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>j</sup>Service de gastroentérologie et d'hépatologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>k</sup>Service de radiologie, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>l</sup>Service d'immunologie et d'allergologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>m</sup>Service de médecine de laboratoire, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>n</sup>Service de pathologie clinique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>o</sup>Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, <sup>p</sup>Service de néphrologie et hypertension, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>q</sup>Service de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne

frederic.baleyrier@hcuge.ch | judith.barasche@hcuge.ch | geraldine.blanchardroohner@hcuge.ch | jean-louis.blouin@hcuge.ch | cristina.borradoritolsa@hcuge.ch | jose.m.baiaoboto@hcuge.ch | helene.caovan@hcuge.ch | david.carballo@hcuge.ch | vanessa.fleurynissen@hcuge.ch | joel.fluss@hcuge.ch | siv.fokstuen@hcuge.ch | stephanie.porri@hcuge.ch | nicolas.goossens@hcuge.ch | michel.guipponi@hcuge.ch | russia.ha-vinhleuchter@hcuge.ch | sylviane.hanquinet-ginter@hcuge.ch | annemarie.hubers@hcuge.ch | petra.huppi@hcuge.ch | peter.jandus@hcuge.ch | ilse.kern@hcuge.ch | christian.korff@hcuge.ch | patrice.lalive@hcuge.ch | johannes.a.lobrinus@hcuge.ch | caterina.marconi@hcuge.ch | danielle.martinnet@hcuge.ch | frederic.masclaux@hcuge.ch | marie-pascale.pittet@hcuge.ch | philippe.meyer@hcuge.ch | valerie.mcllin@hcuge.ch | baptiste.micheli@hcuge.ch | solange.moll@hcuge.ch | anne.murphy@hcuge.ch | mehdi.namdar@hcuge.ch | thierry.nospikel@hcuge.ch | clothilde.ormieres@hcuge.ch | ariane.giacobino@hcuge.ch | paloma.purvex@hcuge.ch | fabienne.picard@hcuge.ch | lina.quteineh@hcuge.ch | monica.rebollopolo@hcuge.ch | thomas.riofrio@hcuge.ch | nathalie.rock@hcuge.ch | anne-laure.rougemont@hcuge.ch | laura.rubbia-brandt@hcuge.ch | valerie.schwitzgebel@hcuge.ch | margitta.seeck@hcuge.ch | sophie.deseigneux@hcuge.ch | pascal.senn@hcuge.ch | stephane.sizonenko@hcuge.ch | sebastian.suchet@hcuge.ch | melanie.berlioz@hcuge.ch | christel.tran@unil.ch | roxane.vanheurck@hcuge.ch | maria.i.vargas@hcuge.ch | serge.vulliemoz@hcuge.ch | alexandra.wilhelm-bals@hcuge.ch | geraldine.vanwinckel@hcuge.ch | omar.zgheib@hcuge.ch

1 \*\*Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018 May;19(5):253-68. DOI: 10.1038/nrg.2017.116.  
2 \*\*Brittain HK, Scott R, Thomas E. The rise of the genome and personalised medicine. *Clin Med (Lond).* 2017 Dec;17(6):545-51. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-545.  
3 Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020 Feb;28(2):165-73. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.  
4 Smith CIE, Bergman P, Hagey DW.

Estimating the number of diseases – the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience.* 2022 Jul 1;25(8):104698. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104698.  
5 Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan;43(Database issue):D789-98. DOI: 10.1093/nar/gku1205.  
6 Fraiman YS, Wojcik MH. The influence of social determinants of health on the genetic diagnostic odyssey: who remains undiagnosed, why, and to what effect? *Pediatr Res.* 2021 Jan;89(2):295-300. DOI:

10.1038/s41390-020-01151-5.  
7 Spillmann RC, McConkie-Rosell A, Pena L, et al. A window into living with an undiagnosed disease: illness narratives from the Undiagnosed Diseases Network. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Apr;12(1):71. DOI: 10.1186/s13023-017-0623-3.  
8 \*Zanello G, Garrido-Estepa M, Crespo A, et al. Targeting shared molecular etiologies to accelerate drug development for rare diseases. *EMBO Mol Med.* 2023 Jul 10;15(7): e17159. DOI: 10.15252/emmm.202217159.  
9 \*Matricardi S, Cestè S, Trivisano M, et al. Gain of function SCN1A disease-causing variants: Expanding the phenotypic spectrum and functional

studies guiding the choice of effective antiseizure medication. *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1331-47. DOI: 10.1111/epi.17509.  
10 Iafrate-Luterbacher F, Dirlwanger M, Hauschild M, Schwitzgebel VM, Busiah K. [Monogenic diabetes: a pioneer in precision medicine management]. *Rev Med Suisse.* 2023 Feb 22;19(815):362-7. DOI: 10.53738/REVME.2023.19.815.362.  
11 Fiedorczyk K, Chen J. Molecular structures reveal synergistic rescue of Delta508 CFTR by Trikafta modulators. *Science.* 2022 Oct 21;378(6617):284-90. DOI: 10.1126/science.ade2216.  
12 \*Antonaci L, Pera MC, Mercuri E. New therapies for spinal muscular atrophy:

- where we stand and what is next. *Eur J Pediatr*. 2023 Jul;182(7):2935-42. DOI: 10.1007/s00431-023-04883-8.
- 13 Politano L. Read-through approach for stop mutations in Duchenne muscular dystrophy. An update. *Acta Myol*. 2021 May 31;40(1):43-50. DOI:10.36185/2532-1900-041.
- 14 \*Freboung T. The challenge for the next generation of medical geneticists. *Hum Mutat*. 2014 Aug;35(8):909-11. DOI:10.1002/humu.22592.
- 15 Chatzimichali EA, Brent S, Hutton B, et al. Facilitating collaboration in rare genetic disorders through effective matchmaking in DECIPHER. *Hum Mutat*. 2015 Oct;36(10):941-9. DOI: 10.1002/humu.22842.
- 16 Sayers EW, Beck J, Brister JR, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 8;48(D1):D9-D16. DOI: 10.1093/nar/gkz899.
- 17 Richards S, Aziz N, Bale S, 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. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- 18 \*Testa B, Conteduca G, Grasso M, et al. Molecular Analysis and Reclassification of NSD1 Gene Variants in a Cohort of Patients with Clinical Suspicion of Sotos Syndrome. *Genes (Basel)*. 2023 Jan 22;14(2). DOI: 10.3390/genes14020295.
- 19 Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends Cancer*. 2020 Sep;6(9):738-44. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.05.008.
- 20 Thenappan A, Halaweish I, Mody RJ, et al. Review at a multidisciplinary tumor board impacts critical management decisions of pediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb;64(2):254-8. DOI: 10.1002/pbc.26201.
- 21 Fokstuen S, Makrythanasis P, Hammar E, et al. Experience of a multidisciplinary task force with exome sequencing for Mendelian disorders. *Hum Genomics*. 2016 Jun 28;10(1):24. DOI: 10.1186/s40246-016-0080-4.

\* à lire

\*\* à lire absolument