

La valeur d'un diagnostic génomique à l'arrivée de la médecine génomique : ce que cela change pour les patients et les généticiens

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Laurence Faivre¹, Christel Thauvin-Robinet²

¹ Centre de Génétique et Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement de l'Interrégion Est » et filière AnDDI-Rares, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon Bourgogne, France,

²FHU TRANSLAD et GIMI (Genomic and Immunotherapy Medical Institute), CHU Dijon Bourgogne et Université de Bourgogne-Franche Comté, France, UMR UB-Inserm 1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », Dijon, France

RÉSUMÉ

La valeur d'un diagnostic génomique a évolué avec l'arrivée de la révolution technologique qu'a représenté le séquençage haut débit dans le soin. Cette valeur peut être différente si on se place du point de vue du patient, du généticien clinicien ou du généticien chercheur. Les diagnostics sont plus nombreux, plus rapides, mais les informations données aux familles peuvent être moins précises et complètes. On peut percevoir que ces difficultés d'informations limitées seront sûrement transitoires, face à une dynamique de recherche en accélération. Il convient de bien questionner les attentes des familles pour bien les anticiper, et adapter les annonces diagnostiques.

MOTS-CLÉS : Diagnostic génomique, Séquençage haut débit, Valeur, Patients/familles, Professionnels.

DOI : 10.51328/220510

Introduction

Le métier de généticien comprend, avant tout, un rôle majeur dans la démarche diagnostique des maladies rares. L'intérêt d'un diagnostic génétique est indéniable, car il va donner accès à la possibilité de nommer la maladie ; identifier sa cause et donc son mode d'hérédité, permettant de proposer un conseil génétique fiable à l'ensemble de la famille ; proposer un diagnostic prénatal pour une prochaine grossesse pour les pathologies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic s'il est souhaité par les couples à risque ; adapter une prise en charge, y compris préventive, pour le patient, voire ses apparentés ; personnaliser les soins ; permettre une mise en contact avec des pairs ; faciliter l'accès aux droits. A noter que les notions de risque et de personnalisation des soins par exemple peuvent ne pas avoir le même sens pour les patients et les médecins.

Avant l'arrivée du séquençage haut débit (SHD), les possibilités diagnostiques étaient limitées aux situations

de pathologies reconnaissables ou à la réalisation d'une batterie d'examen indiqués devant certains signes cliniques. Ainsi on ne pouvait chercher que ce que l'on connaissait. Les informations obtenues par les tests permettaient donc de donner des réponses aux patients, en particulier sur la connaissance de la maladie, son évolution, et sur l'organisation des soins à proposer. Depuis quelques années, le séquençage haut débit (SHD) s'est imposé comme une révolution technologique puisqu'il permet d'analyser la quasi-totalité de l'ADN du génome d'un individu (GS, ou de ses régions codantes, appelées exome (ES), soit 1,5 % de l'ensemble du génome). Initialement largement utilisés dans la recherche, l'ES et le GS se sont avérés des moteurs d'avancées significatives dans la compréhension des bases moléculaires des maladies génétiques, qui sont restées pendant de nombreuses années résistantes aux approches classiques. Dans le diagnostic des maladies génétiques hétérogènes, l'ES atteint un rendement diagnostique supérieur à 40 %, le GS à 60 %, ce

qui en fait de loin les tests de diagnostic individuel les plus puissants en l'absence de diagnostic clinique (Clarck et coll., 2018). Malgré leur intérêt considérable pour le soin, le déploiement de l'ES et du GS dans les Centres Hospitaliers français est resté lent, avec un accès inégal en France, jusqu'à la mise en place des laboratoires du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025).

Cette évolution technologique a changé l'approche du métier de généticien clinicien en lui permettant bien plus souvent de porter un diagnostic dans le but de répondre aux demandes des parents. Certains patients/familles pourraient décider de ne pas venir en consultation de génétique pour rechercher un diagnostic génétique, mais cette proportion est sûrement minoritaire car il est difficile de ne pas vouloir savoir quand on peut savoir. Certains pourraient trouver qu'il n'est pas si simple de savoir, ou que le savoir n'amène pas les réponses attendues. En tant que professionnel, il est important de se questionner si nous répondons complètement à la question de la valeur d'un diagnostic génomique pour les patients et leurs familles, et de faire également ce bilan avec le regard des cliniciens et des chercheurs. Nous pouvons dans cet article dissocier la question de la valeur en 2 parties : scientifique (surtout pour le médecin ou la société en général) et clinique (à la fois pour le médecin et le patient ou sa famille), mais avec des sens ou des compréhensions différents. Au moins de façon latente, il y a une demande d'action (prévention ou thérapie) qui ne sera souvent pas satisfaite, et qui pourrait entraîner une déception, même si la question est anticipée dans le discours médical. Il peut y avoir un décalage entre ces 2 types de valeurs.

Après 8 ans de recul dans la prescription d'analyses d'exome ou de génome, les coordinatrices de la FHU TRANSLAD (encadré 1) proposent un retour d'expérience, issu de la conduite d'études pluridisciplinaires auprès des patients/parents/aidants et des professionnels. Nous traiterons successivement la question de la valeur d'un diagnostic génomique pour les patients et leurs familles : quand satisfaction et déception s'entremêlent ; la valeur d'un diagnostic génétique pour le généticien : une révolution et une adaptation ; et la valeur des données génétiques pour le généticien chercheur : le partage des données vers une révolution des connaissances.

Cet article ne traitera pas de la question des examens génétiques prescrits pour identifier les caractéristiques d'une tumeur, avec des impacts tout à fait différents, orientés sur une question d'optimisation thérapeutique immédiate, et qui, le plus souvent, ne concernent pas les caractéristiques génétiques d'un individu au global.

Encadré 1: La FHU-TRANSLAD, un projet d'innovation génomique au service des patients et de leurs familles

La Fédération Hospitalo-Universitaire FHU-TRANSLAD est un projet original, novateur, d'envergure internationale et organisé au service des patients et de leurs familles. Son but est de répondre à des questions que les structures actuelles ne peuvent résoudre individuellement. Elle a été conçue à partir de l'analyse des besoins des patients et des impératifs organisationnels secondaires à l'émergence de technologies innovantes de séquençage génomique. Elle facilite la transition de la recherche vers les soins pour que les patients puissent bénéficier plus rapidement de ces technologies. La FHU-TRANSLAD permet également de mettre en évidence les enjeux sociétaux et économiques de la génétique et de la médecine personnalisée, et favorise l'émergence d'un débat public autour des questions éthiques posées par l'introduction de ces nouvelles technologies dans le soin. Elle contribue à la diffusion des connaissances aux étudiants, aux professionnels, et plus largement au grand public.

La FHU-TRANSLAD est composée d'une équipe pluridisciplinaire comprenant généticiens, biologistes, bio-informaticiens, spécialistes d'organes, psychologues, sociologues, économistes de la santé, philosophes et éthiciens.

La FHU-TRANSLAD s'intéresse particulièrement aux maladies du développement (malformations avec ou sans déficience intellectuelle (DI)), qui ont particulièrement été marquées par la révolution du séquençage haut débit dans le diagnostic. Ce groupe de pathologies représente plus d'un tiers des 8.000 maladies génétiques rares connues. Il est communément admis que la cause de ces pathologies restait inconnue chez environ un patient sur deux, avec des situations d'errance et d'impasse diagnostiques très fortes avant l'arrivée des nouvelles technologies. Plusieurs milliers de gènes sont impliqués. C'est donc sur ce groupe de pathologies que se baseront les propos et principaux exemples de cet article.

La valeur d'un diagnostic génomique pour les patients et leurs familles : quand satisfaction et déception s'entremêlent

Des pathologies souvent ultra-rares ou de description très récente

Après un diagnostic génomique, nombreux sont les patients/parents très satisfaits d'avoir une réponse, pour les différentes raisons citées en introduction. Mais nombreux également sont les parents qui se montrent plus mitigés face aux résultats, lorsqu'il s'agit d'une pathologie ultra rare ou de découverte très récente. En effet, dans ces cas, les informations disponibles sont très limitées. Si elles peuvent répondre aux demandes de conseil génétique, elles ne pourront toujours pas répondre à toutes leurs demandes, qu'il s'agisse d'une demande de pronostic, de prise en charge, de mise en contact avec d'autres familles, d'espoir de recherche thérapeutique... Les demandes sont relativement hétérogènes, et le niveau de satisfac-

tion du patient vis-à-vis de l'apport d'un diagnostic génétique va dépendre de la demande initiale, qu'il conviendra d'interroger en amont. Néanmoins, compte tenu de la complexité de la génétique et de l'incertitude, de la temporalité parfois décalée entre l'information reçue et le cheminement du patient, mais aussi parfois de l'impossibilité de répondre à certaines attentes, en particulier thérapeutiques, il n'est pas toujours facile de s'ajuster à la demande. Et parfois, toujours de par les caractéristiques des examens génétiques, il peut arriver d'aller au-delà de la demande, en donnant le choix au patient d'avoir accès à des données additionnelles (voir plus loin), si elles étaient mises en évidence.

Quelques verbatims, issus des études SEQUAPRE et FIND, menées par la FHU TRANSLAD, illustrent cette limite. «*Donc, aujourd'hui, on nous a donné un nom pour ce que ma fille a, mais c'est le début, car j'ai toujours dit que ce n'était pas vraiment important. De toute façon, nous sommes toujours inquiets pour l'avenir, c'est tout. Je veux dire, nous nous posons encore des questions, elle a aujourd'hui 5 ans... des gens qui ont la même chose, qui ont 15 ans, 20 ans, 25 ans, 35 ans ou 40 ans, etc. Et comment évolue la maladie?*» (SEQUAPRE, Père). «*Ça n'a rien changé si ce n'est que voilà, on sait que c'est génétique et que ce n'est pas héréditaire. Maintenant ce qu'on attend, c'est qu'on nous donne bah des possibilités d'évolutions encore plus Bah disons que, voilà moi j'attends maintenant qu'on m'ouvre d'autres portes, je suis contente d'avoir un résultat mais il ne faut pas que ça s'arrête là. Ouais enfin voilà, il faut qu'on ait des réponses*» (FIND, Mère).

Une augmentation de l'incertitude

L'augmentation de l'incertitude vient s'ajouter aux limites des connaissances. Une classification des variations génétiques a été élaborée et se divise en 5 classes : Variant de classe 5 : clairement délétère ou causal ; Variant de classe 4 : probablement délétère ; Variant de classe 3 : de signification inconnue ; Variant de classe 2 : probablement non délétère ; Variant de classe 1 : non délétère ou neutre. Les variations de classe 3 sont complexes car le lien de causalité avec la pathologie n'a pas pu être établi avec certitude, mais elles peuvent être parfois rendues au patient/ses parents car le généticien clinicien pense que cela peut être la cause de la pathologie. Les nouvelles technologies, par la masse de données générées, entraînent une augmentation de l'incertitude, avec des patients souvent peu préparés aux résultats incertains. Cette incertitude touche également les informations que l'on pourra délivrer en termes de pronostic, même pour des résultats génétiques certains. L'avancée des connaissances permet régulièrement la reclassification de variants, pouvant permettre de reclasser des variants de signification inconnue.

Des réponses beaucoup plus rapides parfois complexes

La temporalité des résultats fait partie des valeurs d'un diagnostic génétique. La pratique a également permis d'identifier des situations complexes, comme par exemple la mise en évidence, heureusement rare, d'une maladie évolutive que le généticien n'avait pas anticipée et donc la famille n'a pas pu être préparée à ce type de résultat. Aussi, la baisse du temps d'attente des examens et même la possibilité de réaliser des analyses pangénomiques urgentes dans des situations de réanimation néonatale, par exemple, peuvent parfois, selon les psychologues ou les

pédiatres, arriver trop rapidement chez les parents pas encore préparés à de mauvaises nouvelles. L'apport de cet examen en termes de diagnostic a mené rapidement à la mise en place de projets de recherche utilisant ces examens pangénomiques en diagnostic anténatal sur des signes d'appel échographiques, avec une difficulté évidente à gérer les variants de signification inconnue dans la temporalité de la grossesse. La quête de rapidité, très attendue par certains, peut s'avérer difficile à gérer.

Un champ complexe rendant très difficile l'information des patients

L'ensemble de ces données est extrêmement complexe et même si de nombreuses études se mettent en place pour étudier les préférences des patients, on se trouve confronté à des difficultés compte tenu de la complexité de ces données. Pour évaluer les préférences, cela impose par exemple de bien saisir la dimension de variabilité du génome, ce qui est bien souvent difficile à appréhender sans bases de génétique. Il serait nécessaire d'avoir une consultation entière basée sur la prescription pour avoir le temps d'expliquer tous les concepts aux patients/familles, alors qu'il y a de nombreux autres éléments rythmant les consultations (histoire personnelle et familiale, examen clinique, évaluation des attentes et de l'impact de la maladie sur la famille, réponse aux questions...). Bien sûr, il ne s'agit pas ici de remettre en cause l'intérêt indéniable des nouvelles technologies, qui mettent enfin fin à une longue errance ou impasse diagnostique, mais de faire évoluer les consultations prétests pour mieux informer et préparer les familles aux résultats possibles et à leur impact.

La valeur d'un diagnostic génétique pour le généticien : une révolution et une adaptation

L'importance de questionner les attentes en amont pour mieux accompagner

En cas de rendu de pathologie ultra-rare après analyse de séquençage haut débit, les généticiens peuvent être face à trois situations. Une première où les parents sont très satisfaits d'avoir une réponse, principalement les patients/parents ayant vécu une longue errance diagnostique avec une demande d'un nom et d'une explication, ceux porteurs d'une lourde culpabilité (les mutations sont le plus souvent *de novo* dans les maladies du développement), et surtout ceux qui souhaitent une nouvelle grossesse, permettant ainsi d'accéder à un diagnostic prénatal. Une deuxième où les parents sont plus mitigés, lorsqu'ils attendent fortement des réponses en termes d'évolution et de pronostic, et sont déçus par les informations très limitées et très récentes, sans données de suivi à l'âge adulte, ou par l'absence d'association, ne permettant pas facilement d'être mis en contact avec d'autres familles, même si les réseaux sociaux permettent aux familles des échanges facilités. Une troisième, où les parents se disent globalement déçus: «*cela ne nous apporte rien*», essentiellement lorsqu'ils ont un espoir thérapeutique avant tout, très souvent non satisfait. Il est très important de questionner les demandes des familles pour que les attentes soient en phase avec ce que l'obtention d'un diagnostic pourra leur apporter et exposer les limites des examens génétiques, qui ne donneront pas une réponse / solution à toutes leurs attentes. Ces réactions peuvent

contraster avec l'expérience antérieure de génétique clinique.

Un constat : le consentement mis en difficulté face aux données additionnelles

Un résultat sans relation directe avec l'indication initiale est appelé donnée additionnelle. Une donnée additionnelle peut être de différente nature : donnée incidente ou donnée secondaire. On entend par donnée incidente, une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et de découverte fortuite. On entend par donnée secondaire, une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie, en général basée sur la notion d'une « actionnabilité » (encadré 2). Les données incidentes existaient déjà dans la pratique de génétique, mais sont beaucoup plus fréquentes avec le séquençage haut débit. Cette technologie peut également permettre d'interroger le génome sur des risques de maladies à révélation tardive. Néanmoins, les personnes qui se présentent à nos consultations ne viennent pas rechercher ce type de données, mais répondre à une question de diagnostic d'une maladie rare. Bien sûr, elles peuvent refuser d'y accéder mais le seul fait de leur faire cette proposition peut entraîner un refus difficile à prononcer surtout quand il s'agit de prendre une décision pour un enfant. Le questionnement sur le caractère éclairé du consentement est particulièrement remis en cause lorsque l'on parle de données additionnelles issues du séquençage haut débit, car il n'est pas possible d'anticiper tout ce qui peut être identifié, ni présenter des dizaines de pathologies aux patients/familles. De plus, de multiples questions restent en suspens en matière de données secondaires, dont le rapport bénéfice médical versus risque psychologique, la notion d'utilité clinique, la pénétrance des pathologies lorsqu'il n'existe pas d'antécédent familial, la liste de gènes à évaluer, le rendu des informations pour des patients mineurs qui n'auront pas de risque de développer la pathologie dans l'enfance, avec l'argument d'une information utile pour le parent transmetteur, l'impact sur l'organisation de soins, le principe d'équité puisque la population générale ne peut bénéficier de ce type de réponse.

Un constat : des situations de plus en plus complexes pour les équipes

Auparavant, lorsque l'on utilisait les techniques de génétique conventionnelles, on ne pouvait tester les gènes qu'un par un. La possibilité de mise en évidence d'un résultat que l'on n'avait pas anticipé était très limitée. Maintenant que l'on utilise le séquençage pangénomique, nous pouvons être confrontés à des résultats non attendus, comme par exemple la mise en évidence d'une maladie évolutive, avec famille non préparée à ce type de résultat. La difficulté de gestion des variants de signification inconnue s'amplifie également, et on laisse entrevoir la difficulté à gérer ce type d'information en anténatal, puisque le séquençage pangénomique commence à être maintenant disponible en cas de signes d'appel échographiques pendant la grossesse. Ces situations complexes, néanmoins gérables par une équipe pluridisciplinaire de génétique aguerrie, pourraient néanmoins devoir être gérées par des non généticiens, puisque le Plan France Médecine Génomique 2025 a autorisé la prescription de ces tests complexes aux non généticiens. La

question de l'équité d'accès à l'information et à la prise en charge des tests peut ajouter une nouvelle dimension aux tensions déjà abordées (accélération, complexité, incertitude).

Encadré 2 : Vers une liste de gènes actionnables tenue à jour régulièrement

Certaines sociétés savantes étrangères, et en particulier l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), recommandent de donner la possibilité à chaque individu bénéficiant d'une analyse de génome, d'avoir accès à une recherche complémentaire de variations leur configurant un risque de développer une pathologie non encore déclarée, pour laquelle il pourrait y avoir des implications préventives ou thérapeutiques (variations dites « actionnables »). Une première liste minimale de 56 gènes « actionnables » a été définie en 2013. Cette liste est désormais composée de 59 gènes (Kalia et coll., 2017), et une (des) variation(s) pathogène(s) ou probablement pathogène(s) de ces gènes est(sont) identifiée(s) chez environ 1 à 2 % des individus en population générale. Ces gènes comprennent essentiellement des gènes prédisposant à des pathologies cardiaques héréditaires ou des cancers, répondant à une hérédité autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable. Certains laboratoires aux Etats-Unis proposent de rechercher des variations dans une liste plus large de gènes actionnables, pouvant comprendre des résultats qui n'impactent pas la santé de l'individu mais ses futurs projets de procréation; ou encore une recherche de variations pharmacogénétiques pouvant avoir un intérêt en cas de prescriptions médicamenteuses.

La valeur des données génétiques pour le généticien chercheur : le partage des données vers une révolution des connaissances

La dynamique de recherche s'est grandement accélérée avec un accès massif à des données génétiques grâce aux nouvelles technologies. Le soin nourrit la recherche, la recherche permet d'accélérer le diagnostic, par l'identification de plusieurs dizaines de nouveaux gènes impliqués en pathologie humaine tous les ans. La base de données GeneMatcher (voir encadré 3) permet aux chercheurs et cliniciens chercheurs d'être immédiatement mis en contact avec des homologues ayant identifié une variation dans le même gène. D'une recherche dans le passé souvent concurrentielle, nous sommes entrés dans le champ d'une recherche incroyablement collaborative. Les publications antérieures sur un petit nombre de patients laissent la place à de grandes séries internationales, qui permettent de faire évoluer les connaissances sur les pathologies ultra-rares. On peut néanmoins déplorer parfois la quantité limitée d'informations cliniques disponibles, parfois limitées à un tableau, car le facteur d'impact d'un journal est très dépendant de la présence de données plus fondamentales, et valorise peu l'exploitation d'informations cliniques plus détaillées.

Encadré 3 : La base de données GeneMatcher : une autre révolution dans le diagnostic et la recherche en génomique

GeneMatcher est un site web librement accessible, développé avec le soutien du Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics dans le cadre du réseau des Centers for Mendelian Genomics. GeneMatcher est conçu pour permettre des connexions entre les patients, leurs familles, les cliniciens et les chercheurs du monde entier qui partagent un intérêt pour le même gène ou les mêmes gènes. L'objectif principal de la mise à disposition de GeneMatcher est d'aider à résoudre les exomes "non résolus". Cela peut se faire à partir de séquençages provenant de la recherche ou du diagnostic.

Le site permet aux personnes d'être mises en relation très facilement. Les utilisateurs créent un compte et soumettent le ou les gènes qui les intéressent. La soumission de caractéristiques cliniques du patient/de la famille est optionnelle, et se fait le plus souvent dans un deuxième temps lorsqu'une correspondance est établie, par notification par courrier électronique. Le suivi est à la discrétion des auteurs. Si une correspondance n'est pas identifiée au moment de la soumission, les gènes d'intérêt continueront à être interrogés par de nouvelles entrées. Les gènes ou les listes de gènes peuvent également être laissés sur le site même après qu'une correspondance ait été identifiée.

GeneMatcher adhère à des protocoles stricts de sécurité et de confidentialité. Les utilisateurs doivent s'inscrire pour utiliser le site. La base de données n'est pas consultable et ne collecte pas de données identifiables. Les soumissionnaires ont accès à leurs propres données et ont un contrôle total sur leur contenu, y compris la possibilité de les modifier ou de les supprimer à tout moment. Les utilisateurs ne peuvent pas accéder à l'ensemble de la base de données et ne peuvent que rechercher ou consulter les données liées à leur propre compte.

Conclusion et perspectives

Pour mieux approcher la question de la valeur des données génétiques, du point de vue des patients/parents, des professionnels de la génétique et des chercheurs, des travaux multidisciplinaires avec des partenaires des sciences humaines et sociales sont indispensables, dans le but de mieux accompagner les familles. Néanmoins, il conviendra de voir comment étudier les préférences des patients autour d'une innovation, avec des attentes pouvant être hétérogènes, avec des nuances difficiles à saisir sans bagage scientifique minimal. Si la science est de plus en plus capable de gérer la complexité des examens génétiques, il est important de rester connectés aux attentes et aux vécus des patients/familles sur les résultats qui pourraient leur être rendus.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des membres de la FHU-TRANSLAD, qui, par leurs travaux pluridisciplinaires, ont contribué au fil des années à la mise en place de ces réflexions ; ainsi que les membres du groupe

de travail de l'axe Diagnostique et Prise en charge de la filière de santé AnDDI-Rares.

Références

Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.

Faivre L, Vitobello A, Padre M, Odent S, Domenighetti L, Giot G, Thauvin C. L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique. *Les Tribunes de la santé* 2019; 62 : 79-96.

Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, Kwint M, Janssen IM, Hoischen A, Schenck A, Leach R, Klein R, Tearle R, Bo T, Pfundt R, Yntema HG, de Vries BB, Kleefstra T, Brunner HG, Vissers LE, Veltman JA. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511:344-7.

Houdayer F, Bertolone G, Chassagne A, Pélissier A, Peyron C, Gautier E, Baurand A, Jacquot-Sawka C, Philippe C, Binquet C, Lejeune C, Geneviève D, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Les données additionnelles issues du séquençage pangénomique : une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir de ne pas lui nuire. *Médecine et Philosophie* 2020 ; 2 : 51-59.

Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249-55.

Marshall DA, MacDonald KV, Heidenreich S, Hartley T, Bernier FP, Gillespie MK, McInnes B, Innes AM, Armour CM, Boycott KM. The value of diagnostic testing for parents of children with rare genetic diseases. *Genet Med.* 2019 Jun 26.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.

Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, Bruel AL, Mosca-Boidron AL, Masurel-Paulet A, Lehalle D, Jean-Marçais N, Lefebvre M, Vabres P, El Chehadeh-Djebbar S, Philippe C, Tran Mau-Them F, St-Onge J, Jouan T, Chevarin M, Poë C, Carmignac V, Vitobello A, Callier P, Rivière JB, Faivre L, Thauvin-Robinet C; Orphanomix Physicians' Group. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med.* 2018;20:645-654

Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, Bedford HM, Bernard G, Bernier FP, Brais B, Bulman DE, Warman Chardon J, Chitayat D, Deladoëy J, Fernandez BA, Frosk P, Geraghty MT, Gerull B, Gibson W, Gow RM, Graham GE, Green JS, Heon E, Horvath G, Innes AM, Jabado N, Kim RH, Koenekoop RK, Khan A, Lehmann OJ, Mendoza-Londono R, Michaud JL, Nikkel SM, Penney LS, Polychronakos C, Richer J, Rouleau GA, Samuels ME, Siu VM, Suchowersky O, Tarnopolsky MA, Yoon G, Zahir FR; FORGE Canada Consortium; Care4Rare Canada Consortium, Majewski J,

Boycott KM. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. 2016;89:275-84.

Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, Hamosh A. GeneMatcher: A Matching Tool for Connecting Investigators with an Interest in the Same Gene. *Hum Mutat*. 2015 Jul 29. doi: 10.1002/humu.22844. PubMed: 26220891.

Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, Hamosh A. GeneMatcher: a matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene. *Hum Mutat*. 2015;36:928-30.

Stoeklé HC, Forster N, Turrini M, Charlier P, Hervé C, Deleuze JF, Vogt G. La propriété des données génétiques. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 1100–1104

Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, Schofield D, Alam K, Shrestha R, Chong B, Phelan D, Brett GR, Creed E, Jarmolowicz A, Yap P, Walsh M, Downie L, Amor DJ, Savarayan R, McGillivray G, Yeung A, Peters H, Robertson SJ, Robinson AJ, Macciocca I, Sadedin S, Bell K, Oshlack A, Georgeson P, Thorne N, Gaff C, White SM. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr*. 2017;171:855-862.

Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, Melegh B, Lasko P, Kosaki K, Baynam G, McCray A, Gahl WA. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs. *Mol Genet Metab*. 2015;116:223-5.

Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, Ward P, Braxton A, Wang M, Buhay C, Veeraraghavan N, Hawes A, Chiang T, Leduc M, Beuten J, Zhang J, He W, Scull J, Willis A, Landsverk M, Craigen WJ, Bekheirnia MR, Stray-Pedersen A, Liu P, Wen S, Alcaraz W, Cui H, Walkiewicz M, Reid J, Bainbridge M, Patel A, Boerwinkle E, Beaudet AL, Lupski JR, Plon SE, Gibbs RA, Eng CM. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1870-9.

URL

Plan National Maladies Rares 3 : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf

Plan France Médecine Génomique : <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>

ASDU: <https://www.asdu.fr>

Films pédagogiques AnDDI-Rares sur le séquençage haut débit : <https://www.youtube.com/watch?v=fZQfpE67pCI>
https://www.youtube.com/watch?time_continue=6v=qEhkAXOvU2g

GeneMatcher : <https://genematcher.org/>