

La génétique permet d'établir un diagnostic dans plus d'un tiers des cas difficiles en errance₊

La génétique permet d'établir un diagnostic dans plus d'un tiers des cas difficiles en errance



Comment progresser dans la prise en charge de patients en errance diagnostique, souvent depuis des années ? La génétique est une piste à développer, démontre une étude financée par les Instituts nationaux de la santé américains (les National Institutes of Health, NIH).

Dans « The New England Journal of Medicine », l'équipe coordonnée par le Dr Ashley de l'université de Stanford publie les bons résultats obtenus par [un réseau de santé américain dédié aux maladies sans diagnostic](#) (« Undiagnosed Diseases Network », UDN).

D'après l'analyse des 1 519 premiers patients consécutifs de l'UDN (601 retenus pour l'évaluation), l'apport du séquençage génétique en complément d'une approche multidisciplinaire a permis d'établir un diagnostic dans 35 % des cas.

Un réseau multidisciplinaire

Ce réseau créé en 2008 s'est développé au fil des années pour devenir en 2014 un dispositif doté de 7 sites cliniques, 2 laboratoires de séquençage et un centre coordinateur. Plus tard, se sont ajoutés une biobanque, un centre de métabolomique et un centre de criblage, sans oublier la mise à disposition d'un portail web au grand public.

Pour ces cas difficiles, les symptômes étaient neurologiques chez 40 % des requérants, musculo-squelettiques chez 10 %, immunologiques chez 7 %, gastro-intestinaux chez 7 % et rhumatologiques chez 6 %.

Au final, sur les 1 519 patients vus à l'UDN, 601 ont été retenus pour l'analyse. Sur les 382 patients ayant eu une évaluation complète, le diagnostic a pu être posé dans 35 % des cas (n = 132). Quinze diagnostics (11 %) ont pu être posés sur l'examen clinique seul et 98 sur le séquençage de l'exome ou du génome.

Une prise en charge différente

Le fait d'arriver à un diagnostic a-t-il changé les choses ? Dans 21 % des cas, cela s'est traduit par un changement de traitement, dans 37 % des cas par une plus grande précision du test diagnostique et dans 36 % par un conseil génétique. Concernant le changement thérapeutique, les recommandations ont intégré un médicament connu (n = 22, 79 %), une vitamine (n = 7, 25 %), une coenzyme (n = 2, 7 %) ou une transplantation (n = 1, 4 %).

Au total 31 nouveaux syndromes ont vu le jour, par exemple le syndrome hypotonie, ataxie et retard du développement (HADDS), le syndrome Shashi-Pena (SHAPNS) ou encore le trouble du neuro-développement avec épilepsie, cataracte, troubles de l'alimentation et myélinisation cérébrale retardée (NECFM).

Un réseau avec une infrastructure centralisée

Sur l'échantillon retenu, 192 (32 %) avaient pourtant eu un séquençage de l'exome par le passé. Comment l'UDN a-t-il fait avancer le diagnostic ? Il s'est avéré parfois que la région du gène ait été peu explorée auparavant, ou un deuxième cas est venu entre-temps éclairer la situation. Il est arrivé aussi que le variant causal ait été considéré jusque-là de signification indéterminée et ait pu être percé à jour avec de nouvelles données, comme le séquençage en trio.

Pour les auteurs, cette expérience américaine montre l'intérêt d'élargir une telle approche. Les conditions technologiques sont propices avec la mise à disposition du séquençage, particulièrement avancée outre-atlantique, et le partage scientifique entre experts via internet. Alors que le réseau puise sa force sur des cliniciens spécialisés et des médecins en conseil génétique (une centaine d'experts à l'UDN), une infrastructure institutionnelle centralisée coordonnatrice semble nécessaire, voire « *essentielle pour de nombreux diagnostics* », est-il souligné.

Source : Le Quotidien du Médecin