

■ Revues générales

Les analyses pangénomiques : application à un trouble du neurodéveloppement, la déficience intellectuelle

RÉSUMÉ : La déficience intellectuelle (DI) fait partie des troubles du neurodéveloppement et concerne environ 1-2 % des enfants. La réalisation d'analyses génétiques constitue une étape importante dans la démarche étiologique d'une DI, et le séquençage haut débit (SHD) de génome est un examen de choix compte tenu de la grande hétérogénéité clinique et génétique (> 700 gènes impliqués) de la DI. Grâce au Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025 et l'introduction du SHD de génome dans le parcours de soin des patients atteints de DI, un diagnostic génétique est désormais posé chez plus de la moitié d'entre eux. Le diagnostic génétique dans la DI est d'une utilité majeure, car il permet de nommer la maladie, améliorer la prise en charge médicale, préciser la trajectoire développementale et le pronostic, et proposer un conseil génétique adapté à la famille.



T. COURTIN, V. MALAN

Service de Médecine génomique des maladies rares, hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Les troubles du neurodéveloppement (TND) correspondent à une perturbation du développement cognitif ou affectif et des capacités d'adaptation de l'enfant, qui entraînent un retentissement majeur sur le fonctionnement adaptatif scolaire, familial et social. Ils comprennent les troubles du spectre autistique, la déficience intellectuelle (DI), les troubles du langage oral, les troubles de développement de la coordination (dyspraxie), le trouble déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH) et les troubles spécifiques des apprentissages scolaires. Concernant la DI, elle se définit par un $QI < 70$ avant l'âge de 18 ans (< 35 pour la DI sévère) [1] et concerne 1-2 % de la population générale avec environ 15 personnes sur 1 000 qui ont une DI légère et 3/1 000 une DI sévère [2]. La DI peut être de cause génétique ou secondaire à la consommation maternelle de toxiques, des infections congénitales, une prématurité, une complication néonatale (hypoglycémie) ainsi qu'à des infections ou une maltraitance en postnatal. Elle peut également être isolée ou syndromique, c'est à dire associée à d'autres signes cliniques tels que

l'épilepsie. Depuis l'établissement du caryotype en 1956, les nouvelles technologies d'analyse pangénomique ont conduit à des avancées majeures dans le diagnostic étiologique des TND et plus particulièrement dans la DI. On considère actuellement que plus de la moitié des DI sévères sont en lien avec une cause génétique [3]. Identifier la cause de la DI et l'anomalie génétique permet de nommer la maladie, mettre en place une meilleure prise en charge du patient, éviter l'errance diagnostique et proposer un conseil génétique adapté (avec la possibilité pour les parents d'un diagnostic prénatal précoce et/ou un diagnostic pré-implantatoire). De plus, dans certaines situations, des approches thérapeutiques et/ou protocoles de recherche peuvent être proposés aux familles.

■ Les analyses pangénomiques

1. Définition

Les analyses pangénomiques permettent de réaliser une analyse globale du génome. Les principales analyses pangé-

Revue générale

nomiques existantes sont : le caryotype, l'Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), le Séquençage haut débit (SHD) d'exome et de génome (**fig. 1A, B**). Elles présentent un intérêt majeur en l'absence d'hypothèse diagnostique et/ou en cas d'hétérogénéité génétique d'une pathologie. Concernant les stratégies ciblées comme la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) et le séquençage ciblé, elles n'ont une place qu'en cas d'orientation clinique (**fig. 1A, B**).

2. En cytogénétique : du caryotype à l'ACPA

En 1956, Tjio et Levan ont établi qu'il y avait 46 chromosomes dans l'espèce humaine [4]. Cette découverte est à la base de l'étude du caryotype humain qui permet une étude globale du génome

(**fig. 1A, B**). 3 ans plus tard, la première anomalie chromosomique liée à une pathologie du neurodéveloppement, la trisomie 21, fut décrite [5]. Peu de temps après, des anomalies chromosomiques de nombre et de structure de grande taille, associées à des syndromes cliniquement reconnaissables, ont été mises en évidence grâce au caryotype. C'est le cas, par exemple, du syndrome de Patau (trisomie 18), d'Edwards (trisomie 13) et du Cri-du-Chat (délétion 5p). Dans les années 1970, la mise au point de techniques de marquage en bandes des chromosomes a permis d'identifier des anomalies de structure de plus petite taille, telles que les délétions, duplications, translocations et inversions [6]. Des remaniements d'une taille entre 5 à 10 Mb (ce qui correspond à une bande chromosomique) pouvaient être détectés

(**fig. 1A, B**). À la fin des années 1980, l'introduction des outils de biologie moléculaire avec les sondes fluorescentes (technique de FISH) a permis de dépasser la limite de résolution de 5-10 Mb du caryotype. Les sondes ayant une taille d'environ 200 kb peuvent détecter des anomalies chromosomiques submicroscopiques non visibles sur le caryotype, comme la microdélétion 22q11.21 ou la microdélétion 7q11.23 associées respectivement au syndrome de DiGeorge/Vélo-Cardio-Facial et au syndrome de Williams [7] (**fig. 1A, B**). Pour mettre en évidence par la technique de FISH les remaniements associés à ces syndromes, il est nécessaire que le patient présente un tableau clinique évocateur. En effet, la FISH ne permet pas une étude globale du génome contrairement au caryotype, elle ne renseigne que sur la région chromo-

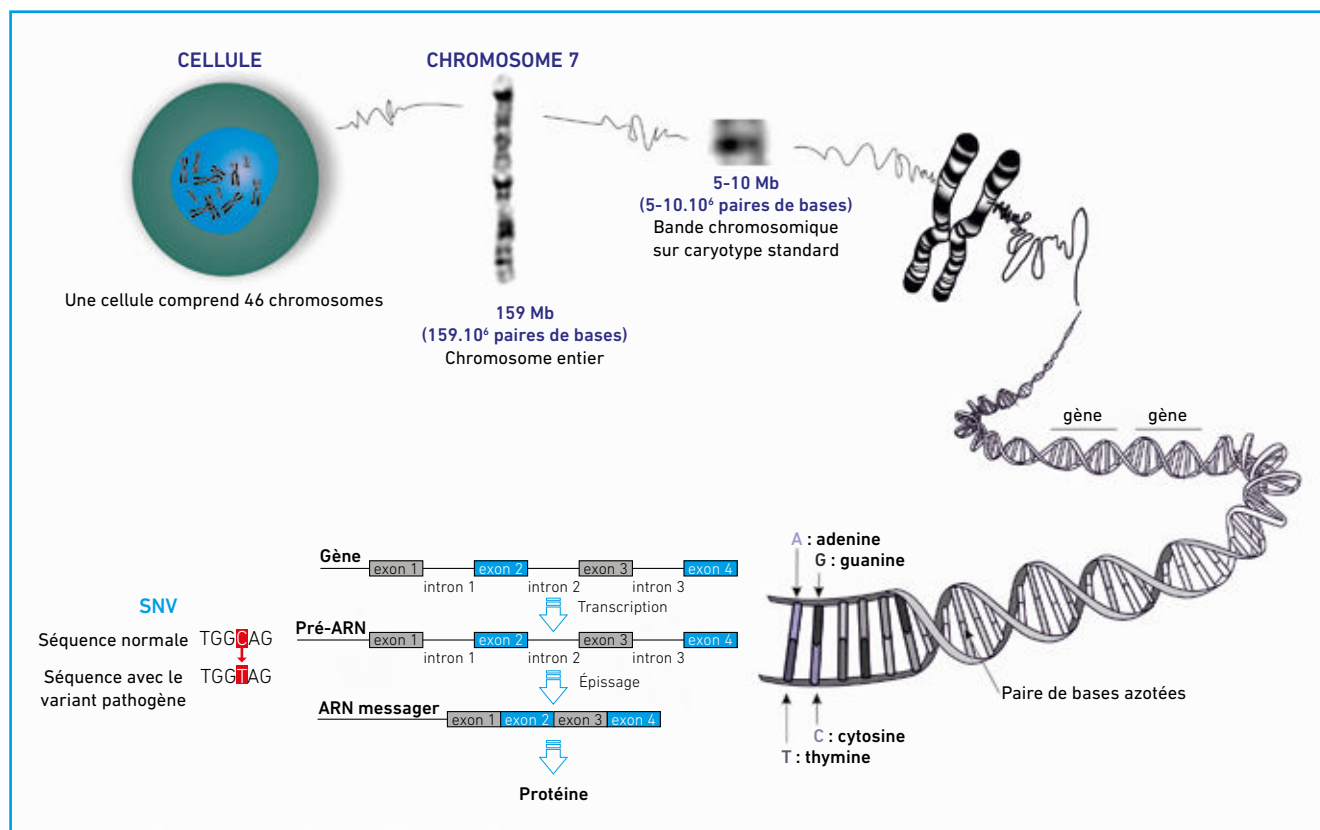


Fig. 1A : Du chromosome au gène. Une cellule comprend 46 chromosomes. La bande chromosomique (sur un caryotype en bandes G ou R) correspond à la limite de détection d'une anomalie visible sur le caryotype. Les chromosomes sont constitués d'une double hélice d'ADN (succession de nucléotides : Adénine, Guanine, Cytosine, Tymine) et sont le support de gènes. Les gènes sont composés d'exons (séquences codantes) et d'introns (séquences non codantes) qui sont éliminés après une étape d'épissage de l'ARN. L'ARN messager est ensuite traduit en protéine. Ici, un SNV (*Single Nucleotide Variant*) qui correspond à une substitution d'un nucléotide.

Revue générale

somique étudiée avec la sonde utilisée. Elle n'est donc réalisée en 1^{re} intention qu'en cas de suspicion clinique d'un syndrome microdélétionnel. Dans les années 2000, grâce au séquençage de l'ADN humain, il a été possible d'obtenir des fragments d'ADN séquencés clonés dans des bactéries ou des levures. Cette avancée scientifique majeure a été à l'origine du développement de l'ACPA [8]. Une analyse globale du génome avec un haut niveau de résolution (jusqu'à 10 kb) est devenue possible. En France, le terme d'ACPA a été choisi pour désigner la technique de CGH (*Comparative Génomic Hybridization*) array (la plus utilisée en France) et de SNP array (<https://acpa-achropuce.com/>). L'ACPA permet de détecter des déséquilibres génomiques, c'est-à-dire des pertes ou des gains de matériel (ou segment) chromosomique qui sont appelés CNV (*Copy Number Variant*) (fig. 1A, B). Contrairement au caryotype, l'ACPA

ne met pas en évidence les anomalies équilibrées, c'est-à-dire sans déséquilibre génomique (translocations, inversions ou insertions équilibrées) et les anomalies en mosaïque (< 15 % de cellules avec l'anomalie). Il est à noter que les anomalies équilibrées n'ont, le plus souvent, pas de conséquences cliniques chez l'individu porteur. Ce n'est que dans de très rares cas qu'elles peuvent interrompre un gène et être à l'origine d'une pathologie. Concernant les puces SNP, elles ont l'avantage, par rapport à la CGH array, de pouvoir détecter en plus des CNV, les situations de disomie uniparentale (deux chromosomes issus d'un même parent) et les triploïdies. Après les premières applications de l'ACPA en cancérologie, la pathologie constitutionnelle a été le second domaine médical d'application de cette technique, avec l'étude de patients présentant une déficience intellectuelle et/ou des malformations congénitales. Différentes

études ont montré que l'ACPA permettait de déceler environ 12 % de CNV pathogènes chez ces patients, non visibles sur le caryotype [9]. Ainsi, dans les années 2010, l'ACPA a commencé à remplacer le caryotype pour explorer les patients atteints de DI. De plus, grâce à cette approche permettant d'aller du génotype au phénotype, de nouveaux syndromes associés à des microdélétions et microduplications ont été décrits par l'analyse clinique rétrospective des patients. C'est le cas, par exemple, de la délétion 17q21.31, dont le phénotype est maintenant connu et reconnaissable [10].

Cependant, l'interprétation de l'ACPA peut être délicate, car à côté des CNV pathogènes qui sont recherchés et permettent de poser un diagnostic, des CNV posant des problèmes de conseil génétique peuvent être décelés. Il s'agit de CNV de signification incertaine dont l'impact clinique est inconnu ou des

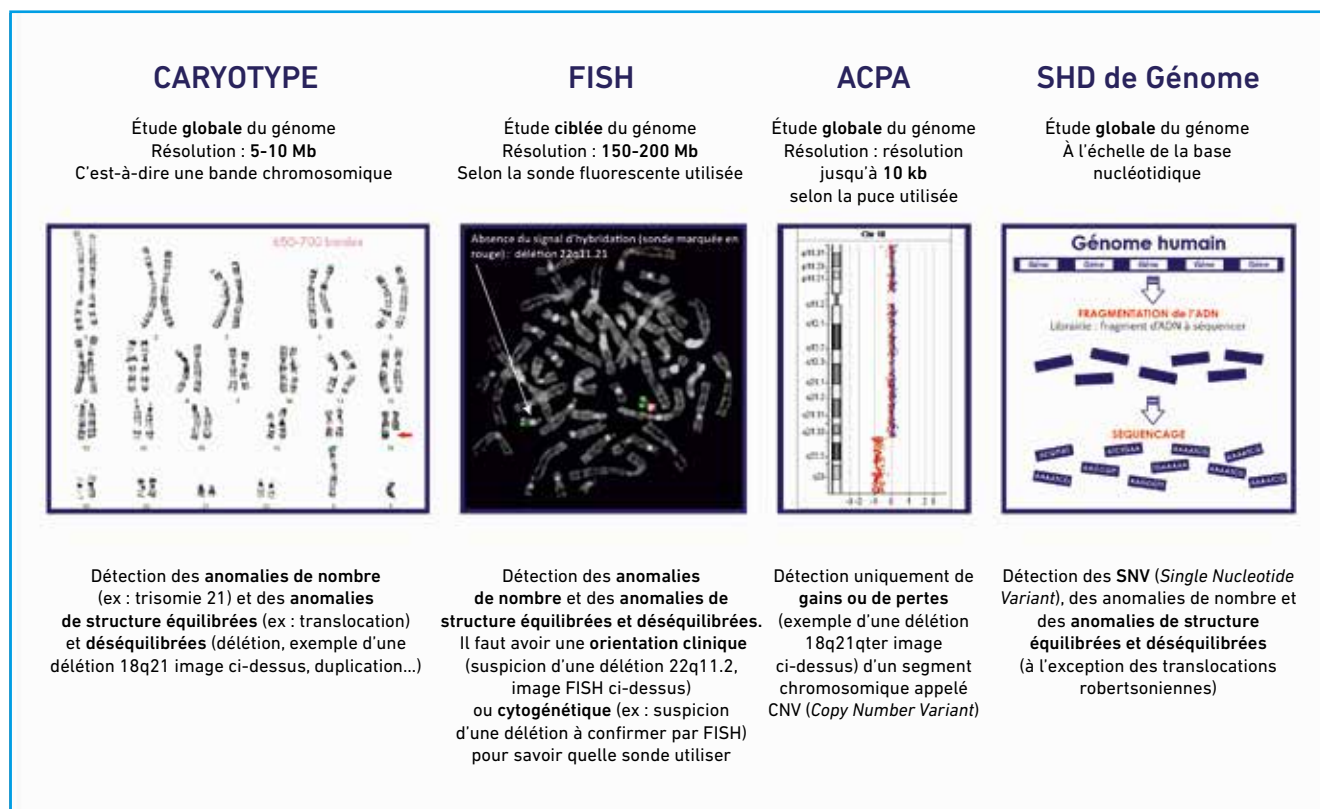


Fig 1B : Différentes techniques d'analyse du génome : avantages et limites.

POINTS FORTS

- Le SHD de génome est un examen pangénomique (étude globale du génome) qui permet de détecter les anomalies génétiques (variants de structure et variants nucléotidiques) mises en évidence par le caryotype, l'ACPA et le SHD d'exome.
- Le PFMG 2025 est en train de révolutionner le parcours de soin des patients atteints de maladies rares dont la DI grâce à l'implémentation du SHD de génome dans le parcours de soin de ces patients.
- Le SHD de génome est devenu l'examen de choix dans la DI en raison du nombre croissant de gènes impliqués (> 700), et en l'absence le plus souvent de signes cliniques spécifiques associés, orientant vers un syndrome connu.
- Mettre fin à "l'odyssée diagnostique" des patients atteints de maladies rares est l'un des défis du PFMG 2025. Poser un diagnostic génétique permet de nommer la maladie, améliorer la meilleure prise en charge du patient et proposer un conseil génétique adapté. De plus, dans certaines situations, des approches thérapeutiques et/ou protocoles de recherche pourront être proposés aux familles.
- Actuellement, afin d'identifier une cause génétique chez les patients "génome – négatif", des approches prometteuses comme l'étude du transcriptome (des ARN) ou le méthylome (étude de la méthylation) sont en train d'être développées dans les laboratoires.

CNV à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable (c'est-à-dire qui prédisposent à des TND mais qui sont identifiés également chez des témoins ou un parent sain du patient atteint). Dans ces situations, il n'est pas possible de prédire le phénotype d'un nouvel enfant porteur du CNV. C'est pourquoi la prescription d'une ACPA (et le rendu du résultat) doit être réalisée par un médecin compétent en génétique.

3. En biologie moléculaire : de la technique SANGER au SHD d'exome puis de génome

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre de succession des nucléotides (A : Adénine, T : Thymine, G : Guanine, C : Cytosine) d'un fragment

d'ADN donné afin de détecter des variations nucléotidiques (appelées SNV ou *Single Nucleotide Variation*). Par la méthode SANGER, qui a été mise au point à la fin des années 1970, il est possible d'obtenir la séquence d'un court segment d'ADN. Cette approche a été largement utilisée pour un séquençage ciblé.

Dans les années 2000, l'avènement de la technique de SHD ou *next-generation sequencing* (NGS) a révolutionné la génétique médicale (**fig. 1A, B**). Par cette approche, il est possible de séquencer simultanément des millions de fragments d'ADN (donc des milliers de gènes) de plusieurs individus dans une même technique en comparant la séquence du patient à celle d'un

génom de référence. Cette technique de SHD a d'abord été utilisée pour analyser un panel de gènes. Pour la déficience intellectuelle, l'un des premiers panels le plus souvent utilisé comprenait 44 gènes ("panel DI 44"). Ensuite, des panels avec des centaines de gènes ont été développés. Le rendement diagnostique des panels chez les patients atteints de DI est variable et se situe entre 10-25 % selon le nombre de gènes étudiés, les critères cliniques d'inclusion (sévérité de la DI, DI isolée ou syndromique...) et le mode de transmission supposé [11, 12].

Très rapidement, le SHD d'exome a remplacé le panel dans cette indication en raison du nombre croissant de gènes impliqués dans la DI (plus de 700 à ce jour) et l'absence le plus souvent de signes cliniques spécifiques associés, orientant vers un gène précis [13]. Par cette approche, tous les exons des gènes, c'est-à-dire la séquence codante des gènes (moins de 2 % de l'ensemble du génome) sont séquencés (**fig. 1A, B**). Cette approche pangénomique à l'échelle de la base nucléotidique a été d'un intérêt majeur dans la découverte de nouveaux gènes de déficience intellectuelle. Le taux diagnostique a augmenté de façon considérable pour atteindre jusqu'à environ 25-30 % [14, 15].

Actuellement, le SHD de génome est en train de supplanter le SHD d'exome pour explorer les patients atteints de DI. Cet examen met en évidence des variants nucléotidiques dans les exons comme le SHD d'exome mais aussi dans les introns (parties non codantes du gène) (**fig. 1A, B**). De plus, les anomalies ou variants de structure équilibrés et déséquilibrés (délétions, duplications, inversions, translocations et insertions) de très petite taille peuvent être décelés. Ainsi, les remaniements de structure équilibrés, passés inaperçus chez les patients explorés uniquement par ACPA (sans caryotype préalable) sont détectés par cette nouvelle technique. Il en est de même pour les déséquilibres géno-

Revue générale

miques de très petite taille non décelés par ACPA. Le rendement diagnostique du SHD de génome chez les patients atteints de DI s'élèverait jusqu'à 42 %. Ce taux serait environ de 60 % si l'ACPA et autres investigations n'avaient pas été réalisées préalablement [3]. Même si ce taux est moindre dans d'autres études avec des critères cliniques d'inclusion moins stricts (DI légère vs DI sévère), cette approche a l'avantage d'éviter d'effectuer des tests génétiques séquentiels et de réduire donc le délai du diagnostic. En effet, elle permet une étude pangénomique exhaustive en un test : c'est le "one-test-approach". Toutes les anomalies qui peuvent être mises en évidence par le caryotype, l'ACPA et le SHD d'exome sont détectées par le SHD de génome (à l'exception des translocations robertsoniennes) (fig. 1A, B). Il est à souligner que les anomalies de méthylation ne sont pas détectées par le SHD d'exome et de génome [16].

Le SHD de génome partage d'autres limites avec le SHD d'exome, c'est à dire le temps d'analyse par le biologiste qui est long et les difficultés d'interprétation de certains variants (on retrouve, en moyenne, 4-5 millions de variants par analyse de génome qu'il faudra filtrer par des outils bio-informatiques). Ainsi, le SHD d'exome/génome est pratiquement toujours réalisé en "trio" pour faciliter l'analyse des données, car un variant *de novo* plaide en faveur de son caractère pathogène. D'autres éléments sont, bien sûr, pris en compte par le biologiste pour interpréter les résultats comme la nature du variant, les bases de données de patients et d'individus sains (DECIPHER, ClinVar, *Database of Genomic Variant...*), les scores de prédiction de pathogénicité d'un variant (score CADD, SIFT, PolyPhen...) et les données de la littérature. Les variants "candidats" détectés sont ensuite discutés avec le clinicien afin de s'assurer de la corrélation phénotype-génotype. Une autre limite de l'approche pangénomique est le risque de détecter des données incidentes c'est à dire sans

lien avec l'indication initiale. Il est par exemple possible de mettre en évidence un variant dans le gène *BRCA1* qui prédispose au cancer du sein chez un enfant atteint de TND et sa mère. Il est à noter que des données incidentes peuvent être également détectées par ACPA mais avec une plus faible probabilité.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 : une nouvelle médecine génomique

1. Qu'est que le Plan France Médecine Génomique 2025 ?

Les maladies rares concernent environ 1 personne sur 20, mais seule une minorité de patients reçoit un diagnostic génétique [17]. Environ 7 000 maladies rares sont connues, mais moins de la moitié ont une étiologie génétique résolue [18]. En moyenne, une cause moléculaire est déterminée après trois erreurs de diagnostic et 16 visites chez le médecin sur plusieurs années [19]. Le développement récent de la technologie de SHD de génome permet la réalisation de tests génétiques avec des stratégies diagnostiques simplifiées dans des délais raisonnablement courts, ce qui a un impact direct sur le parcours de soin du patient.

C'est dans ce contexte qu'a été mis en place le Plan France Génomique 2025 (PFMG 2025) qui permet aux patients d'accéder aux nouvelles technologies de la médecine génomique de manière équitable sur tout le territoire français. Deux laboratoires, SeqOIA et AURAGEN, ont vu le jour sur le territoire national ce qui a permis l'implémentation du SHD de génome, dans le cadre du soin, chez les patients atteints de maladies rares. L'objectif est de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. Les préindications d'accès au diagnostic génomique ont été sélectionnées par l'HAS (Haute Autorité de Santé) et validées par le comité opérationnel

du PFMG 2025. Il existe actuellement 70 cadres cliniques (60 dédiés aux maladies rares comme la DI, les maladies du métabolisme, les néphropathies chroniques...) pour lesquelles la prescription d'un séquençage de génome est possible. Les pathologies acquises (cancers rares, leucémies aiguës réfractaires ou en rechute chez l'adulte...) et l'oncogénétique (cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères...) sont également concernées par le plan. Chacune de ces pré-indications est accessible selon un ensemble de pré-requis (présentation clinique, explorations génétiques antérieures...). Ces prérequis sont spécifiques à chaque préindication et sont établis en collaboration avec les filières de santé dédiées à chaque groupe de maladies rares comme la filière DéfiScience pour la DI : <https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/>. Le SHD de génome est demandé pour les enfants et les adultes lorsqu'une maladie génétique est suspectée dans un contexte où les tests génétiques ciblés sont peu susceptibles de donner des résultats concluants ou ont déjà donné des résultats négatifs. De nombreux plans du même type ont déjà démarré dans d'autres pays [20, 21].

Parmi ces préindications, cinq sont dédiées aux pathologies du trouble du neurodéveloppement et autres troubles neurologiques pédiatriques, c'est-à-dire la DI, les malformations du cerveau, la schizophrénie syndromique et les troubles du spectre autistique ou troubles précoces et sévères du neurodéveloppement sans DI, de formes monogéniques.

2. Un nouveau parcours de soin du patient : cas de la déficience intellectuelle

Les premières stratégies d'exploration de la DI ont émergé en France en 2005 mais c'est en 2012 qu'une stratégie a été clairement formalisée [22]. Aujourd'hui, le PFMG 2025 est en train

de révolutionner le parcours de soin du patient atteint de DI, et donc l'organisation de la santé publique. Ainsi, ce protocole d'investigations recommande la réalisation systématique en première intention d'une ACPA et la recherche d'un X fragile dans les deux sexes. D'autres explorations non génétiques peuvent être proposées en cas d'orientation clinique spécifique (bilan métabolique, IRM cérébrale...). En cas de suspicion clinique d'un syndrome connu, une analyse ciblée telle qu'une FISH, une ACPA, ou une étude de panel de gènes (comprenant le gène d'intérêt) peuvent être proposées en première intention. En l'absence de signes évocateurs d'une entité connue, le dossier du patient est discuté lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'amont afin de déterminer s'il est éligible à un SHD de génome. Après cette étape, des consentements spécifiques sont signés par les parents et un prélèvement de sang du "trio" est réalisé. Le SHD de génome est effectué dans

le laboratoire SeqOIA ou AURAGEN (selon la localisation géographique du prescripteur), puis les données sont analysées par un biologiste agréé (qui n'est pas nécessairement localisé dans le centre prescripteur). Les résultats sont ensuite discutés avec le clinicien en RCP d'aval (**fig. 2**). Grâce à cette stratégie, un diagnostic peut être posé en moins de 6 mois alors qu'auparavant cela pouvait prendre des années. Mettre fin à "l'odyssée diagnostique" est un soulagement pour les patients atteints de maladies rares. Outre le fait de "nommer" la maladie, une meilleure prise en charge du patient pourra être mise en place (avec parfois des approches thérapeutiques ciblées) et un conseil génétique adapté pourra être proposé à la famille. De plus, le fait de connaître le diagnostic permet aux familles de se mettre en relation avec d'autres familles, grâce aux associations de parents. Néanmoins, malgré ces avancées technologiques majeures, il reste encore environ 50 % de patients sans diagnostic génétique.

Des approches prometteuses comme l'étude du transcriptome (des ARN), le méthylome (études de méthylation), et d'autres techniques de séquençage (étude de longs fragments d'ADN) sont en train d'émerger pour résoudre l'impasse diagnostique de ces patients.

■ Conclusion

La mise en place du PFMG 2025 a révolutionné la médecine génomique. Le SHD de génome est devenu la technique de choix pour explorer les patients atteints de nombreuses maladies rares, comme la déficience intellectuelle. Cette approche permet d'obtenir un rendement diagnostique très élevé comparé aux autres techniques et évite des analyses séquentielles : "one-test-approach". Cependant, les autres tests pangénomiques ou ciblés comme le caryotype, l'ACPA, la FISH ou le SANGER garderont une place qu'il conviendra de définir plus précisément dans l'avenir.

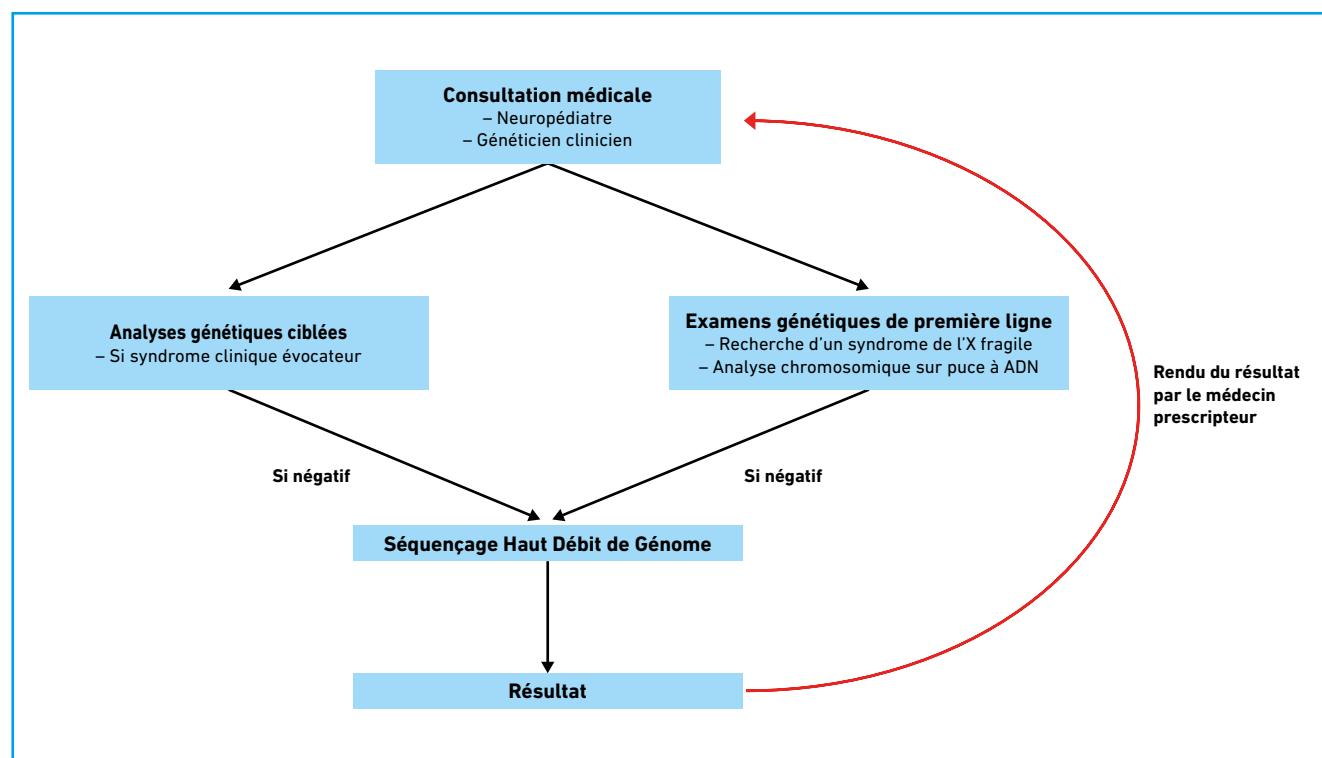


Fig. 2 : Stratégie diagnostique actuelle chez un patient atteint de DI.

Revue générale

BIBLIOGRAPHIE

1. DAILY DK, ARDINGER HH, HOLMES GE. Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Physician*, 2000;61:1059-1067, 1070.
2. BUNTINX W, CANS C, COLLEAUX L *et al*. Déficiences Intellectuelles. Expertise Collective. *Institut national de la santé et de la recherche médicale*, 2016.
3. GILISSEN C, HEHIR-KWA JY, THUNG DT *et al*. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*, 2014;511:344-347.
4. TJIO JH. The chromosome number of man. *Am J Obstet Gynecol*, 1978; 130:723-724.
5. LEJEUNE J, TURPIN R, GAUTIER M. [Chromosomal diagnosis of mongolism]. *Arch Fr Pédiatr*, 1959;16:962-963.
6. OZKAN E, LACERDA MP. Genetics, cytogenetic testing and conventional karyotype. *StatPearls Publishing*, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/>
7. TURLEAU C, VEKEMANS M. [New developments in cytogenetics]. *Med Sci (Paris)*. 2005;21:940-946.
8. MALAN V, ROMANA S. [Diagnosis of chromosomal abnormalities by array CGH in constitutional pathology: the end of the first-line karyotype]. *Arch Pédiatr*, 2012;19:437-442.
9. 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;86:749-764.
10. SCHLUTH-BOLARD C, TILL M, EDERY P, SANLAVILLE D. [New chromosomal syndromes]. *Pathol Biol (Paris)*. 2008;56: 380-387.
11. REDIN C, GERARD B, LAUER J *et al*. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet*, 2014;51:724-736.
12. GROZEVA D, CARSS K, SPASIC-BOSKOVIC O *et al*. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. *Hum Mutat*, 2015;36:1197-1204.
13. WRIGHT CF, FITZPATRICK DR, FIRTH HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*, 2018;19:253-268.
14. CHÉROT E, KEREN B, DUBOURG C *et al*. Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clin Genet*, 2018;93:567-576.
15. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*, 2015;519:223-228.
16. VAN DER SANDEN BPGH, SCHOBERS G, COROMINAS GALBANY J *et al*. The performance of genome sequencing as a first-tier test for neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet*, 2023;31:81-88.
17. BOYCOTT KM, RATH A, CHONG JX *et al*. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet*, 2017;100:695-705.
18. FERREIRA CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*, 2019;179:885-892.
19. VISSERS LELM, VAN NIMWEGEN KJM, SCHIEVING JH *et al*. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med*, 2017;19:1055-1063.
20. COLLINS FS, MORGAN M, PATRINOS A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*, 2003;300:286-290.
21. PELOW M. The 100,000 Genomes Project. *BMJ*, 2016;353:i1757.
22. VERLOES A, HERON D, BILLETTE DE VILLEMUR T *et al*. [Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability]. *Arch Pédiatr*, 2012;19:194-207.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.