

## Maladies neuromusculaires (plusieurs pathologies)

Pas de brève AFM

Brève AIM

### Le séquençage à haut débit encore à la peine : à propos d'une très grande cohorte de patients atteints d'une maladie neuromusculaire

Les maladies neuromusculaires représentent un groupe très hétérogène de maladies tant au niveau clinique que génétique. Au nombre de 400 environ, elles ont en commun un dysfonctionnement de l'unité motrice et sont d'origine génétique pour une grande partie d'entre elles. Si la majorité des gènes qui les sous-tendent sont connus, leur exploration, à visée de recherche ou de diagnostic, reste délicate. L'arrivée récente du séquençage à très haut débit (NGS pour *next-generation-sequencing*) a constitué une vraie révolution dans le domaine du diagnostic.

Dans un article publié en mars 2020, l'équipe du laboratoire commercial *Invitae* (États-Unis) a compilé les résultats du NGS d'une très grande cohorte de 25 000 malades atteints de pathologies neuromusculaires diverses en étudiant :

- un gène seul (*DMD*, *SMN1* par exemple),
- un panel de 266 gènes impliqués dans les maladies neuromusculaires,
- ou, plus rarement l'exome entier.

Le rendement diagnostique de ces tests génétiques reste globalement assez faible (20%) même s'il est un peu plus élevé (33%) quand une dystrophie musculaire est suspectée. Les variants de séquence de signification incertaine (VUS) restent légion (car observés chez plus de la moitié des malades) et un très faible pourcentage d'entre eux ont pu être reclassés comme pathogènes.

Les auteurs soulignent que l'approche par panel est privilégiée, sans doute à tort, par beaucoup de prescripteurs alors qu'une étude simple du gène *DMD* aurait suffi. Ce faible rendement peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des prescripteurs, et donc de leur expertise, mais aussi par les limites du NGS quant à la détection des expansions de triplets.

#### Source

[Clinical utility of multigene analysis in over 25,000 patients with neuromuscular disorders.](#)

Winder TL, Tan CA, Klemm S, White H, Westbrook JM, Wang JZ, Entezam A, Truty R, Nussbaum RL, McNally EM, Aradhya S.

*Neurol Genet.* 2020 (Mars). 6(2):e412.