

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/solve-rd-plus-300-experts-unis-pour-lutter-contre-absence-diagnostic-genetique-140902>

Solve-RD : plus de 300 experts unis pour lutter contre l'absence de diagnostic génétique

Des médecins, généticiens, chercheurs et représentants de malades européens partagent leurs données et leur expertise pour trouver les causes de maladies rares encore non déterminées.

Le diagnostic d'une maladie génétique rare peut prendre plusieurs années. Et cette longue démarche demeure infructueuse dans près de la moitié des cas, ce même en procédant à un séquençage de l'exome entier c'est-à-dire à une analyse de l'intégralité des régions qui codent des protéines de nos 23 000 gènes.

15 pays d'Europe participants, dont la France

[Solve-RD](#) cible ces situations non résolues. Né en 2018, ce projet de recherche rassemble plusieurs centaines d'experts des maladies rares, dont ceux du [réseau de soins ERN-Euro-NMD](#) dédié aux maladies neuromusculaires. Leur ambition ? Résoudre le plus grand nombre de cas de maladies rares [dont la cause génétique demeure inconnue](#). Rassembler les données de milliers de personnes malades, à l'échelle de l'Europe, augmente les chances de faire progresser les connaissances génétiques (identification de nouveaux gènes et/ou de nouveaux variants de ces gènes responsables de maladies rares) ce qui contribue à réduire l'errance diagnostique.

Rassembler et re-traiter s les résultats non concluants

En pratique, les experts qui contribuent à Solve-RD partagent les données de personnes ou de familles dont le bilan n'a pas identifié de cause génétique à leurs symptômes. Ils appliquent ensuite à ces données deux types d'approches :

- une nouvelle analyse des régions codantes (séquençage de l'exome) et non codantes (séquençage du génome entier), opérée de façon régulière parce que les connaissances et les techniques évoluent vite ;
- la mise en œuvre de nouvelles techniques combinées permettant d'explorer, non plus les gènes, mais leurs fonctions (séquençage de l'ARN, protéomique, épigénomique, métabolomique...).

Un premier bilan encourageant

Durant les trois premières années du projet, la ré-analyse de données de séquençage de 4 703 personnes appartenant à 4 411 familles (dont 616 familles ou personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire) a déjà permis de résoudre plus de 200 cas de maladies rares.

Dans le détail, les experts sont parvenus à déterminer une cause génétique (un ou plusieurs variants d'un gène responsables de la maladie) dans 120 cas, dont 22 neuromusculaires. L'évaluation de plusieurs variants possiblement causals est encore en cours dans 25 cas (13 neuromusculaires). Solve-RD a enfin permis d'identifier des candidats-variants hétérozygotes pour des [maladies à transmission autosomique récessive](#) dans 87 cas, dont 21 neuromusculaires.

Le projet sera subventionné par l'Union Européenne jusqu'en 2022.

Sources

[Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases](#)

Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, et al.

Eur J Hum Genet. 2021 Jun 1.

[Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data](#)

Matalonga L, Hernandez-Ferrer C, Piscia D et al.

Eur J Hum Genet. 2021 Jun 1.

Brève AIM

Le premier bilan de Solve-RD confirme le bien-fondé d'un projet de recherche européen d'exception au service des maladies rares

Cliniciens, généticiens, représentants de malades, chercheurs, plus de 300 experts de 15 pays participent au [projet de recherche Solve-RD](#), subventionné par l'Union Européenne pour la période 2018-2022. Le Centre de Recherche en Myologie ([équipe de Gisèle Bonne](#)) et le [réseau de soins ERN-Euro-NMD](#) y contribuent.

En juin 2021, l'*European journal of human genetics* a publié une série d'articles qui mettent en exergue les caractéristiques uniques de ce projet dédié aux maladies génétiques rares dont la cause moléculaire reste inconnue. Pour la déterminer, les contributeurs de Solve-RD utilisent deux approches :

- procéder à de nouvelles analyses régulières et massives des données de séquençage d'exome ou de génome entier jusqu'ici non concluantes,
- utiliser des méthodes combinées multi-omiques (séquençage de l'ARN, protéomique, épigénomique, métabolomique...).

Des avancées sensibles dans la lutte contre l'errance diagnostique

Sur les trois premières années de Solve-RD, une première ré-analyse des données de séquençage de 8 393 patients ou familles a déjà permis le diagnostic de plus de 200 cas de maladie rare. Parmi ceux-ci figuraient 616 familles ou cas index atteints de maladies neuromusculaires non diagnostiquées, pour lesquels le projet européen a permis de poser un diagnostic moléculaire dans 22 cas, d'identifier des candidats-variants encore en cours d'évaluation dans 13 cas, et des candidats-variants hétérozygotes potentiels pour des maladies à transmission autosomique récessive dans 21 cas.

Un article de la même revue relate ainsi le cas d'un patient atteint d'une hypoplasie cérébelleuse et d'une amyotrophie spinale de type 1 (PCH1 en anglais) avec fractures osseuses congénitales. Le séquençage de son exome avait été infructueux. Une nouvelle analyse, menée dans le cadre de Solve-RD, a identifié un variant homozygote dans son gène *TRIP4*.

Sources

[Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases](#)

Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, et al.

Eur J Hum Genet. 2021 Jun 1.

[Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data](#)

Matalonga L, Hernandez-Ferrer C, Piscia D et al.

Eur J Hum Genet. 2021 Jun 1.

[Exome reanalysis and proteomic profiling identified TRIP4 as a novel cause of cerebellar hypoplasia and spinal muscular atrophy \(PCH1\)](#)

Töpf A, Pyle A, Griffin H et al.

Eur J Hum Genet. 2021 Jun 1.