

## Le séquençage de l'exome en pédiatrie

Alessandra Strom, Andrea Superti-Furga (Lausanne)

Les techniques de séquençage «à haut débit» (connues sous plusieurs noms; NGS, next generation sequencing; deep sequencing; massive parallel sequencing) développées depuis 2007 ont amené une révolution dans notre approche de la recherche en médecine génétique et pour le diagnostic médical des maladies «rares» et moins rares. Les résultats en recherche sont époustouflants – durant les cinq dernières années, autant des gènes pathogènes ont été découverts que dans toute l'histoire précédente, et on prédit que grâce à cette technique, tous les gènes pathogènes vont être découverts d'ici à 2020. En pédiatrie, les résultats les plus significatifs sont probablement ceux des domaines du retard de développement et des troubles autistiques (voir plus bas), mais tous les autres domaines en profitent – maladies neurologiques, métaboliques, rénales, pulmonaires, cardiaques, immunologiques, etc. En même temps, le diagnostic des agents infectieux s'appuie de plus en plus sur ces techniques de séquençage de l'ADN des virus ou bactéries. Finalement, l'oncologie est le domaine où les techniques génomiques sont les plus avancées: les tumeurs ont des aberrations génétiques complexes, et comprendre ces aberrations permet de mieux comprendre les tumeurs et de mieux les diagnostiquer et stratifier, mais offre aussi de nombreuses approches thérapeutiques.

### Le séquençage de l'exome en pédiatrie

L'utilisation du séquençage de l'exome (exome sequencing) comme instrument diagnostique chez les enfants avec un trouble congénital ou chez un enfant ou un adulte avec une maladie non diagnostiquée est déjà devenu «de routine» dans plusieurs pays, notamment au Canada et aux USA, et commence à s'imposer aussi en Europe. Ainsi, il devient de plus en plus fréquent de recevoir, avec la description clinique d'un patient, la formule sanguine et les résultats biochimiques, la liste des variantes génétiques identifiées dans son exome. Même si les résultats sont souvent difficiles à interpréter, le nombre de cas qui peuvent être amenés à un diagnostic définitif est impressionnant. Il est certain que le recours à cet outil d'analyse moléculaire deviendra la routine au cours des prochaines années. Mais au fait, de quoi s'agit-il?

### Les aspects techniques (Tableau 1)

Le séquençage d'exome s'appuie d'un côté sur le décryptage complet du génome humain, qui a fourni une séquence de référence pour tous les gènes, et de l'autre sur le séquençage à haut débit. Cette technologie

permet d'obtenir la séquence des nucléotides de tous les «exons», c'est à dire les parties codantes, de nos gènes. Bien qu'ils ne constituent que 2% du génome humain, les exons sont le lieu de la plupart des mutations pathogènes (environ 90%). Le séquençage d'exome est réalisable à partir d'une petite quantité d'ADN, obtenue à partir d'une petite prise de sang, ou – dans certaines conditions – même d'un échantillon de salive. Le séquençage nécessite un temps technique d'environ trois semaines (même si des temps beaucoup plus rapides sont possibles en urgence), y compris l'extraction de l'ADN du sang (ou de la salive), le séquençage lui-même, et la préparation d'un fichier contenant les variantes identifiées. Les coûts de cette analyse varient, aujourd'hui, entre 1500 et 2500 CHF. Le prix se compare favorablement avec les prix des tests de séquençage de gènes individuels, qui ont couté, jusqu'à présent, entre 500 et 5000 CHF! Les assurances peuvent prendre en charge les coûts (au moins pour le patient), à condition qu'un accord ait été obtenu en préalable et que l'indication au test soit revue avec un généticien. Cette condition tend à prévenir la prescription «sauvage» et à assurer que soient respectées les bonnes pratiques concernant le conseil génétique et le consentement nécessaire (voir ci-dessous). En effet, même si les pédiatres connaissent très bien les aspects cliniques et diagnostics, les facettes multiples du séquençage d'exome rendent vraiment indispensable la collaboration avec les collègues généticiens, y compris les conseillers en génétique (encore peu connue en Suisse, cette catégorie professionnelle spécialisée dans la communication avec les patients est répandue au Canada, USA, Royaume Uni et en France).

### Le diable est dans le détail...

L'obtention de la liste des variantes identifiées n'est qu'un premier pas. Dans ce premier pas, il y a des limitations techniques (et la liste n'est pas exhaustive):

1. Le séquençage ne couvre pas tous les exons, et pas avec la même qualité. Ainsi, certaines parties ne peuvent être séquencées qu'avec une faible densité («poor coverage») ou pas du tout. Il est vrai que sur ce point, la technologie s'améliore presque de mois en mois.
2. Le algorithmes d'alignement des séquences obtenus chez un individu avec celles de référence ne sont pas parfaits. On peut

Laboratoire
a) Isolation de l'ADN génomique (sang, salive/frottis buccal, autre)
b) Amplification des exons
c) Séquençage des exons
d) Obtention d'un fichier avec les séquences
Bioinformatique
e) Comparaison des séquences obtenues avec la séquence de référence
f) Résultat: env. 25'000 «variantes» pour chaque individu
g) Elimination des variantes synonymes (rester: env. 10'000 variantes)
h) Elimination des variantes communes et déjà observées chez les individus sains (rester: 25-200 variantes)
Discussion bioinformatique-clinique
i) Evaluation critique de chaque variante; «sign-out conference»

**Tableau 1:** Workflow du séquençage d'exome

Remarques: le nombre de variantes peut être variable de laboratoire à laboratoire et d'individu à individu! Le cumul des résultats dans les banques de données va progressivement faciliter l'élimination des variantes déjà observées chez individus sains («h») et rendre plus efficace l'identification des variantes pathogènes.

«rater» des mutations mais aussi en introduire de façon artificielle. C'est pour cela que souvent un résultat potentiel obtenu par séquençage d'exome nécessite une vérification par un séquençage conventionnel, ciblé (avec un certain coût additionnel).

- Le séquençage est efficace pour les mutations «punctiformes» (single nucleotide substitutions) mais moins efficace dans la détection de petites insertions ou délétions, et inefficace pour les délétions ou insertions plus grandes. De telles mutations sont peu fréquentes (< 10%) mais non négligeables quand on recherche un diagnostic.
- Il peut y avoir des gènes encore inconnus ou mal définis qui ne sont pas inclus dans la couverture de séquençage; c'est le cas, par exemple, des gènes codant pour les «micro-RNAs» qui peuvent aussi être à la base de maladies. C'est probablement une petite minorité de cas.

### Comment trouver la variante responsable du tableau clinique?

En moyenne, environ 25'000 variantes sont décelées par individu. Comment trouver une mutation (ou les deux, si l'hérédité est récessive) responsable du phénotype clinique? Un processus complexe de filtrage est nécessaire. Ce processus va éliminer d'abord les variantes qui n'ont pas de conséquence au niveau de la protéine, et ensuite celles qui ont été observées chez plusieurs individus sains et donc certainement pas pathogènes. Ici, les

grandes bases de données constituées aux Etats-Unis (par exemple, «Exome Aggregation Consortium») sont très utiles et universellement utilisées. Ensuite, c'est la qualité du séquençage qui va être examinée; les variantes «faibles» du point de vue technique (c'est-à-dire, présentes dans une petite minorité des «lectures») vont passer à la trappe. Finalement, on reste avec un nombre plus petit de variantes, variable d'un individu à l'autre, qui peut être de 5 à 50, parfois même 100, qu'on appelle primordialement «variante de signification inconnue» (variant of unknown significance, VUS), jusqu'à l'attribution finale de leur innocence ou pathogénicité. Comment faire la part des choses entre toutes ces variantes? Il peut y avoir plusieurs scénarios (Tableau 2):

- L'analyse montre des mutations dans un gène qui a déjà été associé à des «syndromes» ou à des maladies connues, et qui expliquent le phénotype du patient. Parfois, on retrouve une (ou deux) mutation déjà décrite comme pathogène dans la littérature ou dans les bases de données. Dans ce cas idéal, la réaction est souvent: «eureka!», et «pourquoi n'y a-t-on pas pensé tout de suite?» Les médecins, même experts, ne sont pas des machines diagnostiques infailibles, surtout quand il s'agit de maladies rares!
- On trouve des mutations dans un gène associé à un syndrome ou une maladie et le patient ne montre qu'un phénotype «partiel», ou une forme fruste. Cette situation est une des plus communes! L'expérience

avec le séquençage d'exome montre clairement que les «textbook cases» sont relativement rares, et ils sont plus facilement diagnostiqués cliniquement, tandis que les cas atténués sont plus fréquents.

- On trouve des mutations dans un gène connu, mais le phénotype du patient ne correspond que partiellement, ou pas du tout, à celui connu. Dans une telle situation, il est important d'obtenir d'autres indices: par exemple, la présence de (ou des) mutations chez d'autres membres de la famille. En règle générale, il devient apparent que d'un seul gène peuvent naître plusieurs phénotypes, en raison du type de mutation et de sa localisation dans la protéine.
- On trouve plusieurs variantes, mais aucune ne semble pouvoir expliquer le cadre clinique. Que faire? S'agit-il d'un problème technique (séquençage et filtrage ont failli à identifier la/les mutations pathogènes), ou par contre la mutation pathogène est bien dans les variantes identifiées, mais sa pathogénicité n'est pas encore reconnue? Si l'on considère que l'on connaît la fonction d'environ un tiers des gènes connus, et que l'on ignore largement celle des deux autres tiers, cette explication semble plausible.

### Explorons encore des cas particuliers:

- L'analyse «en trio», c'est à dire: le patient et ses parents non atteints. Dans cette situation, on obtient le séquençage des trois individus, et on identifie les variantes qui sont présentes chez le patient mais absentes chez ses parents; des mutations, dit-on, «de novo». Ce type d'analyse a connu un succès important dans l'étude de retards de développement et des troubles dits «autistiques»: il est devenu clair qu'un grand nombre de cas de ces pathologies sont dus à des mutations de novo (dont l'anamnèse familiale est négative dans la plupart des cas) à des gènes qui codent pour des protéines exprimées dans le cerveau et plus précisément dans les synapses. Cette observation donne de l'espoir pour le développement d'approches thérapeutiques.
- Le recours à des sites de «phenotype matching»: il est possible de télécharger les mutations de signification inconnue, et le tableau clinique associé, de façon privée et anonyme sur des sites dédiés: quand le système identifie deux «entrées» similaires, les médecins responsables sont alertés et peuvent se contacter pour poursuivre les

1	Gène connu, phénotype clinique connu	«pourquoi n'y a-t-on pas pensé?»
2	Gène connu, phénotype clinique partiel ou atypique	Situation fréquente
3	Gène connu, phénotype clinique nouveau ou inattendu	Expansion du spectre clinique résultant d'un même gène
4	Gène nouveau, phénotype clinique connu ou inconnu, le rôle biologique du gène peut expliquer le phénotype	Peut arriver dans le cadre d'un projet de recherche, mais aussi en diagnostic
5	Gène nouveau, phénotype clinique inconnu ou non défini	Le résultat nécessite une validation fonctionnelle (c'est-à-dire dans un cadre de recherche)
6	Plusieurs variantes identifiées, priorisation impossible	Cas non-diagnostiqué; possibilité de chercher cas similaires sur les plateformes de partage des résultats

**Tableau 2:** Situations possibles après la discussion bioinformatique-clinique

Remarques: gène connu = gène connu pour être associé à des phénotypes cliniques; phénotype connu = phénotype correspondant à un diagnostic spécifique connu (exemple: mucoviscidose, S. de Rett)

investigations en commun. En effet, l'identification de variantes similaires chez des patients avec un même phénotype est une indication forte de pathogénicité.

- Le séquençage peut identifier la présence de mutations pathogènes dans plus d'un gène chez un même individu: cette situation n'est pas rare (estimation, 4 à 8% des individus!) Cela permet parfois d'éclaircir le phénotype, qui en effet est la sommation de deux phénotypes indépendants.
- Parfois, le séquençage peut mettre en évidence la présence de mutations inattendues (des «incidentalomes») qui ne sont pas en relation avec le phénotype qui a mené au séquençage, mais qui peuvent avoir une forte relevance clinique. Cette situation présente des importants aspects éthiques (voir en bas).

En raison de cette complexité, le «cœur» du séquençage d'exome comme test diagnostique n'est donc pas le séquençage lui-même, mais plutôt ce qu'on appelle la «sign-out conférence», la conférence de sortie des résultats. C'est dans cette conférence que les bio-informaticiens et les médecins vont discuter ensemble des variantes trouvées et de leur signification clinique. Cette conférence peut être simple (comme dans le cas 1) ou peut être difficile, quand on arrive à des conclusions comme dans les cas 3 ou 4. L'accumulation des données dans les bases des données va rendre de plus en plus facile l'interprétation des «variantes inconnues», qui vont plus clairement être identifiées soit comme pathogènes, soit comme «innocentes». Il y a trois messages à tirer des expériences avec le séquençage d'exome:

- 1) une bonne définition et description clinique est associée à de meilleurs résultats («next-generation sequencing demands next-generation phenotyping»). Si le tableau clinique est mal identifié, il va être impossible de trouver la mutation responsable.
- 2) Il est plus facile de poser (ou de confirmer) un diagnostic avec le séquençage d'exome que de l'exclure; et
- 3) comme discuté plus haut, le diagnostic final n'avait souvent pas été suspecté par les cliniciens experts; ce fait suggère que nous ne connaissons que la présentation clinique standard («textbook») tandis que la variabilité clinique est plus grande de ce à quoi l'on s'attendait.

Ces dernières considérations nous amènent à réfléchir sur le consentement à obtenir du

patient ou de ses parents (ou tuteurs) préalablement au test. Dans ce consentement, qui est bien évidemment nécessaire comme pour toute analyse génétique, le patient peut donner des instructions sur les éventuels résultats qui ne sont pas en relation avec la recherche diagnostique primaire: notamment, le patient (ou ses parents) peuvent opter de ne pas être informés ou d'être informés sur ces trouvailles. Le patient doit donc décider par écrit dans quelle mesure et à quel moment il souhaite être informé de ce genre de découverte (cf. le formulaire de consentement de la Société suisse de génétique médicale, et la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine). Le Collège de génétique médicale des Etats-Unis tient une liste pondérée sur les maladies pour lesquelles une «action médicale» de prévention ou de thérapie est possible et recommande la communication des éventuelles découvertes pour ces conditions. La liste comprend entre 50 et 100 gènes (par exemple, la fibrilline responsable du syndrome de Marfan, ou le gène BRCA1 responsable du cancer du sein et des ovaires). Mais d'un autre côté, il faut protéger les mineurs des diagnostics qui n'ont pas de conséquence à l'âge pédiatrique. Donc, une telle situation est presque toujours difficile, même en présence d'indications claires de la part du patient ou des parents. C'est pour cette raison qu'un diagnostic par analyse d'exome doit, encore plus que tout autre test génétique, se baser sur une séance de conseil génétique complet et – ce qui est aussi important – sur un rapport de confiance solide entre médecin et patient, médecin et parents. Les données de la littérature montrent que, si le conseil génétique avant le séquençage est bien donné, les familles sont en majorité ouvertes à connaître les résultats inattendus (dont l'incidence est environs 5–10%). Il serait donc faux d'appliquer une connotation forcément négative à tout résultat inattendu; s'il est vrai qu'un tel résultat peut mettre médecin et patient face à une discussion difficile, il peut ouvrir une opportunité de prévention et finalement sauver une vie.

### Une solution pragmatique: les «panneaux» de gènes (gene panels)

En fonction de la présentation clinique et de la question diagnostique posée, certains laboratoires limitent l'analyse des exons à un panel de gènes déjà identifiés et associés à une maladie ou un groupe de maladies donné; le

nombre de gènes peut varier entre 50 et 300. Avec cette approche sélective, on évite, dans la plupart des cas, les «trouvailles» génétiques avec les problèmes qu'elles peuvent poser. Parmi les panneaux les plus fréquemment utilisés il y a, par exemple, ceux pour les épilepsies, les cardiomyopathies, ou les dysplasies osseuses. Leur désavantage est que les connaissances sur les relations entre gènes et phénotypes cliniques évoluent si rapidement que les panneaux nécessitent une révision très fréquente. Leur coût est similaire à celui du séquençage de l'exome.

### Application en pédiatrie

Le succès du séquençage de l'exome dans la recherche sur les maladies génétiques a porté très rapidement à son application diagnostique. Le défi posé par un enfant avec une condition clinique difficile à diagnostiquer n'est-il pas comparable à une «recherche» de diagnostic? Donc, les cas non-diagnostiqués chez l'adulte et surtout en pédiatrie, où ils sont nombreux, ont bénéficié rapidement de l'application de cette technologie. Pour beaucoup de familles, le séquençage d'exome permet de mettre une fin à l'odyssée diagnostique. Parmi les catégories d'application figurent, par exemple: les enfants avec tableaux cliniques syndromaux et dysmorphiques; les pathologies neurologiques: épilepsie précoce, familiale ou idiopathique; retard du développement (developmental disability); troubles du spectre autistique; microcéphalies, neuropathies périphériques et beaucoup d'autres; les pathologies de l'ouïe et de la rétine; les pathologies osseuses; les malformations cardiaques, particulièrement si elles sont associées à d'autres signes cliniques; les maladies gastro-intestinales; les maladies rénales et autres. L'utilisation du séquençage de l'exome a aussi été démontré utile chez les nouveau-nés gravement malades et, last but not least, il est déjà argumenté d'inclure les techniques de séquençage à haut débit dans le dépistage néonatal. Si l'on passe en revue les résultats des grands centres, le séquençage d'exome permet de poser un diagnostic définitif dans environs  $\frac{1}{3}$  des cas, avec des nuances: pour les conditions communes et peu spécifiques (par exemple, le retard de développement isolé) le taux est plutôt de  $\frac{1}{4}$ ; pour les pathologies plus complexes et spécifiques (tableaux cliniques syndromaux, maladies métaboliques, osseuses, rénales, immunodéficiences, etc.) le taux de succès peut aller jusqu'à 50%. Ces

taux de succès sont remarquablement similaires d'un centre à l'autre; l'expérience lausannoise avec plus de 200 cas va dans le même sens. Pratiquement, il faut prévoir des consultations conjointes pédiatrie-génétique, ouvertes aux spécialistes impliqués, avec une revue du cas, une bonne description du phénotype, et une décision consensuelle de demande du séquençage d'exome. Autant important va être la restitution des résultats, avec une implication du pédiatre qui doit rester au centre du réseau autour de l'enfant et sa famille et les accompagner.

## Perspectives

Le séquençage d'exome a permis des avancées vertigineuses dans l'identification des gènes responsables de conditions génétiques, pour leur compréhension, et donc pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Si la technologie et ses applications continuent à avancer à cette vitesse (comme cela semble probable vu la diminution progressive des coûts et les avancées dans l'interprétation des résultats), toutes les branches de la médecine seront touchées; le moment où l'on fera du «*genotype first, think after*», même si ça semble aller contre ce que nous avons appris dans notre formation, n'est pas loin. Ce qui est fascinant est de constater comme le rôle du médecin n'est pas affaibli; le médecin reste au centre du processus diagnostique, avec le bon phénotypage clinique, l'établissement d'un rapport de confiance avec le patient et sa famille, et avec la prise en charge, qui va progressivement s'enrichir de nouvelles thérapies ciblées. Ce dernier point est très prometteur: de plus en plus de conditions trouvent une thérapie ciblée basée sur la compréhension de la base génétique et biochimique. Il est donc injustifié de se méfier, voire de craindre ces développements. Il est vrai que la collaboration entre pédiatres et généticiens va devoir s'intensifier; il est aussi vrai que la nouvelle génération de médecins va devoir intégrer les informations génomiques dans la pratique clinique. La pédiatrie, qui a vu naître la génétique médicale au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, reste au front du progrès; c'est une opportunité à saisir.

## Références

### Revue sur l'application diagnostique du séquençage d'exome

- Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, Naidoo N, Wu M, Soong R. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol*. 2012 Jan; 71(1): 5-14.
- Hennekam RC, Biesecker LG. Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping. *Hum Mutat* 2012; 33: 884-6.
- Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19; 370(25): 2418-25.
- Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014 Nov 12; 312(18): 1870-9.
- Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, Boehm C, Sobreira N, Smith JD, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *Am J Hum Genet*. 2015 Aug 6; 97(2): 199-215.
- Philippakis AA, Azzariti DR, Beltran S, Brookes AJ, Brownstein CA, Brudno M, et al. The Matchmaker Exchange: a platform for rare disease gene discovery. *Hum Mutat*. 2015 Oct; 36(10): 915-21.
- Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med*. 2015 Dec 3. doi: 10.1038/gim.2015.148. [Epub ahead of print].
- Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, Babovic-Vuksanovic D, Riegert-Johnson DL, GavriloVA RH, et al. Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar; 91(3): 297-307.
- Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. 2016 Mar; 89(3): 275-84.
- Gahl WA, Mulvihill JJ, Toro C, Markello TC, Wise AL, Ramoni RB, et al. The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine. *Mol Genet Metab*. 2016 Jan 22. pii: S1096-7192(16)30006-3.

### Revue sur l'application du séquençage d'exome en pédiatrie

- Grody WW, Thompson BH, Hudgins L. Whole-exome/genome sequencing and genomics. *Pediatrics*. 2013 Dec; 132 (Suppl 3): S211-5.
- Biesecker LG, Biesecker BB. An approach to pediatric exome and genome sequencing. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Dec; 26(6): 639-45.
- Valencia CA, Husami A, Holle J, Johnson JA, Qian Y, Mathur A, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. *Front Pediatr*. 2015 Aug 3; 3: 67.
- Thiffault I, Lantos J. The Challenge of Analyzing the Results of Next-Generation Sequencing in Children. *Pediatrics*. 2016 Jan; 137 Suppl 1: S3-7.

### Articles autour de l'étude des variantes identifiées et de la communication des résultats inattendus aux patients et aux familles

- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, et al. «ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing». *Genet Med* 15: 565-574 (2013).
- Burke W, Antommaria AH, Bennett R, Botkin J, Clayton EW, Henderson GE, et al. Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genet Med* 2013; 15(11): 854-9.
- Lawrence L, Sincan M, Markello T, Adams DR, Gill

F, Godfrey R, et al. The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genet Med*. 2014; 16(10): 741-50.

- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guideline for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-24.
- Smith LA, Douglas J, Braxton AA, Kramer K. Reporting Incidental Findings in Clinical Whole Exome Sequencing: Incorporation of the 2013 ACMG Recommendations into Current Practices of Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2015 Aug; 24(4): 654-62.
- Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(12): 1601-6.
- Amendola LM, Lautenbach D, Scollon S, Bernhardt B, Biswas S, East K, et al. Illustrative case studies in the return of exome and genome sequencing results. *Per Med*. 2015; 12(3): 283-295.
- Darnell AJ, Austin H, Bluemke DA, Cannon RO 3rd, Fischbeck K, Gahl W, et al.
- A Clinical Service to Support the Return of Secondary Genomic Findings in Human Research. *Am J Hum Genet*. 2016 Mar 3; 98(3): 435-41.

### Séquençage d'exome et déficience intellectuelle

- De Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15; 367(20): 1921-9.
- Rauch A, Wiczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012 Nov 10; 380(9854): 1674-82.
- Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet*. 2015 Apr 4; 385(9975): 1305-14.

### Séquençage d'exome et autisme

- Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012 Apr 4; 485(7397): 237-41.
- Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012 Apr 4; 485(7397): 242-5.
- O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012 Apr 4; 485(7397): 246-50.
- Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA*. 2015 Sep 1; 314(9): 895-903.

### Nouvelles techniques de séquençage et oncologie pédiatrique

- Beltran H, Eng K, Mosquera JM, Sigaras A, Romanel A, Rennert H, et al. Whole-Exome Sequencing of Metastatic Cancer and Biomarkers of Treatment Response. *JAMA Oncol*. 2015 Jul; 1(4): 466-74.
- Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for



Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Jan 28. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5699. [Epub ahead of print].

- Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, Cao X, Roychowdhury S, Vats P, et al. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA.* 2015 Sep 1; 314(9): 913–25.
- Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 20; 33(27): 2986–98.
- Damodaran S, Berger MF, Roychowdhury S. Clinical tumor sequencing: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015: e175–82.
- McCullough LB, Slashinski MJ, McGuire AL, Street RL Jr, Eng CM, Gibbs RA, Parsons DW, Plon SE. Is Whole-Exome Sequencing an Ethically Disruptive Technology? Perspectives of Pediatric Oncologists and Parents of Pediatric Patients With Solid Tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Mar; 63(3): 511–5.

#### Applications du séquençage d'exome à des pathologies pédiatriques spécifiques

- Nolan D, Carlson M. Whole Exome Sequencing in Pediatric Neurology Patients: Clinical Implications and Estimated Cost Analysis. *J Child Neurol.* 2016 Feb 10. pii: 0883073815627880. [Epub ahead of print]
- Homsy J, Zaidi S, Shen Y, Ware JS, Samocha KE, Karczewski KJ, et al. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science.* 2015 Dec 4; 350(6265): 1262–6.
- Braun DA, Schueler M, Halbritter J, Gee HY, Porath JD, Lawson JA, et al. Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity. *Kidney Int.* 2015 Oct 21. doi: 10.1038/ki.2015.317. [Epub ahead of print].
- Todd EJ, Yau KS, Ong R, Slee J, McGillivray G, Barnett CP, et al. Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Nov 17; 10: 148.
- Bademci G, Foster J, Mahdieh N, Bonyadi M, Duman D, Cengiz FB, et al. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genet Med.* 2015 Jul 30. doi: 10.1038/gim.2015.89. [Epub ahead of print].
- Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, et al. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015 Nov; 149(6): 1415–24.
- Petrikin JE, Willig LK, Smith LD, Kingsmore SF. Rapid whole genome sequencing and precision neonatology. *Semin Perinatol.* 2015 Dec; 39(8): 623–31.
- Willig LK, Petrikin JE, Smith LD, Saunders CJ, Thifault I, Miller NA, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med.* 2015 May; 3(5): 377–87.
- De Franco E, Ellard S. Genome, Exome, and Targeted Next-Generation Sequencing in Neonatal Diabetes. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug; 62(4): 1037–53.

#### Remerciements

Nous remercions tous nos collègues impliqués dans l'implémentation de l'exome clinique au CHUV et à l'UniL (Luisa Bonafé, Sheila Unger, Beryl Royer-Bertrand, Belinda Campos-Xavier, Lauréane Mittaz-Crettol, Frédéric Barbey, Nuria Garcia, Diana Ballhausen, Marie-Claude Addor, Laurence Fellmann, Jaqueline Pouw-Schoumans, Carlo Rivolta, Keith Harshman, Jean-Blaise Wasserfallen) pour leur collaboration et pour le partage de leurs expériences et opinions.

#### Correspondance

Prof. Andrea Superti-Furga  
Centre Hospitalier Universitaire  
Vaudois (CHUV)  
1011 Lausanne  
[asuperti@unil.ch](mailto:asuperti@unil.ch)

*Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.*