

Apprendre à chercher une aiguille dans une botte de foin :

Bourse de recherche en génomique avancée pour les maladies rares

Par Jason W. An, M.D., M. Sc., FRCPC

Cinquante. C'est le nombre de nouvelles maladies auto-inflammatoires découvertes au cours de la dernière décennie. L'invention et le développement rapide des technologies de séquençage génomique ont révolutionné notre capacité à établir des diagnostics moléculaires et marqué le début d'une nouvelle ère : celle de la médecine de précision en rhumatologie.

Avec l'introduction du programme *Genome-wide Sequencing Ontario* (GSO) en avril 2021, les tests génétiques qui étaient auparavant envoyés à l'étranger peuvent désormais être exécutés localement dans la province. Au fur et à mesure que les études génétiques se multiplient, nous devons, en tant que rhumatologues, être prêts à répondre à des questions complexes. Les collègues orienteurs pourraient poser la question suivante : « À quoi est dû ce variant hétérozygote

de signification incertaine dans le gène MEFV chez mon patient présentant des fièvres inexplicables? » De leur côté, nos patients pourraient demander : « Est-ce que ce variant pathogène dans le gène TNFRSF1A signifie que je suis atteint du syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur du facteur de nécrose tumorale, et quels sont les risques que mes enfants développent une maladie inflammatoire? » Nous devons lire les rapports génétiques qui décrivent les fréquences du variant dans une population, sa conservation ainsi que les scores de prédiction *in silico*, et les interpréter pour prendre en charge les patients. Comment décrypter toutes ces informations que nous n'avons jamais abordées à la faculté de médecine ou en internat? Comment suivre le rythme des avancées rapides accomplies en immunologie et en génétique?

En 2019, le département de génétique clinique et métabolique de l'Hôpital SickKids a lancé la Bourse de recherche en médecine génomique avancée dans les maladies rares. Financée par Canadian Gene Cure Advanced Therapies for Rare Disease (Can-GARD), cette bourse avait deux objectifs : tout d'abord promouvoir l'éducation et les connaissances en génétique dans tous les domaines médicaux et ensuite, donner aux spécialistes nouvellement diplômés les moyens de prendre en charge efficacement, dans leur propre spécialité, les patients atteints de maladies génétiques rares.

En tant que rhumatologue qui s'intéresse aux maladies inflammatoires d'origine génétique, j'ai eu la chance de suivre ce programme unique sur les maladies rares et d'en obtenir le diplôme. En participant à des études cliniques sur les enfants et les adultes dans les do-



...« chercher une aiguille dans une botte de foin » illustre parfaitement la nature de la médecine spécialisée dans les maladies rares.

maines de la génétique, de la métabolique, de l'auto-inflammation et de l'immunologie, j'ai appris des méthodes d'investigation des troubles génétiques complexes. La formation que j'ai suivie en laboratoire moléculaire m'a appris les subtilités de l'analyse des données génomiques. Tout comme il est important de savoir si les anticorps antinucléaires ont été dosés par immunofluorescence ou essai immuno-enzymatique (ELISA), il est important de comprendre les différentes technologies de séquençage génétique, ainsi que leurs points forts et leurs limites, pour pouvoir interpréter les résultats, conseiller les patients et informer la direction. L'expression, « chercher une aiguille dans une botte de foin » illustre parfaitement la nature de la médecine spécialisée dans les maladies rares.

La bourse de recherche sur les maladies rares m'a ouvert les yeux et a mis en évidence le décalage entre l'importance que revêtiront les connaissances en génétique dans nos pratiques futures et le manque d'enseignement de la génétique dans nos programmes de résidence actuels. Comme les tests génétiques continuent de se développer rapidement et s'intègrent de plus en plus dans la pratique de la rhumatologie, nous devons mettre davantage l'accent sur l'enseignement de la génétique à tous les niveaux, de l'école de médecine aux formations complémentaires de médecin associé.

Les compétences que j'ai acquises dans le cadre de cette bourse de recherche seront en effet importantes pour moi en tant que nouveau rhumatologue à l'hôpital St. Michael's de Toronto. Grâce au mentorat continu du Dr Ron Laxer et aux collaborations avec l'équipe de recherche en rhumatologie-génétique de l'Hôpital Sick Kids, nous avons pour objectif d'établir une clinique pour l'investigation et la prise en charge des patients adultes atteints de fièvres récurrentes et d'inflammation systémique indifférenciée.

L'époque où chaque syndrome de fièvre récurrente était qualifié de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou de « FMF atypique » est révolue. À mesure que nous trouvons de nouvelles aiguilles dans les bottes de foin, nous pourrions nous rendre compte que les 50 maladies monogéniques découvertes au cours de la dernière décennie ne sont peut-être que la partie émergée de l'iceberg.

Jason W. An, M.D., M. Sc., FRCPC
Rhumatologue,
Hôpital St. Michael's, Toronto (Ontario)