

FRANCE MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025

aviesan



PLAN FRANCE  
MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025

# LE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES ATAXIES HÉRÉDITAIRES PAR LES PLATEFORMES DE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME PFMG2025

Pr Michel Koenig

Chef du Service de Génétique Moléculaire et de Cytogénomique  
CHU de Montpellier

1

# PLAN FRANCE MÉDECINE

## GÉNOMIQUE 2025

### Objectifs :

- Il vise à l'utilisation des données du séquençage du génome individuel dans le parcours de soins des patients atteints, prioritairement, de maladies rares et de cancers métastatiques/réfractaires au traitement puis de maladies communes comme le diabète.
- Analyser 18 000 génomes par an, dont 1/3 dédiés pour les Maladies Rares.

### Objectifs pour les maladies rares :

- Remplacer la stratégie précédente (le séquençage d'un petit nombre de gène = panels), laborieuse et peu efficace.
- Rattraper le retard pris dans le domaine de l'errance diagnostique.

# PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

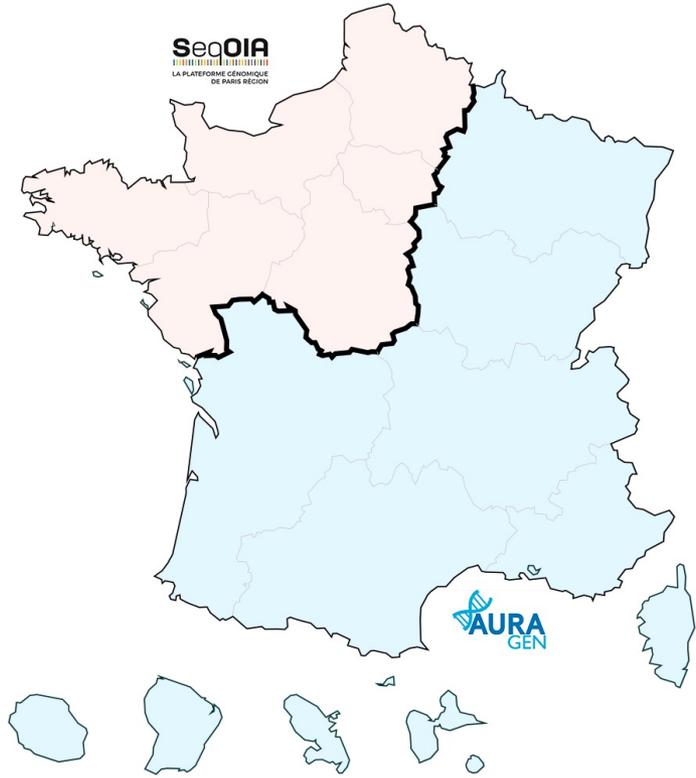


## Historique :

- Annoncé en 2015 (Manuel Walls), 670 millions d'€ sur 5 ans pour 12 plateformes
- Objectif : analyser 18 000 génomes par an, dont 1/3 dédiés pour les Maladies Rares
- 2017, sélection des deux 1<sup>ères</sup> plateformes : SEQOiA (Paris) et AURAGEN (Lyon)
- 2019, démarrage des premières analyses (9 préindications "Maladies Rares"/14)
- 2020, démarrage de la préindication "Ataxie héréditaire du sujet jeune"  
(/61 préindications, dont 6 pour les maladies neurodégénératives)



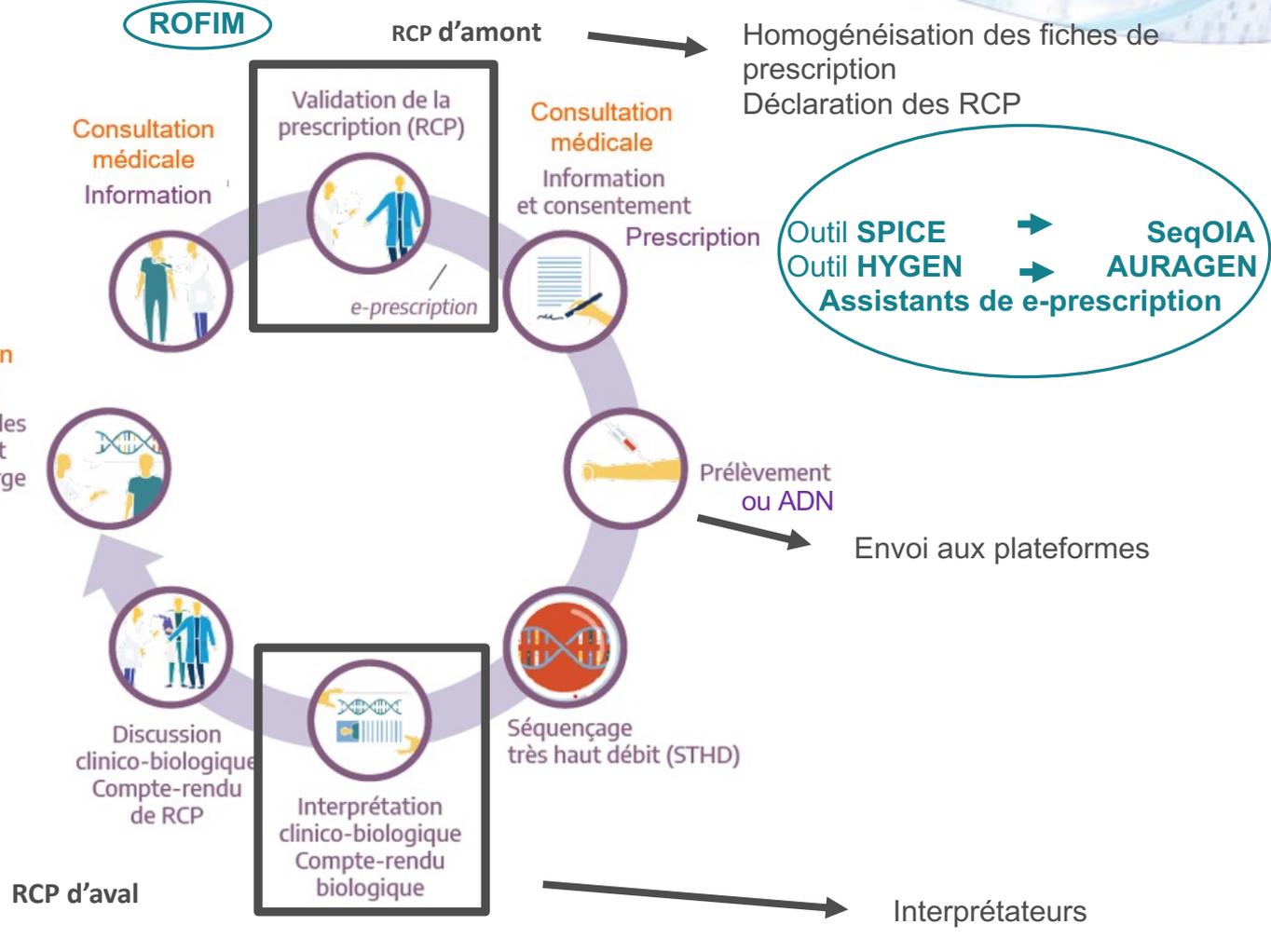
## Organisation globale



Deux plateformes :  
**SeqOIA** et **AURAGEN** se  
partagent les  
préindications

## Fonctionnement général

Ataxies :  
7 centres de RCP nationale  
(Réunion de Concertation  
Pluridisciplinaire)  
d'amont



## **Ataxie héréditaire avec un début dans l'enfance ou à l'âge adulte**

**Nom de la filière : BRAIN-TEAM**

**Référent clinicien : Claire EWENCZYK**

**Référent biologiste : Eric LEGUERN**

### **Texte de présentation de la pré-indication (500 caractères max):**

*Les ataxies cérébelleuses progressives rares sont caractérisées par l'apparition, chez l'enfant ou l'adulte, d'un syndrome cérébelleux au premier plan, et d'une atrophie du cervelet à l'IRM cérébrale.*

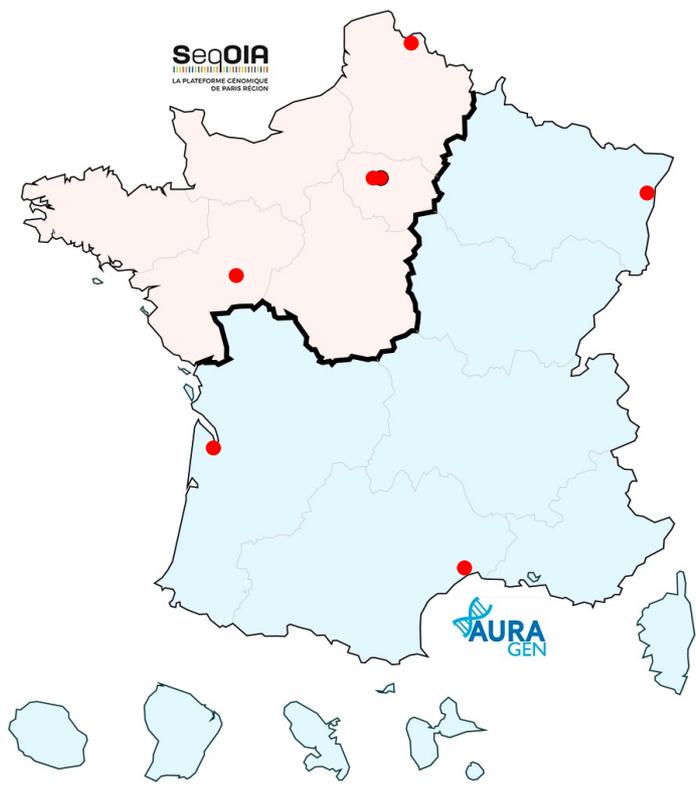
*Les bases moléculaires des ataxies cérébelleuses progressives rares et maladies apparentées sont nombreuses et hétérogènes, encore mal connues, avec à ce jour plus de 200 gènes impliqués, menant à des chevauchements avec d'autres catégories syndromiques (paraparésies spastiques, dystonies, leucodystrophies, ataxies congénitales, syndromes parkinsoniens, démences rares). Dans ce contexte, le séquençage très haut débit est aujourd'hui la stratégie recommandée.*

# RCP d'amont

RCP	Type de la RCP (nationale, régionale, locale...)	Ville du coordinateur	Nom, prénom, et mail du contact
RCP1	Régionale (Ile de France) Nationale Adulte	Paris-Pitié	claire.ewencyk@aphp.fr; alexandra.durr@upmc.fr; perrine.charles@aphp.fr anna.heinzmann@icm-institute.org
RCP2	Régionale (Ile de France) Nationale Enfant	Paris-Trousseau	diana.rodriguez@aphp.fr; lydie.burglen@aphp.fr;
RCP3	Nationale (Bretagne, Pays de la Loire, Centre Val de Loire)	Angers	chverny@chu-angers.fr; virginie.pichon@chu-angers.fr
RCP4	Nationale (Nouvelle Aquitaine, Rhône-Alpes)	Bordeaux	cyril.goizet@chu-bordeaux.fr;
RCP5	Nationale (Grand Est, Bourgogne Franche-Comté)	Strasbourg	mathieu.anheim@chru-strasbourg.fr; christine.tranchant@chru-strasbourg.fr s.frismand@chru-nancy.fr (Nancy) mbereau@chu-besancon.fr (Besançon) christel.thauvin@chu-dijon.fr (Dijon) adoedemaindreville@chu-reims.fr (Reims)
RCP6	Nationale (Occitanie, PACA)	Montpellier	c-marelli@chu-montpellier.fr; a-roubertie@chu-montpellier.fr
RCP7	Nationale (Hauts de France, Normandie)	Lille	david.devos@chru-lille.fr; luc.defebvre@chru-lille.fr; sylvie.nguyenthetich@chru-lille.fr



Répartition nationale des RCP d'amont pour la préindication "Ataxie héréditaire"





## Assistants de prescription

Financement de 24 postes d'assistants de prescription comme coordinateurs de parcours de soins :

revus des dossiers

consentements

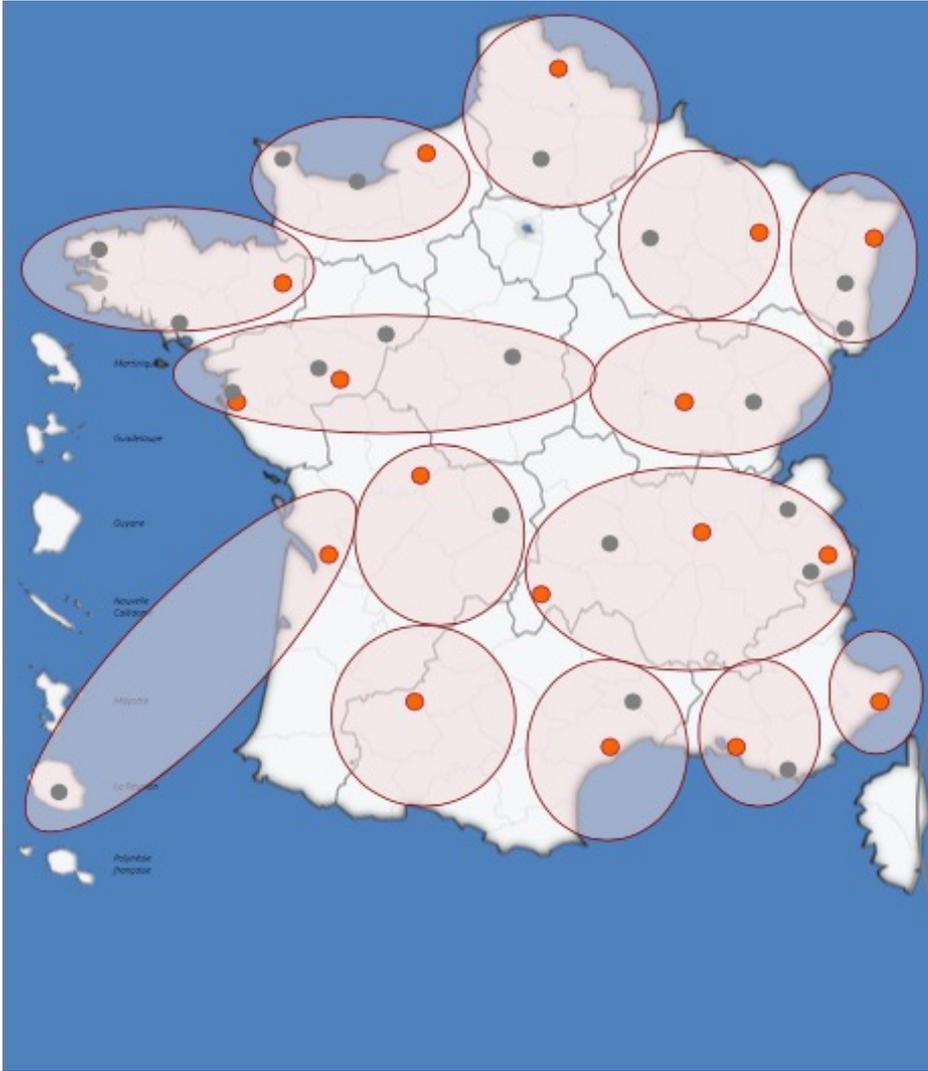
RCP

e-prescription

Déployés sur 21 établissements hospitaliers différents.

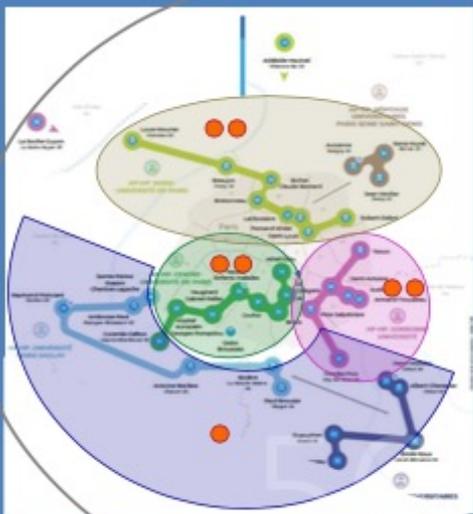
12 assistants pour chacune des plateformes.

Evaluation au bout d'un an?



**Un solution pour accompagner le soin et fluidifier l'envoi de échantillons pour les patients sans diagnostic**

**=> 24 Assistants de prescription pour les CRMR/CCMR ayant des préindications**



# Stratégie et arbre décisionnel



Examen clinique, enquête familiale, IRM cérébrale

**Si cause acquise, suspicion AMS, cas sporadique début >50 ans, phénotype CANVAS : pas de STHD**

## DOMINANT

Répétitions exoniques CAG  
SCA 1,2,3,6,7, (NOP56), 17, DRPLA

SCA3>2>1>7>6>NOP56  
>>ATN1>TBP

## SPORADIQUE , RECESSIF, lié à l'X

Bio-marqueurs 1  
+/- EMG (panel)

Analyse gène candidat  
**Typique AT/AOA1/AOA2/ARSACS**  
: possibilité panel

Ataxie de Friedreich

**SAUFSI** atrophie  
cérébelleuse majeure

FMR1

**SI** début vers 50 ans

Explorer les deux cadres si  
*mode de transmission*  
*douteux;*  
**Tester SCA2,7 (précoces) et**  
**SCA6 (tardif) pour cas**  
**sporadiques si compatible**

RCP

Prélèvement  
en Duo  
au minimum



STHD

Avant la RCP d'aval : EMG  
si sporadique/récessif : Biomarqueurs 2  
selon phénotype : ex OPH, audiométrie, autres  
Doute calcifications ou NBIA : TDM cérébral

RCP

**DIAGNOSTIC**

SCA36 (NOP 56)

Pas de diagnostic clair

RFC1

**D>35 ans**  
**Ataxie**  
**+ neuropathie**  
**sensitive**

Note: l'analyse du gène RFC1  
passera en amont du STHD quand  
elle sera disponible en routine

**Biomarqueurs 1**  
Vitamine E, alphaFP, albumine,  
Hexosaminidases, Acide phytanique,  
pristanique, AGTLC à jeun, homocystéine,  
cholestanol, Lyso SM509, CPK,  
Glut1-Metaglut  
**Biomarqueurs 2**  
A jeun : Lactates, pyruvates, CAAp, CAOu

Etudes fonctionnelles  
Veille biblio, relectures  
Lien avec Recherche





## Pas de STHD proposé pour l'instant si :

- Cas sporadique, début > 50 ans
- Phénotype d'AMS cérébelleuse possible ou probable
- Phénotype CANVAS : début > 35 ans, récessif ou sporadique, aréflexie vestibulaire, neuropathie sensitive, toux chronique, dysautonomie

## Cas sporadique de début < 50 ans, ou cas familial :

- Examen clinique complet précis
- IRM cérébrale avec séquence T2\*/SWI et sagittales T1
- Formes dominantes : tester ataxies par expansion SCA1,2,3,6,7,17,DRPLA avec SCA36 si disponible
- Formes récessive, sporadique/, liée à l' X
  - Biomarqueurs 1 : Vitamine E, alphaFP, albumine, Hexosaminidases, Acide phytanique, pristanique, AGTLC à jeun, homocystéine, cholestanol, Lyso SM509, CPK, Glut1-Metagluc dès que disponible
  - EMG
  - Analyse du gène FXN (Ataxie de Friedreich) sauf si atrophie cérébelleuse sévère
  - Analyse du gène FMR1 (syndrome FXTAS) si début autour de 50 ans
  - Analyse SCA2,7 (si ataxie précoce sévère + troubles oculomoteurs, si ataxie précoce sévère+rétinopathie-SCA7) et SCA6 (si tardif, lent)
- Explorer les cadres dominant et récessif/sporadique/lié à l'X si le mode de transmission n'est pas clair



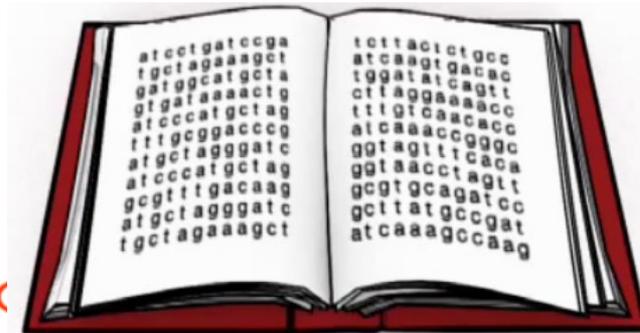
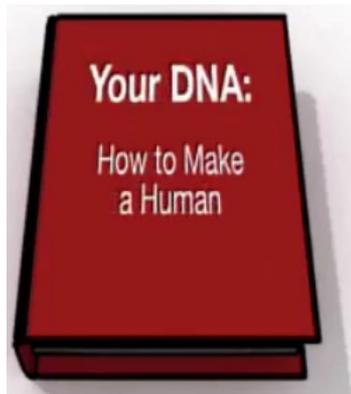
## Envoi en Duos au minimum, en Trios si possible (sauf \*)

- Prélever ≥ 1 autre atteint (tous ceux disponibles, privilégier les atteints éloignés) et/ou
- Prélever ≥ 1 parent sain :
  - Cas sporadiques: les deux parents si possible
  - Apparenté sain (cousin premier degré..) : privilégier la branche « non à risque » ;
  - apparenté sain mais à risque : privilégier ceux d'âge > à l'âge de début de la pathologie chez le cas index  
*(pénétrance incomplète et expressivité variable des pathologies : attention au risque de diagnostic présymptomatique non souhaité chez personne à risque)*
- \*prélèvement « en Solo » autorisé en exception : si début pathologie < 20 ans ou cadre familial clair (≥ 2 atteints, consanguinité )



# Le génome humain

- 23 paires de chromosomes
- 3,3 milliard de paires de nucléotides (x 2)
- 60 % sequences répétées
  - Retrotransposons, transposons 45 %
  - Pseudogènes 1 %
  - Répétitions simples 3 %
  - Duplications segmentaires (recombinaison non-homologue) 5 %
  - Satellite sequences 6 %
- 2 % de séquences géniques codant pour des protéines
- 20 687 gènes de protéines

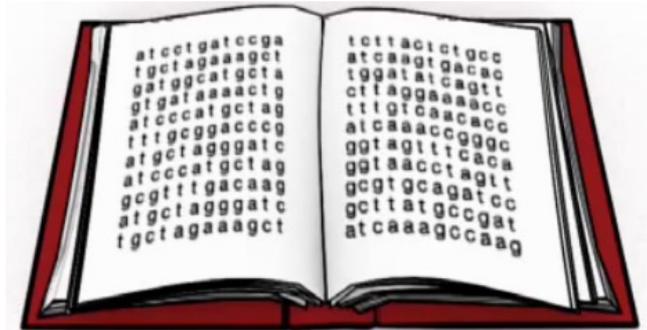
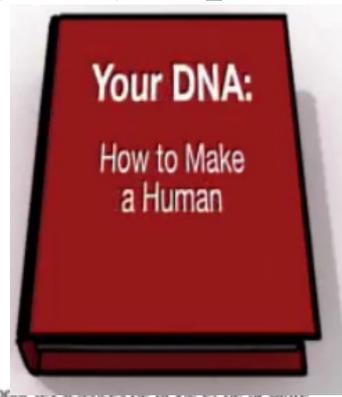


# Variations du génome humain

- **Taux moyen de variations, par individu :**

- > 1 000 variations du nombre de copie (CNV)
- 3 à 4 millions de variations d'un seul nucléotide (SNV)
  - incluant  $\approx$  20 000 dans ou près des sequences codant pour des protéines :
  - 10 000 variations silencieuses
  - 9 000 variations changeant une seule lettre protéique (acide-aminé)
  - 100 variations responsables d'arrêt de la synthèse protéique
  - 100 variations touchant entraînant une désorganisation protéique (épissage)

- Seules environ 10 variations sont responsables de maladie mais une seule (ou deux) est (sont) responsable(s) de la maladie chez un individu



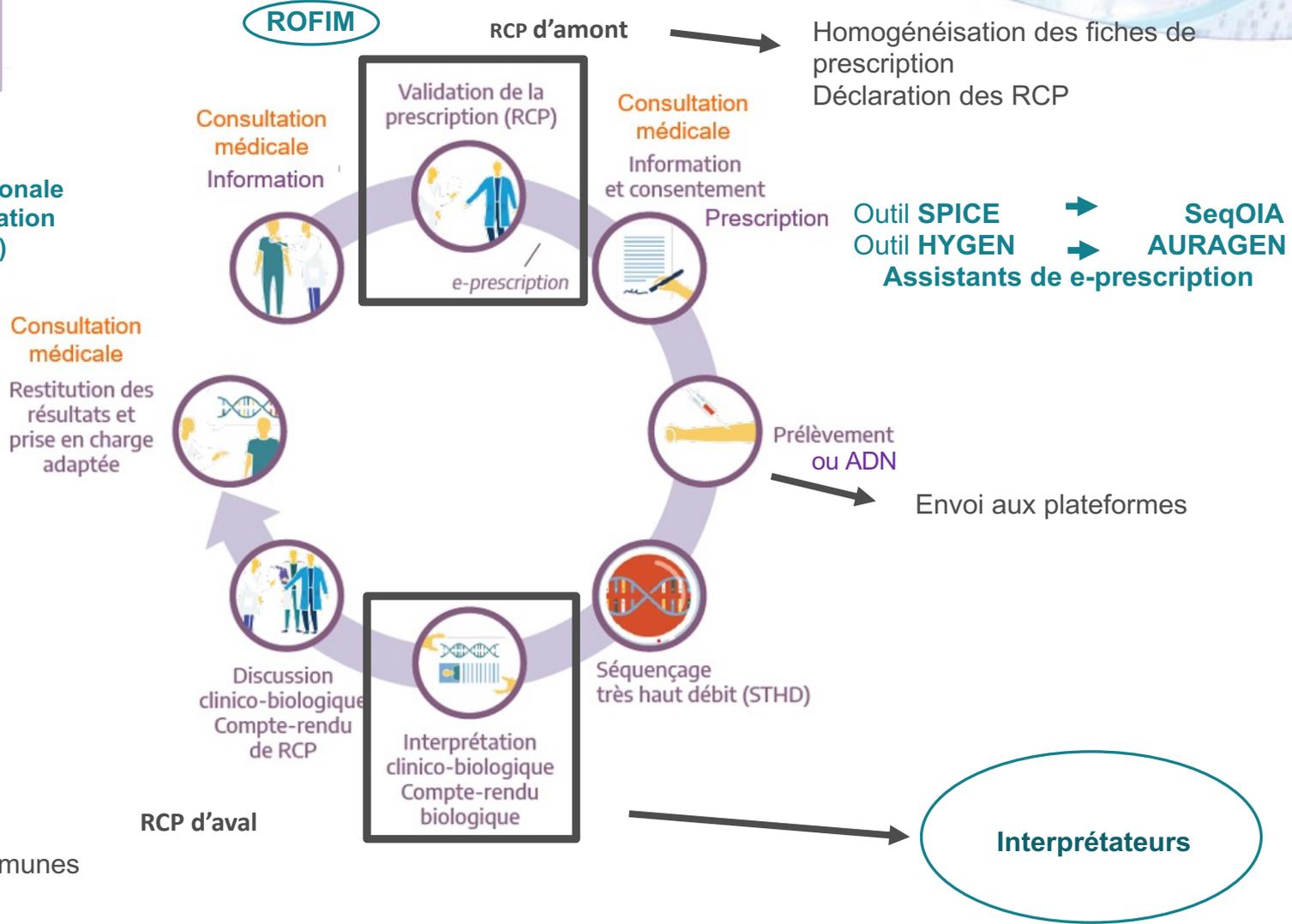
# The data deluge

Les défis informatiques  
et bio-informatiques



## Fonctionnement général

Ataxies :  
7 centres de RCP nationale  
(Réunion de Concertation  
Pluridisciplinaire)



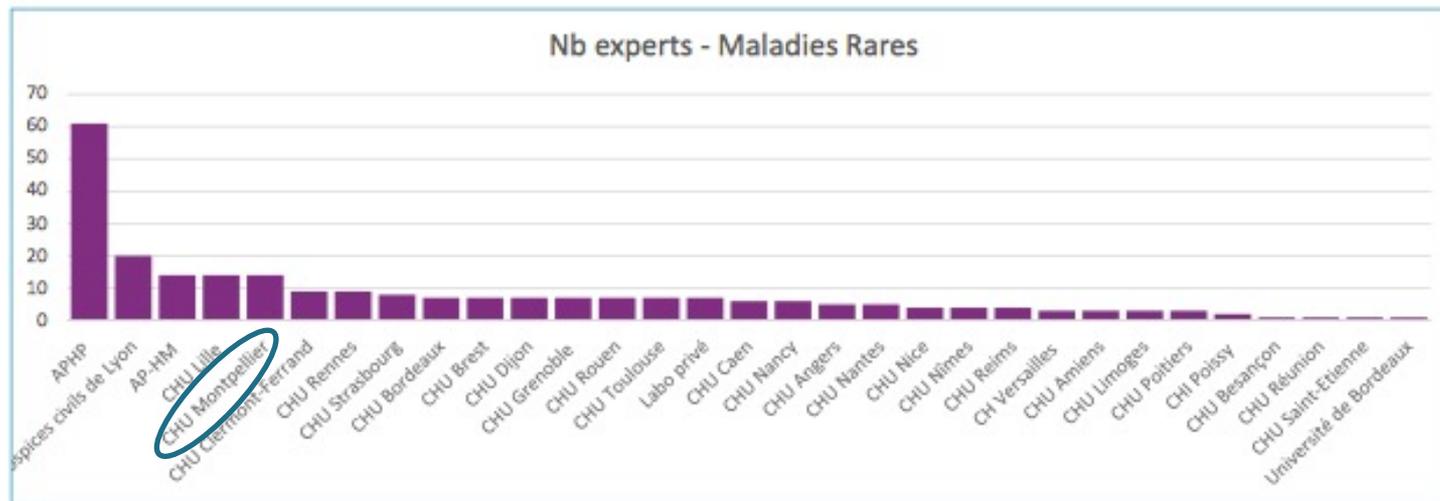


# Accès aux interpréteurs externes



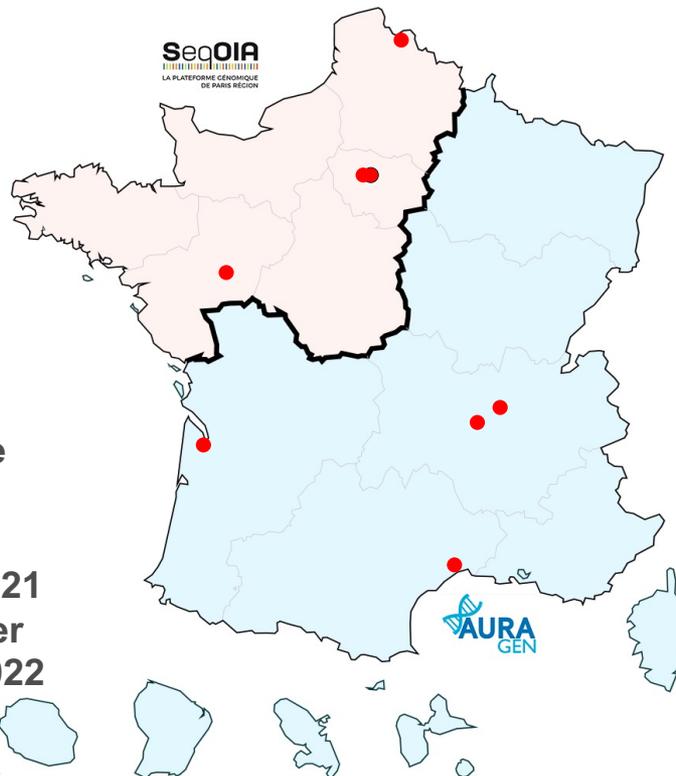
## Pour les maladies rares

- 250 praticiens ont répondu pour les pré-indications maladies rares
- Répartis dans 29 établissements de santé
- 195/280 sont titulaires d'au moins 1 agrément de praticien pour les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales





## Répartition nationale des interprétateurs pour la préindication "Ataxie héréditaire"



### interprétateurs AURAGEN :

Pr Gaëtan LESCA, Lyon  
Dr Francis RAMON, Saint-Etienne

Pr Michel KOENIG, Montpellier  
habilité depuis déc. 2021  
Dr Mehdi BENKIRANE, Montpellier  
habilité depuis avril 2022

Dr Patricia FERGELOT, Bordeaux  
Dr Aurélien TRIMOUILLE, Bordeaux  
Dr Vincent MICHAUD, Bordeaux  
habilités depuis avril 2022

▶ IMR0014 Diabète néonatal

▼ IMR0015 Ataxies héréditaires du sujet jeune

Coordonnateur : Gaëtan LESCA, Francis RAMOND, Michel KOENIG

Etat des lieux préindication  
"Ataxie héréditaire" AURAGEN

EN COURS DE TRAITEMENT

8

LIVRÉS POUR INTERPRÉTATION

48

RENDUS

29

Édition

Dossier	Liens	Version	Centre prescripteur	Urgent	Interpréteur 1	Interpréteur 2	Date de livraison	Statut
▶ MR-2001352		4.7	CHU Montpellier		francis.ramond	gaetan.lesca	05/11/2021	✓
▶ MR-2100004		4.7	CHU Toulouse		francis.ramond	gaetan.lesca	05/11/2021	✓
▶ MR-2100186		4.7	CHU Bordeaux		francis.ramond	gaetan.lesca	05/11/2021	✓
▶ MR-2100269		4.7	CHU Toulouse		francis.ramond	michel.koenig	05/11/2021	✓
▶ MR-2100370		4.7	CHU Strasbourg		francis.ramond	michel.koenig	05/11/2021	■
▶ MR-2100467		4.7	CHU Montpellier		francis.ramond	michel.koenig	05/11/2021	■
▶ MR-2100682		4.7	CHU Toulouse		francis.ramond	gaetan.lesca	05/11/2021	✓
▶ MR-2101004		4.7	CHU Bordeaux		francis.ramond	—	05/11/2021	■
▶ MR-2101081		4.7	Hospices Civils de Lyon		francis.ramond	gaetan.lesca	05/11/2021	✓
▶ MR-2101355		4.7	CHU Montpellier		francis.ramond	michel.koenig	05/11/2021	■
▶ MR-2101407		4.7	CHU Nice		francis.ramond	—	05/11/2021	■
▶ MR-2101522		4.7	CHU Besançon		francis.ramond	—	05/11/2021	■
▶ MR-2001479		4.8	CHU Montpellier		michel.koenig	gaetan.lesca	03/12/2021	✓
▶ MR-2100681		4.8	CHU Toulouse		michel.koenig	gaetan.lesca	03/12/2021	✓
▶ MR-2100826		4.8	CHU Besançon		mehdi.benkirane	—	03/12/2021	■
▶ MR-2100936		4.8	CHU Bordeaux		mehdi.benkirane	—	03/12/2021	■
▶ MR-2101294		4.8	CHU Montpellier		michel.koenig	gaetan.lesca	03/12/2021	✓
▶ MR-2000369		5.0	CHU Dijon		mehdi.benkirane	gaetan.lesca	31/01/2022	■
▶ MR-2001217		5.0	CHU Montpellier		mehdi.benkirane	gaetan.lesca	31/01/2022	■
▶ MR-2100633		5.0	CHU Clermont-Ferrand		mehdi.benkirane	gaetan.lesca	31/01/2022	■

▶ IMR0016 Épilepsies pharmacorésistantes à début précoce



## Etat des lieux préindications "Maladies neurodégénératives" AURAGEN (14/05/2022)

- Leucodystrophies
- Ataxies
- Paraplégies spastiques
- Dystonies et parkinsonismes
- Maladies neurodégénératives autres

Rendus

En attente

77

160

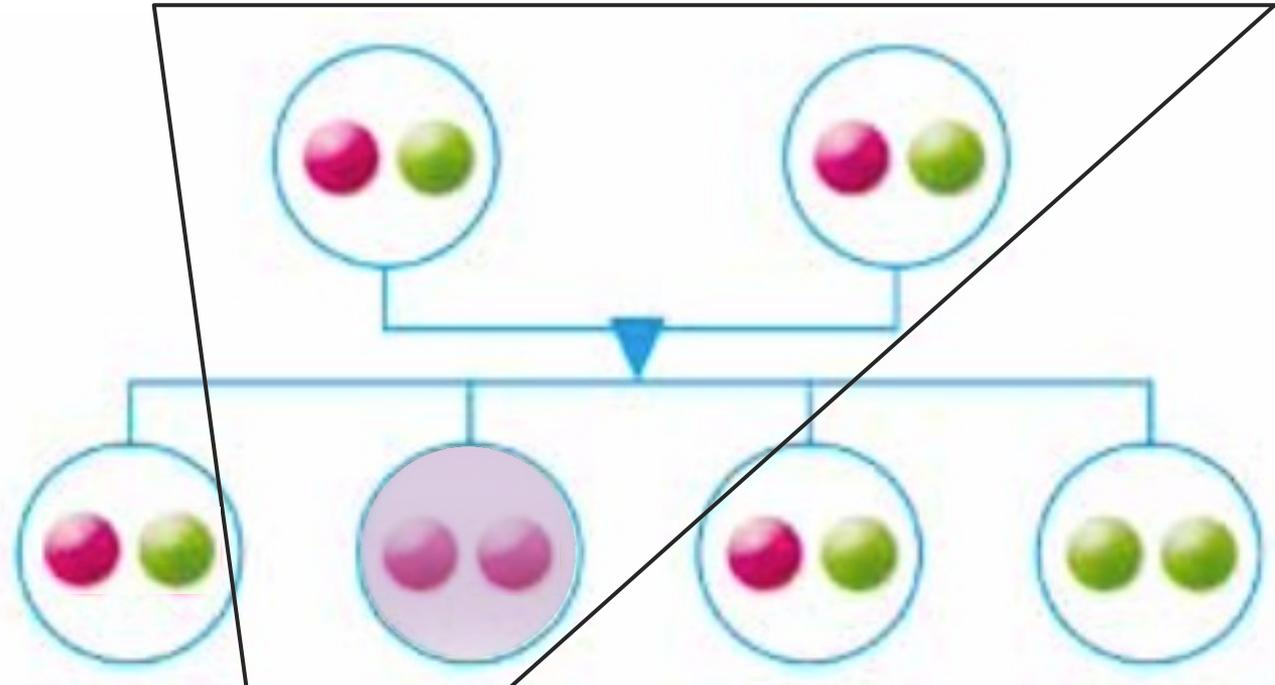


## Analyse en trio (patient + 2 parents)

Maladie récessive :

Variation 1 / N

Variation 2 / N



Variation 1 / Variation 2

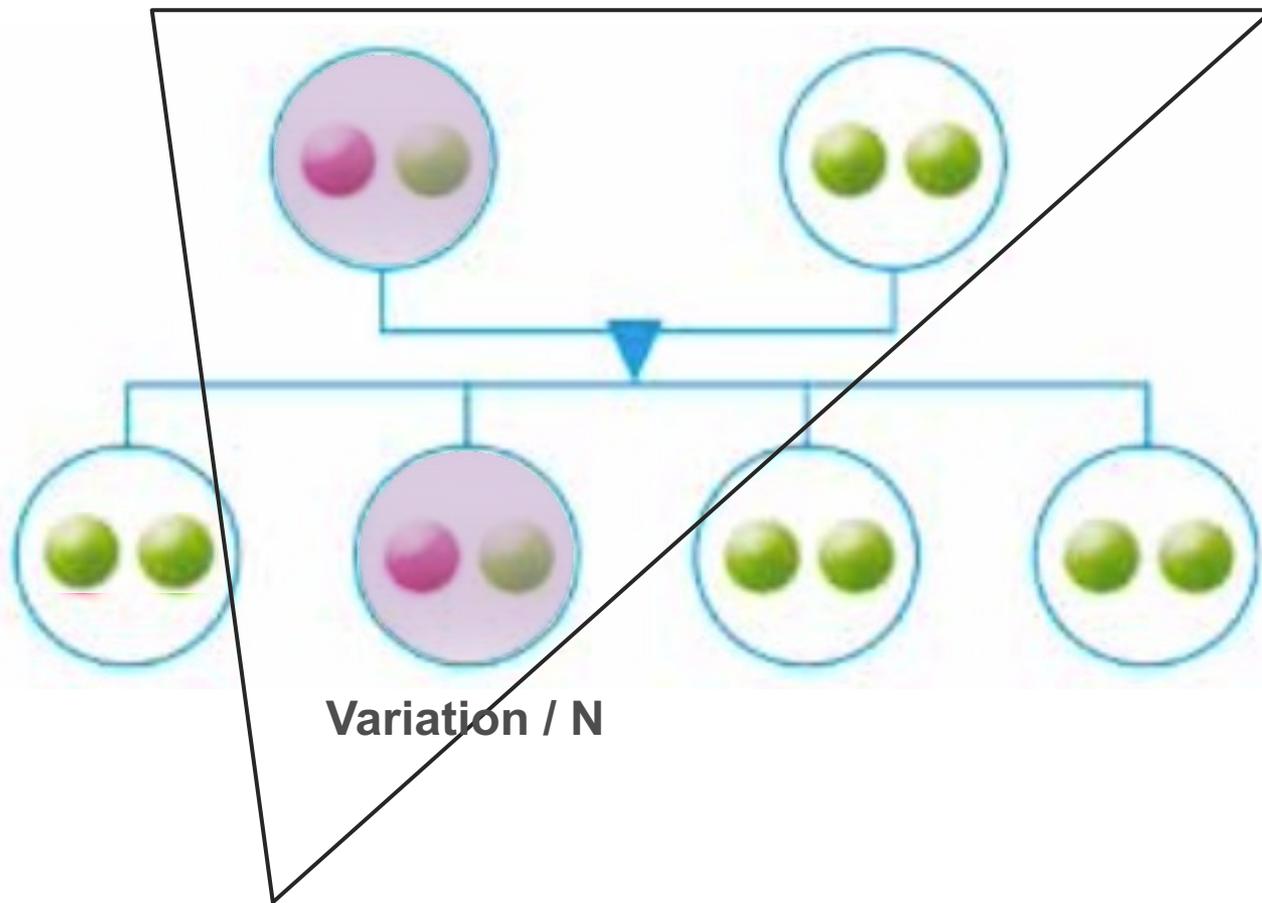


## Analyse en trio (patient + 2 parents)

Maladie dominante :

Variation / N

N / N

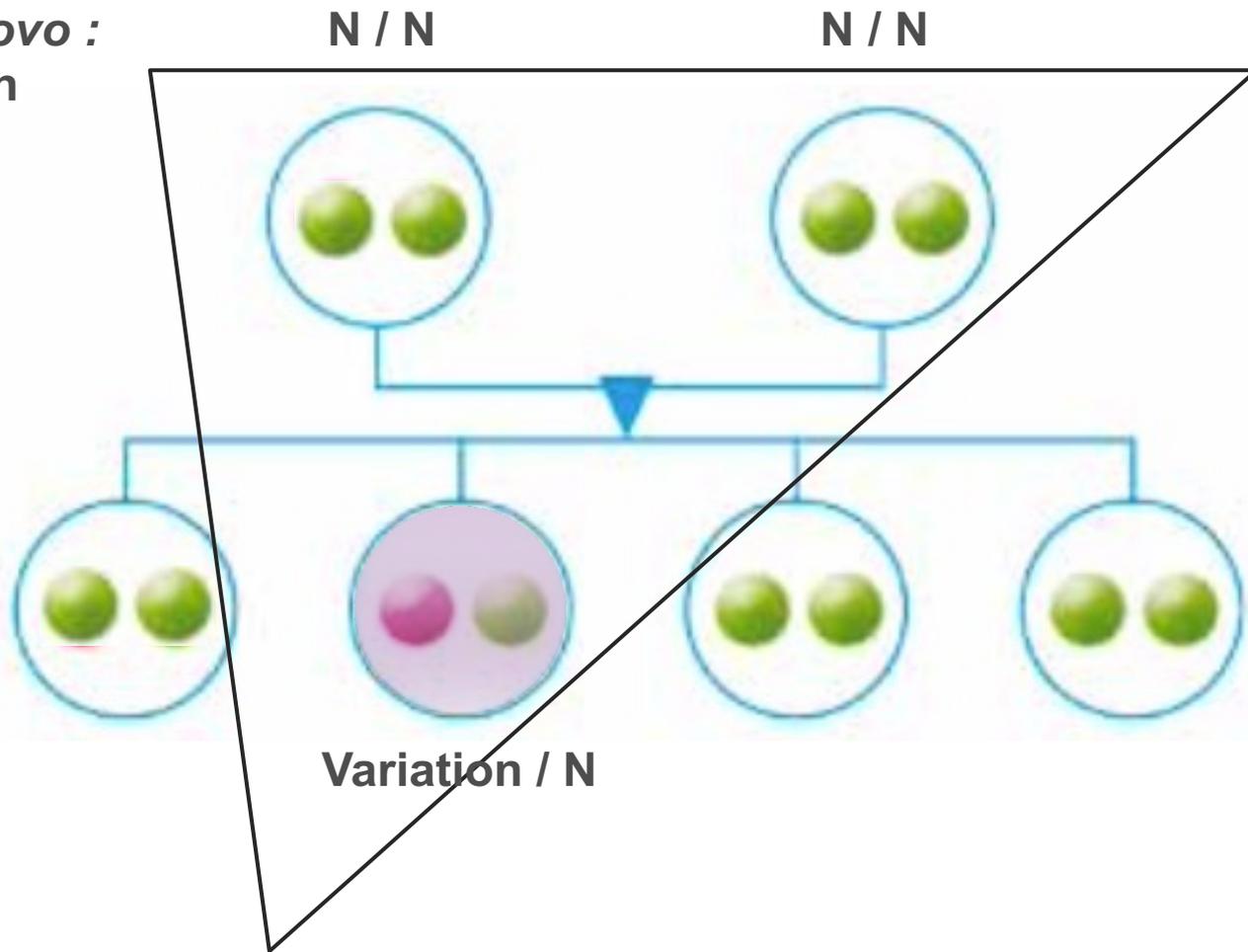


Variation / N



## Analyse en trio (patient + 2 parents)

**Mutation *de novo* :**  
**= néo-mutation**



cas difficile :

Mutation Arginine 1179→Stop, transmise par la mère, non malade

info\_variant

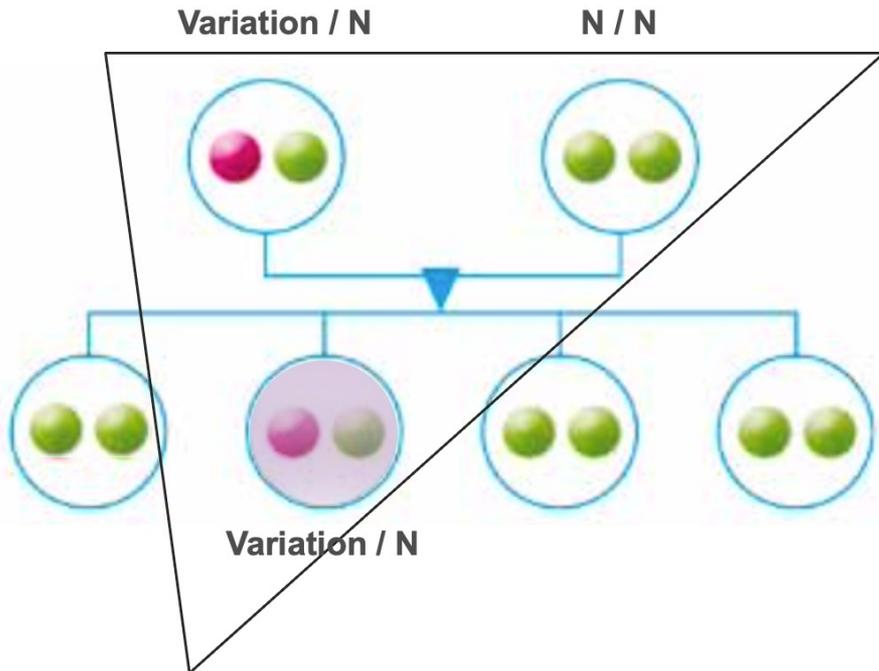
User Variants Transcripts Samples

LIB00002950\_S8

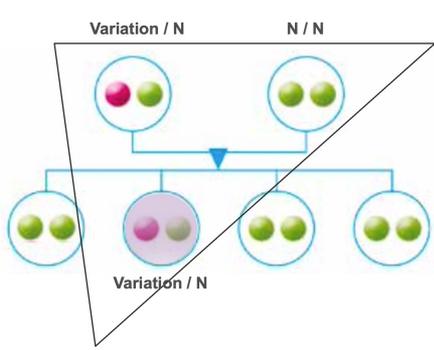
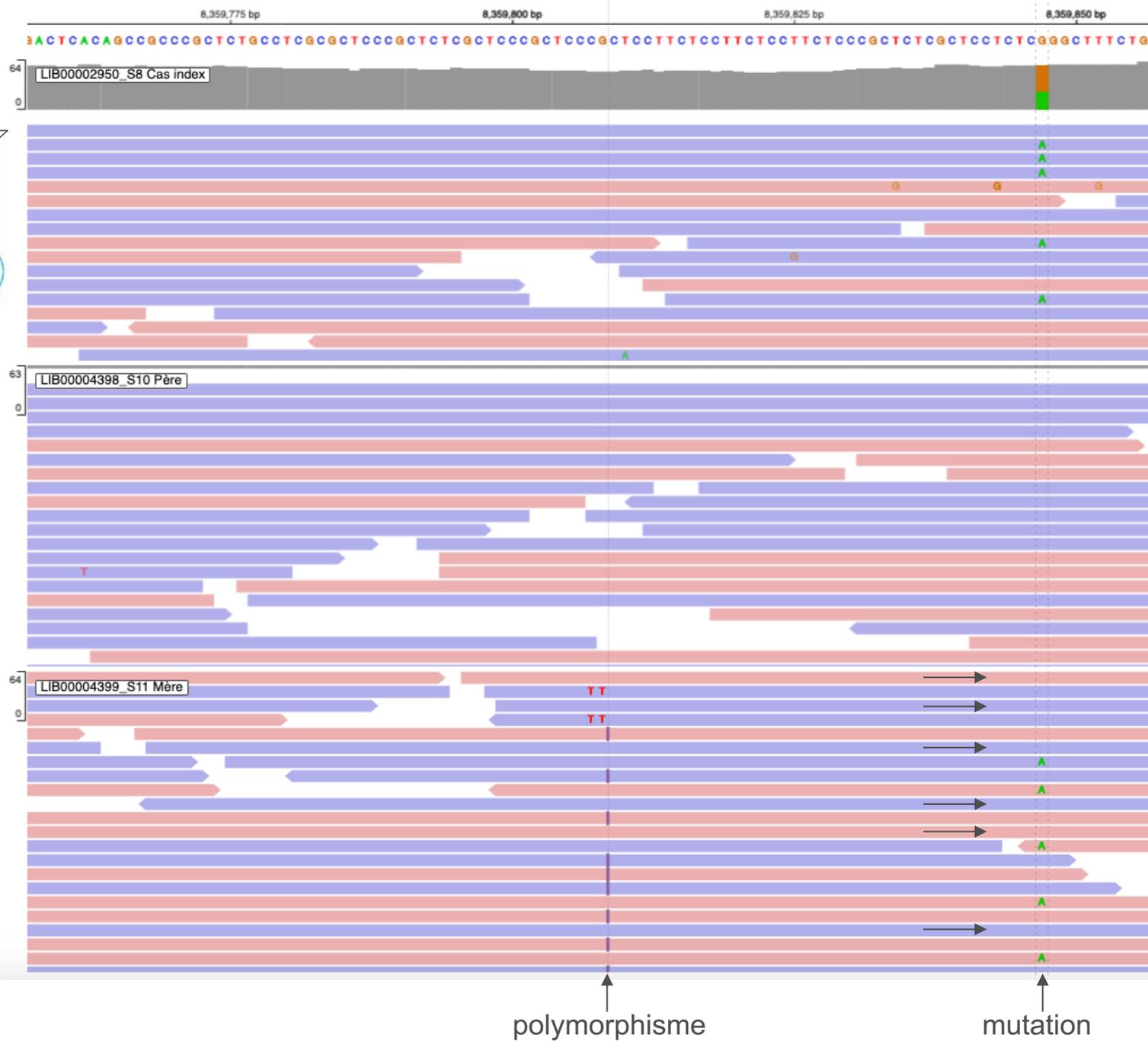
Field	Value
sample_id	1
variant_id	696
gt	1
ad	31,23
gq	99
pgt	
pid	
pl	774,0,1119
ps	
vaf	0.42
raw_gt	0/1

transc	favc	clas	consequer	impac	symbol	trrar	polyphen	hgvs	gnomadv3	transcript_locati	protein_locati	clin	variant_tag	gene_diseases	na	gen	transcri	gen	genotype
5	0	stop_gain	HIGH	RERE	ENS	chr1:g		c.1873C>T		p.Arg625Ter		X inherited_paren	Neurodevelopmen	X	✓	biallelic			
5	0	stop_gain	HIGH	RERE	ENS	chr1:g		c.3535C>T		p.Arg1179Ter		X inherited_paren	Neurodevelopmen	X	✓	biallelic			
	0	stop_gain	HIGH	RERE	ENS	chr1:g		c.2731C>T		p.Arg911Ter		X inherited_paren	Neurodevelopmen	X	✓	biallelic			
	0	intron_vari	MODERA	RERE	ENS	chr1:g		c.1541-4248C>				X inherited_paren	Neurodevelopmen	X	✓	biallelic			
	0	stop_gain	HIGH	RERE	ENS	chr1:g		c.3535C>T		p.Arg1179Ter		X inherited_paren	Neurodevelopmen	X	✓	biallelic			
3	0	splice_don	HIGH	STK36	ENS	chr2:g0.0001953		c.1915+1G>A				X inherited_paren		X	✓				
3	0	synonymo	LOW	ABCC6	ENS	chr16:0.0083117		c.303C>A		p.Ser101%3D		X inherited_paren	Arterial calcificatio	X	✓				
2	0	missense_vari	MODERA	AGRN	ENS	benign(0) chr1:g		c.778C>G		p.Pro260Ala		X inherited_paren	Myasthenic syndrc	X	✓	biallelic			
4	0	intron_vari	MODERA	GABRD	ENS	chr1:g		c.553+19C>T				X inherited_paren	{Epilepsy, general	X	✓				

auragen 116 variant(s) 0-50 of 116



dans le gène *RERE*, responsable de "l'atteinte neurodéveloppementale avec ou sans anomalies cérébrales, oculaires ou cardiaques", affection autosomique dominante, survenant *de novo* (OMIM #616975, Fregeau B. et al. Am J Hum Genet 2016)



Mutation *de novo*  
chez la mère  
"mosaïque au  
niveau somatique"

## Bilan 2019 – 1<sup>er</sup> mai 2022

6 mai 2022, Pr Jean-Yves Blay, président, AURAGEN

Nombre de dossiers validés (Maladies Rares en majorité, 85 % des prélèvements en trio)

- ≈ 10 000
- 7 000 SEQOIA
- 3 000 AURAGEN

Nombre de résultats rendus:

- 3 557
- ≈ 2 600 SEQOIA
- ≈ 900 AURAGEN
- mais dont un peu moins de la moitié ont été rendus du 1<sup>er</sup> janvier au 1<sup>er</sup> mai 2022 !!!
- environ 38 % de résultats concluants.

Objectifs :

- 6 000 dossiers rendus / an
- délai de rendu de résultat 6 mois (actuellement plutôt un an, variable)

## Conclusions

### Actions réalisées :

- **Montée en puissance des RCPs**

### Freins évoqués :

- **Pas de recrutement de biologistes sur les plateformes pour interprétation des résultats :**
  - **Peu de résultats rendus**
  - **Manque de sollicitation de Auragen**
- **Pas de concertation en amont avec les réseaux de biologistes pour les tests fonctionnels**

### Discussion :

- **Assouplir la prescription :** RCP locales / validation par mail des prescriptions ?
- **Assouplir les réunions d'interprétation :** RVI, RICB, RCP d'aval
- Conserver une expertise nationale (réseaux) des laboratoires.

### Avenir du plan France Médecine Génomique :

- **Nouvelles plateformes ?**
- **Quid de la réinterprétation des données du génome pour les dossiers non-concluants (62%) en fonction de l'avancée de la science?**
- **Quid de l'utilisation des données de génome pour la recherche (AVIESAN/INSERM)?**
- **Quid du plan France Médecine Génomique au delà de l'horizon 2025 ?**



# MERCI POUR VOTRE SOUTIEN

