

# Les avancées diagnostiques: l'apport du séquençage à haut débit

## Le point de vue du clinicien

**Dr Cecilia Marelli**

Neurologue

Chu Gui de Chauliac - Montpellier



POLE NEUROSCIENCES TETE ET COU  
Département de Neurologie



**CALISSON**  
Centre de Référence  
pour les Maladies  
Mitochondriales  
de l'enfant à l'adulte



**Centre de Compétence  
Maladies Mitochondriales**



**Centre de Compétence  
de Neurogenetique**



**BRAIN-TEAM**  
Filière Nationale de Santé  
Maladies rares du système nerveux central

**Centre de Compétence  
Maladie de Huntington**



**Filière G2M**

Maladies Héritaires du Métabolisme

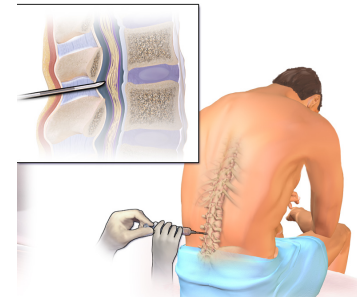
**Centre de Compétence  
Maladies métaboliques**



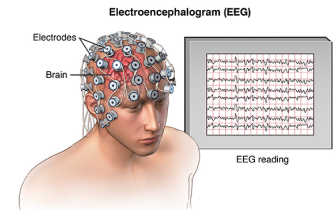
maladies rares

# La démarche diagnostique d'une ataxie cérébelleuse: un long parcours

- Exclure des causes acquises ou dégénératives non génétiques



- Examens complémentaires



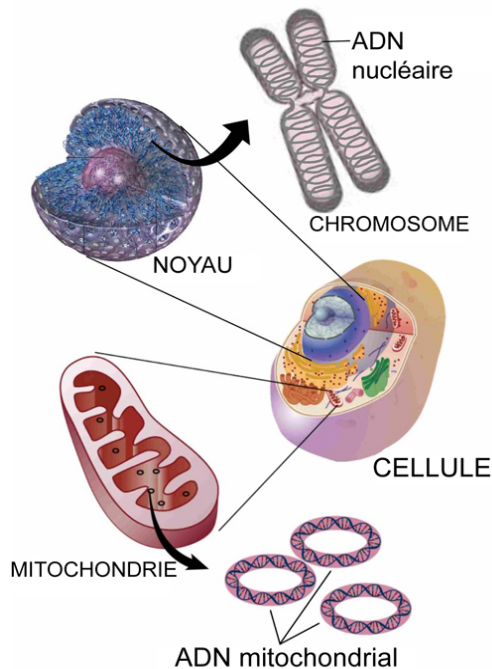
- Bilan biologique



# Bilan génétique avant 2013 (1)

- Ataxie de Friedreich (expansion GAA) → Strasbourg
- Ataxies dominantes (expansion CAG) → Angers/Paris
- Pre-mutation FXTAS si d>45 ans → Biomnis
  
- Si marqueurs spécifiques ou clinique particulière → recherche de gènes spécifiques l'un après l'autre
  - Ex. alpha fetoprotéine augmentée → ataxie téléangiectasie/AOA2 (Strasbourg)
  - Ex. vitamine E effondrée → TTPA (Strasbourg)
  - Ex. Paralyse supranucléaire en verticalité → Niemann Pick C (Lyon)

# Bilan génétique avant 2013 (2)



## Hypothèse mitochondriale

- séquençage de l'ADN mitochondriale
- recherche des gènes nucléaires spécifiques (POLG/OPA1)

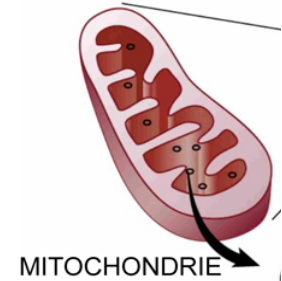
**MAIS > 250 GÈNES DIFFÉRENTES POTENTIELLEMENT IMPLIQUÉS**

Si tout est négatif, pas de possibilité d'avancer en dehors de projets de recherche spécifiques

# Bilan génétique après 2013



GAA-Friedreich  
CAG - SCA  
(Montpellier)  
CGG - FXTAS  
(Biomnis)



“Miniexome” avec **6799 gènes** de maladies humaines (Montpellier)

**480 gènes de maladies neurodegeneratives** (ataxie, paraparesie spastiques, atrophie optique, leukodystrophies)

**279 genes d'ataxie**

# Rendu diagnostique panels: 20-40%

Auteurs	Séquençage	N	Population	Rendu Diagnostique
Németh et al., 2013	Exome ciblé (58 gènes)	50	Début <50 ans ou histoire familiale positive	18%
Coutelier et al., 2017	Exome ciblé (65 gènes)	412	Autosomique dominante	14.3%
Coutelier et al., 2018	Exome ciblé (209 gènes)	319	Début moyen 28 ans; 47% familiales	22%
Marelli et al., 2016	Mini-Exome ciblé (142 gènes) + CNV	33	Début moyen 17 ans; 61% sporadiques	<b>42%</b>



# Rendu diagnostique exome: 30-40%

Auteurs	Séquençage	N	Population	Rendu Diagnostique
Ohba et al., 2013	Exome entier	23	Début: enfance; sporadiques	39%
Sawyer et al., 2014	Exome entier	28	Début < 20 ans; 47% familiales	46%
Fogel et al., 2014	Exome entier	76	53% début >20 ans; 74% sporadiques	21%
Pyle et al., 2015	Exome entier	22	59% début >20 ans; 77% familiales	41%
Keogh et al., 2015	Exome entier	12	Début >30; sporadiques	33%

# Bénéfices (1): réduction de l'errance diagnostique

**Donner un nom à sa maladie** → ne pas multiplier les examens; lien avec d'autres patients; pronostic; contribuer à la recherche

- Diagnostic des ataxies "pure" sans aucun marqueur biologique/radiologique → SYNE1/ANO10
- Possibilité d'analyser un nombre large des gènes (de paraparesie/leucodystrophie) → présentations cliniques atypiques → SPG7

# SPG7: spasticité et ataxie...

## **SPASTICITÉ RECESSIVE PURE ou COMPLEXE**

(Ataxie, atrophie optique, PNP)

*Casari et al. Cell 1998*



## **SPASTICITÉ, ATAXIE, PTOSIS et OPHTALMOPLEGIE**

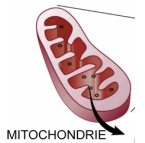
*Pfeffer et al. Brain 2014*



## **ATAXIE ± spasticité**

*Pfeffer et al. Neurology 2015*

p.Ala510Val: 0.3-1 % dans la population générale



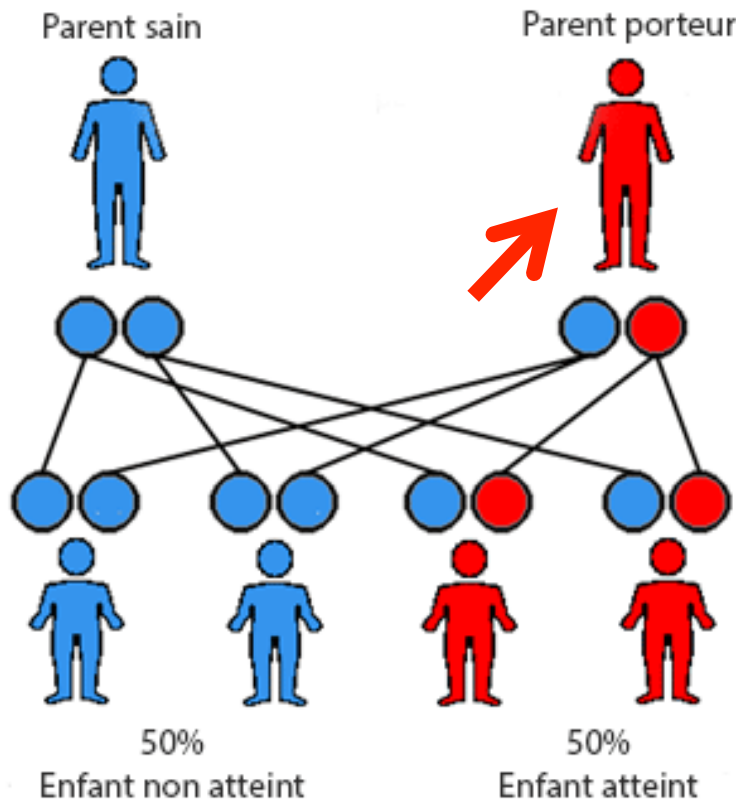
**SPG7 est la plus fréquente cause d'ataxie récessive,  
après l'ataxie de Friedreich**

# Bénéfices (1): réduction de l'errance diagnostique

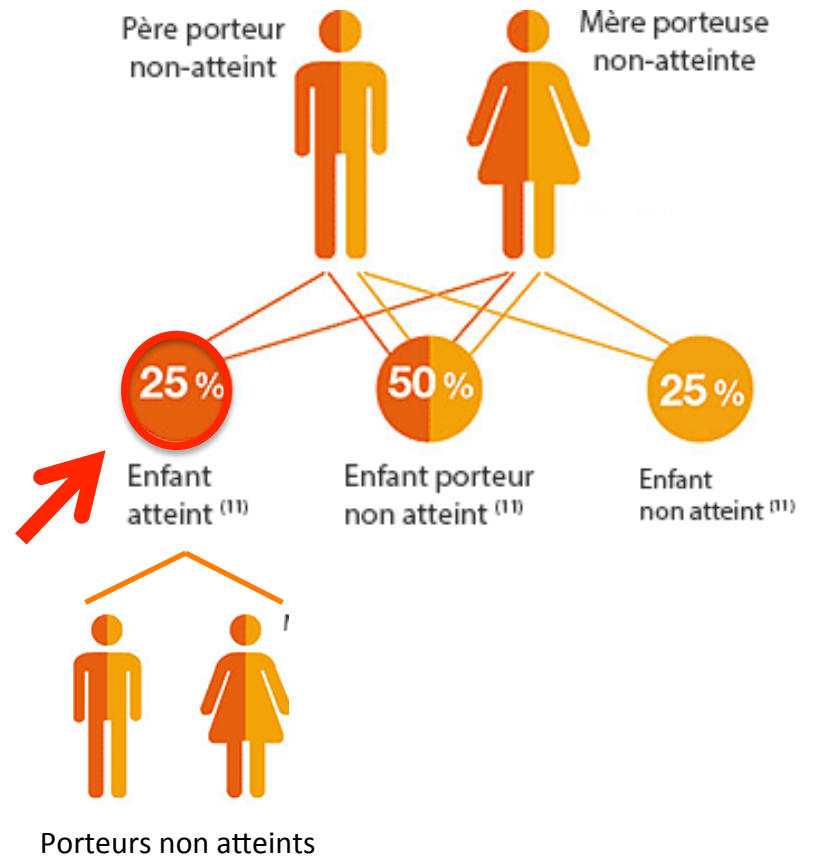
**Donner un nom à sa maladie** → ne pas multiplier les examens; lien avec d'autres patients; pronostic; contribuer à la recherche

- Diagnostic des ataxies "pure" sans aucun marqueur biologique/radiologique → SYNE1/ANO10
- Possibilité d'analyser un nombre large des gènes (de paraparesie/leucodystrophie) → présentations cliniques atypiques → SPG7
- Diagnostic très rares → ERCC4

# Bénéfices (2): le conseil génétique



**TRANSMISSION  
AUTOSOMIQUE DOMINANTE**



**TRANSMISSION  
AUTOSOMIQUE RECESSIVE**

# Bénéfices (3): les possibilités de traitement

- Ataxie de Friedreich et SCA CAG → essais thérapeutiques ?
- Ataxies épisodiques et liées à des canaux ioniques → acetazolamide; 4-aminopyridine; antiépileptiques
- Ataxies métaboliques:
  - Déficit en Vitamine E → Toco 500
  - Xanthomatose cerebrotendineuse → a. chenodexocolique
  - Déficit en PDH → vitamine B1/corps cétoniques
  - Déficit en Glut1 → régime cétogène
  - Déficit en CoQ10 → CoQ10
  - Niemann Pick C → essai thérapeutiques
- Actions de prévention spécifique: ATM, cancer et déficit immunitaire
- Participation à la recherche

# Problèmes (1): si un diagnostic est retrouvé..

- Délais d'atteinte trop long: actuellement  $> 2$  ans: difficile à concevoir par le patient
- Souvent pas de traitement spécifique :  
découragement et sensation d'impuissance

# Problèmes (2): si pas de diagnostic retrouvé..

- Comment continuer les recherches?
  - Questions sur le type de mutation (nombre de copie? Intronique?)
  - Analyse per exome entier/génomome?
  - Suspecter une maladie mitochondriale? Réaliser d'autres panels?
- Pas de possibilité de découvrir des nouveaux gènes: seul les gènes déjà connus peuvent être étudiés avec les panels
- Les formes tardives (d>50 ans) et sporadiques → plutôt d'origine dégénérative? Mais possibilité de formes tardives génétiques avec ANO10 et SPG7 (et SCA6).



# Problèmes (3): l'interprétation du résultat est complexe

- Le bilan clinique et paraclinique en amont de la génétique reste indispensable
  - Pour orienter le patient
  - Pour l'interprétation du résultat génétique
- Variant génétique de signification inconnue (**VUS**) → collaboration étroite entre généticien/clinicien/bioinformaticien → **Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)**
- Difficultés pour rendre le résultat au patient: beaucoup d'informations à donner

# L'offre est largement inférieure à la demande d'analyse

PANEL ATAXIE en France

- MONTPELLIER
- Lille
- Strasbourg (recherche)

**Offre:**  
**≈100 patients/an**



**Demande:**  
**≈400 patients/an**

Seulement à Montpellier ≈ 200 patients en atteinte

# Vers l'exome et le génome entier...

## PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

Sélection des pré-indications en vue de la réalisation du séquençage très haut débit à partir de janvier 2019

Proposition faite par rapport à l'indication "**ataxies cérébelleuse de possible origine génétique**" qui n'a pas été retenue.

Merci pour votre attention.