



HAL
open science

Intérêt et apport du Whole Exome Sequencing (WES) et de la place du neurogénétiicien dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurogénétiiques de l'adulte

Sacha Weber

► To cite this version:

Sacha Weber. Intérêt et apport du Whole Exome Sequencing (WES) et de la place du neurogénétiicien dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurogénétiiques de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03559910

HAL Id: dumas-03559910

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03559910>

Submitted on 7 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2021

par

Mr WEBER Sacha Mathieu

Né le 18 septembre 1990 à Strasbourg (*Bas-Rhin - 67*)

TITRE DE LA THÈSE :

Intérêt et apport du Whole Exome Sequencing (WES) et de la place du neurogénétiicien dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurogénétiiques de l'adulte.

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel TOUZE

Membres : Monsieur le Professeur Christophe VERNY

Monsieur le Professeur David WALLON

Monsieur le Docteur Nicolas GRUCHY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie PICHON

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie

M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A monsieur le professeur Touzé, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie également pour votre confiance, votre disponibilité, votre soutien et vos conseils tout au long de ces dernières années. Travailler à vos côtés sur le plan universitaire et organisationnel a été un honneur et un moteur.

A monsieur le professeur Verny, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie aussi pour m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait confiance. Les six mois passés à vos côtés ont été les six mois les plus passionnant et les plus gratifiant de mon cursus. A jamais vous resterez mon « père de la neurogénétique ».

A monsieur le professeur Wallon, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur de juger mon travail.

A monsieur le docteur Nicolas Gruchy, je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Très cher Nicolas, merci pour m'avoir fait grandir dans ton service et pour ta gentillesse et ta simplicité.

A madame le docteur Virginie Pichon, je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Merci pour tes directives et ton aide. Merci également pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta bienveillance à tout occasion à mon égard. J'ai énormément appris à tes côtés.

A l'ensemble du service et des équipes de génétique du CHU de Caen, et plus particulièrement au docteur Marion Gérard qui a autant coloré mes cinq années d'internat que ses cheveux. Je n'oublierai jamais toutes les leçons d'humanité et de bienveillance envers nos patients que tu m'as enseigné. Je te souhaite le meilleur pour cette nouvelle page de ta vie, tu le mérites. Également je veux remercier particulièrement Mumu, Marionnette, Yanou et Sylvie, les autres piliers de la génétique clinique. Merci de m'avoir accueilli et fait grandir, toujours dans la bonne humeur, envers et contre tout. Je tiens aussi à remercier madame le professeur Kottler, ma première cheffe de service, pour ses conseils avisés que j'ai toujours gardé à l'esprit.

A l'ensemble du service de neurologie et du centre de référence de neurogénétique du CHU d'Angers, je vous remercie pour votre accueil exceptionnel, votre gentillesse et vos sourires

durant ces six mois, qui ont été beaucoup trop court. Je ne vous oublierai pas. Pour citer certains d'entre vous, « notre histoire de 6 mois ne restera peut-être pas sans lendemain ».

Au service et à l'équipe d'oncogénétique clinique du Centre François Baclesse, merci pour votre accueil. Plus particulièrement je tiens à remercier le docteur Pascaline Berthet, pour sa gentillesse et sa patience à mon égard, et pour m'avoir toujours poussé à faire mieux et surtout plus synthétique.

A l'ensemble des équipes du service de gastro-entérologie du CH de Saint-Lô et du service de pédopsychiatrie et les équipes du CRA et de l'UD du CHU de Caen qui m'ont accueilli durant mon internat, je vous remercie pour l'ensemble des connaissances et des expériences partagées, dont j'essaie de m'inspirer à chaque moment de ma pratique médicale.

A l'unité INSERM U1141, et notamment à docteur Sandrine Passemard, Vincent El-Ghouzzi, Sophie Lebon, Alexandra Albert et Lyse Ruaud pour m'avoir accueilli, intégré, pour m'avoir enseigné la rigueur scientifique et pour m'avoir fait aimer la science, la vraie. Je tiens à vous exprimer à chacun ma grande gratitude pour les très nombreuses conversations et les très justes conseils que vous m'avez délivré et que je porte toujours avec moi.

A mes compères caennais de M2 (Marion, Anne-Laure, Emilien, François et Marc), je vous remercie pour cette expérience mémorable de Soup'n Smooth ; qui eut cru qu'une machine de smoothie instantanée nous aura permis de créer une amitié durable !

Au service de neurologie du CHU de Caen, je vous remercie de m'accueillir pour cette nouvelle aventure ensemble.

A l'équipe de la scolarité de la faculté de médecine de Caen (Tiétienne, Yoyo, Valérie), à Brubru de l'ARS, et à l'équipe de la scolarité du CHU (Mr Tanguy, Aurélie, Aude), je tiens à vous remercier pour toutes ces heures passées en réunion, en commissions, au téléphone et dernière nos mails, toujours dans bonnes humeurs, et toujours prêt à gérer l'ingérable. Merci pour votre patience devant mon insistance et parfois mon opiniâtreté.

A Aline Revert, pour toutes ces années passées à travailler ensemble, main dans la main, merci. Merci aussi d'avoir supporté autant d'années mes nombreux appels, messages, mails et sollicitations en tout genre, tout comme mon caractère parfois peu commode. Tu as été

mon bâton de pèlerin pendant toutes ces années, sans toi je n'aurais jamais pu mener à bien tout ce que j'ai entrepris. Merci beaucoup pour cela.

A mes deux parents, Maman et Papa, Chef Francine et secrétaire Jean-Luc. On ne choisit pas ses parents. Nul doute que si on m'avait laissé ce choix, je n'aurais jamais pu en faire un aussi bon que celui qui m'a été attribué. Vous êtes, tous les deux, les personnes que j'admire le plus, tant au niveau professionnel qu'au niveau personnel. Sans aucun doute possible, je vous dois tout, absolument tout, incommensurablement tout. Vous êtes et vous serez toujours la plus grande chance et la plus grande richesse de ma vie. La fierté d'être votre fils unique m'oblige, et soyez certain que cette force est mon moteur. Si parfois j'ai pu vous décevoir ou vous peiner je m'en excuse. Je vous aime.

A mes grands-parents paternels, Mamie Rose-Mie et Papi Émile, avec qui j'ai tout fait, tout vu et tout appris. Tous les moments passés avec vous n'ont été que bonheur et joie. Ce qui s'apprend peut s'oublier, mais ce qui ne se transmet jamais ne disparaît. Vous m'avez tout transmis. Au propre comme au figuré vous m'avez fait grandir. Je ne sais pas si je suis le meilleur des petits fils, mais vous êtes de façon certaine les meilleurs grands-parents dont on puisse rêver. Votre « schatz » qui vous aime.

Au reste de la famille Weber, Joëlle ma marraine et Damien, Michel et Myriam, et mes cousins et cousines Clara, Lisa, Thomas et Simon, merci pour tous ces moments de joies passés ensemble et à tous ceux à venir. Sachez que je serais toujours présent pour vous.

A ma grand-mère maternelle Mamie Yvonne, merci pour ta très grande gentillesse et tout ton amour. Ta voyante a eu raison finalement, il y aura bien une blouse blanche tout près de ton cœur.

A Alix, Dr God, ma vieille, ma très vieille, ma si vieille amie. Que dis-je amie. Ma sœur. 1 an jour pour jour après toi (un signe, un de plus, comme s'il en fallait encore...), à mon tour de te remercier pour la si grande place que tu occupes dans ma vie, dans mes nuits, mais surtout dans mon cœur. Sans toi, le collège aurait été plus désagréable, le lycée moins agréable, les P1 moins festives, les étés plus longs, l'internat moins passionnant et le futur moins excitant : bref la vie aurait été plus terne. Tu fais partie de ces rares êtres solaires, qui illumine le quotidien par ta seule présence. Je suis si fière de nous, de notre parcours, de notre lien si fort et si unique. Ton rire cristallin raisonne dans mes oreilles au moment où j'écris ces quelques mots malhabiles ; jamais je ne voudrais en être privé. Je sais que c'est parfois dur

d'être mon amie, et pour ça aussi, je te remercie. Je pense souvent à notre avenir, avec excitation souvent, mais toujours avec sérénité ; l'univers nous ayant prouvé depuis tout ce temps qu'il n'aime pas le vide entre nous. Sache que si je suis moi aujourd'hui, c'est aussi beaucoup grâce à toi.

A Alexandre, mon frère. Je ne vais pas faire long, je sais que tu n'es pas à l'aise avec les effusions sentimentales et que tu n'aimes pas quand « je fais des phrases ». Malgré tout, je te remercie d'être présent pour moi de façon indéfectible depuis cinq ans. Tu es un roc(cky), qui jamais ne se plaint. Tu es calme en toute circonstance, et malgré le flux et le reflux de ma personnalité, parfois un peu tempétueuse. Tu arrives, sans commune mesure, à m'apaiser et me sécuriser, toujours avec bienveillance et cherchant toujours à me faire avancer. Je t'aime aussi pour cela. Notre relation est unique à mes yeux.

A Alexia, ma co-interne, ma généticienne préférée mais surtout mon amie. Tu es un petit bout de femme belgo-suisso-franco-bientôt portugaise (...) incroyable. Chaque jour qui passe, tu me surprends un peu plus, par ta joie de vivre, par ta bonne humeur à tout épreuve et par ta gentillesse. Je t'aime profondément. L'avenir nous ouvre les bras, et je souhaite profondément le poursuivre avec toi, en génétique mais encore plus dans la vie.

A Alix et Aurion, mes petites stylygrovy de mon cœur. Je vous remercie d'être encore et toujours dans ma vie, à partager les plus belles joies comme les moments les plus durs, depuis tout ce temps. Qui l'eût cru, tant d'années après, que notre trio serait encore plus fort. Merci pour votre soutien et votre confiance qui m'ont permis de me construire. Nous avons toujours cru en nous, c'est vrai. Je crois encore plus à notre avenir, ensemble.

A Nolwenn et Antoine, je vous remercie d'être venu me rejoindre à Caen. Après notre folie clujoise, nous avons trouvé un autre équilibre ici, en Normandie. Je suis si heureux de voir évoluer d'année en année, et de vous/nous voir si heureux. Caen et mon internat n'aurait pas la même saveur sans vous. Je vous aime profondément et souhaite vous garder tout près de moi pour longtemps.

A Marc et Paulochon, nous avons grandi ensemble à Cluj. Je vous aime comme des frères, et le chemin parcouru n'aurait pu être fait sans vous. Qu'est-ce que nous avons pu être heureux tous les trois ! Je n'ai pas toujours été facile, et je m'en excuse. Mais vous plus que les autres m'avez fait prendre le chemin de l'amitié et du bonheur. Je vous en serais toujours reconnaissant.

A Claire Lacroix, je te remercie d'avoir été et d'être toujours là pour moi. Les années passent, la Roumanie est derrière nous et pourtant, ce lien si particulier entre nous est toujours aussi vivace. Longtemps nous nous sommes amusés du fait que j'étais ton « coach » de BU. Il n'a pas été assez dit que tu as probablement été mon coach pour tous les moments hors de cette maudite BU.

A toutes et tous les fidèles de la secte de la team Saint-Lo : Célia-chlamydia, Justine-cyprine, GeoGeo l'asticot, Elise-exquise, Paupaul la fofolle, Rémi-pourri, Valentin-chafouin, Emmanuelle-la plus belle, Clémoule mais aussi à ceux de la deuxième fournée : Antoine-Braise, Damien doux chaton, DJ Chaign, Loulou-vomita, et tous les autres. Merci. Merci d'avoir fait de mes journées et de mes nuits des moments exceptionnels. L'internat c'est avant tout des rencontres. Vous en êtes les plus belles.

A tous les copains de Roumanie, du groupe 4 Marie-Camille, Juliane, Joschka, Alizée et les autres Thibault, Jeremie, Yannick, Caroline Come, Alexandra, Marie-Charlotte, Margaux et tous les autres. Nous avons passé 6 années folles, souvent incroyables, parfois triste, certains nous ayant quitté un peu trop tôt. Mais jamais aucun moment de ces 6 années n'a été stérile, et cela c'est grâce à vous. Merci.

A l'ensemble des internes de Caen et de Basse-Normandie qui ont pendant plus de 3 ans placé leur confiance en moi pour les représenter, les défendre et les fédérer, je vous remercie du fond du cœur. Être votre voix et vos yeux en tant de président a été une des grandes responsabilités et un des grands honneurs de ma vie.

A tous mes homologues présidents de régions, aux différents membres des bureaux nationaux de l'ISNI que j'ai connus, aux membres actifs de l'ISNI et à toutes les personnes engagées dans la représentation et la défense des internes, je vous adresse mes sincères remerciements et ma profonde admiration.

A tous ceux que j'ai oublié de citer, je m'en excuse et compte sur votre magnanimité, qui est probablement grande, connaissant ma mémoire un peu taquine.

Abréviations

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

PNMR : Plan National Maladies Rares

CRMR : Centre de Référence Maladies Rares

FSMR : Filières de Santé Maladies Rares

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PFMG : Plan France Médecine Génomique

WES : Whole Exome Sequencing

AFM : Association Française contre les Myopathies

ALD : Affections Longues Durées

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

NGS : Séquençage Nouvelle Génération

ACPA (ou CGH-array) : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

BNDMR : Banque Nationale de Données sur les Maladies Rares

DPN : Diagnostic prénatal

DPI : Diagnostic préimplantatoire

STHD : Séquençage à Très Haut Débit

HAS : Haute Autorité de Santé

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

kb: Kilobase

WGS: Whole Genome Sequencing

VSI : Variant de Signification Inconnu

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ENMG : Electroneuromyogramme

CMT : Charcot-Marie-Tooth

SCA : Ataxies SpinoCérébelleuses

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

DFT : Démence FrontoTemporale

PCR : Polymerase Chain Reaction

NBIA : Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

EEG : Electroencéphalogramme

AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

XLR : Transmission liée à l'X

NGC : Noyaux Gris Centraux

NOH : Neuropathie Optique Héréditaire

AGTLC : Acides Gras à Très Longue Chaîne

Tableaux et figures

Figure 1 : Diagramme de flux

Figure 2 : Évolution du nombre de WES de 2016 à 2021

Figure 3 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Figure 4 : Proportion de WES selon les sous-groupes phénotypiques

Figure 5 : Proportion de WES selon l'approche utilisée

Figure 6 : Résultats généraux des WES avant et après ségrégation

Figure 7 : Résultats des WES avant et après ségrégation selon l'approche choisie

Figure 8 : Proportions des différentes approches de WES selon le résultat et la ségrégation

Figure 9 : Natures des variants identifiés en WES selon leurs classements avant et après analyses de ségrégation

Figure 10 : Durée globale en jours de la procédure clinique de WES selon les résultats

Figure 11 : Durée globale en jours de la procédure clinique de WES en fonction de la présence ou de l'absence d'un neurogénéticien à plein temps

Figure 12 : Nombre de compte-rendu de WES émis par mois de janvier 2017 à juin 2021

Tableau 1 : Données cliniques et moléculaires des 31 patients avec WES positif

Tableau 2 : Rendement diagnostique des sous-groupes phénotypiques avant et après ségrégation

Tableau 3 : Données cliniques et moléculaires des 9 patients avec WES « Variant/Gène candidat » après analyses de ségrégation

Tableau 4 : Caractéristiques des groupes WES d'emblée positif ou négatif et WES gène/variants candidat avant ségrégation

Tableau 5 : Durée globale et des différentes étapes de la procédure clinique du WES avant et après septembre 2020

Tableau 6 : Rendements diagnostiques de la littérature pour chaque sous-groupe phénotypique

Tableau 7 : Revue de la littérature et comparaison du rendement diagnostiques avec celui de notre cohorte pour le sous-groupe des ataxies héréditaires

Sommaire

Introduction	1
I. De la création d'Orphanet et du PNMR 1 au PFMG 2025 : Plus de 25 ans de construction d'un édifice sanitaire nécessaire dans le champ des maladies rares.....	2
A. Avant 2005 : Premières briques par des initiatives ponctuelles.....	2
B. 2005 - 2011 : Des fondations solides posées par le premier Plan National Maladies Rares.....	3
C. 2011 – 2016 : Des étages et une envergure supérieure ambitionnés par le deuxième Plan National Maladies Rares.....	5
D. 2018 – 2022 : Etablissement et consolidation d'un pont vers la médecine génomique par le troisième Plan National Maladies Rares.....	6
E. Horizon 2025 : Avènement de la révolution de la médecine génomique de précision dans le soin et la prévention par le Plan France Médecine Génomique 2025.....	9
II. Le WES en neurogénétique adulte.....	13
A. Du séquençage Sanger au séquençage haut débit, des progrès technologiques, économiques, scientifiques et médicaux.....	14
B. Principes et modalités du séquençage haut débit.....	14
C. Le séquençage haut débit en neurogénétique adulte.....	17
Matériel et Méthode	21
I. Cohorte et patients.....	21
II. Données et critères colligés.....	23
III. Séquençage en exome.....	27
IV. Statistiques.....	28
Résultats	31
I. Résultats généraux de la cohorte.....	31
A. Caractéristiques des patients de la cohorte.....	31
B. Caractéristiques des WES.....	34
C. Rendement diagnostique.....	34
D. Durée générale de la procédure.....	37
II. Résultats selon l'approche du WES.....	37
A. WES simple.....	37
B. WES en duo.....	38
C. WES en trio.....	38
D. WES en quatuor.....	38
E. Statistiques analytiques entre les différentes approches.....	40
III. Résultats en sous-groupes.....	40
A. Sous-groupe « Épilepsie syndromique ».....	41
B. Sous-groupe « Neuropathie périphérique ».....	42
C. Sous-groupe « Dystonie et mouvements anormaux ».....	44
D. Sous-groupe « Leucodystrophie ».....	46
E. Sous-groupe « Maladie neurodégénérative avant 55 ans ».....	48
F. Sous-groupe « Ataxie spinocérébelleuse ».....	51

G.	Sous-groupe « Paraparésie spastique ».....	55
H.	Sous-groupe « Atteinte neurosensorielle ».....	57
I.	Sous-groupe « Myopathie ».....	59
J.	Sous-groupe « NBIA ».....	60
IV.	Résultats du groupe « WES positif ou négatif d'emblée ».....	62
V.	Résultats du groupe « Variant/Gène candidat ».....	63
A.	Avant ségrégations et analyses complémentaires.....	63
B.	Après ségrégations et analyses complémentaires.....	65
C.	Durée de la procédure globale pour le groupe « variant/gène candidat ».....	66
D.	Statistiques analytiques.....	67
VI.	Résultats pour les WES réalisés à partir de septembre 2020.....	71
A.	Impact sur la durée de la procédure de WES.....	71
B.	Impact sur l'activité de RCP.....	74

Discussion **77**

I.	Apport et rendement diagnostique du WES dans les maladies neurogénétiques de l'adulte.....	77
A.	Caractéristiques de la cohorte.....	77
B.	Rendements et apports diagnostiques.....	79
C.	Rendement diagnostique en fonction des sous-groupes phénotypiques.....	81
II.	Apports et rendements du WES selon l'approche.....	86
A.	Age des patients en fonction de l'approche.....	86
B.	Rendement diagnostique en fonction de l'approche.....	87
C.	Apport des analyses de ségrégations selon l'approche du WES.....	88
D.	Durée de la procédure clinique selon l'approche du WES.....	89
III.	Place et apport du neurogénétiicien dans ces prises en charges.....	89
A.	Durée générale de la procédure clinique de WES.....	90
B.	Place et apport du neurogénétiicien dans cette prise en charge.....	90

Conclusion **93**

Bibliographie **97**

Annexes **103**

Introduction

Le nombre de maladies rares est estimé à environ 7000 à l'heure actuelle. Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche une personne sur 2000 ce qui représente moins de 30 000 malades par pathologie. Cependant par leur multiplicité et leur diversité, les maladies rares concernent plus de 3 000 000 de personnes en France, soit 4,5% de la population générale. Elles touchent dans environ 50% des cas des enfants de moins de 5 ans et sont inductrices d'une morbidité importante. En effet, il s'agit, pour la majorité, de pathologies sévères, chroniques, d'évolution progressive. Elles sont à l'origine d'un handicap, qu'il soit moteur, sensoriel, ou intellectuel dans 50% des cas. Il existe une perte d'autonomie complète dans 10% des cas et des douleurs chroniques chez 20% des malades. L'errance diagnostique est importante et aujourd'hui, seule une personne sur 2 dispose d'un diagnostic précis. Le diagnostic met en moyenne 5 ans à être posé. Cette errance résulte de l'échec de la procédure diagnostique après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles à l'heure actuelle. Elle concerne souvent des formes atypiques de maladies connues ou de maladies dont la cause n'est à ce jour pas identifiée. Ceci engendre une souffrance pour les patients, leurs familles et leurs entourages et parfois un retard de prise en charge. Le diagnostic de ces maladies et leur suivi nécessitent le recours à des équipes pluridisciplinaires formées. Elles assurent un rôle de coordination mais aussi de formation, associant à la fois une expertise scientifique et des compétences médicales.

On comprend donc aisément que ces pathologies représentent un enjeu majeur de santé publique.

Dans plus de 80% des cas, ces pathologies sont d'origine génétique. Parmi elles, les pathologies neurogénétiques intéressent le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) et les muscles. Elles sont environ au nombre de 500 et concernent près de 10 000 patients en France selon l'INSEE. Leur spectre clinique est très large puisqu'elles peuvent survenir à tout âge de la vie tant chez l'adulte (jusqu'à la personne âgée) que chez l'enfant (nourrisson, jeune enfant, adolescent).

Afin de lutter contre l'errance diagnostique, mais aussi afin d'organiser une prise en charge consensuelle et multidisciplinaire, la France s'est dotée de plusieurs plans successifs à partir de 2005, appelés Plan National Maladies Rares (PNMR). Ils ont pour but de structurer le domaine des maladies rares au niveau médical, politique, sanitaire, et médico-social. Ils ont donné naissance entre autres aux centres de références maladies rares (CRMR), aux filières de santé maladies rares (FSMR), aux protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Cela a permis d'aboutir à l'organisation actuelle et à la mise en place du plan France médecine

génomique (PFMG) 2025 qui représente une nouvelle étape dans le diagnostic et la prise en charge des maladies rares génétiques.

Le présent travail trouve ses racines et n'aurait pas pu être mené sans l'organisation issue de ces différents plans. Il s'inscrit dans la logique de la mise en place du PFMG 2025 qui ouvre une nouvelle ère de la médecine génomique en France.

Il paraît donc important de revenir de façon plus précise, sous forme de propos liminaire, sur l'évolution de l'organisation de la prise en charge médicale des maladies rares. Il sera également rappelé l'apport des différents PNMR et de la filiérisation appliquée au domaine de la neurogénétique. Ensuite, il sera fait un état des connaissances concernant les données de séquençage en neurogénétique avant de présenter les résultats de ce travail portant sur le rendement diagnostique du séquençage en exome ou *whole exome sequencing* (WES), son apport dans les maladies neurogénétiques et sur la place et l'apport du neurogénéticien dans cette prise en charge.

I. De la création d'Orphanet et du PNMR 1 au PFMG 2025 : Plus de 25 ans de construction d'un édifice sanitaire nécessaire dans le champ des maladies rares

A. Avant 2005 : Premières briques par des initiatives ponctuelles

Avant 2005, les actions dans le champ des maladies rares restent des initiatives assez isolées. Bien souvent, elles émanent du milieu associatif des malades avec en premier lieu l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Cette association est créée à Angers en 1958 par Mme Yolaine De Kepper, et est reconnue d'utilité publique en 1976. Son but ultime est de trouver une solution thérapeutique aux maladies neuromusculaires mais aussi à l'ensemble des maladies génétiques, mais aussi d'améliorer le quotidien des malades. Pour ce faire, elle s'est fixée 3 objectifs : aider, communiquer et guérir. Pour les mener à bien, l'association va, avec les années, diversifier ses champs d'actions et ses modalités pour soutenir non seulement les patients mais également les médecins et paramédicaux, les scientifiques, les industries et les acteurs du domaine médico-social. Ainsi par son apport capital, l'AFM a permis l'identification du premier gène de myopathie (*DMD*) en 1986, responsable de myopathie de Duchenne. Elle a aussi créé le Téléthon (1987), le Généthon (1990), elle a permis l'ouverture de l'Institut de myologie à Paris (1997), du génopole (1998),

du groupe d'intérêt scientifique – institut des maladies rares (2002), entre autres. Elle a également eu un rôle important de lobbying notamment au niveau politique. Ceci amènera à la création du serveur d'information « Orphanet » en 1997, portail des maladies rares de l'INSERM, et à l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins en janvier 2000 (1).

Malgré l'action capitale de l'AFM et des autres associations de patients, il existe une absence de politique concertée et structurante concernant les maladies rares et un manque de financement pérenne dédié. Ceci est à l'origine d'une importante hétérogénéité dans les prises en charges, un manque de formation des professionnels des différents secteurs ce qui ne permet pas de soutenir les avancées scientifiques.

C'est notamment pour ces raisons, en s'inspirant des réussites de l'AFM et en s'appuyant sur son action dans le champ des maladies neuromusculaires, que les maladies rares ont été retenues en 2004 comme étant l'une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, qui amènera un an plus tard au premier PNMR.

B. 2005 – 2011 : Des fondations solides posées par le premier Plan National Maladies Rares

C'est donc en 2005 que le premier PNMR est lancé, pour une période initiale de 3 ans. Il sera finalement étendu jusqu'en 2011.

Il fixe comme priorité l'accès équitable au diagnostic, aux traitements et à la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Pour ce faire, il se structure autour de 10 axes stratégiques (1) (Annexe 1) :

- 1- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares ;
- 2- Reconnaître la spécificité des maladies rares ;
- 3- Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares ;
- 4- Former les professionnels à mieux les identifier ;
- 5- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ;
- 6- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades ;
- 7- Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins ;
- 8- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades ;
- 9- Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements ;

10- Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

La mesure phare de ce plan est son objectif de mobilisation de l'ensemble des acteurs du domaine des maladies rares et l'identification de centres de référence et de compétence (axe 6). Pour ce faire un comité national consultatif de labellisation est créé et va permettre la labellisation de 131 centres de références et 501 centres de compétences sous tout le territoire français. Ils sont composés d'équipes pluridisciplinaires et ont pour missions de : faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ; de définir et diffuser des protocoles de prise en charge ; de coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique ; de participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles ; d'animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ; et d'être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

Concernant la neurogénétique, elle réunit plus de 70 centres de références et plus de 250 centres de compétences.

On peut aussi noter que ce plan a permis de faire entrer la prise en charge des maladies rares au titre des affections longues durées (ALD) (axe 2). Il a aussi permis de pérenniser et de développer Orphanet (Axe 3). Il a apporté un soutien financier aux laboratoires réalisant des actes de biologie complexes comme des analyses de génétique moléculaire ou de cytogénétique (axe 5). Il a permis aussi de confirmer la priorité de la thématique des maladies rares aux programmes de recherche clinique via les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) et de recherche fondamentale via des financements par l'INSERM (axes 7 et 9).

L'évaluation du premier PNMR a été confiée au haut conseil de santé publique (HCSP) afin de dresser un bilan des actions engagées dans les 10 axes du plan. Il en est ressorti que de nombreux progrès ont été réalisés mais qu'il restait également beaucoup de chemin à parcourir. Tout en confortant l'intérêt et la place des CRMR, il est notamment mis en évidence des difficultés concernant l'évaluation, mais également des difficultés de communication et un manque de coordination entre les différents CRMR. A l'issue de cette évaluation, des propositions ont été établies, bases sur lesquelles le deuxième PNMR a été conçu et présenté en 2011.

C. 2011 – 2016 : Des étages et une envergure supérieure ambitionnés par le deuxième Plan National Maladies Rares

Le deuxième PNMR est présenté et mis en place à partir de 2011. Il a pour ambition de renforcer la qualité de la prise en charge des personnes malades, la recherche sur les maladies rares et la coopération européenne et internationale. Il repose sur 3 axes (2) (Annexe 2):

- A- Améliorer la qualité de la prise en charge du patient
- B- Développer la recherche sur les maladies rares
- C- Amplifier les coopérations européennes et internationales

L'axe A est de loin le plus important et se décline en 8 mesures, 29 actions et 3 focus.

La mesure A-1 est la mesure emblématique de ce PNMR en créant les 23 FSMR, sur la base des 18 groupes de maladies décrits dans Orphanet. Elles vont avoir la charge de l'animation et de la coordination des CRMR. Les différentes filières vont permettre :

- de revoir la coordination des centres de référence en mutualisant les moyens de coordination et d'animation
- de faciliter pour tous les patients atteints de maladies rares et pour leurs médecins traitants la possibilité de se repérer dans le système de prise en charge
- de mieux coordonner la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale
- d'assurer la coordination des actions de recherche
- d'organiser la collecte des données cliniques à des fins de recherche épidémiologique et de veiller à sa qualité
- de regrouper les ressources et l'expertise au niveau national pour accroître la visibilité au niveau international notamment pour les réseaux européens de référence

Concernant le champ de la neurogénétique, 6 FSMR fédèrent les CRMR dont 4 sont exclusivement neurologiques : FILNEMUS (maladies neuromusculaires), FILSLAN (SLA et maladies du neurone moteur), DéfiScience (maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle) et BRAIN-TEAM (maladies rares du système nerveux central). La filière FAVA-Multi prend en charge les maladies vasculaires et à ce titre les malformations artério-veineuses rares du cerveau et de la moelle ; et la filière G2M, les maladies métaboliques.

Les autres actions de la mesure A-1 sont l'accent mis sur le développement des approches à haut débit : le séquençage nouvelle génération (NGS) et l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA ou CGH-array), la création d'une banque nationale de données sur les maladies rares (BNDMR), le développement de la télémédecine, et l'amélioration des dispositifs de dépistage des maladies rares, que ce soit le dépistage néo-natal ou le domaine du diagnostic prénatal (DPN) et du diagnostic préimplantatoire (DPI).

Les autres mesures de l'axe A comprennent l'optimisation des modalités d'évaluation et de financement des CRMR avec le lancement d'une procédure nationale de relabélisation, une intensification de la rédaction des PNDS, une amélioration de la qualité et de l'accès de la prise en charge médicamenteuse adaptée et personnalisée, une amélioration des pratiques des professionnels de santé par des sensibilisations et des formations, une amélioration de l'accessibilité et de la diffusion de l'information, et une consolidation d'Orphanet.

L'axe B, qui concerne la recherche, s'attache à la création d'une fondation « Maladies Rares » pour structurer et harmoniser les différentes actions dans le domaine de la recherche sur les maladies rares. Il a aussi pour rôle de promouvoir le développement des essais thérapeutiques dans les maladies rares.

Enfin l'axe C s'attache principalement à renforcer les réseaux européens de références et à améliorer la capacité à réaliser des essais cliniques multinationaux.

En janvier 2015, le ministère de la santé annonce une prolongation du 2ème PNMR jusqu'à fin 2016. Fin 2016, le 2ème PNMR a fait lui aussi l'objet d'une évaluation du HCSP d'une part et du haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) d'autre part (3). Ces évaluations soulignent toutes deux les améliorations notables de la prise en charge des patients avec notamment une diminution de l'errance diagnostique. Il est toutefois souligné un besoin de clarification des missions respectives des FSMR et des CRMR. Les évaluations soulignent aussi la nécessité d'une mise à plat des règles de financement pour mieux prendre en compte les critères d'activités afin de diminuer l'hétérogénéité des financements entre les structures. Il est aussi recommandé une accélération dans la rédaction des PNDS. Dans cette optique, la HCSP édicte donc 9 recommandations transversales dont le principal est l'établissement d'un troisième PNMR.

D. 2018 – 2022 : Établissement et consolidation d'un pont vers la médecine génomique par le troisième Plan National Maladies Rares

En 2018, le troisième PNMR est présenté. Celui-ci, toujours en cours de mise en place, revendique une ambition : réussir à identifier un diagnostic et un traitement pour chacun (4).

Il se structure en 11 axes, dont les priorités portent sur (Annexe 3) :

- la réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques avec l'objectif de dépister plus précocement les maladies, de débiter les prises en charge au plus tard un an après la 1ère consultation par un spécialiste (au lieu de 5 pour plus d'un quart des personnes) et de faciliter l'accès aux traitements utiles
- une prévention élargie des maladies rares en facilitant la mise en place de nouveaux dépistages néonataux validés par la haute autorité de santé (HAS) et en priorisant, en lien avec le plan France médecine génomique 2025, l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit pour la réalisation de diagnostics de certitude
- le rôle accru des FSMR pour coordonner les actions des multiples acteurs concernés (équipes de soins, médico-sociales et éducatives, de dépistage et de recherche, partenaires associatifs, réseaux européens de référence...), accompagner certaines étapes-clés comme l'annonce du diagnostic, la transition adolescent-adulte, les situations d'urgence et promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares
- un parcours plus lisible pour les personnes malades et leur entourage par une information renforcée sur des ressources parfois encore méconnues (Orphanet, Maladies rares info services, associations...) et la création de plateformes de coordination en outre-mer, d'expertise dans les centres hospitaliers universitaires
- le partage des données pour renforcer la recherche et l'émergence et l'accès à l'innovation avec notamment la création d'entrepôts de données de qualité, interopérables et réutilisables pour les maladies rares
- l'accompagnement plus étroit des personnes atteintes de handicaps liés à une maladie rare (d'intensité et de types divers) et de leurs aidants en facilitant leur accès aux dispositifs, droits et prestations dédiés et en formant mieux les professionnels de santé et sociaux à les prendre en charge
- une dynamique européenne soutenue par le rôle moteur de la France en amplifiant l'élan actuel de la recherche sur les maladies rares, via en particulier le lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes et internationales.

Au commencement de ce plan et après la campagne de relabélisation de 2017 prévue dans le deuxième PNMR, il existe désormais en France et pour 5 ans, 387 centres de référence et environ 1 800 centres de compétence, animés par 24 FSMR (5).

Les missions de chacune des structures ont été clarifiées :

Concernant les CRMR leurs missions sont au nombre de 5 avec une mission de coordination (coordination et animation de son réseau de soins, définition et mise en œuvre d'un plan

d'actions pour les maladies rares dont il est le référent, en concertation avec sa FSMR de rattachement) ; une mission de prise en charge pluridisciplinaire de proximité et de recours de diagnostic ; une mission de thérapeutique et de suivi ; une mission d'expertise ; une mission de recherche et une mission d'enseignement et de formation.

Concernant les FSMR, leurs missions portent autour de 3 axes : un axe sur l'amélioration de la prise en charge (impulsion et coordination des actions visant à rendre plus lisible et plus accessible l'offre diagnostique et de soins mais aussi l'offre de prévention, éducative, médico-sociale et sociale dans les maladies rares) ; un axe de recherche en favorisant le continuum entre recherche fondamentale et clinique et leurs applications dans les CRMR (en donnant aux FSMR la mission de définir et de prioriser les objectifs de recherche et d'innovation pour les maladies rares de leurs périmètres). Le troisième axe est un axe d'enseignement, de formation et d'information.

Concernant la neurogénétique, ce sont toujours les 6 FSMR qui fédèrent les CRMR qui prennent en charge les maladies neurologiques, et 4 filières sont toujours exclusivement neurologiques :

- FILNEMUS : 32 CRMR
- FILSLAN : 7 CRMR
- DéfiScience : 27 CRMR
- BRAIN-TEAM : 10 CRMR

La filière BRAIN-TEAM, animée par le Professeur Verny, coordonne les actions des centres de référence prenant en charge les maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central ainsi que des groupes d'atteintes neurologiques vasculaires, inflammatoires, auto-immunes et les troubles rares du sommeil. Parmi les 10 centres de référence qu'elle prend en charge, on peut mentionner le CRMR Démences rares ou précoces, le CRMR Maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO), le CRMR Maladie de Huntington, le CRMR Leucodystrophies et leucoencéphalopathies rares (LEUKOFRANCE) et le CRMR Neurogénétiques. Ce dernier prend en charge les dégénérescences spinocérébelleuses, les paraparésies spastiques, les dystonies et autres mouvements anormaux, et les maladies neurodégénératives de début précoce. Le site coordinateur est celui du CHU Paris – La Pitié Salpêtrière (Pr Durr), et les sites constitutifs sont ceux du CHU d'Angers (Pr Verny), du CHU de Bordeaux (Pr Goizet), du CHU de Strasbourg (Pr Anheim), du CHU Paris Est – Trousseau (Pr Rodriguez) et du CHU Paris – La Pitié Salpêtrière (Pr Vidailhet).

Le 3^{ème} PNMR permet d'assoir les objectifs du précédent plan en assurant la mise en place de la BNDMR et le déploiement de l'application BAMARA. Elle a pour but de permettre le suivi de la mise en place du plan, de quantifier l'activité, de générer de nouvelles connaissances et d'estimer la faisabilité de possibles essais cliniques.

Le véritable versant original de ce plan réside en sa complémentarité et son interconnexion avec un autre plan national, le PFMG 2025 (6), notamment par le fait de confier la gestion des préindications aux FSMR. Le PNMR 3 a toujours, comme pour les 2 premiers PNMR, pour objectif premier la réduction de l'errance et l'impasse diagnostic. Il porte l'ambition de structurer et d'uniformiser les démarches et l'offre de diagnostic génétique, et de mettre en place une organisation nationale commune pour organiser l'accès aux plateformes de séquençage très haut débit (STHD) du PFMG 2025. Cela a pour but de permettre une montée en puissance de cette nouvelle approche de façon rapide, efficace et homogène dans tout le pays.

E. Horizon 2025 : Avènement de la révolution de la médecine génomique de précision dans le soin et la prévention par le Plan France Médecine Génomique 2025

Le PFMG 2025, à l'image des plans mis en place au Royaume-Uni en 2012, et aux États-Unis d'Amérique et en Chine en 2014, a pour objectif de pouvoir doter la France d'une filière médicale et industrielle en prévision de l'introduction dans le parcours de soins de la médecine de précision, désormais possible par l'émergence d'une nouvelle technologie : le séquençage à très haut débit (STHD). Réalisé par l'Alliance Aviesan, il repose sur 4 enjeux majeurs : un enjeu de santé publique, un enjeu scientifique et clinique, un enjeu technologique et un enjeu économique (tant en termes de coût pour le système de soin que pour l'opportunité de développement d'une filière industrielle novatrice).

Il a donc été défini 3 objectifs en rapport avec ces enjeux qui sont : de placer la France parmi les grands pays dans le champ de la médecine génomique ; de préparer et d'organiser un parcours de soins commun pour un accès à la médecine génomique à tous les patients ; et bien sûr structurer la nouvelle filière nationale de médecine génomique avec comme objectif chiffré de réaliser environ 235 000 séquences de génome par an (Annexe 4).

Pour ce faire, le plan a dû évaluer, étudier, et tester de nombreuses options dans des domaines variés comme les technologies innovantes, la bio-informatique, la logistique, la biologie, ou encore les pratiques cliniques médicales.

Très schématiquement et de façon pratique, à l'issue d'appels d'offres, 2 laboratoires de biologie moléculaire – France Médecine Génomique ont été retenus et déployés en France. Il s'agit de SeqOIA (Paris) et AURAGEN (Lyon) qui couvrent l'ensemble du territoire national. La répartition de la prise en charge des analyses sur SeqOIA ou AURAGEN se fait en fonction de la localisation du prescripteur. Pour le CHU de Caen, comme pour la majorité des CHU du Nord et de l'Ouest, c'est la plateforme SeqOIA basée à Paris qui est la plateforme référente (Annexe 5).

Ils sont chargés d'assurer les étapes pré-analytiques (réception des prélèvements et qualification, extraction des acides nucléiques, gestion des non-conformités), analytiques (analyses génomiques et traitement bio-informatique), et post analytiques (interprétation médicale). Ils sont équipés de séquenceurs de dernière génération, d'outils d'analyses bio-informatiques et de ressources en calcul. Les données obtenues du séquençage font l'objet d'un traitement bio-informatique et d'une interprétation médicale pour tenter d'identifier les variants génomiques en lien avec la maladie du patient. Les résultats de cet examen font l'objet d'un compte rendu de biologie médicale signé par un médecin habilité par le LBM-FMG. Concernant les indications, un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé (HAS) est chargé de prioriser les pré-indications pour lesquelles les patients pourront bénéficier d'un séquençage génomique au cours de leur parcours de soins. Il s'agit de maladies, ou de groupes de maladies, pour lesquels les données disponibles indiquent que le séquençage du génome complet apporte un plus grand bénéfice aux patients que les techniques utilisées en routine dans les laboratoires de génétique. Les premières pré-indications priorisées en janvier 2019 concernaient les patients atteints de maladies rares ou de cancer. Ces pré-indications sont portées, défendues, soutenues puis gérées par les FSMR.

Les pré-indications retenues ont vocation à être évaluées par la HAS pour rendre un avis en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie. Le séquençage du génome est une technique trop récente pour disposer de données suffisantes pour effectuer cette évaluation aujourd'hui. Des données permettant l'évaluation de l'efficacité clinique et de l'utilité médico-économique de ces actes innovants devront donc être collectées pour chaque pré-indication. Les travaux du PFMG 2025 visent ainsi à valider l'entrée dans un processus de remboursement de l'indication étudiée.

De nouvelles pré-indications sont priorisées régulièrement, au fur et à mesure de la montée en charge des capacités de séquençage. A ce jour à l'issue de 2 campagnes de priorisation des pré-indications, il y a aujourd'hui 61 pré-indications (51 pré-indications concernant les maladies rares, 2 préindications de cancérologie oncogénétique et 8 préindications de cancérologie) portées par les FSMR et permettant l'accès au diagnostic génomique par les

plateformes de séquençage à très haut débit (STHD). En juin 2021, une nouvelle campagne d'extension des pré-indications a débuté.

Pour chaque pré-indication, des prérequis et des diagrammes décisionnels sont établis par les FSMR pour harmoniser les pratiques dans chaque domaine et pour chaque groupe de pathologie sur l'ensemble du territoire.

Pour la neurogénétique adulte, on retrouve (annexes 6) :

- 6 pré-indications portées par la filière BRAIN-TEAM,
 - o Leucodystrophies (annexe 6-1)
 - o Ataxies héréditaires du sujet jeune (annexe 6-2)
 - o Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeunes (annexe 6-3), y compris les syndromes parkinsoniens précoces
 - o Maladies neurodégénératives du sujet jeune (annexe 6-4)
 - o Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer (annexe 6-5)
 - o Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune (annexe 6-6)
- 2 pré-indications portées par la filière Défiscience :
 - o Malformations cérébrales (annexe 6-7)
 - o Epilepsies pharmaco-résistantes à début précoces (annexe 6-8)
- 3 pré-indications portées par la filière FILNEMUS :
 - o Maladies mitochondriales (annexe 6-9)
 - o Myopathies non étiquetées (annexe 6-10)
- 1 pré-indication portée par la filière G2M :
 - o Maladies héréditaires du métabolisme (annexe 6-11)

Une extension de la préindication « maladies neurodégénératives du sujet jeune » portant sur les démences du sujet jeune est en cours d'élaboration.

Le parcours de soins (annexe 7) est lui aussi harmonisé au niveau national pour l'ensemble des préindications. Il se compose d'une première consultation médicale d'information sur le PFMG 2025, le STHD et toutes les informations médicales, légales, pratiques et éthiques le concernant. A la suite de cette consultation, le patient donne son accord pour la présentation de son dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) – PFMG dite « d'amont » qui valide ou non le principe du STHD chez ce patient.

Elle permet aussi de définir les apparentés à prélever en cas d'approche en duo, trio ou quatuor : L'approche en duo consiste en la réalisation de 2 WES en parallèle entre le propositus et un apparenté malade ; l'approche en trio consiste en la réalisation de 3 WES en parallèle concernant le propositus et ses 2 parents et l'approche en quatuor consiste en la

réalisation de 4 WES en parallèle concernant le propositus et 3 apparentés sains ou malades selon les cas. La réalisation d'un seul WES chez le propositus est appelée WES simple (ou singleton).

Le patient (et les apparentés concernés) sont ensuite de nouveau reçus en consultation pour une nouvelle information, le recueil et la signature des consentements génétiques spécifiques au STHD. Les prélèvements sont ensuite réalisés puis acheminés jusqu'à la plateforme référente (Sequoia ou Auragen) selon une procédure édictée. Une fois les échantillons reçus et l'ensemble des processus pré-analytiques validés, le STHD est réalisé. La plateforme, via des biologistes moléculaires experts et accrédités pour chacune des pré-indications, réalisent l'interprétation clinico-biologique. A l'issue de ces discussions, un compte-rendu de biologie médicale est émis avec le/les résultat(s) de l'analyse. Une RCP – PFMG clinico-biologique dite « d'aval » est réalisée pour expliciter les résultats potentiels et avec réalisation d'un compte rendu de RCP personnalisé qui peut être remis au patient. A l'issue de cette RCP, le clinicien prescripteur revoit le patient pour lui annoncer et lui expliquer le résultat et la prise en charge ainsi que pour le conseil génétique qui en découle. Le parcours de soin est donc très bien défini, avec l'avantage d'être harmonisé sur l'ensemble du territoire mais il peut s'avérer lourd en termes d'organisation, de temps clinique et de RCP alloués à la procédure, comparé à celui passé pour réaliser un NGS ou un WES.

Concernant cette procédure, la filière BRAIN-TEAM a été particulièrement réactive et a mis en place ses RCP dès avril 2020 (notamment pour la RCP Grand-Ouest) via la plateforme de RCP Rofim.

Malheureusement et en partie compte tenu de la pandémie à SARS-Cov2, la mise en place et l'avancé du PFMG 2025 a pris du retard avec un arrêt de son déploiement pendant presque un an. Il a pu reprendre à partir de l'automne 2020.

C'est donc à partir de cet état des lieux, et en s'appuyant sur l'organisation mise en place par les 3 PNMR successifs (CRMR, FSMR de neurogénétique et notamment la filière BRAIN-TEAM), et dans le contexte de la mise en place progressive du STHD en neurogénétique via le PFMG 2025, que ce travail a été conçu et réalisé. Cette étude s'est attachée à analyser le rendement diagnostique de différentes approches de WES, de son apport dans la prise en charge mais également sur la place et l'intérêt du neurogénéticien clinicien dans cette procédure. Les classifications et les prérequis utilisés ont été ceux définis pour chaque pré-indication de neurogénétique adulte du PFMG 2025, de sorte que les dossiers analysés en WES valident tous les conditions pour pouvoir être analysés en STHD. Cette étude permet donc de faire un état des lieux sur l'apport et le rendement diagnostique du WES pour les

préindications de neurogénétique adulte et permettra, à l'avenir, de comparer de façon robuste les approches de WES et de STHD pour le diagnostic des maladies neurogénétiques de l'adulte.

II. Le WES en neurogénétique adulte

Depuis 10 ans environ, les aspects et les impacts de la génétique ont pris une ampleur indéniable dans le domaine de la santé. Il a été constaté une explosion du nombre de bases mendéliennes attachées à des tableaux cliniques avec des phénotypes neurologiques classiques ou moins classiques, que ce soit des formes familiales ou sporadiques. Pour le constater, il suffit de réaliser une recherche dans la base de donnée Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), qui retrouve plus de 2100 pathologies avec phénotypes neurologiques et avec une étiologie génétique établie et démontrée (7). Ce très fort afflux de nouvelles données génétiques pose certains problèmes aux cliniciens. En effet, la plupart des pathologies neurologiques ont été décrites au XIX^{ème} siècle sur des constatations uniquement cliniques. Les nouvelles connaissances génétiques viennent régulièrement faire rebattre les classifications jusque-là admises (8).

L'avènement des nouvelles technologies permettant un séquençage ADN rapide et peu cher, dites séquençage à haut débit (ou massif en parallèle, ou de nouvelle génération) connu sous le terme NGS, est à l'origine de cette explosion des connaissances en neurogénétique. Il semble aussi que ces technologies soient une des clefs majeures pour mieux appréhender ces nouvelles connaissances, pour les développer, mais aussi permettre d'augmenter les rendements diagnostiques des analyses génétiques qui sont réalisées désormais en pratiques courantes ; tout ceci afin de lutter et réduire de façon significative l'errance et l'impasse diagnostique (9).

Du point de vue clinique, l'application la plus importante du NGS durant ces dernières années a été le développement en pratique courante du séquençage en exome (WES). Il correspond approximativement au séquençage de 1% de l'ensemble du génome, c'est à dire à l'ensemble des exons du génome, autrement dit de l'ensemble des parties codantes du génome qui une fois transcrites et traduites sont à l'origine des protéines. C'est dans ces exons que siègent la grande majorité des mutations actuellement connues pour engendrer des pathologies génétiques (10) (11) (12) (13).

A. Du séquençage Sanger au séquençage haut débit, des progrès technologiques, économiques, scientifiques et médicaux

Frederick Sanger, qui a laissé son nom à la technique, a publié en 1977 pour la première fois une technique dite de « chain-termination » de séquençage base à base de l'ADN (14). Cette technique sera la plus utilisée pour le séquençage de l'ADN pendant plusieurs décennies et reste encore le gold-standard méthodologique dans tous les laboratoires de biologie moléculaire. C'est également la technologie principale utilisée pour le Human Genome Project (15) qui a été achevé en 2001 et qui a permis le premier séquençage complet du génome humain. Il a fallu 13 ans et 2,7 milliards de dollars pour le réaliser (16). Cette durée extrêmement longue et ce cout pharaonique sont directement dû à la technique de séquençage en Sanger qui ne permet de séquencer qu'un nombre très limité d'échantillon à fois et qui a un cout très élevé (environ 10\$ par kilobase (kb)). On comprend aisément avec ces limites, l'impossibilité de développer la médecine génomique en pratique courante. Ceci a donc stimulé les efforts pour développer des technologies de séquençage qui puissent réduire les couts et augmenter le débit de séquençage. C'est ainsi qu'un nouveau chapitre a été ouvert à partir de 2005 (17) par la mise au point du NGS par Life Sciences – Roche puis par Illumina en 2006. Au fur et à mesure des années, les technologies se sont grandement perfectionnées pour arriver aujourd'hui à des capacités de séquençage permettant de séquencer le génome humain entier en quelques heures et pour un cout inférieur à 1000\$ (environ entre 0,0001 et 0,001\$/kb). Ce cout et cette durée vont selon toute vraisemblance continuer à diminuer dans les années à venir. On comprend donc l'explosion exponentielle en 20 ans des connaissances en génétique et leur application au domaine médical : C'est la simple conséquence des capacités exponentielles de séquençage à très bas cout.

B. Principes et modalités du séquençage haut débit

Pour réaliser un NGS, la première étape consiste, après vérification de la qualité de l'ADN extrait, à la préparation des librairies qui reposent sur la production de petits fragments d'ADN, auxquels vont être liés des adaptateurs universels. Ceci va permettre d'amplifier, les petits oligonucléotides et séquencer les fragments, en fonction des nucléotides intégrés au moment de l'amplification (18) (19) (20). Pour les analyses en panel de gènes, les analyses ciblées ou le WES, une étape dite de capture est nécessaire. Elle a pour but de retenir uniquement les régions génomiques d'intérêt, ce qui permet d'évacuer les régions que l'on ne souhaite pas séquencer. Cette étape est obtenue par des méthodes d'hybridation utilisant de l'ADN ou de

l'ARN. C'est cette étape qui induit une des limites principales de la technique, car elle nécessite un taux d'hybridation haut. Or, les régions riches en bases GC sont plus complexes à hybrider car plus fortement liées (3 liaisons hydrogène VS 2 pour les bases AT). Il s'avère que les exons 1 des gènes sont classiquement des régions très riches en GC, et ainsi ces exons sont des régions qu'il est plus complexe de capturer et donc par la suite de séquencer. La couverture, définie par le nombre de bases séquencées par rapport au nombre total de bases ciblées et exprimée en %, va donc typiquement être mauvaise voire insuffisante pour les exons 1 et, au final, peut induire des faux négatifs. Le séquençage du génome entier (WGS ou *whole genome sequencing*) ne présente pas cette limitation, puisqu'il n'y a pas d'étape de capture nécessaire (étant donné que par définition il est cherché à séquencer l'ensemble de génome sans restriction). L'autre critère majeur de qualité de séquençage est la profondeur de séquençage, qui est définie par le nombre de séquençages obtenus pour une base donnée, et est notée en X. Selon l'indication et le type d'évènement mutationnel, il est possible de jouer sur ces 2 critères pour obtenir des résultats fiables. Par exemple, en génétique constitutionnelle comme l'est la neurogénétique, il va être privilégié une meilleure couverture et une moins bonne profondeur (environ 20 – 30X). *A contrario* en oncogénétique, où l'on va plus se méfier des mosaïques à taux faible, il va être privilégié une profondeur importante (100 – 120X) et une couverture moindre.

Après cette étape de séquençage, entre en jeu un nouveau temps qui est celui du traitement bio-informatique des données générées via des pipelines. Les variants représentent à cette étape l'ensemble des bases différentes de celles de la séquence de référence. Chaque variant va être annoté avec les différentes données issues de bases de données comme OMIM, HGMD, EVS, ou encore ExAC. Une fois annotés, ils sont filtrés selon des critères d'hérédité, de fréquence allélique, et leurs possibles associations avec des pathologies humaines. À l'issue de ce filtrage, les variants d'intérêt sont obtenus et seront classés, d'après des arguments clinico-biologiques et à l'aide de logiciels de prédiction *in silico* (21) selon la nomenclature de 2015 de l'American College of Medical Genetics (22) selon 5 classes : variant bénin ou de classe 1, variant probablement bénin ou de classe 2, variant de signification inconnu (VSI) ou de classe 3, variant probablement pathogène ou de classe 4 et variant pathogène ou de classe 5.

Les variants de classe 3 ou VSI présentent un défi pour l'interprétation des données de séquençage. Ils nécessitent souvent la mise en place de stratégies pour avancer vers un possible reclassement. Le seul argument d'autorité pour le reclassement d'un variant est l'exploration biologique de son effet (perte de fonction, gain de fonction, etc) et de ses conséquences sur l'ARN messager, sur la protéine finale et sur l'homéostasie cellulaire.

Toutes ces analyses sont résumées sous l'appellation « explorations fonctionnelles ». Elles demandent une expertise technique en biologie cellulaire et moléculaire, et un temps long pour obtenir des données solides et reproductibles. La plupart du temps, afin de répondre à des impératifs cliniques et de façon, malgré tout, assez certaine, il est réalisé une combinaison de stratégies pour récolter le maximum d'argument en faveur ou en défaveur de l'implication du variant. Une des possibilités est la réalisation d'une ségrégation parentale afin de définir le caractère hérité ou *de novo* de cette variation ou pour confirmer le caractère bi allélique d'un statut hétérozygote composite. Ces informations sont à confronter avec le statut atteint ou indemne des parents ou des apparentés. Cette stratégie est importante mais peut être mise en défaut lorsqu'il existe une incertitude ou une mauvaise caractérisation phénotypique des apparentés. En neurogénétique adulte, un cas de figure courant est l'inaccessibilité des parents ou des apparentés, souvent décédés ou grabataires. Une autre possibilité est la réalisation d'une ségrégation familiale étendue afin de connaître la ségrégation du variant candidat avec les atteints et non avec les indemnes dans la famille, mais il faut la encore une bonne caractérisation phénotypique des apparentés. Une autre option est de réaliser des explorations cliniques et paracliniques (Imagerie par résonance magnétique (IRM), électroneuromyogramme ENMG, dosages sanguins) pour concentrer des arguments en faveur ou en défaveur du variant selon les connaissances déjà à disposition (23) (9) (24) (25) (26) (27).

En cas d'identification de variants d'intérêts dans des gènes non connus en pathologie humaine, il existe des dispositifs tel que Gene Matcher (28). Ils permettent, de façon internationale, de colliger les observations clinico-biologiques des différentes équipes ayant trouvé un variant d'intérêt dans de tels gènes. Ils permettent aussi de mettre les équipes en relation entre elles, tant au niveau médical pour pouvoir constituer des cohortes qu'au niveau de la recherche pour pouvoir avancer sur la compréhension plus fondamentale d'une possible pathogénicité (22).

Enfin, comme toute approche pangénomique, il existe un risque non négligeable, estimé entre 1 à 5% (13) (12) (29), d'obtention de données incidentales. Il s'agit de l'identification d'un variant pathogène dans des gènes sans aucun rapport avec l'indication du WES, comme par exemple l'identification de variant pathogène dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* causant des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. Ce risque est expliqué en amont, avant signature du consentement du patient. Dans le même temps, il est défini au cas par cas une attitude face à ces données secondaires. Des recommandations ont également été émises par l'American College of Medical Genetics (30).

C. Le séquençage haut débit en neurogénétique adulte

Le NGS en neurogénétique trouve 2 grandes applications : Les analyses en panels de gènes et le WES.

Les panels de gènes en neurogénétique adulte sont très nombreux et couvrent la plupart des groupes de pathologies. Ils correspondent au séquençage d'un certains de nombres de gènes dont les mutations sont connues ou suspectées d'être impliquées dans une pathologie ou un groupe de pathologies. On peut citer par exemple le panel leucodystrophie du CHU Robert Debré à Paris, le panel paraparésie spastique du CHU de la Pitié-Salpêtrière à Paris, le panel Charcot-Marie-Tooth (CMT) du CHU d'Angers, ou encore le panel leucoencéphalopathies vasculaire de l'adulte du CERVCO à l'hôpital Saint-Louis à Paris.

Pour la plupart de ces panels, le rendement diagnostique approche les 20 à 25% (31). Ces dernières années, il est constaté un enrichissement progressif de ces panels, à mesure des nouvelles identifications de gènes, amenant à la réalisation de plusieurs centaines de gènes pour chaque panel. Cette tendance, ayant pour but de rendre les panels le plus exhaustif possible, a engendré des délais de réalisation et d'interprétation très importants, pouvant dépasser 1 voire 2 ans pour certains.

Dans ce contexte, il a été de plus en plus discuté de la place du WES en neurogénétique, permettant de couvrir l'ensemble des gènes, avec un cout assez similaire à la réalisation d'un panel (32).

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'utilité du WES dans de grandes cohortes de patients, y compris en neurogénétique adulte et pédiatrique (33) (34). Ces travaux ont démontré de façon globale la particulière efficacité de rendement diagnostique pour des patients avec des pathologies neurologiques. Ce taux varie beaucoup en fonction des études mais a été globalement estimé aux alentours de 29% (23) (32) (35) .

Le WES apporte l'avantage de pouvoir proposer une analyse assez exhaustive devant des présentations cliniques complexes ou ne pouvant pas être réduit à une seule pathologie, comme on peut le voir couramment en neurologie. Il permet aussi d'identifier des variants dans des gènes qui n'auraient très probablement pas été testés en analyses ciblés devant le tableau clinique (36) (37).

Plusieurs études ont essayé de définir des rendements diagnostiques en fonction de l'indication ou de la présentation neurologique. Les cohortes dans le domaine ont des effectifs assez faibles dans l'ensemble, hormis pour les épilepsies. Elles présentent des phénotypes assez hétérogènes (32) et ont des taux de positivité entre 20 et 40% en moyenne (38). Ces rendements sont globalement bons et supérieurs à ceux retrouvés dans le domaine des

affections neurodéveloppementales, comme les déficiences intellectuelles, ou les troubles du spectre autistique.

L'approche par le WES permet aussi l'identification de nouveaux gènes candidats.

Le WES en neurogénétique adulte présente également quelques limites spécifiques, avec au premier plan son incapacité à identifier les expansions de triplets et notamment les expansions de triplets CAG. Ce mécanisme est en cause dans de nombreuses pathologies neurogénétiques regroupées sous le nom des pathologies à polyglutamine, comme la maladie de Huntington, les ataxies spinocérébelleuses (SCA) 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 (39) (40), l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) (41), ou encore la maladie de Kennedy (42). Il est particulièrement important de les identifier car il s'agit de mutations dites « dynamiques », c'est-à-dire qu'elles peuvent donner lieu à des phénomènes d'expansions de triplets au fur et à mesure des générations et entraîner un phénomène d'anticipation (correspondant à un âge des premiers symptômes de plus en plus faible au fur et à mesure des générations). D'autres pathologies présentent d'autres types d'expansions de triplets comme la maladie de Friedreich (43), le CANVAS (44) ou encore la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou la démence frontotemporale (DFT) dans le gène *C9ORF72* (45). Il faut donc, en fonction du contexte clinique, pouvoir évoquer ce type de mécanisme mutationnel qui nécessite de poursuivre les explorations de biologie moléculaire avec une polymérase chain reaction (PCR) fluorescente ou digitale malgré une WES négatif.

L'utilisation du WES en neurogénétique pose plusieurs questions et problématiques. L'impact de la stratégie de WES décidé initialement sur le rendement diagnostique a été très peu étudié. Aucune étude ne s'est vraiment attachée à analyser l'apport et l'impact en neurogénétique adulte des approches en duo, en trio ou en quatuor par rapport à l'approche simplex. Ces approches pourraient permettre de réaliser un filtrage des variants beaucoup plus sensible en fonction de la présentation familiale et donc d'augmenter le rendement diagnostique initial, sans avoir la nécessité d'un recours à une étude de ségrégation parentale.

Également, il n'existe actuellement aucune étude ayant raisonné sur les bases des recommandations pré-STHD et des récentes homogénéisations des pré-indications issues de BRAIN-TEAM dans le cadre du PFMG 2025.

Enfin, aucune étude ne s'est encore intéressée à évaluer la durée de prise en charge que constitue l'approche en WES, ni à l'apport et la place du neurogénéticien clinicien dans celle-ci.

Devant ces différents points qui restent en suspens et afin d'essayer d'y répondre, ce travail porte sur l'analyse de 73 WES de neurogénétique adulte, réalisés entre 2016 et 2021 dans le CRMR Neurogénétiques du CHU d'Angers. Il a été analysé leurs rendements diagnostiques,

notamment fonctions des différentes préindications de neurogénétique du PFMG 2025, mais également entre autres l'apport des différentes stratégies (simplex, duo, trio, quatuor). Il a aussi été analysé la durée de ces procédures, entre le moment où l'approche par WES est retenue et son rendu de résultat. Enfin, l'apport de la présence d'un neurogénéticien clinicien à temps plein dans un service de neurologie adulte, en termes de prise en charge pour le patient, a été évalué.

Matériel et Méthode

I. Cohorte et patients

Cette étude a été réalisée au sein de centre de référence des maladies neurogénétiques du CHU d'Angers (France), dans le service de Neurologie adulte du professeur Verny. Elle s'étend du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} juillet 2021. Deux méthodes de recrutement ont été réalisés (Figure 1).

La première méthode, rétrospective, concerne les patients adressés dans le CRMR entre le 1^{er} janvier 2016 et le 1^{er} novembre 2020 pour bilan étiologique d'une maladie neurologique d'allure progressive et ayant bénéficié d'un WES à visée diagnostique. Dans un premier temps et pour ne méconnaître aucun patient, nous avons colligé et analysé l'ensemble des comptes rendus des 543 WES effectués entre le 1^{er} janvier 2016 et le 1^{er} novembre 2020 dans et/ou à partir des laboratoires de biologie moléculaire, de biochimie et de cytogénétique moléculaire du CHU d'Angers. A partir de ces comptes rendus, nous avons retenu l'ensemble des WES réalisés chez des adultes de 16 ans ou plus à la date de début de technique du WES. L'autre critère de sélection d'un WES à partir du compte rendu était la présence d'au moins un élément clinique, paraclinique, radiologique ou électrophysiologique en faveur d'une atteinte neurologique, quelle qu'elle soit. A l'issue de cette sélection, 124 dossiers répondant à ces critères ont été retenus. Dans un deuxième temps, les 124 dossiers médicaux informatisés et papiers correspondant aux 124 patients ont été consulté avec un recueil de l'histoire de la maladie, des éléments anamnestiques, et des éléments cliniques. Les patients devaient avoir été examinés au moins une fois par un médecin neurologue ou neurogénéticien du CRMR Neurogénétique du CHU d'Angers. Les imageries et autres éléments paracliniques ont également été visualisés pour chaque dossier. A partir de ces données nous avons retenu uniquement les dossiers de patients présentant au premier plan une atteinte neurologique d'allure neurodégénérative, et exclu les présentations d'allure neurodéveloppementale. Les patients avec, comme présentation initiale, une déficience intellectuelle isolée n'ont pas été inclus. Les dossiers des patients présentant des éléments malformatifs ont reçu une particulière attention et n'ont pas été inclus pour la plupart ; n'ont été retenus que ceux qui présentaient des éléments cliniques, paracliniques, radiologiques ou électrophysiologiques clairs en faveur d'un processus neurodégénératif associé. L'âge de début des symptômes et les retards des acquisitions motrices non pas été retenus comme critères de non inclusion comme dans d'autres études (38) pour ne pas méconnaître des pathologies neurodégénératives d'expression précoce. Seuls les patients index (autrement dénommé

propositus) ont été inclus et l'ensemble des apparentés pour lesquels ou à partir desquels un diagnostic a pu être posé ont été exclus afin de ne pas fausser le rendement diagnostique. A l'issue de cette démarche, 72 patients ont été inclus puis 10 exclus, ne remplissant pas les critères suffisants pour évoquer une maladie neurodégénérative. Au final, avec cette approche, nous avons retenu 62 patients concernant la période du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} novembre 2020.

La deuxième méthode, prospective, concerne les patients adressés dans le CRMR entre le 2 novembre 2020 et le 1^{er} juillet 2021 pour bilan étiologique d'une maladie neurologique d'allure progressive et pouvant être candidat à un WES à visée diagnostique. Les dossiers ont alors été sélectionnés sur les mêmes critères que ceux de la première méthode, et ont été inclus lors de la validation de l'indication du WES lors de leur présentation en RCP neurogénétique. Les patients qui ont refusé la réalisation du WES ou qui n'ont pas pu être vu en consultation de signature des consentements et de prélèvement avant le 1^{er} juillet ont ensuite été exclus. Nous avons également exclu les patients pour lesquels les résultats du WES n'ont pas été disponibles avant le 2 août 2021. Une nouvelle fois, seuls les patients index ont été inclus et l'ensemble des apparentés pour lesquels ou à partir desquels un diagnostic a pu être posé ont été exclus afin de ne pas fausser le rendement diagnostique. A l'issue de cette démarche, nous avons inclus 12 patients puis exclu 1 patient pour lequel les résultats du WES n'étaient disponibles le 2 août 2021. Au final, avec cette méthode, nous avons retenu 11 patients concernant la période du 2 novembre 2020 au 1^{er} juillet 2021.

Au total, cette étude porte donc sur 73 patients ayant eu un WES.

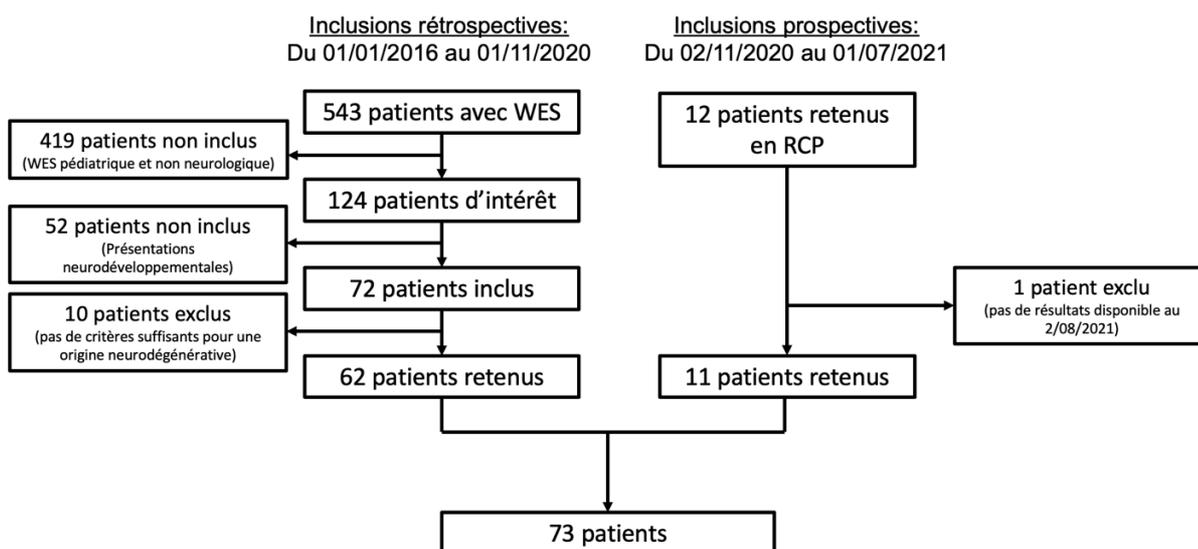


Figure 1 : Diagramme de flux illustrant le processus de sélection des patients de l'étude

Pour chaque patient, une fois l'indication du WES validée en RCP neurogénétique du CHU d'Angers, il a été organisé une consultation avec le propositus et les apparentés concernés s'il s'agissait d'une approche en duo, trio, ou quatuor. Durant cette consultation, l'intérêt, les limites, les modalités de cette analyse génétique en exome leur a été expliqué par un neurologue ou un neurogénéticien du CRMR neurogénétique. Il leur a également été décrit et expliqué le cadre légal et leur obligation d'information aux apparentés à risque si une anomalie génétique causale était mise en évidence à l'issue de la procédure. Une fois ces explications données et comprises, il leur a été demandé de reformuler ces différents points pour s'assurer de leur parfaite compréhension. De plus, le clinicien s'est aussi assuré de l'absence de contrainte physique ou morale du propositus par un tiers. Les consentements de génétiques ont ensuite été lus et expliqués au patient. Ils ont été remplis puis signés entièrement, avec une attention particulière sur l'accord pour l'utilisation de façon anonyme du matériel génétique et des données issues du séquençage dans le cadre de protocole de recherche. L'ensemble des informations a également été donné aux patients mineurs, ou sous tutelle, accompagnés de leurs représentants légaux. Il a toujours été recherché leur accord oral. Les concernant, les consentements ont été signés par leurs représentants légaux (ensemble des dépositaires de l'autorité parentales ou tuteurs), comme le prévoit la loi par l'article R. 1131-1 à 5 du code de la santé publique (46). Un exemplaire original est conservé dans chaque dossier et est consultable à tout moment. A l'issue de la procédure, et une fois le compte-rendu moléculaire du WES édité, une nouvelle consultation dite de rendu de résultats est organisée avec le patient, les mêmes signataires des consentements et avec le clinicien prescripteur de l'analyse pour expliquer le résultat du WES ; les conséquences sur la prise en charge et le suivi médical et paramédical ; le mode de transmission le cas échéant ; les éventuelles autres analyses génétiques ou non génétiques à envisager ; et pour organiser la transmission de l'information à la parentèle.

II. Données et critères colligés

A partir des dossiers des patients, nous avons colligé dans des tableurs, à l'aide du logiciel Microsoft Excel pour Mac V16.51, les données cliniques et paracliniques de chacun des 73 patients

Dans une première partie dite « épidémiologique », nous avons noté l'année de réalisation du WES, le sexe, l'âge à la réalisation du WES, l'indication retenue par la RCP d'amont pour la réalisation du WES, son approche et, le cas échéant, avec quel apparenté il a été réalisé. Le type d'approche choisie est défini lors de la RCP neurogénétique d'amont pour chaque patient en fonction de sa présentation, de son histoire familiale et de ses apparentés disponibles ou

non. Il y a eu 4 types d'approche possible : en simplex (ou singleton) c'est-à-dire la réalisation du WES uniquement chez le propositus ; en duo c'est-à-dire la réalisation du WES chez le propositus et chez un apparenté également atteint, dans l'idéal le plus éloigné possible en terme de nœud de génération ; en trio c'est-à-dire la réalisation du WES chez le propositus et chez 2 apparentés, soit chez les 2 parents dans l'idéal pour les transmissions d'allure autosomique récessive ou pour les mutations *de novo*, soit chez 2 apparentés également atteints dans l'idéal le plus éloigné possible en terme de nœud de génération pour les transmissions d'allure autosomique dominante ; ou en quatuor c'est-à-dire la réalisation du WES chez le propositus et chez 3 apparentés choisis au cas par cas.

Les patients ont ensuite été classés selon leurs présentations neurologiques cliniques et paracliniques, en 10 sous-groupes. Ces sous-groupes ont été établis selon les pré-indications de STHD du PFMG 2025 des FSMR neurogénétiques et sans avoir consulté les résultats des WES au préalable pour les inclusions rétrospectives. Ces 10 sous-groupes sont les suivants : Épilepsie syndromique, Neuropathie périphérique, Dystonie et mouvements anormaux, Leucodystrophie, Maladie neurodégénérative avant 55 ans (patients présentant au moins deux atteintes cliniques neurodégénératives associées avant l'âge de 55 ans et tableaux complexes phénotypiquement), Ataxie spinocérébelleuse (SCA), Paraparésie spastique, Atteinte neurosensorielle, Myopathie et Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer (NBIA).

Dans une deuxième partie dite « clinique », nous avons colligé, pour chaque sous-groupe, des données cliniques avec les différents symptômes neurologiques possibles et variants selon les spécificités et les particularités de chaque sous-groupe.

Pour le sous-groupe « épilepsie syndromique », il a été noté pour chaque patient la présence ou non d'absences, de crises tonico-cloniques, de crises partielles ou de crises généralisées, d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'une neuropathie périphérique, d'un syndrome extrapyramidal ou dystonique, d'une DOPA-sensibilité, d'une déficience intellectuelle associée, d'une stagnation ou d'une régression des acquisitions, et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « neuropathie périphérique », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'une atteinte des membres supérieurs, d'une atteinte des membres inférieurs, d'une atteinte motrice, d'une atteinte sensitive, de pieds creux, d'orteils en griffes, d'histoire d'entorses dans l'enfance, de difficultés à l'activité sportive et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « dystonie et mouvements anormaux », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'un

syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, de l'essai d'un traitement d'épreuve par L-DOPA et son efficacité, d'une forme généralisée, de troubles cognitifs, et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « leucodystrophie », il a été noté pour chaque patient la présence ou non d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, de migraine, de troubles cognitifs, d'antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), de troubles psychiatriques associés et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, d'une épilepsie, de troubles cognitifs, de troubles psychiatriques associés et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « SCA », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome pyramidal, d'une paraparésie spastique associée, d'un syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, de troubles cognitifs, et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « paraparésie spastique », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome cérébelleux associé, d'un syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, d'une épilepsie, de troubles cognitifs, d'une acquisition de la marche, et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « atteinte neurosensorielle », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome parkinsonien, d'une neuropathie périphérique, d'une épilepsie, de troubles cognitifs, d'une leucopathie, et de l'âge aux premiers symptômes.

Pour le sous-groupe « myopathie », il a été noté pour chaque patient la présence ou l'absence d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome pyramidal, de troubles cognitifs, d'une leucopathie, d'une atteinte des membres supérieurs, d'une atteinte des membres inférieurs et de l'âge aux premiers symptômes.

Aucun patient n'a été inclus dans le sous-groupe « NBIA », aucune donnée clinique n'a donc été collectée.

Pour chaque sous-groupe il a été recherché l'existence ou non d'antécédents familiaux et le mode de transmission évoqué à partir de l'établissement d'un arbre généalogique (autosomique dominant, autosomique récessif, maternelle, liée à l'X, complexe non mendélienne ou sporadique)

Dans une troisième partie dite « paraclinique », nous avons colligé des données paracliniques, radiologiques, électrophysiologiques et biologiques notamment métaboliques pour chaque patient.

Pour les données paracliniques, il a été noté la réalisation et les résultats d'IRM cérébrales et médullaires et spectroIRM, d'électroencéphalogramme (EEG), d'ENMG, d'examen ophtalmologique, d'examen audiométrique, de sudoscan et les données biologiques. Concernant ces dernières, il a été noté la réalisation et les résultats de l'alphafoetoprotéine, de la ponction lombaire, du bilan auto-immun, du bilan viral et infectieux, du bilan thyroïdien, du bilan tumoral et paranéoplasique, du bilan carenciel et vitaminique, du bilan du cuivre, de recherche d'acanthocytes, des CPK, et de la biopsie musculaire si réalisés. Pour le bilan métabolique il a été noté la réalisation et les résultats du dosage des hydrolases lysosomales, de l'acide phytanique et pristanique, des acides gras à très longue chaîne, du cholestanol, du lysoSM509, des chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires et des chromatographies des acides organiques urinaires, de la carnitine libre et totale, du profil des acylcarnitines, de la lactacidémie et de la pyruvatémie, du cycle redox, et de l'étude de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Dans une quatrième partie dite d' « explorations génétiques », il a été noté l'ensemble des analyses génétiques précédemment réalisées, qu'il s'agisse d'analyses ciblées, de recherche d'expansion de triplets, de SNP-array, de panel de gènes, ou d'analyse de l'ADN mitochondrial.

Dans une cinquième partie dite de « parcours de prise en charge », il a été relevé pour chaque patient la date de la RCP neurogénétique ayant validée l'indication à la réalisation du WES (relevée sur le compte rendu de RCP édité pour chaque patient et pour chaque RCP à laquelle son dossier est présenté), la date de début de technique du WES, la date d'émission du compte rendu moléculaire final signé d'un biologiste moléculaire agréé et la date de consultation de rendu de résultat. Il a ensuite été calculé pour chaque patient la durée en jour entre chaque étape et la durée totale de la démarche du WES.

Dans une sixième et dernière partie dite de « résultats et conclusions », nous avons recueilli pour chaque patient le résultat du WES avant réalisation d'analyses complémentaires comme des analyses de ségrégations familiales. Ces résultats ont été considérés comme :

- « positifs » en cas d'identification d'un variant de classe 4 ou 5 en rapport avec une partie ou l'ensemble du tableau clinique

- « négatif » en cas d'absence d'identification de variant ou en cas d'identification de variant sans rapport avec le tableau neurologique, en l'état actuel des connaissances
- « gène/variant candidat » en cas d'identification d'un variant de classe 3 (VSI) dans un gène connu en pathologie humaine et possiblement en rapport avec le phénotype ou dans une gène non connu en pathologie humaine.

Il a bien sûr été noté le gène, le ou les variants retenus, leur confirmation en Sanger et leur ségrégation si elle a été obtenue d'emblée (approche en duo, trio et quatuor). Ces mêmes données ont ensuite été recollectées de la même manière après la réalisation de la ségrégation familiale pour les WES simplex pour lesquels le résultat initial était « gène/variant candidat ». Enfin, il a été noté la conclusion finale du WES, avec le diagnostic posé pour les WES « positif » et les suites à donner aux explorations génétiques en cas de WES « négatif ».

III. Séquençage en exome

Les WES ont été réalisés à partir d'ADN génomique extrait de leucocytes de chaque patient, et dans le cas des approches en duo, trio et quatuor de leurs apparentés. Les régions exoniques et les régions flancantes, d'épissages et les jonctions exons-introns, ont été capturées en utilisant le Kit Twist Human Core Exome (Twist Bioscience, San Francisco, CA, USA). Le séquençage massif en parallèle (NextGen) a été réalisé sur un séquenceur HiSeq4000 system (Illumina, San Diego, CA, USA) avec une lecture appariée (*paired-end reads*) de fragments de 100 paires de bases ou plus. Les *reads* ont été alignés sur le génome humain de référence GRCh38 en utilisant l'outil d'alignement Burrows-Wheeler Aligner (BWA). Les séquences et les variants obtenus ont été analysés par un outil d'analyse développé sur mesure. La couverture moyenne est de 70X (99.5% > 25X). Le module Ensembl's VEP (Variant Effect Predictor, release 92) a été utilisé pour annoter les variants. Les technologies additionnelles de séquençage et les protocoles d'interprétations des variants utilisés ont été précédemment décrits en 2015 par Colin et al. (47). L'analyse des données du séquençage en exome annote les variants selon leurs fréquences alléliques (*minor allele frequency* [MAF] $\leq 0.1\%$) dans des bases de données populationnelles (gnomAD, EVS and 1000 genomes), selon leurs présences dans les bases de données de variants d'intérêts (ClinVar, Human Gene Mutation Database), selon l'impact prédit sur la séquence codante, selon le mode d'hérédité, et selon la compatibilité avec la description clinique attachée au variant ou au gène dans OMIM s'il est disponible et cherché manuellement via Pubmed.

Les WES ont été interprétés selon différentes stratégies en fonction des approches simplex, duo, trio ou quatuor et selon la possibilité de réaliser une ségrégation parentale.

Le filtrage des variant a été fait pour les variants *de novo* de type faux sens, non-sens et délétions en phase avec des critères répondant à moins de 5 occurrences sur GnomAD, une fraction allélique supérieure à 25% et après vérification de la cartographie d'alignement binaire ou *binary alignment map* (BAM) via le logiciel IGV.

Pour les variants récessifs de type faux sens, non-sens et délétions en phase, le filtrage a été fait avec des critères répondant à moins de 3 occurrences sur GnomAD, une fréquence des hétérozygotes en population générale inférieure ou égale à 1/1000.

Pour les variants hétérozygotes composites de type faux sens, non-sens et délétions en phase, le filtrage a été fait avec des critères répondant à moins de 3 occurrences sur GnomAD, une fréquence des hétérozygotes en population générale inférieure ou égale à 1/1000. Si le gène n'est pas connu en pathologie, il faut au moins un des 2 variants avec un effet évalué comme très fort.

Il a également été utilisé des panels virtuels actualisés avec Panelapp 1% voire 2% en fonctions des indications.

Une relecture spécifique au cas par cas a été faite pour les disomies, les variants synonymes et les variants *low confidence*.

La plupart des variants rendus en WES ont été validés indépendamment par une seconde technique ciblée (Sanger). Les ségrégations familiales réalisées après réalisation d'un WES simple ont été également recherchées par Sanger, pour une partie dans le laboratoire de biologie moléculaire du CHU d'Angers et pour une autre aux laboratoires UMR CNRS 6015 et INSERM U1083, équipe MitoLab, Unité MitoVasc de l'université d'Angers.

A l'issue de cette démarche et après discussion clinico-biologique, un compte rendu moléculaire final signé par un biologiste moléculaire agréé a été émis, permettant au clinicien de poursuivre la prise en charge et d'effectuer un rendu de résultat au patient, en consultation.

IV. Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec Microsoft Excel (Microsoft Corporation) et le logiciel statistique SPSS (version 23.0 ; IBM SPSS Statistics for Windows) et par le site internet « BiostaTGV ». Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne, et de dispersion (écart-type, minimum – maximum), les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences et pourcentages. La normalité des variables a été testée. La comparaison des variables continues a été réalisée l'aide de test t de Student, la

comparaison des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test de Chi² ou du test exact de Fisher.

Pour toutes les analyses statistiques, le seuil de P <0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

I. Résultats généraux de la cohorte

A. Caractéristiques des patients de la cohorte

Du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} juillet 2021, 73 patients ayant chacun eu un WES ont été inclus. Durant ces 5 années et demi, 1 patient dont le WES a été réalisé en 2016 a été inclus (1,37%), ainsi que 5 en 2017 (6,85%), 24 en 2018 (32,88%), 17 en 2019 (23,29%), 19 en 2020 (26,03%) et 7 en 2021 (9,59%). Parmi les 73 patients inclus, il y avait 32 hommes (43,84%) et 41 femmes (56,16%) (Figure 2).

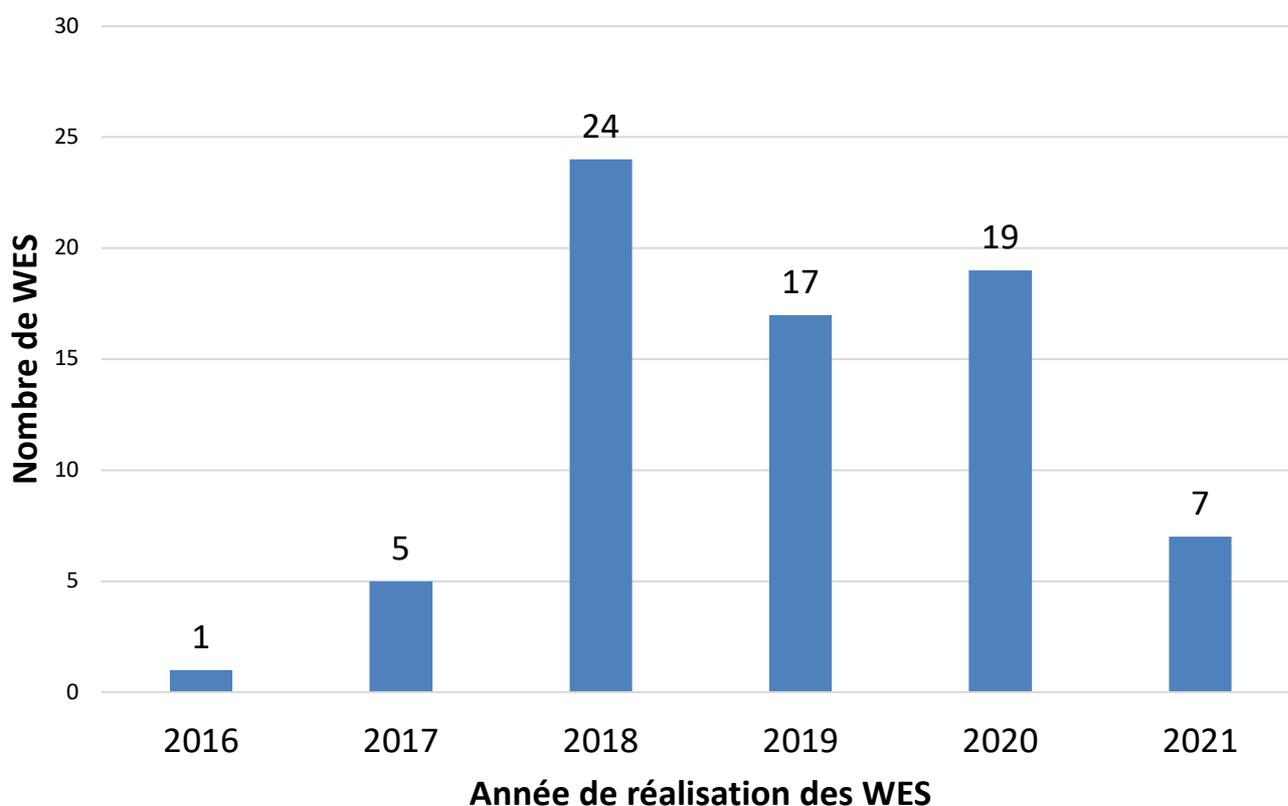


Figure 2 : Évolution du nombre de WES de 2016 à 2021

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 19,73 ans avec un âge médian de 15 ans. Les symptômes apparus les plus précocement sont des symptômes présents dès la petite enfance alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie a été de 65 ans. Les hommes avaient une moyenne d'âge à la réalisation du WES de 40,72 ans, avec un âge médian de 40,5 ans. Pour les femmes, elles avaient une moyenne d'âge de 43,27 ans, avec un âge médian de 40 ans.

La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 42,15 ans avec un âge médian de 40 ans, le plus jeune patient à avoir eu un WES dans notre cohorte avait 17 ans et le plus âgé avait

80 ans. Sur les 73 propositus, 42 (57,53%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux et 31 (42,47%) avaient des antécédents familiaux. Parmi ces derniers 19(26,03%) présentaient des antécédents familiaux pouvant faire évoquer une transmission autosomique dominante (AD), 10 (13,70%) pouvant faire évoquer une transmission autosomique récessive (AR) et 2 (2,74%) pouvant faire évoquer une transmission d'allure maternelle. Aucun arbre ne laissait penser à une transmission liée à l'X (XLR) (Figure 3).

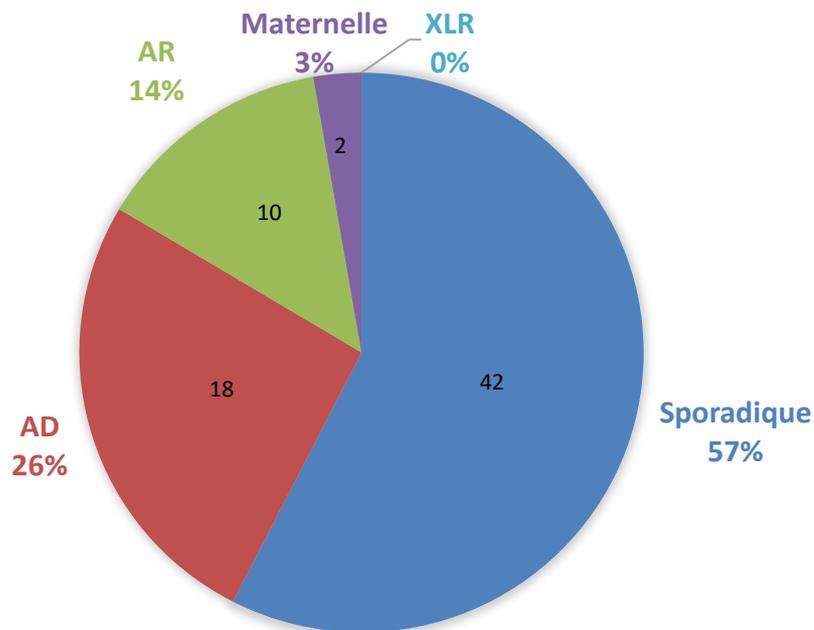


Figure 3 : Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents familiaux

La répartition dans les sous-groupes phénotypiques selon les pré-indications pour le STHD des FSMR dans le cadre du PFMG 2025 s'est faite comme suit : 5 (6,85%) patients dans le groupe « épilepsie syndromique », 5 (6,85%) patients dans le groupe « neuropathie périphérique », 5 (6,85%) patients dans le groupe « dystonie et mouvements anormaux », 6 (8,22%) patients dans le groupe « leucodystrophie », 14 (19,18%) patients dans le groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans », 29 (39,73%) patients dans le groupe « SCA », 4 (5,48%) patients dans le groupe « paraparésie spastique », 4 (5,48%) patients dans le groupe « atteinte neurosensorielle », 1 (1,37%) patient dans le groupe « myopathie » et aucun patient dans le groupe « NBIA » (Figure 4).

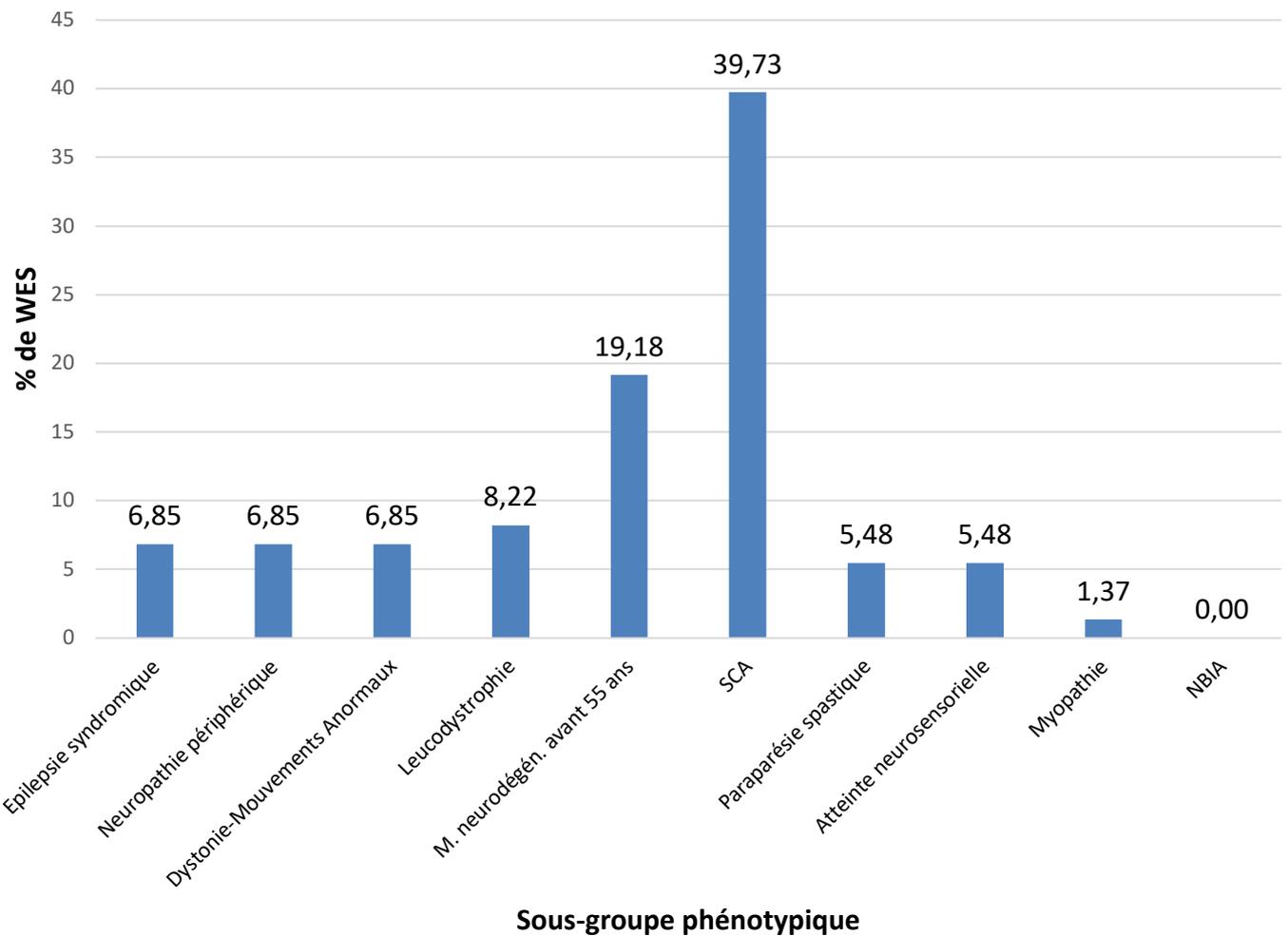


Figure 4 : Proportion des WES selon les sous-groupes phénotypiques

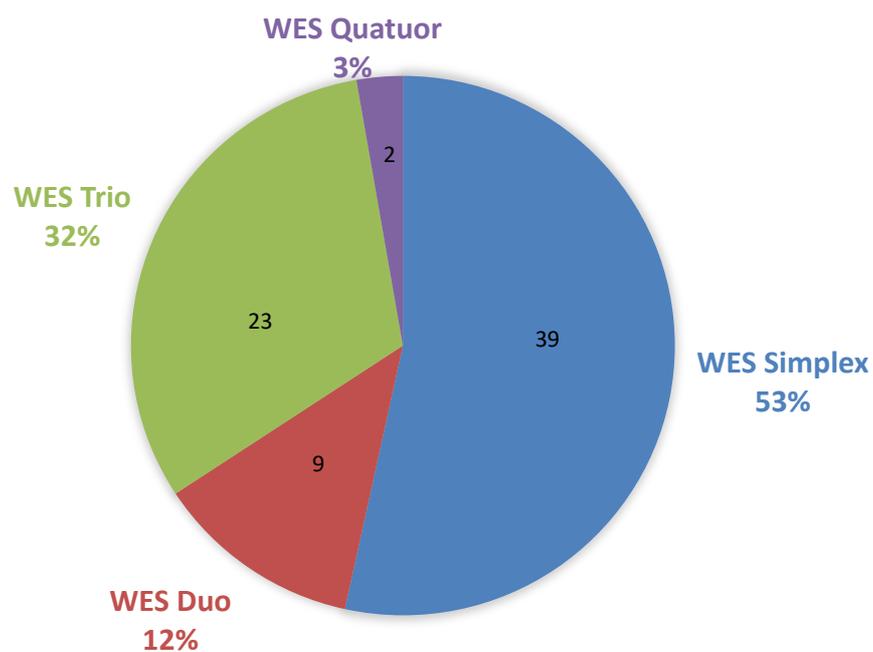


Figure 5 : Proportion de WES selon l'approche utilisée

B. Caractéristique des WES

Sur les 73 patients inclus, 39 (53,42%) ont eu un WES simple (ou singleton). Les 34 (46,58%) autres patients ont eu des approches en duo 9/73 (12,33%), en trio 23/73 (31,51%) ou en quatuor 2/73 (2,74%) (Figure 5).

Concernant les analyses génétiques réalisées en amont de la réalisation du WES, 29 (39,73%) ont eu un ou plusieurs panels de gènes guidés par la présentation clinique, 50 (68,49%) ont eu la réalisation d'analyses ciblées d'un ou plusieurs gènes guidés par la présentation clinique ou une ou plusieurs recherches d'expansion de triplets (les SCA à polyglutamine, DRPLA, maladie de Friedreich, *FMR1* et recherche de prémutation) et 29 (39,73%) ont eu une analyse de l'ADN mitochondrial (analyse de l'ADN mitochondrial uniquement ou panel des gènes mitochondriaux et des gènes nucléaires à destinée mitochondriale). Il a été réalisé une SNP-array chez 27 (36,99%) patients dans la cohorte. Seul 6 patients (8,22%) ont eu une approche par WES d'emblée c'est-à-dire la réalisation du WES en première intention, sans avoir réalisé aucune autre analyse génétique au préalable.

C. Rendement diagnostique

Sur les 73 WES réalisés, le rendement diagnostique après la première analyse correspondant au nombre de WES avec un résultat d'emblée positif était de 19 (26,03%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat (classe 3) était de 26/73 (35,62%). Le nombre de WES d'emblée négatif, n'identifiant donc aucun variant d'intérêt était de 28/73 (38,36%) (Figure 6).

Concernant les VSI, des analyses complémentaires visant à déterminer leur pathogénicité ou le caractère bénin ont été réalisées. Ces analyses sont des analyses de ségrégation parentale ou familiale, la réalisation d'examens cliniques ou paracliniques (électroneuromyogramme, imagerie, biologie), des analyses exhaustives de la littérature médicale et scientifique sur les variants et les gènes en question, et la prise d'avis de spécialistes français et internationaux. Il a ensuite été mené une réflexion et des discussions clinico-biologiques en RCP. Ceci a pu permettre de reclasser 17 (65,38%) des 26 VSI de ce groupe « variant/gène candidat » ; 12/26 (46,15%) dans le groupe « positif » (variants de classe 4 ou 5) et 5/26 (19,23%) dans le groupe « négatif », (classe 1 ou 2). Au final et donc après ségrégation et analyses des VSI, on obtient pour notre cohorte un rendement diagnostique, c'est-à-dire un WES « positif » de 42,47% (31/73). Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » avec un variant de classe 3 était dans notre cohorte de 9/73 soit 12,33%. Il s'agit de variants qui, en l'état des

connaissances scientifiques et médicales actuelles et pour lesquels une ségrégation n'a pas pu être obtenue, non pas pu être reclassés. Enfin le nombre de WES dit « négatif », donc non contributif à la démarche diagnostique après analyses complémentaires, est dans notre cohorte de 45,21% (33/73) (Figure 6).

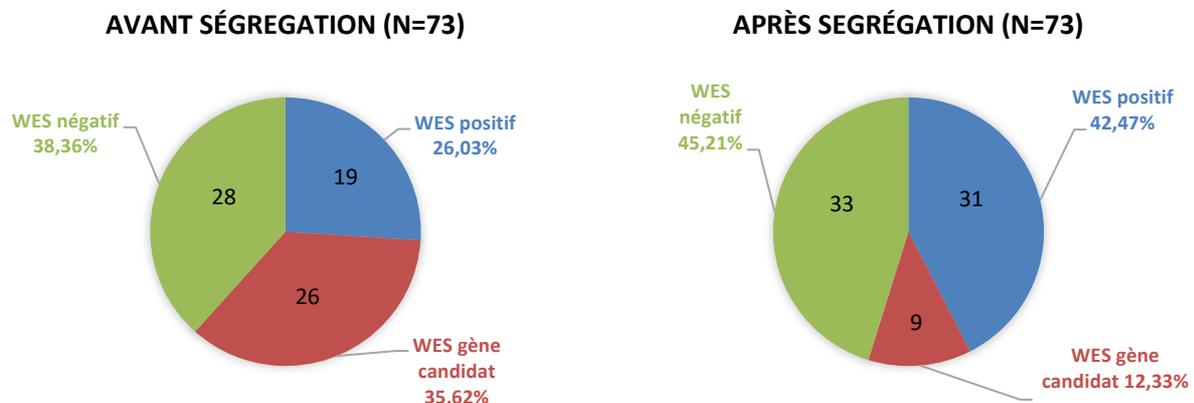


Figure 6 : Résultats généraux des WES avant et après ségrégation

Sur les 31 WES « positifs », il a été identifié 30 gènes différents, 1 seul gène, *CACNA1A*, ayant été retrouvé à 2 reprises (Tableau 1). Sur ces 31 WES « positifs », des antécédents familiaux sont retrouvés chez 10/31 patients (32,26%) alors que 21/31 (67,74%) n'en avaient pas.

Pour les 9 WES « variant/gène candidat », on retrouve 3/9 (33,33%) patients avaient des antécédents familiaux et 6/9 (66,67%) n'en avaient pas. Enfin pour les 33 WES « négatif », on retrouve 15/33 (45,45%) patients avec antécédents familiaux et 18/33 (54,55%) qui n'en avaient pas.

Parmi les WES positifs après ségrégation, on retrouve :

- 15/31 (48,39%) patients atteints d'une pathologie autosomique récessive ; 13/31 (41,94%) patients hétérozygotes composites et 2/31 (6,45%) patients homozygotes. Pour ces 15 patients, on retrouve 22 variants faux sens, 2 variants non-sens, 3 variants frameshift, et 3 variants d'épissage ou intronique profond.
- 10/31 (32,26%) patients ayant un variant de novo, avec 6 variants faux sens, 2 variants non-sens, 2 variants frameshift et aucun variant d'épissage ou intronique profond.
- 4/31 (12,90%) patients hétérozygotes c'est-à-dire ayant une pathologie autosomique dominante. Pour ces patients, les 4 variants sont des faux sans.
- Il a également été identifié 1/31 (3,23%) patient avec une mutation hémizygotique, c'est-à-dire ayant une pathologie liée à l'X. Ce variant était un variant faux sens.

- Enfin pour 1/31 (3,23%), la ségrégation n'a pas pu être déterminée, il s'agissait aussi d'un variant faux sens.

Au total dans cette cohorte, il a donc été retrouvé 46 variants probablement pathogènes ou pathogènes, avec 30/46 (65,22%) variants faux sens, 6/46 (13,04%) variants non-sens, 5/46 (10,87%) variants frameshift, et 5/46 (10,87%) variants d'épissages et introniques profonds (Tableau 1).

Dans 1/73 cas, une analyse ciblée (recherche d'expansion de triplet) a permis poser le diagnostic après la réalisation du WES qui a été rendu comme négatif.

Tableau 1 : Données cliniques et moléculaires des 31 patients avec WES positif

Patient	Approche	Année	Sexe	Age	Sous-groupe phénotypique	Gène	Variant génomique	Variant ADnc	Modifications protéiques	Segregation	Diagnostic final
1	TRIO	2016	F	25	Paraplégie spastique	ALS2	chr2: g.202626317G>T chr2: g.202589065C>T	NM_020919.4:c.400C>A NM_020919.4:c.3465G>A	p.Pro134Thr p.Trp1155Ter	Hétérozygote composite	Paralysie spastique infantile héréditaire ascendante (#606352)
2	TRIO	2017	H	41	Atteinte neurosensorielle	NR2E3	chr15: g.72103821A>C chr15: g.72103821A>C	NM_016346.4:c.119-2A>C NM_016346.4:c.119-2A>C	p.? p.?	Homozygote	Syndrome de Goldmann-Favre (#604485)
3	TRIO	2017	F	18	Paraplégie spastique	CTNWB1	chr3: g.41278085AT	NM_001904.4:c.1961_1962del	p.Tyr654CysfsTer10	De novo	Atteinte neurodéveloppementale avec paraparésie spastique et défauts visuels (#615075)
4	TRIO	2017	H	32	Maladie neurodegenerative	ARID2	chr12: g.46244307AT	NM_152641.4:c.2401_2402del OMIM : #617808	p.Met801ValfsTer39	De novo	Syndrome de Coffin-Siris, type 6 (#617808)
6	TRIO	2017	F	17	Maladie neurodegenerative	FAR1	chr11: g.13750211C>T	NM_032228.6:c.1438C>T	p.Arg480Cys	De novo	Cataractes, paraparésie spastique et retard de langage (#619338)
8	SIMPLEX	2018	H	69	Dystonie-Mouvements Anormaux	GCDH	chr19: g.13004393A>C chr19: g.13007823G>A	NM_000159.4:c.431A>C NM_000159.4:c.952G>A	p.Gln144Pro p.Asp318Asn	Hétérozygote composite	Acidurie glutarique (#231670)
9	TRIO	2018	F	36	Ataxie	WDR81	chr17: g.16356577G chr17: g.1635692C>T	NM_001163809.2:c.4196_4197del NM_152348.4:c.1078C>T	p.Val1399GlufsTer38 p.Arg360Cys	Hétérozygote composite	Ataxie cérébelleuse, retard mental et syndrome dysequilibrium 2 (#610185)
10	SIMPLEX	2018	F	50	Ataxie	KCNQ3	chr1: g.11252474A>G	NM_004980.5:c.602T>C	p.Val201Ala	De novo	Ataxie spinocérébelleuse 19 - SCA19 (#607346)
11	SIMPLEX	2018	H	43	Maladie neurodegenerative	TUBB4A	chr19: g.6495282C>T	NM_006087.4:c.1228G>A	p.Glu410Lys	ND	Leucodystrophie hypomyélinisante 6 (#612438)
13	DUO	2018	H	61	Ataxie	POLR3A	chr10: g.79773407C>A chr10: g.79769273C>T	NM_007055.4:c.1572+1G>T NM_007055.4:c.1909+22G>A	p.? p.?	Hétérozygote composite	Leucodystrophie hypomyélinisante 7, avec ou sans oligodontia et/ou hypogonadisme hypogonadotrope (#607694)
14	SIMPLEX	2018	F	40	Maladie neurodegenerative	ERCC2	chr19: g.45855837C>T chr19: g.45856039dupC	NM_000400.4:c.1973G>A NM_000400.4:c.1867dup	p.Arg658His p.Val623GlyfsTer26	Hétérozygote composite	Trichothiodystrophie 1 (#601675)
16	SIMPLEX	2018	H	23	Neuropathie périphérique	FIG4	chr6: g.110056356C>G chr6: g.110086229G>A	NM_014845.6:c.501C>G NM_014845.6:c.1448G>A	p.Tyr167Ter p.Arg483Gln	Hétérozygote composite	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4J (#611228)
17	TRIO	2018	H	40	Ataxie	AFG3L2	chr18: g.12337456T>C	NM_006796.3:c.2059A>G	p.Lys687Glu	Hétérozygote (hérité de mère atteinte)	Ataxie spinocérébelleuse 28 - SCA28 (#610246)
18	SIMPLEX	2018	H	24	Ataxie	ITPR1	chr3: g.4810447A>C	NM_001168272.2:c.5933A>C	p.Gln1978Pro	De novo	Ataxie spinocérébelleuse 29 - SCA29 (#117360)
19	QUATUOR	2018	H	41	Maladie neurodegenerative	THAP7	chr22: g.21354408T>C chr22: g.21356124T>C	NM_001008695.1:c.691A>G NM_001008695.1:c.77A>G	p.Ser231Gly p.His26Arg	Hétérozygote composite	Dystonie-Torsion type 6 (#602629)
22	SIMPLEX	2018	H	29	Paraplégie spastique	ETHE1	chr19: g.44011031G>A chr19: g.44031251G>A	NM_001320869.2:c.442C>T NM_014297.5:c.79C>T	p.Arg148Cys p.Gln277Ter	Hétérozygote composite	Encephalopathie ethylmalonique (#602473)
25	SIMPLEX	2018	H	45	Ataxie	SYNE1	chr6: g.152690199G>C chr6: g.152841679dupT	NM_182961.4:c.9715C>G NM_182961.4:c.226-2dup	p.Gln3239Glu p.?	Hétérozygote composite	Ataxie spinocérébelleuse autosomique recessive 8 - SCA8 (#610743)
27	SIMPLEX	2018	F	25	Neuropathie périphérique	DYNC1H1	chr14: g.102494049G>A	NM_001376.5:c.9142G>A	p.Glu3048Lys	De novo	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2O (#614228)
33	SIMPLEX	2019	H	33	Epilepsie syndromique	MAP2K1	chr15: g.66729179C>A	NM_002755.4:c.387C>A	p.Phe129Leu	De novo	Syndrome cardiofaciocutanée, type 3 (#615279)
38	DUO	2019	F	52	Ataxie	PRKCG	chr19: g.54385818G>C	NM_002739.5:c.70G>C	p.Ala24Pro	Hétérozygote (hérité de mère atteinte)	Ataxie spinocérébelleuse 14 - SCA14 (#605361)
40	SIMPLEX	2019	H	30	Maladie neurodegenerative	PER2	chr2: g.239165682G>A chr2: g.239169585G>T	NM_022817.3:c.1946C>T NM_022817.3:c.1426C>A	p.Thr649Met p.His476Asn	Hétérozygote composite	Syndrome de phase d'endormissement avancé 1 (#604348)
42	SIMPLEX	2019	H	28	Ataxie	CACNA1A	chr19: g.13342650G>T	NM_023035.3:c.5292C>A	p.His1764Gln	De novo	Ataxie spinocérébelleuse 6 - SCA6 (#183086)
43	SIMPLEX	2019	F	32	Maladie neurodegenerative	ZNF668	chr16: g.31073138G>A chr16: g.31073138G>A	NM_001172669.1:c.1180C>T NM_001172669.1:c.1180C>T	p.Arg394Ter p.Arg394Ter	Homozygote	Paraparésie spastique syndromique
49	SIMPLEX	2020	H	60	Ataxie	ELOVL4	chr6: g.80626572G>A	NM_022726.4:c.698C>T	p.Thr233Met	Hétérozygote (hérité de mère atteinte)	Ataxie spinocérébelleuse 34 - SCA34 (#133190)
50	TRIO	2020	F	58	Ataxie	CC2D2A	chr4: g.15569299delG chr4: g.15601322A>T	NM_001080522.2:c.3289del NM_001080522.2:c.4667A>T	p.Val1097PhefsTer2 p.Asp1556Val	Hétérozygote composite	Syndrome de Joubert type 9 (#612285)
51	SIMPLEX	2020	H	62	Ataxie	GJB1	chrX: g.70443636G>C	NM_001097642.2:c.79G>C	p.Val27Leu	Hémizygote	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type X1 (#302800)
52	TRIO	2020	F	44	Myopathie	GMPPB	chr3: g.49761081C>G chr3: g.49759249C>T	NM_013334.3:c.79G>C NM_013334.3:c.1100G>A	p.Asp27His p.Gly367Glu	Hétérozygote composite	Dystrophie musculaire - Dystroglycanopathy type C (#615352)
58	TRIO	2020	F	26	Epilepsie syndromique	PUS3	chr11: g.125765584dupT chr11: g.125773062T>C	NM_031307.4:c.479dup NM_031307.4:c.-473A>G	p.Tyr160Ter p.?	Hétérozygote composite	Maladie neurodéveloppementale avec microcéphalie et gray sclerae (#617051)
67	DUO	2021	H	31	Leucodystrophie	MYO6	chr6: g.76596598C>T	NM_004999.4:c.2545C>T	p.Arg849Ter	De novo	Surdité autosomique dominante, type 22 (#606346)
69	DUO	2021	F	71	Ataxie	CACNA1A	chr19: g.13346515C>T	NM_023035.3:c.4997G>A	p.Arg1666His	Hétérozygote (cosegreg. avec frère atteint)	Ataxie spinocérébelleuse 6 - SCA6 (#183086)
72	TRIO	2021	F	37	Dystonie-Mouvements Anormaux	GNB1	chr1: g.1737955	NM_002074.5:c.226G>A	p.Asp76Asn	De novo	Déficiência intellectuelle autosomique dominante, type 42 (#616973)

D. Durée générale de la procédure

Concernant la procédure globale de la démarche du WES dans notre cohorte, nous avons quantifié le temps en jours entre la RCP neurogénétique d'amont qui a validé l'indication du WES et le jour de rendu du résultat de WES au propositus en consultation. La durée moyenne de la procédure clinique a été de 588,42 jours, avec une durée médiane de 638,5 jours, une durée minimale de 151 jours et une durée maximale de 1370 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 56/73 (76,71%) patients. En effet 17/73 (23,29%) patients n'ont pas eu de consultation de rendu de résultats soit parce qu'ils ont été perdus de vue, ne souhaitent plus avoir leurs résultats ou n'avaient pas encore eu de rendez-vous de consultation à la date de clôture du recueil des données de cette étude (1^{er} aout 2021).

Nous avons étudié la durée en jour de chaque grande étape de la procédure clinique du WES. Ainsi la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique du WES au laboratoire est de 233,66 jours (n=73/73), avec une durée médiane de 152 jours, une durée minimale de 30 jours et une durée maximale de 940 jours.

La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final signé par un biologiste moléculaire agréé était de 192,88 jours (n=73/73), avec une durée médiane de 91,5 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 1341 jours.

Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 161,55 jours (n=56/73, 76,71%), avec une durée médiane de 92 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 731 jours.

II. **Résultats selon l'approche du WES**

Dans un deuxième temps, les données de cette cohorte ont été analysées en fonction de l'approche choisie lors de la RCP neurogénétique d'amont pour chaque patient en fonction : de sa présentation clinique ; de son histoire familiale ; et de la disponibilité ou non de ses apparentés. 4 types d'approche ont été utilisés.

A. WES simplex

La première approche est celle en simplex (ou singleton), qui a été retenue pour 39/73 patients (53,42%). Pour cette approche, l'âge moyen de réalisation du WES est de 41,93 ans, avec un âge médian de 37 ans, un âge minimal de 17 ans et un âge maximal de 79 ans.

Pour cette approche le rendement diagnostique avant analyse de ségrégation, soit le taux de WES d'emblée positif est de 15,38% (6/39). Le taux de WES variant/gène candidat est de 43,59% (17/39), et le taux de WES d'emblée négatif est de 41,03% (16/39) (Figure 7-A).

Après analyse de ségrégation familiale, le rendement diagnostique, est de 38,46% (15/39). Le taux de WES variant/gène candidat est de 7,69% (3/39), et le taux de WES négatif après analyse de ségrégation est de 53,85% (21/39) (Figure 7-B).

B. WES en duo

La deuxième approche est celle en duo, qui a été retenue pour 9/73 patients (12,33%). Pour cette approche l'âge moyen de réalisation du WES est de 59,78 ans, avec un âge médian à 61 ans, un âge minimal de 31 ans et un âge maximal de 80 ans.

Pour cette approche le rendement diagnostique avant analyse de ségrégation, soit le taux de WES d'emblée positif est de 33,33% (3/9). Le taux de WES variant/gène candidat est de 22,22% (2/9), et le taux de WES d'emblée négatif est de 44,44% (4/9) (Figure 7-C).

Après analyse de ségrégation familiale, le rendement diagnostique est de 44,44% (4/9). Le taux de WES variant/gène candidat est de 11,11% (1/9), et le taux de WES négatif après analyse de ségrégation est de 44,44% (4/9) (Figure 7-D).

C. WES en trio

La troisième approche est celle en trio, qui a été retenue pour 23/73 (31,51%). Pour cette approche l'âge moyen de réalisation du WES est de 35,76 ans, avec un âge médian à 39 ans, un âge minimal de 17 ans et un âge maximal de 64 ans.

Pour cette approche le rendement diagnostique avant analyse de ségrégation, soit le taux de WES d'emblée positif est de 43,47% (10/23). Le taux de WES variant/gène candidat est de 26,09% (6/23), et le taux de WES d'emblée négatif est de 30,43% (7/23) (Figure 7-E).

Après analyse de ségrégation familiale, le rendement diagnostique, est de 47,83% (11/23). Le taux de WES variant/gène candidat est de 21,74% (5/23), et le taux de WES négatif est de 30,43% (7/23) (Figure 7-F).

D. WES en quatuor

La quatrième et dernière approche est celle en quatuor, qui a été retenue pour 2/73 patients (2,74%). Pour cette approche l'âge moyen de réalisation du WES est de 39 ans, les 2 patients concernés ayant 37 et 41 ans.

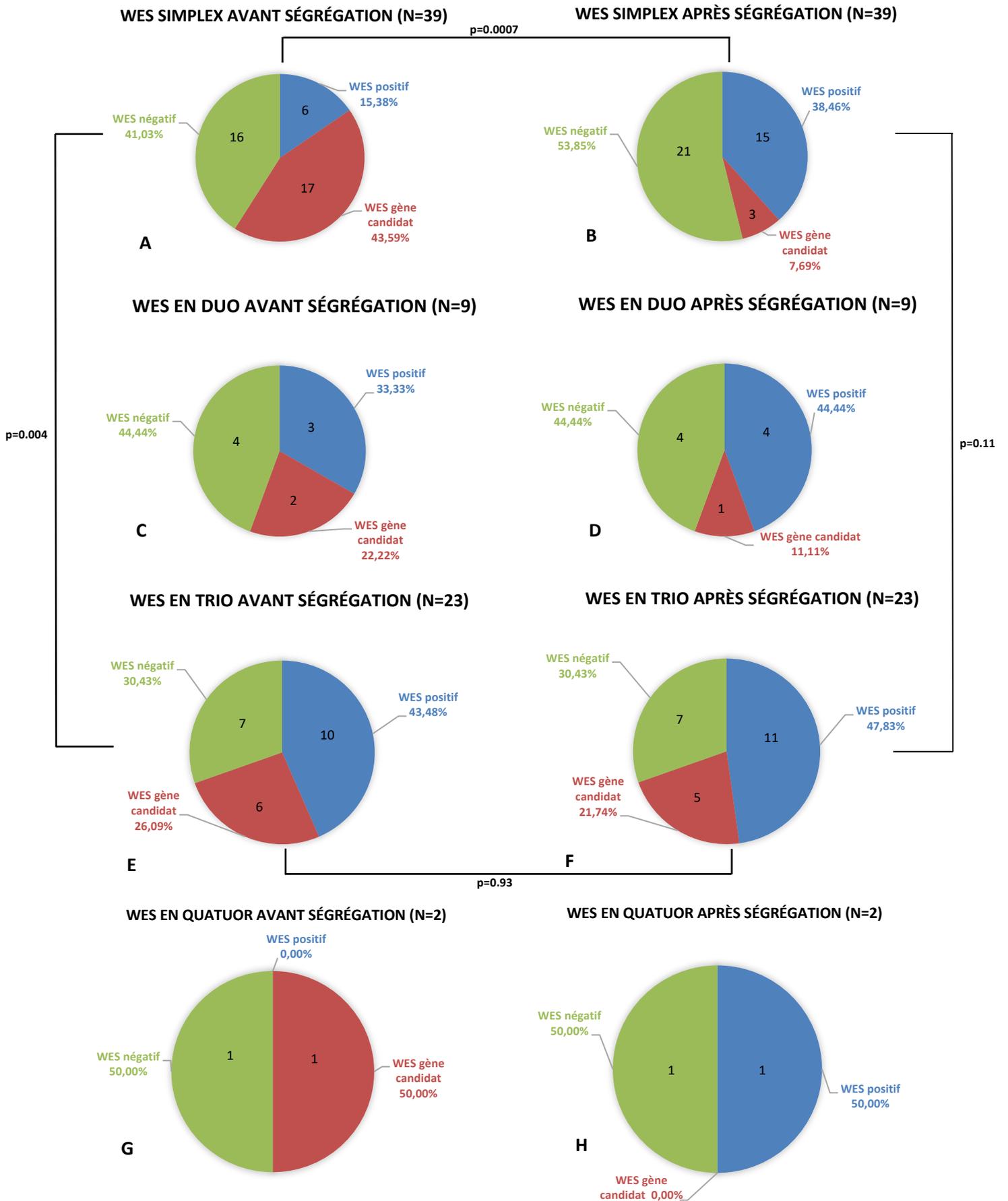


Figure 7 : Résultats des WES avant et après ségrégation selon l'approche choisie

Le rendement diagnostique avant analyse de ségrégation, soit le taux de WES d'emblée positif est de 0% (0/2). Le taux de WES variant/gène candidat est de 50% (1/2), et le taux de WES d'emblée négatif est de 50% (1/2) (Figure 7-G).

Après analyse de ségrégation familiale, le rendement diagnostique est de 50% (1/2). Le taux de WES variant/gène candidat est de 0% (1/2), et le taux de WES négatif est de 50% (1/2) (Figure 7-H).

E. Statistiques analytiques entre les différentes approches

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir s'il existe une différence significative d'âge de réalisation des WES en fonction des différentes approches. Il n'y a pas de différence significative d'âge de réalisation des WES entre les approches simplex et en trio ($p=0.08$ [-0.9285 ; 13.7674]).

Il a ensuite été groupé l'approche en simplex avec l'approche en duo et l'approche en trio avec l'approche en quatuor. Il a ensuite été de nouveau réalisé un test exact de Student. Cette une fois différence significative est mise en évidence avec un $p=0.008$ [2.5961 ; 16.8422].

Nous avons ensuite cherché à savoir s'il existe une différence significative de rendement diagnostique entre les différentes approches de WES avant et après ségrégation, en utilisant des tests de Chi^2 (Figure 7).

Il n'a été comparé que les approches simplex et trio, les 2 autres approches ayant des effectifs trop faibles.

Après ségrégation familiale, il n'est plus retrouvé de différence significative de rendement diagnostique entre les approches en simplex et en trio (38,46% (15/39 patients) en simplex *versus* 47,83 % (11/23 patients) en trio ; $p=0,11$) (Figures 7-B et 7-F).

III. Résultats en sous-groupes

Dans un troisième temps, nous avons étudié les résultats des WES en fonction de chaque sous-groupe phénotypique dans lesquels chaque patient a été réparti. Les 10 sous-groupes ont été définis selon les pré-indications de STHD du PFMG 2025 des FSMR neurogénétiques (Annexes 6). Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 2.

A. Sous-groupe « épilepsie syndromique »

Cinq patients ont été classés dans le sous-groupe « épilepsies syndromique ». Le WES a été réalisé en 2018 pour 2/5 (40%) patients, en 2019 pour 2/5 (40%) patients, et en 2020 pour 1/5 (20%) patient. Il y avait 2 hommes (40%) et 3 femmes (60%).

La moyenne d'âge du début de la symptomatologie était de 2,9 ans avec un âge médian de 2 ans. Les symptômes apparus les plus précocement sont des symptômes présents dès les premiers jours de vie alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie a été de 6 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 29 ans avec un âge médian de 28 ans, le plus jeune patient à avoir bénéficié d'un WES avait 17 ans et le plus vieux avait 41 ans.

Les 5 propositus (100%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux.

Sur les 5 patients de ce sous-groupe, 2/5 (40%) ont eu un WES simple et 3/5 (60%) ont eu une approche en trio.

Cliniquement, 1/5 (20%) patient présentait des crises de type absences, et 4/5 (80%) avaient des crises tonico-cloniques. Tous avaient des crises généralisées et une déficience intellectuelle associée, et 2/5 (40%) avaient une autre atteinte neurologique associée (syndrome cérébelleux, dystonie).

Concernant les imageries, 3/5 (60%) avaient des anomalies à l'IRM cérébrale.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 2/5 (40%) patients avaient eu un panel « Épilepsie » auparavant, mais tous avaient eu également d'autres analyses génétiques : analyses ciblées (séquençage de *POLG*, recherche d'expansion de triplets de *FMR1*) chez 4/5 patients (80%), 4 analyses génétiques mitochondriales chez 4/5 patients (80%) et SNP-array chez 4/5 patients (80%). Il n'y a donc pas eu de WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaires, le rendement diagnostique après la première analyse correspondant au nombre de WES avec un résultat d'emblée positif était de 1/5 (20%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 2/5 (40%). Le nombre de WES d'emblée négatif, était de 2/5 (40%).

Après ségrégation, il a pu être reclassé 1/2 (50%) des VSI dans le groupe « positif ». Au final, après ségrégation et analyses des VSI, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique, de 2/5 patients soit 40%. Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène

candidat » avec un variant de classe 3 est de 1/5 soit 20%. Enfin le nombre de WES dit « négatif » est de 2/5 soit 40%.

Parmi les 2 WES positifs après ségrégation, il y avait un WES simplex et un WES en trio. Le seul WES variant/gène candidat après ségrégation était un WES en trio, et parmi les 2 WES négatifs après ségrégation, il y avait un WES simplex et un WES en trio.

Les variants des 2 WES positifs étaient un variant *de novo* pour l'un et deux variants hétérozygotes composites pour l'autre. Parmi ces 3 variants pathogènes ou probablement pathogène identifiés, 2/3 (66,67%) étaient des variants faux-sens et 1/3 était un variant intronique d'épissage.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 740,33 jours, avec une durée médiane de 759 jours, la durée minimale étant de 701 jours et la durée maximale de 761 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 3/5 (60%) patients puisque 2/5 (20%) patients n'ont pas eu de consultation de rendu de résultats.

Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire est de 218,20 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 181 jours, une durée minimale de 151 jours et une durée maximale de 424 jours. Pour la durée entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final, la durée moyenne était de 256,2 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 153 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 638 jours. Enfin pour la durée entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat la durée moyenne était de 294,33 jours (n=3/5), avec une durée médiane de 425 jours et avec une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 458 jours.

Enfin concernant les 2 WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été pour les 2 un arrêt des explorations génétiques à la suite des WES.

B. Sous-groupe « Neuropathie périphérique »

Cinq patients ont été classés dans le sous-groupe « neuropathie périphérique ». Le WES a été réalisé en 2018 pour 3/5 (60%), en 2019 pour 1/5 (20%) patients, et en 2021 pour 1/5 (20%) patient. Il y avait 1 hommes (20%) et 4 femmes (80%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 13,8 ans avec un âge médian de 10 ans. Les symptômes apparus les plus précocement l'ont été à l'âge de 3 ans, alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 39 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 30,8 ans avec un âge médian de 26 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 23 ans et le plus âgé avait 40 ans.

Sur les 5 propositus, 3 (60%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux et 2 (40%) avaient des antécédents familiaux, l'un avec une présentation compatible avec une transmission AD et l'autre avec une présentation compatible avec une transmission maternelle.

Sur les 5 patients de ce sous-groupe, 3 (60%) ont eu un WES simple et 2 (40%) ont eu une approche en trio.

Cliniquement, 2 (40%) patients présentaient une atteinte motrice pure, et 3 (60%) avaient une atteinte sensitivomotrice ; 2(40%) avaient une atteinte des membres inférieurs uniquement, alors que 3 (60%) avaient une atteinte des membres inférieurs et des membres supérieurs ; 4 (80%) patients présentaient des déformations ostéo-tendineuses et 1 (20%) patient avait un syndrome pyramidal associé.

Concernant les imageries, 2 patients (40%) avaient des anomalies associées à l'IRM cérébrale. L'ENMG retrouvait une atteinte axonale chez 2/3 (66,67%) patients, et une atteinte démyélinisante chez 1/3 (33,33%) patient.

Concernant les explorations génétiques préalables, 2/5 (40%) patients ont eu un panel « CMT » et les 5 (100%) ont eu également d'autres analyses génétiques : les 5 ont eu des analyses ciblées (recherche d'expansion de triplets des principaux DCA-AD, remaniement de *PMP22*, séquençage ciblé de *SMN1*), 1 (20%) a eu des analyses génétiques mitochondriales et 3 (60%) une SNP-array. Il n'y a donc pas eu de WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaires, le rendement diagnostique des WES avec un résultat d'emblée positif était de 2/5 (40%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 3/5 (60%). Le nombre de WES d'emblée négatif était de 0/5 (0%).

Après ségrégation, 1/3 (33,33%) des VSI a pu être reclassé dans le groupe « négatif ». Au final, après ségrégation et analyse des VSI, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 2/5 soit 40%. Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » avec un variant de classe 3 est de 2/5 soit 40%. Enfin le nombre de WES dit « négatif » est de 1/5 soit 20%. Parmi les 2 WES positifs après ségrégation, les 2 étaient des

WES simplex. Les 2 WES variant/gène candidat après ségrégation sont des WES en trio, et le seul WES négatif après ségrégation est un WES simplex.

Parmi les 2 WES positifs, il a été mis en évidence 1 un variant *de novo* pour l'un des patients et deux variants hétérozygotes composites pour l'autre. Ces 3 variants pathogènes ou probablement pathogènes identifiés, étaient des variants faux-sens dans 2/3 des cas et 1 variant non-sens pour le dernier.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 724,60 jours, avec une durée médiane de 761 jours, la durée minimale a été de 243 jours et la durée maximale a été de 1127 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 5/5 (100%) patients.

Concernant les différentes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire est de 224,8 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 184 jours, une durée minimale de 90 jours et une durée maximale de 457 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 311,4 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 62 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 946 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 188,4 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 181 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 426 jours.

Enfin, concernant le WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été un arrêt des explorations génétiques.

C. Sous-groupe « Dystonie et mouvements anormaux »

Cinq patients ont été classés dans le sous-groupe « dystonie et mouvements anormaux ». Le WES a été réalisé en 2018 pour un d'entre eux (20%), en 2020 pour 2/5 (40%) patients, et en 2021 pour 2/5 (40%) patients.

Il y avait 3 hommes (60%) et 2 femmes (40%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 11,2 ans avec un âge médian de 15 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès 2 ans alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 21 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 50,8 ans avec un âge médian de 39 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 37 ans et le plus âgé avait 72 ans.

Sur les 5 propositus, 4/5 (80%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux, le 5^{ème} propositus avait des antécédents familiaux avec une présentation compatible avec une transmission AD. Sur les 5 patients de ce sous-groupe, 2/5 (40%) ont eu un WES simplex, 2/5 (60%) ont eu une approche en trio et 1/5 (20%) une approche en quatuor.

Cliniquement, tous les patients présentaient une forme généralisée, et 2/5 (40%) avaient des troubles cognitifs associés. Aucun n'avait une forme DOPA-sensible. 1/5 (20%) présentait un syndrome pyramidal associé.

Concernant les imageries, aucun patient n'avait d'anomalies à l'IRM cérébrale et 2/5 (40%) présentaient une atrophie optique bilatérale associée à l'examen ophtalmologique.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, tous les patients avaient eu une analyse par panel auparavant, dont 4/5 (80%) par le panel « dystonie » et 3/5 (60%) par le panel chorée bénigne. 3/5 (60%) ont eu également d'autres analyses génétiques, il s'agissait d'analyses ciblées (recherche d'expansion de triplets de *HTT*, séquençage ciblée de *HDL1* et *HDL2*), mais aucun n'avait eu d'analyses génétiques mitochondriales ou de SNP-array.

Il n'y a donc pas eu de WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaire, le rendement diagnostique avec un résultat d'emblée positif était de 1/5 (20%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 1/5 (20%). Le nombre de WES d'emblée négatif, n'identifiant donc aucun variant d'intérêt était de 3/5 (60%).

Après ségrégation, le seul VSI de ce groupe a pu être reclassé dans le groupe « positif ». Au final et donc après ségrégation et analyses du VSI, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 2/5 soit 40%. Il e reste aucun WES dans le groupe « variant/gène candidat » et le nombre de WES dit « négatif » est de 3/5 soit 60%.

Parmi les 2 WES positifs après ségrégation, il y avait un WES simplex et un WES en trio ; et parmi les 3 WES négatif après ségrégation, il y avait un WES simplex, un WES en trio et un WES en quatuor.

Parmi les 2 WES positifs, il a été mis en évidence 1/2 (50%) patient porteur d'un variant *de novo* et 1/2 (50%) patient porteur de deux variants hétérozygote composite. Ces 3 variants pathogènes ou probablement pathogènes identifiés étaient tous des variants faux-sens.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 669,2 jours, avec une durée médiane de 365 jours, une durée minimale de 242 jours et une durée maximale de 1370 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 5/5 (100%) patients.

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 291,8 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 151 jours, une durée minimale de 59 jours et une durée maximale de 914 jours. Pour la durée entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final la durée moyenne était de 237,8 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 61 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 1006 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 139,6 jours (n=5/5), avec une durée médiane de 120 jours, une durée minimale de 92 jour et une durée maximale de 243 jours.

Concernant les 3 WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été un arrêt des explorations génétiques pour un patient, une nouvelle analyse en WES mais cette fois-ci par une approche en trio pour un patient et une analyse par STHD via la plateforme Sequia du PFMG 2025 pour le dernier patient.

D. Sous-groupe « Leucodystrophie »

Six patients ont été classé dans le sous-groupe « leucodystrophie ».

Le WES a été réalisé en 2018 pour un d'entre eux (16,67%), en 2019 pour 2/6 (33,33%) patients, en 2020 pour 2/6 (33,33%) patients, et en 2021 pour 1/6 (16,67%) patient.

Il y avait 1 homme (16,67%) et 5 femmes (83,33%).

La moyenne d'âge du début de la symptomatologie était de 31,33 ans avec un âge médian de 28 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès l'âge de 15 ans alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 57 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 47,83 ans avec un âge médian de 51,5 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 23 ans et le plus âgé avait 67 ans.

Sur les 6 propositus, 5/6 (83,33%) ne présentaient pas d'antécédents familiaux, le 6^{ème} avait des antécédents familiaux avec une présentation compatible avec une transmission d'allure maternelle.

Sur les 6 patients de ce sous-groupe, 3/6 (50%) ont eu un WES simple, 1/6 (16,67%) a eu une approche en duo et 2/6 (33,33%) une approche en trio.

Cliniquement, 2/6 (33,33%) patients présentaient un syndrome cérébelleux, 3/6 (50%) un syndrome pyramidal, 1/6 (16,67%) un syndrome parkinsonien, et 2/6 (33,33%) présentaient des troubles cognitifs majeurs. Aucun ne présentait de neuropathie périphérique, de terrain migraineux ou d'antécédent d'AIT ou d'AVC. Au niveau extra-neurologique, 1/6 (16,67%) patient présentait une intolérance à l'effort, 1/6 (16,67%) une insuffisance ovarienne prématurée, et 2/6 (33,33%) une atteinte sensorielle. Aucune atteinte extra-neurologique n'a été retrouvée chez 2/6 (33,33%) patients.

Concernant l'aspect de la leucodystrophie à l'IRM cérébrale, 2/6 (33,33%) patients présentaient un aspect multifocal et 4/6 (66,67%) patients présentaient un aspect confluent. Tous présentaient une localisation disséminée. Il a aussi été noté chez 1 (16,67%) patient un aspect compatible avec une hypomyélinisation, des calcifications des noyaux gris centraux (NGC) chez 1/6 (16,67%) patient et un aspect de leucodystrophie kystique chez 1/6 (16,67%) patient. 3/6 (50%) patients ne présentaient pas d'aspect particulier de la leucodystrophie. Aucun patient ne présentait d'anomalie à l'IRM médullaire.

Concernant les bilans biologiques, 4/6 (66,67%) patients ont eu un bilan neurométabolique complets tel que celui recommandé dans le cadre de la pré-indication « leucodystrophie » pour le STHD du PFMG 2025.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 2/6 (33,33%) patients ont bénéficié d'une analyse par panel auparavant, notamment le panel « leucodystrophie », 4/6 (66,67%) ont eu également d'autres analyses génétiques ciblées (recherche d'expansion de triplets de *FMR1*, séquençage ciblée de *PLP*, *NARP*, *HEPACAM*, *MLC1*, ou *ATP2A1*), 5/6 (83,33%) ont eu des analyses génétiques mitochondriales et 1/6 (16,67%) a eu une SNP-array. Il n'y a donc pas eu de WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaire, le rendement diagnostique était de 1/6 (16,67%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 2/6 (33,33%). Le nombre de WES d'emblée négatif, était de 3/6 (50%).

Après ségrégation, 1/2 (100%) VSI a pu être reclassé dans le groupe « négatif ». Au final et donc après ségrégation et analyses du VSI, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 1/6 soit 16,67%. Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » avec un variant de classe 3 est de 1/6 soit 16,67%. Enfin le nombre de WES dit

« négatif » est de 4/6 soit 66,67%. Le seul WES positif après ségrégation, est un WES en duo. Le seul WES variant/gène candidat après ségrégation, est un WES en trio (100%). Parmi les 4 WES négatif après ségrégation, il y avait 3/4 (75%) WES simplex, et 1/4 (25%) WES en trio. Le seul WES positif a mis en évidence un variant *de novo*. Il s'agissait d'un variant non-sens.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 288,17 jours, avec une durée médiane de 242,5 jours, une durée minimale de 59 jours et une durée maximale de 638 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 5/6 (83,33%) patients, le dernier patient n'ayant pas eu de consultation de rendu de résultat.

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 167 jours (n=6/6), avec une durée médiane de 107 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 515 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 101,67 jours (n=6/6), avec une durée médiane de 91,5 jours, une durée minimale de 59 jours et une durée maximale de 184 jours. Enfin la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 49,83 jours (n=5/6), avec une durée médiane de 59 jours, une durée minimale de 28 jour et une durée maximale de 61 jours.

Enfin, concernant les 4 WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été pour 3/4 (75%) un arrêt des explorations génétiques et une analyse par STHD via la plateforme Sequia du PFMG 2025 pour 1/4 (25%).

E. Sous-groupe « Maladie neurodégénérative avant 55 ans »

Quatorze patients ont été classé dans le sous-groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans ».

Le WES a été réalisé en 2017 pour trois d'entre eux (21,43%), en 2018 pour 4/14 (28,57%), en 2019 pour 5/14 (35,71%) patients, en 2020 pour 1/14 (7,14%) patient, et en 2021 pour 1/14 (7,14%) patient.

Il y avait 7 hommes (50%) et 7 femmes (50%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 10,25 ans avec un âge médian de 5,75 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès la première année de vie alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 36

ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 36,29 ans avec un âge médian de 37,5 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 17 ans et le plus âgé avait 54 ans.

Sur les 14 propositus, 8/14 (57,14%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux. Les 6/14 (42,86%) propositus avec antécédents familiaux avaient une présentation compatible avec une transmission d'allure AD pour 3/14 (21,43%), et une présentation compatible avec une transmission d'allure AR pour les 3 autres (21,43%).

Sur les 14 patients de ce sous-groupe, 8/14 (57,14%) ont eu un WES simple, 1/14 (7,14%) a eu une approche en duo, 4/14 (28,57%) ont eu une approche en trio et 1/14 (7,14%) une approche en quatuor.

Cliniquement, 9/14 (64,29%) patients présentaient 2 atteintes neurologiques d'allure neurodégénératives, 3/14 (21,43%) présentaient 3 atteintes neurologiques et 2/14 (14,29%) en présentaient 4. Parmi ces atteintes neurologiques on retrouve 8/14 (57,14%) patients avec un syndrome pyramidal, 7/14 (50%) patients avec une épilepsie, 6/14 (42,86%) patients avec un syndrome cérébelleux, 6/14 (42,86%) patients avec un grade de déficience intellectuelle, 4/14 (28,57%) patients avec une atteinte cognitive, 3/14 (21,43%) patients avec un syndrome parkinsonien, et 1/14 (7,14%) patient avec une neuropathie périphérique. Du point de vue extra-neurologique, 5/14 (35,71%) patients présentaient une atteinte ophtalmologique, 4/14 (28,57%) présentaient une malformation, et 2/14 (14,29%) présentaient soit une atteinte ORL, une atteinte musculaire ou une dysmorphie.

Concernant l'imagerie cérébrale, 10/14 (71,43%) patients présentaient une anomalie à l'IRM de tous types et n'orientant pas vers une cause précise.

Concernant les bilans biologiques, 13/14 (92,86%) patients ont eu un bilan neurométabolique, 12/14 (85,71%) patients ont eu un bilan infectieux, 11/14 (78,57%) patients ont eu un bilan inflammatoire et auto-immun, 8/14 (57,14%) patients ont eu un bilan vasculaire, et 6/14 (42,86%) patients ont eu un bilan tumoral et paranéoplasique.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 7/14 (50%) patients ont eu une analyse par panel auparavant (panel leucodystrophie, paraparésie spastique ou neuropathie optique héréditaire (NOH)) et parmi eux, un patient a même eu 2 panels. 3/14 (21,43%) patients ont eu également d'autres analyses génétiques ciblées (recherche d'expansion de triplets des principaux SCA-AD et de *FTXN*, séquençage ciblée de *WFS1*, ou *CDG*), 7/14 (50%) ont eu des analyses génétiques mitochondriales et 9/14 (64,29%) ont eu une SNP-array.

Il y a eu 3/14 (21,43%) WES réalisés en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaires, le rendement diagnostique était de 3/14 (21,43%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 7/14 (50%) et le nombre de WES d'emblée négatif était de 4/14 (28,57%).

Après ségrégation, 5/7 (100%) VSI ont pu être reclassés, 4/5 (80%) dans le groupe « positif » et 1/5 (20%) dans le groupe « négatif ». Au final et donc après ségrégation et analyses du VSI, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 7/14 soit 50%. Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » est de 2/14 soit 14,29%. Enfin le nombre de WES dit « négatif » est de 5/14 soit 35,71%.

Parmi les 7 WES positifs après ségrégation, 4/7 (57,14%) sont des WES simplex, 2/7 (28,57%) des WES en trio, et 1/7 (14,29%) un WES en quatuor. Parmi les 2 WES variant/gène candidat après ségrégation, il y a 1/2 (50%) WES simplex et 1/2 (50%) WES en duo. Parmi les 5 WES négatifs après ségrégation, 3/5 (60%) sont des WES simplex, et 2/5 (40%) sont des WES en trio.

Les 7 WES positifs ont mis en évidence 2/7 (28,57%) patients porteur d'un variant *de novo*, 3/7 (42,86%) patients porteurs de 2 variants hétérozygotes composites, 1/7 (14,29%) patient porteur de 2 variants homozygotes, et 1/7 (14,29%) patient pour lequel cette donnée n'a pas pu être déterminée car le variant a été reclassé grâce à des nouvelles données de la littérature et non grâce à une ségrégation. Ainsi il a été identifié 13 variants de classe 4 et 5, dont 11/13 (84,62%) sont des variants faux-sens et 2/13 (15,38%) des variants frameshift.

Le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient 2 atteintes neurologiques (9/14 ; 64,29%), est de 55,56% (5/9) alors qu'il est identifié chez eux 22,22% (2/9) de VSI et 22,22% (2/9) de WES négatifs. Pour les patients avec 3 atteintes neurologiques (3/14 ; 21,43%) le taux de positivité des WES est de 33,33% (1/3) alors que 66,67% (2/3) des WES sont négatifs. Pour les patients avec 4 atteintes neurologiques (2/14 ; 14,29%) le taux de positivité des WES est de 50% (1/2).

Le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient une atteinte extra-neurologique (7/14 ; 50%) est de 57,14% (4/7), alors qu'il est identifié chez eux 14,29% (1/7) de VSI et 28,57% (2/7) de WES négatifs. Notamment, le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient une déficience intellectuelle associée (5/14 ; 35,71%) est de 80% (4/5), alors que 20% (1/5) des WES ont été négatifs.

Le rendement diagnostique des WES réalisés en première intention (3/14 ; 21,43%) est de 7,14% (1/3) alors qu'il est identifié chez eux 7,14% (1/3) de VSI et que 7,14% (1/3) des WES ont été négatif.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 693,6 jours, avec une durée médiane de 714,5 jours, une durée minimale de 366 jours et une durée maximale de 882 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 10/14 (71,43%) patients, 4/14 (28,57%) patients n'ayant pas eu de consultation de rendu de résultat.

Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire est de 201,8 jours (n=14/14), avec une durée médiane de 212 jours, une durée minimale de 90 jours et une durée maximale de 426 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 278,57 jours (n=14/14), avec une durée médiane de 167 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 1341 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 228,1 jours (n=10/14), avec une durée médiane de 137,5 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 731 jours.

Enfin concernant les 5 WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été pour 2/5 (40%) un arrêt des explorations génétiques et pour 3/5 (60%) une analyse par STHD via la plateforme Sequoia du PFMG 2025.

F. Sous-groupe « Ataxie spinocérébelleuse »

Vingt-neuf patients ont été classés dans le sous-groupe « ataxie spinocérébelleuse ».

Le WES a été réalisé en 2018 pour dix d'entre eux (34,48%), en 2019 pour 6/29 (20,69%) patients, en 2020 pour 11/29 (37,93%) patients, et en 2021 pour 2/29 (6,70%) patients.

Il y avait 13 hommes (44,83%) et 16 femmes (55,17%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 28,93 ans avec un âge médian de 30 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès la première année de vie alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 65 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 50,14 ans avec un âge médian de 49 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 19 ans et le plus âgé avait 80 ans.

Sur les 29 propositus, 11 (37,93%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux et 18 (62,07%) présentaient des antécédents familiaux, dont 14 (48,28%) avec une présentation compatible avec une transmission d'allure AD, et 4 (13,79%) avec une présentation compatible avec une transmission d'allure AR.

Sur les 29 patients de ce sous-groupe, 16 (55,17%) ont eu un WES simple, 7 (24,14%) une approche en duo et 6/29 (20,69%) une approche en trio.

Dans ce sous-groupe, 7/29 (24,14%) patients présentaient un SCA congénital, c'est-à-dire avec un début des symptômes avant l'âge de 3 ans, 1/29 (3,45%) patient présentait un SCA pédiatrique ayant débuté entre l'âge de 4 et 15 ans, 11/29 (37,93%) présentaient un SCA de l'adulte ayant débuté entre 16 et 35 ans, et 10/29 (34,48%) présentaient un SCA tardif ayant débuté après l'âge de 36 ans.

Cliniquement, 14/29 (48,28%) patients présentaient une ataxie spinocérébelleuse isolée. 11/29 (37,93%) patients présentaient un syndrome pyramidal associé, 6/29 (20,69%) patients présentaient une paraparésie spastique associée, 2/29 (6,90%) présentaient un syndrome extrapyramidal associé. Sur les 20 patients (68,96%) chez qui il a été réalisé un ENMG, 4/20 (20%) présentaient une neuropathie périphérique associée. 16 patients (59,26%) ont eu une consultation ORL, et aucune neuropathie auditive n'a été mise en évidence. 27 patients (93,10%) ont également eu une consultation ophtalmologique et il été mise en évidence chez 1/27 (3,70%) patient une neuropathie optique associée. Concernant les atteintes neurodéveloppementale, 25/29 (86,21%) patients n'en avait aucune, 2/29 (6,90%) présentaient un grade de déficience intellectuelle, et 1/29 (3,45%) patient présentait une microcéphalie, tout comme 1/29 (3,45%) patient présentait une obésité.

Concernant l'imagerie cérébrale morphologique, 25/29 (89,29%) patients présentaient une atrophie cérébelleuse.

Concernant les bilans biologiques des causes acquises de syndrome cérébelleux, 29/29 (100%) patients ont eu un bilan thyroïdien, 22/29 (75,86%) patients ont eu un bilan viral et infectieux, 22/29 (75,86%) patients ont eu un bilan inflammatoire et auto-immun, 8/14 (57,14%) patients ont eu un bilan vasculaire, et 21/29 (72,41%) patients ont eu un bilan tumoral et paranéoplasique.

Concernant les bilans neurométaboliques, tous les patients ont eu un bilan neurométabolique mais celui-ci était chaque fois incomplet si l'on prend en référence le bilan préconisé avant

STDH dans le cadre de la pré-indication Ataxie héréditaire du PFMG 2025. En détail, les hydrolases lysosomales ont été réalisées chez 10/29 (34,48%) patients, les acides gras branchés (acide phytanique et pristanique) ont été réalisés chez 13/29 (44,83%) patients, les acides gras à très longue chaîne (AGTLC) ont été réalisés chez 17/29 (58,62%) patients, l'homocystéine a été réalisée chez 24/29 (82,76%) patients, le cholestanol a été réalisé chez 3/29 (10,34%) patients, le lysoSM509 a été réalisé chez 2/29 (6,90%) patients, les chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires et les chromatographies des acides organiques urinaires ont été réalisées chez 19/29 (65,52%) patients, la carnitine libre et totale a été réalisée chez 14/29 (48,28%) patients, le profil des acylcarnitines a été réalisé chez 9/29 (31,03%) patients, les lactates/pyruvates plasmatiques ont été réalisés chez 28/29 (96,55%) patients, un cycle redox a été réalisé chez 17/29 (58,62%) patients, l'étude de la chaîne respiratoire mitochondriale a été réalisée chez 5/29 (17,24%) patients et enfin le dosage de GLUT1/métaGLUT n'a été réalisé chez aucun de nos patients (0/29 ; 0%). Par ailleurs, 27/29 (93,10%) patients ont eu un dosage de la vitamine E et 26/29 (89,66%) patients ont eu un dosage de l'alphafoetoprotéine.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 7/29 (24,14%) patients ont eu une analyse par panel auparavant. Il s'agissait du panel ataxie épisodique du CERVCO (Paris) pour 4/29 (13,79%) patients, du panel paraparésie spastique de la Pitié-Salpêtrière (Paris) pour 1/29 (3,45%) patient, et du panel CMT du CHU d'Angers pour 1/29 (3,45%) patient. , 28/29 (96,55%) ont eu également d'autres analyses génétiques ciblées : 25/29 (86,21%) ont eu une recherche d'expansion de triplets des principaux SCA-AD, 10/29 (34,48%) une recherche d'expansion de triplets de *FTXN*, 5/29 (17,24%) une recherche d'expansion de triplets de *FMR1*, 3/29 (10,34%) une recherche d'expansion de triplets de *DRPLA*, et d'hexanucléotide de *C9ORF72*, et 2/29 (6,90%) une recherche d'expansion de triplets de *HTT*. 9/29 (31,03%) ont eu au moins un séquençage ciblé de gène (*ABCA4*, *BEST1*, *RDS*, *SETX*, *MFN2*, *DMPK*, et *UBR4*). 10/29 (34,48%) ont eu des analyses génétiques mitochondriales et 5/29 (17,24%) ont eu une SNP-array. Il n'y pas eu de WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaire, le rendement diagnostique était de 6/29 (20,69%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 9/29 (31,03%). Le nombre de WES d'emblée négatif était de 14/29 (48,28%).

Après ségrégation 8/9 (88,89%) VSI ont pu être reclassés, 6/8 (75%) dans le groupe « positif » et 2/8 (25%) dans le groupe « négatif ». Au final, on obtient pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 41,38% (12/29). Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » est de 1/29 soit 3,45%. Enfin le nombre de WES dit « négatif » est de 16/29 soit 55,17%.

Parmi les 12 WES positif après ségrégation, 6/12 (50%) sont des WES simplex, 3/12 (25%) des WES en duo et 3/12 (25%) des WES en trio. Le seul WES variant/gène candidat après ségrégation est un WES en trio. Parmi les 16 WES négatif après ségrégation, il y avait 10/16 (62,5%) WES simplex, 4/16 (25%) WES en duo, et 2/16 (12,5%) WES en trio.

Pour les 12 WES positifs, il a été mis en évidence 3/12 (25%) patients porteur d'un variant *de novo*, 4/12 (33,33%) patients porteurs de 2 variants hétérozygotes composites, 4/12 (33,33%) patients porteurs d'un variant hétérozygote hérité d'un parent, et 1/12 (8,33%) patient porteur d'un variant hémizygotique hérité de sa mère. Ainsi il a été identifié 16 variants de classe 4 et 5, dont 12/16 (75%) sont des variants faux-sens, 2/16 (12,5%) des variants introniques d'épissage, 1/16 (6,25%) variant non-sens et 1/16 (6,25%) variant frameshift.

Le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient un SCA congénital est de 57,14% (4/7) alors qu'il est identifié chez eux 28,57% (2/7) de VSI et que 14,29% (1/7) des WES ont été négatif. Pour le patient qui présentait un SCA pédiatrique (1/29 ; 3,45%) il s'agissait d'un WES négatif. Pour les patients qui présentaient un SCA de l'adulte jeune, le taux de positivité des WES est de 36,36% (4/11) alors que 63,64% (7/11) sont des WES sont négatifs. Pour les patients qui présentaient un SCA tardif le taux de positivité des WES est de 40% (4/10) alors que 60% (6/10) sont négatifs.

Le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient des antécédents familiaux (18/29 ; 62,07%) est de 38,89% (7/18) alors que pour les patients qui ne présentaient pas d'antécédents familiaux (11/29 ; 37,93%) il est de 45,45% (5/11).

Le taux de positivité des WES pour les patients qui présentaient un SCA isolé (14/29 ; 48,28%) est de 57,14% (8/14) alors qu'il est de 33,33% (2/6) pour les patients qui présentaient un SCA avec une paraparésie spastique, de 16,67% (1/6) pour les patients qui présentaient un SCA associé à une autre atteinte neurologique, et de 33,33% (1/3) pour les patients qui présentaient un SCA associé à une atteinte neurodéveloppementale.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 531,81 jours, avec une durée médiane de 365 jours, une durée minimale de

183 jours et une durée maximale de 945 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 21/29 (72,41%) patients, 8/29 (27,59%) n'ayant pas eu de consultation de rendu de résultat.

Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire est de 274,76 jours (n=29/29), avec une durée médiane de 151 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 823 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 109,79 jours (n=29/29), avec une durée médiane de 62 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 580 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 157,33 jours (n=21/29), avec une durée médiane de 61 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 610 jours.

Concernant les 16 WES avec résultats négatifs, les suites données aux démarches étiologiques ont été pour 7/16 (43,75%) un arrêt des explorations génétiques, pour 7/16 (43,75%) une analyse par STHD via la plateforme SeQoia du PFMG 2025, pour 1/16 (6,25%) une nouvelle analyse en WES mais cette fois-ci par une approche en trio, et pour 1/16 (6,25%) une analyse ciblée par recherche d'une expansion de triplets (gène de la glutaminase). Cette dernière recherche a objectivé une expansion de triplet pathologique, permettant de poser le diagnostic d'ataxie en rapport avec une perte de fonction de *GLS*.

G. Sous-groupe « Paraparésie spastique »

Quatre patients ont été classés dans le sous-groupe « paraparésie spastique ».

Le WES a été réalisé en 2016 pour un d'entre eux (25%), en 2017 pour 1/4 (25%) patient, et en 2018 pour 2/4 (50%) patients.

Il y avait 2 hommes (50%) et 2 femmes (50%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 7,5 ans avec un âge médian de 6 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès la troisième année de vie alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 15 ans. La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 22,25 ans avec un âge médian de 21,5 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 17 ans et le plus âgé avait 29 ans.

Sur les 4 propositus, aucun n'avait d'antécédents familiaux.

Sur les 4 patients de ce sous-groupe, 2/4 (50%) ont eu un WES simplex et 2/4 (50%) une approche en trio.

Cliniquement, 1/4 (25%) patient présentait un syndrome cérébelleux associé et 2/4 (50%) présentaient un syndrome extrapyramidal associé. Sur les 3 patients (75%) chez qui il a été réalisé un ENMG, aucun ne présentait de neuropathie périphérique. Les 4 patients ont eu une consultation ORL, et aucune neuropathie auditive n'a été mise en évidence. Pour la consultation ophtalmologique il n'a été mis en évidence aucune neuropathie optique associée chez ces 4 patients. Concernant les atteintes neurodéveloppementales, 3/4 (75%) patients n'en avait aucune, 1/4 (25%) présentait un grade de déficience intellectuelle.

Concernant l'imagerie cérébrale, 3/4 (75%) patients présentaient une IRM normale. Il a été noté chez 1/4 (25%) patient l'association avec une atrophie cérébelleuse. Les 4 patients avaient une IRM médullaire normale (100%).

Concernant les bilans biologiques des causes acquises, le bilan thyroïdien, le bilan viral et infectieux, et le bilan inflammatoire et auto-immun, ont été fait chez les 4/4 (100%) patients. Le bilan tumoral et paranéoplasique a été fait chez 2/4 (50%) patients.

Concernant les bilans neurométabolique, 3/4 (75%) patients ont eu un bilan neurométabolique complets si l'on prend en référence le bilan préconisé avant STDH dans le cadre de la pré-indication Paraparésie spastique du PFMG 2025. Il manquait chez 1/4 (25%) le dosage de la 25-27OH.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 1/4 (25%) patient a eu une analyse par panel auparavant, à savoir le panel paraparésie spastique de la Pitié-Salpêtrière (Paris). 2/4 (50%) ont eu également d'autres analyses génétiques ciblées : 1/4 (25%) a eu une recherche d'expansion de triplets de *FTXN*, 1/4 (25%) a eu une recherche d'expansion de triplets de *FMR1*, 2/4 (50%) ont eu un séquençage ciblé de *SPG4*. Un patient a eu des analyses génétiques mitochondriales et 2/4 (50%) ont eu une SNP-array.

Il y a eu 1/4 (25%) WES réalisé en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaire, le rendement diagnostique était de 3/4 (75%). Il n'y avait pas de WES avec identification d'un variant/gène candidat. Le nombre de WES d'emblée négatif était de 1/4 (25%).

Puisqu'il n'y a pas eu de VSI identifié dans ce sous-groupe, le rendement diagnostique final est donc le même soit de 75% et le taux de négativité dans ce sous-groupe est de 25%.

Parmi les 3 WES positifs, 1/3 (33,33%) était un WES simple, et 2/3 (66,67%) des WES en trio. Le seul WES négatif est un WES simple.

Pour les 3 WES positifs, il a été mis en évidence 1/3 (33,33%) patient porteur d'un variant *de novo*, et 2/3 (66,67%) patients porteurs de 2 variants hétérozygotes composites. Ainsi il a été identifié 5 variants de classe 4 et 5, dont 3/5 (60%) sont des variants faux-sens, 1/5 (20%) variant non-sens et 1/5 (20%) variant frameshift.

Le seul WES réalisé en première intention (1/4 ; 25%) s'est avéré négatif.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 517,25 jours, avec une durée médiane de 517 jours, une durée minimale de 273 jours et une durée maximale de 762 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 4/4 (100%) patients.

Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 128,5 jours, avec une durée médiane de 105 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 243 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 320,5 jours, avec une durée médiane de 351 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 519 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 68,25 jours, avec une durée médiane de 61,5 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 150 jours.

Enfin concernant le seul WES avec résultat négatif, les suites données aux démarches étiologiques ont été un arrêt des explorations génétiques.

H. Sous-groupe « Atteinte neurosensorielle »

Quatre patients ont été classés dans le sous-groupe « atteinte neurosensorielle ».

Le WES a été réalisé en 2017 pour un d'entre eux (25%), en 2018 pour 1/4 (25%) patient, en 2019 pour 1/4 (25%) patient et en 2020 pour 1/4 (25%) patient.

Il y avait 3 hommes (75%) et 1 femme (25%).

La moyenne d'âge du début de la symptomatologie était de 16,5 ans avec un âge médian de 13 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient des symptômes présents dès la première décennie alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie a été de 30 ans. La

moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 33,75 ans avec un âge médian de 37 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES avait 20 ans et le plus âgé avait 41 ans.

Sur les 4 propositus, 1/4 (25%) ne présentait pas d'antécédent familiaux, les 3/4 (75%) avaient des antécédents familiaux, tous avec une présentation compatible avec une transmission d'allure AR.

Sur les 4 patients de ce sous-groupe, 3/4 (75%) ont eu un WES simplex et 1/4 (25%) une approche en trio.

Cliniquement, 3/4 (75%) patients présentaient une neuropathie auditive, 2/4 (50%) une neuropathie optique et 1/4 (25%) une rétinite pigmentaire. 3/4 (75%) de ces patients présentaient une présentation combinée de plusieurs atteintes neurosensorielles. Aucun des patients n'avait de neuropathie périphérique ou d'atteinte neurologique ou extra neurologique associée.

Concernant l'imagerie cérébrale, elle était normale chez les 3 (100%) patients ayant eu une IRM.

Concernant les bilans biologiques des causes acquises, le bilan thyroïdien, le bilan viral et infectieux, le bilan inflammatoire et auto-immun, et le dosage des CPK ont été fait chez les 4/4 (100%) patients.

Concernant le bilan neurométabolique, 4/4 (100%) ont eu un bilan neurométabolique mais incomplet si l'on prend en référence le bilan préconisé avant STDH dans le cadre de la pré-indication « atteinte neurosensorielle » du PFMG2025.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, 1/4 (25%) patient a bénéficié d'analyse par panel auparavant, à savoir le panel neuropathie optique héréditaire du CHU d'Angers. Un patient a eu une autre analyse génétique ciblée : à savoir le séquençage ciblé des connexines. Un patient a eu des analyses génétiques mitochondriales et 2/4 (50%) ont eu une SNP-array.

Il y eu 2/4 (50%) WES réalisés en première intention dans ce sous-groupe.

A l'issue de la réalisation des WES et avant la réalisation des analyses complémentaire, le rendement diagnostique était de 1/4 (25%). Le nombre de WES avec identification d'un variant/gène candidat était de 2/4 (50%). Le nombre de WES d'emblée négatif, était de 1/4 (25%).

Après ségrégation, il n'a pu être reclassé aucun des 2 VSI. On obtient donc pour ce sous-groupe un rendement diagnostique de 1/4 soit 25%. Le nombre de WES restant dans le groupe « variant/gène candidat » est de 2/4 soit 50 et le nombre de WES dit « négatif » est de 1/4 soit 25%.

Le seul WES positif est un WES en trio. Les 2 WES variant/gène candidat après ségrégation sont des WES simplex (2/2 ; 100%). Le seul WES négatif est un WES simplex.

Le seul WES positif, a mis en évidence 2 variants homozygotes. Ainsi il a été identifié 2 variants de classe 4 et 5, qui sont des faux-sens.

Les 2 WES réalisés en première intention (2/4 ; 50%) ont été pour l'un positif (25%) et pour l'autre négatif (25%).

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES dans ce sous-groupe, elle était en moyenne de 502 jours, avec une durée médiane de 502 jours, une durée minimale de 212 jours et une durée maximale de 792 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 2/4 (50%) patients ; 2/4 (50%) n'ayant pas eu de consultation de rendu de résultat.

Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire est de 174,5 jours (n=4/4), avec une durée médiane de 197 jours, une durée minimale de 31 jours et une durée maximale de 273 jours. La durée moyenne entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final était de 221 jours (n=4/4), avec une durée médiane de 107,5 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 608 jours. Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 76,5 jours (n=2/4), avec une durée médiane de 76,5 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 153 jours.

Concernant le seul WES avec résultat négatif, les suites données aux démarches étiologiques ont été un arrêt des explorations génétiques.

I. Sous-groupe « Myopathie »

Un seul patient a été classé dans le sous-groupe « myopathie ». Le WES a été réalisé en 2020. Il s'agissait d'un homme.

Il a présenté les premiers symptômes à l'âge de 35 ans. Son WES a été réalisé à l'âge de 44 ans.

Il ne présentait pas d'antécédent familiaux.

Il a eu une approche par WES en trio avec ses 2 parents.

Cliniquement, il avait une atteinte de la musculature des membres inférieurs uniquement, sans atteinte neurologique ou extra neurologique associée. A l'ENMG, il a été retrouvé une atteinte myogène.

Il n'a pas eu d'imagerie cérébrale.

Concernant les bilans biologiques, il a eu le dosage de l'alphafoetoprotéine, un bilan thyroïdien, un bilan inflammatoire et auto-immun, et un dosage des CPK. Le bilan neurométabolique, a également été fait.

Du point de vue des explorations génétiques préalables, il a eu une analyse des myopathies myofibrillaires, des myopathies à inclusions, des myopathies des ceintures (panel), de la myopathie facio-scapulo-humérale, et du PROMM. Il n'a pas eu d'analyses génétiques mitochondriales mais a eu une SNP-array.

Ce WES n'a donc pas été réalisé en première intention.

A l'issue de la réalisation du WES le rendement diagnostique est de 100% (1/1) puisqu'il a été identifié 2 variants hétérozygotes composites causaux dans le gène *GMPPB* faisant poser le diagnostic de dystrophie musculaire de type C. Ces 2 variants sont 2 faux sens.

Concernant la durée globale de la procédure clinique des WES elle a duré au total 915 jours. Concernant les différentes grandes étapes de la procédure clinique du WES, la durée entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire a été de 580 jours. La durée entre le début de la technique en laboratoire et le moment d'émission du compte rendu moléculaire final a été de 62 jours et la durée entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat a été de 273 jours.

J. Sous-groupe « NBIA »

Aucun patient n'a été classé dans ce sous-groupe dans notre cohorte.

Tableau 2 : Rendement diagnostique des sous-groupes phénotypiques avant et après ségrégation

Sous groupe phénotypique	Nombre de patients	Genre H/F	Age moyen aux premiers symptômes (années)	Age moyen à la réévaluation du WES (années)	Antécédents familiaux	Analyses ciblées préalables	Panel de gène préalable	Analyses de l'ADN mitochondrial préalable	Nombre de WES Simplex	Rendement diagnostique		Taux de VUS après ségrégation
										avant ségrégation	après ségrégation	
Totaux	73	32/41	19,7	40,7	31 (42%)	50 (68%)	29 (40%)	29 (40%)	39 (53%)	19 (26%)	31 (42%)	9 (12%)
Epilepsie syndromique	5	2/3	2,9	29	0 (0%)	4 (80%)	2 (40%)	4 (80%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)
Neuropathie périphérique	5	1/4	13,8	30,8	2 (40%)	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
Dystonie et mouvements anormaux	5	3/2	11,2	50,8	1 (20%)	3 (60%)	5 (100%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0 (0%)
Leucodystrophie	6	1/5	31,3	47,8	1 (17%)	4 (67%)	2 (33%)	5 (83%)	3 (50%)	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)
Maladie neurodégénérative avant 55ans	14	7/7	10,3	36,3	6 (43%)	3 (21%)	7 (50%)	7 (50%)	8 (57%)	3 (21%)	7 (50%)	2 (14%)
Ataxie spinocérébelleuse	29	13/16	28,9	50,1	18 (62%)	28 (97%)	7 (24%)	10 (34%)	16 (55%)	6 (21%)	12 (41%)	1 (3%)
Paraparésie spastique	4	2/2	7,5	22,3	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	3 (75%)	3 (75%)	0 (0%)
Atteinte neurosensorielle	4	3/1	16,5	33,8	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Myopathie	1	1/0	35	44	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
NBA	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

IV. Résultats du groupe « WES Positif ou négatif d'emblée »

Ce groupe regroupe les 47 patients pour lesquels, à l'issue du WES, il a été rendu d'emblée un variant de classe 4 ou 5 (probablement pathogène ou pathogène) et donc considéré comme WES « positif » ou un variant de classe 2 ou 1 (probablement bénin ou bénin) et donc considéré comme WES « négatif », sans nécessité de ségrégation ou analyse complémentaire.

Le WES a été réalisé en 2016 pour un d'entre eux (2,13%), en 2017 pour 4/47 (8,51%) patients, en 2018 pour 12/47 (25,53%) patient, en 2019 pour 10/47 (21,28%) patients, en 2020 pour 15/47 (31,91%) patients et en 2021 pour 5/47 (10,64%) patients.

Il y avait 27 hommes (57,45%) et 20 femmes (42,55%).

La moyenne d'âge de début de la symptomatologie était de 22,79 ans avec un âge médian de 21 ans. Les symptômes apparus les plus précocement étaient présents dès la petite enfance alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie était de 65 ans.

La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 42,30 ans avec un âge médian de 37 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES dans ce groupe avait 17 ans et le plus âgé avait 80 ans.

Sur les 47 propositus, 28 (59,57%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux. 19 (40,43%) propositus avaient donc des antécédents familiaux, 13/47 (27,66%) présentaient des antécédents familiaux pouvant faire évoquer une transmission AD, 5/47 (10,64%) pouvant faire évoquer une transmission AR, et 1/47 (2,13%) pouvant faire évoquer une transmission maternelle.

La répartition dans les sous-groupes phénotypiques s'est faite comme suit : 3/47 (6,38%) patients dans le groupe « épilepsie syndromique », 2/47 (4,26%) patients dans le groupe « neuropathie périphérique », 4/47 (8,51%) patients dans le groupe « dystonie et mouvements anormaux », 4/47 (8,51%) patients dans le groupe « leucodystrophie », 7/47 (14,89%) patients dans le groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans », 20/47 (42,55%) patients dans le groupe « SCA », 4/47 (8,51%) patients dans le groupe « paraparésie spastique », 2/47 (4,26%) patients dans le groupe « atteinte neurosensorielle » et 1/47 (1,13%) patient dans le groupe « myopathie ».

Sur les 47 patients, 22 (46,81%) ont eu un WES simplex, 7/47 (14,89%) une approche en duo, 17/47 (36,17%) un WES en trio et 1/47 (2,13%) une approche en quatuor.

Parmi les 47 WES, 19 (40,43%) ont été d'emblée positifs et 28 (59,57%) ont été d'emblée négatifs.

Parmi les 6 patients qui ont eu une approche par WES d'emblée, 5/6 (83,33%) WES ont eu un résultat positif ou négatif d'emblée, 2/5 (40%) ont été positifs et 3/5 (60%) négatifs.

Sur les 19 patients avec WES d'emblée positif, 11 (57,89%) patients ont un variant hétérozygote soit une pathologie AD, 6 (31,58%) patients ont un variant hétérozygote composite et 2 (10,53%) ont un variant homozygote, soit une pathologie AR. Il a, au total, été identifié 30 variants, dont 12/30 (40%) sont des variants faux sens, 8/30 (26,67%) des variants non-sens, 5/30 (16,67%) des variants frameshift et 5/30 (16,67%) des variants introniques (d'épissage ou profond).

La durée moyenne de la procédure clinique pour ce groupe a été de 579,05 jours, avec une durée médiane de 546 jours, une durée minimale de 151 jours et une durée maximale de 1127 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 37/47 (78,72%) patients puisque 10/47 (21,28%) patients n'ont pas eu de consultation de rendu de résultats. Au total, 17 patients non pas reçus leurs lors d'une consultation. Et pourtant, parmi ces 17 résultats, 10 étaient des résultats d'emblée positif ou négatif, soit un taux de 55,56%.

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 240 jours (n=47/47), avec une durée médiane de 181 jours, une durée minimale de 31 jours et une durée maximale de 914 jours. La durée moyenne entre le début de la technique du WES et l'émission du compte rendu moléculaire était de 205,89 jours (n=47/47), avec une durée médiane de 92 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 1341 jours. La durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 154,19 jours (n=37/47) avec une durée médiane de 91 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 610 jours.

V. Résultats du groupe « Variant/Gène candidat »

A. Avant ségrégations et analyses complémentaires

Ce groupe variant/gène candidat regroupe les 26 patients pour lesquels à l'issue du WES, il a été trouvé un VSI (classe 3) avant la réalisation de ségrégation ou d'analyses complémentaires.

Le WES a été réalisé en 2017 pour un d'entre eux (3,85%), en 2018 pour 12/26 (46,15%) patients, en 2019 pour 7/26 (26,92%) patients, en 2020 pour 4/26 (15,38%) patients, et en 2021 pour 2/26 (7,69%) patients.

Il y avait 12 hommes (46,15%) et 14 femmes (53,85%).

La moyenne d'âge du début de la symptomatologie était de 13,94 ans avec un âge médian de 14 ans. Les symptômes apparus les plus précocement sont des symptômes présents dès la petite enfance alors que l'âge le plus élevé d'entrée dans la maladie a été de 39 ans.

La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 41,26 ans avec un âge médian de 40 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES dans ce groupe avait 17 ans et le plus âgé avait 69 ans.

Sur les 26 propositus, 16 (61,54%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux. 10 (38,46%) propositus avaient des antécédents familiaux, dont 6/26 (23,08%) pouvant faire évoquer une transmission AD, 3/26 (11,54%) pouvant faire évoquer une transmission AR, et 1/26 (3,85%) pouvant faire évoquer une transmission maternelle.

La répartition dans les sous-groupes phénotypiques s'est faite comme suit : 2/26 (7,69%) patients dans le groupe « épilepsie syndromique », 3/26 (11,54%) patients dans le groupe « neuropathie périphérique », 1/26 (3,85%) patient dans le groupe « dystonie et mouvements anormaux », 2/26 (7,69%) patients dans le groupe « leucodystrophie », 7/26 (26,92%) patients dans le groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans », 9/26 (34,62%) patients dans le groupe « SCA », 0/26 (0%) patients dans le groupe « paraparésie spastique », 2/26 (7,69%) patients dans le groupe « atteinte neurosensorielle », 0/26 (0%) patients dans le groupe « myopathie ».

Sur les 26 patients de ce groupe, 17 (65,38%) ont eu un WES simple, 2/26 (7,69%) une approche en duo, 6/26 (23,08%) un WES en trio et 1/26 (3,85%) en quatuor.

Parmi les 6 patients qui ont eu une approche par WES d'emblée, le WES a conclu à un VSI pour un seul patient (1/6 soit 16,67%).

Parmi les 26 WES gènes/variants candidats identifiés, il y avait 20/26 (76,92%) patients avec un variant hétérozygote soit une pathologie AD, et 6/26 (23,08%) patients avec un variant hétérozygote composite soit une pathologie AR. Il a, au total, été identifié 32 variants, dont 27/32 (84,38%) sont des variants faux sens, 1/32 (3,13%) variant non-sens, 3/32 (9,38%) variants frameshift, et 1/32 (3,13%) variant intronique d'épissage.

B. Après ségrégations et analyses complémentaires

Ce groupe est composé des WES des 9 patients qui même après la réalisation de ségrégation ou d'analyse complémentaire en vue de collecter des arguments pour un reclassement, restent de signification indéterminée (Tableau 3).

Il y a donc 9/26 (34,62%) WES qui n'ont pas pu être reclassés. Les ségrégations et/ou analyses complémentaires ont donc permis de reclasser 65,38% (17/26) des VSI. Sur l'ensemble de la cohorte, la proportion de patients avec un WES gène/variant candidat représente au final 12,33% (9/73).

Le WES a été réalisé en 2018 pour deux d'entre eux (22,22%), en 2019 pour 3/9 (33,33%) patients, en 2020 pour 2/9 (22,22%) patients, et en 2021 pour 2/9 (22,22%) patients.

Il y avait 2 hommes (46,15%) et 7 femmes (77,78%).

La moyenne d'âge à la réalisation du WES était de 38,22 ans avec un âge médian de 40 ans. Le plus jeune patient à avoir eu un WES dans notre cohorte avait 20 ans et le plus âgé avait 50 ans.

Sur les 9 propositus, 5 (55,56%) ne présentaient pas d'antécédent familiaux et 4 (44,44%) avaient des antécédents familiaux, dont 2/9 (22,22%) pouvant faire évoquer une transmission AD, 1/9 (11,11%) pouvant faire évoquer une transmission AR), et 1/9 (11,11%) pouvant faire évoquer une transmission maternelle.

La répartition dans les sous-groupes phénotypiques s'est faite comme suit : 1/9 (11,11%) patients dans le groupe « épilepsie syndromique », 2/9 (22,22%) patients dans le groupe « neuropathie périphérique », 0/9 (0%) patient dans le groupe « dystonie et mouvements anormaux », 1/9 (11,11%) patient dans le groupe « leucodystrophie », 2/9 (22,22%) patients dans le groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans », 1/9 (11,11%) patient dans le groupe « SCA », 0/26 (0%) patient dans le groupe « paraparésie spastique », 2/9 (22,22%) patients dans le groupe « atteinte neurosensorielle », 0/9 (0%) patient dans le groupe « myopathie ».

Sur les 9 patients de ce groupe, 3 (33,33%) ont eu un WES simple, 1/9 (11,11%) une approche en duo et 5/9 (55,56%) un WES en trio.

Le seul WES de ce groupe ayant été réalisé d'emblée n'a pas pu être reclassé et est resté dans ce groupe gène/variant candidat.

Il a donc été reclassé 17/26 (65,38%) VSI. Parmi ceux-là, 12 ont été reclassés classe 4 ou 5 soit 70,59% et 5 ont été reclassés classe 1 ou 2 soit 29,41%. Par rapport à l'ensemble des variants/gènes candidats il y a donc 46,15% (12/26) de variants qui ont été reclassés causaux, et 19,23% (5/26) qui ont été reclassés comme non causaux alors que 34,62% sont restés en classe 3.

Parmi les 9 WES gènes/variants candidats restants, il y avait 7/9 (77,78%) patients avec un variant hétérozygote, et 2/9 (22,22%) de patients avec un variant hétérozygote composite. Il a donc été identifié 11 variants, dont 9/11 (81,82%) sont des variants faux sens, 1/11 (9,09%) variant non-sens, et 1/11 (9,09%) variant frameshift.

A noter qu'après réalisation des séquençages en Sanger pour confirmation des variants, un variant d'un WES gène candidat n'a pas été retrouvé. Il s'agissait d'un WES simplex. Il s'agit donc d'un faux-positif, le seul de notre cohorte, ce qui porte le taux de faux-positif dans notre cohorte à 1,37% (1/73).

Tableau 3 : Données cliniques et moléculaires des 9 patients avec WES « Variant/Gène candidat » après analyses de ségrégations

Patient	Approche	Année	Sexe	Age	Sous-groupe phénotypique	Gène	Variant génomique	Variant ADNC	Modifications protéiques	Segregation	Diagnostic final
21	DUO	2018	F	47	Maladie neurodegenerative	NEO1	chr15: g.73570490A>G	NM_002499.4:c.3212A>G	p.Lys1071Arg	ND	Non OMIM
23	TRIO	2018	H	41	Epilepsie syndromique	HIBADH	chr7: g.27570851T>C chr7: g.27570876C>T	NM_152740.4:c.812A>G NM_152740.4:c.787G>A	p.Asn271Ser p.Val263Met	Hétérozygote composite	Non OMIM
36	SIMPLEX	2019	F	38	Atteinte neurosensorielle	GSDME (=DFNA5)	chr7: g.24749993G>A	NM_001127453.2:c.712C>T	p.Arg238Ter	ND	Surdité autosomique dominante type 5
39	TRIO	2019	F	20	Ataxie	ZNF536	chr19: g.30935097G>A	NM_014717.3:c.628G>A	p.Asp210Asn	De novo	Non OMIM
46	TRIO	2019	F	40	Neuropathie périphérique	HK1	chr10: g.71136836C>T	NM_033497.2:c.1034C>T	p.Ala345Val	Hétérozygote, hérité de mère atteinte, avec en cis une délétion de 24kb du promoteur de HK1	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4G (#605285)
57	SIMPLEX	2020	H	36	Atteinte neurosensorielle	REV1	chr2: g.100046386C>T	NM_016316.4:c.1463G>A	p.Trp488Ter	ND	Non OMIM
63	TRIO	2020	F	40	Leucodystrophie	KCNK2	chr1: p.215342635C>T	ENST00000444842.2:c.569C>T	p.Ala190Val	De novo	Non OMIM
68	SIMPLEX	2021	F	50	Maladie neurodegenerative	NDUFA1	chrX: p.119005896G>A	NM_004541.4:c.22G>A	p.Gly8Arg	ND	Déficience en complexe mitochondrial I, type 12 nucléaire
70	TRIO	2021	F	40	Neuropathie périphérique	DHX33 GABRR2	chr17: p.5366893C>T chr6: p.89967498Gdel	NM_020162.4:c.406G>A NM_002043.5:c.1289del	p.Ala136Thr p.Thr430ArgfsTer18	Bigénisme, cosegreg. avec oncle maternel et cousine maternelle atteints	Non OMIM OMIM

C. Durée de la procédure globale pour le groupe « variant/gène candidat »

Nous avons calculé spécifiquement la durée globale de la procédure de WES en jour pour les patients ayant un WES initialement classé comme gène/variant candidat.

La durée moyenne de la procédure clinique a été de 606,68 jours, avec une durée médiane de 639 jours, une durée minimale de 181 jours et une durée maximale de 1370 jours. Ces données ont été obtenues sur un effectif final de 18/26 (69,23%) patients. En effet 8/26 (30,77%) patients n'ont pas eu de consultation de rendu de résultats. Au total, sur notre cohorte de 73 patients 17 résultats n'ont pas été rendus en consultation, et parmi ces 17 résultats, 8 étaient des gènes/variants candidats soit un taux de 44,44%.

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 230,04 jours (n=26/26), avec une durée médiane de 151 jours, une durée minimale de 61 jours et une durée maximale de 823 jours. La durée moyenne entre le début de la technique du WES et l'émission du compte rendu moléculaire était de 164,31 jours (n=26/26), avec une durée médiane de 61,5 jours, une durée minimale de 10 jours et une durée maximale de 1006 jours. La durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat était de 175,89 jours (n=18/26) avec une durée médiane de 92 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 731 jours.

D. Statistiques analytiques

Dans un deuxième temps, nous avons recherché à savoir s'il existe une différence en termes de caractéristiques entre le groupe gène/variant candidat et le groupe positif ou négatif d'emblée.

Il n'y a pas de différence significative concernant l'âge de réalisation des WES ($p=0.78$, [-8.6157 ; 6.5584]) entre ces 2 groupes. Il n'y a pas non plus de différence significative concernant l'âge de réalisation des WES $p=0.41$, [-10.6686 ; 4.5746] entre les groupes gène/variant candidat d'emblée et gène/variant candidat après ségrégation, ni entre les groupes groupe positif ou négatif d'emblée et gènes candidats après ségrégation ($p=0.29$; 95% [-3.7106 ; 11.8619]) (Figure 4).

Concernant les antécédents familiaux, il n'y a pas de différence significative entre le groupe gène/variant candidat et le groupe positif ou négatif d'emblée ($p= 0.86$).

Il n'y a pas de différence significative entre la répartition dans les différents sous-groupes phénotypiques entre les WES gènes/variants candidats et les WES d'emblée positif ou négatif ($p= 0.58$).

Tableau 4 : Caractéristiques des groupes WES d’emblée positif ou négatif et WES gène/variants candidat avant ségrégation

	Groupe WES d’emblée positif ou négatif	Groupe WES gène/variant candidat avant ségrégations	p	
Age moyen à la réalisation du WES (années)	42,3	41,27	0.78 [-8.6157 ; 6.5584]	
Age moyen aux premiers symptômes (années)	22,79	13,94	0.41 [-10.6686 ; 4.5746]	
Antécédents familiaux (avec/sans)	19/28	10/16	0,86	
Sous-groupe phénotypique (en %)	Epilepsie syndromique	6,38	7,69	0,58
	Neuropathie périphérique	4,26	11,54	
	Dystonie-Mouvements Anormaux	8,51	3,85	
	Leucodystrophie	8,51	7,69	
	M. neurodégén. avant 55 ans	14,89	26,92	
	SCA	42,55	34,62	
	Paraparésie spastique	8,51	0,00	
	Atteinte neurosensorielle	4,26	7,69	
	Myopathie	2,13	0,00	
	NBIA	0,00	0,00	
Année de réalisation du WES (en %)	2016	2,13	0,00	0,37
	2017	8,51	3,85	
	2018	25,53	46,15	
	2019	21,28	26,92	
	2020	31,91	15,38	
	2021	10,64	7,69	

Dans un troisième temps, nous avons comparé les WES du groupe gènes/variants candidats à ceux du groupe positif et négatif d’emblée selon l’approche utilisée (simplex, duo, trio ou quatuor). Les WES en simplex sont significativement ($p= 0.02$) plus représentés dans le groupe gène candidat que pour les autres approches. A l’inverse, il existe significativement moins de WES trio dans ce groupe que pour les autres approches (Figures 8-A et 8-B).

Nous avons également comparé les approches de WES gènes/variants candidat avant et après ségrégation. Nous avons mis en évidence une différence significative ($p=0.04$) avec une surreprésentation des WES simplex avant ségrégations alors que on retrouve une surreprésentation des WES en trio après ségrégations (Figures 8-B et 8-C).

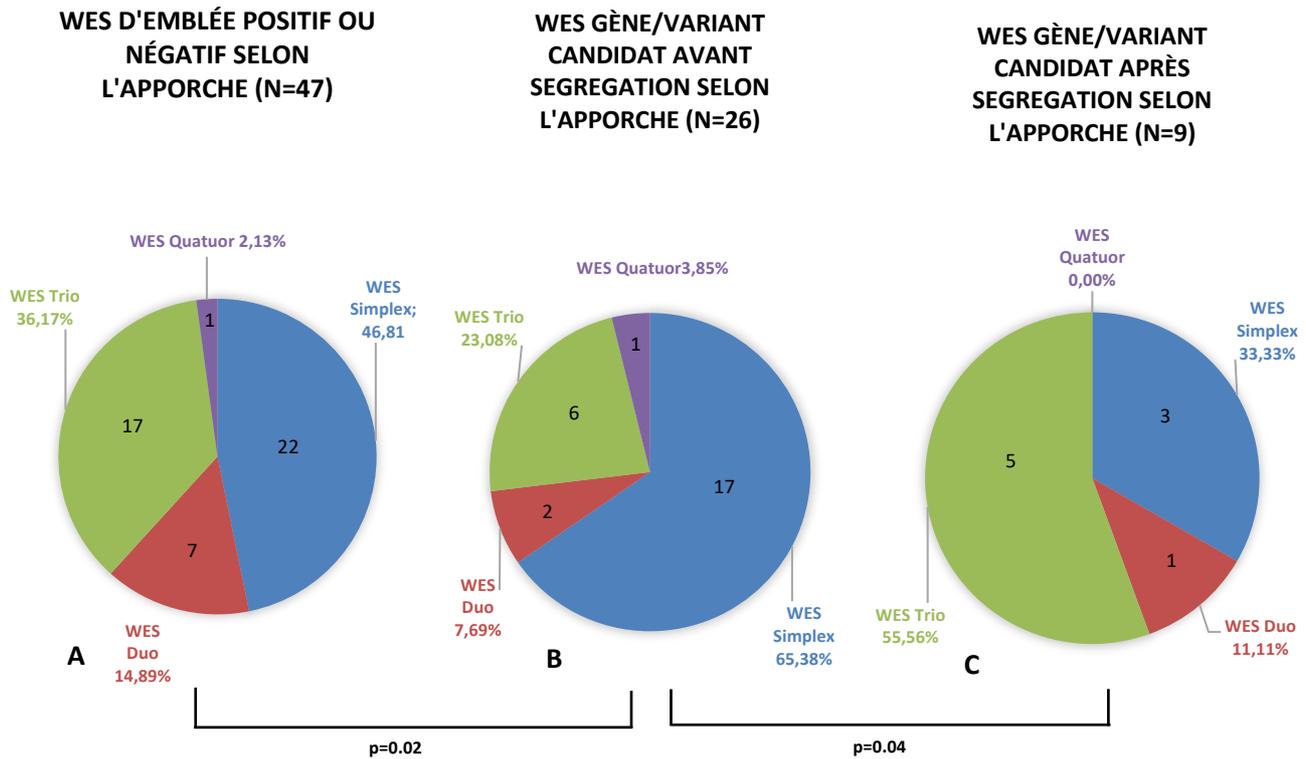


Figure 8 : Proportions des différentes approches de WES selon le résultat et la ségrégation

Nous nous sommes ensuite intéressés aux résultats des WES en fonction de la nature des variants, en regroupant les variants à pathogénicité monoallélique (variants hétérozygotes et variants hémizygotés) et les variants à pathogénicité bi-allélique (variants hétérozygotes composés et variants homozygotes) (Figure 9). Nous avons mis en évidence une différence significative ($p=0,03$) entre ces 2 grands types de variants avant ségrégation avec des variants de pathogénicité monoallélique plus présents dans le groupe WES gènes/variants candidats que le groupe WES positif d'emblée (Figures 9-A et 9-B). La même analyse a été faite après ségrégation et la différence entre ces types de variants n'est plus retrouvée ($p=0,16$) (Figures 9-C et 9-D).

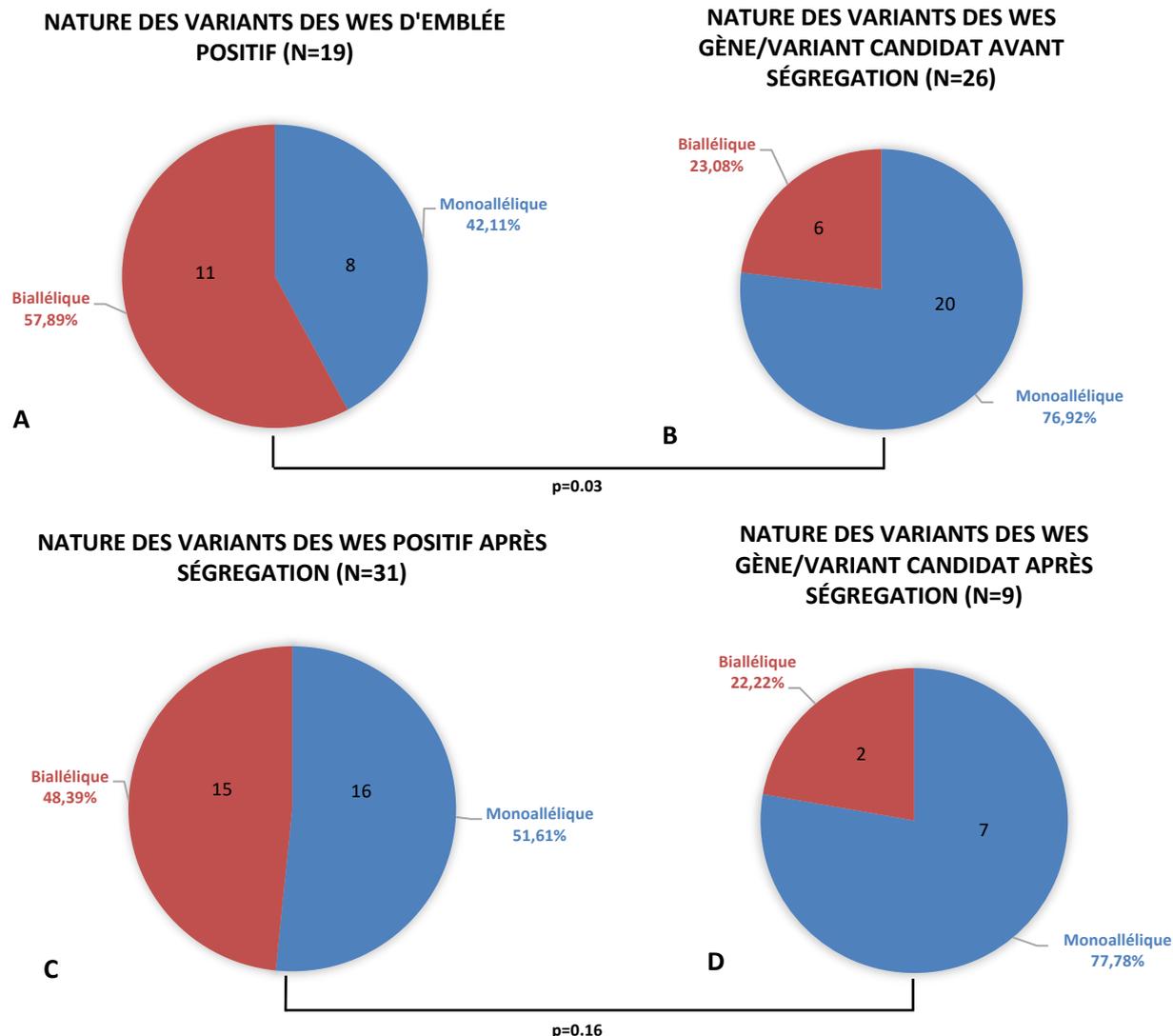


Figure 9 : Natures des variants identifiés en WES selon leurs classements avant et après analyses de ségrégation

Enfin, nous avons étudié l'impact du résultat des WES (WES d'emblée positif ou négatif versus WES gènes/variants candidats) sur la durée la procédure clinique (Figure 10). Que ce soit pour la durée globale de la procédure ($p=0,74$) ou pour chacune des étapes intermédiaires, il n'y a pas de différence significative bien que la durée moyenne de la procédure pour le groupe des WES d'emblée positif ou négatif tende à être 27 jours plus courte, avec une différence de durée médiane qui semble être de 93 jours.

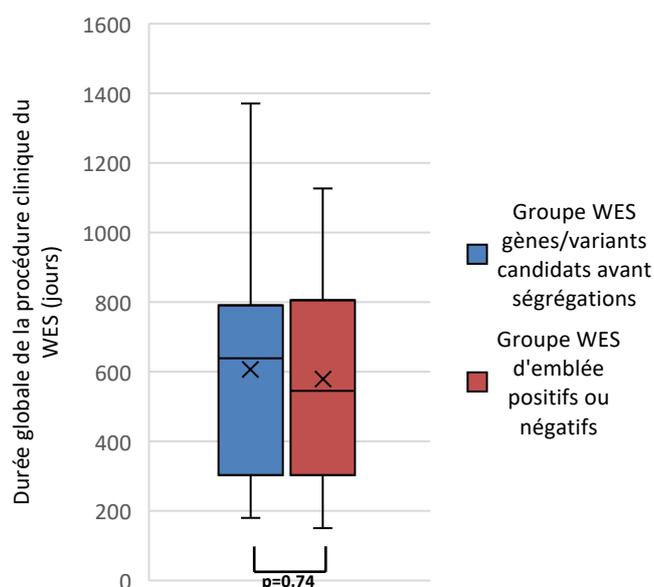


Figure 10 : Durée globale en jours de la procédure clinique de WES selon les résultats

VI. Résultats pour les WES réalisés à partir de septembre 2020

Afin d'étudier l'éventuel apport d'un praticien formé tant à la neurologie qu'à la génétique clinique à plein temps sur une activité de neurogénétique au sein d'un service de neurologie adulte, il a été évalué plusieurs des critères précédents à partir de septembre 2020, date d'arrivée dans le service de neurologie du CHU d'Angers et au sein de son CRMR neurogénétique d'un interne de neurogénétique à plein temps et pendant 6 mois, c'est-à-dire jusqu'à juin 2021.

A. Impact sur la durée de la procédure clinique de WES

Dans un premier temps, nous avons cherché à évaluer l'impact de cette activité dédiée sur le temps de prise en charge des patients. Pour cela, nous avons calculé spécifiquement la durée de chaque étape en jour pour les patients ayant eu un WES entre septembre 2020 et juin 2021.

La durée moyenne de la procédure clinique a été de 247,67 jours, avec une durée médiane de 242,5 jours, une durée minimale de 151 jours et une durée maximale de 365 jours.

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire était de 100,5 jours, avec une durée médiane de 90,5 jours, une durée minimale de 59 jours et une durée maximale de 151 jours (Figure 11).

La durée moyenne entre le début de la technique et l'émission du compte rendu moléculaire est de 68,95 jours, avec une durée médiane de 62 jours, une durée minimale de 31 jours et une durée maximale de 123 jours.

La durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat est de 83,74 jours avec une durée médiane de 59 jours, une durée minimale de 0 jour et une durée maximale de 243 jours (Tableau 5).

Nous avons comparé ces résultats à ceux des WES réalisés avant septembre 2020. La durée moyenne de la procédure clinique, est significativement plus courte de 381,65 jours ($p=6.18e-8$ [277.6 ; 485.6]), la durée médiane étant raccourcie de 457 jours (Figure 11).

La durée moyenne entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire du WES est également raccourcie de 144,81 jours ($p= 2.52e-5$ [83.8 ; 205.9]).

La durée moyenne entre le début de la technique et l'émission du compte rendu moléculaire est quant à elle raccourcie de 172,17 jours ($p= 5.08e-5$ [93.8 ; 250.4]).

Enfin, la durée moyenne entre l'émission du compte rendu final du WES et le jour de la consultation de rendu de résultat est raccourcie de 150,56 jours ($p= 0.0006$ [69.1 ; 231.9]) (Tableau 5).

Nous avons également comparé à partir des 73 WES de notre cohorte, le nombre de compte rendus moléculaires de WES émis avant septembre 2020 et à partir de septembre 2020. D'aout 2017, date du premier compte rendu jusqu'à septembre 2020, soit environ 3 ans, il a été émis 38/73 (52,05%) comptes rendus. De septembre 2020 à juin 2021, soit 7 mois, il a été émis 35/73 (47,95%) comptes rendus (Figure 12).

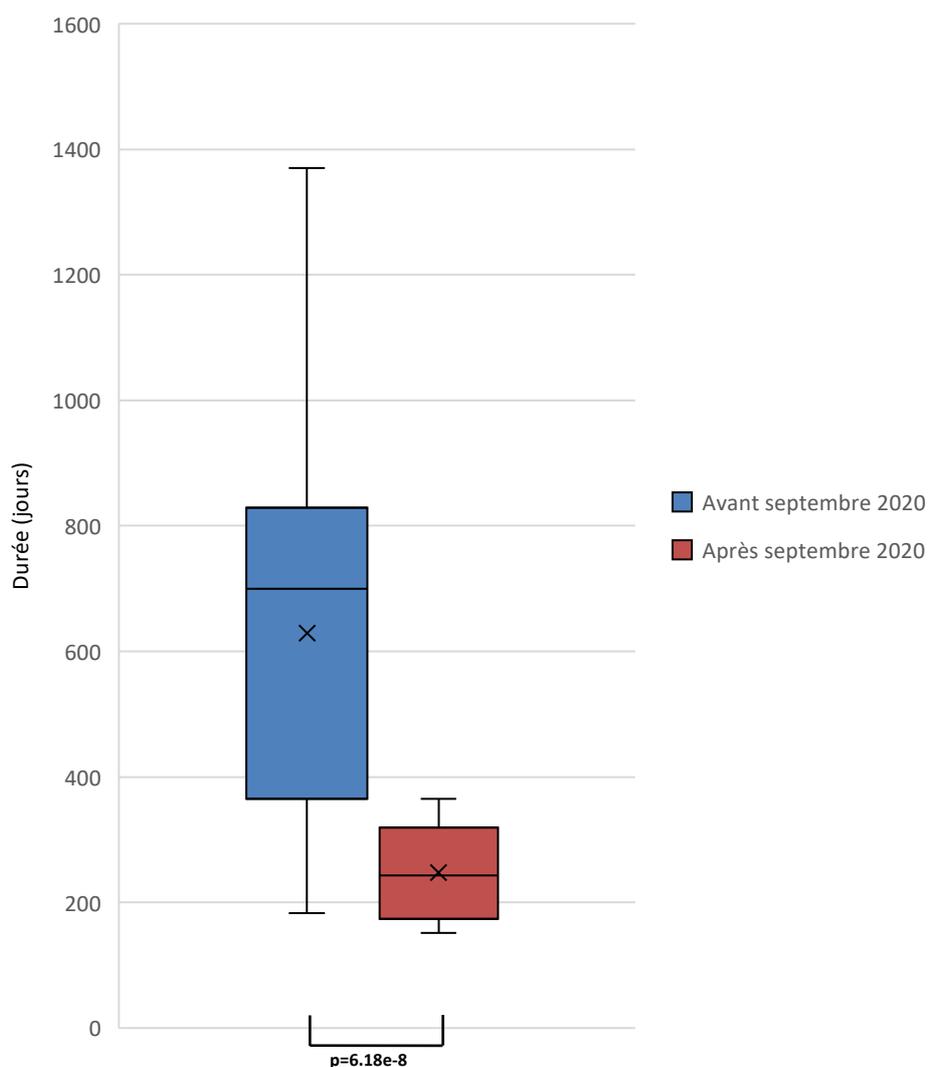


Figure 11 : Durée globale en jours de la procédure clinique de WES en fonction de la présence ou de l'absence d'un neurogénéticien à plein temps

Tableau 5 : Durée globale et des différentes étapes de la procédure clinique du WES avant et après septembre 2020

		Avant septembre 2020	Après septembre 2020	p [IC 95%]
Durée complète de la démarche du WES (en jour)	Durée moyenne	629,32	247,67	6.18e-8 [277.6 ; 485.6]
	Durée minimum	183	151	
	Durée maximale	1370	365	
Durée entre RCP et début de la technique (en jour)	Durée moyenne	245,41	100,5	2.52e-5 [83.8 ; 205.9]
	Durée minimum	30	59	
	Durée maximale	914	151	
Durée entre début de la technique et résultats (en jour)	Durée moyenne	241,12	68,95	5.08e-5 [93.8 ; 250.4]
	Durée minimum	10	31	
	Durée maximale	1341	123	
Durée entre résultats et consultation de RR (en jour)	Durée moyenne	234,3	83,74	0.0006 [69.1 ; 231.9]
	Durée minimum	0	0	
	Durée maximale	731	243	

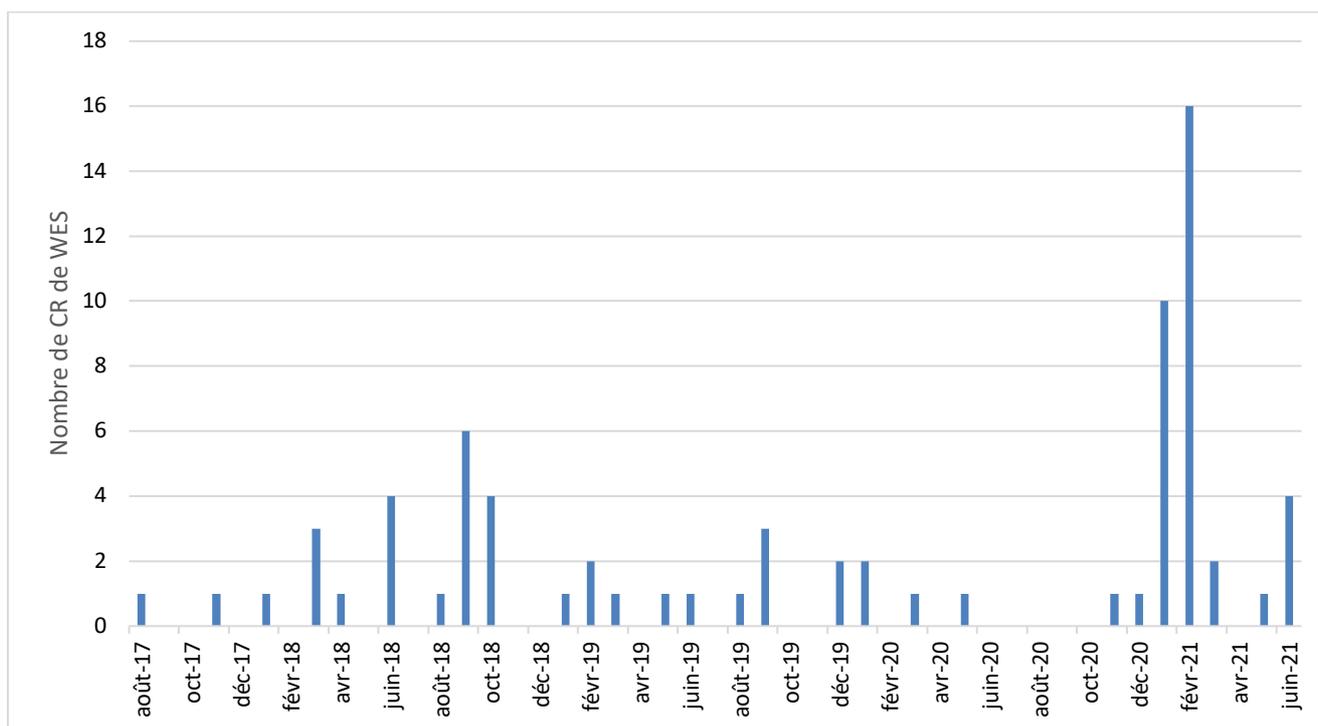


Figure 12 : Nombre de compte-rendu de WES émis par mois de janvier 2017 à juin 2021

B. Impact sur l'activité de RCP

Nous avons étudié le nombre de dossier présenté mensuellement en RCP Neurogénétique du CHU d'Angers, devenue RCP Neurogénétique Grand Ouest et RCP STHD Neurogénétique dans le cadre du PFMG 2025. A partir de janvier 2020, la RCP est devenue bimensuelle, pour réunir les premiers jeudis de chaque mois l'ensemble des CHU et CHs du grand-ouest (régions Bretagne et Pays de la Loire), et pour réunir les troisièmes jeudis de chaque mois les équipes du CRMN Neurogénétique du CHU d'Angers. A partir d'avril 2020, le support informatique et de visioconférence choisi par la FSMR Brain-Team, à savoir Rofim est utilisé. Elle est coordonnée et animée par le Dr PICHON, et est coprésidée par les Pr VERNY et BONNEAU.

En 2016, 58 dossiers ont été présentés en RCP, soit une moyenne mensuelle de 4,83 dossiers. En 2017, 59 dossiers ont été présentés, soit une moyenne mensuelle de 4,92 dossiers. En 2018, il a été présenté 62 dossiers, soit une moyenne mensuelle de 5,17 dossiers. En 2019, 100 dossiers ont été présentés, soit une moyenne mensuelle de 8,33 dossiers. En 2020, 86 dossiers ont été présentés, soit une moyenne mensuelle de 7,17 dossiers, et les quatre premiers mois de 2021 (janvier-avril), 71 dossiers ont été présentés, soit une moyenne mensuelle de 17,75 dossiers (Figure 13).

A partir de novembre 2020, date d'arrivée d'un interne de neurogénétique au sein du service de neurologie du CHU d'Angers et ayant transitoirement coordonné et animé la RCP à partir de février, il a été dénombré et calculé le nombre de dossier présenté durant ces 6 mois qui sont au nombre de 99, soit une moyenne mensuelle lissée sur 6 mois de 16,5 dossiers. Il existe donc une différence statistiquement significative ($p= 0.002$ [-15.8913 ; -5.488]) entre le nombre de dossier présenté en RCP entre janvier 2016 et octobre 2020 et le nombre de dossier présenté en RCP entre novembre 2020 et fin avril 2021 (Figure 14).

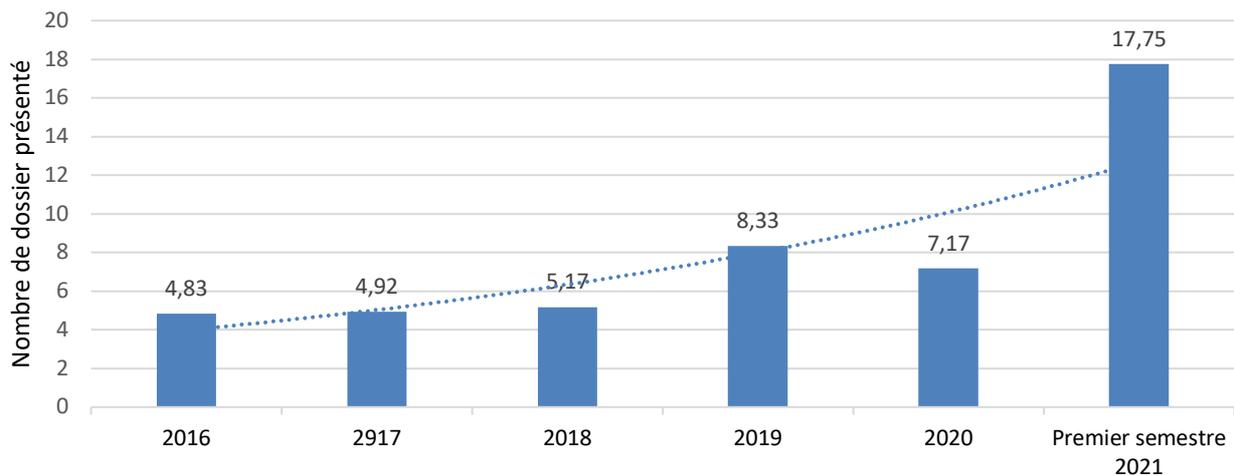


Figure 13 : Moyenne mensuelle de dossier présenté en RCP neurogénétique de 2016 à 2021

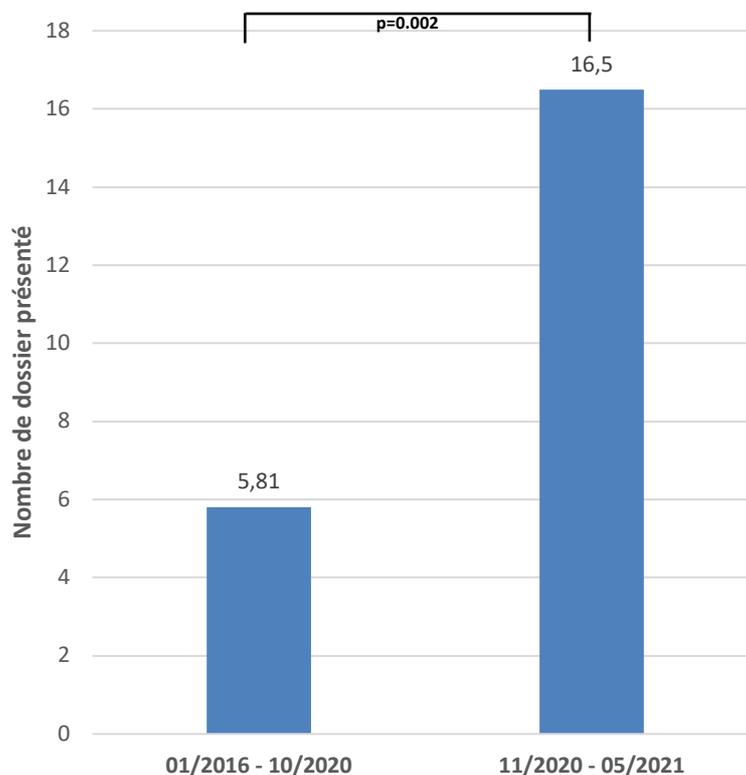


Figure 14 : Moyenne mensuelle de dossier présenté en RCP neurogénétique avant et après novembre 2020

Discussion

Les pathologies neurogénétiques représentent un défi diagnostique majeur de par leur hétérogénéité clinique mais aussi génétique. Pour le relever, le séquençage nouvelle génération est un outil central, et notamment le séquençage en exome. Cependant, malgré des avantages indéniables, il reste plusieurs questions en suspens pour mieux appréhender sa place et sa juste utilisation en pratique courante dans les centres de neurogénétique. La stratégie de recours aux différentes techniques de séquençage haut débit va devoir s'affiner avec les récentes possibilités de recours au STHD dans le cadre du PFMG. Ces techniques de séquençage haut débit posent également la problématique majeure de la grande multiplicité des variants générés. Le principal défi qui en découle est la juste interprétation des VSI. Cette problématique est paradoxalement aussi une des clefs pour relever le défi diagnostique de ces pathologies, et *in fine* réduire l'errance et le retard diagnostique, objectif majeur des 3 PNMR successifs en France.

I. **Apport et rendement diagnostique du WES dans les maladies neurogénétiques de l'adulte**

Par ce travail, nous avons cherché dans un premier temps à évaluer l'apport général du WES diagnostique en neurogénétique adulte dans le contexte de mise en place du PFMG 2025. Nous avons évalué non seulement le rendement diagnostique général du WES en neurogénétique adulte, mais aussi le rendement pour chacune des pré-indications de neurogénétique dans le cadre du PFMG 2025. Ceci permettra d'avoir, une fois les premiers rendements du STHD connus, des données comparatives pour l'approche en WES ; et cela afin d'articuler la place de ces 2 approches dans la stratégie diagnostique et en fonction de chaque groupe de pathologie neurogénétique adulte.

A. Caractéristiques de la cohorte

En analysant les caractéristiques de la cohorte, le premier constat que l'on peut faire est la très longue durée d'errance diagnostique des patients. En effet, la moyenne d'âge aux premiers symptômes est de 19,73 ans alors que la moyenne d'âge de réalisation du WES est de 40,72 ans, soit plus de 20 ans entre les premiers symptômes et la réalisation du WES. Ce délai majeur s'explique en partie par l'absence d'accès aux techniques non ciblées auparavant

mais il peut aussi s'expliquer par plusieurs éléments qui pour certains ont trait aux caractéristiques des maladies neurogénétiques, et au fait que pendant longtemps, il y a peu de accès aux techniques de séquençage non-ciblées.

Le premier est l'aspect souvent très progressif et habituellement lentement évolutif des symptômes qui pousse les patients à ne consulter que lorsqu'une gêne fonctionnelle déjà assez importante est en place, ce qui peut prendre plusieurs années.

Ensuite, les premiers symptômes sont souvent peu spécifiques et ne font pas toujours évoquer une cause génétique au premier plan, d'autant plus en l'absence d'antécédent familiaux (8). Par ailleurs, les pathologies neurogénétiques sont encore trop méconnues, et la place du neurogénéticien dans la démarche diagnostique encore trop confidentielle. Cela peut, par méconnaissance de certains professionnels de santé, retarder l'orientation de ces patients vers un service avec une activité de neurogénétique.

Enfin, une fois le patient pris en charge en neurogénétique, la multiplicité des analyses génétiques préalables, et notamment les analyses en panel qui peuvent durer jusqu'à 2 ans, retardent aussi la réalisation du WES. Sur ce dernier point, dans notre cohorte, seulement 6 (8,22%) WES ont été réalisés en première intention. Ce taux est malheureusement trop faible pour pouvoir analyser un possible effet sur la réduction du temps d'errance diagnostique mais Thomas et al (38) ont très récemment réalisé une étude au design similaire à la nôtre, et mis en évidence un rendement diagnostique élevé (53%) pour les WES en première intention dans des indications de maladies neurogénétiques adultes. Ceci laisse à penser que cette approche, combinée à d'autres, serait un des leviers pour réduire le temps d'errance diagnostique.

On constate également que le sous-groupe phénotypique le plus représenté dans notre cohorte est celui des SCA (39,73%). Ceci peut s'expliquer en partie par la fréquence des ataxies cérébelleuses d'allure dégénérative dont une des principales causes peut être génétique. En effet, les différentes formes de SCA (SCA-AD, SCA-AR, SCA congénitales et ataxie épisodique pouvant mimer clinique un SCA) représentent une fréquence cumulée de plus de 15/100000. Ceci en fait une pathologie neurogénétique relativement fréquente (48). Une autre partie de l'explication peut être liée à l'organisation et aux compétences particulières du CRMR neurogénétique d'Angers avec une expertise clinique mais aussi biologique (analyse des expansions CAG des principaux SCA-AD (SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)).

On note aussi la part très faible du sous-groupe des myopathies dans cette cohorte. Ceci peut notamment s'expliquer par l'organisation du service de neurologie d'Angers qui se compose d'un centre de référence maladies neuromusculaires bénéficiant des outils diagnostics d'aide

à l'errance diagnostique mis en place par la filière FILNEMUS. Il y a également dans ce domaine un soutien associatif puissant représenté par l'AFM-Téléthon.

On peut aussi remarquer l'absence de NBIA dans notre cohorte, tout comme des maladies neurogénétiques de la famille des démences familiales et démences précoces.

Pour ces dernières, ceci s'explique car au moment de l'initiation de ce travail, les démences familiales et démences précoces ne faisaient pas partie des pré-indications au STHD. Suite au lancement d'une nouvelle campagne d'élaboration de pré-indications, un dossier est en cours de rédaction pour une demande d'extension de la préindication « maladies neurodégénératives du sujet jeune » pour les démences familiales et du sujet jeune.

B. Rendements et apports diagnostiques

Dans notre cohorte, le rendement diagnostique final du WES est de 42,47% toutes indications confondues. Ce taux relativement élevé est parfaitement cohérent avec les données de la littérature. Le travail de Thomas et al (38) mené en 2021 à partir d'un design de cohorte très similaire à la nôtre retrouve un taux de 43%, ce qui est tout à fait rassurant vis-à-vis de la fiabilité de nos données. Ce rendement diagnostique, n'a cessé d'augmenter depuis les premières études menées en 2013 : il débutait à 26% pour dépasser désormais les 40% (11–13,38,49–51) (52). Cette progression est probablement liée à l'apport des nouvelles connaissances sur les bases moléculaires des maladies neurogénétiques. Ces nouvelles connaissances ont été en grande partie amenées par le WES lui-même. En effet, il permet de générer de façon peu coûteuse et rapide un nombre très important de données de séquençage. En cela on peut dire que ce sont les données issues du WES lui-même qui permettent de faire augmenter son propre rendement diagnostique.

Ce rendement est malgré tout remarquable et spécifique de la neurogénétique, puisque dans d'autres domaines de la génétique, les rendements diagnostiques du WES dépassent rarement 30%. Selon de récentes méta-analyses, le rendement diagnostique du WES dans la déficience intellectuelle est estimé en 2021 à 28% (53), dans les troubles du spectre autistique il est estimé en 2021 à 17% (53), dans les anomalies neurodéveloppementales isolées il est estimé en 2019 à 31% (54), dans les anomalies cardiologiques congénitales il est estimé en 2021 à 20% (55) et dans les pathologies néphrogénétiques, il est estimé à 29% en 2019 (56). A n'en pas douter, il n'a pas encore été atteint de plafond pour ce rendement, car le travail de Thomas et al (38) a montré qu'avec une approche de WES en première intention, ce taux peut dépasser les 50%. On peut donc imaginer que d'autres types d'approche puissent aussi permettre

d'augmenter ce taux diagnostique. Ce point concernant les différentes approches est discuté dans la deuxième partie de ce chapitre.

Concernant les antécédents familiaux, la composition de notre cohorte est assez homogène avec 42,47% de formes familiales. Dans notre cohorte de WES positifs, seulement 32,26% avaient une histoire familiale évocatrice et donc 67,74% des patients n'avaient pas d'histoire familiale. Ainsi cette étude permet, une nouvelle fois, de rappeler que le seul critère des antécédents familiaux n'est absolument ni suffisant ni nécessaire pour évoquer ou rejeter l'hypothèse d'une pathologie génétique en général, *a fortiori* en neurogénétique. Il ne s'agit donc pas d'un critère discriminant pour indiquer ou récuser un patient à la réalisation d'analyses génétiques.

L'absence d'antécédents familiaux chez une majorité des patients avec WES « positifs » peut s'expliquer par le fait que pour environ la moitié (48,39%), il s'agissait de statuts hétérozygotes composites ou homozygotes. Ainsi, sans degré de consanguinité dans les ascendants de ces patients, il paraît logique de ne pas retrouver d'antécédents familiaux.

Une grande majorité (65,22%) des variants retrouvés étaient des variant faux-sens, ce qui est en cohérence avec les données de séquençage. En effet dans le génome, les variants les plus fréquents sont les faux-sens.

Dans notre cohorte, nous avons identifié 1WES/73 avec un résultat faux positif soit 1,37%. Lors de la confirmation en Sanger d'un VSI identifié pour la patiente 24, le variant n'a pas été retrouvé. Ce type d'erreur de séquençage est très rare mais son risque augmente si la couverture ou si la profondeur ne sont pas satisfaisantes (notamment dans les exons 1). Par convention, il est habituellement conseillé de faire cette confirmation, mais par soucis évident de temps et de moyen logistique, elle n'est pas toujours réalisée. Il n'y a d'ailleurs aucune recommandation en la matière dans la littérature. En effet, certains considèrent ces erreurs trop rares par rapport à l'investissement humain et technique qui doit être déployé pour réaliser une confirmation systématique de chaque variant d'intérêt. Afin de ne pas rendre une information génétique erronée au patient avec l'ensemble des conséquences que cela peut avoir, nous pensons qu'il serait important de confirmer en Sanger tous les variants issus des WES simplex si une ségrégation familiale n'est pas possible ou s'il est évoqué une mutation *de novo* à l'issue de la ségrégation. De même, nous préconisons de confirmer en Sanger tous les variants issus des WES en duo, en trio, ou en quatuor s'il est évoqué une mutation *de novo*. *A contrario*, si la ségrégation retrouve le variant d'intérêt chez un apparenté atteint, il ne nous semble pas nécessaire de le confirmer par Sanger chez le propositus.

Également, dans notre cohorte il a été identifié 1/73 (1,37%) WES rendu comme négatif et qui pour lequel une expansion pathologique a été mise en évidence par une autre technique *a posteriori*. Il s'agit du patient 28 chez qui un WES a été rendu négatif. Après une nouvelle consultation neurogénétique et après avis, il a été demandé une recherche d'une expansion de triplet dans le gène de la glutaminase qui a montré une expansion pathologique permettant d'établir le diagnostic étiologique moléculaire. Ce cas de figure est dû à une des limites techniques du WES. Cela nous permet de rappeler, comme l'indique la loi, que les analyses génétiques doivent être prescrites par des généticiens ou des spécialistes d'organes ayant été formé à la génétique et travaillant en collaboration étroite avec un service de génétique. Malgré tout, ces taux restent très bas et font du WES une technique avec une validité intrinsèque qui reste excellente.

C. Rendement diagnostic en fonction des sous-groupes phénotypiques

A partir de cette cohorte, nous avons analysé chaque sous-groupe phénotypique selon leur présentation neurologique clinique et paraclinique. Ces sous-groupes ont été définis selon les pré-indications de STHD du PFMG 2025 des FSMR neurogénétiques. Ceci pourrait permettre, une fois les premiers résultats des STHD, de comparer les premiers résultats au rendement du WES pour mieux appréhender leur place respective dans la démarche diagnostique. Les rendements diagnostiques pour chaque sous-groupe sont résumés dans le tableau 2 et les rendements diagnostiques retrouvés dans la littérature pour chaque sous-groupe phénotypique sont résumés dans les tableaux 6 et 7.

Malheureusement, la mise en place et l'interprétation des STHD dans le cadre du PFMG 2025a pris du retard. Ce retard est probablement en partie dû à la pandémie au SARS-CoV2 mais également à des problèmes organisationnels. Les premiers envois à la plateforme Sequoia, dont dépend le CHU d'Angers, ont été réalisés dès juin 2020 sans qu'aucun résultat moléculaire n'ait été émis au 1 juillet 2021, soit plus d'un an après. Pour l'instant, la procédure de WES semble plus rapide.

Sous-groupe phénotypique	Référence	Année	n	Rendement diagnostic	
Epilepsie	Stefanski et al	2021	Méta-analyse	Général	24%
				Epilepsie avec DI	27,90%
				Epilepsie avec crises précoces	36,80%
Neuropathie périphérique	Choi et al	2012	25	32%	
	Klein et al	2014	15	33%	
	Schabhüttl et al	2014	27	30%	
	Drew et al	2015	110	19%	
	Hartley et al	2018	50	24%	
	Walsh et al	2017	50	38%	
Dystonie et mouvements anormaux	Zech et al	2017	16	38%	
	Trinh et al	2018	50	14%	
	Schormair et al	2017	80	11%	
Leucodystrophie	Vanderver et al	2016	71	35%	
Paraparésie spastique	Novarino et al	2014	55	73%	
	Van de Warrenburg et al	2016	48	16%	
	Souza et al	2017	21	62%	
	Eratne et al	2021	25	40%	
	Bartoli et al	2014	37	16%	
Myopathie	Ghaoui et al	2015	60	45%	
	Todd et al	2015	23	52%	
	Schofield et al	2017	30	60%	
	Reddy et al	2017	55	40%	
	Böhm et al	2013	6	100%	

Tableau 6 : Rendements diagnostiques de la littérature pour chaque sous-groupe phénotypique

Concernant le sous-groupe « épilepsie syndromique » le rendement diagnostique est de 40%. Dans une méta-analyse de 2021 (53), il a été estimé à 24% pour l'épilepsie en générale, à 27,9% pour l'épilepsie associée à une déficience intellectuelle et à 36,8% pour les épilepsies avec crises à début précoce. Dans notre cohorte l'âge de début des symptômes est de 2,9 ans et les patients avaient tous une déficience intellectuelle. Ces résultats sont donc cohérents avec les données de la littérature. Le rendement diagnostique du WES dans les épilepsies est bon, d'autant plus si la présentation clinique n'est pas isolée.

Concernant le sous-groupe « neuropathie périphérique » le rendement diagnostique est de 40%. Dans la littérature deux études de 2014 (57,58) retrouvaient un rendement diagnostique dans cette indication entre 30 et 33%. Une étude plus récente de 2017 (59) retrouve un rendement diagnostique plus élevé à 38%. Nos résultats sont donc tout à fait cohérents avec les données de la littérature, montrant un rendement relativement élevé malgré la réalisation préalable d'un panel CMT pour l'ensemble des patients de ce sous-groupe. Il faut avoir à l'esprit que le rendu de résultat de ce panel peut prendre entre 1 et 2 ans. Étant donné le rendement élevé du WES dans cette indication, malgré la réalisation du panel, il pourrait être intéressant de discuter la place du WES en première intention, qui aurait vraisemblablement encore un meilleur rendement.

Concernant le sous-groupe « dystonie et mouvements anormaux » le rendement diagnostique est de 40%. Dans la littérature, les rendements diagnostiques retrouvés sont assez hétérogènes,

allant de 11% à 38% (60–62). Une récente étude de 2020 (63) retrouve un taux de 34,4%. Les patients de cette étude avaient préalablement eu un panel dystonie comme 80% des patients de notre cohorte. Ce panel a un rendement de 22% (64), soit presque 2 fois inférieur au WES de seconde intention. Encore une fois, le rendement retrouvé dans notre sous-groupe semble cohérent et est relativement élevé ce qui renforce la place du WES dans la stratégie diagnostique de ce sous-groupe. À la vue du rendement presque 2 fois supérieur au panel, nous pouvons nous poser la question du WES en première intention de façon systématique pour ce sous-groupe

Concernant le sous-groupe « leucodystrophie » le rendement diagnostique est de 16,67%. La seule autre étude dans ce domaine date de 2016 (65) et retrouvait un taux diagnostique de 35% sur un effectif dix fois supérieur au nôtre. Ainsi, nous pouvons supposer que cette différence est liée à un défaut de puissance dans notre étude, qui sous-estime le rendement diagnostique. Il convient donc de prendre ce résultat avec précaution. Une possible explication est qu'en France, via la filière LeukoFrance, il existe un panel extrêmement large pour les leucodystrophies à disposition des cliniciens (panel du CHU R. Debré, Paris). Ce panel semble avoir un rendement diagnostique plus haut que les autres panels de neurogénétique. Il est donc possible que le diagnostic d'un nombre significatif de patient soit réalisé par cette analyse, en amont du WES. Il serait intéressant de mener un nouveau travail en se concentrant sur les leucodystrophies pour obtenir plus de données concernant l'apport du WES dans cette indication et pouvoir mieux caractériser sa place avec le panel déjà en place.

Concernant le sous-groupe « maladie neurodégénérative avant 55 ans » le rendement diagnostique est de 50%. Il n'existe pas de donnée de littérature concernant ce sous-groupe clinique assez hétérogène. Cette entité a été proposée comme pré-indication du STHD dans le cadre du PFMG 2025. On pourrait penser à l'apparenter à une approche de WES de maladies neurogénétiques globales, mais il nous apparait que cette comparaison n'est pas totalement juste puisque dans ce groupe sont réunis des patients qui présentent plusieurs types d'atteintes neurologiques (neurodégénératives et à début précoce) avec des tableaux cliniques sévères, donc peu comparables à une cohorte généraliste. Le taux de positivité pour ce sous-groupe novateur est élevé, ce qui semble lui donner une vraie légitimité.

Pour aller plus loin dans l'analyse de ce sous-groupe, nous avons étudié son rendement selon plusieurs critères.

Le premier critère est un critère clinique, à savoir le nombre d'atteinte neurodégénérative. Ce critère ne semble pas avoir d'impact réel sur le rendement diagnostique puisqu'il est de 55,56% pour les patients présentant 2 atteintes neurodégénératives, 33,33% lorsque les

patients en présentent 3 et de 50% lorsqu'ils en présentent 4. Le nombre d'atteinte ne semble donc pas être un bon critère pour préjuger du résultat du WES. Il ne devrait donc pas entrer en compte lors des discussions pour indiquer la réalisation d'un WES.

A contrario, 2 autres critères cliniques semblent avoir un réel impact sur le rendement diagnostique. Le premier est la présence ou l'absence d'atteinte d'allure neurodéveloppementale (malformations, dysmorphie, atteinte ophtalmologie ou ORL). Il apparaît que le taux de positivité du WES est 57,14% lorsqu'il y a un élément extra-neurologique qui est présent contre 42,86% lorsqu'il n'y en a pas. Un patient présentant donc une atteinte d'allure neurodéveloppementale pourrait donc être considéré comme un meilleur candidat pour cette pré-indication.

Le deuxième critère clinique qui semble être très intéressant est la présence ou non d'une déficience intellectuelle. En effet, le taux de positivité du WES pour ce sous-groupe passe de 33,33% pour un patient sans déficience intellectuelle à 80% pour un patient avec déficience intellectuelle, ce qui semble donc en faire un excellent critère dans cette indication.

Concernant le sous-groupe « SCA » le rendement diagnostique est de 41,38%. Dans la littérature, 14 études se sont intéressées au WES pour des patients avec tout type d'ataxie(38,66–76). Au total, 187 WES ont été positif soit un rendement de 27,66% (Tableau 7). Cependant, ces études s'étalent de 2013 à 2021. Les études avant 2020 retrouvaient ces mêmes taux de 20-25% de rendement. Depuis 2020, et donc dans les études les plus récentes, il existe un net accroissement du rendement diagnostique dans cette indication, avec des taux situés entre 35 et 39%. Ainsi notre étude retrouve des résultats assez comparables, l'évolution des rendements ayant certainement bénéficiée des travaux sur les VSI entrepris depuis la réalisation des premiers WES en 2013.

Dans notre étude, nous avons cherché à déterminer les critères cliniques pouvant présager d'un meilleur rendement diagnostique. Il apparaît que le taux de positivité varie beaucoup en fonction de l'âge de début des symptômes. En effet, le rendement est nettement supérieur pour les SCA congénitaux (57,14%) et les SCA à début pédiatrique que pour les SCA du jeune adulte (33%) et à début tardif. Ces données laissent à penser que les SCA congénitaux et à début pédiatrique sont de meilleurs candidats au WES et que la probabilité d'identifier un variant pathogène diminue plus l'âge de début est élevé. La limitation d'âge à 50 ans dans la pré-indication « ataxie héréditaire » pour réalisation d'un STHD semble donc justifiée. Ces données semblent tout à fait cohérentes puisque les SCA du jeune adulte et les SCA tardif sont dominés par les SCA-AD dont la plupart sont des expansions de triplets CAG et donc non identifiables en WES. Les SCA congénitaux et de l'enfant sont quant à eux dominés

respectivement par les ciliopathies (Joubert) et les SCA-AR qui sont quasi-uniquement des mutations ponctuelles, ataxie de Friedreich mise à part.

En analysant un autre critère clinique, il semble que les WES réalisés chez des patients ayant une SCA pure aient un meilleur rendement diagnostique (57,14%) que pour les patients ayant des formes associées. Parmi ces formes, il semble y avoir une tendance à un meilleur rendement des SCA associées à une spasticité que les SCA associées des manifestations extra-neurologiques. Cette tendance a récemment été retrouvée dans une étude de 2021 (76). En effet, il semble avoir un meilleur rendement diagnostique pour les SCA avec spasticité, mais cette corrélation est complexe à mettre en évidence au niveau statistique. Ainsi les patients avec SCA pure et avec SCA associée à une spasticité semblent être de meilleurs candidats à l'approche en WES. Enfin, la présence d'antécédents familiaux n'est pas un critère de meilleur rendement diagnostique et ne l'absence d'antécédents familiaux ne peut pas être considéré comme un argument en défaveur de l'indication d'un WES pour un patient avec SCA. En effet le rendement est bien supérieur chez les patients sans antécédents familiaux (45,45%) que chez les patients avec antécédents familiaux (38,89%). Cela peut s'expliquer par la grande proportion de variants *de novo* (25%) et à des hérédités autosomiques récessives (33,33%) qui sont souvent sans histoire familiale associée.

Cohorte	Année	Pays	Population	n	Nombre de patients avec WES positifs	Taux diagnostique	Nombre de patient avec VUS	Ratio de VUS	Nombre de patient avec WES négatif	Ratio WES négatif
Németh et al	2013	UK	Tous SCA	50	9	18,00%	4	8,00%	37	74,00%
Ohba et al	2013	Japon	SCA à début pédiatrique	23	9	39,13%	ND	ND	ND	ND
Sawyer et al	2013	Canada	SCA à début pédiatrique	28	11	39,29%	2	7,14%	15	53,57%
Fogel et al	2014	USA	Tous SCA	76	16	21,05%	30	39,47%	30	39,47%
Keogh et al	2015	UK	SCA-AR	12	4	33,33%	2	16,67%	6	50,00%
Pyle et al	2015	UK	Tous SCA	22	9	40,91%	5	22,73%	8	36,36%
Marelli et al	2016	France	SCA avant 50 ans	33	14	42,42%	8	24,24%	11	33,33%
Van de Warrenburg et al	2016	Pays-Bas	Tous SCA	28	4	14,29%	5	17,86%	19	67,86%
Nibbeling et al	2017	Pays-Bas	SCA-AD	20	4	20,00%	ND	ND	ND	ND
Ngo et al	2020	USA	Tous SCA	184	44	23,91%	23	12,50%	117	63,59%
Kim et al	2020	Corée du Sud	Tous SCA	68	18	26,47%	14	20,59%	36	52,94%
Thomas et al	2020	France	Tous SCA	28	11	39,29%	ND	ND	17	60,71%
Franco de Garça et al	2021	Brésil	Tous SCA	76	27	35,53%	ND	ND	ND	ND
Eratne et al	2021	Australie	Tous SCA	28	7	25,00%	ND	ND	ND	ND
Moyenne Littérature				676	187	27,66%	93	18,56%	296	55,95%
Notre cohorte	2021	France	Tous SCA	29	12	41,38%	1	3,45%	16	55,17%

Tableau 7 : Revue de la littérature et comparaison du rendement diagnostiques avec celui de notre cohorte pour le sous-groupe des ataxies héréditaires

Concernant le sous-groupe « paraparésie spastique » le rendement diagnostique est de 75%. Le rendement diagnostique dans la littérature pour cette indications retrouve des taux haut voire très haut allant de 40% (77), à 62% (78) et même 73% (79). Ce taux de 75% de rendement diagnostique dans notre cohorte semble donc plutôt cohérent. Notre effectif est malheureusement trop petit pour pouvoir établir des corrélations avec des critères cliniques. Le WES semble toutefois être une excellente technique dans cette indication.

Concernant le sous-groupe « atteinte neurosensorielle » le rendement diagnostique est de 25%. Il semble complexe de pouvoir tirer de solides conclusions compte tenu de son effectif assez faible mais surtout de sa grande hétérogénéité clinique. Il serait probablement intéressant de mener des analyses par groupe de pathologie (atrophie optique ou neuropathie auditive par exemple) sur des effectifs plus importants.

Il en est de même pour le sous-groupe des « myopathies » puisque que nous avons seulement un patient. A noter que dans la littérature il existe une très grande hétérogénéité de résultats concernant ce type de pathologie allant de 100% (80) à 16% (81), et ce malgré un grand nombre d'étude sur le sujet.

II. Apports et rendements du WES selon l'approche

Dans un deuxième temps, ce travail a cherché à préciser la place des différents types d'approches de WES (simplex, duo, trio, quatuor) dans la démarche diagnostique. Ce point n'est que très peu, voire pas, étudié dans la littérature en ce qui concerne le WES appliqué aux maladies neurogénétiques adultes.

A. Age des patients en fonction de l'approche

L'âge à la réalisation des WES en fonction de l'approche montre une différence significative $p=0.008$ entre les groupes simplex + duo et en trio + quatuor. Ceci reflète une réalité clinique. En effet, dans la plupart des cas, l'approche en WES simplex va être décidée car les ascendants du propositus ne sont plus disponibles, souvent parce qu'ils sont décédés. C'est une des spécificités du WES en neurogénétique adulte et il est donc souvent impossible de proposer une approche en trio. Si un des parents est encore disponible, on peut proposer une approche en duo. Dans notre cohorte, cette différence significative entre les 2 groupes d'approche est estimée à environ 10 ans (45,48 ans versus 35,76 ans). Réduire l'âge d'accès au WES permettrait aux patients d'accéder à des approches en trio ou en quatuor. Cela va probablement être de plus en plus le cas dans les années à venir, grâce à l'amélioration de l'accès aux techniques de séquençage haut et très débit. La question qui se pose alors est celle de savoir si ces approches ont un rendement diagnostique plus élevé.

B. Rendement diagnostique en fonction de l'approche

L'approche en simplex montre un rendement diagnostique avant ségrégation de 15,38% et un taux de VSI de 43,59% alors qu'après ségrégation, les taux passent à 38,46% de rendement diagnostique et 7,69% de VSI. Pour l'approche en duo, on trouve un rendement diagnostique avant ségrégation de 33,33% associé à un taux de VSI de 22,22% alors qu'après ségrégation ils passent à 44,44% de rendement diagnostique et 11,11% de VSI. Pour l'approche en trio, on trouve un rendement diagnostique avant ségrégation de 43,47% associé à un taux de VSI de 26,09% alors qu'après ségrégation ils passent à 47,83% de rendement diagnostique et 21,74% de VSI.

On constate donc que le WES en simplex a un rendement bien plus faible que le rendement de l'approche en trio. Cette différence est statistiquement significative ($p=0,04$) mais est significativement réduite. Grâce aux analyses de ségrégation (différence de rendement de 28,09% avant ségrégation contre 9,37% après ségrégation). La ségrégation profite donc bien plus à l'approche en simplex qu'à l'approche en trio. La différence de rendement diagnostique n'est d'ailleurs plus significative ($p=0,11$) après les analyses de ségrégation.

On comprend donc que l'approche du WES en trio d'emblée est bien plus performante, permet de générer moins de VSI et permet d'obtenir un meilleur rendement diagnostique sans avoir recours aux analyses de ségrégation. Malgré tout, le WES simplex garde un intérêt à la condition qu'une ségrégation soit possible dans un second temps.

Dans les cas où les apparentés sont disponibles, il faut donc, autant que faire se peut, privilégier l'approche en trio.

Précédemment nous avons mis en évidence que cette approche est faite chez des patients sensiblement plus jeunes. Désormais il est montré qu'elle est plus performante en termes de rendement diagnostique. L'approche en trio permet donc par 2 critères différents de lutter plus efficacement contre l'errance et le retard diagnostique que l'approche par WES simplex.

Il serait intéressant de mener une nouvelle étude combinant ces données à celle de Thomas et al (38), c'est à dire de constituer une cohorte de patient avec pathologies neurogénétiques adultes et de réaliser une approche de WES en trio et en première intention pour quantifier leur rendement diagnostique. Nous pouvons émettre l'hypothèse de rendements bien plus élevés car combinant les avantages des 2 approches.

Nous avons ensuite cherché à déterminer s'il existe des critères cliniques pouvant présager de VSI en comparant les groupes « gène/variant candidat » et « positif ou négatif d'emblée ».

Il n'a été montré aucune différence significative entre ces 2 groupes tant sur le plan de l'âge, que sur le plan des antécédents familiaux, ou encore sur le plan phénotypique.

C. Apport des analyses de ségrégations selon l'approche du WES

Nous avons cherché à comprendre comment la ségrégation influe sur le rendement diagnostique.

Pour ce faire, nous avons comparé le nombre de WES avec pour résultat un gène/variant candidat à celui des WES positifs et négatifs d'emblée selon l'approche en simplex, en duo, en trio ou en quatuor. Il a été montré une différence significative ($p=0.03$) entre les 2 groupes avec des WES simplex plus représenté que les WES en trio dans le groupe gène candidat. Ceci montre que l'approche en trio est plus efficace pour interpréter les variants avant toute autre analyse complémentaire. C'est probablement pour cela que les WES en trio ont un meilleur rendement diagnostique.

Le rendement diagnostique, en ce qui concerne l'approche en simplex, est totalement dépendant des analyses de ségrégation, alors que pour les WES en trio, le rendement est indépendant de ces analyses. Ceci a été montré par la mise en évidence d'une différence statistiquement significative ($p=0.0007$) entre le rendement diagnostique de l'approche en WES simplex avant ségrégation et après ségrégation, alors que ce n'est plus le cas pour les WES en trio ($p=0.93$).

Nous avons également cherché à savoir si le type de variant influe sur l'efficacité de la ségrégation vis à vis du résultat des WES. En comparant les WES avec variants de mécanisme monoallélique aux WES avec variants de mécanisme biallélique pour le groupe WES positifs d'emblée et le groupe WES gènes/variants candidats avant ségrégation, nous avons montré une différence significative ($p=0,04$), différence qui n'est plus retrouvée lorsqu'on compare ces mêmes groupes mais après ségrégation ($p=0,16$). Cela signifie que sans la ségrégation, les variants à mécanisme bilallélique sont significativement moins interprétés comme pathogène, alors que la ségrégation permet de reclasser les variants à mécanisme biallélique comme pathogènes de façon aussi précise que ceux à mécanisme monoallélique. Dans l'approche WES en trio, la ségrégation est faite d'emblée, ce qui explique la plus grande efficacité de cette approche à rendre des variants pathogènes. Une explication à ce rendement diagnostique plus élevé est le fait que la ségrégation permet de classer de façon plus efficace et plus précise les variants à mécanisme biallélique.

D. Durée de la procédure clinique selon l'approche du WES

Nous avons cherché à savoir si le résultat du WES a une influence sur la durée de la procédure clinique.

Que ce soit pour la durée globale de la procédure ($p=0,75$) ou pour chacune des étapes intermédiaires, il n'y a pas de différence significative bien que la durée moyenne de la procédure pour le groupe des WES d'emblée positif ou négatif tend à être plus courte (27 jours plus courte, avec une différence de durée médiane de 93 jours). Ainsi dans cette cohorte la durée de la procédure clinique de WES n'est pas plus courte pour les WES d'emblée positif ou négatif que pour les WES gène/variant candidat. Nos résultats ne permettent pas non plus d'affirmer que l'approche de WES en trio, bien qu'elle soit plus efficace pour interpréter les variants, soit plus courte que l'approche de WES en simplex. Cela paraît étonnant selon notre expérience clinique. Il est possible qu'il existe un biais lié à la très grande hétérogénéité des durées de prise en charge dans notre cohorte. Malgré cela, il semble que la durée moyenne de la procédure pour les WES d'emblée positif ou négatif tend à être plus basse, d'environ 1 mois ($p=0,74$).

En cela, une nouvelle étude prospective pourrait être utile pour mieux standardiser la procédure de WES.

III. Place et apport du neurogénétiicien dans la prise en charge diagnostique par WES

Dans un troisième et dernier temps, ce travail a cherché à déterminer la durée de prise en charge de la procédure clinique de WES en neurogénétiique adulte, données qui à notre connaissance, sont inconnues dans la littérature.

L'analyse de la durée totale et des différentes étapes de la procédure de WES a permis de soulever certaines problématiques, à partir desquelles l'apport d'un neurogénétiicien clinicien avec une activité dédiée au sein d'un service de neurologie adulte a pu être évalué.

Cela peut donner des pistes de réflexion pour améliorer l'organisation et l'articulation des prises en charge des patients atteints ou suspects de maladies neurogénétiiques, dans le but de réduire au maximum l'errance et le retard diagnostic, mieux les prendre en charge, et donc s'inscrire dans les objectifs des PNMR.

A. Durée générale de la procédure clinique de WES

Dans notre cohorte, la durée moyenne de la procédure clinique a été de 588,42 jours soit environ 19 mois. Cette durée est très longue et constitue peut-être une limite majeure pour faire implanter durablement le WES comme une pratique courante en neurogénétique adulte. Il est aussi possible que cette durée importante soit une des causes du nombre assez important de perdus de vue (23,29%) dans notre cohorte.

Cette durée totale comprend 233,66 jours, soit 39,71% du temps de la procédure qui est compris entre la RCP d'amont et le début de la technique au laboratoire. Autrement dit, 39,71% du temps de la procédure est lié au délai d'attente de réalisation de la technique au laboratoire. Ensuite il faut 192,88 jours soit 32,78% du temps de la procédure pour réaliser le séquençage et l'interpréter. Enfin, une durée de 161,55 jours soit 27,45% de la procédure est liée au délai de consultation du clinicien.

Il n'y a pas de différence significative entre les durées de prise en charge des différents sous-groupes phénotypiques, hormis pour le sous-groupe « leucodystrophie » qui a une durée moyenne de prise en charge en WES de 288,17 jours, sans qu'il n'y ait de raison évidente à cela.

Malgré cette durée moyenne semblant très longue, on constate une très grande hétérogénéité des durées de prises en charge dans notre cohorte, la prise en charge la plus courte ayant duré 151 jours soit 5 mois alors que la prise en charge la plus longue a duré 1370 jours soit plus de 45 mois. Il semble possible de réduire les temps des différentes étapes et donc, d'améliorer l'ensemble de la prise en charge des patients.

B. Place et apport du neurogénéticien dans cette prise en charge

Afin d'évaluer l'apport du neurogénéticien clinicien avec une activité dédiée dans un service de neurologie sur la prise en charge diagnostique par WES, plusieurs des critères précédents ont été étudiés à partir de septembre 2020, date d'arrivée dans le service de neurologie du CHU d'Angers et au sein de son CRMR neurogénétique d'un interne de neurogénétique à plein temps et pour 6 mois.

Dans un premier temps, nous avons comparé les durées de prise en charge des WES avant et pendant la présence du neurogénéticien dans le service. Après l'arrivée du neurogénéticien, la durée moyenne de la procédure clinique a été de 247,67 jours soit significativement

raccourcie de 381,65 jours (64,86% ; $p=6.18e-8$ [277.6 ; 485.6]), la durée médiane étant raccourcie de 457 jours.

Le délai d'attente entre la RCP et la réalisation de la technique au laboratoire est de 100,5 jours soit significativement réduite de 144,81 jours (61,97%), $p= 2.52e-5$ [83.8 ; 205.9]). Le temps de la procédure de séquençage et l'interprétation est de 68,95 jours soit significativement raccourcie de 123,93 jours (64,25% ; $p= 5.07e-5$ [93.9 ; 250.5]). Enfin, la durée entre l'émission du compte rendu et le rendu de résultat en consultation par le clinicien est de 83,74 jours soit significativement réduite de 77,81 jours (48,16% ; $p= 0.0006$ [69.1 ; 231.9]).

La présence à plein temps du neurogénétiicien permet donc de réduire la durée de la procédure de 64,86%, ce qui correspond à une réduction de plus d'un an, et la durée de chaque étape d'environ 60%.

Il faut souligner que sur les 6 mois de présence, la moitié des résultats moléculaires de la cohorte (47,95%) ont été rendus. Cela s'explique par un travail de reprise des dossiers complexes et en suspens. Cela a aussi permis de :

- réaliser de nouvelles évaluations cliniques pour enrichir et documenter le tableau clinique pouvant aider à l'interprétation des WES.
- organiser la réalisation d'examen complémentaires pour avancer dans la démarche en organisant des hospitalisations de jour et de semaine.
- synthétiser des dossiers souvent très complexes, de réaliser des réunions de confrontation clinico-biologique.
- réaliser et organiser les analyses de ségrégations familiales pour avancer dans l'interprétation des VSI.
- ouvrir des créneaux de consultation supplémentaires pour les demandes de consultation de neurogénétiique.

Ces différentes missions ne peuvent être menées que par un clinicien formé tant à la génétique qu'à la neurologie, et pouvant par conséquent être autonome tant sur le plan de la clinique que sur la partie interprétation et gestion des résultats génétique, et de leurs implications pour les patients et leurs familles.

Nous avons également évalué l'impact de la présence de cet interne sur l'activité de RCP neurogénétiique du CHU d'Angers

Avant tout chose, on note une progression très forte depuis 2016 de l'activité de RCP neurogénétique, avec un doublement du nombre de dossiers présentés en 4 ans, passant de 4,83 dossiers présentés mensuellement en moyenne en 2014 à 8,33 en 2020. Il a donc été nécessaire de passer d'une RCP mensuelle à une RCP bimensuelle à partir de janvier 2020 pour absorber la masse de dossiers croissante. On note un léger recul du nombre de dossiers présentés en 2020, au moins en partie du fait de la pandémie à SARS-CoV2. Ceci atteste de l'ampleur et de l'augmentation très importante de l'activité neurogénétique adulte depuis quelques années, activité qui va continuer à croître dans les prochaines années avec les mises en place du PNMR3 et du PFMG 2025.

Sur les 6 mois de présence à temps plein d'un neurogénéticien ayant pris part à la coordination et à l'animation de cette RCP, le nombre moyen de dossiers présentés mensuellement a été de 16,5, contre une moyenne de 7,17 dossiers mensuellement présentés en 2020 et de 8,03 dossiers mensuellement présentés entre janvier 2016 et octobre 2020($p= 0.002 [-15.8 ; -5.5]$).

Une activité dédiée de neurogénétique par un praticien formé tant à la neurologie qu'à la génétique médicale est donc un excellent moyen d'augmenter l'activité de neurogénétique. Cela permet la réalisation, dans des conditions acceptables, d'analyses complètes et chronophages comme peut l'être le WES et de le faire entrer en pratique courante dans les services cliniques, afin d'optimiser la prise en charge diagnostique.

Au niveau organisationnel, la place du neurogénéticien semble tout à fait adaptée dans un service de neurologie adulte, au plus près des patients, des neurologues, des plateaux techniques et des unités d'hospitalisations de jour et de semaine.

Cela permet d'optimiser la prise en charge globale des patients atteints de pathologies neurodégénératives souvent fragilisés par une morbidité importante, en réduisant l'errance et le retard diagnostique pour leur assurer le meilleur accès possible aux prises en charge et aux traitements symptomatiques ou étiologiques si disponibles. Il s'agit, en substance, des objectifs principaux des 3 PNMR successifs.

Conclusion

Les maladies neurogénétiques représentent un groupe de plus de 500 pathologies génétiques et concernent plus de 10000 patients en France. Elles sont particulièrement inductrices de morbi-mortalité aggravée par une errance et une impasse diagnostique très importantes dues, en partie, à une grande hétérogénéité clinique et génétique. Depuis 2005, 3 plans nationaux maladies rares se sont succédés en France pour structurer le domaine des maladies rares au niveau médical, politique, sanitaire, et médico-social. Ces plans ont donné naissance entre autres aux centres de référence maladies rares (CRMR), aux filières de santé maladies rares (FSMR), et aux protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Ils ont également soutenu et accompagné l'émergence des nouvelles technologies de génomique appliquées au domaine médicale tel le séquençage à haut débit (NGS) et le séquençage en exome ou *whole exome sequencing* (WES). Cela a permis d'aboutir à l'organisation actuelle et à la mise en place du plan France médecine génomique (PFMG) 2025. Ce plan vise à mettre en place et à structurer le séquençage très haut débit (STHD) en France, qui représente une nouvelle étape dans le diagnostic et la prise en charge des maladies rares génétiques.

Le premier but de ce travail a été de dresser un bilan de l'apport du WES appliqué aux maladies neurogénétiques adultes. Pour ce faire, nous avons évalué son rendement diagnostique toute pathologie confondue et pour chaque sous-groupe de pathologies, classé selon la présentation clinique et paraclinique. Ces sous-groupes ont été définis sur la base des pré-indications proposées par la filière de santé maladies rares Brain-Team dans le cadre du PFMG 2025. Cela peut constituer une base de travail dans le but de réaliser une comparaison entre le WES et le STHD dès que les premiers résultats en seront connus. Cela peut également permettre de mieux articuler les 2 techniques de séquençage de façon générale mais également pour chaque indication. Le deuxième but de ce travail a été d'analyser l'apport et l'intérêt des différentes approches du WES : simplex, duo, trio ou quatuor. L'intérêt de chaque approche est débattu et se pose dès lors qu'une indication à réaliser un WES est retenue. Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à comparer les différentes approches pour les maladies neurogénétiques. Le troisième but de ce travail a été d'évaluer la durée clinique de l'ensemble de la procédure du WES en neurogénétique et pour chaque grande étape de cette procédure. Le quatrième but de cette étude, a été, à partir des données précédentes, d'évaluer la place et l'apport du neurogénétiicien clinicien ayant une activité dédiée dans un service de neurologie adulte.

Il a donc été constitué une cohorte de 73 propositus ayant eu un WES dans le cadre de la démarche diagnostique d'une maladie neurogénétique de l'adulte. Le recrutement a été rétrospectif de janvier 2016 à octobre 2020 puis a été prospectif de novembre 2020 à juin

2021. Il s'est fait au sein du centre de référence maladies rares neurogénétiques du CHU d'Angers.

Pour cette cohorte, il a été retrouvé un rendement diagnostique général du WES de 42,47%. Ce taux est élevé par rapport à d'autres domaines de la génétique, mais est cohérent avec les données de la littérature sur le sujet. Cependant le WES doit être indiqué, interprété et utilisé en clinique par des médecins formés à ses spécificités et ses limites.

Les rendements diagnostiques pour chaque sous-groupe sont comme suit : « Épilepsie syndromique » à 40%, « Neuropathie périphérique » à 40%, « Dystonie et mouvements anormaux » à 40%, « Leucodystrophie » à 16,67%, « Maladie neurodégénérative avant 55 ans » à 50%, « Ataxie spinocérébelleuse (SCA) » à 41,38%, « Paraparésie spastique » à 75%, « Atteinte neurosensorielle » à 25%, et enfin « Myopathie » à 100% (1 seul patient). Ces taux placent le WES comme étant de loin la technique avec le meilleur rendement diagnostique pour l'ensemble des pathologies neurodégénératives génétiques.

Nous avons ensuite montré la supériorité de l'approche par WES en trio en termes de rendement diagnostique (47,83% ; $p=0.008$). L'approche en WES simplex a un rendement bien plus faible (15,38%), mais celui-ci peut être complété par des analyses complémentaires et des études de ségrégation parentale ou familiale. Ces dernières permettent d'augmenter le rendement diagnostique de l'approche en WES simplex de façon significative (43,59%). La ségrégation, qui par définition est réalisée d'emblée dans l'approche en trio, permet une meilleure interprétation des variants en particulier à mécanisme bi-allélique ($p=0,03$). Ces résultats nous permettent de recommander la réalisation de WES en trio chaque fois que possible.

Concernant la durée de la procédure clinique de WES, elle peut être très longue, avec une durée globale de 588,42 jours en moyenne soit plus de 19 mois dans notre étude. Une telle durée est problématique en pratique clinique courante. C'est probablement une des raisons du taux élevé de perdus de vue (23,29%) dans notre cohorte. Cependant, il existe une très grande hétérogénéité de cette durée, avec un minimum de 151 jours.

La présence d'un neurogénéticien à temps plein sur l'activité de neurogénétique dans le service de neurologie adulte du CHU d'Angers a permis de réduire de 64,66% la durée globale de la procédure de WES ($p=6.179e-8$ [277.6537 ; 485.653]). Cela a aussi permis de conclure 47,95% des WES de notre cohorte sur une courte période. Enfin, cela a permis de participer à l'augmentation du nombre de dossier discuté en RCP neurogénétique qui a doublé (16,5 dossiers présentés mensuellement) ($p=0.00219412$ [-15.8913 ; -5.488]). Cette activité dédiée de neurogénétique par un praticien formé tant à la neurologie qu'à la génétique médicale est donc un excellent moyen d'optimiser et de fluidifier la prise en charge diagnostique des patients atteints de pathologies neurodégénératives dans le but de réduire l'errance et

l'impasse diagnostique. Il permet aussi de tenter de répondre aux objectifs principaux des 3 PNMR successifs en assurant aux patients le meilleur accès possible aux prises en charge et aux traitements étiologiques et symptomatiques disponibles.

Afin d'affiner encore plus la place du WES dans la prise en charge diagnostique des maladies neurogénétiques adultes, il serait intéressant de réaliser une nouvelle cohorte avec un recrutement uniquement prospectif et d'étudier une combinaison des approches par WES en trio et en première intention (sans autre analyse génétique préalable). Cette dernière semble être une approche avec un haut rendement diagnostique (53%) (38). Elle est malheureusement très peu représentée dans notre cohorte (8,22%) et ce rendement devra donc être confirmé dans des études ultérieures

Cette étude peut aussi constituer une base de travail afin de comparer le WES et le STHD en termes de rendement diagnostique mais également de durée et d'impact de la procédure clinique, une fois les premiers résultats du STHD obtenus. Malheureusement, la mise en place du PGMG 2025 connaît des retards de mise en place.

Enfin ce travail s'inscrit *in fine* dans un contexte d'émergence des thérapies géniques en neurogénétique. Une meilleure connaissance de l'outil diagnostique qu'est le WES en neurogénétique adulte, de son apport et ses limites, permettra d'être le plus efficace possible, afin de garantir aux patients pouvant y prétendre un accès rapide à ces thérapeutiques innovantes, et ainsi faire prendre à la neurogénétique adulte un tournant réussi vers la médecine personnalisée.

Bibliographie

1. Plan National Maladies Rares 2005-2008
2. Plan National Maladies Rares 2011-2014
3. Evaluation HCERES PNMR2
4. PNMR3 25-09
5. Rapport d'activité des filières 2018
6. PFMG_réunion-de-lancement_pdf.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://pfm2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2020/02/PFMG_re%CC%81union-de-lancement_pdf.pdf
7. OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; Baltimore, MD: accessed February, 2015.
8. Vallat J-M, Goizet C, Tazir M, Couratier P, Magy L, Mathis S. Classifications of neurogenetic diseases: An increasingly complex problem. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2016;172(6-7):339-49.
9. Fogel BL, Lee H, Strom SP, Deignan JL, Nelson SF. Clinical exome sequencing in neurogenetic and neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1366(1):49-60.
10. Fogel, BL.; Geschwind, DH. Clinical Neurogenetics. In: Daroff, R.; Fenichel, G.; Jankovic, J.; Mazziotta, J., editors. *Neurology in Clinical Practice*. Elsevier; Philadelphia, PA: 2012. p. 704-734. In.
11. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med*. 17 oct 2013;369(16):1502-11.
12. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. *JAMA*. 12 nov 2014;312(18):1880-7.
13. 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*. 12 nov 2014;312(18):1870-9.
14. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1977;74(12):5463-7.
15. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 15 févr 2001;409(6822):860-921.
16. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*. 11 avr 2003;300(5617):286-90.
17. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 15 sept 2005;437(7057):376-80.

18. Okou DT, Steinberg KM, Middle C, Cutler DJ, Albert TJ, Zwick ME. Microarray-based genomic selection for high-throughput resequencing. *Nat Methods*. nov 2007;4(11):907-9.
19. Albert TJ, Molla MN, Muzny DM, Nazareth L, Wheeler D, Song X, et al. Direct selection of human genomic loci by microarray hybridization. *Nat Methods*. nov 2007;4(11):903-5.
20. Lee H, O'Connor BD, Merriman B, Funari VA, Homer N, Chen Z, et al. Improving the efficiency of genomic loci capture using oligonucleotide arrays for high throughput resequencing. *BMC Genomics*. 1 déc 2009;10:646.
21. Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines - PubMed [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179779/>
22. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines 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 Off J Am Coll Med Genet*. mai 2015;17(5):405-24.
23. Fogel BL. Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:11-22.
24. Fogel BL, Satya-Murti S, Cohen BH. Clinical exome sequencing in neurologic disease. *Neurol Clin Pract*. avr 2016;6(2):164-76.
25. Wright CF, McRae JF, Clayton S, Gallone G, Aitken S, FitzGerald TW, et al. Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. oct 2018;20(10):1216-23.
26. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, Bruel A-L, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. juin 2018;20(6):645-54.
27. Ewans LJ, Schofield D, Shrestha R, Zhu Y, Gayevskiy V, Ying K, et al. Whole-exome sequencing reanalysis at 12 months boosts diagnosis and is cost-effective when applied early in Mendelian disorders. *Genet Med*. déc 2018;20(12):1564-74.
28. Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, Hamosh A. GeneMatcher: a matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene. *Hum Mutat*. oct 2015;36(10):928-30.
29. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier J-B, Rimmer A, et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet*. juill 2015;47(7):717-26.
30. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. juill 2013;15(7):565-74.
31. Salinas V, Vega P, Marsili L, Pérez-Maturo J, Martínez N, Zavala L, et al. The odyssey of complex neurogenetic disorders: From undetermined to positive. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. déc 2020;184(4):876-84.

32. Rexach J, Lee H, Martinez-Agosto JA, Németh AH, Fogel BL. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology. *Lancet Neurol.* mai 2019;18(5):492-503.
33. Miyatake S, Matsumoto N. Genetics: Clinical exome sequencing in neurology practice. *Nat Rev Neurol.* déc 2014;10(12):676-8.
34. Gomez CM, Das S. Clinical exome sequencing: the new standard in genetic diagnosis. *JAMA Neurol.* oct 2014;71(10):1215-6.
35. Córdoba M, Rodríguez-Quiroga SA, Vega PA, Salinas V, Perez-Maturo J, Amartino H, et al. Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach. Schuelke M, éditeur. *PLOS ONE.* 1 févr 2018;13(2):e0191228.
36. Lu JT, Campeau PM, Lee BH. Genotype-phenotype correlation--promiscuity in the era of next-generation sequencing. *N Engl J Med.* 14 août 2014;371(7):593-6.
37. Guerreiro R, Brás J, Hardy J, Singleton A. Next generation sequencing techniques in neurological diseases: redefining clinical and molecular associations. *Hum Mol Genet.* 15 sept 2014;23(R1):R47-53.
38. Thomas Q, Vitobello A, Tran Mau-Them F, Duffourd Y, Fromont A, Giroud M, et al. High efficiency and clinical relevance of exome sequencing in the daily practice of neurogenetics. *J Med Genet.* 5 mars 2021;jmedgenet-2020-107369.
39. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* févr 2019;266(2):533-44.
40. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primer.* 11 avr 2019;5(1):24.
41. Soong B-W, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:143-74.
42. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol.* mars 2019;266(3):565-73.
43. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.* 1 déc 2017;124(1):19-30.
44. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/>
45. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol.* sept 2018;14(9):544-58.
46. [regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales-2.pdf](#).
47. Colin E, Daniel J, Ziegler A, Wakim J, Scrivo A, Haack TB, et al. Biallelic Variants in UBA5 Reveal that Disruption of the UFM1 Cascade Can Result in Early-Onset Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 1 sept 2016;99(3):695-703.

48. Scott SS de O, Pedroso JL, Barsottini OGP, França-Junior MC, Braga-Neto P. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci.* oct 2020;417:117082.
49. Iglesias A, Anyane-Yeboa K, Wynn J, Wilson A, Truitt Cho M, Guzman E, et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genet Med.* déc 2014;16(12):922-31.
50. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med.* juill 2015;17(7):578-86.
51. 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.* juill 2016;18(7):696-704.
52. Grunseich C, Sarkar N, Lu J, Owen M, Schindler A, Calabresi PA, et al. Improving the efficacy of exome sequencing at a quaternary care referral centre: novel mutations, clinical presentations and diagnostic challenges in rare neurogenetic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 8 juin 2021;jnnp-2020-325437.
53. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, Pérez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* janv 2021;62(1):143-51.
54. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* nov 2019;21(11):2413-21.
55. Mone F, Eberhardt RY, Morris RK, Hurles ME, McMullan DJ, Maher ER, et al. COngenital heart disease and the Diagnostic yield with Exome sequencing (CODE) study: prospective cohort study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2021;57(1):43-51.
56. de Haan A, Eijgelsheim M, Vogt L, Knoers NVAM, de Borst MH. Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing in Patients With Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology. *Front Genet.* 2019;10:1264.
57. Schabhüttl M, Wieland T, Senderek J, Baets J, Timmerman V, De Jonghe P, et al. Whole-exome sequencing in patients with inherited neuropathies: outcome and challenges. *J Neurol.* 1 mai 2014;261(5):970-82.
58. Klein CJ, Middha S, Duan X, Wu Y, Litchy WJ, Gu W, et al. Application of whole exome sequencing in undiagnosed inherited polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 nov 2014;85(11):1265-72.
59. Walsh M, Bell KM, Chong B, Creed E, Brett GR, Pope K, et al. Diagnostic and cost utility of whole exome sequencing in peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* mai 2017;4(5):318-25.
60. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 1 nov 2020;19(11):908-18.

61. Trinh J, Lohmann K, Baumann H, Balck A, Borsche M, Brüggemann N, et al. Utility and implications of exome sequencing in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2019;34(1):133-7.
62. Schormair B, Kemlink D, Mollenhauer B, Fiala O, Machetanz G, Roth J, et al. Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease. *Clin Genet.* mars 2018;93(3):603-12.
63. Wirth T, Tranchant C, Drouot N, Keren B, Mignot C, Cif L, et al. Increased diagnostic yield in complex dystonia through exome sequencing. *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2020;74:50-6.
64. Montaut S, Tranchant C, Drouot N, Rudolf G, Guissart C, Tarabeux J, et al. Assessment of a Targeted Gene Panel for Identification of Genes Associated With Movement Disorders. *JAMA Neurol.* oct 2018;75(10):1234.
65. Vanderver A, Simons C, Helman G, Crawford J, Wolf NI, Bernard G, et al. Whole exome sequencing in patients with white matter abnormalities. *Ann Neurol.* juin 2016;79(6):1031-7.
66. Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S, Parolin Schnekenberg R, Becker EBE, Bera KD, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain J Neurol.* oct 2013;136(Pt 10):3106-18.
67. Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, et al. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics.* nov 2013;14(3-4):225-32.
68. Sawyer SL, Schwartzenuber J, Beaulieu CL, Dymont D, Smith A, Warman Chardon J, et al. Exome sequencing as a diagnostic tool for pediatric-onset ataxia. *Hum Mutat.* janv 2014;35(1):45-9.
69. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, Strom SP, Kantarci S, Wang X, et al. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol.* oct 2014;71(10):1237-46.
70. Keogh MJ, Steele H, Douroudis K, Pyle A, Duff J, Hussain R, et al. Frequency of rare recessive mutations in unexplained late onset cerebellar ataxia. *J Neurol.* 1 août 2015;262(8):1822-7.
71. Pyle A, Smertenko T, Bargiela D, Griffin H, Duff J, Appleton M, et al. Exome sequencing in undiagnosed inherited and sporadic ataxias. *Brain.* févr 2015;138(2):276-83.
72. Marelli C, Guissart C, Hubsch C, Renaud M, Villemin J-P, Larrieu L, et al. Mini-Exome Coupled to Read-Depth Based Copy Number Variation Analysis in Patients with Inherited Ataxias: HUMAN MUTATION. *Hum Mutat.* déc 2016;37(12):1340-53.
73. van de Warrenburg BP, Schouten MI, de Bot ST, Vermeer S, Meijer R, Pennings M, et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet.* oct 2016;24(10):1460-6.
74. Nibbeling EAR, Duarri A, Verschuuren-Bemelmans CC, Fokkens MR, Karjalainen JM, Smeets CJLM, et al. Exome sequencing and network analysis identifies shared mechanisms underlying spinocerebellar ataxia. *Brain.* 1 nov 2017;140(11):2860-78.

75. Ngo KJ, Rexach JE, Lee H, Petty LE, Perlman S, Valera JM, et al. A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. *Hum Mutat.* févr 2020;41(2):487-501.
76. da Graça FF, Peluzzo TM, Bonadia LC, Martinez ARM, Diniz de Lima F, Pedroso JL, et al. Diagnostic Yield of Whole Exome Sequencing for Adults with Ataxia: a Brazilian Perspective. *Cerebellum Lond Engl.* 6 mai 2021;
77. Eratne D, Schneider A, Lynch E, Martyn M, Velakoulis D, Fahey M, et al. The clinical utility of exome sequencing and extended bioinformatic analyses in adolescents and adults with a broad range of neurological phenotypes: an Australian perspective. *J Neurol Sci.* 15 janv 2021;420:117260.
78. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *Cerebellum Lond Engl.* avr 2017;16(2):525-51.
79. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science.* 31 janv 2014;343(6170):506-11.
80. Böhm J, Vasli N, Malfatti E, Le Gras S, Feger C, Jost B, et al. An integrated diagnosis strategy for congenital myopathies. *PloS One.* 2013;8(6):e67527.
81. Bartoli M, Desvignes J-P, Nicolas L, Martin K. Exome sequencing as a second-tier diagnostic approach for clinically suspected dysferlinopathy patients. *Muscle Nerve.* 2014;50(6):1007-10.

Annexes

Annexe 1 : Axes et financements du PNMR1

Répartition des financements par axe du plan national	Objet du financement	En millions d'€ sur la durée du plan (2005-2008)
Axe 1 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares	InVS : 0,5 million d'€ par an	2
Axe 2 Reconnaître la spécificité des maladies rares	Pas de surcoût identifié	
Axe 3 Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public	<ul style="list-style-type: none"> • « ORPHANET » : 300 000 € par an • INPES : 400 000 € par an 	2,8
Axe 4 Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares	100 000 € par an	0,4
Axe 5 Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques	5 millions d'€ par an	20
Axe 6 Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge	10 millions d'€ en 2005, 2006 et 2007 (+ 10 millions alloués en 2004)	40
Axe 7 Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins	Pas de surcoût identifié	
Axe 8 Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement	Pas de surcoût identifié	
Axe 9 Promouvoir la recherche sur les maladies rares	<ul style="list-style-type: none"> • PHRC : 5 millions d'€ en 2005, 5,5 millions d'€ en 2006, 6 millions d'€ en 2007 et 2008 • Programme maladies rares : 150 000 € par an (MSPS) • Ministère chargé de la Recherche : 5 millions d'€ par an 	22,5 0,6 20
Axe 10 Développer des partenariats nationaux et européens	Soutien à la Plate-forme Maladies rares : 40 000 € par an	0,16
Total		108,46

Annexe 2 : Sommaire détaillé du PNMR2

Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient	4
A-1 Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare	5
A-1-1 Structurer des filières « maladies rares »	5
A-1-2 Donner à la biologie toute sa place au coté de la clinique	6
A-1-3 Développer les approches à haut débit (CGH et séquençage) dans le cadre des plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi	7
A-1-4 Coordonner les structures « maladies rares » par un système d'information unique	8
FOCUS : La banque nationale de données maladies rares	9
A-1-5 Favoriser le développement de la télémédecine dans la prise en charge des maladies rares	11
A-1-6 Améliorer les dispositifs de dépistage et de diagnostic intéressant les maladies rares	11
FOCUS : Prendre en compte les besoins spécifiques des patients d'Outre-mer.	15
A-2 Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares	16
A-2-1 Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence.	16
A-2-2 Mieux rendre compte des financements alloués aux centres de référence maladies rares.	17
A-2-3 Prendre en compte l'activité de consultations lourdes et pluridisciplinaires pour le financement des centres de référence	17
A-3 Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins	18
A-3-1 Etablir un programme priorisé d'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)	18
A-3-2 Accélérer la production des protocoles nationaux de diagnostic et de soins	19
A-4 Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare	20
A4-1 Faciliter l'accès aux médicaments spécifiques	20
A4-2 Prévenir les arrêts de commercialisation.	21
A4-3 Faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux	21
A4-4 Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques	22
A-5 Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement	24
A-5-1 Promouvoir le recours aux gestionnaires de cas complexes ou techniciens d'insertion	25
A-5-2 Améliorer et diffuser les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap et de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie des personnes	25
A-5-3 Développer des modes d'organisation pour répondre aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare ou de leurs aidants	26
A-5-4 Définir un dispositif spécifique de prévention des risques et d'accompagnement des aidants des patients	28
A-6 Améliorer les pratiques des professionnels de santé	29
A-6-1 Evaluer l'apport des nouveaux métiers pour les maladies rares.	29
A-6-2 Renforcer les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé et du secteur social	29
A-6-3 Se servir du développement professionnel continu pour actualiser les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé	31
A-6-4 Développer et diffuser des recommandations de bonnes pratiques sur les situations d'urgence liées aux maladies rares	31
A-6-5 Promouvoir la production de modules d'enseignement numérique	32
A-7 Rendre accessible l'information et la diffuser	32
A-7-1 Organiser une action de communication nationale annuelle sur les maladies rares	32
A-7-2 Promouvoir « Maladies Rares Info Services » comme numéro unique de renseignement téléphonique maladies rares	33
A-7-3 Diffuser des informations aux patients et à leurs médecins traitants	33

A-8 Orphanet : outil pour l'information et la recherche	34
A8-1 Intégrer progressivement la nomenclature Orphanet dans les bases françaises existantes	34
A8-2 Développer le contenu et l'ergonomie d'Orphanet	36
FOCUS : Soutenir l'action des associations maladies rares	37
Axe B. Développer la recherche sur les Maladies Rares	38
B-1 Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés	38
B-1-1 Faire évoluer le Groupement d'Intérêt Scientifique-Institut Maladies Rares en une fondation « maladies rares» abritée au sein d'une Fondation de Coopération Scientifique « Santé ».	38
FOCUS : La fondation « Maladies Rares »	39
B-2 Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares	41
B-2-1 Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares.	41
B-2-2 Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes.	41
B-2-3 Développer les modèles cellulaires et animaux.	42
B-2-4 Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage.	42
B-3 Promouvoir le développement des essais thérapeutiques	43
B-3-1 Développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.	43
B-4 Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.	44
B-4-1 Identifier les Centres d'Investigation Clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence.	44
B-4-2 Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales sur les maladies rares.	44
B-4-3 Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation.	45
Annexe : Actualité Recherche (Investissements d'Avenir)	46
Axe C. Amplifier les coopérations européennes et internationales	47
C-1 Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence.	48
C-1-1 Soutenir le développement du codage des maladies rares dans tous les systèmes d'information	48
C-1-2 Promouvoir l'amélioration de la communication, la diffusion de l'information et le partage de l'expertise européenne et internationale.	48
C-1-3 Poursuivre le soutien au fonctionnement et au rayonnement international de la plateforme maladies rares.	49
C-2 Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests	50
C-2-1 Conforter ECRIN en tant qu'outil de développement des études observationnelles et interventionnelles	50
C-2-2 Mutualiser et standardiser la pratique des tests diagnostiques au niveau européen	51
C-3 Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales	51
C-3-1 Poursuivre et améliorer le soutien à la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques	51
C-3-2 Aider et accompagner la mission de recherche des centres de référence maladies rares y compris au niveau européen	52
C-3-3 Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-rare	53

Annexe 3 : Axes et financements du PNMR3

Axe	Financier	Calendrier	Actions	Commentaires relatifs au financement
Axe 1 : REDUIRE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUES	MSS	En cours	Action 1.1 : Inciter à la prise en charge de toutes les personnes suspectes ou atteintes de maladies rares dans les réseaux des CRMR	119M euros par an, soit 597M euros sur 5 ans consacrés aux centres de référence maladies rares
		2018	Action 1.5 : Organiser et systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires	Mise en œuvre d'un outil de réunions de concertation pluridisciplinaire pour l'ensemble des centres et FSMR (500K euros)
		2018-2019	Action 1.7 : Confier aux CRMR avec l'appui des FSMR la constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique à partir de la BNDMR	Constitution d'un registre des impasses diagnostiques: à partir de la BNDMR : 3M euros/an soit 15M euros sur 5 ans
Axe 2 : FAIRE EVOLUER LE DEPISTAGE NEONATAL ET LES DIAGNOSTICS PRENATAL ET PREIMPLANTATOIRE POUR PERMETTRE DES DIAGNOSTICS PLUS PRECOCES	MSS	2018	Action 2.1 : Avancer en 2018 sur la réorganisation régionale et nationale du dépistage néonatal, préalable nécessaire à la mise en œuvre de nouveaux dépistages recourant à des examens de biologie médicale - en attente, sous réserve	Projet d'extension du dépistage néo-natal à compter de 2019 pour 1,8M euros soit 7,4M euros sur 5 ans - en attente, sous réserve révision loi de Bioéthique et PLFSS
Axe 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS	MSS	2018-2019	Action 3.1 : Déploiement de la BNDMR dans les CRMR en lien avec les systèmes d'information hospitaliers	Maitrise d'œuvre de la BNDMR (3M euros sur 5 ans) et accompagnement du déploiement du module "maladies rares" dans les dossiers patients informatisés (3M euros sur 5 ans)
	MESRI - PIA	2019 et 2021	Action 3.2 : Accompagner la collection des données clinico-biologiques, de cohortes et de registres pour leur constitution, leur utilisation et leur valorisation. Action 3.3 : Mise en place des conditions de la réutilisation des données recueillies au travers des outils d'e-santé pour la recherche sur les MR	Nouveaux entrepôts de données FAIR : 1,6 M euros pour 10 projets soit 16 M euros sur 5 ans
Axe 5 : IMPULSER UN NOUVEL ELAN A LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES	MESRI - MSS - PIA	2019	Action 5.2 : Piloter la construction de l'EJP et coordonner la participation des équipes françaises	3M euros/an soit 15M euros sur 5 ans
		2018-2019	Action 5.4 : Lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes UDNI et Solve-RD	4 M euros sur 5 ans pour la recherche sur les impasses diagnostiques(plan d'investissement avenir)
Axe 7 : AMELIORER LE PARCOURS DE SOIN	MSS	En cours	Action 7.1 : Développer l'information pour rendre visible et accessible les structures existantes	Financement d'Orphanet (300K euros /an), de MRIS (260K euros/an), de l'Alliance Maladies Rares (70 K euros/an) soit 3,1M euros sur 5 ans
		2018	Action 7.3 : Faciliter l'accès à l'éducation thérapeutique (ETP)	2M euros sont consacrés annuellement à l'éducation thérapeutique dans les maladies rares, soit 10M euros sur 5 ans
		2018	Action 7.4 : Mobiliser les dispositifs de coordination de la prise en charge	Lancement d'appels à projets pour la production de PNDS avec une cible de 100 PNDS/an élaborés ou mis à jour, soit 20M euros sur 5 ans Structures de coordination dans les territoires d'Outre-mer (100 K euros/an pour chaque secteur : la Réunion, la Guadeloupe, la Martinique et la Guyane) soit 2M euros sur 5 ans
Axe 9 : FORMER LES PROFESSIONNELS DE SANTE A MIEUX IDENTIFIER ET PRENDRE EN CHARGE LES MALADIES RARES	MSS	2018-2022	Action 9.1 : Travailler sur les fonctions des conseillers en génétique et des bio-informaticiens et accroître leur formation et leur recrutement Action 9.2 : Renforcer la politique de formation initiale sur les cursus médecine, pharmacie et biologie Action 9.3 : Développer les formations continues dans le domaine des maladies rares Action 9.4 : Encourager les formations mixtes professionnels/malades/entourage	10 M euros sont consacrés sur 5 ans à la formation des professionnels de santé aux maladies rares
Axe 10 : RENFORCER LE ROLE DES FSMR DANS LES ENJEUX DU SOIN ET DE LA RECHERCHE	MSS	2018-2019	Action 10.1 : Attribuer des missions complémentaires aux FSMR par rapport à leurs missions actuelles	63,5M euros à destination des FSMR pour financer leurs missions issues du PNMR3 sur les 5 ans
			Action 10.6 : Encourager les établissements de santé à mettre en place des plateformes d'expertise maladies rares pour renforcer l'articulation inter-filières au sein des établissements siège de plusieurs centres labellisés	Aide au démarrage des plateformes d'expertise au sein de 40 établissements (appels à projets pour 10 établissements en 2018, 2019, 2020, 2021) pour un total de 8M euros sur 5 ans (200K euros/projet)

TOTAL PNMR3

777 659 100 euros

Annexe 4 : Objectifs du PFMG 2025 d'après (6)

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) a pour vocation l'intégration du séquençage génomique très haut débit dans le parcours de soin du patient.

Les objectifs de ce plan sont multiples :



Optimiser le parcours de soin des patients

Pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée, diminuer le temps de diagnostic, éviter les examens inutiles.



Améliorer les connaissances

Permettre le lien entre le génome, la pathologie concernée, pour un bénéfice thérapeutique pour le patient.



Accéder à un développement technologique

Renforcer la capacité à acquérir, stocker, distribuer, apparier, et interpréter ces données génomiques massives et multiples.



Diminuer à terme les coûts de notre système de soin

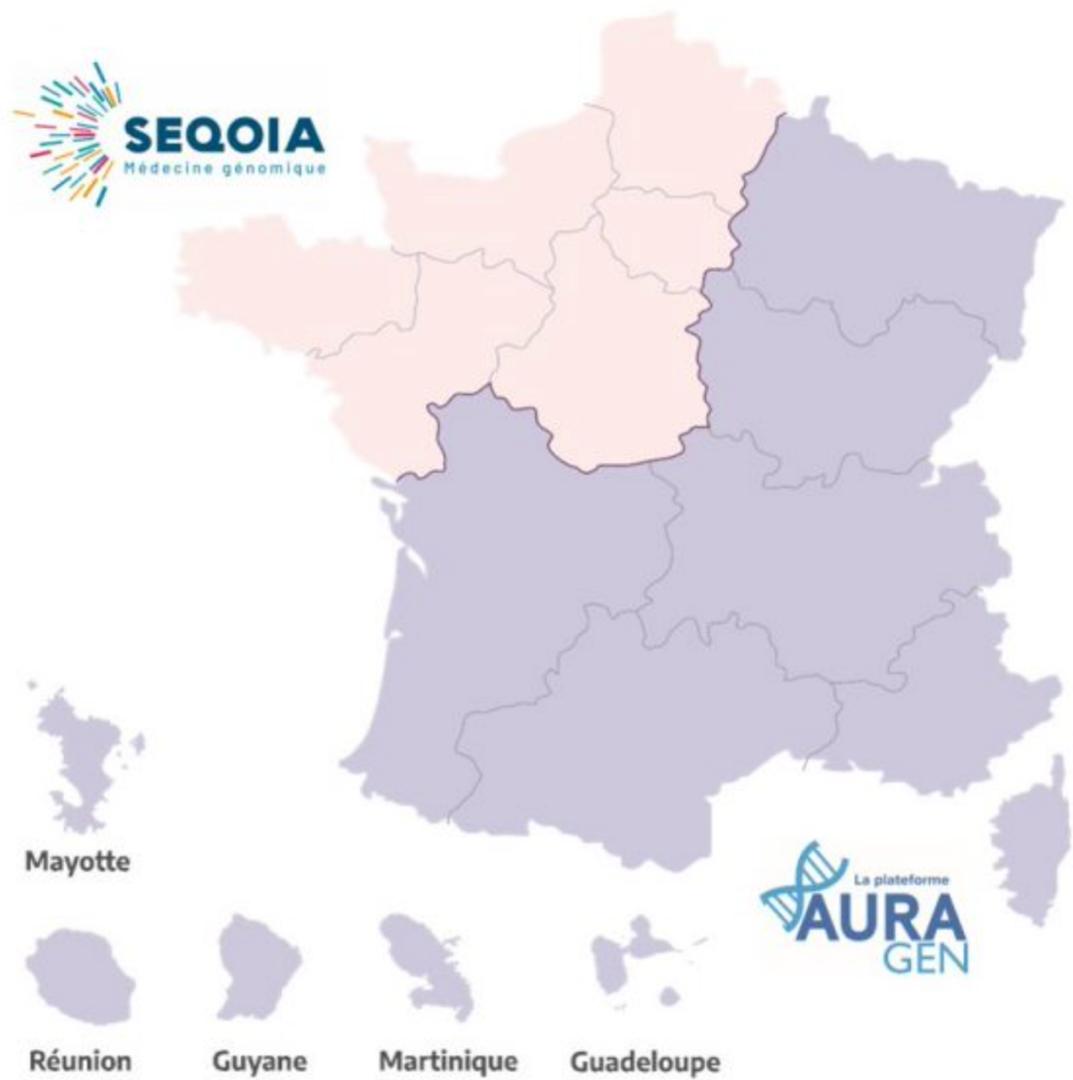
Si l'évaluation du PFMG2025 démontre le bénéfice économique de séquençage très haut débit : permettre son remboursement pour les patients.



Faire émerger de nouvelles opportunités de développement d'une nouvelle filière industrielle

En offrant une opportunité exceptionnelle d'innover dans de nombreux domaines en mobilisant les secteurs industriels variés, des start-ups et des très grandes entreprises, françaises comme étrangères.

Annexe 5: Répartition nationale des 2 laboratoires de biologie moléculaire – France
Médecine Génomique



Annexes 6 : Diagrammes décisionnels des pré-indications neurogénétiques

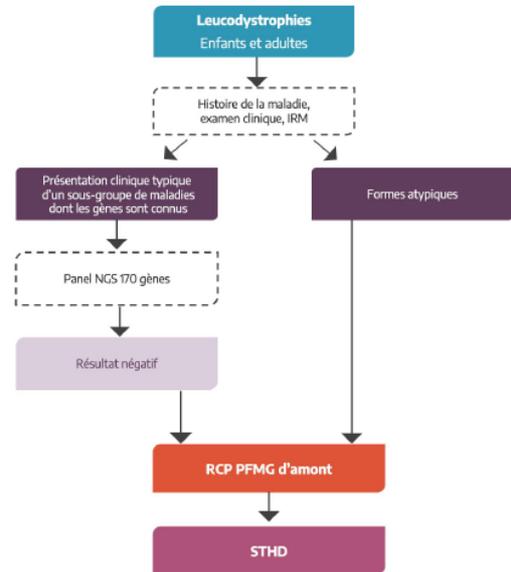
Annexe 6-1 : Leucodystrophies

LEUCODYSTROPHIES

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

- Enquête familiale: arbre généalogique
- Histoire de la maladie:
 - > Grossesse
 - > Développement psychomoteur
 - > Évolution de la maladie
- Examen clinique
 - > Examen neurologique
 - > Dysmorphie
 - > Atteinte viscérale
 - > Examens ophtalmologique et cutané
- Investigations neurophysiologiques
 - > Potentiels évoqués, EMG avec VCN, EEG
- Examens neuro-radiologiques
 - > IRM
 - > CT-Scan
- Bilan métabolique:
 - > Sang, LCR, Urines

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-2 : Ataxies héréditaires du sujet jeune

ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Pas de STHD proposé pour l'instant si :

- Cas sporadique, début > 50 ans
- Doute sur cause non génétique, phénotype d'AMS cérébelleuse possible ou probable

Cas sporadique de début <50 ans, ou forme familiale :

- Examen clinique complet, IRM cérébrale avec séquence T2*/SWI et sagittales T1
- Forme familiale dominante : tester SCA1,2,3,6,7,17, DRPLA puis SCA36 si début >35ans
- Forme familiale récessive, liée à l'X ou cas sporadique
- EMG, Biomarqueurs 1 : **Vitamine E**, alphaFP, albumine, Hexosaminidases, Acide phytanique, pristanique, AGTLC à jeun, homocystéine, cholestanol, Lyso SMS09, CPK
- Analyse du gène *FXN* (Ataxie de Friedreich) **sauf** si atrophie cérébelleuse sévère
- Analyse du gène *RFC1* si début >35 ans et ganglionopathie
- Analyse du gène *FMRI* (syndrome FXTAS) si début autour de 50 ans

(!) Gènes dominants pouvant être de présentation sporadique :

- Par expansion : précoce de l'enfant avec troubles oculomoteurs-SCA2; association à une rétinopathie-SCA7; début >50ans-SCA6
- Autres SCA : pénétrance incomplète/expressivité variable

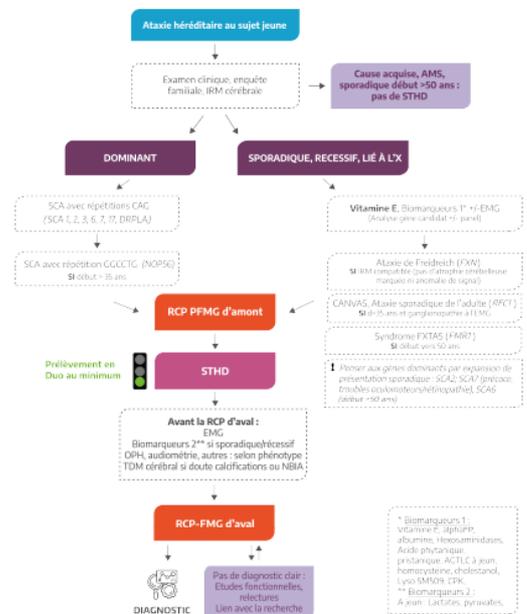
Envoi en Duos au minimum, en trios si possible

- Prélever ≥ 1 autre atteint (privilegier les atteints éloignés) et/ou
- Prélever ≥ 1 parent sain :
 - Cas sporadiques: les deux parents si possible
 - Apparenté sain (cousin premier degré...) : privilegier la branche « non à risque »
 - Apparenté sain à risque : privilegier ceux d'âge > à l'âge de début de la pathologie chez le cas index

(!) Pénétrance incomplète et expressivité variable des pathologies, attention au diagnostic présymptomatique non souhaité

- Prélevement « en solo » autorisé en exception : si début pathologie <20 ans ou cadre familial clair (≥2 atteints, consanguinité)

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-3 : Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeune

DYSTONIE OU MOUVEMENTS ANORMAUX RARES DU SUJET JEUNE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

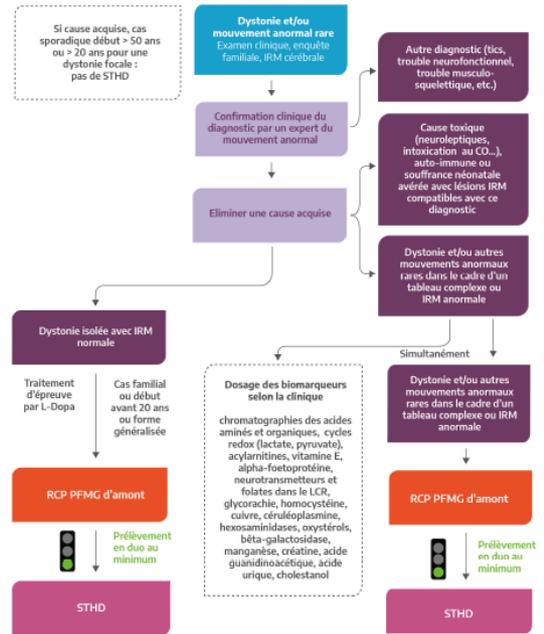
Cas sporadique de début <50 ans (<20 ans pour une dystonie focale) ou cas familial :

Examen clinique complet précis
IRM cérébrale avec séquences T2*/SWI, +/- scanner cérébral si doute sur des dépôts de fer/calcaire
En cas de suspicion de dystonie dopasensible, on dosera les neurotransmetteurs dans le LCR ou on réalisera un traitement d'épreuve par L-Dopa
En cas de chorée au premier plan, il faudra exclure les pathologies génétiques par expansion de triplet (gènes HTT, JPH3, CSORF7, SCA17, DRPLA) avant de passer au STHD
En cas de tableau complexe ou d'IRM anormale évoquant une anomalie métabolique, il convient de doser les biomarqueurs en parallèle de la demande de STHD

Envoi en Duos minimum, trios si possible (sauf *)

Prélever ≥ 1 autre atteint (privilégier les atteints éloignés) et/ou
Prélever ≥ 1 parent sain :
Cas sporadique : 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)

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-4 : Maladies neurodégénératives du sujet jeune

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES DU SUJET JEUNE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Cas sporadique, début <55 ans

Evolution progressive
Symptomatologie clinique hétérogène regroupant différentes catégories syndromiques (syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, syndrome parkinsonien, neuropathie périphérique, mouvements anormaux (dystonie, myotonie, chorée), leucodystrophie, atteinte néosensorielle, troubles cognitifs...) ne permettant pas l'inclusion dans une seule des pré-indications proposées par la filière BRAIN-TEAM

Bilan étiologique excluant un diagnostic différentiel acquis :

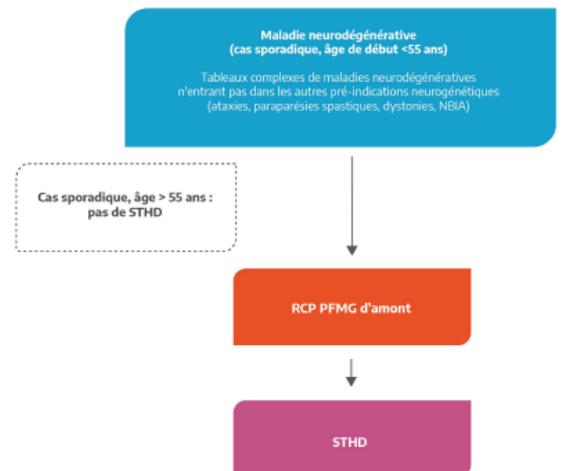
- > Inflammatoire/ auto-immun ; tumoral/paranéoplasique
- > Toxique ; infectieux ; vasculaire

Bilan minimum : IRM, ponction lombaire, bilan neurométabolique sanguin et urinaire

Possibilité de prélever au moins un apparenté

- > Formes familiales : analyse d'au moins 1 apparenté atteint
- > Formes sporadiques : analyse en trio ou si parents indisponibles, analyse d'un parent ou d'un collatéral ayant plus de 65 ans et indemne.

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-5 : Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer (NBIA)

NBIA

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Pas de STHD proposé pour l'instant pour :

Cas sporadique, début > 50 ans

Cas sporadique de début <50 ans ou cas familial :

Examen clinique complet précis
IRM cérébrale avec séquence « Susceptibility Phase et surtout T2* » et sagittales T1, à compléter avec un scanner cérébral si doute sur des dépôts de calcium

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 :

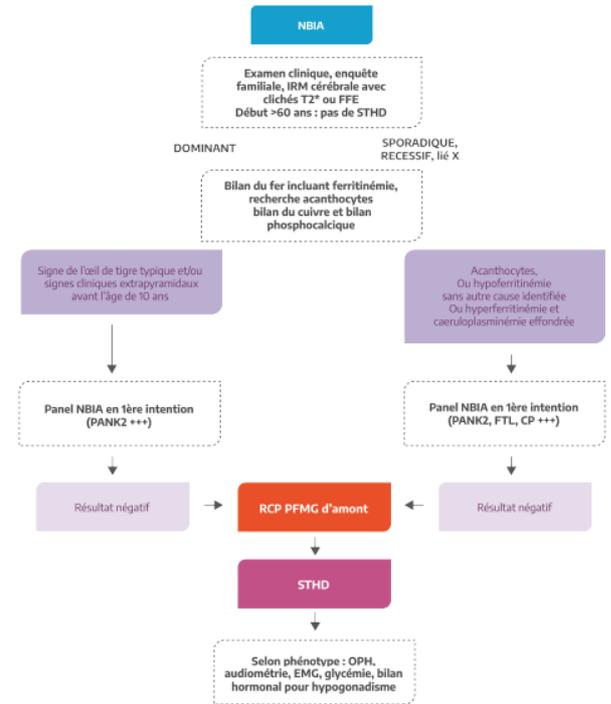
Cas sporadique : les deux parents si possible

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)

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-6 : Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune

PARAPARÉSIE SPASTIQUE HÉRÉDITAIRE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Pas de STHD proposé pour l'instant pour :

Cas sporadique, début > 50 ans

Cas sporadique de début <50 ans ou cas familial :

Examen clinique complet
IRM cérébrale avec séquence T2*/SWI et sagittales T1, à compléter avec un scanner cérébral si doute sur des dépôts de Fer/calcaïum
IRM médullaire

Sauf si forme familiale clairement dominante :

Biomarqueurs 1 : AGTLC à jeun, Homocystéine, cholestanol, acide phytanique, acide pristanique, 25-27 hydroxycholestérol

Panel des gènes les plus fréquents avec analyse des CNV⁽¹⁾

(1) Si une ataxie est associée, penser aux pathologies à expansion (SCA pour les formes dominantes, Friedreich pour les formes récessives)

Envoi en duos au minimum, en trios si possible

Prélever ≥ 1 autre atteint (tous ceux disponibles, privilégier les atteints éloignés) et/ou

Prélever ≥ 1 parent sain :

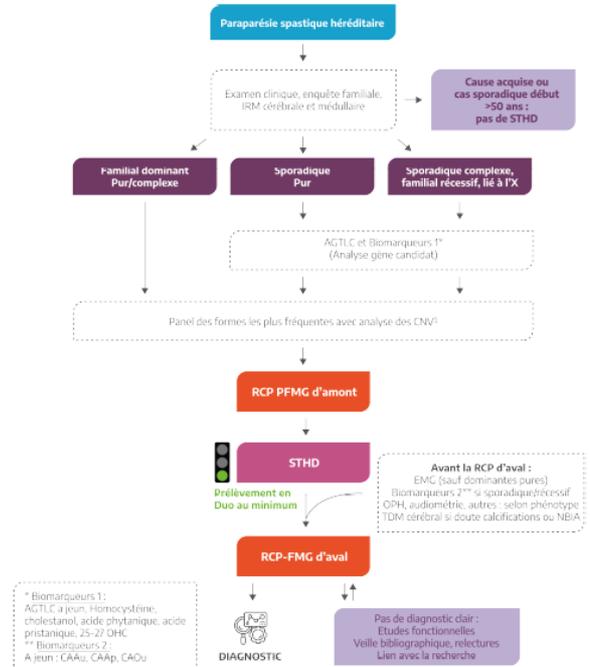
Cas sporadique : les deux parents si possible

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

(1) Pénétrance incomplète et expressivité variable des pathologies, attention au diagnostic présymptomatique non souhaité

Prélèvement « en Solo » autorisé en exception : si début pathologie <20 ans ou cadre familial clair (≥2 atteints, consanguinité)

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-7 : Malformations cérébrales

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES

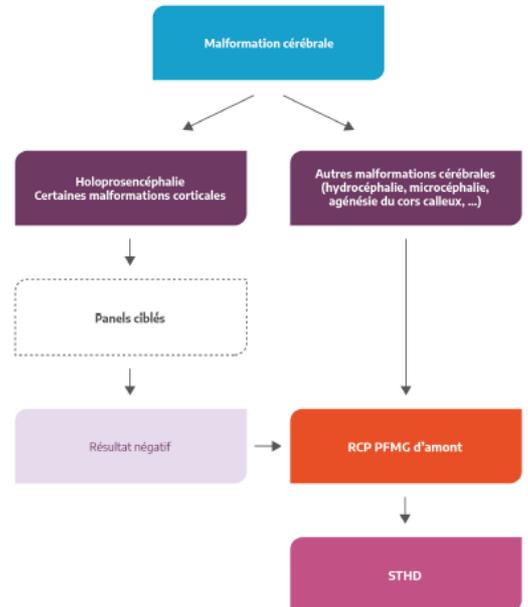
CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Sauf exception (holoprosencéphalie, certaines malformations corticales), le séquençage pangénomique en trio doit être de première intention du fait de la très grande hétérogénéité clinique et génétique de la plupart des malformations cérébrales (de 400 à plus de 1000 gènes).

Examens demandés :

Cliniques : examen clinique ou foeto-pathologique avec neuropathologie
Critères phénotypiques : Examen morphologique lors de la consultation
Âge : du foetus à l'âge adulte
Imagerie : cérébrale (IRM) ou examen neuro-pathologique
Autres examens para-cliniques : en fonction de la clinique
Examens biologiques : aucun obligatoire
Génétiques : consultation de génétique
Antécédents familiaux : recueillis au cours de la consultation de génétique

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-8 : Epilepsies pharmaco-résistantes à début précoce

EPILEPSIES PHARMACORÉSISTANTES À DÉBUT PRÉCOCE

Porté par : Defiscience
Référents :
Clinicien(s) : Rima NABBOUT
Biologiste(s) : Gaëtan LESCA

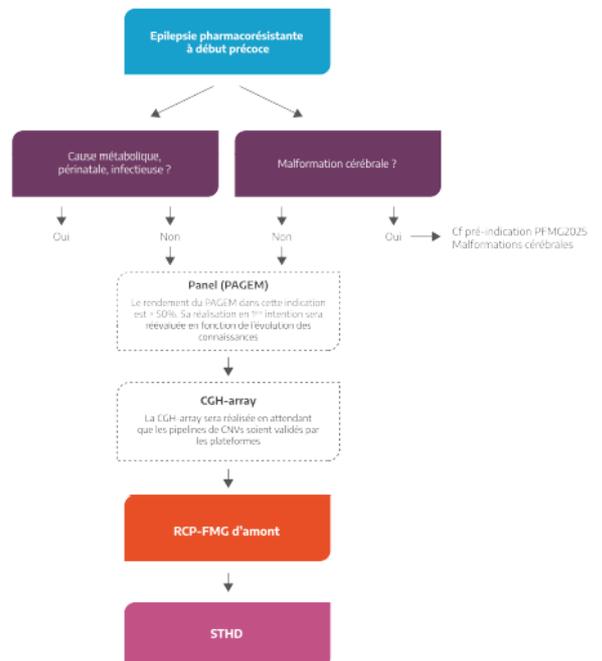
PRÉSENTATION

Les Epilepsies pharmaco-résistantes à début précoce (débutant au cours des deux premières années de vie).
 Les patients sont sélectionnés selon les critères cliniques (sémiologie clinique et électro-encéphalographiques des crises, syndrome épileptique).
 Le bilan métabolique et l'IRM cérébrale permettent d'exclure des causes métaboliques, structurales ou infectieuses.
 Les patients bénéficient dans un premier temps d'une analyse du panel de 150 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques (PAGEM) normale.

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP-FMG

L'âge de début des crises,
 Types des crises,
 EEGs intercritiques et si disponibles les EEGs critiques
 Examen neurologique et neuro-développemental,
 Anomalies extraneurologiques,
 Imagerie cérébrale (IRM),
 Antécédents familiaux d'épilepsie ou autre trouble du neurodéveloppement

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-9 : Maladies mitochondriales

MALADIES MITOCHONDRIALES

Porté par : FILNEMUS

Référents :

Clinicien(s) : Magalie Barth, Annabelle Chaussenot

Biologiste(s) : Vincent Procaccio, Cédile Rouzier

PRÉSENTATION

Les pathologies mitochondriales résultent d'un dysfonctionnement du métabolisme énergétique mitochondrial. Elles sont très hétérogènes sur le plan clinique mais également génétique. Elles peuvent débuter à tout âge, et être de sévérité très variable. Elles peuvent être liées à des mutations de l'ADN mitochondrial ou de l'ADN nucléaire. Cette préindication concernera les suspicions de maladies mitochondriales pour lesquelles une mutation de l'ADNmt aura été éliminée au préalable.

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP-FMG

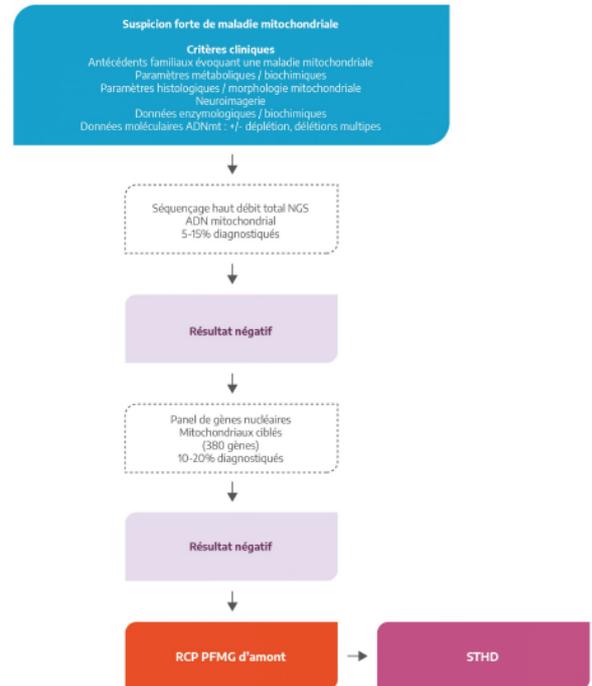
Critères d'inclusion :

Critères cliniques, IRM, métaboliques, et anatomopathologiques en faveur d'une maladie mitochondriale
Séquençage de l'ADN mitochondrial négatif
Panels ciblés de gènes nucléaires mitochondriaux facultatifs
Prélèvements sang cas index et parents (ADN possible si cas index DCD)

Critères d'exclusion :

Critères insuffisants en faveur d'une maladie mitochondriale

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-10 : Myopathies

MYOPATHIES

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Enfant, âgé de plus d'1 an
Proposus ayant un projet parental à court terme
Projet parental d'une femme apparentée au 1er degré au proposus

Phénotype

Présentation clinique typique à panel négatif
Présentation clinique jugée atypique, non orientable d'emblée sur un des panels de la filière
Présentation clinique sévère nécessitant la mise en place d'une prise en charge adaptée au génotype : atteinte cardiaque et/ou atteinte respiratoire (soutien ventilatoire) et/ou non marchant, atteinte progressive.

Myopathie : « check list »

Préciser le cadre phénotypique (myopathie congénitale, dystrophie des ceintures, myasthénies congénitales etc...)
Vérification des examens réalisés (EMG, Biologie, IRM musculaire, cérébrale, Biopsie musculaire etc...)
Tissus disponibles : muscle, peau
Vérification des analyses génétiques déjà réalisés
Vérification des prélèvements familiaux disponibles (proposus et apparentés: parents et/ou frères et sœurs)

Si pas de gène identifiée après cette étape, la réalisation ou non d'un STHD est discuté en RCP, et validé par la RCP

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



Annexe 6-11 : Maladies héréditaires du métabolisme

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

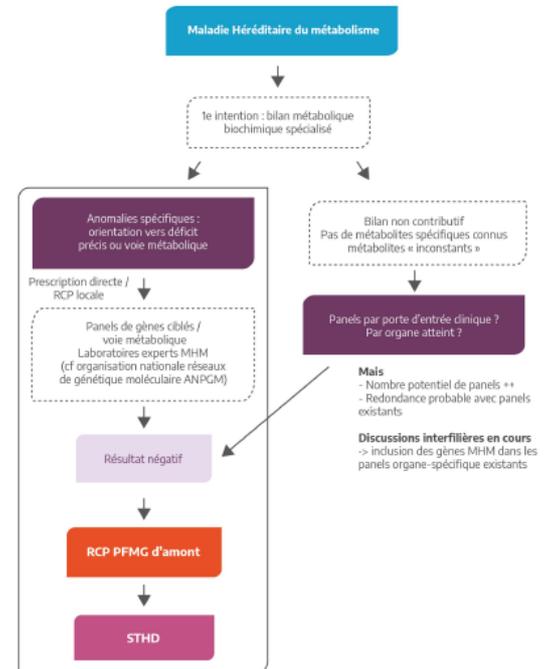
PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Nécessité d'une

anamnèse complète
 exploration clinique adaptée à la pathologie suspectée incluant l'ensemble des examens paracliniques (imagerie, explorations fonctionnelles, ...)
 exploration biologique adaptée à la pathologie suspectée (profils métaboliques, activités enzymatiques ...)
 exploration génétique de 1e intention (gènes ciblés ou panel)

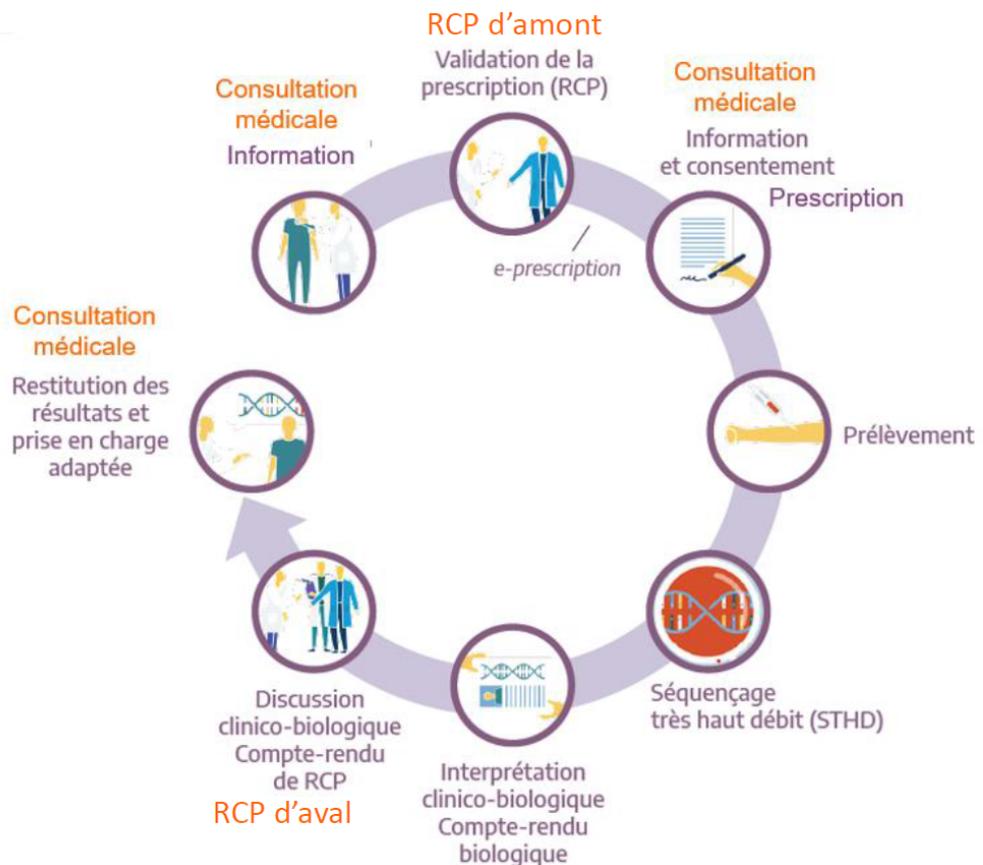
préindication 1 : discussion du dossier en RCP clinico-biologique nationale ou régionale reconnue par la filière
 préindication 2 : discussion directement en RCP Génome G2M



Annexe 7 : Parcours de soins du STDH

FRANCE MEDECINE
 GÉNOMIQUE 2025
 aviesan

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : WEBER Sacha

TITRE DE LA THESE : Intérêt et apport du Whole Exome Sequencing (WES) et de la place du neurogénétiicien dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurogénétiiques de l'adulte.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Depuis 2005, et par ces 3 plans nationaux maladies rares la France a cherché à structurer le domaine des maladies rares. Ils ont soutenu et accompagné l'émergence des nouvelles technologies de séquençage à haut débit y compris dans le champ des maladies neurogénétiiques adultes. Dans ce travail il a été analysé une cohorte de 73 propositus qui ont eu une WES entre janvier 2016 et juin 2021 dans centre de référence maladies rares neurogénétiiques du CHU d'Angers. Le rendement diagnostique du WES y est de 42,47%. Le rendement diagnostique pour l'épilepsie syndromique y est de 40%, les neuropathies périphériques est de 40%, les dystonies et mouvements anormaux est de 40%, les leucodystrophies est de 16,67%, les maladies neurodégénératives avant 55 ans est de 50%, les ataxies spinocérébelleuses est de 41,38%, les paraparésies spastiques est de 75%, les atteintes neurosensorielles est de 25%, et pour les myopathies est de 100% (1 seul patient). L'approche par WES en trio (47,83%) est bien supérieure ($p=0.008$) en termes de rendement diagnostique par rapport à l'approche simplex (15,38%). La ségrégation permet une meilleure interprétation des variants en particulier à mécanisme biallélique ($p=0,03$). La durée de la procédure peut être très longue, avec une durée globale de 588,42 jours en moyenne. Il existe néanmoins une très grande hétérogénéité de cette durée, avec un minimum de 151 jours. La présence d'un neurogénétiicien dans un service de neurologie adulte a permis de réduire de 64,66% cette durée ($p=6.179e-8$). Le WES en trio en neurogénétiique adulte associé à une activité de neurogénétiique dédiée est donc un bon outil diagnostique qui a toute sa place au côté du séquençage très haut débit mis en place par le plan France médecine génomique 2025. Ensemble, ils vont permettre de réduire l'errance diagnostique et de faire prendre à la neurogénétiique adulte un tournant réussi vers la médecine personnalisée, dans un contexte d'émergence des thérapies géniques dans ce domaine.

MOTS CLES : Exome, NGS, WES, trio, durée, neurogénétiique, neurogénétiicien, STHD, PFMG 2025, rendement, épilepsie, neuropathie, dystonie, leucodystrophie, ataxie, paraparésie spastique, maladie neurodégénérative, neurosensoriel, myopathie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Interest and contribution of Whole Exome Sequencing (WES) and role of the neurogeneticist practitioner in the diagnosis and the attend of adult neurogenetics diseases.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Since 2005, with these 3 rare diseases national strategies, France tends to build his rare diseases care politic. Their goal is to support the apparition of new technologies for the next generation sequencing, particularly in adult neurogenetics diseases. In this study, we analyzed a cohort of 73 WES realized between January 2016 and June 2021 in the national neurogenetics center of the university hospital of Angers. The general diagnostic yield is 42,47%. The yield for syndromic epilepsy is 40%, for peripheral neuropathy is 40%, for dystonia is 40%, for leukodystrophy is 16,67%, for neurodegenerative diseases before 55 yo is 50%, for hereditary ataxias is 41,38%, for spastic paraparesis is 75%, for neurosensorial diseases is 25% and for myopathy is 100% (1 only patient). The yield of trio WES (47,83%) was much higher ($p=0,008$) than the simplex WES (15,38%). Segregation strategies are enabled to conclude in high rate specifically for biallelic pathogenic variations ($p=0,03$). The length of the entire WES procedure can be very long, with an average of 588,42 days. However, there is an important heterogenicity, with a minimal length of 151 days. The neurogeneticist practitioner in an adult neurology unit can reduce this length of 64,66% ($p=6.179e-8$). Trio WES in adult neurogenetics diseases, associated to a dedicated neurogenetic practice, is an effective diagnostic strategy. He has a complementary role with the very high debit sequencing strategy recently developed in France with the national genomic care plan 2025. Together, we hope that they will reduce the diagnostic delay and succeed the entering for the adult neurogenetics diseases in the precision medicine area, to the gaze of the actual context of emerging genic therapies.

KEY WORDS: Exome, NGS, WES, trio, length, neurogenetic, neurogeneticist, STHD, PFMG 2025, yield, epilepsy, neuropathy, dystonia, leukodystrophy, ataxia, spastic paraparesis, neurodegenerative disease, neurosensorial, myopathy