



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

filière de santé

maladies rares



LES PRÉ-INDICATIONS BRAIN-TEAM D'ACCÈS AU SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE

Les informations de ce document
concernant les pré-indications sont également disponibles
sur le site internet du Plan France Médecine Génomique 2025

**FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025**

aviesan

SOMMAIRE

Maladies neurogénétiques

ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE.....	P.5
CALCIFICATIONS CÉRÉBRALES.....	P.9
DYSTONIES OU MOUVEMENTS ANORMAUX RARES DU SUJET JEUNE.....	P.13
NEURODÉGÉNÉRESCENCES PAR ACCUMULATION INTRACÉRÉBRALE DE FER.....	P.17
PARAPARÉSIES SPASTIQUES HÉRÉDITAIRES.....	P.21
MALADIES ET TROUBLES COGNITIFS NEURODÉGÉNÉRATIFS DU SUJET JEUNE ET/OU FAMILIAUX.....	P.25
CARTOGRAPHIE ET CONTACTS RÉFÉRENTS.....	P.29

Leucodystrophies

LEUCODYSTROPHIES.....	P.31
CARTOGRAPHIE ET CONTACTS RÉFÉRENTS.....	P.35

Maladies cérébrovasculaires rares

MALADIES CÉREBROVASCULAIRES RARES.....	P.37
CARTOGRAPHIE ET CONTACTS RÉFÉRENTS.....	P.41



Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) vise à **intégrer le séquençage génomique très haut débit (STHD)** au parcours de soin du patient pour améliorer sa prise en charge ainsi que les connaissances actuelles de certaines pathologies dont des maladies rares.

Sont concernées les maladies rares pour lesquelles il existe une grande impasse diagnostique, mais aussi certaines situations cliniques pour lesquelles le séquençage du génome complet apportera un plus grand bénéfice aux patients que les techniques utilisées en routine dans les laboratoires de génétique (en termes de prise en charge).

L'ensemble de ces maladies et ces situations cliniques sont appelées « **PRÉ-INDICATIONS** ». Ces pré-indications d'accès au diagnostic génomique ont été sélectionnées par la HAS et validées par le comité opérationnel du Plan France Médecine Génomique 2025.

Si le bénéfice du séquençage très haut débit (STHD) pour le diagnostic à partir du séquençage du génome entier est avéré (après évaluation par la HAS), les pré-indications seront validées par la HAS et inscrites comme INDICATIONS à la nomenclature.

Retrouvez les pré-indications
BRAIN-TEAM sur notre
page web dédiée



<http://brain-team.fr/pfmg2025/>



Nous présentons dans ce livret l'ensemble des 8 pré-indications validées qui sont coordonnées par les Centres de Référence Maladies Rares de la filière BRAIN-TEAM et qui se rapportent aux maladies rares du système nerveux central.



La présentation de chaque pré-indication comporte :

- les détails du coordonnateur
- les critères d'entrée
- un arbre décisionnel synthétisant la place du STHD dans la stratégie diagnostique
- une cartographie et les contacts pour la RCP associée

LE PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION

CONSULTATION MÉDICALE



RCP D'AMONT



CONSULTATION MÉDICALE



Structures impliquées

CRMR, CCRM
(ou médecins spécialistes)

CRMR et/ou
réseau des
pré-indications

Uniquement CRMR ou CCRM
(centre prescripteur)

Actions

Information
du patient

Validation du cas
à séquencer
(validation de la
prescription)

- Information patient
- e-prescription via les outils HYGEN ou SPICE
- Prélèvement du patient et apparentés

Acteurs



- Médecin requérant
- Patient



- Médecin prescripteur
- Médecin requérant
- Participants à la RCP d'amont



- Médecin prescripteur
- Chargé de parcours génomique
- Infirmier préleveur
- Patient
- Autres.. (conseiller génétique)



Pour le medecin prescripteur :
anticiper la validation
de la e-prescription par le
responsable de la RCP
avant de prévoir
le prélèvement.



Des outils pour vous guider.....



Page web
« Présentation de
la pré- indication » :
www.pfmg2025.aviesan.fr

- Guide RCP d'amont :
www.pfmg2025.aviesan.fr
- Page web RCP BRAIN-TE-AM :
<http://brain-team.fr/rcp-brain-team/>

- Documents :
 - > consentement
 - et note d'information
 - > envoi et préparation
des échantillons
 - www.pfmg2025.aviesan.fr
 - > annuaire des chargés de
parcours génomique :



➤ ➤ ➤ ➤

SÉQUENÇAGE ➤ **INTERPRÉTATION** ➤ **RCP D'AVANT** ➤ **CONSULTATION MÉDICALE**

SeqOIA ou AURAGEN

SeqOIA ou AURAGEN

CRMR et/ou réseau des pré-indications

CRMR ou CCMR

Traitement des échantillons
Séquençage très haut débit

- Interprétation des résultats
- Compte-rendu (CR) clinico-biologique

- Confrontation clinico biologique
- Validation du CR clinico- biologique
- CR rectificatif de la RCP d'aval

- Restitution des CR
- Proposition de prise en charge adaptée (conseil génétique, psychologue...)

Technicien de laboratoire
Ingénieur de recherche bio-informatique

- Biologiste SeqOIA ou AURAGEN
- Biologiste du laboratoire référent associé à la pré-indication



- Médecin prescripteur
- Participants à la RCP d'aval
- Laboratoire référent associé à la pré-indication



- Médecin prescripteur
- Patient et apparentés

Le lieu de consultation du cas index définit la plateforme de séquençage. Si les apparentés ont été prélevés dans un autre centre, les échantillons devront être envoyés sur la même plateforme que celle du cas index.



Un biologiste national par pré-indication sera en lien avec les biologistes SeqOIA et AURAGEN

CAD & CReFIX :
www.pfmg2025.aviesan.fr

- Formations à l'interprétation des données transmises par les plateformes (voir PFMG, ANPGM)
- Guide RCP d'aval
www.pfmg2025.aviesan.fr

ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Claire EWENCZYK

Biologiste(s) : Anne-Laure FAURET, Eric LEGUERN

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

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

Environ 50% des ataxies héréditaires sont liées à une dizaine de gènes présentant des expansions nucléotidiques pathogènes dans des régions exoniques ou introniques, à tester en amont du séquençage très haut débit (STHD).

Les bases moléculaires des autres ataxies cérébelleuses héréditaires sont très nombreuses et hétérogènes, encore mal connues, avec à ce jour plus de 200 gènes impliqués, menant à des chevauchements avec d'autres catégories syndromiques (paraparésies spastiques, dystonies, leucodystrophies, ataxies congénitales, syndromes parkinsoniens, démences rares). Le STHD est la stratégie recommandée pour le diagnostic de ces formes génétiques rares et nombreuses.

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 >35 ans
- 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 SM509, 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 *FMR1* (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 >50 ans-SCA6
- Autres SCA : pénétrance incomplète/expressivité variable

Envoi en duos au minimum, en trios si possible

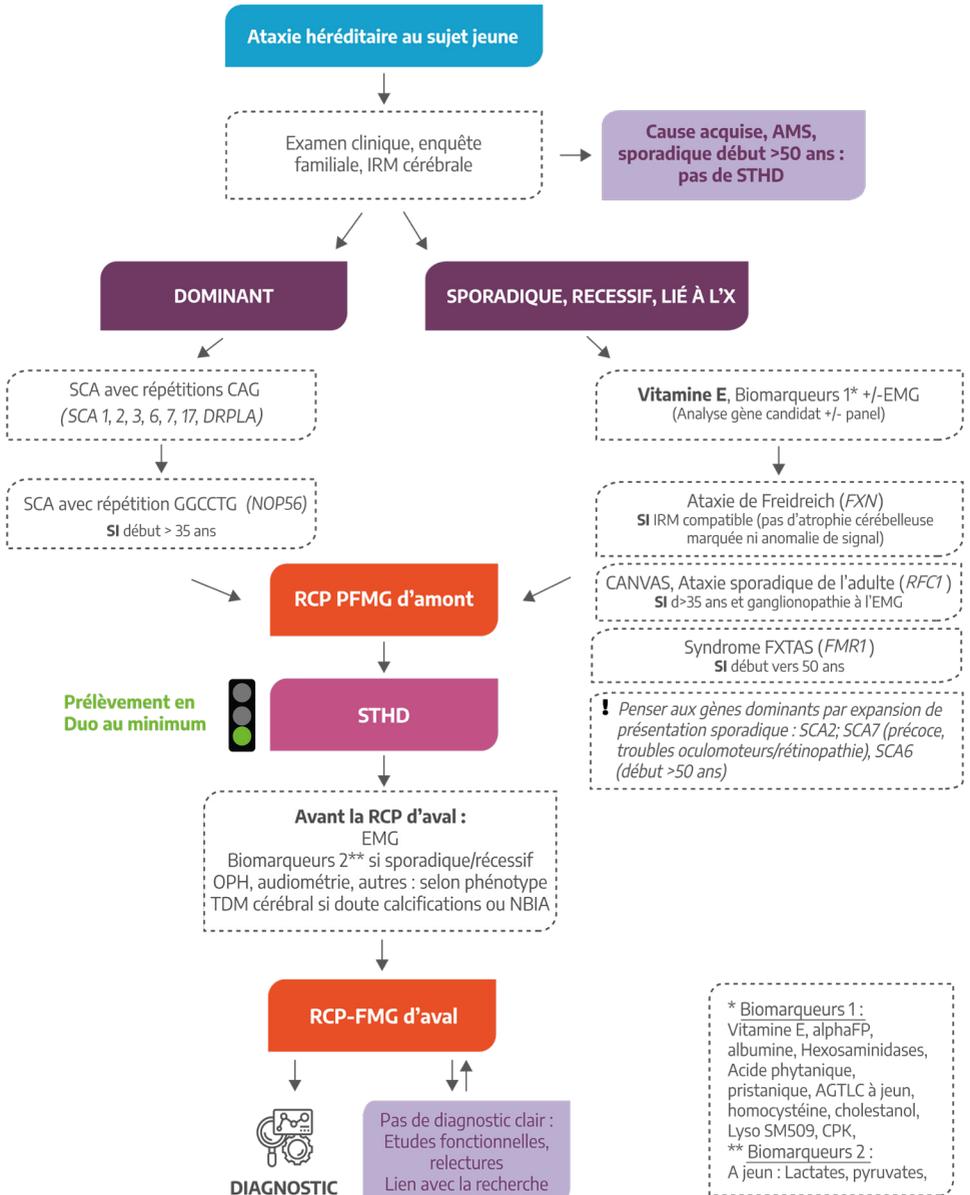
- Prélever ≥ 1 autre atteint (privilégier les atteints éloignés) et/ou
- Prélever ≥ 1 parent sain :
 - Cas sporadiques: les deux parents si possible
 - Apparenté sain (cousin premier degré..) : privilégier la branche « non à risque »
 - Apparenté sain à risque : privilégier ceux d'âge > à l'âge de début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

⚠ Pénétrance incomplète et expressivité variable des pathologies, attention au diagnostic présymptomatique non souhaité

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



PLACE DU SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



CALCIFICATIONS CÉRÉBRALES

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Gaël NICOLAS

Biologiste(s) : Gaël NICOLAS

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

Cette pré-indication a pour vocation d'unifier un nombre important de maladies rares comprenant des calcifications cérébrales comme porte d'entrée phénotypique, réalisant un élément critique pour l'interprétation des données de séquençage. La présentation clinique peut être hétérogène et l'accès large à l'imagerie cérébrale permet d'identifier une entité clinico-radiologique qui facilitera l'interprétation.

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

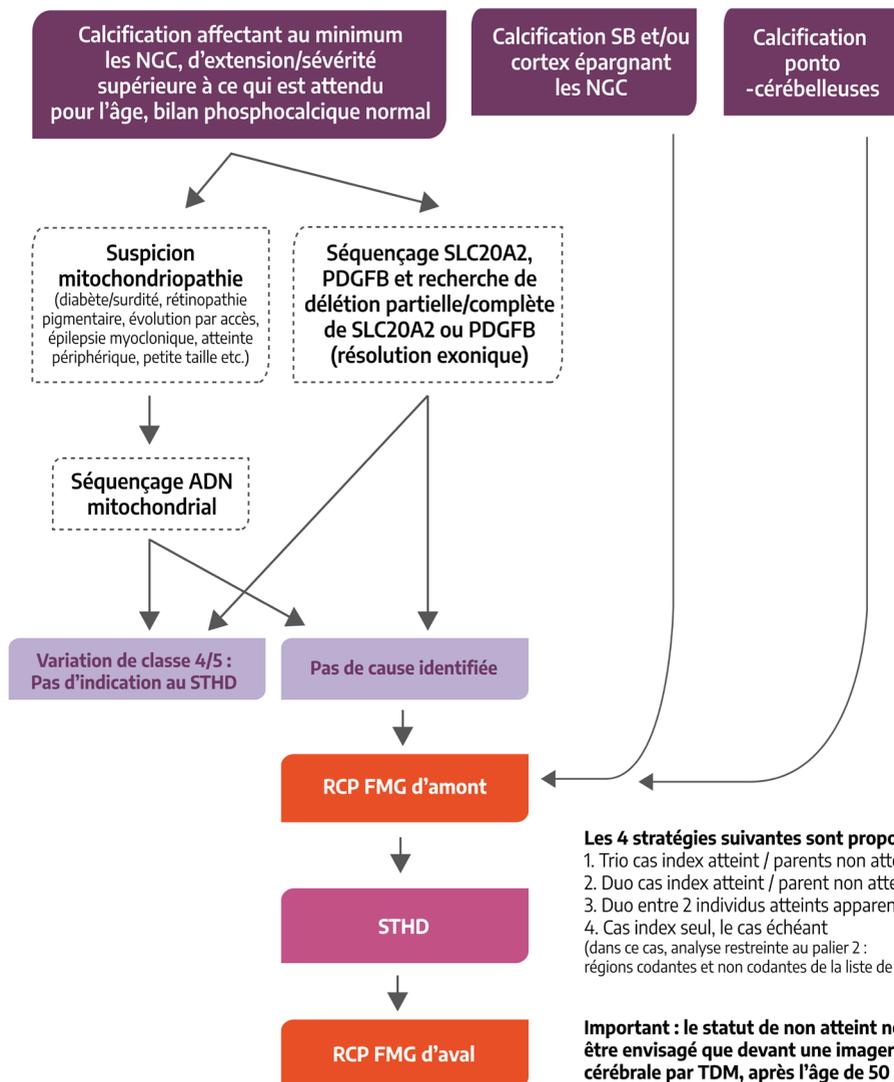
Patient présentant une symptomatologie neurologique et/ou psychiatrique en lien avec :

1. Soit des calcifications cérébrales touchant au minimum les noyaux gris centraux,
 - d'étendue et de sévérité supérieure à ce qui est attendu en fonction de l'âge (si besoin : échelle visuelle scannographique « TCS » et données normatives : Nicolas et al., Brain 2013)
 - et en l'absence de trouble du métabolisme phosphocalcique (au minimum : PTH, vitamine D sanguins, calcémie, phosphorémie)
2. Soit des calcifications de la substance blanche et/ou du cortex cérébral en l'absence de calcifications des noyaux gris centraux
3. Soit des calcifications ponto-cérébelleuses en l'absence de calcifications des noyaux gris centraux

à l'exclusion des formes pédiatriques cliniquement sévères (âge actuel < 5 ans)

PLACE DU SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)

Calcification cérébrale



DYSTONIES OU MOUVEMENTS ANORMAUX RARES DU SUJET JEUNE

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Aurélie MENERET

Biologiste(s) : Fabienne CLOT

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

La dystonie et les mouvements anormaux rares sont caractérisés par l'apparition, chez l'enfant ou l'adulte, d'une dystonie (focale, segmentaire ou généralisée) et/ou d'un mouvement anormal de type myoclonies, tremblement, syndrome parkinsonien ou chorée. Leurs bases moléculaires sont nombreuses et hétérogènes. La stratégie diagnostique de référence recommande d'abord une exclusion des causes acquises, puis la réalisation concomitante d'un dosage de biomarqueurs et d'un séquençage de nouvelle génération.

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

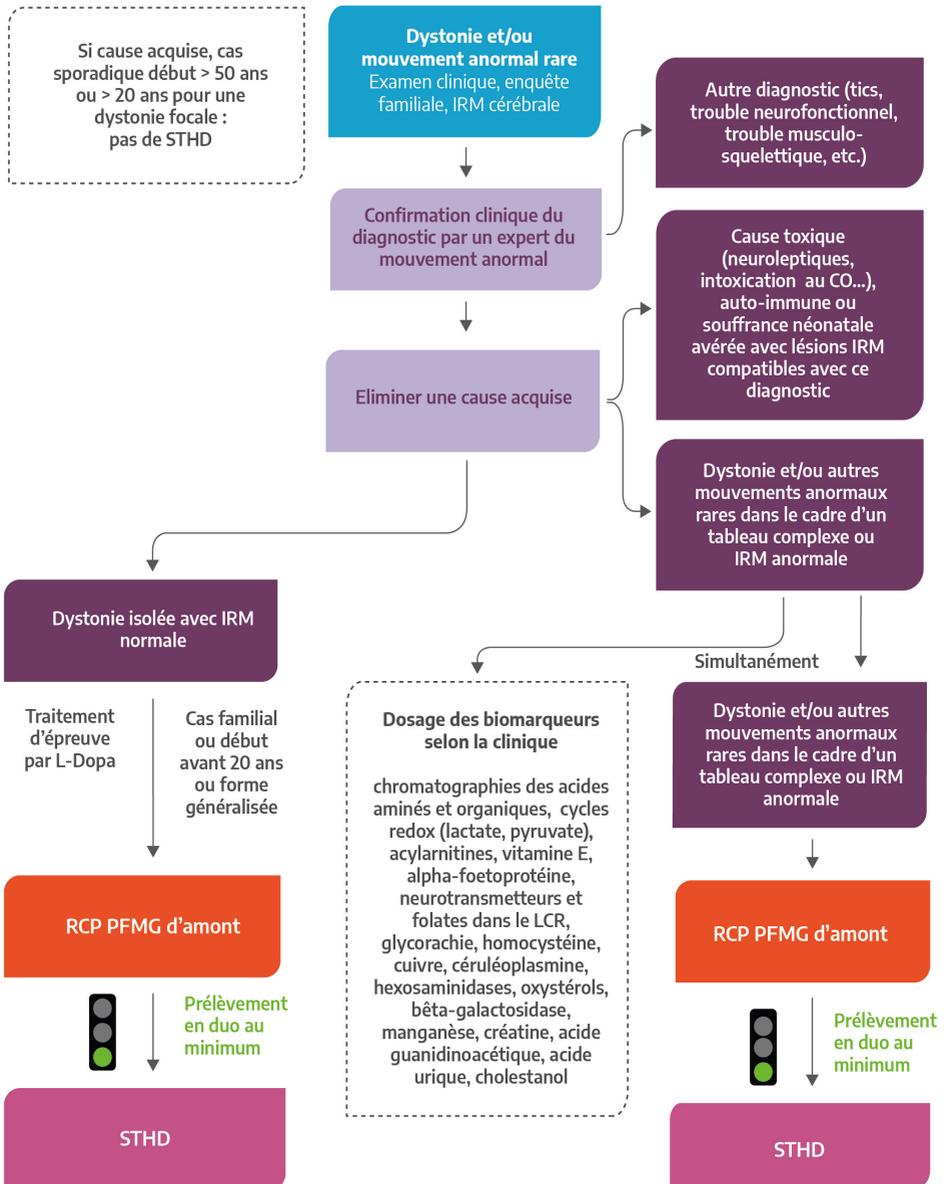
Cas sporadique de début <50 ans (<20 ans pour une dystonie focale) ou cas familial :

- Examen clinique complet précis
- IRM cérébrale avec séquences T2*/SWI, +/- scanner cérébral si doute sur des dépôts de fer/calcium
- 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*, *C9ORF72*, *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 SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



NEURODÉGÉNÉRESCENCES PAR ACCUMULATION INTRACÉRÉBRALE DE FER (NBIA)

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Cyril GOIZET, David DEVOS

Biologiste(s) : Chloé ANGELINI, Vincent HUIN

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

Les NBIA sont un groupe de pathologies neurogénétiques rares caractérisées par des dépôts de fer dans les ganglions de la base, à l'origine de manifestations cliniques pouvant débuter dès la petite enfance et comportant un syndrome extrapyramidal, associé à un déclin cognitif progressif, des troubles du comportement et/ou un syndrome cérébelleux. Une quinzaine de gènes sont étudiés en diagnostic actuellement. De grandes variations dans les phénotypes, des chevauchements avec d'autres maladies génétiques, le nombre important de cas sans diagnostic moléculaire ($\approx 70\%$) les formes tardives et la possibilité de proposer un traitement par chélateur de fer, justifient le recours aux analyses de génome.

L'objectif de cette indication est de préciser les critères d'accès (ou de demande) au séquençage de génome et la place du séquençage de panel de 1ère intention.

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

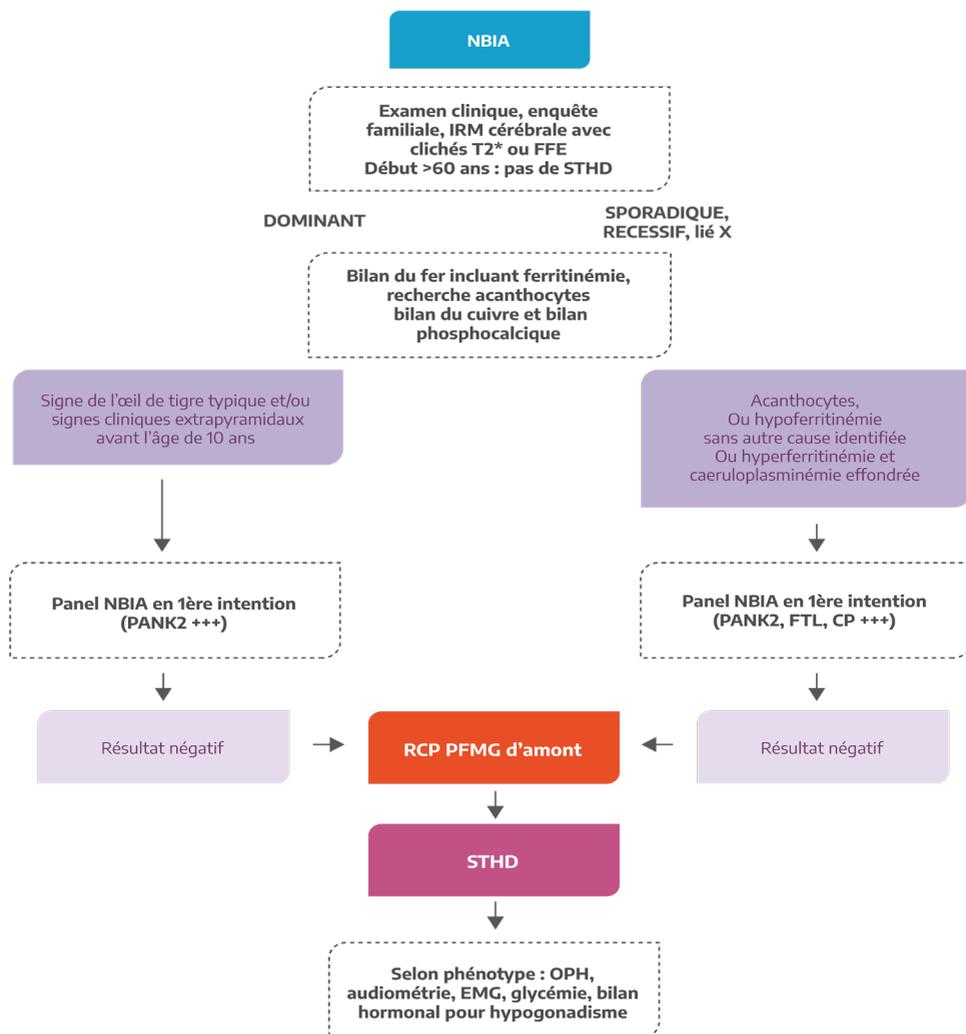
Envoi en duos au minimum, en trios si possible (sauf *)

- 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 SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



PARAPARÉSIES SPASTIQUES HÉRÉDITAIRES

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Claire EWENCZYK

Biologiste(s) : Marine GUILLAUD BATAILLE, Eric LEGUERN

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

Les paraparésies spastiques héréditaires (PSH) sont caractérisées par l'apparition, chez l'enfant ou l'adulte, d'une atteinte motrice (spasticité, syndrome pyramidal, faiblesse) et sensitive profonde des membres inférieurs.

Il existe un gène majeur : *SPG4* (environ 15-20% des formes sporadiques, 40% des formes dominantes), suivis par d'autres gènes relativement fréquents (dominants : *SPG30*, *SPG3A*, *SPG10*, *SPG31*; récessifs *SPG7*, *SPG11*, *SPG5*, *SACS*, *SPG8*, *SPG30*). Les CNV sont un mécanisme mutationnel fréquent dans les PSH (10-25% des mutations de *SPG4*) et ne sont actuellement pas bien détectés en séquençage très haut débit (STHD)*.

Au delà de *SPG4* (et des gènes les plus fréquents), les bases moléculaires des PSH sont nombreuses et hétérogènes, encore mal connues, avec à ce jour plus de 100 gènes impliqués, menant à des chevauchements avec d'autres catégories syndromiques (ataxies, leucodystrophies, syndromes parkinsoniens, NBIA, neuropathies...) et pour lesquelles le STHD présente un réel intérêt.

* Ces 10 gènes les plus fréquents rendent 85% des diagnostics (Méreux et al, Brain 2022, DOI: 10.1093/brain/awab386). La stratégie sera susceptible d'être modifiée en fonction de l'amélioration de la détection des CNV en STHD et de l'activation de toutes les RCP d'aval.

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/calcium
- 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.

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

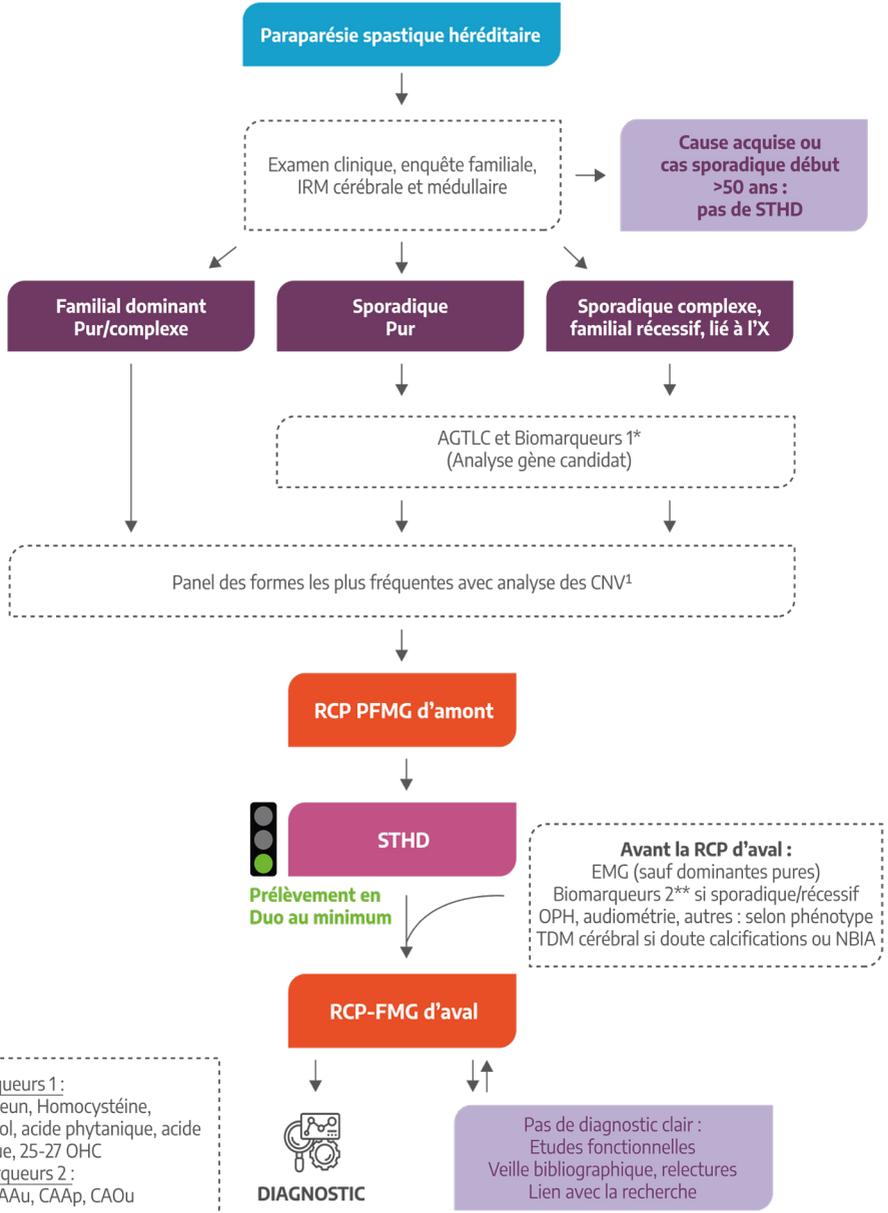
Envoi en duos au minimum, en trios si possible

- 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

⚠ 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 SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



MALADIES ET TROUBLES COGNITIFS NEURO- DÉGÉNÉRATIFS DU SUJET JEUNE ET/OU FAMILIAUX

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Christophe VERNY, David WALLON, Isabelle LE BER

Biologiste(s): Michel KOENIG, Gaël NICOLAS, Fabienne CLOT

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux 6 pré-indications **relevant de la neurogénétique** ainsi que la **liste des contacts** pour chaque RCP : **pages 29 et 30**

La plupart des maladies neurodégénératives sont d'origine génétique. Elles peuvent avoir des présentations cliniques relativement pures ou au moins homogènes au sein d'une famille pour les formes familiales, ce qui permet de les inclure dans les autres pré-indications proposées par la filière BRAIN-TEAM. Toutefois, certaines présentations cliniques, que ce soit pour les formes sporadiques ou familiales, sont plus complexes, associant à des degrés divers des signes cliniques très hétérogènes et rentrants difficilement dans une des pré-indications précédemment citées. De même, le spectre phénotypique de ces entités complexes ne cesse de s'accroître avec l'avènement des nouvelles stratégies de séquençage à haut débit, mettant en évidence des chevauchements fréquents entre certaines de ces entités. Ainsi, rassembler ces entités au sein d'une même pré-indication candidate apparaît pertinent.

Parmi les maladies neurodégénératives du sujet jeune, certaines sont accompagnées d'un trouble cognitif progressif pur ou non, au premier plan. La démarche étiologique suit alors un algorithme distinct. Un nombre important de causes génétiques est connu, certaines étant moins rares comme le spectre des dégénérescences lobaires fronto-temporales avec deux causes majeures qu'il convient d'identifier en premier lieu (expansions *C9ORF72* et mutations de *GRN* que l'on peut suspecter après un dosage sanguin), d'autres maladies étant ultra-rares. La maladie d'Alzheimer du sujet jeune (MAJ, début avant 65 ans) est elle-même une entité à part entière appartenant au spectre non rare de la maladie d'Alzheimer, et présente une relative faible hétérogénéité génétique en ce qui concerne les causes monogéniques, une proportion importante de MAJ étant de cause non monogénique, avec une composante génétique importante au sein d'un modèle multifactoriel.

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

Cas sporadique, début <55 ans, absence de trouble cognitif au premier plan

- Evolution progressive
- Symptomatologie clinique hétérogène regroupant différentes catégories syndromiques (syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, syndrome parkinsonien, neuropathie périphérique, mouvements anormaux (dystonie, myoclonie, chorée), leucodystrophie, atteinte neurosensorielle, 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.

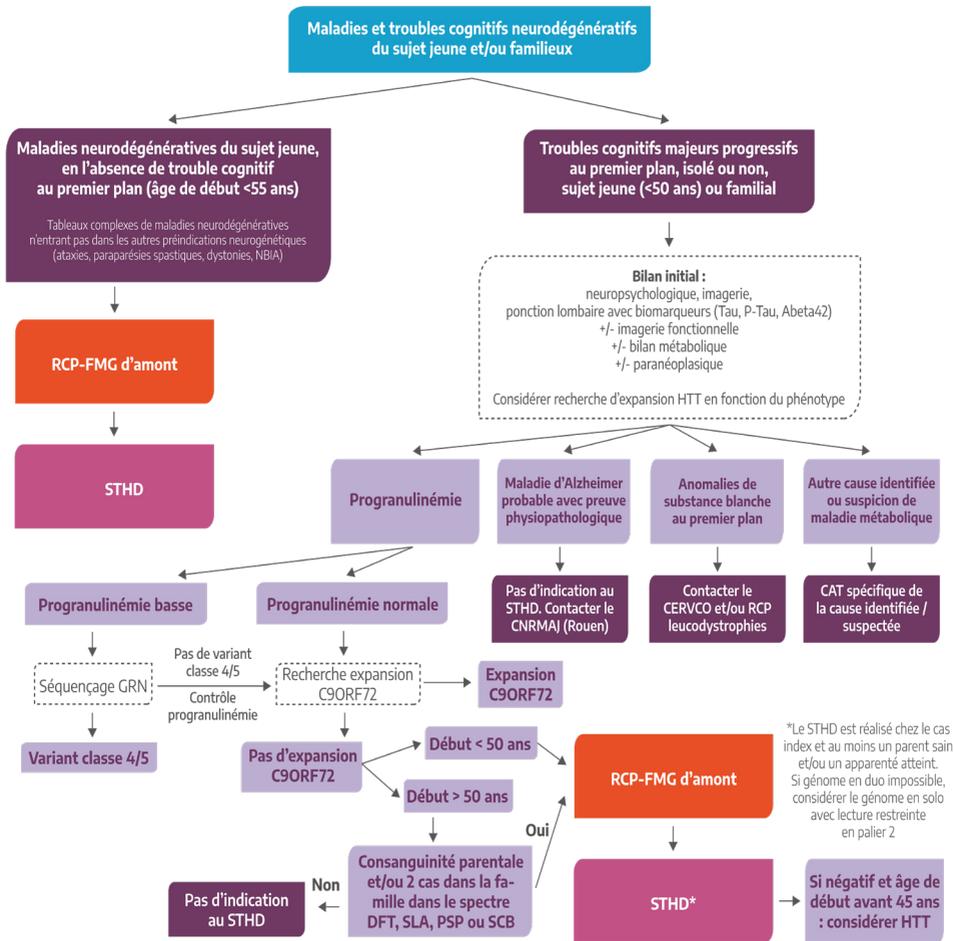
Trouble cognitif majeur progressif au premier plan, isolé ou non, sujet jeune (<50 ans) ou familial

- Bilan étiologique excluant un diagnostic différentiel :
- neuropsychologique, imagerie,
- ponction lombaire avec biomarqueurs (Tau, P-Tau, Abeta42)
- ± imagerie fonctionnelle ± bilan métabolique ± paranéoplasique
- Considérer recherche d'expansion *HTT* en fonction du phénotype
- A la suite de ce bilan, en cas de :
 - Maladie d'Alzheimer probable avec preuve physiopathologique : Pas d'indication au STHD. Contacter le CNRMAJ (Rouen)
 - Anomalies de substance blanche au premier plan : Contacter le CERVCO et/ou RCP leucodystrophies
 - Autre cause identifiée ou suspicion de maladie métabolique : conduite à tenir spécifique de la cause identifiée / suspectée

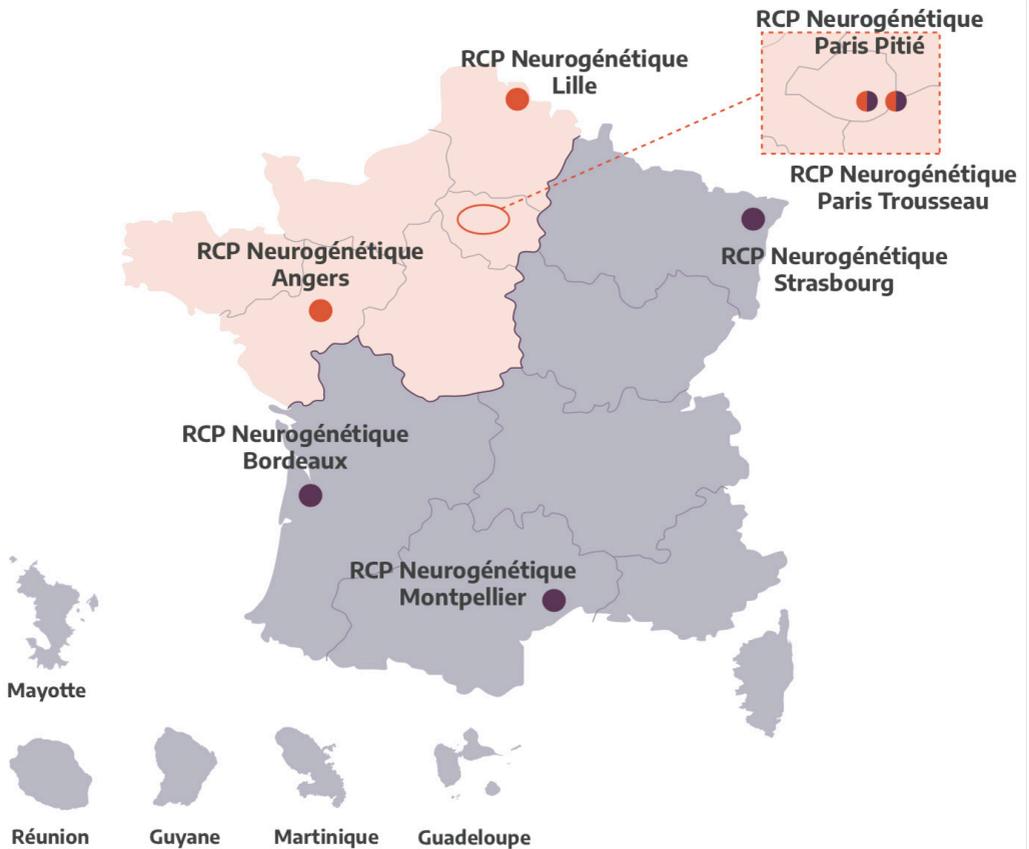
Dans les autres cas, les patients doivent avoir un dosage de la progranulinémie et une recherche d'expansion *C9ORF72* avant d'envisager le STHD.

Le STHD est retenu en cas de progranulinémie normale, absence d'expansion *C9ORF72*, et chez les patients avec un début des symptômes avant 50 ans ou, si début après 50 ans, en cas de consanguinité parentale et/ou deux cas dans la famille dans les spectre DFT/SLA/PSP/DCB. Le STHD est réalisé chez le cas index et au moins un parent sain et/ou un apparenté atteint. Si génome en duo impossible, considérer le génome en solo avec lecture restreinte en palier 2.

PLACE DU SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



Cartographie des RCPs associées aux 6 pré-indications relevant de la neurogénétique



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

● RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**

● RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

RCP	Type de la RCP	Nom, prénom, et mail du contact
RCP Neurogénétique Paris Pitié	Régionale (Ile de France) Nationale Adulte	Claire EWENCZYK claire.ewenczyk@aphp.fr Alexandra DURR alexandra.durr@upmc.fr Perrine CHARLES perrine.charles@aphp.fr Anna HEINZMANN anna.heinzmann@icm-institute.org
RCP Neurogénétique Paris Trousseau	Régionale (Ile de France) Nationale Enfant	Diana RODRIGUEZ diana.rodriguez@aphp.fr Lydie BURGLEN lydie.burglen@aphp.fr
RCP Neurogénétique Angers	Interrégionale (Bretagne, Pays de la Loire, Centre Val de Loire)	Christophe VERNY chverny@chu-angers.fr Virginie PICHON virginie.pichon@chu-angers.fr
RCP Neurogénétique Bordeaux	Interrégionale (Nouvelle Aquitaine, Rhône-Alpes)	Cyril GOIZET cyril.goizet@chu-bordeaux.fr
RCP Neurogénétique Strasbourg	Interrégionale (Grand Est, Bourgogne Franche-Comté)	Mathieu ANHEIM mathieu.anheim@chru-strasbourg.fr Christine TRANCHANT christine.tranchant@chru-strasbourg.fr Solène FRISMAND s.frismand@chru-nancy.fr (Nancy) Mathieu BEREAU mbereau@chu-besancon.fr (Besançon) Christel THAUVIN christel.thauvin@chu-dijon.fr (Dijon) Anne DOE DE MAINDREVILLE adoedemaindreville@chu-reims.fr (Reims) Juliette PIARD jpiard@chu-besancon.fr
RCP Neurogénétique Montpellier	Interrégionale (Occitanie, PACA)	Cécilia MARELLI c-marelli@chu-montpellier.fr Agathe ROUBERTIE a-roubertie@chu-montpellier.fr
RCP Neurogénétique Lille	Interrégionale (Hauts de France, Normandie)	David DEVOS david.devos@chru-lille.fr Luc DEFEBVRE luc.defebvre@chru-lille.fr Sylvie NGUYEN-THETICH sylvie.nguyenthetch@chru-lille.fr Gaël NICOLAS gael.nicolas@chu-rouen.fr Eugénie MUTEZ Eugenie.MUTEZ@chu-lille.fr

LEUCODYSTROPHIES

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Odile BOESPFLUG-TANGUY

Biologiste(s) : Séverine DRUNAT

Consultez la **cartographie de la RCP** associée à la pré-indication **relevant des Leucodystrophies** ainsi que la **liste des contacts**
pages 35 et 36

Les leucodystrophies sont un groupe très hétérogène de maladies génétiques qui affectent la substance blanche du système nerveux central.

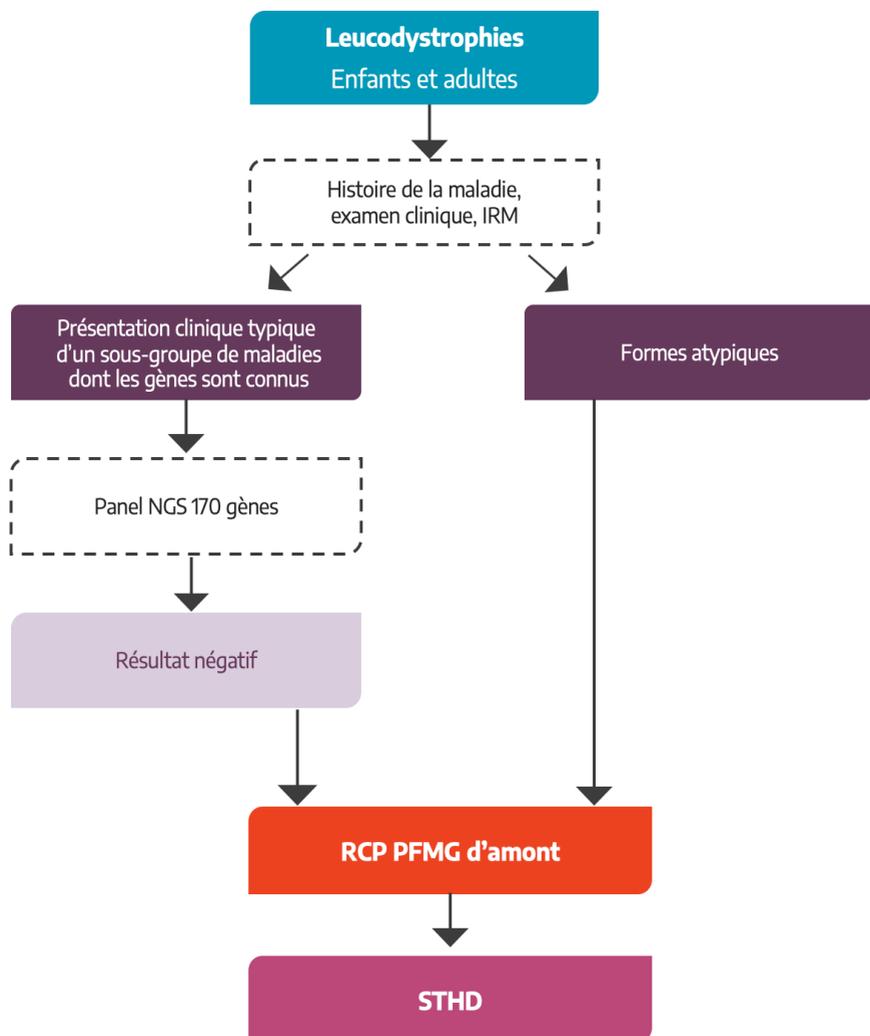
Leur reconnaissance clinique repose donc sur la mise en évidence d'anomalies du signal de la substance blanche à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour lesquelles une cause acquise a été éliminée.

La pré-indication s'adresse à tout type de leuco-encéphalopathie pour laquelle une cause génétique est suspectée : de début dans l'enfance comme à l'âge adulte, de présentation motrice comme cognitive, rapidement ou lentement évolutive.

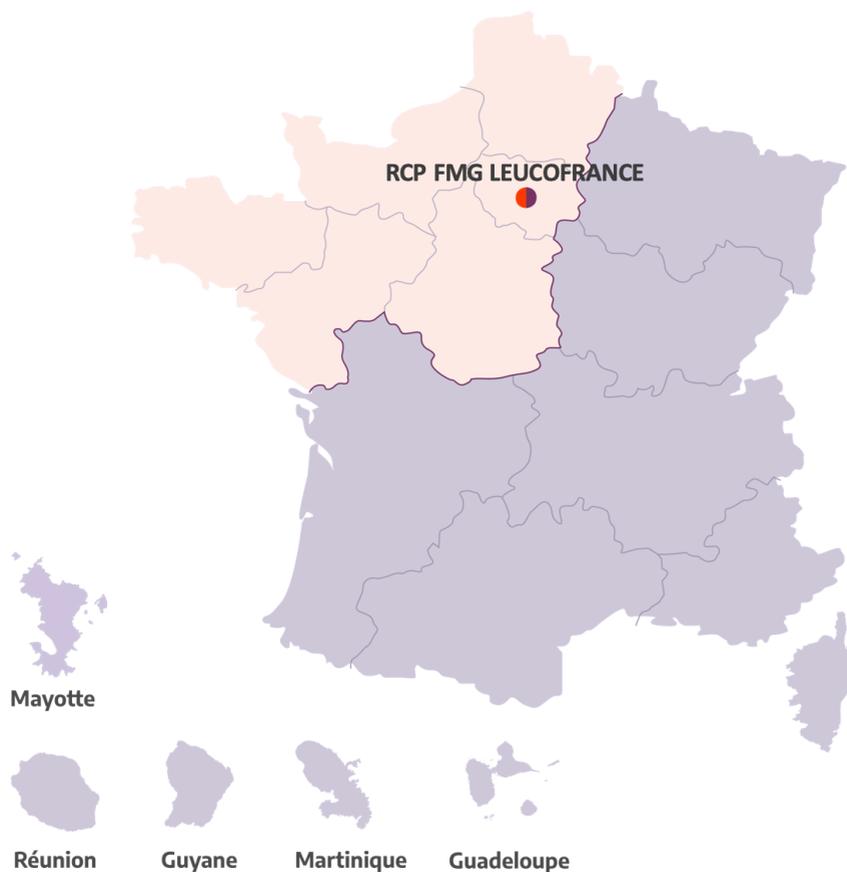
CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP-FMG

- Enquête familiale : arbre généalogique
- Histoire de la maladie :
 - Grossesse
 - Développement psychomoteur
 - Evolution 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 SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



Cartographie de la RCP associée à la pré-indication relevant des Leucodystrophies



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**
- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

RCP-FMG	Type de la RCP	Nom, prénom, et mail du contact
RCP LEUCOFRANCE – FMG	Nationale	Odile BOESPFLUG-TANGUY, odile.boespflug-tanguy@aphp.fr

MALADIES CÉRÉBRO- VASCULAIRES RARES

Porté par : BRAIN-TEAM

Clinicien(s) : Manoelle KOSSOROTOFF (enfants) et Dominique HERVÉ (Adultes)

Biologiste(s) : Elisabeth TOURNIER-LASSERVE

Consultez la **cartographie des RCPs** associées aux pré-indications **relevant des maladies cérébro-vasculaires rares** ainsi que la **liste des contacts : pages 41 et 42**

Les maladies cérébrovasculaires rares regroupent :

- L'angiopathie Moya-Moya et les angiopathies intra-crâniennes apparentées (enfants et adultes) / 15 trios par an / en direct (pas de panel)
- Les anévrismes intracrâniens familiaux / 1 famille à cas multiples par an / en direct (pas de panel)
- Les maladies des petites artères cérébrales familiales (adultes) / 1 famille à cas multiples par an / (après panel de gènes)
- Les cavernomatoses cérébrales (enfants et adultes) / 2 patients par an / (après panel de gènes)

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP-FMG

Anévrismes intra-crâniens familiaux

1. Forme familiale d'anévrisme intracrânien définie par la documentation chez au moins 2 sujets apparentés du 1er degré d'un anévrisme intracrânien ou d'un antécédent d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme intracrânien.
2. ET présence documentée de 2 anévrismes au moins chez au moins l'un des sujets atteints
3. ET après exclusion par un bilan étiologique d'une forme syndromique (polykystose rénale *PKD1/PKD2*, collagénopathie *COL4A1/COL4A2*) : imagerie rénale, imagerie du parenchyme cérébral, évaluation de la vascularisation rétinienne, dosage des enzymes musculaires, recherche d'hématurie, imagerie de l'aorte et de ses branches
4. ET au moins 3 membres de la famille analysables

Angiopathie de Moya-Moya

1. Angiopathie de moyamoya CERTAINE radiologiquement (définie par angiopathie intracrânienne chronique sténosante progressive prédominant sur la circulation antérieure, avec réseau collatéral profond) : > Chez l'enfant : Moya-Moya uni ou bilatéral, syndromique ou non. > Chez l'adulte : Moya-Moya bilatéral et/ou syndromique
2. ET exclusion des causes suivantes : antécédent d'irradiation encéphalique, drépanocytose, trisomie 21, neurofibromatose de type 1, syndrome de Noonan
3. ET négativité du panel diagnostique Moya-Moya

Anévrismes intracrâniens familiaux

1. Anévrismes intracrâniens documentés radiologiquement chez ≥ 3 sujets apparentés (la documentation radiologique doit être CERTAINE, et les images "trompeuses" -par exemple infundibulum, ectasie artérielle non anévrysmale- doivent avoir été exclues par un neuroradiologue)
2. ET ≥ 2 anévrismes intracrâniens chez ≥ 1 des sujets atteints
3. ET exclusion d'une forme syndromique chez le cas index (polykystose rénale, collagénopathie *COL4A1/COL4A2*) à l'aide du bilan suivant : Imagerie rénale – Imagerie du parenchyme cérébral – Examen ophtalmologique avec évaluation de la vascularisation rétinienne – Dosage des enzymes musculaires – Recherche d'hématurie et de protéinurie
4. ET négativité du criblage des gènes *COL4A1* et *COL4A2* (systématique) et *PKD1/PKD2* (si présence de kystes rénaux)

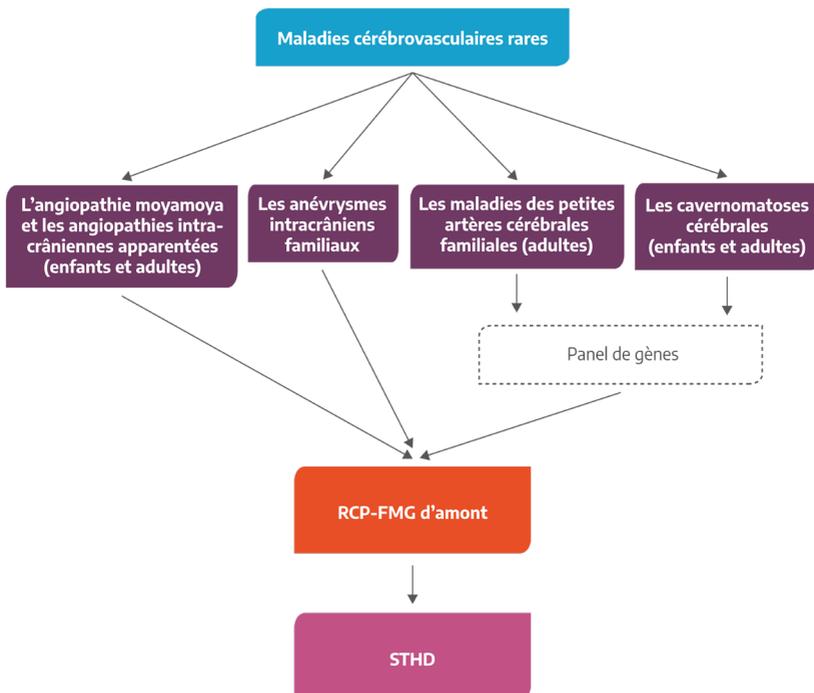
Maladies des petites artères cérébrales (MPAC) familiales

1. MPAC documentée cliniquement et radiologiquement chez ≥ 3 sujets apparentés, dont la sévérité radiologique est discordante avec profil de risque cardio-vasculaire
2. ET survenue ≤ 55 ans d'un AVC et/ou de troubles cognitifs en rapport avec la MPAC chez ≥ 1 des sujets apparentés
3. ET négativité du panel diagnostique MPAC

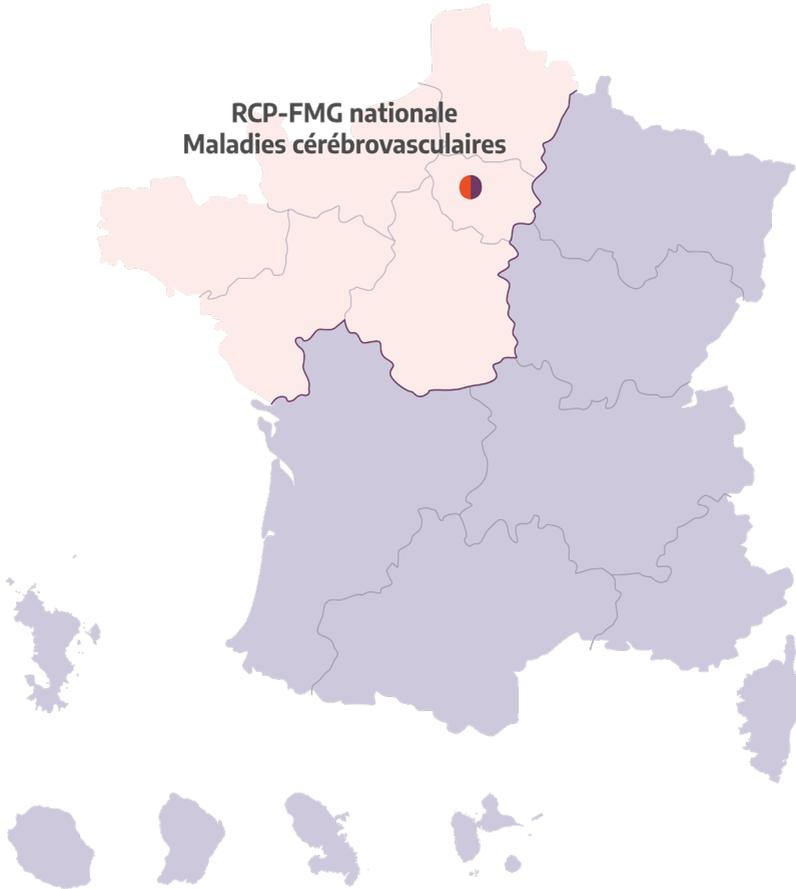
Cavernomatoses cérébrales

1. Cavernomes multiples chez ≥ 2 sujets apparentés
2. ET ASPECT TYPIQUE en IRM pour au moins deux lésions chez chacun des apparentés atteints (hyposignal sur les séquences de susceptibilité magnétique et aspect hétérogène sur les séquences T1 et T2)
3. ET négativité du panel diagnostique CCM et de l'analyse combinée du cDNA des gènes *CCM1/2/3*

PLACE DU SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE (STHD)



Cartographie des RCPs associées aux pré-indications relevant des maladies cérébrovasculaires rares



RCP-FMG : Réunion de concertation pluridisciplinaire du PFMG



RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG SeqOIA**



RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG AURAGEN**

RCP-FMG	Type de la RCP	Nom, prénom, et mail du contact
RCP Maladies cérébrovasculaires rares Adulte	Nationale	Dominique Hervé Dominique.herve@aphp.fr Stéphanie Guey stephanie.guey@aphp.fr Elisabeth Tournier-Lasserre tournier-lasserve@univ-paris-diderot.fr
RCP Maladies cérébrovasculaires rares Enfant	Nationale	Manoëlle Kossorotoff manoelle.kossorotoff@aphp.fr

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025
aviesan

L'ensemble des informations concernant les pré-indications sont tirées du site internet du Plan France Médecine Génomique 2025 à la date du 17/01/2023.
Veuillez vous référer au site web du PFMG pour accéder à l'actualisation éventuelle des informations présentées.



*[https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/
preindications-et-mise-en-place/](https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/)*



www.brain-team.fr / contact@brain-team.fr