Diagnostic génétique des dégénérescences lobaires fronto-temporales

Dr Fabienne Clot (fabienne.clot@aphp.fr)
UF de Neurogénétique, Département de Génétique Médicale
APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Réunion du réseau national du Centre de Référence et des Centres de Compétences "Démences Rares ou Précoces"
5 Décembre 2025

UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire (Pr Eric Le Guern – Département de Génétique Médicale – CGMC -PSL)

- ❑ Diagnostic moléculaire de 14 maladies neurologiques

Adrénoleucodystrophie
Ataxies épisodiques et cérébelleuses
Cavernomatose cérébrale
Charcot-Marie-Tooth
Dégénérescence lobaire fronto-temporale
Dyskinésie paroxystique
Dystonie
Epilepsie
Huntington
Kennedy
Migraine hémiplégique
Parkinson
Paraplégie spastique
Sclérose latérale amyotrophique

- ❑ Diagnostic moléculaire des Néphropathies
- ❑ Diagnostics présymptomatiques et prénataux

UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire (Pr Eric Le Guern – Département de Génétique Médicale – CGMC -PSL)

❑ Diagnostic moléculaire de 14 maladies neurologiques

Adrénoleucodystrophie
Ataxies épisodiques et cérébelleuses
Cavernomatose cérébrale
Charcot-Marie-Tooth
Dégénérescence lobaire fronto-temporale
Dyskinésie paroxystique
Dystonie
Epilepsie
Huntington
Kennedy
Migraine hémiplégique
Parkinson
Paraplégie spastique
Sclérose latérale amyotrophique

❑ Diagnostic moléculaire des Néphropathies
❑ Diagnostics présymptomatiques et prénataux

❑ Personnel médical et non médical

- 9 techniciens
- 1 bio-informaticien
- 3 ingénieurs hospitaliers
- 4 biologistes
- 2 secrétaires à mi-temps

❑ Techniques

- Taille de fragment (C90RF72, HTT, SCA, AR….)
- Séquençage Sanger, MLPA et qPCR
- NGS (séquençage nouvelle génération) « short read »: Panel ou Exome avec technologie Roche
- Nanopore « long read » pour diagnostic de certaines néphropathies
- RNAseq, minigène

❑ Analyses accréditées COFRAC selon la norme ISO15189

Taille de fragment, Sanger, MLPA et qPCR

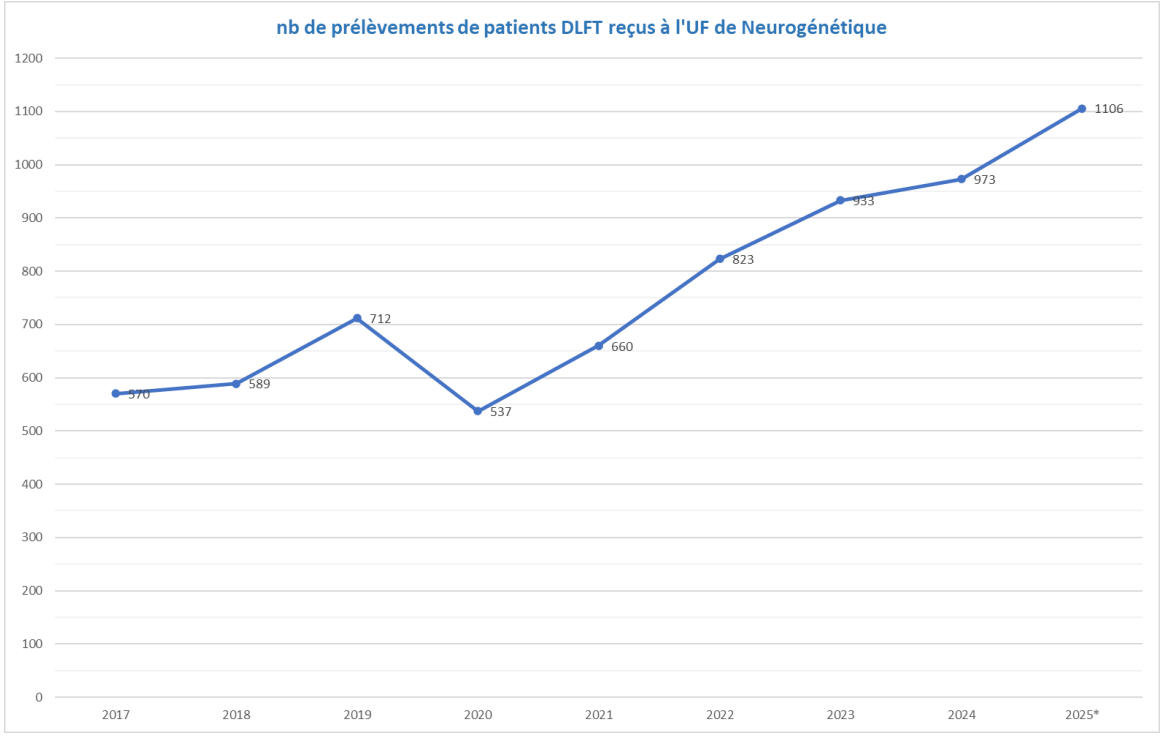
UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire (Pr Eric Le Guern)

Adrénoleucodystrophie
Ataxies épisodiques et cérébelleuses
Cavernomatose cérébrale
Charcot-Marie-Tooth
Dégénérescence lobaire fronto-temporale
Dyskinésie paroxystique
Dystonie
Epilepsie
Huntington
Kennedy
Migraine hémiplégique
Néphropathie
Parkinson
Paraplégie spastique
Sclérose latérale amyotrophique (C9ORF72)
Néphropathies

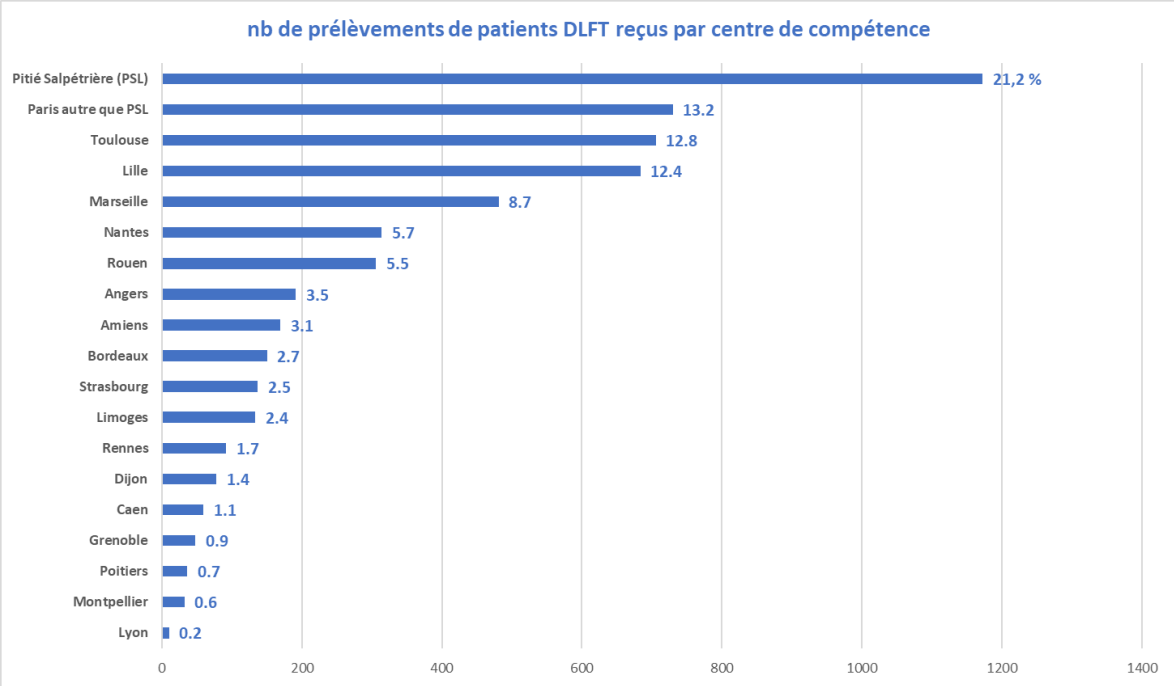
- Mes activités -

- ❑ Secteur d'activité diagnostique de 4 pathologies
- ❑ Responsable qualité au sein de l'UF de Neurogénétique depuis 2017
- ❑ Responsable qualité au sein du CGMC pendant deux ans (2023-2024)

Diagnostic génétique des dégénérescences lobaires fronto-temporales à l'UF de Neurogénétique



Diagnostic génétique des dégénérescences lobaires fronto-temporales à l'UF de Neurogénétique

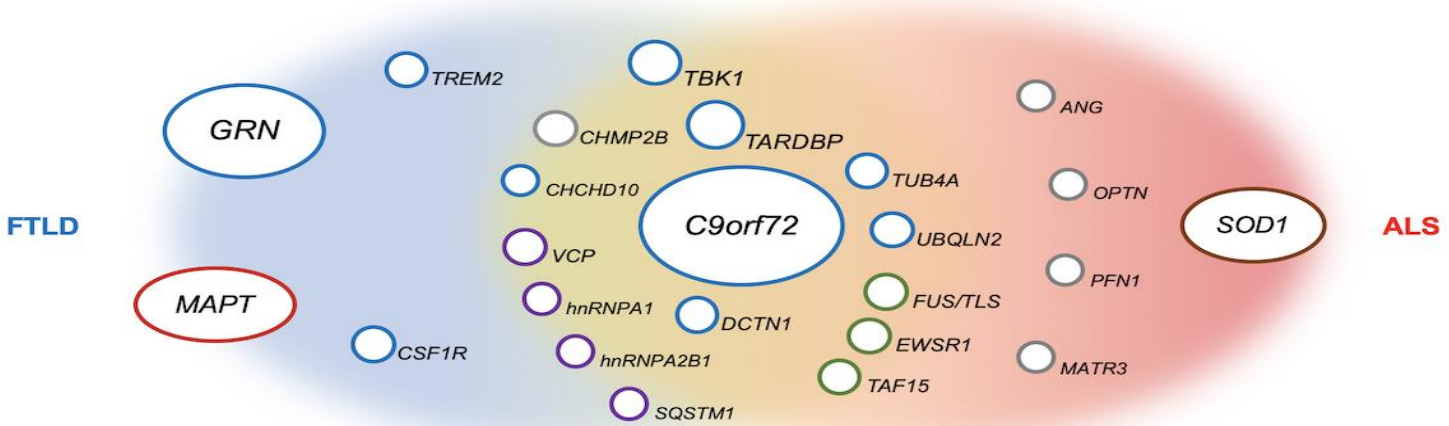


Autres labos génétiques français (C9 +/- GRN et panel): Nîmes, Tours, Lyon

Génétique des DLFT

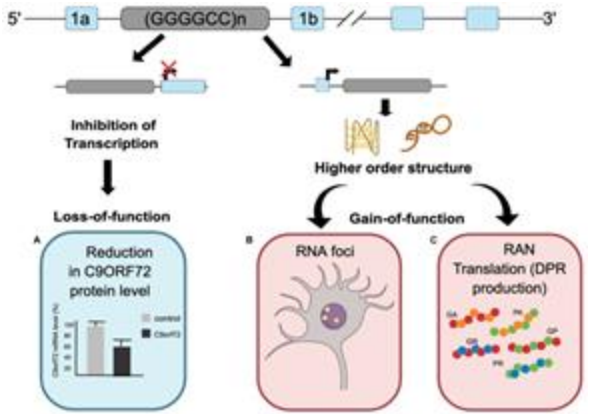
- ~ 30% des démences sont héréditaires

- 3 gènes majeurs : *C9orf72*, *GRN* et *MAPT*



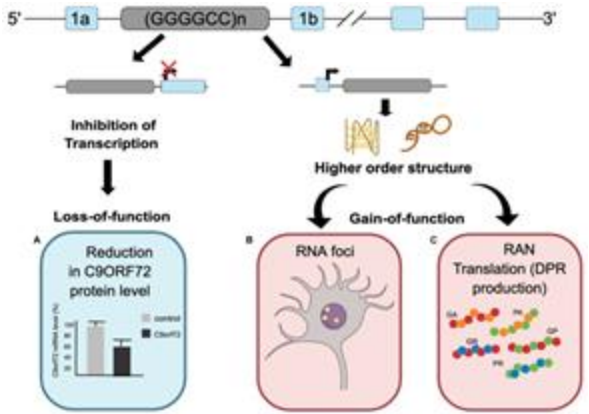
Gène C9orf72

C9orF72 *(expansion d'hexanucleotide)*



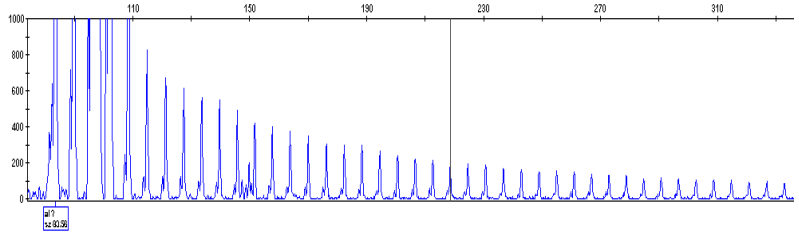
Gène C9orf72

C9orf72 *(expansion d'hexanucleotide)*



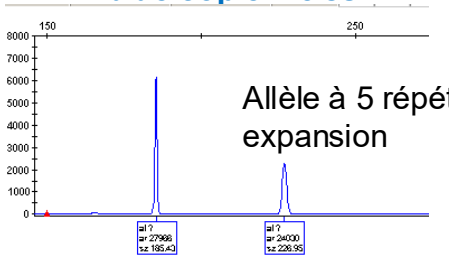
Réalisation technique

- Repeat primed PCR permettant de rechercher les grandes expansions



- PCR quantitative permettant de doser le nbre de copie des allèles de taille normale

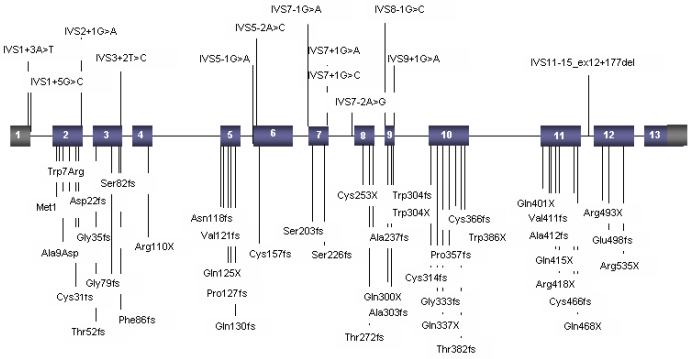
Nb de copie = 0.98



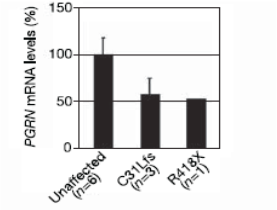
Allèle à 5 répétitions avec expansion

Gène GRN

Variants perte de fonction (non sens, délétions, insertions, variant d'épissage)

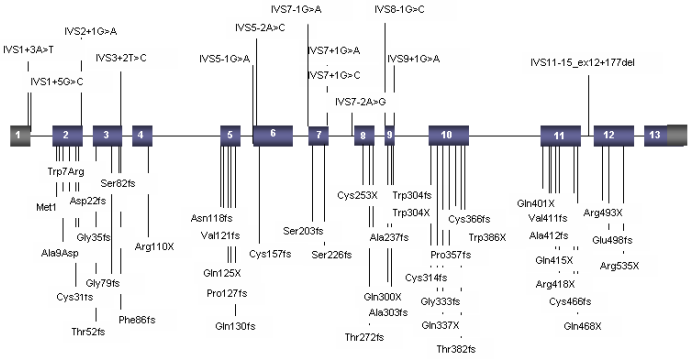


- Dégradation de l'ARNm par nonsense mediated decay (NMD)
- Perte de fonction partielle de la protéine:
  ➡ 50% de la protéine normale est exprimée

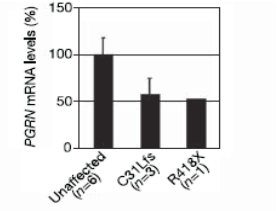


Gène GRN

Variants du gène GRN (non sens, délétions, insertions, variant d'épissage)



- Dégradation de l'ARNm par nonsense mediated decay (NMD)
- Perte de fonction partielle de la protéine:
  50% de la protéine normale est exprimée



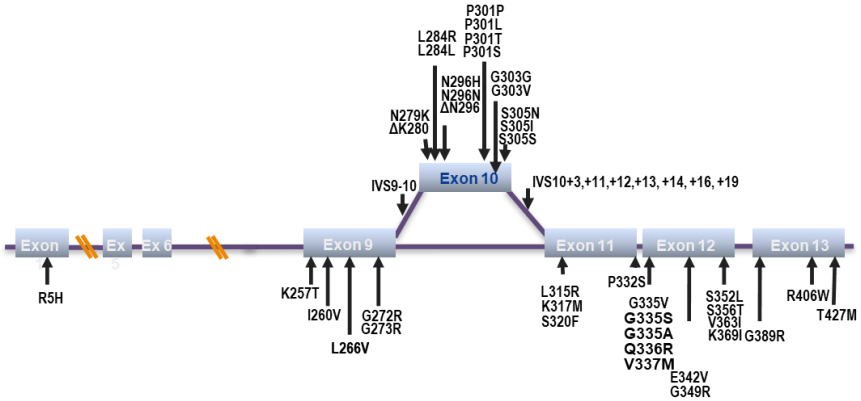
Réalisation technique

- ❑ Dosage plasmatique PGRN (technique Elisa au labo de biochimie métabolique – Dr F Lamari - PSL)
- ❑ Si dosage < 85 ng/mL :

- Jusqu'en fin 2022 Screening du gène par Sanger + MLPA
- Depuis 2023 : Screening du gène par NGS

Gène *MAPT*

Variants du gène *MAPT* (faux-sens, introniques)

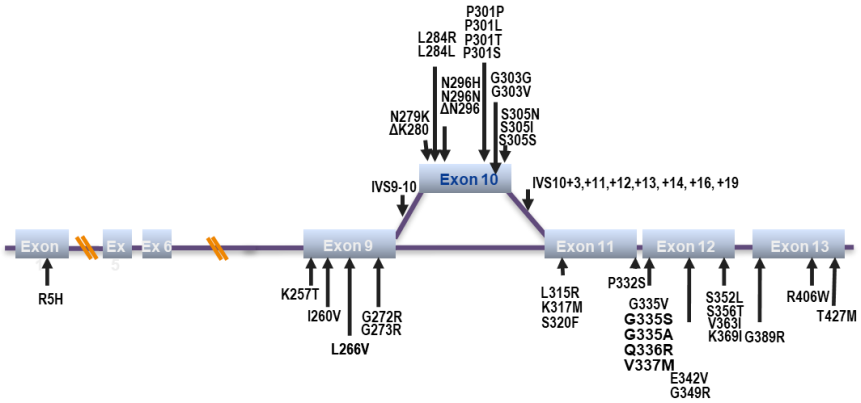


- Variants exoniques : liaison de la protéine Tau aux microtubules altérée

- Variants introniques : ratio des isoformes comportant 3 et 4 domaines de liaison aux microtubules altéré

Gène MAPT

Variants du gène *MAPT* (faux-sens, introniques)



- Variants exoniques : liaison de la protéine Tau aux microtubules altérée
- Variants introniques : ratio des isoformes comportant 3 et 4 domaines de liaison aux microtubules altéré

Réalisation technique

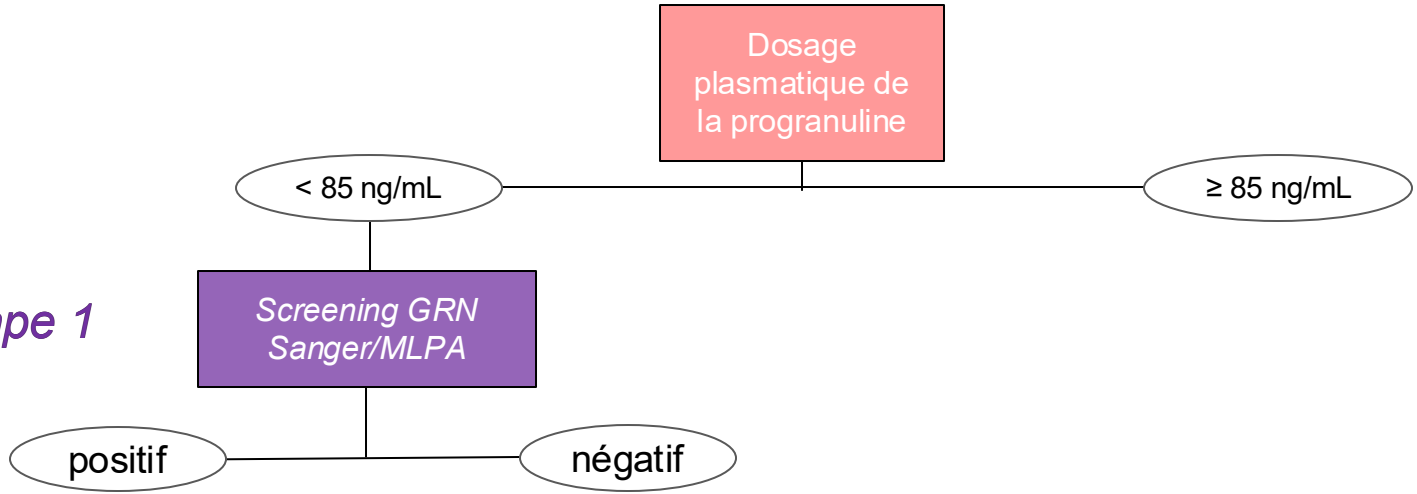
- ❑ Avant 2017: screening du gène par Sanger + MPLA chez des patients ayant débuté la maladie avant 60 ans
- ❑ Depuis 2017, recherche de variants pathogènes par NGS

Interprétation des variants

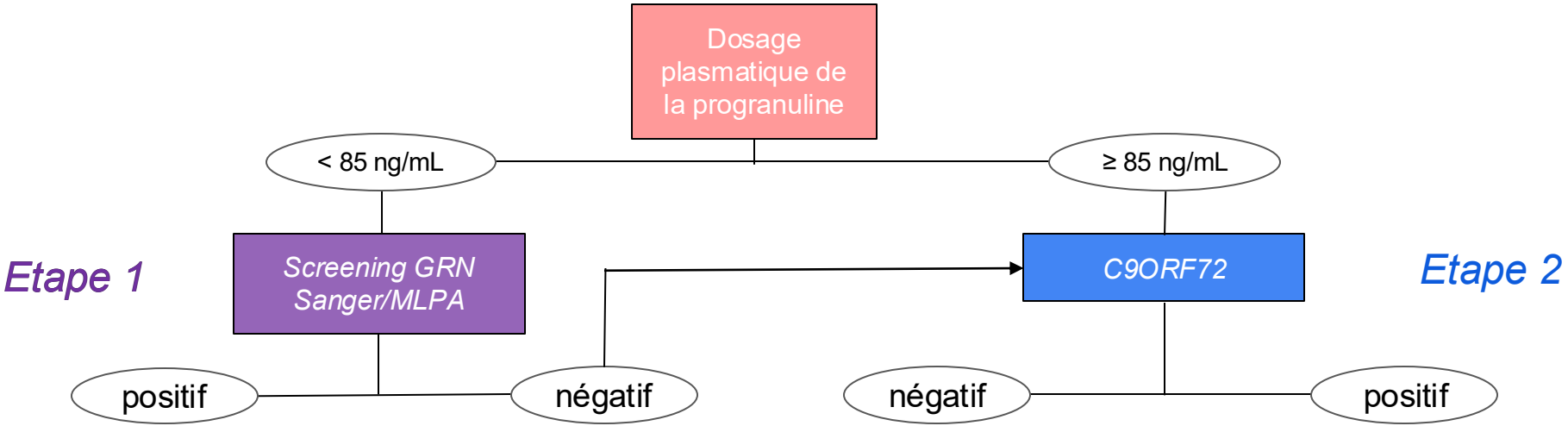
Difficultés d'analyse à interpréter les variants faux-sens ou variants d'épissage

- ❑ compléments d'analyse :
  - études fonctionnelles (étude de transcrit par RNAseq ou minigène)
  - études de ségrégation familiale (de novo, ségrégation du variant avec la maladie)
- ❑ RCP biologistes/cliniciens

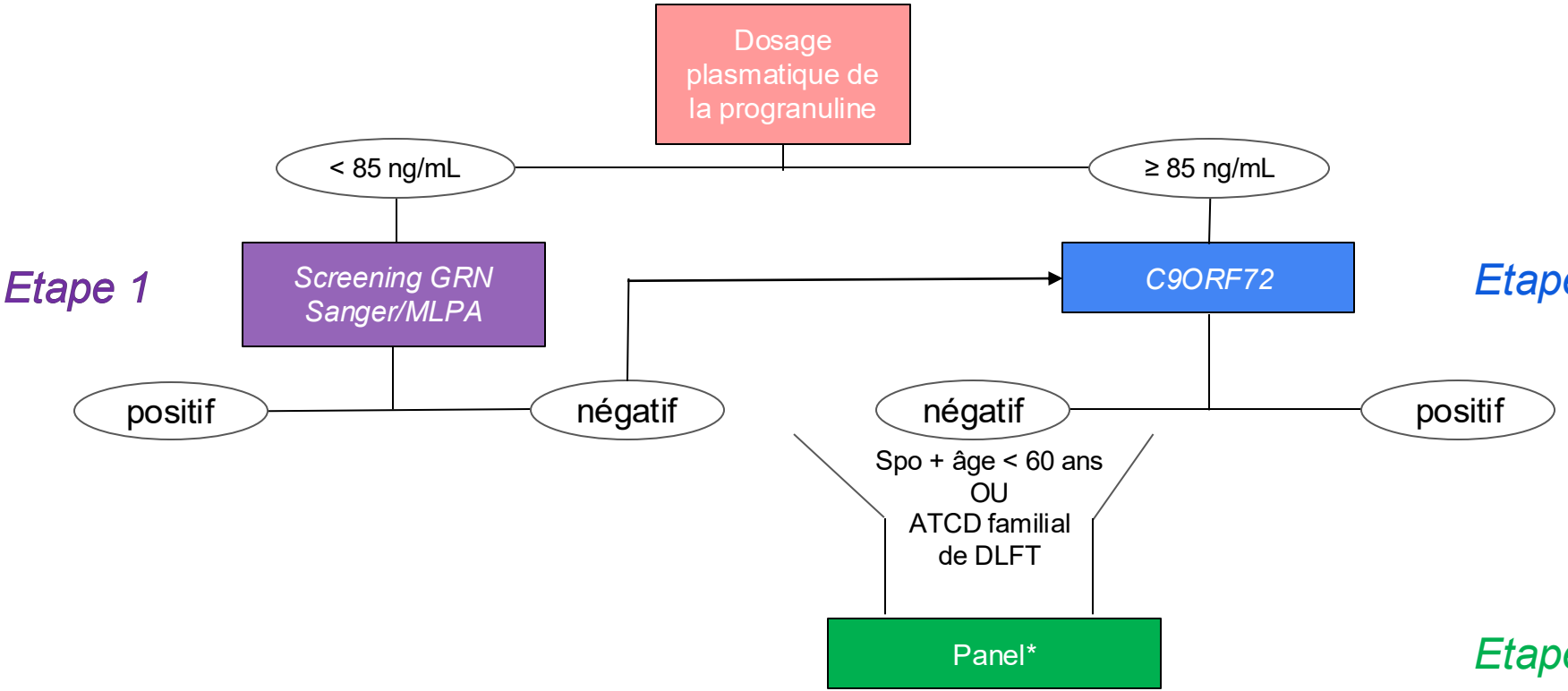
Stratégie diagnostique moléculaire des DLFT de 2017 à 2022



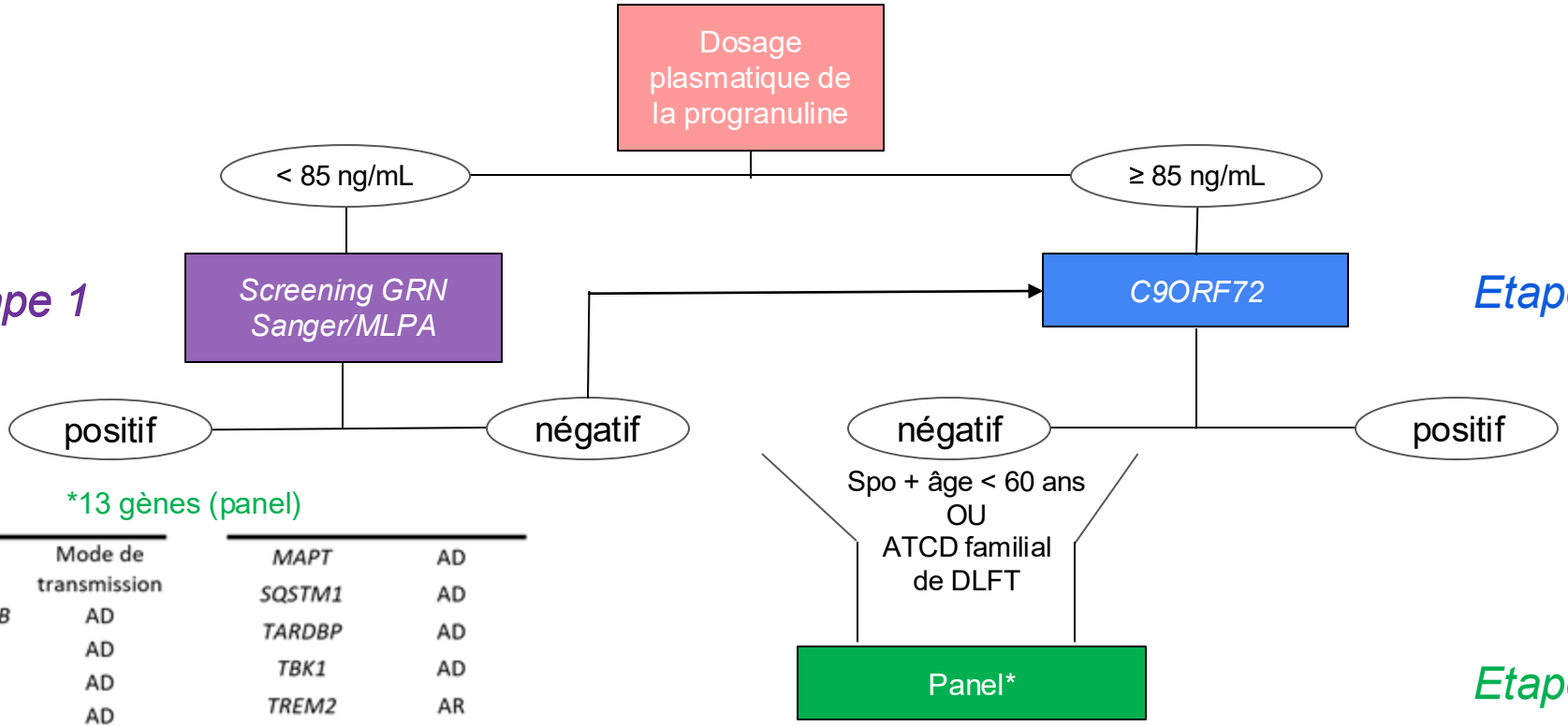
Stratégie diagnostique moléculaire des DLFT de 2017 à 2022



Stratégie diagnostique moléculaire des DLFT de 2017 à 2022



Stratégie diagnostique moléculaire des DLFT de 2017 à 2022

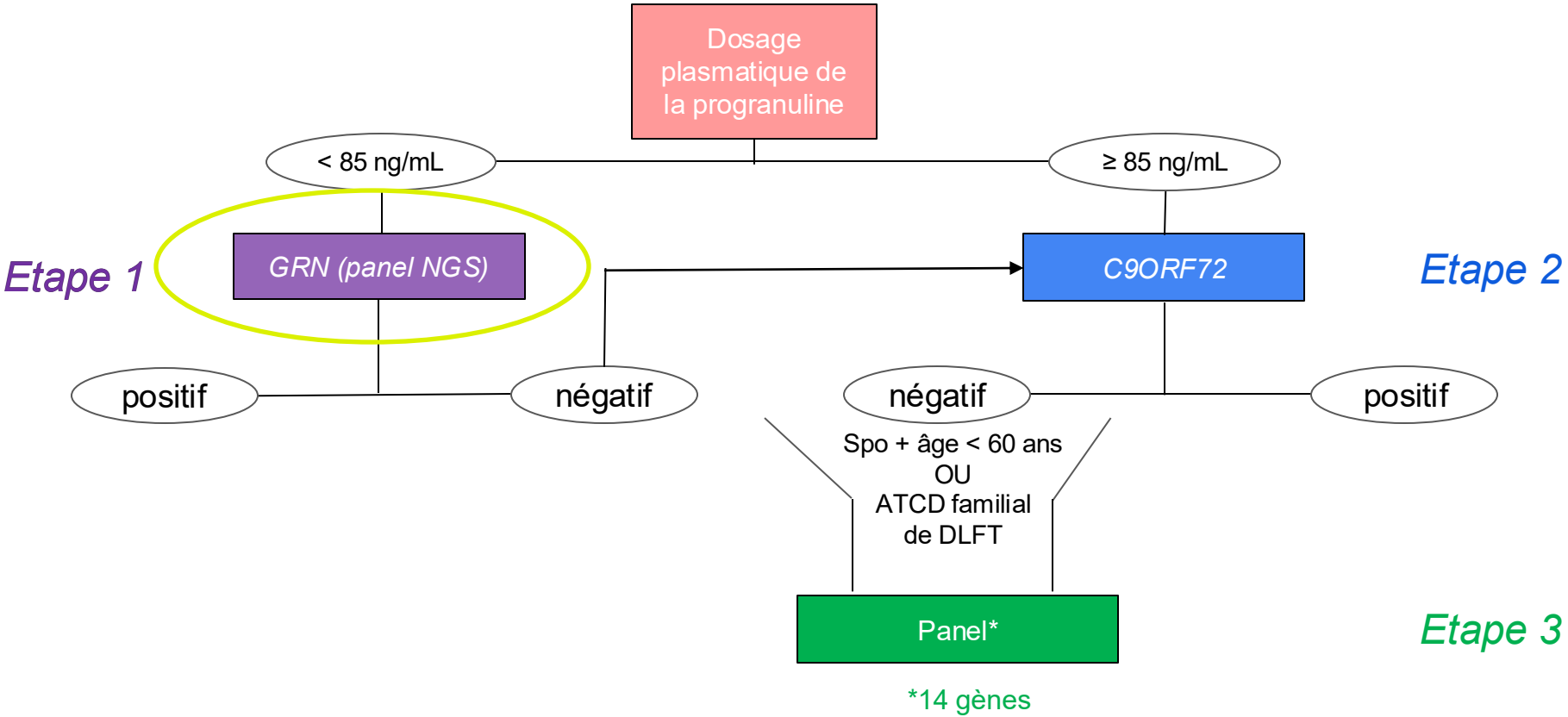


*13 gènes (panel)

Gene	Mode de transmission
CHMP2B	AD
CSF1R	AD
DCTN1	AD
FUS	AD
GRN	AD
HNRNPA2B1	AD
MAPT	AD
SQSTM1	AD
TARDBP	AD
TBK1	AD
TREM2	AR
UBQNL2	XD
VCP	AD

Ajout du gène *TUBA4A* (AD) en 2018

Stratégie diagnostique moléculaire des DLFT depuis 2023



Etude rétrospective des patients DFLT de l'UF de Neuro

JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

The genetic landscape of frontotemporal lobar degeneration: investigation of a diagnostic cohort of 2747 probands Get access

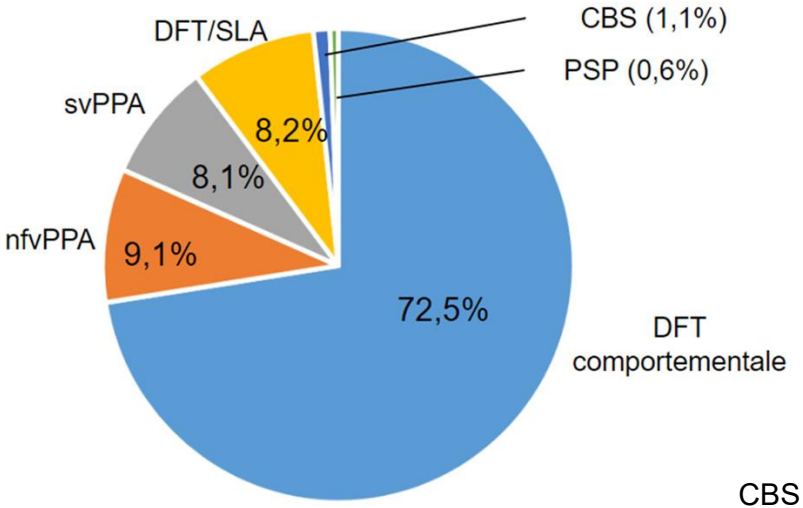
Guillaume Cogan, Marion Houot, Julie Bogoin, Sandrine Noël, Kathy Larcher, Isabelle David, Patricia Moreau, Merieme Bensalah, Anne-Laure Fauret-Amsellem, Foudil Lamari, Walid Khrouf, Frédérique Etcharry-Bouyx, Mira Didic, Julien Lagarde, Carole Roué Jagot, Marie Sarazin, Claire Boutoleau-Bretonniere, Florence Pasquier, Stéphanie Bombois, Sophie Auriacombe, Jeremie Pariente, Annabelle Chaussenot, Richard Levy, David Wallon, Aline Zarea, Isabelle Le Ber, Eric LeGuern, Fabienne Clot

Brain, awaf423, https://doi.org/10.1093/brain/awaf423
Published: 15 November 2025 **Article history**

- Description clinico-génétique d'une cohorte de 2747 cas index de DLFT (2017 - 2022)
- Recueil des **informations cliniques** à partir de la fiche de renseignement (forme clinique, âge de début et d'examen, mode de début, antécédents, symptômes associés) ou des comptes-rendus de consultation

Caractéristiques de la cohorte

Répartition des formes cliniques (n = 2113)



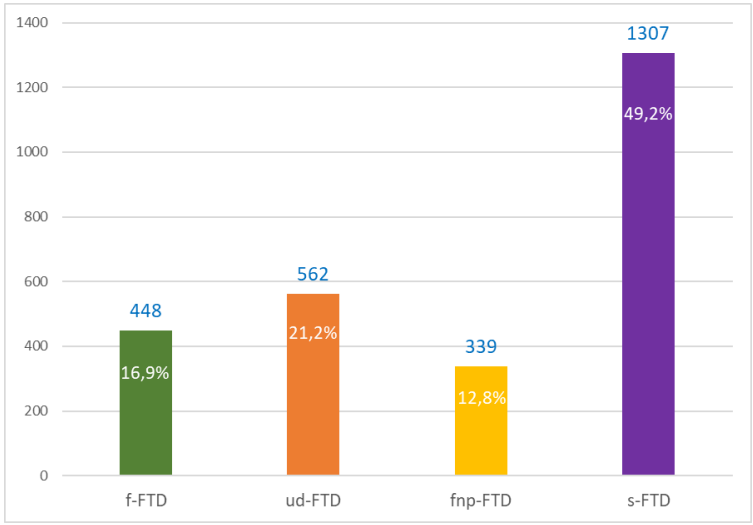
CBS : Cortico-basale syndrome
PSP : Paralysie-supranuclaire progressive
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
svPPA : Aphasie progressive primaire variante sémantique
nfvPPA : Aphasie progressive primaire variante non fluide

Caractéristiques de la cohorte

- ❑ Age moyen de début : 62 ans [13-87 écart global]
- ❑ Durée moyenne d'évolution : 4 ans [2.5, 6.4 écart interquartile]
- ❑ Sexe ratio homme / femme : 1.14
- ❑ 49% des patients sans antécédents familiaux de DLFT (**s-FTD** = forme sporadique)

Répartition des antécédents familiaux (n = 1349) 3 groupes :

- **f-FTD** = avec au moins un parent du 1er degré avec DLFT: PPA, PSP, CBS, SLA, DFT/SLA
- **ud-FTD** = avec un apparenté de démence non spécifiée (exemple MA ou mal documentée)
- **fnp-FTD** = avec un apparenté de maladie neurologique : troubles psychiatriques ou maladie de Parkinson

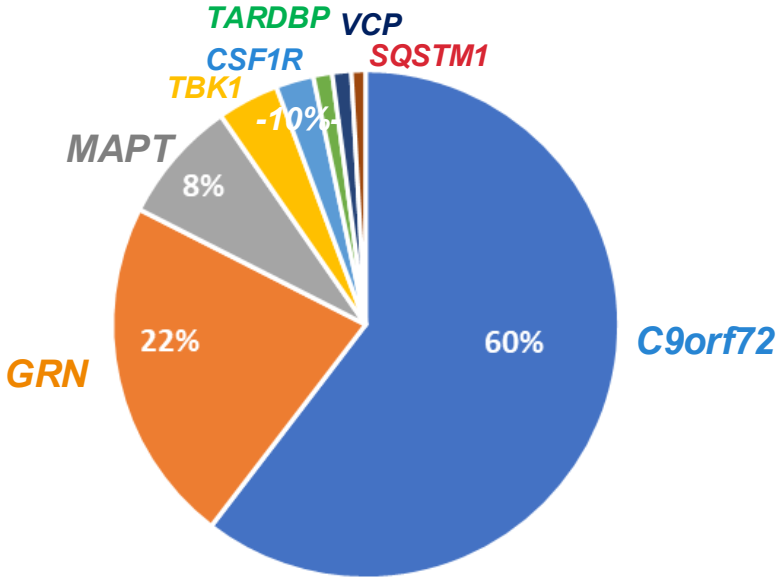


Rendement diagnostic génétique des DLFT

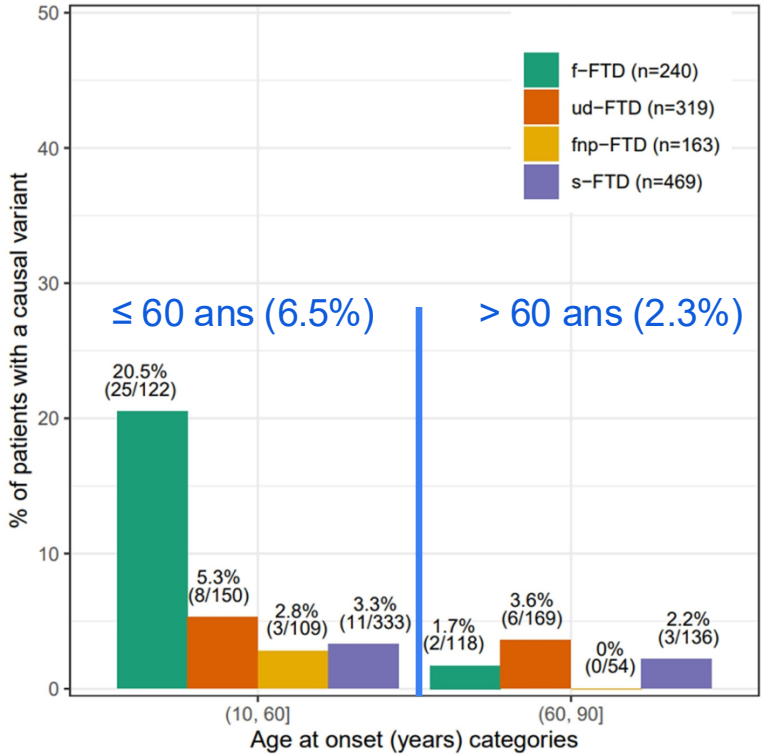
	Etape 1 ***GRN*** (n=2747)	**Etape 2** ***C9orf72*** (n=2675)	**Etape 3** **Panel** (n=1279)	**Total** (n=2747)
Taux diagnostique	**2.7%** (n=72)	**7.3%** (n=200)	**4.8%** (n=62)	**12.2%** (n=334)

- Etapes 1 et 2 : 10% du rendement diagnostic
- ~ 95 sur 100 panels sont non contributifs
- Absence de variant pathogène identifié dans 6 gènes du panel : *CHMP2B, DCTN1, FUS, HNRNPA2B1, TREM2, UBQNL2*

Répartition des gènes des patients DLFT avec variants pathogènes

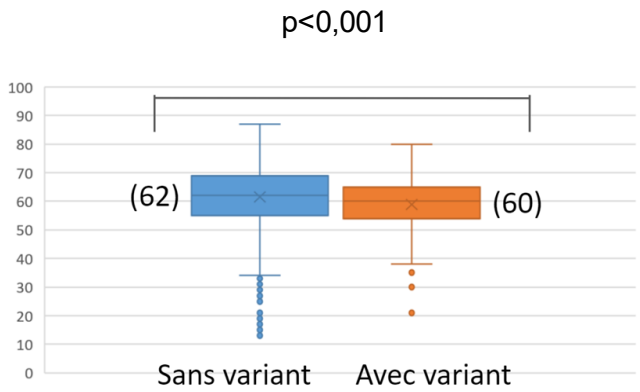


Rendement diagnostique du panel en fonction de l'âge d'apparition et des antécédents familiaux



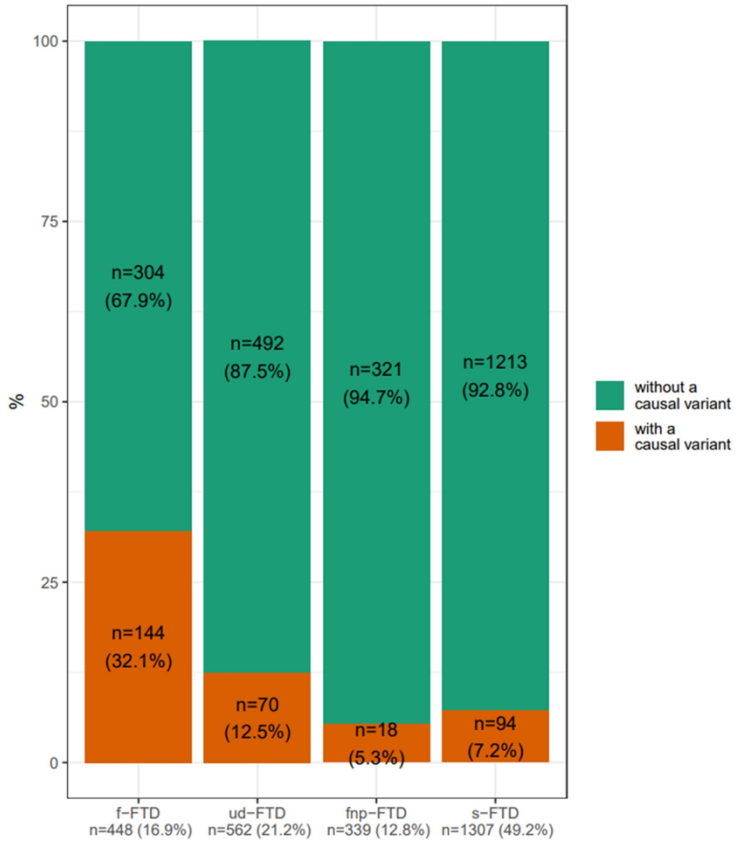
- Rendement du panel élevé (20.5%) si antécédent familial strict et âge de début ≤ 60 ans
- Rendement du panel faible après un âge de début > 60 ans peu importe les catégories

Rendement diagnostique global et âge de début de la maladie



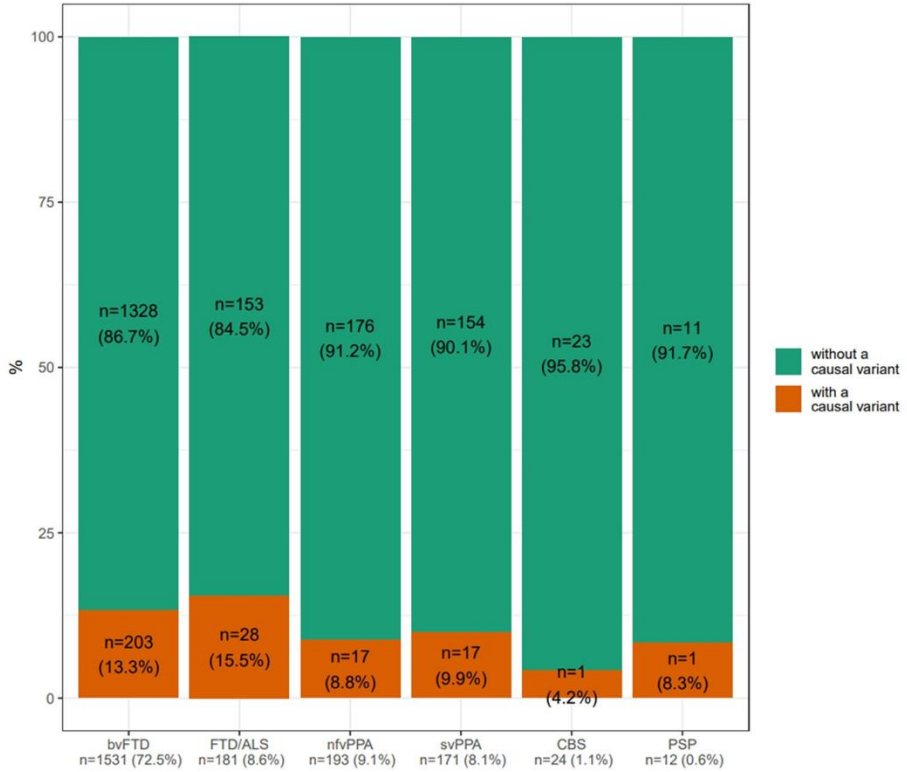
- L'âge de début de la maladie est significativement plus bas chez les patients porteurs d'un variant (60 ans versus 62 ans chez les patients sans variant)

Rendement diagnostique global et antécédents familiaux



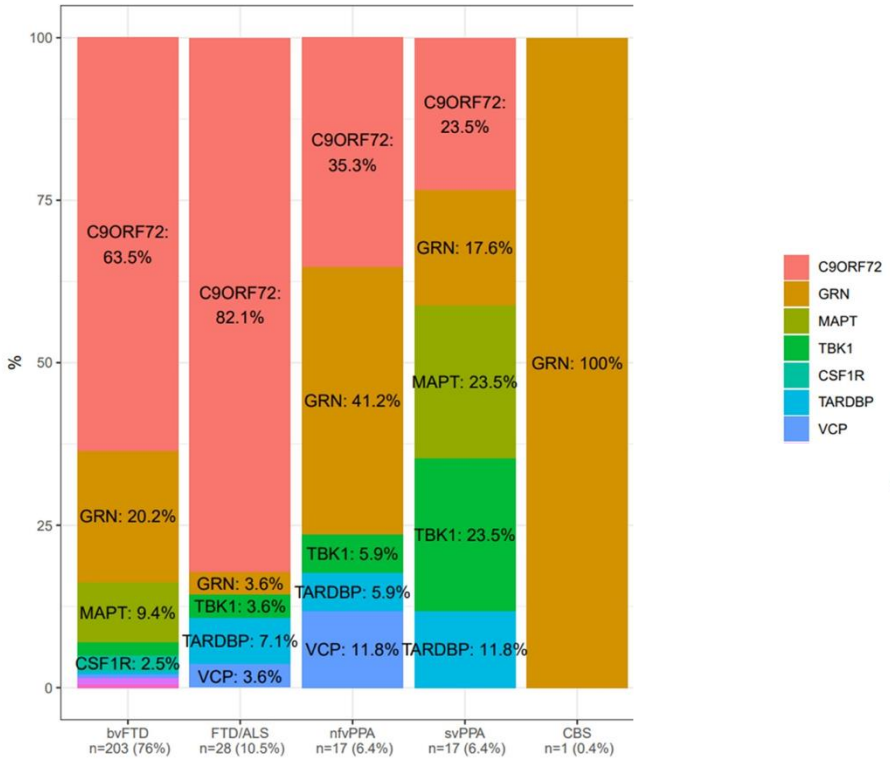
- Rendement diagnostique (RD) le plus élevé dans les formes familiales strictes (32.1%)
- RD des formes familiales non strictes moins élevé (12,5% et 5,3%)
- La forme sporadique réprésente seulement 7,2% du RD

Rendement diagnostique globale et formes cliniques des DLFT



- Rendement diagnostique (RD) le plus élévé pour FTD/ALS et bvFTD (respectivement 15,5% et 13,3 %)
- RD entre 8 et 10% pour les formes langagières et PSP et de 4% pour les CBS

Distribution génétique et formes cliniques des DLFT



- bvFTD principalement causées par le gène *C9orf72* (63,5 %) puis *GRN* (20,2%)
- FTD/ALS principalement causées par le gène *C9orf72* (respectivement 82,1 %)
- nfvPPA principalement causées par le gène *GRN* (41,2%) puis *C9orf72* (35,3%)
- svPPA causées par le gènes *C9orf72*, *MAPT*, *GRN* et *TBK1* de manière égale (environ 20 % chacun), puis TARDBP (11,8%)
- Un cas de CBS causé par le gène *GRN*

Bilan des données de la cohorte de 2747 patients DLFT

- 2 élements influencent le diagnostic génétique : l'âge d'apparition avant 60 ans et la présence d'antécédents familiaux de DLFT

Bilan des données de la cohorte de 2747 patients DLFT

- 2 élements influencent le diagnostic génétique : l'âge d'apparition avant 60 ans et la présence d'antécédents familiaux de DLFT

- Panel peu contibutif au rendement diagnostique

  - réduire le nombre de gènes analysés sur le panel : passage à 8 gènes
    CSF1R - DCTN1 - GRN - MAPT - SQSTM1 - TARDBP - TBK1 - VCP

Bilan des données de la cohorte de 2747 patients DLFT

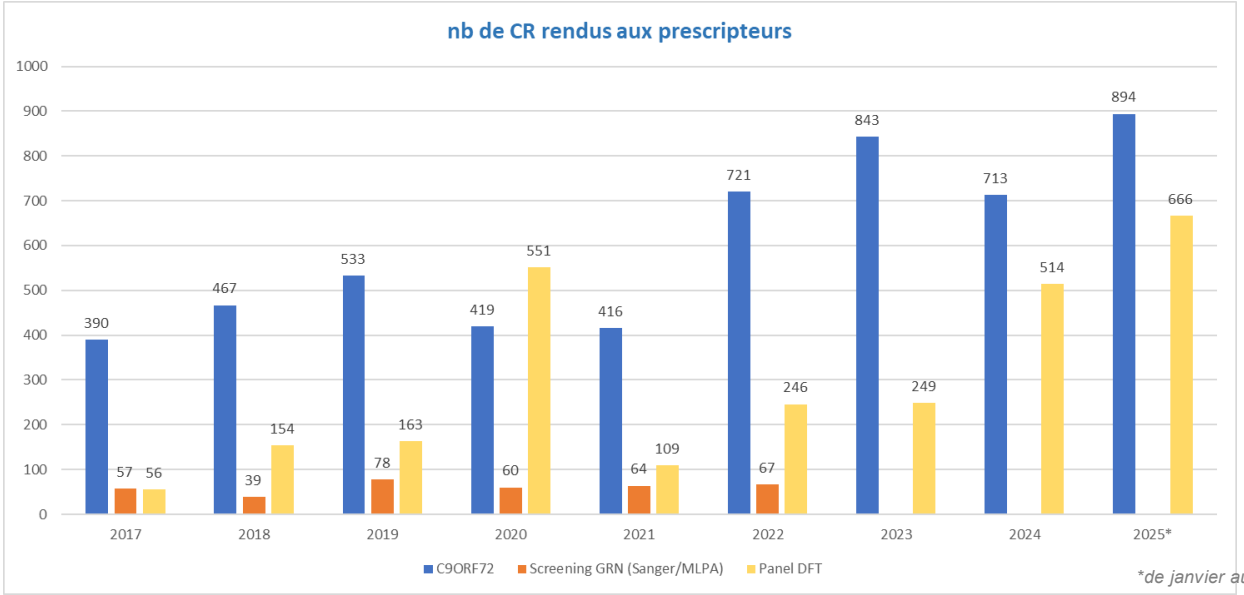
- 2 élements influencent le diagnostic génétique : l'âge d'apparition avant 60 ans et la présence d'antécédents familiaux de DLFT

- Panel peu contibutif au rendement diagnostique

  - réduire le nombre de gènes analysés sur le panel : passage à 8 gènes
    CSF1R - DCTN1 - GRN - MAPT - SQSTM1 - TARDBP - TBK1 - VCP

  - les critères d'inclusion pour le panel restent inchangés pour le moment

Nombre d'analyses réalisées de 2017 à 2025



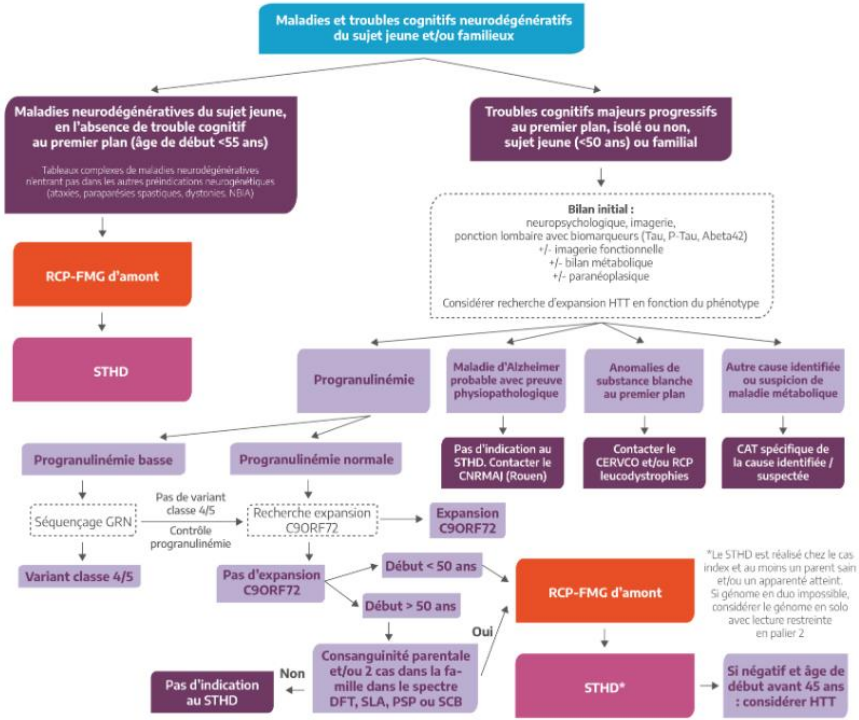
de janvier au 1er décembre

Délai de rendu des résultats :

- ❑ dosage plasmatique de la progranuline : 1 mois
- ❑ analyse du gène *C9orf72* : 2 mois
- ❑ analyse du *gène GRN* : 2-3 mois
- ❑ analyse du panel : actuellement 8 mois, objectif à 6 mois pour 2026

Analyse de génome – SEQOIA/AURAGEN

Arbre décisionnel PFMG 2025



https://pfmg2025.fr/le-plan/indications-dacces-au-sequencage-genomique/

Pré-indication : maladies et troubles cognitifs neurodégénératifs du sujet jeune et/ou familiaux

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

Pré-requis :

- ❑ progranulinémie normale et absence d'expansion du gène *C9orfF72*
- ❑ patients avec un début des symptômes avant 50 ans ou si début après 50 ans en cas de consanguinité parentale et/ou 2 cas dans la famille dans le spectre de DLFT (DFT/PSP/SLA/DCB)

A ce jour, aucun patient analysé sur la plate-forme SEQOIA, pour AURAGEN?

Remerciements

UF de Neurogénétique

Guillaum Cogan (Interne puis Dr Junior)
Isabelle David
Bophara Kol
Kathy Larcher
Patricia Moreau
Sandrine Noël
Jean-Noël Peuvion
Sandrine Tardieu
Laurène Tissier
Julie Bogoin
Dr Anne-Laure Fauret
Pr Eric Le Guern

IMMA – DMU Neurosciences GHPS
Centres de références et compétence
Cliniciens et neurologues

Biochimie Métabolique – Dr Foudil Lamari
ICM - Marion Houot

Centre de référence et les centres de compétence

