



Bilan AURAGEN/SEQOIA

Aplasies et hypoplasies médullaires

Ibrahima BA, Lise LARCHER, Mathieu FUSARO, Laetitia LARGEAUD

Jean SOULIER, Caroline KANNENGISSER



PFMG2025-integrating genomic medicine into the national healthcare system in France

PFMG2025 contributors^a

239 M € Investissement

12737 Résultats rendus hors génétique tumorale

202 j Délai moyen de rendu

30 % Dossiers concluants



PFMG2025—integrating genomic medicine into the national healthcare system in France

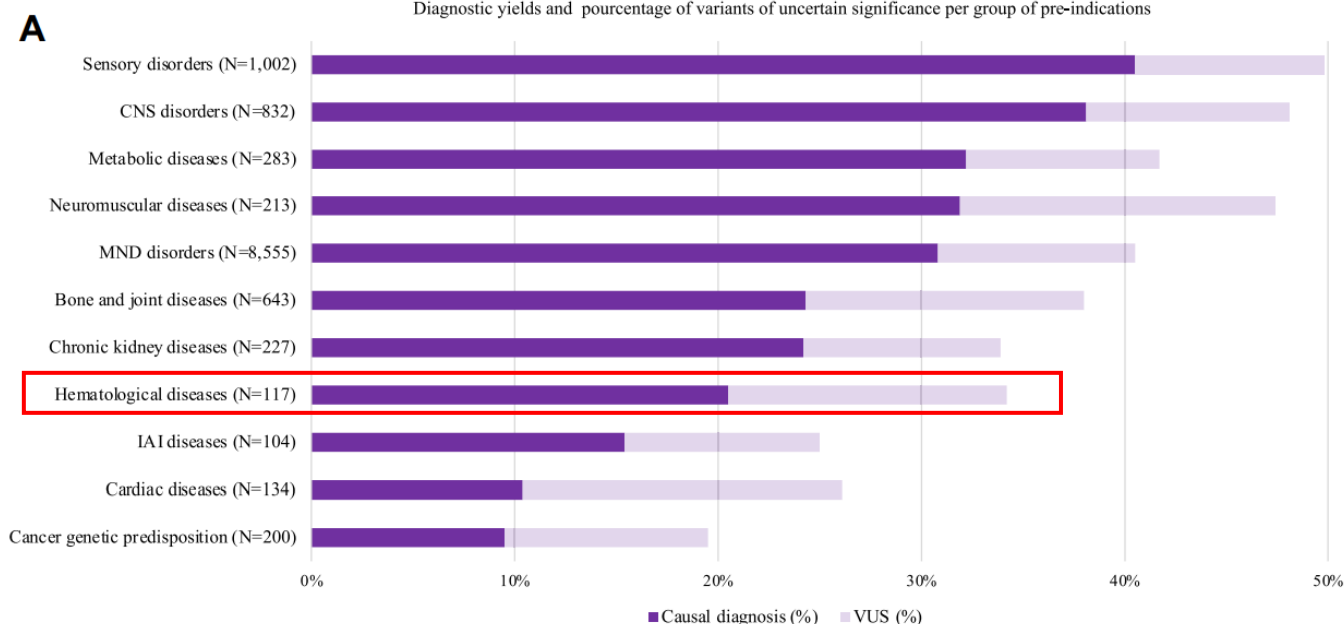
PFMG2025 contributors^a

The Lancet Regional
Health - Europe
2025;50: 101183

Published Online 6 January
2025

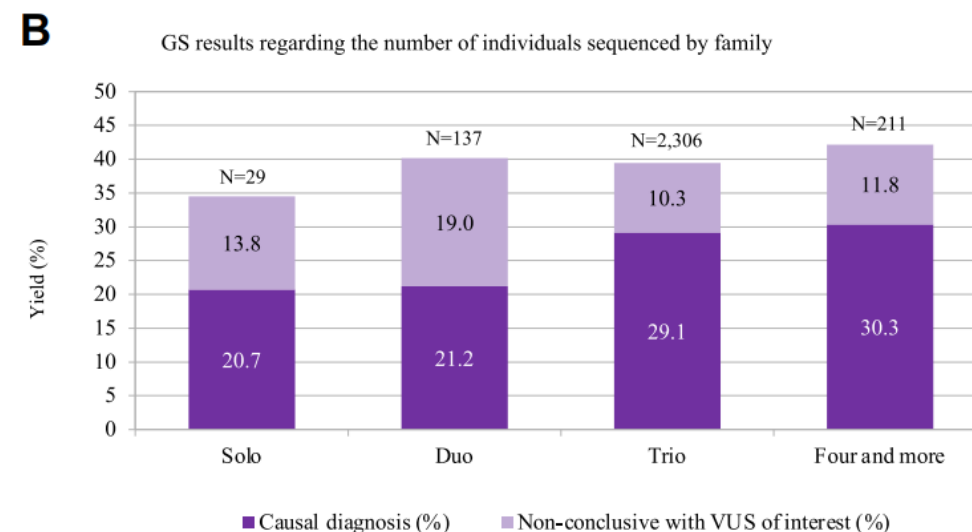
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101183>

Les performances diagnostiques dépendent de la pré-indication



(A) Diagnostic yields (purple) and VUS levels (mauve) presented per subgroup of RD/CGP pre-indications, after exclusion of subgroups with less than 100 patients; (CNS: central nervous system disorders, MND: malformations and/or neurodevelopmental disorders, IAI: immunological and autoinflammatory diseases).

Les performances diagnostiques dépendent du nombre d'individus analysés



PFMG2025-integrating genomic medicine into the national healthcare system in France

PFMG2025 contributors^a

The Lancet Regional
Health - Europe
2025;50: 101183

Published Online 6 January
2025

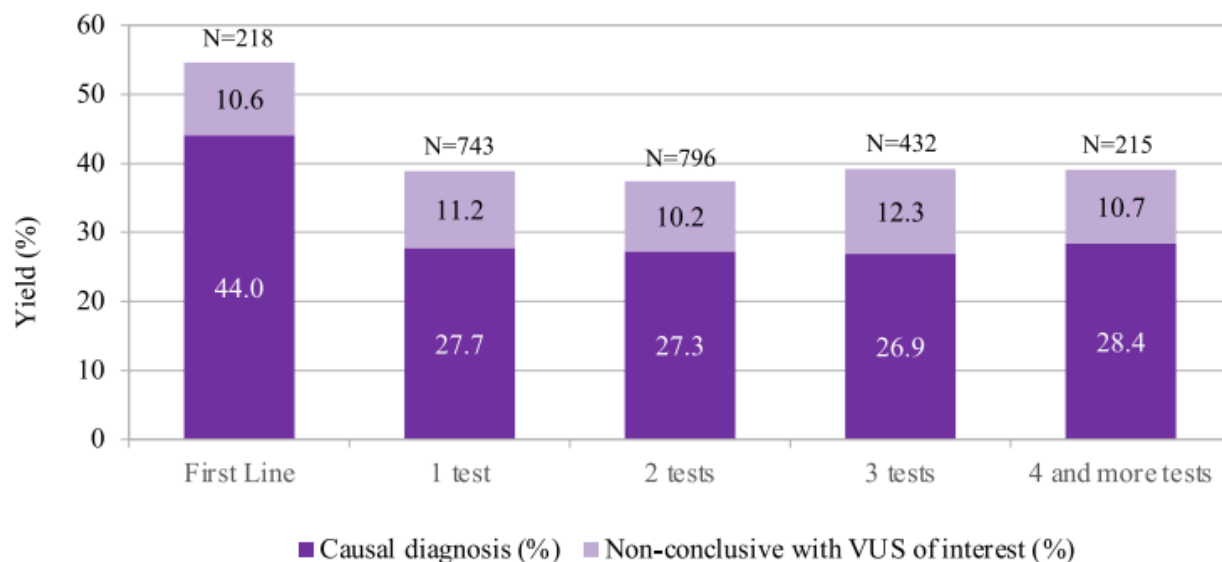
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101183>

Les performances diagnostiques
dépendent du nombre de test en amont

Le génome permet de retrouver des variants
codants, non codants et des variants de structures

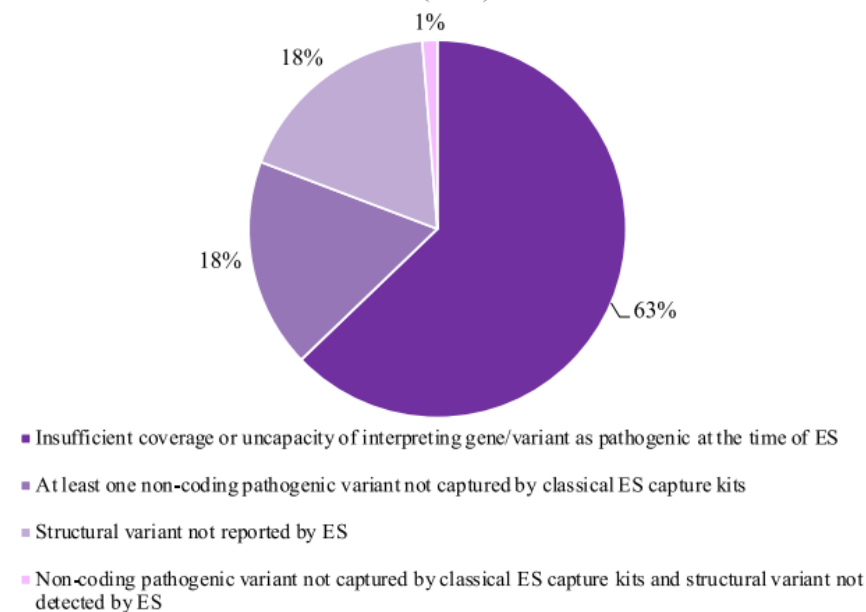
C

GS results regarding to the number of genetic tests requested before GS analysis



E

Explanation of causal diagnosis identified by GS after negative ES
(N=78)



10 Biologistes interpréteurs

Lise LARCHER (SLS)

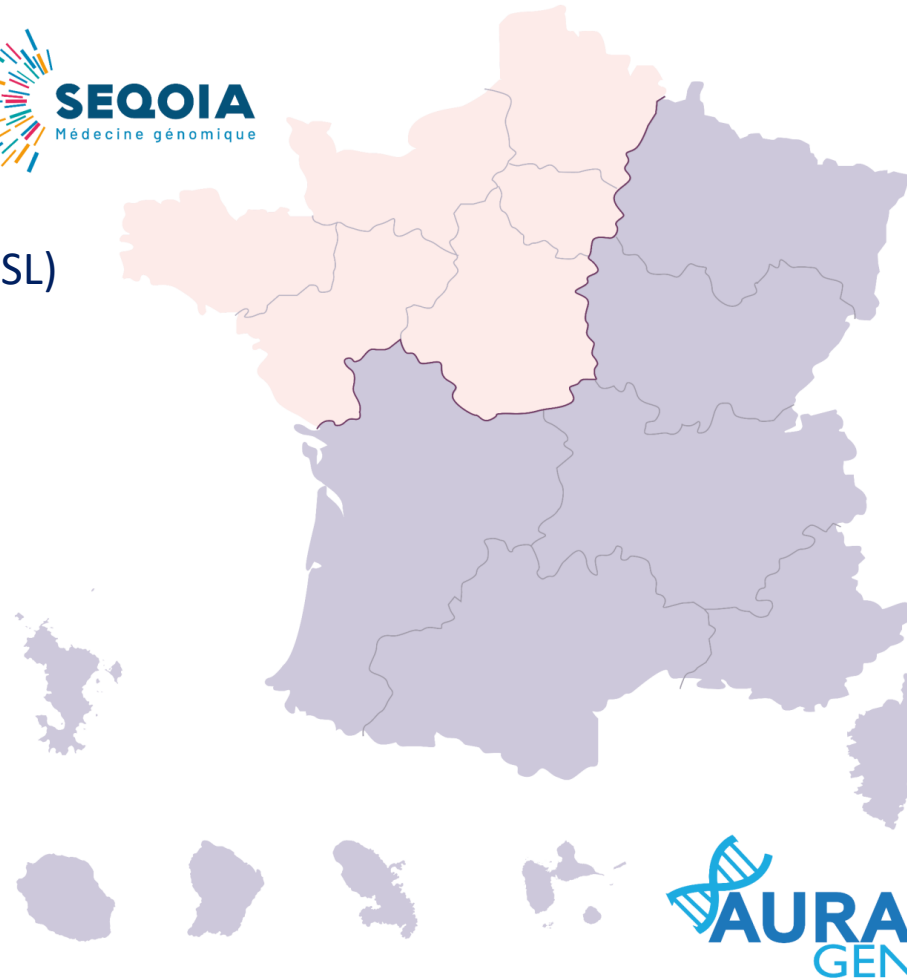
Ibrahima BA (BCH)

Anne VINCENOT (RDB)

Christine BELLANNE-CHANTELOT (PSL)

Jean SOULIER (SLS)

Caroline KANNENGIESSER (BCH)



Mathieu FUSARO (Montpellier)

Laetitia LARGEAUD (Montpellier)

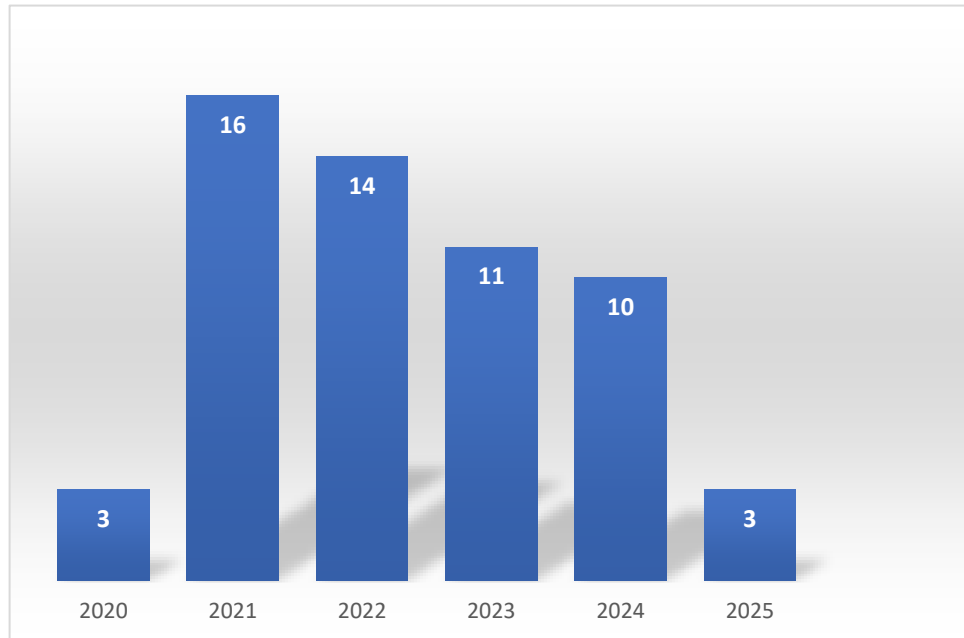
Damien SANLAVILLE (Lyon)

Julien THEVENON (Lyon)

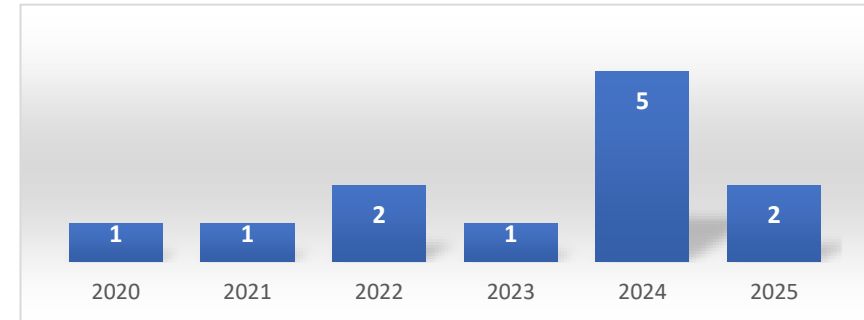
Dossiers reçus depuis fin 2020



Prévisionnel 25 dossiers / an



57 dossiers

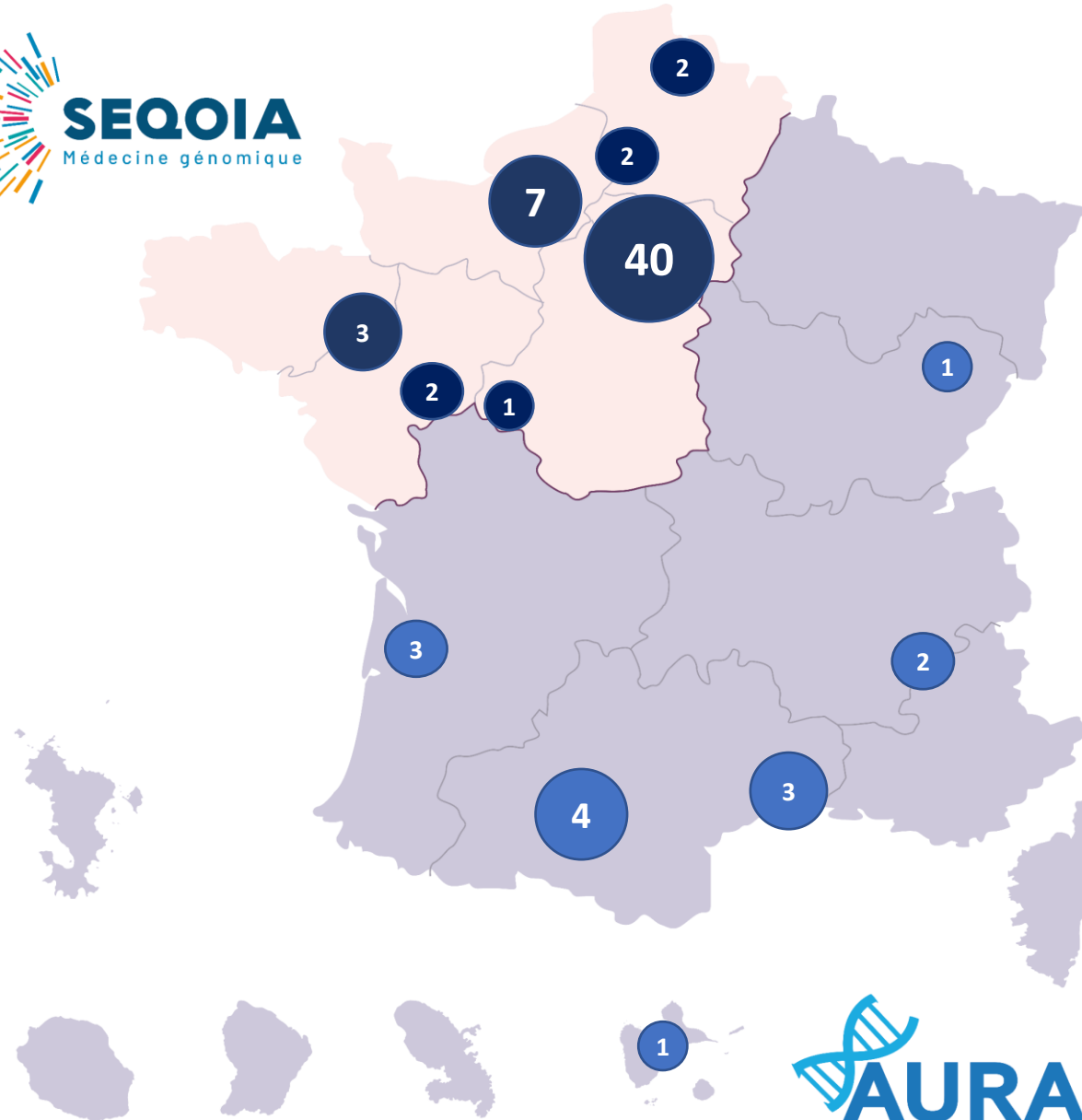


12 dossiers

Dont 6 hors pré-indication (neutropénies chroniques sévères, syndromes malformatifs / dysmorphiques sans DI)

- Absence biologistes interpréteurs initialement sur Auragen
- Circuit *standardisé* vers le CR de SLS (culture fibroblastes)

Centres prescripteurs



Rendement diagnostique



12 dossiers

7 non conclusifs

3 concluants
Soit 25%

1 VSI
Soit 8%

→ 33% patients / diagnostic moléculaire immédiat
ou possible après étude complémentaire

Délai rendu médian 231 jours (15-1063 jours)



57 dossiers

45 non conclusifs

9 concluants
Soit 16%

3 VSI
Soit 5%

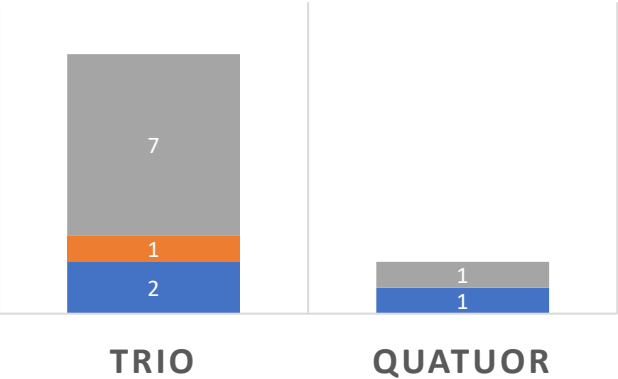
→ 21% patients / diagnostic moléculaire immédiat
ou possible après étude complémentaire

Délai rendu médian 191 jours (98-1017 jours)

Nombre d'individus analysés



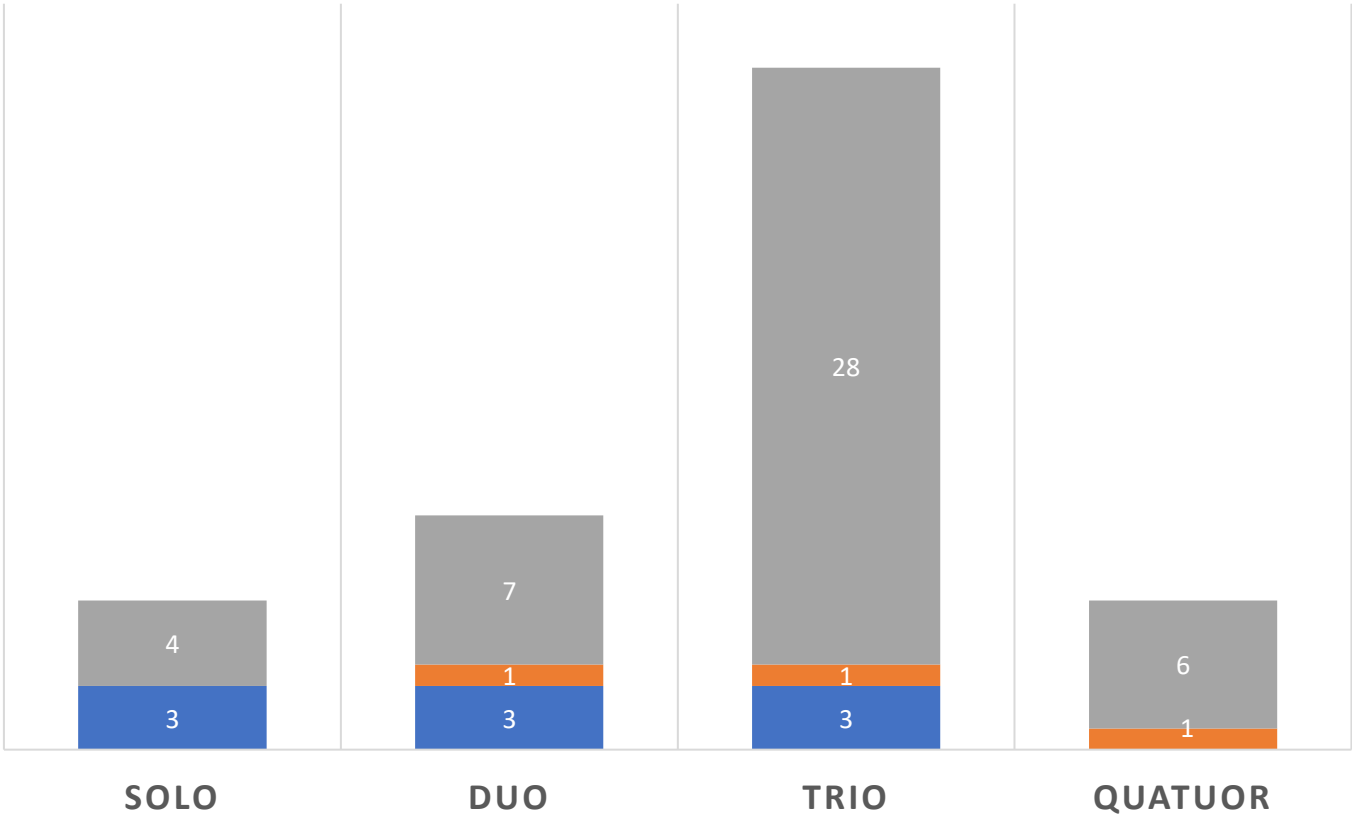
■ Non concluants
■ VSI
■ Concluants



** 90 % Trio standard*



■ Concluants ■ VSI ■ Non concluants



** 84 % Trio standard*

Cas N°1 Auragen

Patient de 7 ans

Consanguinité
2^{ème} intention

*Panel initial : ataxie comprenant
559 gènes*

Informations cliniques

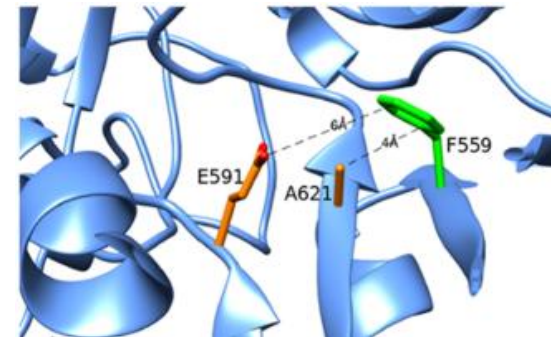
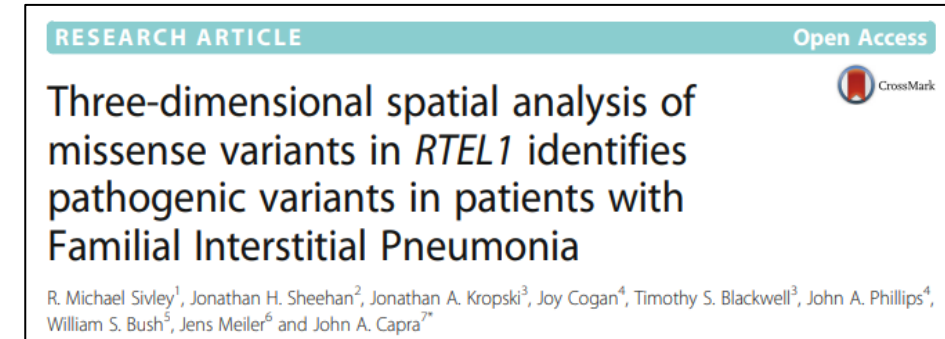
Symptômes renseignés

0001328: Difficulté d'apprentissage
0001251: Ataxie
0001321: Hypoplasie cérébelleuse
0001873: Thrombocytopénie
0001871: Anomalie du système hématopoïétique
0000646: Amblyopie
0025356: Global developmental delay
0011904: Persistance de l'hémoglobine F

Dossier URGENT
Rendu en 15 jours



RTEL1 c.1675T>A ; p.Phe559Ile
Homozygote



"F559 is buried in the core of the protein, in close proximity to residues predicted to form part of the DNA-binding cavity, including A621 and E591. Mutation to isoleucine removes steric bulk and is likely to leave a void in the hydrophobic core of the protein, disrupting structure and reducing stability"

Discussion avec Caroline Kannengiesser

- Variant déjà identifié dans 5 familles
- Effet fondateur en Afrique du Nord ?

Conclusion : rendu pathogène (classe 5)

Cas N°2 Auragen

Patient de 3 ans

Plusieurs panels

Informations cliniques

Symptômes renseignés

0001873: Thrombocytopénie

0001875: Neutropénie

0001915: Anémie aplasique

Signe inflammatoire : eczéma



DPP9 c.842G>C ; p.Arg281Pro

Hétérozygote ? (VAF = 38%)

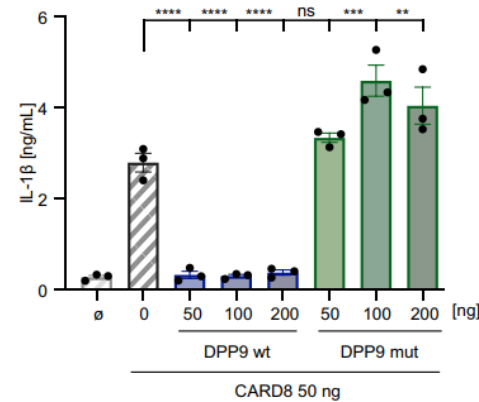
De novo

→ Déficit en DPP9 AR = pancytopénie



Même variant, 1 seul patient

→ Effet dominant négatif



DPP9 régule négativement les inflammasomes NLRP1 et CARD8

ZCCHC8 c.737G>A ; p.Arg246Gln

Hétérozygote (maternel)

- Sœur asymptomatique aussi porteuse
- Sœur récusée du don de CSH sur la base d'un raccourcissement de la taille des télomères

En cours : mesure TL et bilan complet chez la mère



Conclusion génétique

Variant *DPP9* rendu classe 5 (pathogène)

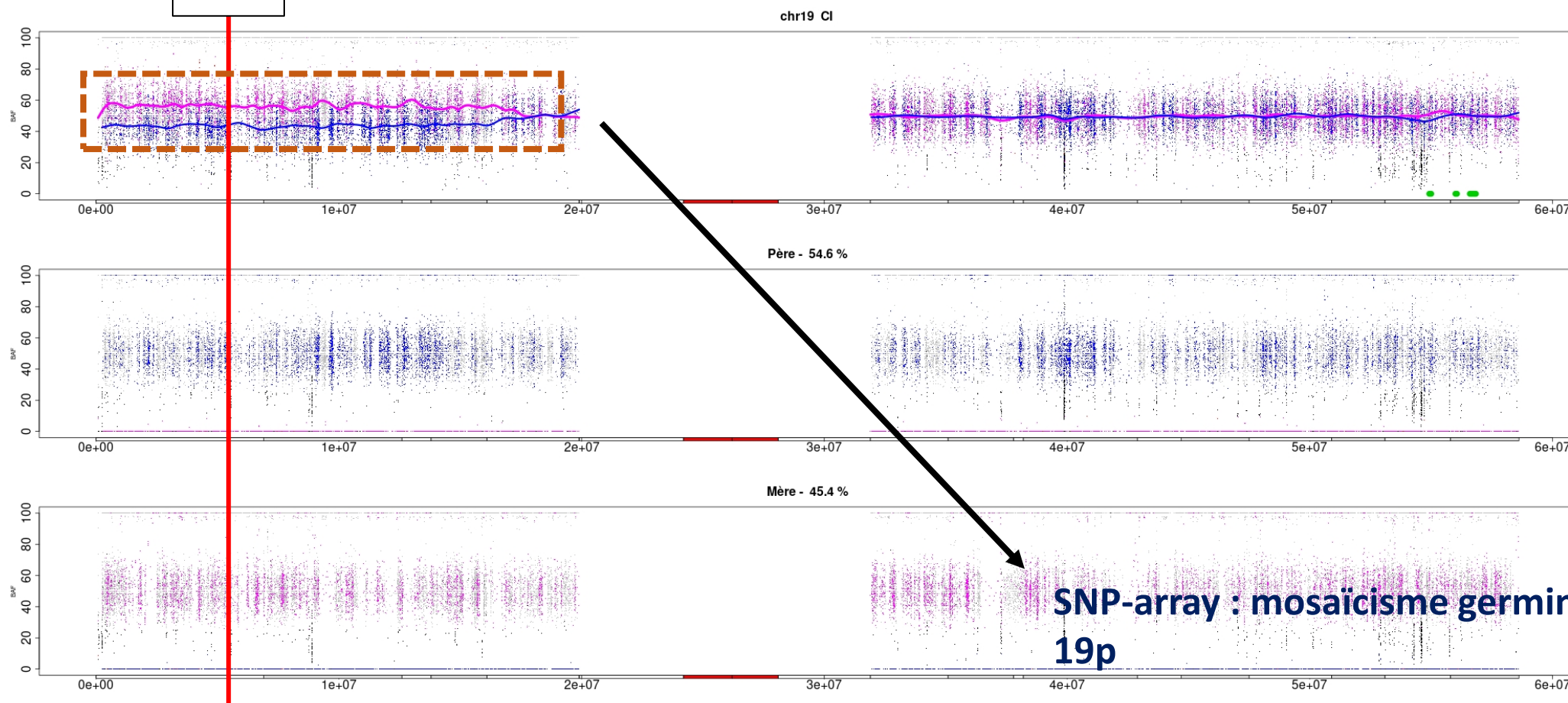
Variant *ZCCHC8* rendu classe 3 (VSI)



Avertissement : Un déséquilibre de la distribution des VAF du chr19 évoque une mosaïque chromosomique. Consultez la section Autres.



DPP9



SNP-array : mosaïcisme germinal en 19p

Réversion sur lignée pro-inflammatoire ? Tests en cours

Cas Sequoia

- **Aplasie médullaire chez des jumelles monozygotes de 3 ans**
- Bilan pré-greffe
- Prédominance de l'aplasie sur la lignée rouge
- Signes d'hématopoïèse extra-médullaire
- Radiographie osseuse de l'avant-bras normale avec un aspect hétérogène de la trame diaphysaire des deux humérus
- **Ostéocondensation diffuse prédominant au niveau du rachis lombo-sacré et des côtes**



1 jumelle

TBXAS1 c.1365-1G>A (intron 11)

Homozygote

Site accepteur d'épissage

Père non atteint

Hétérozygote

Mère non atteinte

Hétérozygote

Absent GnomADv4
Splice AI 0,91 AL

Explorations complémentaires

- Séquençage de la seconde sœur jumelle
 - Confirmation par Sanger de la présence de la variation à l'état homozygote
 - Etude de l'impact du variant sur l'épissage
 - Séquençage du cDNA extrait de fibroblastes cutanés : absence totale de l'épissage physiologique entre les exons 11 et 12
- Réponse des cytopénies aux AINS (syndrome de Ghosal)
- Efficacité de la greffe dans cette indication ?
- Inclusion de *TBXAS1* dans le panel IBMF SLS

Conclusion

- Augmentation nombre interpréteurs laboratoire AURAGEN mais ressource limitée
- Délai incompressible d'environ 2-3 mois
 - Filière « urgence » à sélectionner dès l'inclusion et prévenir la filière
- Appréhension prescription
 - Assistants de prescription / conseillers en génétique disponibles

Perspectives

- GWS en 1^{ère} intention ?
- Fibroblastes + sang en systématique ?

Biologistes de la préindication Maladies respiratoires rares



Biologistes interpréteurs SEQOIA

Lise LARCHER
Anne VINCENOT
Christine BELLANNE-CHANTELOT
Jean SOULIER
Caroline KANNENGIESSER



Biologistes interpréteurs AURAGEN

Mathieu FUSARO
Laetitia LARGEAUD
Damien SANLAVILLE
Julien THEVENON



Cliniciens

CR aplasie médullaire

Flore SICRE DE FONTBRUNE
Cécile RENARD

Et tous les participants aux RCP
d'inclusion



Laboratoire SeqOIA

M. Vidaud / P. Blanc
J. Bertrand et J. Champ
A. Lermine



Laboratoire AuRAGen

Christine Vinciguerra
Anne Thomas
Julien Thevenon