



NF1: Éclairer les zones d'ombre grâce au génome.

Auteurs réunis en consortium des biologistes de la pré indication Génodermatose pour la filière FIMARAD

Poster : Victor MARIN / Eulalie LASSEAUX ROBINE / Laurence PACOT

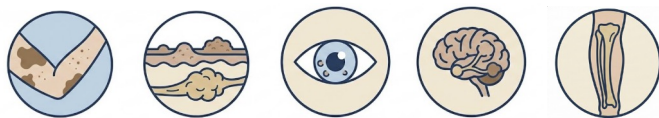
Auteurs par ordre alphabétique : Virginie BERNARD¹, Fabienne CHARBIT-HENRION², Isabelle CREVEAUX³, Bruno FRANCOU⁴, Smail HADJ-RABIA², Natalie JONES⁵, Kevin JOUSSELIN⁶, Paul KUENTZ⁷, Eulalie LASSEAUX ROBINE⁸, Louis LEBRETON⁹, Victor MARIN¹, Vincent MICHAUD¹, Fanny MORICE PICARD¹, Laurence PACOT³, Béatrice PARFAIT¹, Julie STEFFAN¹⁰, Dominique VIDAUD¹
¹GCS AURAGEN, Lyon ²GCS SeqOIA, Paris

Les auteurs réunis en "Consortium des Biologistes pré-indication Génodermatose" remercient l'ensemble des prescripteurs.



Introduction & Contexte

La Neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie autosomique dominante fréquente (1/3000), liée à des variants perte de fonction du gène NF1 (17q11.2). Ce gène code la neurofibromine, un régulateur négatif de la voie RAS/MAPK.

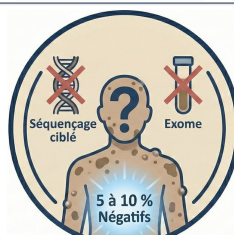


Critères cliniques majeurs :

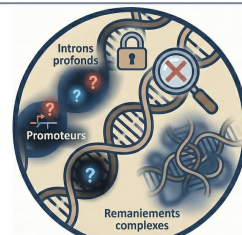
- Taches café-au-lait (TCL) & Lentigines
- Neurofibromes cutanés ou plexiformes
- Nodules de Lisch
- Gliomes des voies optiques
- Lésion osseuse caractéristique*

*Dysplasie du sphénoïde ; courbure tibiale ; pseudarthrose d'un os long

Problématique

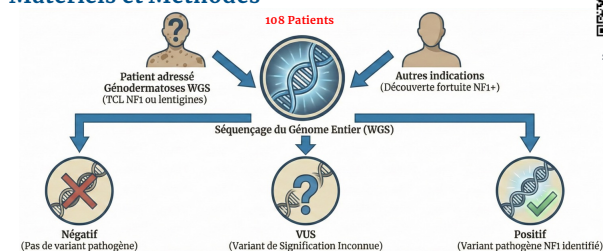


Malgré les techniques classiques (Séquençage ciblé, Exome) > 5 à 10 % des patients avec une clinique évocatrice restent sans diagnostic moléculaire



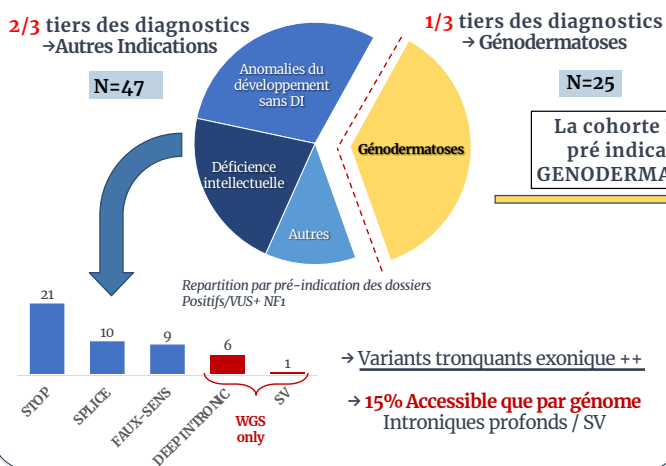
Variants "cachés" dans les zones d'ombre
> Introns profonds, promoteurs, remaniements complexes.

Matériels et Méthodes

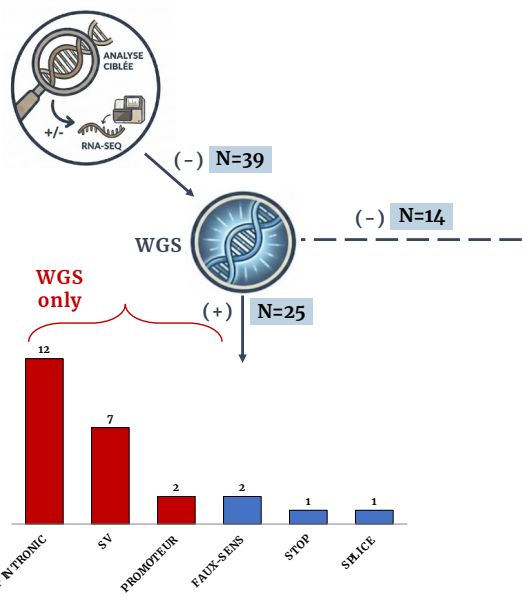


Cohorte : Patients adressés aux laboratoires SeqOIA et AURAGEN pour suspicion de NF1 avec bilan standard négatif.

Diagnostics positifs de NF1 toutes indications



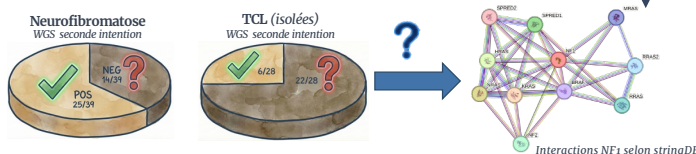
ZOOM sur la Cohorte NF1 > Pré indication Génodermatose



La résolution de ces impasses diagnostiques par des variants majoritairement cryptiques (>80%) suggère une étiologie résidant hors des séquences codantes. Cela souligne le rôle prépondérant des altérations introniques profondes et structurales, invisibles en exome.

Limites et Perspectives : Les cas Négatifs / TCL isolées

Les analyses non-conclusives concernent essentiellement des patients ne présentant qu'un seul critère clinique de la maladie, ou bien l'association isolée de taches café-au-lait et de lentigines. Cela suggère l'implication possible de gènes modificateurs, de variants régulateurs ou d'altérations structurales non encore identifiées.



En conclusion, le séquençage du génome, en permettant une analyse exhaustive des régions non codantes de NF1, améliore significativement le diagnostic moléculaire des patients atteints de neurofibromatose.

Ces résultats soulignent l'importance d'intégrer l'analyse de génome dans l'algorithme diagnostique, ouvrant la voie à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie et contribuant à une meilleure prise en charge clinique et thérapeutique des patients.

Remerciement:

Ce travail est rendu possible grâce au plan France médecine génomique 2025

FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

P368