

**Protocole National de Diagnostic de et de Soins (PNDS)  
Filière FILSLAN**

**Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique**

**Argumentaire Scientifique**

**Centre de Référence SLA de Tours**

*16 Novembre 2020*

# Table des matières

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>PREAMBULE : .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION :.....</b>	<b>5</b>
<b>QU'EST-CE QU'UNE SLA FAMILIALE ?.....</b>	<b>6</b>
<b>QUELS FACTEURS GENETIQUES DANS LA SLA ?:.....</b>	<b>7</b>
FACTEURS GENETIQUES DE SUSCEPTIBILITE-FACTEURS GENETIQUES PATHOGENES : .....	7
SLAF : UNE PATHOLOGIE A LA GENETIQUE COMPLEXE : .....	8
<b>QUELLE EST LA PRESENTATION CLINIQUE DES SLA FAMILIALES ?.....</b>	<b>10</b>
<b>QUELS GENES SONT ASSOCIES A LA SLA FAMILIALE ? .....</b>	<b>10</b>
GÈNE <i>C9ORF72</i> (CHROMOSOME 9 OPEN READING FRAME 72):.....	11
GENE <i>SOD1</i> : ALS1 .....	12
GENE <i>TARDBP</i> : TRANSACTIVE RESPONSE DNA-BINDING PROTEIN-43 (TDP-43): ALS10 .....	14
GENE <i>FUS</i> : .....	15
AUTRES GENES LIES A LA SLA : .....	16
GENES DE SUSCEPTIBILITE DANS LA SLA : .....	18
GENES DES SLA JUVENILES : .....	20
CONCLUSION : .....	20
<b>QUELLES CORRELATIONS EXISTENT ENTRE LE GENOTYPE ET LE PHENOTYPE DES SLA ? .....</b>	<b>21</b>
QUELLE EST LA PLACE DE LA NEURO-IMAGERIE DANS LES FORMES GENETIQUE DE SLA ?.....	21
<b>QUELLE EST LA PLACE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE MOLECULAIRE DANS LA SLA ?.....</b>	<b>23</b>
DIAGNOSTIC GENETIQUE MOLECULAIRE CONFIRMANT LE DIAGNOSTIC DE SLAF: .....	23
DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE DANS LA SLAF .....	25
QUI PEUT EN BENEFICIER ?.....	25
DIAGNOSTIC GENETIQUE PRENATAL : .....	26
<b>QUELLES SONT LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS LES FORMES FAMILIALES DE SLA ? .....</b>	<b>28</b>
INTERFERENCE PAR ARN : .....	28
IMMUNOTHERAPIE : .....	30
PERSPECTIVES EN PRATIQUE CLINIQUE.....	32
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXES A: .....</b>	<b>41</b>
ANNEXE 1-1: PRINCIPAUX GENES ET LOCI IMPLIQUES DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.....	42
ANNEXE 1-2 : LISTE DES GENES ANALYSES PAR LES TROIS LABORATOIRES HOSPITALIERS AFFILIES A LA FILIERE DE SOINS MALADIES RARES FILSLAN PAR TECHNIQUE DE SEQUENÇAGE HAUT DEBIT. ....	45
ANNEXE 1-3: MODELE DE LETTRE (ARRETE DU 20 JUIN 2013) : .....	46
ANNEXE 1-4 :ALGORITHME GENETIQUE POUR LA CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE D'UNE SLA FAMILIALE .....	47
ANNEXE 1-5 : ALGORITHME GENETIQUE POUR LE DIAGNOSTIC PRE SYMPTOMATIQUE : .....	48
ANNEXE 1-6: ALGORITHME GENETIQUE POUR LE DIAGNOSTIC PRENATAL .....	49
<b>ANNEXES 2: LISTE DES PARTICIPANTS.....</b>	<b>50</b>

## Abréviations

*ADN: Acide Désoxyribuno Nucléique*

*ALS2: Alsin 2*

*ARN : Acide Ribo Nucléique*

*ARNi :ARN interférents*

*ARNm : ARN messenger*

*ATXN2: Ataxine 2*

*C9orf72: Chromosome 9 Open Reading Frame 72*

*CHCHD10: coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing protein 10*

*DLFT : Démence lobaire Fronto Temporale*

*DPN: Diagnostic Pre Natal*

*DPS: Diagnostic Pre Symptomatique*

*ERBB4: ERythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4*

*FIG4: Factor Induced Gene 4*

*FUS Fused in sarcoma*

*IBMPFD: Inclusion Body Myopathy, Paget disease and Frontotemporal Dementia*

*IRM: Imagerie par Résonance Magnétique*

*KIF5A: Kinesin Family Member 5A*

*LCS : Liquide Céphalo-Spinal*

*MATR3: Matrin-3*

*MI: Membre Inférieur*

*MS: Membre Supérieur*

*NEK1 Never in mitosis gene a-related kinase 1*

*NGS: New Generation Sequencing*

*NHSM Neuropathie Héritaire Sensori Motrice*

*NMc : Neurone moteur central*

*NMp : Neurone moteur périphérique*

*OPTN : Optineurine*

*PFN1 : Profilin-1*

*RBP : RNA Binding-Protein*

*SCA2 : Ataxie spinocérébelleuse de type 2*

*scFv ;Fragments monocaténaire recombinants*

*SETX: Senataxine*

*SIGMAR: Sigma-1 Receptor*

*SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique*

*SLAF: SLA Familiale*

*SLAS: SLA Sporadique*

*SMN : Survival of Motor Neuron*

*SOD1 : SuperOxide Dismutase*

*SPG : Paraparésies spastiques héréditaires*

*SPG11 : Spatacsine*

*SQSTM1 : Sequestome 1*

*TANK: TNF receptor-Associated-NFκB-Activator*

*TARDBP Transactive Response DNA-binding protein-43*

*TBK1: TANK-Binding Kinase 1*

*TEP: Tomographie Par Emission de Positons*

*UBQLN2 : Ubiquilin-2*

*UNC13A ; Unc-13 Homolog A*

*VAPB : Vesicle-Associated membrane Protein B*

*VCP: Valosin Containing Protein*

### Préambule :

Le PNDS sur la génétique de la SLA a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » » publiée par la Haute Autorité de santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www :has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Introduction :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative liée à une atteinte des neurones moteurs centraux (NMc) au niveau du cortex cérébral, et des neurones moteurs périphériques (NMp) au niveau de la corne antérieure de la moelle et du bulbe. L'évolution de cette pathologie est progressive conduisant au décès le plus souvent par atteinte respiratoire avec une médiane de survie d'environ 36 mois après le début des symptômes (Hardiman et al, 2017).

La SLA est la plus fréquente des maladies du motoneurone ; en France, l'incidence est estimée à 2,58/100 000 (Marin et al, 2014), avec une prévalence d'environ 8000 personnes en France (Couratier et al, 2016).

L'âge médian de survenue de la maladie est de 63 ans. Il existe une prédominance masculine avec un sex ratio moyen à 1,3.

Il existe une importante variabilité phénotypique bien connue de la SLA. La présentation clinique de la SLA dite « classique » se caractérise par une atteinte du motoneurone central se manifestant par une spasticité, des réflexes ostéotendineux vifs et diffusés qui sont plus marqués aux membres inférieurs et des signes d'atteinte du motoneurone périphérique qui se manifeste par un déficit moteur, une amyotrophie, des crampes et des fasciculations prédominant aux membres supérieurs. L'atteinte bulbaire peut être présente dès le début de la maladie : elle définit les formes dites bulbaires de la maladie par opposition aux formes spinales qui débutent par un déficit d'un membre. L'atteinte bulbaire peut être présente dans les formes spinales au cours de l'évolution comme cela est possible pour un déficit d'un membre dans les formes à début bulbaire.

*Pour plus d'informations, consulter le PNDS SLA.*

Si 80-90% des cas de SLA sont étiquetés sporadiques (SLAS), il existe dans 10-20% des situations des formes familiales marquées le plus souvent par une transmission dominante autosomique dans la majorité des cas du trait pathologique. Ces formes familiales font l'objet actuellement d'une analyse génétique moléculaire à la recherche d'un facteur génétique pathogène (étiologique) (Renton et al, 2014).

Actuellement, l'existence d'antécédent familiaux de maladies du neurone moteur et/ou de démence lobaire de type fronto temporal (DLFT) fait partie avec l'âge et le sexe des facteurs de risque principaux de la SLA.

### Qu'est-ce qu'une SLA familiale ?

La SLA est rarement une affection pour laquelle on enregistre plusieurs cas sur plusieurs générations successives avec une transmission évidente d'une génération à la suivante : plus 2/3 des familles SLA se limitent à 2 cas (Valdmanis et al, 2008) : on parle fréquemment d'un cluster familial.

A ce jour, la définition d'une famille SLA reste imprécise. On évoque le terme de SLA familiale (SLAF) lorsqu'il existe au moins un cas de SLA parmi les apparentés du 1<sup>e</sup> degré (parents, enfants, frères) ou du 2<sup>e</sup> degré (grands-parents, oncles, cousins germains) (Byrne et al, 2011). Une classification a ensuite été rédigée classant les formes familiales en stade défini, probable ou possible. Cette classification tient compte du nombre de cas, du lien familial entre les cas de SLA et de l'existence d'un variant pathogène (Tableau 1) (Byrne et al, 2011).

En l'absence de consensus, la présence d'un antécédent de SLA ou de DLFT parmi les apparentés du 1<sup>e</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré est l'élément déterminant pour la majorité des cliniciens : la présence d'un cas affectant un apparenté plus distant n'est pas suffisant car cela peut simplement témoigner de la survenue fortuite de deux cas au sein d'une même famille (Byrne et al, 2012).

**Tableau 1 : Critères diagnostiques des formes familiales de SLA (SLAF)**

SLAF définie :	Existence d'au moins deux apparentés du 1 <sup>e</sup> ou 2 <sup>nd</sup> degré atteints par la SLA Existence d'un autre cas familial de SLA et présence d'un variant pathogène qui co-ségrège dans la famille
SLAF probable :	Un cas familial de SLA parmi les apparentés du 1 <sup>e</sup> ou 2 <sup>nd</sup> degré Un cas de SLA affectant un apparenté dont le lien de parenté est au-delà du 2 <sup>nd</sup> degré

---

SLAF possible :	Cas sporadique sans histoire familiale de SLA mais porteur d'un variant pathogène pathogène Antécédent familial de DLFT parmi les apparentés du 1 <sup>e</sup> ou 2 <sup>nd</sup> degré.
-----------------	---

---

Plus récemment, des études ont montré une plus grande fréquence de pathologies psychiatriques au sein des familles des patients atteints de SLA et l'existence de facteurs génétiques communs entre ces deux pathologies (McLaughlin et al, 2017). Il est discuté d'élargir le cadre des SLA familiales au cas index ayant des antécédents de maladies du motoneurone, de DLFT et aussi de cas psychiatriques.

Le concept de SLA héréditaire fait désormais référence au cas de SLA lié à un variant pathogène d'un gène causal qu'il y ait ou non d'autres cas de maladies du motoneurone au sein de la famille d'où l'importance croissante des études génétiques moléculaires (Benatar et al, 2016).

### Quels facteurs génétiques dans la SLA ?

#### Facteurs génétiques de susceptibilité-facteurs génétiques pathogènes :

L'implication des facteurs génétiques dans la SLA revêt deux aspects :

-certains facteurs génétiques favorisent la survenue de la SLA : ce sont des facteurs dits de susceptibilité et d'autres facteurs sont responsables de la survenue de la SLA : ce sont des facteurs génétiques dits pathogènes que l'on rencontre dans les formes familiales.

-d'autres facteurs augmentent le risque de survenue d'une SLA. Ils ne sont pas responsables directement de la survenue de la SLA mais qui augmentent le risque de développer une SLA.

Actuellement on recense plus de 30 gènes sont dits pathogènes et le nombre de facteurs génétiques de susceptibilité augmente d'année en année grâce au développement des techniques biologiques moléculaires.

Les principaux facteurs génétiques de susceptibilité identifiée dans la SLA sont le gène *APOE*, le gène *SMN* (*Survival of Motor Neuron*) responsable des amyotrophies spinales infantiles, le gène *ATXN2* qui augmente le risque de SLA lorsqu'il existe une

augmentation du nombre de triplets « intermédiaire » entre le seuil normal et le seuil pathogène des atrophies spino cérébelleuses de type 2 et le gène *UNC13A* qui pourrait impacter la réponse à certains traitements.

L'existence de formes familiales de SLA a fortement étayé l'hypothèse génétique dans la SLA confirmée en 1993 par l'identification de mutations du gène *SOD1*. A ce jour, plus de 30 gènes dits causaux, responsables de la SLA, ont été identifiés dans la SLA (Brown et Al Chalabi, 2017).

***L'absence d'histoire familiale de SLA ne suffit pas à exclure une forme familiale et donc la présence d'un facteur génétique responsable de la pathologie.***

On estime à environ 10% le nombre de cas de SLA considérés sporadiques chez qui il existe un variant pathogène d'un gène pathogène (Renton et al, 2014): ceci a conduit à définir le concept de SLA héréditaire lorsqu'une SLA est due à un variant pathogène qu'il y ait ou non d'autres cas de maladies du motoneurone au sein de la famille et donc de l'importance croissante des études génétiques moléculaires (Benatar et al, 2016).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette situation : une censure familiale, un non-dit, une paternité erronée, de cas familiaux perdus de vue...

**SLAF : Une pathologie à la génétique complexe :**

Une maladie complexe définit une pathologie dans laquelle le pattern d'hérédité n'est pas clairement défini (Al Chalabi et al, 2011) : à titre d'exemple, les relations entre les facteurs génétiques et la SLA ne sont pas aussi linéaires que dans le cas de la maladie de Huntington par exemple : en effet, il existe un seul gène responsable de cette pathologie et le fait pour un individu d'être porteur de l'anomalie augure presque toujours de la survenue de la maladie autour de l'âge de 40 ans.

*Dans la SLA, les liens entre gènes et SLA sont complexes : l'analyse et la recherche de facteurs génétiques dans la SLA doit donc tenir compte des paramètres suivants:*

-L'**hétérogénéité allélique** souligne le nombre important de gènes mutés et de mutations identifiés pour chacun des gènes liés au phénotype de la SLA.

**La SLA est une affection où plusieurs gènes et plusieurs mutations sont possibles.**



-La **pléiotropie** souligne la variété des phénotypes liée à un variant pathogène. L'exemple le plus représentatif est celui de *C9orf72* lié à la SLA, à la DLFT, mais aussi à la dégénérescence cortico basale, à la maladie de Parkinson et à la maladie de Huntington dans laquelle la mutation *C9orf72* est la seconde en fréquence après celle du gène *ITT*.

**Un même gène, une même mutation peuvent s'exprimer sous plusieurs phénotypes cliniques.**

-L'**oligogénie** correspond à l'existence dans un fort pourcentage de cas où au moins deux mutations pathogènes sont identifiées chez un patient SLA. Ce caractère complexifie la génétique de la SLA, comme l'a souligné récemment une étude montrant une proportion importante de patients SLA porteurs d'au moins deux mutations pathogènes (Cady et al,2015).

Enfin, l'identification de nouveaux gènes rend parfois caduque les analyses antérieures ; c'est le cas par exemple de ce qui a été constaté avec la mutation *SOD1* N19S considéré comme un facteur génétique de pénétrance incomplète dans les familles alors que les SLA coségréguaient dans ces familles avec le gène *C9orf72* ; ainsi le risque de développer une SLA n'était pas lié à la présence de la mutation *SOD1* mais à celle du gène *C9Orf72*.

**Plusieurs gènes peuvent être mutés chez un patient présentant une SLA mais tous ne sont pas responsables de la maladie.**

- La **pénétrance incomplète**:

La pénétrance correspond au risque pour un sujet porteur d'un variant pathogène dans un gène inducteur de développer la SLA à un âge donné. Pour le gène *C9Orf72*, la pénétrance est estimée à 100% pour les hommes vers l'âge de 86 ans et de 94% chez les femmes à 82 ans (Williams et al, 2013). A noter que 0.2 à 0.6% des sujets porteurs d'une expansion dans *C9orf72* resteront asymptomatiques à un âge avancé (Cruts et al, 2013). En ce qui concerne les mutations *SOD1*, la pénétrance est complète autour de 50 ans pour la mutation A5V.

**Un individu peut être porteur d'un variant pathogène connue pour induire une SLA sans jamais exprimer la maladie.**

Un interrogatoire minutieux, “policier ” à la recherche d’antécédents familiaux avec la réalisation d’un arbre généalogique est donc indispensable lors du diagnostic de toute SLA afin de rechercher d’autres cas familiaux de SLA ou d’une autre maladie du motoneurone.

### Quelle est la présentation clinique des SLA familiales ?

Bien que les formes familiales de la maladie puissent avoir une présentation clinique similaire aux formes sporadiques, certains éléments doivent faire évoquer la possibilité d’une origine génétique. Outre la présence d’antécédents familiaux de SLA, de démence ou de syndrome parkinsonien, indispensables à rechercher lors de la réalisation de l’arbre généalogique, d’autres éléments cliniques peuvent orienter vers une SLAF tels que la présence de certains signes cliniques inhabituels dont notamment des signes sensitifs au moment du diagnostic. Un âge précoce de survenue de la maladie, un mode de début affectant plus fréquemment les membres inférieurs, une évolution inhabituellement rapide ou longue de la maladie sont également évocateurs d’une forme familiale. Les différentes présentations cliniques sont variables en fonction des gènes impliqués (Chio et al, 2020).

*Il faut garder à l’esprit que ces données sont confirmées lorsque l’on compare la population des SLAF à celle des SLA sporadiques mais n’ont pas de valeur discriminante à l’échelle individuelle.*

### Quels gènes sont associés à la SLA familiale ?

Aujourd’hui, plus de 30 gènes ont été identifiés comme responsables de SLAF parmi lesquels 4 (*C9orf72*, *SOD1*, *TARBP*, *FUS*) rendent compte de plus de 60% de ces cas. Ces gènes sont, pour la plupart, transmis selon un mode autosomique dominant (Renton et Traynor, 2014). La grande majorité des formes familiales en Europe sont liées à des variants pathogènes dans les gènes *C9ORF72* (33,7%), *SOD1* 14,8%, *TARDBP* (4,2%) et *FUS* (2,8%) (Renton et Traynor, 2014 ; Zou et al, 2017).

Dans les populations d'Asie, l'implication de ces gènes et leur répartition est différente avec 30% des SLAF impliquant le gène *SOD1*, 6,4% le gène *FUS*, 2,3% le gène *C9ORF72* et 1,5% le gène *TARDBP*.

#### Gène *C9orf72* (Chromosome 9 Open Reading Frame 72):

Le gène *C9orf72* est situé sur le bras court du chromosome 9 sur le locus 9p21. L'anomalie génétique observée dans la SLA est expansion anormale d'un hexanucléotide GGGGCC (G4C2) dans l'intron 1 du gène *C9orf72*. Cette expansion anormale est la première cause génétique retrouvée dans la SLAF dans les pays occidentaux (DeJesus-Hernandez et al, 2011; Renton et al, 2011).

Le gène *C9orf72* intervient dans la régulation des endosomes, du transport membranaire et des lysosomes (Su et al, 2019). L'existence d'une répétition anormale G4C2 conduit à la transcription d'ARN répétitifs qui vont former des foci d'ARN, et qui vont conduire à la synthèse de 5 polypeptides (poly- GA, poly- GP, poly- GR, poly- PA et poly- PR) toxiques pour la cellule nerveuse. Ainsi, les anomalies du gène *C9orf72* sont responsables d'un effet délétère sur les neurones par l'intermédiaire de 3 mécanismes : une perte de fonction liée au défaut de synthèse de la protéine normale, et un gain de fonction lié aux effets délétère des répétitions d'ARN ou des dipeptides) (Balendra et al, 2018).

***On considère qu'au-dessus de 30 répétitions G4C2, le sujet est porteur d'une expansion anormale qui explique le tableau neurologique.***

La fréquence d'une répétition excessive G4C2 est estimée à 37.6% dans la SLAF et autour de 5-7% dans la SLAS dans les populations d'origine caucasienne (Majounie et al, 2012). Une méta-analyse basée sur 111 études confirme globalement ces chiffres, l'expansion anormale G4C2 étant présente chez 22,5% des formes familiales et 3.1% des formes sporadiques de SLA (Zou et al, 2017). La prévalence dans la population générale a été estimée jusqu'à 0.6% (Cooper-Knock et al. 2012)

La transmission est généralement dominante même si la présence d'une expansion anormale *C9orf72* peut être observée chez des sujets sans antécédent (Woollacott and Mead, 2014). La pénétrance chez les porteurs de la mutation augmente avec l'âge : quasiment absente avant 35 ans, de 50% à 58 ans et quasiment complète à 80 ans (Majounie et al, 2012).

L'âge de début de la maladie, semble plus précoce en présence d'une expansion anormale G4C2, le début bulbaire plus fréquent et la durée d'évolution réduite à 20 contre 26 mois (Byrne et al, 2012 ; Chiò et al, 2012).

La présence d'une expansion anormale G4C2 peut être responsable de plusieurs tableaux cliniques neurologiques, la majorité des patients présente soit une SLA, soit une DFT, ou les deux maladies (SLA/DFT). Les troubles psychiatriques sont également souvent associés à la maladie : schizophrénie, troubles de l'humeur, troubles anxieux, suicide (Silverman et al, 2019).

Sur le plan thérapeutique, différentes stratégies en développement utilisant les oligonucléotides antisens, des petites molécules, CRISPR-Cas9 ou l'interférence ARN cherchent à cibler les multiples mécanismes en jeu (Gagliardi et al, 2020). Un essai de phase 1 a débuté chez l'homme avec un oligonucléotide antisens (NCT04288856). La metformine fait actuellement l'objet d'une étude clinique (NCT04220021).

### Gène *SOD1* : ALS1

Le gène de la superoxyde dismutase 1 (*SOD1*) est porté par le locus 21q22. Il fait 15kb et compte 5 exons et 4 introns. *SOD1* est une métallo enzyme cytoplasmique ubiquitaire de 153 acides aminés, faite de deux sous unités homodimériques identiques. Chaque sous unité comporte un atome Cu qui assure l'activité enzymatique et un atome de zinc qui a un rôle stabilisateur de la protéine.

*SOD1* permet de catalyser la conversion de l'anion  $O_2^-$  en  $H_2O_2$  et en  $O_2$  (Pansarasa et al, 2018) selon la réaction suivante :



La mutation du gène *SOD1* entraîne un gain de fonction qui permet la dismutation de l'ion  $NO^-$ . Cette réaction conduit à la formation de l'ion peroxy-nitrite selon la réaction de Fenton (Beckmann et al, 1993). Cette réaction va permettre la nitration des protéines (dont les neurofilaments) et, donc l'altération du cytosquelette et du flux axonal (Beckmann et al, 1993).

Les mutations *SOD1* sont présentes dans 12% des FALS et environ 1% des formes sporadiques (Renton et al, 2014). La transmission du caractère pathogène est dominant autosomique dans la presque totalité des cas hormis la mutation D91A qui est de

transmission récessive autosomique et la mutation D91A/D96N qui est la seule mutation hétérozygote composite rapportée dans la SLA (Hand et al, 2001). Enfin, la pénétrance des variants pathogènes au sein des familles est incomplète : de l'ordre de 80% à 85 ans (de Belleruche et al, 1995).

Plus de 180 mutations ont été identifiées sur le gène *SOD1* impliquant les 5 exons et parfois les régions introniques (Valdmanis et al, 2009 ; Pansarasa et al, 2018). Il s'agit majoritairement de mutations ponctuelles mis-sens qui modifient la configuration de la protéine.

Le phénotype des SLA lié à un variant pathogène *SOD1* est extrêmement hétérogène notamment sur l'âge de début et la durée d'évolution. Une étude rétrospective nord-américaine publiée en 2019 conclut à un âge moyen du début des troubles vers 50 ans ( $49.7 \pm 12.3$  ans) toute mutation confondue avec des extrêmes de 33.2 ans pour la mutation G41D à 75 ans pour la mutation D76Y (Bali et al, 2017). La durée d'évolution connaît d'importants écarts selon la mutation avec une évolution très rapide pour les mutations A5T ( $0.8 \pm 0.1$  an) et très lente pour les formes liées à la mutation récessive D91A et G41D ( $23.5 \pm 14.0$  ans) (Andersen et al, 1996; Bali et al, 2017).

**Certaines caractéristiques semblent retrouvées plus fréquemment avec les mutations *SOD1* : un site de début aux membres inférieurs rapportés dans plus de 75% cas, une prédominance de l'atteinte sur le neurone moteur périphérique et la rareté des troubles cognitifs** (Renton et Chio, 2017).

Parmi toutes les mutations identifiées sur *SOD1*, deux illustrent parfaitement cette grande variabilité clinique :

La mutation A5V se caractérise par un âge de début vers 47 ans, un début aux MI et une durée d'évolution autour de 9-12 mois. Le phénotype est purement limité à une atteinte du neurone moteur périphérique sans argument clinique, neurophysiologique et autopsique d'atteinte du neurone moteur central. Cette mutation est presque uniquement trouvée aux USA chez les descendants d'immigrés italiens (Cudkowicz et al, 1998).

La mutation D91A, se distingue des autres mutations *SOD1* par son mode de transmission récessif autosomique, un âge de début extrêmement étalé de 15 à 90 ans, la présence de troubles sensitifs des MI précédant parfois de plusieurs années l'atteinte

motrice qui évolue selon un profil lent de 15 à 40 ans (Andersen et al, 1996). Cette mutation est très fortement attachée aux populations suédoises et finlandaises avec également plusieurs familles de cas familiaux et est diagnostiquée dans des cas considérés sporadiques qui se distinguent d'une SLA classique par la présence initiale de troubles sensitifs et par la lenteur de l'évolution.

#### Gène *TARDBP*: Transactive Response DNA-binding protein-43 (TDP-43): ALS10

*TARDBP* (Transactive Response DNA-binding protein), porté par le locus 1p36.22, code une protéine ubiquitaire de 414 acides aminés, la protéine TDP-43. TDP-43 appartient à la famille des protéines liant l'ARN (RNA-binding-proteins, RBP). En condition physiologique TDP-43 est majoritairement localisée dans le noyau des cellules, au sein duquel elle joue un rôle important dans le métabolisme des ARN avec une activité portant sur environ 30% du transcriptome cellulaire total (Tollervey et al, 2011 ; Xiao et al, 2011).

TDP-43 est la protéine principale des inclusions intra-cytoplasmiques observées au sein des motoneurones corticaux et spinaux des patients atteints de SLA sporadique et familiale- à l'exception des formes liées aux mutations *SOD1* et *FUS*. TDP-43 est donc le marqueur histopathologique de la SLA ce qui en fait un acteur central dans la physiopathologie de SLA (Arai et al, 2006 ; Neuman et al, 2006). En effet, la SLA se caractérise sur le plan anatomopathologique par une distribution anormale dans le cytoplasme et plus nucléaire: ceci est responsable de la perte de sa fonction nucléaire (perturbation du métabolisme nucléotidique) et un gain de fonction toxique des inclusions protéiques constituées au niveau cytosolique (Zhang et al, 2009 ; Kraemer et al, 2010 ; Polymenidou et al, 2011 ; Wu et al, 2012 ; Iguchi et al, 2013 ; Fang et al, 2014; Yang et al, 2014). Les propriétés prion-like de l'extrémité C terminale de TDP-43 favoriseraient en outre la propagation de ces lésions au sein du système nerveux central des patients (Furukawa et al, 2011 ; Nonaka et al, 2013).

Plus de 60 mutations *TARDBP* ont été identifiées à ce jour dans la SLA familiale : il s'agit majoritairement de mutation faux-sens situées dans l'exon 6 qui code la région C-terminale de TDP-43 (Fokkema et al, 2005 ; <https://databases.lovd.nl/shared/genes/TARDBP>).

Les mutations du gène *TARDBP* sont responsables d'environ 4% des SLA familiales avec une transmission autosomique dominante, et de moins d'1% des SLA sporadiques (Renton et Traynor, 2014).

Les premiers symptômes moteurs apparaissent vers 50 ans, et affectent majoritairement les membres supérieurs. L'évolution est lente avec une médiane de survie d'environ 5 ans (Corcia et al, 2012). Les populations asiatiques semblent plutôt présenter des formes bulbaires de la maladie. Il est important de noter que les mutations du gène *TARDBP* peuvent également être responsables de tableaux de DLFT (Carropo et al, 2016), ou plus rarement de syndromes Parkinsoniens (Rayaprolu et al, 2013) qu'il faut savoir rechercher au sein de la famille.

### Gène *FUS* :

Le gène *FUS-TLS* (Fused in sarcoma-translocated in liposarcoma), est localisé sur le locus 16q12 (Kwiatowski et al, 2009, Vance et al, 2009). *FUS* est exprimé essentiellement dans le noyau des neurones et les cellules gliales. La protéine mutée est présente de manière anormalement importante sous la forme d'agrégats dans le cytoplasme. Sa fonction n'est que partiellement connue mais sa capacité à se lier à l'ADN et à l'ARN, sont en faveur d'un rôle dans la réparation de l'ADN et de l'ARN et dans la régulation de la transcription.

Les mutations *FUS* sont rares et représentent environ 4% des SLAF dans des cohortes européennes, australiennes, asiatiques et nord-américaines. Elles sont exceptionnellement retrouvées, dans moins de 1% des cas, dans les SLA en apparence sporadiques (Rademakers et al, 2010).

Il existe à ce jour plus de 50 mutations décrites de ce gène en rapport avec des SLAF. Si l'une des premières mutations, décrite dans une famille du Cap Vert, était de transmission autosomique récessive, toutes les autres sont de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance souvent complète.

La présentation clinique évocatrice d'un variant pathogène *FUS* est notamment un début vers 45 ans par un déficit proximal des membres supérieurs (Millecamps et al, 2010, Blair et al, 2010). La durée d'évolution moyenne de la maladie est plus courte (30 mois). Il semble souvent exister une prédominance de l'atteinte périphérique sur l'atteinte



centrale à la phase initiale de la maladie. L'atteinte cognitive associée au tableau moteur est possible mais plus rare.

Les mutations les plus fréquentes intéressent l'exon 15 (mutations R521C et R521H) (Yan et al, 2010): l'âge de début moyen pour ces mutations est de 43 ans et la durée d'évolution moyenne de 31 mois (Nauman et al, 2019).

**Il faut souligner l'existence de tableaux cliniques particuliers liés à un variant pathogène *FUS*:**

Des formes juvéniles très agressives, avec un début particulièrement précoce, avant 25 ans, d'évolution très rapide en moins de 19 mois chez des sujets le plus souvent sans antécédent familial de SLA (Ex : mutations P525L et Y526L) (Corcia et al, 2017).

Des formes spinales de début proximal au niveau de la ceinture scapulaire, avec atteinte cervicale précoce et nette prédominance périphérique de l'atteinte motrice (Blair et al, 2010).

La prise en charge des patients porteurs d'un variant pathogène *FUS* inclut un conseil génétique, à proposer également à leurs apparentés. Il n'y a, à ce jour, pas de thérapeutique spécifique à proposer à ces patients et les traitements restent malheureusement palliatifs, similaires à ceux proposés dans les formes sporadiques de SLA.

**A retenir : les mutations du gène *FUS* sont relativement rares. Cependant elles doivent être systématiquement recherchées dans une forme familiale ou en apparence sporadique mais précoce et rapidement évolutive.**

**Autres gènes liés à la SLA :**

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis l'identification de nombreux gènes dont certains semblent avoir un rôle modeste qui reste à préciser.

*TBK1* (TANK [TNF receptor-Associated-NFκB-Activator] Binding Kinase 1) fait partie des gènes dont l'implication dans la SLA se renforce. Il est porté par le locus 12q14. *TBK1* est une protéine impliquée dans deux voies de la mort des motoneurones : l'autophagie et l'inflammation. L'autophagie est un processus de dégradation d'une partie du cytoplasme des cellules par ses lysosomes. Les mutations du gène *TBK1* seraient



responsables d'environ 1% des cas de SLAF. Il s'agit essentiellement de mutations dominantes exerçant leur effet pathogène par une perte de fonction de la protéine (Freischmidt et al, 2015).

*KIF5A* (Kinesin Family Member 5A) a également fait l'objet d'un intérêt grandissant ces dernières années avec quelques publications étayant son caractère pathogène dans la SLA. *KIF5A* a été initialement lié aux neuropathies héréditaires sensitive et motrices (NHSM) et à certaines formes de paraparésies spastiques héréditaires (SPG10). La fréquence des variants pathogènes *KIF5A* dans la SLA est faible, estimée à 0.5% des formes familiales. L'identification de mutations *KIF5A* souligne une nouvelle fois l'existence de gènes communs entre la SLA et les NHSM déjà illustré avec le gène *FIG4* (Chow et al, 2009).

Les mutations du gène *OPTN* ont été rapportées dans des cas autosomiques récessifs au sein de familles japonaises, où elles causeraient jusqu'à 4% des SLAF mais également lors de transmission dominante autosomique. Depuis, des variants pathogènes hétérozygotes ont été mis en évidence dans de rares cas familiaux européens. Les SLA liées à *OPTN* ne présentent pas de clinique très spécifique.

Le gène *VAPB* est situé sur le locus 20q13.3. *VAPB* intervient dans le trafic vésiculaire intracellulaire et le transport des lipides. Les mutations *VAPB* touchent surtout la population brésilienne. Le tableau se caractérise notamment par un profil évolutif lent. *VAPB* reste une cause très rare de SLA avec moins de 10 mutations différentes rapportées jusqu'à présent.

Le gène de l'*Angiogénine* reste un facteur génétique controversé. Le phénotype est classique, avec rarement une DLFT ou un syndrome parkinsonien.

Le gène *VCP* était initialement lié aux myopathies associées à la maladie de Paget avec des Phosphatases alcalines augmentées. Les mutations du gène *VCP* sont trouvées dans 1% des SLAF et de très rares cas sporadiques. Le spectre phénotypique des patients mutés *VCP* montre des variations intrafamiliales allant d'une atteinte multisystémique associant myopathie à inclusions, maladie de Paget et DFT (Inclusion Body Myopathy, Paget disease and Frontotemporal Dementia ou IBMPFD) à une SLAF classique. A noter que l'augmentation du taux sanguin des phosphatases alcalines n'est pas systématique dans les formes classiques de SLA à la différence de ce que l'on note dans IBMPFD.

L'Ubiquilin-2 (*UBQLN2*) est le seul gène de SLA lié à l'X : les mutations sont principalement identifiées dans la population japonaise, avec une transmission dominante liée à l'X et donc une pénétrance logiquement plus précoce chez les porteurs masculins.

Le gène *NEK1*, qui code une protéine impliquée dans la prévention de la mort cellulaire liée aux dommages de l'ADN et dans la réponse cellulaire au stress, serait retrouvé muté (faux sens et pertes de fonction) dans 3 % des SLA (SLAF et SLAS); les futures études permettront de clarifier le phénotype de ce qui peut s'avérer être un gène majeur de risque de SLA.

Le gène *CHCHD10* (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing protein 10; FTD-ALS2) est impliqué dans la maintenance de l'organisation mitochondriale. La première famille rapportée, en France, associait des cas de SLA, DFT, ataxie cérébelleuse et myopathie mitochondriale à la biopsie musculaire. Ce gène est également associé à des cas d'amyotrophie spinale de l'adulte. Bien que d'autres mutations aient été rapportées, son implication semble mineure (jusqu'à 2,6% des SLA-DFT).

Le gène *SQSTM1* (Sequestome 1) intervient dans les processus de régulation de l'ubiquitinylation et, par conséquent, la protéine SQSTM1 est souvent retrouvée dans les agrégats neurodégénératifs, notamment dans la SLA. Ce gène était déjà impliqué dans la maladie osseuse de Paget avant d'être relié aux SLA-DFT (1% des SLAF, 4% des cas sporadiques).

Enfin, les analyses d'exomes ont permis d'identifier plusieurs autres gènes trop rares pour permettre des corrélations précises : profilin-1 (*PFN1*), Sigma-1 receptor (*SIGMAR*), ERythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (*ERBB4*), matrin-3 (*MATR3*).

### Gènes de susceptibilité dans la SLA :

Il est possible d'identifier dans une forme considérée sporadique un variant pathogène d'un gène causal de la SLA : ceci concerne près de 10% des SLAS ; l'anomalie intéresse majoritairement *C9orf72* (3–7%), *SOD1* (1-2%), enfin *TARDBP* et *FUS* (moins de 1%), les autres gènes rares étant peu documentés (Renton et Traynor, 2014). Il s'agit probablement de mutations héritées et à l'effet jusqu'alors dissimulé en raison de leur pénétrance limitée ou de décès intercurrents.

L'implication de facteurs génétiques dans les formes sporadiques est liée à des facteurs de susceptibilité qui ne sont pas responsables directement de la survenue de la SLA mais qui augmentent le risque de développer une SLA. Parmi les nombreux facteurs génétiques de susceptibilité, certains semblent jouer un rôle plus établi :

Le gène *ATXN2*, habituellement impliqué dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 2 (SCA2) a récemment été identifié comme un facteur génétique de la SLA : il augmenterait le risque de SLA en présence d'une expansion intermédiaire (entre 23 et 33 répétitions qui sont le nombre de répétitions maximales des sujets sains et le seuil au-dessus duquel le diagnostic de SCA2 est confirmé). Ce facteur de risque par expansion intermédiaire de répétition de triplets est retrouvé dans 4,7 % des SLA à présentation sporadique (Vandamme et al, 2012).

Le premier facteur de susceptibilité identifié fut le gène de l'apolipoprotéine E (*ApoE*) augmentant le risque de SLA dans les populations européennes (Al-Chalabi et al, 1996) mais sans effet significatif en Amérique du Nord (Siddique et al, 1998).

L'un des facteurs de susceptibilité le plus important à ce jour reste le gène *SMN1*. *SMN* a été initialement lié aux amyotrophies spinales infantiles dans lesquelles les délétions homozygotes de l'exon 7 et/ou 8 sont retrouvées dans presque la totalité des cas, le gène *SMN2*, qui est la copie centromérique de *SMN1*, n'a pas d'effet pathogène mais le nombre de copies module le phénotype des ASI.

On retrouve des impacts contradictoires de ces deux gènes dans la SLA selon la population étudiée ; une augmentation du risque de SLA chez les patients français avec un nombre anormal de *SMN1* (différent de 2) n'est par exemple pas retrouvée en Suède ; l'impact de *SMN2* est aussi controversé, sa délétion homozygote s'avérant tantôt protectrice tantôt facteur de risque (Corcia et al, 2009). Si ces gènes semblent influencer le risque de SLA, leur impact doit toujours être considéré en fonction de la population cible.

Grâce aux technologies récentes de séquençage complet de l'exome et du génome au sein de populations SLAS, de nombreux gènes ont été associés à un risque accru de SLA ou à un effet modulateur sur le phénotype. C'est le cas d'ephrin receptor A4 (*EPHA4*) pour lequel les modèles murins et les patients SLA avec mutations inactivatrices montraient une plus longue durée d'évolution (Van Hoecke et al, 2012),

ou de *UNC13A* dont un allèle mineur homozygote est associé à une forme plus sévère et d'une année d'évolution plus courte (Diekstra et al, 2012).

### Gènes des SLA juvéniles :

La SLA juvénile définit les SLA dont l'âge de début est inférieur à 25 ans. Ce cadre représente 1% de SLA. Si le gène *FUS* - décrit précédemment- est le plus souvent impliqué dans des formes agressives très rapidement évolutives (comme peut aussi l'être *SOD1* de façon très anecdotique), les autres gènes présentent des tableaux plus progressifs.

Le gène *ALS2* (Alsin) a été essentiellement associé aux SLA juvéniles de transmission récessive autosomique. Le phénotype n'est pas celui d'une SLA classique. A ce jour, il n'y a pas de mutation *ALS2* dans des tableaux de SLA indiscutables.

Le gène *SETX* (Senataxine) est surtout lié à des formes dominantes autosomiques de SLA juvéniles. Une fois encore, le tableau de SLA est atypique en raison de l'absence de symptômes respiratoires et bulbaires, de la prédominance de l'atteinte motrice en distalité affectant majoritairement le neurone moteur périphérique et la très lente évolution sans impact sur l'espérance de vie globale. Des variants *SETX* dans des formes de l'adulte ont été rarement rapportées avec un caractère pathogène souvent douteux.

Enfin, le gène de la Spatacsine (*SPG11*) est un gène impliqué dans les paraplégies spastiques de transmission récessive autosomique et associée à l'atteinte motrice une atrophie du corps calleux qui n'est pas retrouvée dans la SLA avec mutation *SPG11*.

### Conclusion :

L'identification de nouveaux gènes dans la SLA permet de reconnaître de nouveaux mécanismes responsables de la mort des neurones moteurs et d'orienter la thérapeutique vers de nouvelles cibles thérapeutiques, comme l'autophagie compte tenu du rôle de *TBK1*.

Les progrès remarquables et rapides sur la découverte des gènes associés à la SLA, ainsi que la meilleure connaissance de la part de la composante génétique dans les formes sporadiques ont ouvert la porte à la thérapie génique dans les formes génétiques de SLA. Le développement de traitement par oligonucléotides anti-sens dans des études précliniques et cliniques ciblant *SOD1* et *C9orf72* rendent nécessaire la détermination

de l'incidence et de la prévalence de ces mutations dans la population des patients suivis dans les Centres SLA. Jusqu'à présent les analyses génétiques n'étaient réalisées qu'en cas d'antécédent familial évocateur ou dans des formes atypiques mais ces analyses sont désormais proposées systématiquement à tout patient atteint d'une SLA, y compris sans antécédent familial.

### Quelles corrélations existent entre le génotype et le phénotype des SLA ?

Concernant les facteurs génétiques influençant le phénotype clinique, certains éléments cliniques permettent d'orienter plus spécifiquement l'analyse génétique moléculaire (Chio et al, 2020) :

-L'expansion d'hexanucléotides dans le gène *C9ORF72* est corrélée à un phénotype bulbaire et au phénotype SLA-DFT alors que les formes à prédominance de l'atteinte du NMc sont moins fréquentes avec cette mutation.

-Les SLA liées aux mutations dans le gène *SOD1* débutent plus précocement et ont une durée d'évolution plus longue. Le phénotype bulbaire est moins fréquent et les atteintes cognitives sont rares, excepté en cas de mutation D91A (Renton et al., 2014).

-Les mutations dans le gène *TARDBP* sont associées plus souvent au phénotype à prédominance centrale et l'atteinte initiale des membres supérieurs est retrouvée dans 1/3 cas dans la population caucasienne (Corcia, et al, 2012).

-*FUS* ne semble pas associé à un phénotype particulier mais l'âge de début peut être très précoce avant l'âge de 40 ans et il existe des formes juvéniles avant 20 ans en cas de mutations dans le gène *FUS* (Conte et al, 2012). Ces mutations ne sont pas associées à des troubles cognitifs.

### Quelle est la place de la neuro-imagerie dans les formes génétique de SLA ?

La distribution des lésions de la SLA a pu être étudiée *in vivo* grâce à des études d'imagerie réalisées chez des patients et également, de façon plus récente, chez des sujets asymptomatiques porteurs de mutations responsables de formes familiales de la maladie (Bede et al, 2018). Le spectre anatomique de l'imagerie dans la SLA a également été étendu d'une focalisation extrêmement cérébrale à de nouvelles applications grâce à

l'imagerie de la moelle ou encore musculaire. Des études réalisées dans des formes familiales ont montré que le génotype influençait la distribution des lésions cérébrales dans la SLA. Ces travaux ont essentiellement concerné les formes génétiques liées au gène *SOD1* et au gène *C9orf72*. Plusieurs études en IRM et en tomographie par émission de positons (TEP) au C-flumazénil dans des formes familiales liées au gène *SOD1* suggèrent que les lésions cérébrales sont moins importantes et étendues que dans les SLAS (Turner et al, 2005 ; Stanton et al, 2009 ; Blain et al, 2011). En revanche, les patients atteints de SLA liées à *SOD1* semblent présenter une atrophie médullaire cervicale plus importante (Agosta et al, 2018). Ces données suggèrent que la neuro-dégénérescence dans la SLA *SOD1* se produisait principalement dans la moelle épinière et que l'atteinte du faisceau corticospinal se propageait de façon rétrograde "dying-back".

Ces dernières années, de nombreux travaux se sont concentrés sur les formes liées au gène *C9orf72*. Par rapport aux formes sporadiques, les différentes études vont dans le sens de lésions plus étendues chez les patients avec anomalie *C9orf72*, ce qui est cohérent avec l'atteinte cognitive plus fréquente par rapport à des formes sporadiques. Les formes liées à *C9orf72* sont altérées de façon plus large au niveau cortical, dans les régions fronto-temporales notamment, et également sous corticales, en particulier dans le thalamus (Bede et al, 2013 ; Westeneng et al, 2016).

Une étude en imagerie du tenseur de diffusion, avec une analyse basée sur des faisceaux d'intérêt, était en faveur d'un schéma de propagation corticofuge "dying forward" dans les formes associées à *C9orf72* (Müller et al, 2020). Ce schéma était similaire dans les formes sporadiques, mais comme déjà souligné plus haut en désaccord avec ce qui a été constaté dans des formes liées à une mutation *SOD1*.

Un nombre croissant d'études s'est intéressé aux sujets asymptomatiques porteurs d'un variant pathogène dans les gènes *SOD1* ou *C9orf72*, avec des cohortes de plus en plus importantes dans le cadre de collaborations internationales. Elles ont pu démontrer la présence de lésions de nombreuses années avant l'apparition de symptômes cognitifs et/ou moteurs au niveau cérébral (Lee et al, 2016 ; Wen et al, 2019, Bertrand et al, 2019, Devocht et al, 2020 ; Leblanc et al, 2020) également médullaire (Querin et al, 2019).

Les études s'étaient jusqu'à très récemment restreintes aux caractéristiques radiologiques distinctives des formes autosomiques dominantes de SLA.

Un travail s'est intéressé aux corrélats radiologiques du polymorphisme dans le gène *UNC13A* qui est un facteur de susceptibilité à la SLA (Tan et al, 2020). Cette étude a pu montrer des anomalies distinctives dans ces formes associées au gène *UNC13A*. Dans le contexte des vastes études réalisées pour identifier des facteurs génétiques de sensibilité de la SLA, l'imagerie est donc susceptible de tenir une place importante en permettant d'identifier la nature et la distribution des lésions associées à un facteur de risque particulier.

Quelle est la place du diagnostic génétique moléculaire dans la SLA ?

Diagnostic génétique moléculaire confirmant le diagnostic de SLAF:

La génétique de la SLA est complexe en raison :

- d'une hétérogénéité génique
- d'une exhaustivité imparfaite de l'enquête familiale
- d'un oligogénisme, d'une pléiotropie et d'une pénétrance incomplète qui rendent souvent difficiles les demandes de conseils génétique.

Les données essentielles pour guider la démarche de recherche génétique chez le patient et sa famille sont l'âge de survenue des premiers symptômes, l'atteinte clinique initiale et sa progression, la présence d'une DLFT et d'autres affections neuro-dégénératives ou psychiatriques (Roggenbuck et al, 2017), le mode d'hérédité suspecté et aussi l'origine géographique. La réalisation d'un arbre généalogique avec la recherche la plus exhaustive possible des antécédents familiaux devra être systématique.

La réalisation d'un arbre généalogique avec la recherche la plus exhaustive possible des antécédents familiaux doit être systématique. Du fait de la complexité génétique précédemment évoquée, le recueil des antécédents familiaux doit si possible être minutieux. Une censure dans l'arbre généalogique ou une pénétrance génétique incomplète pourrait en effet masquer une forme familiale.

Les laboratoires hospitaliers associés à la Filière de soins maladies rares FILSLAN ont proposé un arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire de la SLA. Cet arbre a été validé en 2018 par l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM) (Annexe 1-2). L'approche retenue pour ce diagnostic moléculaire repose sur



l'argument d'une fréquence plus élevés de variants génétiques pathogènes dans certains gènes particuliers.

L'étude de la répétition G4C2 dans le gène C9orf72 et l'étude du gène SOD1 est donc effectuée en première intention chez tous les patients développant une SLAF familiale (SLAF définie par un autre cas de SLA ou de DLFT dans la famille) ou une SLA sporadique. Si cette première investigation s'avère négative chez les patients avec SLAF, la réalisation d'une étude par séquençage haut débit (NGS) d'un panel de gènes est indiquée (Annexe 1-4).

Les formes atypiques de SLA (présentations syndromiques, juvéniles, évolution inhabituellement rapide ou lente, tableau clinique incomplet) suivent quant à elle une approche de diagnostic moléculaire similaire à celle d'une SLAF.

Tout diagnostic moléculaire requiert le recueil d'un consentement éclairé auprès du patient ou de son tuteur.

Idéalement, le consentement n'indique que la pathologie à étudier, et si possible ne cite pas de gènes, ce qui risquerait de restreindre le laboratoire dans ses possibilités d'analyse.

Le médecin prescripteur remplit également et signe une attestation de consultation.

Les laboratoires hospitaliers associés à la Filière de soins maladies rares FILSLAN peuvent fournir au prescripteur un modèle de consentement et d'attestation de consultation.

Le diagnostic moléculaire est réalisé sur ADN génomique extrait à partir d'un prélèvement sanguin sur tube EDTA que le prescripteur adresse au laboratoire en charge de réaliser ce diagnostic. Le prélèvement est donc accompagné du consentement éclairé signé par le patient ou son tuteur, de l'attestation de consultation signée par le médecin, d'une fiche de renseignements cliniques, d'un arbre généalogique si possible, et d'un bon de commande si besoin.



## Diagnostic présymptomatique dans la SLAF

Qui peut en bénéficier ?

**Le diagnostic présymptomatique (DPS) s'adresse :**

**-à des sujets majeurs, asymptomatiques,  
-apparentés au 1<sup>e</sup> degré à un patient atteint d'une SLA pour lequel un variant pathogène a été identifié**

**-désireux de connaître leur statut concernant la mutation connue dans la famille**

(Annexe 1-5).

Le DPS doit être réalisé avec prudence au sein d'équipes spécialisées dans la SLA, à la demande expresse de la famille, en respectant les règles habituellement suivies en diagnostic pré-symptomatique (DPS, consultations avec un psychologue, délai de réflexion minimal, information claire sur l'intérêt et les limites du test).

La procédure de DPS fait intervenir une équipe pluridisciplinaire (Goizet et al, 2002), dont l'activité de DPS est déclarée auprès de l'agence de Biomédecine . Cette équipe regroupe classiquement un généticien, un neurologue, un psychologue ou psychiatre. Le sujet rencontre chacun des intervenants lors de consultations distinctes, si possible espacées les unes des autres d'au moins 15 jours.

Cette procédure est semblable à celle préconisée dans la maladie de Huntington (MH) qui partage plusieurs points communs avec la SLA: maladie neurodégénérative, héréditaire, de transmission autosomique dominante, incurable et pour laquelle il n'existe pas de bénéfice thérapeutique directe ou préventif à ce jour. Le DPS dans la maladie de Huntington s'effectue depuis de nombreuses années selon des recommandations internationales établies en 1990, en tenant compte d'aspects médicaux et éthiques, afin de préparer le sujet prélevé au résultat et afin de limiter les conséquences néfastes de ce dernier (Went, 1990).

La différence majeure qui existe entre la SLA et la MH est la pénétrance qui n'est pas toujours complète ce qui conduit à des situations dans lesquelles des individus porteurs d'un variant connu pathogène ne développeront jamais la SLA.

Cette démarche diagnostique suit des recommandations nationales (directives du décret 2000-570 du 23 juin 2000, fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (Annexe 1-3).

Le sujet asymptomatique s'engage dans la démarche de DPS de manière totalement volontaire et libre après avoir reçu l'information de l'existence d'une pathologie héréditaire génétiquement confirmée dans sa famille. Dans un premier temps, la pathologie (mode de transmission, signes cliniques, évolution, modalités de prise en charge) lui est expliquée. Il ne doit pas être jugé sur les motivations (le plus souvent : connaître son statut pour lui-même et/ou en vue d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal pour sa descendance) qui sous-tendent sa volonté de DPS.

Le prélèvement sanguin destiné à l'analyse génétique est ensuite effectué lors d'un rendez-vous dédié, après signature d'un **consentement éclairé**. Il est parfois proposé de différer ce prélèvement si l'équipe estime, au cours des différents entretiens, que le sujet aura des difficultés importantes à affronter le résultat. Il est nécessaire d'effectuer deux prélèvements distincts afin de limiter le risque d'erreur technique.

Le résultat est ensuite livré oralement au sujet, lors d'une consultation programmée. Quel que soit le résultat, un suivi adapté est proposé après le rendu. Il faut souligner la possibilité pour le sujet d'interrompre à tout moment la démarche sans se justifier, même lorsque les résultats sont disponibles.

#### Diagnostic génétique prénatal :

Un diagnostic moléculaire prénatal (DPN) dans le cadre de la SLA requiert une prise en charge par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Seul un CPDPN peut attester "qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic". Cette attestation permet, si la femme enceinte le décide, de réaliser une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG).

Un DPN ne peut être réalisé que si le(s) gène(s) et la (les) mutation(s) en cause dans la famille ont été identifiés (variant de classe 4 ou 5). Dans le cas d'une forme autosomique dominante ou liée à l'X de SLA, le DPN peut être réalisé que si l'un des deux parents est porteur, atteint ou non, de la mutation causale. Dans le cas d'une forme récessive liée à l'X, le DPN ne peut être effectué que si la mère est porteuse de la mutation

causale. Le sexe fœtal est alors déterminé sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Si le fœtus est de sexe féminin, il n'y a pas d'indication au DPN. Si le fœtus est de sexe masculin, le DPN peut être réalisé. Dans le cas d'une forme récessive liée à un autosome, le DPN peut être réalisé uniquement si chacun des deux parents est porteur d'un variant pathogène causale (Annexe 1-6).

Cette analyse doit respecter une procédure lourde qui est réalisée dans certains centres de biologie moléculaire ayant une certification pour cette recherche

## Quelles sont les perspectives thérapeutiques dans les formes familiales de SLA ?

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la perte motoneuronale dans les formes familiales de SLA varient en fonction des gènes mutés. Toutefois deux conséquences générales à l'échelle cellulaire peuvent être observées : la perte de fonction de la protéine mutée d'une part, et/ou un gain de fonction toxique de cette même protéine d'autre part. L'objectif thérapeutique global est donc à la fois de rétablir la fonction physiologique de la protéine mutée, et de limiter sa cytotoxicité en luttant en particulier contre son accumulation au sein du cytoplasme des cellules sous forme d'inclusions protéiques. Actuellement, les traitements à l'étude se concentrent principalement sur le second objectif avec deux approches. La première, basée sur l'interférence par ARN, permet d'éteindre l'expression du gène muté au sein des neurones cibles. La seconde, utilisant les propriétés des anticorps, cible les protéines pathogènes et les agrégats intra-cytoplasmiques afin de limiter leur cytotoxicité et favoriser leur dégradation.

### Interférence par ARN :

Les ARN interférents (ARNi) sont de courtes séquences d'acides nucléiques simple ou double brin (miARN, siARN ou oligonucléotides anti-sens) permettant de diminuer la traduction des ARN messagers (ARNm) en protéines par interaction directe avec ces derniers. La conséquence à l'échelle cellulaire est donc l'inhibition spécifique de l'expression d'un gène.

L'administration de ces ARN interférents aux neurones peut être directe, par injection intrathécale des ARNi couplés à des ligands bioactifs ou des nanoparticules augmentant leur biodisponibilité. Dans ce cas il est nécessaire de réaliser les injections répétées, ce qui permet de limiter les effets secondaires et d'adapter les posologies mais impose la contrainte d'administrations régulières. Il est également possible d'utiliser des vecteurs viraux (virus adéno-associé (AAV) ou lentivirus porteur de transgènes codant pour les ARNi) qui vont, suite à une injection intraveineuse ou intrathécale unique, inscrire durablement l'expression de ces ARNi au sein des cellules cibles. Cette approche a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule injection, mais ne permet pas d'adapter l'expression du transgène une fois administré, en particulier en cas d'effet indésirable (Figure A).

Dans le cadre des formes familiales de SLA, l'interférence par ARN est particulièrement intéressante pour les gènes *C9orf72* et *SOD1* pour lesquels la diminution d'expression du gène n'entraîne pas de toxicité cellulaire. L'interférence permet ainsi une diminution de la production de la protéine mutée pathogène sans que la perte de fonction en résultant n'ait de conséquence majeure. A l'inverse, les protéines TDP-43 et FUS ayant un rôle central dans le métabolisme cellulaire, l'extinction de l'expression de *TARDBP* et *FUS* par interférence entraîne une telle souffrance cellulaire que cette approche n'est pas envisageable pour ces gènes.

Les premiers travaux portant sur l'interférence par ARN dans la SLA remontent à 2005 (Miller et al, 2005 ; Ralph et al, 2005 ; Raoul et al, 2005 ; Smith et al, 2006). La grande majorité des études a porté sur la modulation d'expression du gène *SOD1*, longtemps le mieux connu, permettant de réduire la pathogénicité de la protéine mutée chez différents modèles cellulaires et animaux.

En 2013, un premier essai clinique de phase I étudiant l'injection intrathécale d'oligonucléotides anti-sens (OA) ciblant les transcrits de *SOD1* a permis de démontrer la faisabilité et l'innocuité d'une telle approche chez 32 patients atteints de SLA familiale liée à une mutation *SOD1* (Miller et al, 2013). Plus récemment, un essai clinique randomisé multicentrique de phase I/II incluant 50 patients porteurs de mutations du gène *SOD1* a permis d'observer chez les patients traités par injections intrathécales répétées d'OA (Tofersen<sup>®</sup>) ciblant les transcrits du gène une innocuité et une bonne tolérance du traitement (objectif principal de l'étude), mais également une baisse significative de la concentration de la protéine *SOD1* dans le liquide céphalo-spinal (LCS) ainsi qu'un ralentissement de la progression de la maladie (Miller et al, 2020). L'étude de phase III a montré des résultats encourageants. Utilisant une autre approche, deux patients ont été traités par injection intrathécale unique d'un virus adéno-associé (AAV) codant pour un miARN ciblant les transcrits du gène *SOD1*. Une bonne tolérance du traitement a pu être observée chez les deux patients (objectif principal de l'étude également), ainsi qu'une diminution de la charge lésionnelle post-mortem chez l'un des patients (Mueller et al, 2020).

Des travaux précliniques portant sur l'administration intrathécale d'OA ciblant les expansions d'ARNm du gène *C9orf72* ont également été menés chez des souris

transgéniques, permettant une réduction des marqueurs biologiques et histologiques de pathogénicité et un ralentissement de l'atteinte clinique chez les souris traitées (Jiang et al., 2016). Sur la base de ces résultats, un essai clinique de phase I est actuellement en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626012>).

Compte-tenu de la toxicité observée in vitro et in vivo lors de l'inhibition de l'expression des gènes *TARDBP* et *FUS*, aucune étude n'est pour le moment menée sur l'utilisation d'ARN interférents ciblant l'expression de ces gènes.

### Immunothérapie :

Dans le champ de la recherche sur les formes familiales de SLA, l'approche par immunothérapie repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre les protéines mutées pathogènes au sein du système nerveux central, en particulier leur fraction mal conformée et/ou agrégée afin d'en diminuer la toxicité et favoriser leur dégradation.

Deux types d'anticorps sont principalement employés : les immunoglobulines G (IgG) composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, et les fragments monocaténaires recombinants (scFv) constitués de deux régions variables de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines connectées par un peptide de liaison. Les scFv sont plus petits, simples à générer par lignées d'hybridomes ou à administrer par transgénèse (alors appelés intrabodies), mais leur demi-vie est plus courte et ils ne peuvent interagir avec les récepteurs aux fragments Fc (FcR) des neurones et phagocytes pour leur internalisation et/ou dégradation.

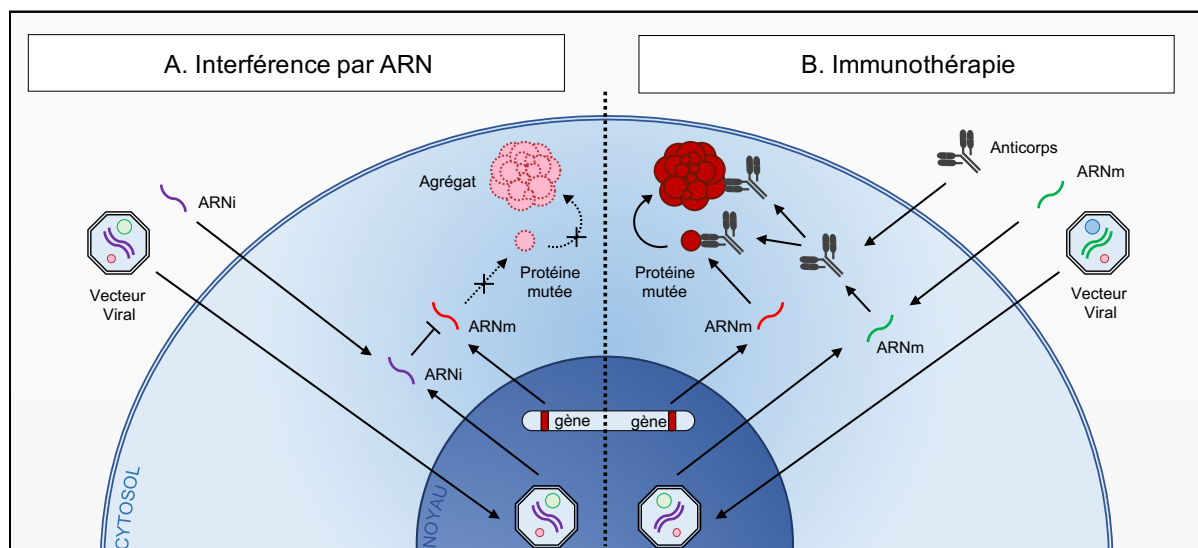
Afin de s'assurer de l'efficacité d'une immunothérapie, l'anticorps généré doit cibler un épitope pathogène accessible au sein de cellules en souffrance, avec une forte affinité, une grande spécificité et une faible immunogénicité (développement d'une immunité dirigée contre l'immunothérapie). En effet, l'interaction d'un anticorps peu spécifique avec des protéines de maintenance physiologiques sera à l'origine d'effets secondaires ; à l'inverse, un anticorps fortement immunogène ayant un accès restreint à son épitope aura peu d'effets thérapeutiques.

Si l'immunisation "active" par vaccination a été la première stratégie d'administration à être testée, la survenue d'effets indésirables graves et non réversibles lors des premiers essais cliniques dans le cadre de la recherche sur la maladie

d'Alzheimer a depuis mené à la prudence quant à son utilisation (Gilman et al., 2015). Des stratégies d'immunisation dites "passives", reposant sur l'expression transgénique d'anticorps ou leur administration directe, ont donc été développées par la suite. De même que pour l'interférence par ARN, les approches par injections intrathécales directes (ARNm ou anticorps) permettent un meilleur contrôle de l'administration du traitement, au prix d'une répétition des injections. L'infection par vecteur viral (AAV ou lentivirus porteur de transgènes codant pour les anticorps) ne nécessite qu'une seule injection, mais il est impossible de contrôler l'expression du transgène en cas de survenue d'effet indésirable (Figure 1).

Dans la mesure où l'immunothérapie ne limite pas l'expression d'un gène mais se cantonne au ciblage des protéines pathogènes, elle peut être utilisée pour l'ensemble des gènes pour lesquels il existe un gain de fonction toxique et la formation d'agrégats protéiques dans la SLA. A ce jour, les stratégies thérapeutiques par immunothérapie ont principalement été étudiées sur modèles murins transgéniques exprimant un gène *SOD1* muté, en ciblant la forme mutée ou mal conformée de la protéine SOD1 (Urushitani et al, 2007 ; Gros louis et al, 2010 ; Patel et al. 2013 ; Maier et al, 2018 ; Dong et al, 2018). Les traitements ont dans l'ensemble permis d'observer un ralentissement de la progression de la maladie et une diminution de l'atteinte histopathologique chez les souris traitées. Plus récemment, des essais d'immunothérapie passive et active ont été conduits chez des modèles murins transgéniques porteurs de mutations dans les gènes *C9orf72* et *TARDPB* avec un effet similaire observé tant sur le plan clinique que celui de la charge lésionnelle chez les souris traitées (Pozzi et al, 2019 ; Zhou et al, 2019). Il n'existe à notre connaissance aucune étude clinique portant sur l'utilisation d'anticorps ciblant la protéine FUS à ce jour.

Figure 1: Pistes thérapeutiques dans les formes familiales de SLA : interférence par ARN (A) et immunothérapie (B).



Abréviations : ARNi = ARN interférent. ARNm = ARN messager.

### Perspectives en pratique clinique

Compte tenu du développement de thérapeutiques ciblées pour les formes familiales de SLA ces dernières années, l'établissement d'un diagnostic moléculaire chez tous les patients atteints de SLA, de présentation familiale ou non, est appelé à se généraliser afin de proposer un traitement aux patients lorsque cela est possible. Dans ce contexte, depuis le début de l'année 2020 la filière nationale organise la systématisation des analyses moléculaires pour rechercher des variants pathogènes dans les gènes les plus fréquemment atteints dans la SLA chez tous les patients qui en expriment le souhait.



## Références Bibliographiques :

- Al-Chalabi A, Enayat ZE, Bakker MC, Sham PC, Ball DM, Shaw CE, et al. Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with bulbar-onset motor neuron disease. *Lancet* 1996;347:159–160.
- Al Chalabi A, Lewis C. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial diseases. *Hum Hered* 2011;71:281-288.
- Alsultan AA, Waller R, Heath PR, Kirby J. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2016; 6: 49-64.
- Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain* 1996;119:1153-1172.
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351:602-611.
- Balendra R, Isaacs AM. *C9orf72*-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14:544-558.
- Bali T, Self W, Liu J, Siddique T, Wang LH, Bird T, et al. Defining *SOD1* ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;88: 99-105.
- Beck J, Poulter M, Hensman D, Rohrer JD, Mahoney CJ, Adamson G, et al. Large *C9orf72* hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *Am J Hum Genet* 2013;92, 345–353.
- Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, *SOD* and peroxynitrite. *Nature* 1993;364:584.
- Bede P, Querin G, Pradat PF. The changing landscape of motor neuron disease imaging: the transition from descriptive studies to precision clinical tools. *Curr Opin Neurol* 2018;31:431-438.
- Bede P, Bokde AL, Byrne S, et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the *C9orf72* genotype. *Neurology* 2013;81:361-369.
- Benatar M, Stanislaw C, Reyes E, Hussain S, Cooley A, Fernandez MC, et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: Experience and recommendations. *Neurology*. 2016;86:2295-302.
- Bertrand A, Wen J, Rinaldi D, Houot M, Sayah S, Camuzat A, et al. Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic *C9orf72* Carriers Younger Than 40 Years [published correction appears in *JAMA Neurol* 2019 May 13] *JAMA Neurol*. 2018;75:236-245.
- Blain CR, Brunton S, Williams VC, et al. Differential corticospinal tract degeneration in homozygous 'D90A' *SOD-1* ALS and sporadic ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:843-849.
- Blair IP, Williams KL, Warraich ST, Durnall JC, Thoeng AD, Manavis J, et al. *FUS* mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:639-645.
- Bourinaris T, Houlden H. *C9orf72* and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:575-585.
- Boylan K. Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33:807-830.
- Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377:162-172.

Byrne S, Elamin M, Bede P, Hardiman O. Absence of consensus in diagnostic criteria for familial neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:365-367.

Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a *C9orf72* repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:232-240.

Carew JD, Nair G, Andersen PM, Wu, J, Gronka S, Hu, X, et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS. *Neurology* 2011;77:1370-1375.

Chio A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology* 2020; 94: e802-e810.

Chiò A, Borghero G, Restagno G, Mora G, Drepper C, Traynor BJ, et al. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of *C9ORF72*. *Brain* 2012;135, 784–793.

Chow CY, Landers JE, Bergren SK, Sapp PC, Grant AE, Jones JM, et al. Deleterious variants of *FIG4*, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009;84:85-88.

Dong QX, Zhu J, Liu SY, Yu XL, Liu RT. An oligomer-specific antibody improved motor function and attenuated neuropathology in the *SOD1-G93A* transgenic mouse model of ALS. *Int Immunopharmacol* 2018 Dec;65:413-421.

Conte A, Lattante S, Luigetti M, Del Grande A, Romano A, Marcaccio A, et al. Classification of familial amyotrophic lateral sclerosis by family history: effects on frequency of genes mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1201-1203.

Conte A, Lattante S, Zollino M, Marangi G, Luigetti M, Del Grande A, et al. P525L *FUS* mutation is consistently associated with a severe form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 73-75.

Cooper-Knock J, Hewitt C, Highley JR, Brockington A, Milano A, Man S, et al. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in *C9ORF72*. *Brain* 2012; 135, 751–764.

Corcia P, Camu W, Praline J, Gordon PH, Vourch P, Andres C. The importance of the *SMN* genes in the genetics of sporadic ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2009 ;10:436-440.

Corcia P, Valdmanis P, Millecamps S, Lionnet C, Blasco H, Mouzat K, et al. Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with *TARDBP* gene mutations. *Neurology* 2012; 78: 1519-1526.

Corcia P, Danel V, Lacour A, Beltran S, Andres C, Couratier P, et al. A novel mutation of the C-terminal amino acid of *FUS* (Y526C) strengthens *FUS* gene as the most frequent genetic factor in aggressive juvenile ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal degeneration* 2017;18:298-301.

Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 37-45.

Cudkovicz, ME, McKenna-Yasek D, Chen RC, Hedley-Whyte T, Brown RH. Limited Corticospinal Tract Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis Subjects with the A4V Mutation in the Superoxide Dismutase Gene. *Ann Neurol* 1998;43:703-710

Daoud H, Valdmanis PN, Kabashi E, Dion P, Dupré N, Camu W, et al. Contribution of *TARDBP* mutations to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2009;46:112-114.

de Belleruche J, Orrell R, King A. Familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease (FALS): a review of current developments. *J Med Genet* 1995;32: 841-847.

DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72, 245–256.

De Vocht J, Blommaert J, Devrome M, Radwan A, Donatienne Van Weehaeghe D, De Schaepdryver M, et al. Use of Multimodal Imaging and Clinical Biomarkers in Presymptomatic Carriers of *C9orf72* Repeat Expansion. *JAMA Neurol* 2020;77:1-10.

Diekstra FP, van Vught PWJ, van Rheenen W, Koppers M, Pasterkamp RJ, van Es MA, et al. UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:630.e3-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.029.

Fang YS, Tsai KJ, Chang YJ, Kao P, Woods R, Kuo PH, et al Full-length TDP-43 forms toxic amyloid oligomers that are present in frontotemporal lobar dementia-TDP patients. *Nat Commun* 2014;5:4824.

Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat* 2005;26:63-68.

Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci* 2015;18:631-636.

Furukawa Y, Kaneko K, Watanabe S, Yamanaka K, Nukina N. A seeding reaction recapitulates intracellular formation of Sarkosyl-insoluble transactivation response element (TAR) DNA-binding protein-43 inclusions. *J Biol Chem* 2011;286:18664-18672.

Gagliardi D, Costamagna G, Taiana M, Andreoli L, Biella F, Bersani M, et al. Insights into disease mechanisms and potential therapeutics for *C9orf72*-related amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia. *Ageing Res Rev* 2020;64:101172.

Gijssels I, Van Mossevelde S, van der Zee J, Sieben A, Engelborghs S, De Bleeker J, et al. The *C9orf72* repeat size correlates with onset age of disease, DNA methylation and transcriptional downregulation of the promoter. *Mol Psychiatry* 2016;21, 1112–1124.

Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, et al. Clinical effects of A-beta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553-1562.

Goizet C, Lesca G, Dürr A, et French Group for Presymptomatic Testing in Neurogenetic Disorders. “ Presymptomatic Testing in Huntington’s Disease and Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias ”. *Neurology* 2002; 59:1330-36.

Gros-Louis F, Soucy G, Larivière R, Julien JP. Intracerebroventricular infusion of monoclonal antibody or its derived Fab fragment against misfolded forms of SOD1 mutant delays mortality in a mouse model of ALS. *J Neurochem* 2010;113:1188-1199.

Guo W, Chen Y, Zhou X, Kar A, Ray P, Chen X, et al. An ALS-associated mutation affecting TDP-43 enhances protein aggregation, fibril formation and neurotoxicity. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18:822-830.

Hand CK, Mayeux-Portas V, Khoris J, Briolotti V, Clavelou P, Camu W, et al. Compound heterozygous D90A and D96N SOD1 mutations in a recessive ALS family. *Ann Neurol* 2001; 49: 267-271.

Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17085.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, et al. Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. *Brain*. 2013;136:1371-1382.

International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994;31:555-559.

Jiang J, Zhu Q, Gendron TF, Saberi S, McAlonis-Downes M, Seelman A, et al. Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron* 2016;90:535-550.

Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Vande Velde C, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008;40:572-574.

Kirby J, Goodall EF, Smith W, Highley JR, Masanzu R, Hartley JA, et al. Broad clinical phenotypes associated with TAR-DNA binding protein (TARDBP) mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2010;11:217-225.

Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* 2008;63:535-538.

Kraemer BC, Schuck T, Wheeler JM, Robinson LC, Trojanowski JQ, Lee VM, et al. Loss of murine TDP-43 disrupts motor function and plays an essential role in embryogenesis. *Acta Neuropathol* 2010;119:409-419.

Kwiatkowski TJ, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208.

McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, et al. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nat Commun* 2017 Mar 21;8:14774.

Maier M, Welt T, Wirth F, Montrasio F, Preisig D, McAfoose J, et al. A human-derived antibody targets misfolded SOD1 and ameliorates motor symptoms in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(470):eaah3924.

Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11, 323–330.

Marin B, Boumediene F, Logroschino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 57-74.

Marin B, Fontana A, Arcuti S, Copetti M, Boumediene F, Couratier P, et al. Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 621-634.

Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol* 2014; 21: 1292-1300.

Menke RA, Proudfoot M, Wu J, Andersen PM, Talbot K, Benatar M, et al. Increased functional connectivity common to symptomatic amyotrophic lateral sclerosis and those at genetic risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:580-588.

Millecamps S, Salachas F, Cazeneuve C, Gordon P, Bricka B, Camuzat A, et al. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2010;47:554-560.

Miller T, Cudkovicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Buccelli RC, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383:109-119.

Miller T, Cudkowicz M, Shaw P, Andersen P, Attasi N, Bucelli R, et al. Phase 1-2 trial of antisense oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020;383:109-119.

Miller TM, Kaspar BK, Kops GJ, Yamanaka K, Christian LJ, Gage FH, et al. Virus-delivered small RNA silencing sustains strength in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005;57:773-776.

Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, Andres PL, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013;12:435-442.

Morgan S, Shatunov A, Sproviero W, Jones AR, Shoai M, Hughes D, et al. A comprehensive analysis of rare genetic variation in amyotrophic lateral sclerosis in the UK. *Brain* 2017; 140: 1611-1618.

Mueller C, Berry J, McKenna-Yasek D, Gernoux G, Owegi M, Pothier L, et al. SOD1 suppression with adeno-associated virus and miRNA in familial ALS. *N Eng J Med* 2020;383:151-158.

Müller HP, Del Tredici K, Lulé D, Müller K, Weishaupt JH, Ludolph AC, et al. In vivo histopathological staging in C9orf72-associated ALS: A tract of interest DTI study. *Neuroimage Clin* 2020;27:102298.

Murphy NA, Arthur KC, Tienari PJ, Houlden H, Chio A, Traynor BJ. Age-related penetrance of the C9orf72 repeat expansion. *Sci Rep* 2017; 7: 2116.

Naumann M, Peikert K, Günther R, van der Kooij AJ, Aronica E, Hübers A, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2384-94.

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006 6;314:130-133.

Ng MC, Ho JT, Ho SL, Lee R, Li G, Cheng TS, et al. Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:8-13.

Nguyen L, Montrasio F, Pattamatta A, Tusi SK, Bardhi O, Meyer KD, et al. Antibody Therapy Targeting RAN Proteins Rescues C9 ALS/FTD Phenotypes in C9orf72 Mouse Model. *Neuron* 2020;105:645-662.

Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, Faghri F, Chia R, et al. Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron* 2018;97:1268-1283.

Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, et al. Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* 2013;4:124-134.

Pamphlett R, Luquin N, McLean C, Jew SK, Adams L. TDP-43 neuropathology is similar in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with or without TDP-43 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:222-225.

Pang SY, Hsu JS, Teo KC, Li Y, Kung MHW, Cheah KSE, et al. Burden of rare variants in ALS genes influences survival in familial and sporadic ALS. *Neurobiol Aging* 2017; 58: 238 e9-238 e15.

Patel P, Kriz J, Gravel M, Soucy G, Bareil C, Gravel C, et al. Adeno-associated virus-mediated delivery of a recombinant single-chain antibody against misfolded superoxide dismutase for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Ther* 2014;22:498-510.



Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, Huelga SC, Moran J, Liang TY, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci* 2011;14:459-468.

Pozzi S, Thammisetty SS, Codron P, Rahimian R, Plourde KV, Soucy G, et al. Virus-mediated delivery of antibody targeting TAR DNA-binding protein-43 mitigates associated neuropathology. *J Clin Invest*. 2019;129:1581-1595.

Querin G, Bede P, El Mendili MM, Li M, Péligrini-Issac M, Rinaldi D, et al. Presymptomatic spinal cord pathology in C9orf72 mutation carriers: A longitudinal neuroimaging study. *Ann Neurol* 2019;86:158-167.

Rademakers R, Stewart H, DeJesus-Hernandez M, Krieger C, Graff-Radford N, Fabros M, et al. FUS gene mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2010;42:170-176.

Ralph GS, Radcliffe PA, Day DM, Carthy JM, Leroux MA, Lee DC, et al. Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nat Med* 2005;11:429-433.

Raoul C, Abbas-Terki T, Bensadoun JC, Guillot S, Haase G, Szulc J, et al. Lentiviral-mediated silencing of *SOD1* through RNA interference retards disease onset and progression in a mouse model of ALS. *Nat Med*.2005 11:423-428.

Rayaprolu S, Fujioka S, Traynor S, Soto-Ortolaza AI, Petrucelli L, Dickson DW, et al. *TARDBP* mutations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:312-5.

Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014; 17: 17-23.

Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72, 257–268.

Roggenbuck J, Quick A, Kolb S. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med* 2017;19:267-274

Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362: 59-62.

Rutherford NJ, Zhang YJ, Baker M, Gass JM, Finch NA, Xu YF, et al. Novel mutations in *TARDBP* (TDP-43) in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genet*. 2008 Sep 19;4(9):e1000193.

Siddique T, Pericak-Vance MA, Caliendo J, Hong ST, Hung WY, Kaplan J, et al. Lack of association between apolipoprotein E genotype and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 1998;1:213–216.

Silverman HE, Goldman JS, Huey E. Links Between the C9orf72 Repeat Expansion and Psychiatric Symptoms. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 26;19(12):93.

Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Hung G, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2006;116:2290-2296.

Snowden JS, Harris J, Richardson A, Rollinson S, Thompson JC, Neary D, et al. Frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis: a clinical comparison of patients with and without repeat expansions in *C9orf72*. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 172-176.

Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672.

Stanton BR, Shinhmar D, Turner MR, Williams V, Blain C, Giampetro V, et al. Diffusion tensor imaging in sporadic and familial (D90A SOD1) forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:109-115.

Su MY, Fromm SA, Zoncu R, Hurley JH. Structure of the C9orf72 ARF GAP complex that is haploinsufficient in ALS and FTD. *Nature*. 2020;585:251-255.

Tan HHG, Westeneng HJ, van der Burgh HK, van Es MA, Bakker LA, van Veenhuijzen K, et al. The Distinct Traits of the UNC13A Polymorphism in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020

Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, Briese M, Cereda M, Kayikci M, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat Neurosci* 2011;14:452-458.

Turner MR, Osei-Lah AD, Hammers A, Hammers A, Al-Chalabi A, Shaw CE, et al. Abnormal cortical excitability in sporadic but not homozygous D90A SOD1 ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1279-1285.

Urushitani M, Ezzi SA, Julien JP. Therapeutic effects of immunization with mutant superoxide dismutase in mice models of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:2495-1042500

Valdmanis P, Rouleau GA. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008;82:365-367.

Valdmanis PN, Belzil VV, Lee J, Dion PA, St-Onge J, Hince P, et al. A mutation that creates a pseudoexon in SOD1 causes familial ALS. *Ann Hum Genet* 2009;73:652-657.

van Blitterswijk M, van Es MA, Hennekam EA, Dooijes D, van Rheenen W, Medic J, et al. Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3776-3784.

Van Damme P, Veldink JH, van Blitterswijk M, Corveleyn A, van Vught PWJ, Thijs V, et al. Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* 2011;76:2066-2072.

Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, et al. *TARDBP* mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 2008;7:409-416.

van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2017; 390: 2084-2098.

Van Hoecke A, Schoonaert L, Lemmens R, Timmers M, Staats KA, Laird AS, et al. *EPHA4* is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans. *Nat Med* 2012;18:1418-1422..

Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, et al. Mutations in *FUS*, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323:1208-1211.

Went L. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. International Huntington Association. World Federation of Neurology. *J Med Genet* 1990;27:34-38.

Westeneng HJ, Walhout R, Straathof M, Schmidt R, Hendrikse J, Veldink JH, et al. Widespread structural brain involvement in ALS is not limited to the *C9orf72* repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1354-1360.

Woollacott IOC, Mead S. The C9ORF72 expansion mutation: gene structure, phenotypic and diagnostic issues. *Acta Neuropathol* 2014;127:319–332.

Wu LS, Cheng WC, Shen CK. Targeted depletion of TDP-43 expression in the spinal cord motor neurons leads to the development of amyotrophic lateral sclerosis-like phenotypes in mice. *J Biol Chem* 2012;287:27335-27344.

Xiao S, Sanelli T, Dib S, Sheps D, Findlater J, Bilbao J, et al. RNA targets of TDP-43 identified by UV-CLIP are deregulated in ALS. *Mol Cell Neurosci* 2011;47:167-180.

Yan J, Deng H-X, Siddique N, Fecto F, Chen W, Yang Y, et al. Frameshift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology* 2010;75:807-814.

Yang C, Wang H, Qiao T, Yang B, Aliaga L, Qiu L, et al. Partial loss of TDP-43 function causes phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E1121-1129.

Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:538-542.

Zhang YJ, Xu YF, Cook C, Gendron TF, Roettges P, Link CD, et al. Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:7607-7612.

Zhou Q, Mareljic N, Michaelsen M, Parhizkar S, Heindl S, Nuscher B, et al. Active poly-GA vaccination prevents microglia activation and motor deficits in a C9orf72 mouse model. *EMBO Mol Med*. 2020;12:e10919.

Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88: 540-549.



Annexes A:

## Annexe 1-1: Principaux gènes et loci impliqués dans la Sclérose Latérale Amyotrophique

SLAF	ABREV.	GENE	LOCUS	TRANSMISSION	CLINIQUE	HOT SPOTS
ALS1	<i>SOD1</i>	SUPEROXIDE DISMUTASE 1	21Q22.1	AD, AR	SLAF	>185 MUTATIONS: A4V, D90A, G93C, I113T
ALS2	<i>ALS2</i>	ALSIN	2Q33	AR	SLAJ	RARE MUTATIONS
ALS3			18Q21	AD	SLAF	
ALS4	<i>SETX</i>	SENATAXINE	9Q34	AD	SLAJ	PRINCIPALES MUTATIONS: L389S, R2136H, T3I
ALS5	<i>SPG11</i>	SPATACSIN	15Q15-21.1	AR	SLAJ	MULTIPLES HOTSPOTS
ALS6	<i>FUS/TLS</i>	FUSION, DERIVED FROM 12 TO 16 TRANSLOCATION, MALIGNANT LIPOSARCOMA	16Q12	AD, AR	SLAF, SLA JUVÉNILES, SLA-DFT	R521C
ALS7			20P13	AD	SLAF	
ALS8	<i>VAPB</i>	VESICLE-ASSOCIATED MEMBRANE PROTEIN B	20Q13.33	AD	SLAF	P56S
ALS9	<i>ANG</i>	ANGIOGENIN	14Q11	AD	SLAF	K17I, K17E
ALS10	<i>TARDBP</i>	TAR DNA-BINDING PROTEIN 43	1P36.22	AD	SLAF, SLA-DFT	A315, G348C, A382T
ALS11	<i>FIG4</i>	FIG4PHOSPHOINOSITIDE 5-PHOSPHATASE	6Q21	AD	SLAF	RARES
ALS12	<i>OPTN</i>	OPTINEURIN	10P15	AD, AR	SLAF	CODONS 398, 478
ALS13	<i>ATXN2</i>	ATAXIN-2	12Q24	AD	SLAF	29-33 REPETITIONS CAG
ALS14	<i>VCP</i>	VALOSIN-CONTAINING PROTEIN	9P13	AD	SLAF, IBMPFD	CODONS 151, 155, 159, 191, 592
ALS15	<i>UBQLN2</i>	UBIQUILIN 2	XP11	LIE A L'X	SLAF	P497H, P497S, P506T, P509S, P525S
ALS16	<i>SIGMAR1</i>	SIGMA-1 RECEPTOR	9P13.3	AR	SLAF	CODON 102
ALS17	<i>CHMP2B</i>	CHARGED MULTIVESICULAR BODY PROTEIN 2B	3P11	AD	SLAF	CODONS 29, 104, 206
ALS18	<i>PFN1</i>	PROFILIN 1	17P13	AD	SLAF	RARES MUTATIONS
ALS19	<i>ERBB4</i>	CHORION PROTEIN GENE ERB.4	2Q34	AD	SLAF	CODONS 927, 1275
ALS20	<i>HNRNPA1</i>	HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN A1	12Q13	AD	SLAF	RARES MUTATIONS
ALS21	<i>MATR3</i>	MATRIN 3	5Q31	AD	SLAF	CODONS 622, 154, 85
ALS22	<i>TUBA4A</i>	TUBULIN ALPHA-4A	2Q35	AD	SLA-DFT	RARES MUTATIONS
ALS	<i>DAO</i>	D-AMINO ACID OXIDASE	12Q24	AD	SLAF	RARES MUTATIONS
ALS	<i>GLE1</i>	GLE1, RNA EXPORT MEDIATOR	9Q34	AR	SLAF	RARES MUTATIONS

<b>ALS</b>	<i>SS18L1</i>	SYNOVIAL SARCOMA TRANSLOCATION GENE ON CHROMOSOME 18-LIKE 1	20Q13		SLAF	RARES MUTATIONS
<b>ALS</b>	<i>CCNF</i>	CYCLIN F	16P13.3		SLA-DFT	
<b>ALS</b>	<i>NEK1</i>	NIMA RELATED KINASE 1	4Q33	AD	SLAF	PERTE DE FONCTION ET R261H

Annexe 1-2 : Liste des gènes analysés par les trois Laboratoires Hospitaliers affiliés à la Filière de soins maladies rares FILSLAN par technique de séquençage haut débit.

<b><i>Pathologie</i></b>	<b><i>Gènes</i></b>	<b><i>Transmission</i></b>	<b><i>OMIM</i></b>
SLA	<i>ALS2</i>	AR	205100
SLA	<i>ANG</i>	AD	611895
SLA/DFT	<i>CHMP2B</i>	AD	600795
SLA/DFT	<i>DCTN1</i>	AD	105400
SLA	<i>FIG4</i>	AD	612577
SLA/DFT	<i>FUS</i>	AD	608030
SLA	<i>OPTN</i>	AR	613435
SLA	<i>SETX</i>	AD	602433
SLA/DFT	<i>SOD1</i>	AD	105400
SLA/DFT	<i>SQSTM1</i>	AD	616437
SLA/DFT	<i>TARDBP</i>	AD	612069
SLA/DFT	<i>TBK1</i>	AD	616439
SLA/DFT	<i>UBQLN2</i>	XLD	300857
SLA	<i>VAPB</i>	AD	608627
SLA/DFT	<i>VCP</i>	AD	613954

AD : Autosomique dominant, AR : Autosomique récessif,

XLD : Récessif lié au chromosome X.

Annexe 1-3: Modèle de Lettre (Arrêté du 20 JUIN 2013) :

Coordonnées du médecin

Référence du courrier.

Madame, Monsieur,

En ma qualité de médecin, j'ai été amené(e) à prendre en charge un membre de votre famille. Les examens effectués sur cette personne ont mis en évidence une anomalie génétique qui peut faire l'objet de mesures de prévention ou de soins. Appartenant à la même famille, il est possible que vous soyez également concerné(e) par cette anomalie de façon directe ou indirecte.

Cela ne signifie, ni que vous êtes vous-même porteur de cette anomalie ni, si tel était le cas, que vous êtes ou serez atteint d'une maladie.

Tenu au respect de la loi, je ne peux vous révéler ni l'identité de cette personne ni l'anomalie génétique concernée.

En revanche, il est de mon devoir de vous inviter à consulter un médecin généticien qui sera à même de vous donner plus de précisions et de vous proposer les examens qu'il jugera utiles. Ce médecin pourra prendre contact avec moi pour obtenir plus d'informations (1).

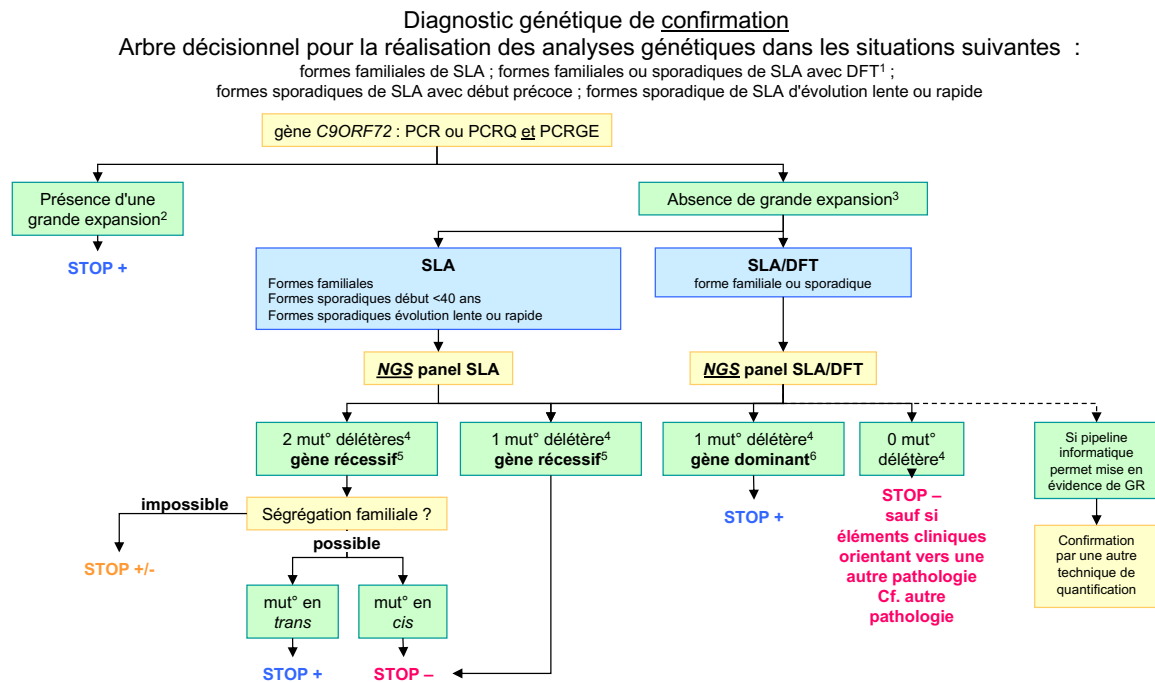
A titre indicatif, je vous transmets les coordonnées des consultations de génétique les plus proches de votre domicile. Vous pouvez également consulter un autre médecin de votre choix.

Je comprends que ce courrier puisse vous surprendre. D'autres membres de votre famille ont probablement reçu le même courrier. Certains en parleront et d'autres préféreront se taire. Il est souhaitable de respecter les choix de chacun. Vous pourrez évoquer également ces aspects avec le médecin généticien que vous consulterez. Bien entendu, vous restez totalement libre de donner suite ou non à ce courrier.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

*(1) En me contactant, ce médecin devra mentionner la référence figurant en entête de la présente lettre.*

## Annexe 1-4 : Algorithme génétique pour la confirmation diagnostique d'une SLA familiale



**Légende**      Etude moléculaire      Résultat      Eléments cliniques

1 : présence des deux phénotypes chez le même individu ou dans la famille

2 : > 30 hexanucléotides GGGGCC

3 : nb de GGGGCC <20 : allèle normal ; ≥ 20 et ≤ 30 : allèle de signification inconnue

4 : variant de classe 4 (probablement pathogène) ou de classe 5 (certainement pathogène)

5 : gène associé à une transmission récessive du phénotype

6 : gène associé à une transmission dominante du phénotype

PCRQ : Taille de fragment en PCR quantitative

PCRGE : PCR grande expansion

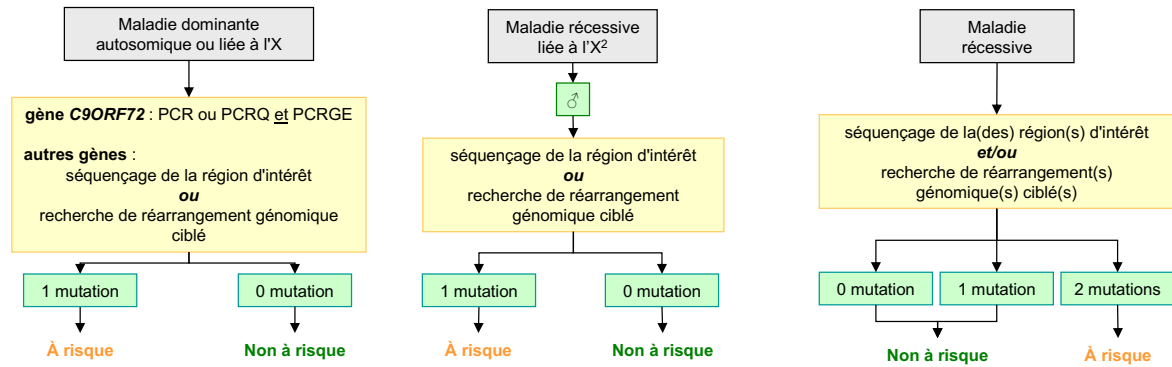
**STOP +** : confirmation moléculaire du diagnostic clinique

**STOP +/-** : doute sur confirmation moléculaire du diagnostic clinique

**STOP -** : pas de confirmation moléculaire du diagnostic clinique  
(conclusion ne portant que sur les gènes étudiés)

## Annexe 1-5 : Algorithme génétique pour le diagnostic pré symptomatique :

Diagnostic présymptomatique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)  
ou de la sclérose latérale amyotrophique avec dégénérescence lobaire fronto-temporale (SLA/DFT)<sup>1</sup>  
Arbre décisionnel pour la réalisation des analyses génétiques



**Légende**     Etude moléculaire     Résultat

<sup>1</sup> : présence des deux phénotypes chez le même individu ou dans la famille  
<sup>2</sup> : le diagnostic de conductrice n'est pas un diagnostic présymptomatique  
PCRQ : Taille de fragment en PCR quantitative  
PCRGE : PCR grande expansion

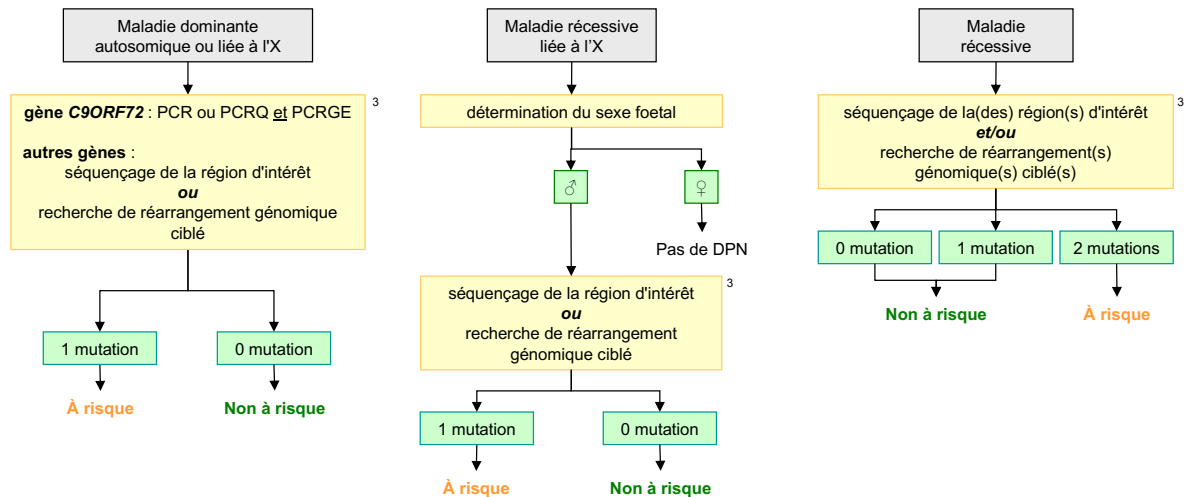
**À risque** : à risque de développer la maladie

**Non à risque** : non à risque de développer la maladie liée à la (aux) mutation(s) impliquée(s) dans la famille



## Annexe 1-6: Algorithme génétique pour le diagnostic prénatal

Diagnostic prénatal<sup>1</sup> de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)  
ou de la sclérose latérale amyotrophique avec dégénérescence lobaire fronto-temporale (SLA/DFT)<sup>2</sup>  
Arbre décisionnel pour la réalisation des analyses génétiques



**Légende**      Etude moléculaire      Résultat

PCRQ : Taille de fragment en PCR quantitative  
PCRGE : PCR grande expansion

**À risque** : indication à l'IMG

**Non à risque** : le fœtus n'est pas porteur du génotype responsable de la maladie dans sa famille

<sup>1</sup> : le CPDPN a attesté que, si le fœtus est porteur du génotype responsable de la maladie dans sa famille, il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic

<sup>2</sup> : présence des deux phénotypes chez le même individu ou dans la famille

<sup>3</sup> : en parallèle, le laboratoire doit mettre en œuvre les analyses destinées à vérifier l'absence de contamination du prélèvement fœtal par des tissus maternels

## Annexes 2: Liste des participants

Ce travail est coordonné par le Pr Corcia, Centre de Référence de Tours (Centre SLA, CHU Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours CEDEX1, sous la direction du Pr Corcia.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs :

- **Dr Emilien Bernard**, Neurologue, Lyon
- **Dr Julien Cassereau**, Neurologue, Angers
- **Dr Philippe Codron**, Neurologue, Angers
- **P<sup>r</sup> Philippe Corcia**, Neurologue, Tours.
- **Dr Marie Celine Fleury**, Neurologue, Strasbourg
- **Dr Natahlie Guy**, Neurologue, Clermont Ferrand
- **Dr Kevin Mouzat**, Biochimiste, Nimes
- **Dr Pierre-Francois Pradat**, Neurologue, paris
- **Dr Marie -Hélène Soriani**, Neurologue, Nice
- **P<sup>r</sup> Patrick Vourc'h**, Biologiste Moléculaire, Tours.

### Groupe de travail multidisciplinaire :

- **Julie Catherine**, Coordinatrice Réseau NeuroCentre, Tours
- **Pr Claude Desnuelle**, Neurologue Nice.
- **Anne Fernandez**, Psychologue, Tours
- **Valerie Goutines**, Présidente ARSla, Paris
- **Dr Renaud Gauffre**, Médecin généraliste, Tours.
- **Yves Lapeyre**, Ingénieur Génie Chimique, Paris

### Gestion des intérêts déclarés :

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Génétique de la SLA ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide de déclaration d'intérêt et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS 2010).