

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose Latérale Amyotrophique

Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique

**Nom du(des) centre(s) de référence
Centre Référence SLA, CHU Tours**

**Date
27/10/2021**

Sommaire

<i>Synthèse à destination du médecin traitant</i> -----	5
1 <i>Introduction</i> -----	7
2 <i>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</i> -----	7
3 <i>Diagnostic et évaluation initiale</i> -----	8
3.1 Objectifs : -----	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) -----	9
3.3 Circonstances de découverte d'une SLA familiale/ d'une SLA héréditaire/ d'une SLA sporadique -----	9
3.4 Confirmation du diagnostic d'une SLA familiale-----	10
3.5 Corrélation phénotype-génotype dans SLA-----	10
3.6 Contre-indications au test génétique.-----	11
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient-----	11
3.8 Evaluation du risque de développer la maladie pour un individu. -	12
3.9 Conseil génétique-----	12
3.10 Diagnostic prénatal...-----	14
4 <i>Prise en charge des patients atteints d'une SLA héréditaire</i> ---	14
4.1 Objectifs -----	14
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) -----	14
4.3 Prise en charge thérapeutique -----	14
4.4 Recours aux associations de patients.-----	15
5 <i>Suivi des individus porteurs asymptomatiques</i> -----	15
5.1 Objectifs -----	15
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) -----	15
5.3 Suivi des porteurs asymptomatiques-----	15
Annexe 1. <i>Liste des participants</i> -----	19
Annexe 2. <i>Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence, des Laboratoires de Genétique Moléculaire et de(s) l'association(s) de patients</i> -----	20
Annexe 3. <i>Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique</i>	22
Annexe 4. <i>Panel de gène analysés dans le cadre d'une analyse NGS :</i>	25
Références bibliographiques -----	26

Liste des abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

ADN: Acide Désoxyribuno Nucléique

AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Recessif

APoE : Apolipoprotéine E

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARNi : ARN interférents

ARNm : ARN messenger

ASO: Oligonucléoides anti-sens

ATXN2: Ataxine 2

C9orf72: Chromosome 9 Open Reading Frame 72

DLFT : Démence lobaire Fronto Temporale

DPN: Diagnostic Pre Natal

DPS: Diagnostic Pre Symptomatique

EDTA : Éthylène Diamine Tetra Acétique

FUS Fused in sarcoma

IBMPFD: Inclusion Body Myopathy, Paget disease and Frontotemporal Dementia

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LCS : Liquide Céphalo-Spinal

MATR3: Matrin-3

MI: Membre Inférieur

MS: Membre Supérieur

NGS: New Generation Sequencing

NMc : Neurone moteur central

NMp : Neurone moteur périphérique

PAL : Phosphatases alcalines leucocytaires

RBP : RNA Binding-Protein

SCA2 : Ataxie spino-cérébelleuse de type 2

SETX: Senataxine

SIGMAR: Sigma-1 Receptor

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

SLAf: SLA Familiale

SLAj : SLA juvénile

SLAs: SLA Sporadique

SMN : Survival of Motor Neuron

SOD1: Super Oxide Dismutase 1

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

VCP: Valosin Containing Protein

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.portail-sla.fr>)

Synthèse à destination du médecin traitant

La SLA est une affection dans laquelle l'implication des facteurs génétiques joue un rôle prépondérant dans le processus de mort des neurones moteurs. Les facteurs génétiques peuvent soit augmenter le risque de survenue de la SLA et définissent ainsi les facteurs de susceptibilité, soit être responsables directement de la SLA en perturbant le fonctionnement normal des neurones moteurs définissant les facteurs génétiques pathogènes. A ce jour, plus de 30 gènes sont considérés responsables de la SLA.

90% des cas de SLA sont des formes sporadiques sans antécédent familial de SLA, démence fronto temporale (DFT) ou SLA/DFT. Les 10% restants correspondent aux formes familiales qui présentent une histoire familiale de SLA et/ou DFT avec une transmission dominante autosomique dans la plupart des cas du trait pathologique.

Près de 2/3 des SLA familiales sont liées à une mutation de l'un de ces 4 gènes : SOD₁, C9orf72, TARDBP, FUS et près d'1/3 n'ont pas d'anomalies génétiques identifiées. Une mutation de l'un de ces 4 gènes est également retrouvée dans 10% des cas sporadiques. Actuellement, la mise en évidence d'une mutation pathogène chez un patient atteint de SLA (qu'elle soit sporadique ou familiale) définit le cadre des SLA héréditaires : sporadique et familial se réfèrent à la généalogie et héréditaire à la génétique.

D'un point de vue thérapeutique, de nombreuses avancées sont à noter avec des progrès considérables dans le champ de la thérapie génique avec notamment l'arrivée prochaine d'un traitement ciblé pour les formes liées à certaines mutations SOD₁, le Tofersen.

Compte tenu de la fréquence des mutations dans la SLA et des avancées thérapeutiques, l'analyse génétique moléculaire est recommandée pour tout patient atteint de SLA. Ceci conduit également à la recherche de la mutation identifiée dans la famille chez un nombre croissant d'apparentés dans le cadre d'un dépistage présymptomatique voire, dans de rares cas, dans un cadre de diagnostic prénatal.

L'analyse génétique moléculaire répond à un protocole encadré par des textes. Cette analyse ne peut se faire qu'après signature d'un consentement éclairé qui accompagne une feuille de renseignements cliniques rappelant les cas familiaux de maladies neurologiques dégénératives et des données cliniques sur la forme de SLA, la mutation déjà identifiée dans la famille et un prélèvement sanguin fait sur un tube EDTA. Ce pack doit ensuite être adressé à l'un des laboratoires référents pour la génétique moléculaire de la SLA.

L'analyse génétique demandée par un apparenté asymptomatique d'un patient SLA chez qui une mutation a été identifiée se fera dans un cadre différent, coordonnée par une équipe de génétique clinique. L'obtention d'un consentement signé est là aussi indispensable.

Dans tous les cas, une consultation dédiée devra être organisée pour informer le patient ou l'individu du résultat de cette analyse moléculaire et des conséquences du résultat sur sa prise en charge actuelle et/ou future.

Une prise en charge spécifique des individus porteurs asymptomatiques fait actuellement l'objet d'une réflexion au sein de la filière SLA FILSLAN (*cf PNDS SLA*).

Lorsqu'une mutation SOD₁ est découverte chez un patient SLA, l'éventualité d'un traitement ciblé par Tofersen devrait pouvoir être proposé à moyen terme. Le Tofersen est un oligonucléotide anti-sens dirigé contre l'ARN messager du gène SOD₁ injecté par voie intrathécale à une fréquence mensuelle.

1 Introduction

Ce PNDS a pour objet de préciser les caractéristiques du diagnostic, de la prise en charge clinique et thérapeutique des formes de SLA de causes génétiques. Parmi celles-ci on distingue d'une part des formes familiales (SLAf) avec au moins présence d'un autre cas de SLA ou de démence fronto-temporale parmi les apparentés du 1^e degré (parents, enfants) et du 2nd degré (frères, oncles, cousins). Depuis la généralisation des techniques modernes de la biologie moléculaire, on sait d'autre part que des formes à présentation sporadique (SLAs) peuvent aussi avoir une origine génétique. On emploiera désormais le terme de SLA héréditaire pour désigner ces situations qu'elles soient à présentation familiale ou à présentation sporadique.

A ce jour plus de 30 gènes sont identifiés comme des facteurs génétiques responsables de la SLA : ils sont dénommés gènes pathogènes. Ces facteurs sont à distinguer des facteurs génétiques dits de susceptibilité qui favorisent la survenue de la maladie en augmentant le risque comparativement à ce qui est constaté dans la population générale. Bien que la majorité des gènes pathogènes se transmettent selon un mode dominant autosomique, il faut souligner l'existence de formes récessives autosomiques comme pour la transmission de la mutation SOD₁ D91A, seule mutation du gène SOD₁ de transmission non dominante, et de formes à transmission liées à l'X comme c'est le cas pour le gène de l'ubiquiline (UBQLN)².

Quatre de ces 30 gènes sont responsables de plus de 60% des formes familiales et de 10% des formes sporadiques : C9orf72 est le principal avec une anomalie observée dans 40% des formes familiales et dans 5% des formes sporadiques. SOD₁ est le second en fréquence avec 15% de mutations dans les formes familiales et de 3% dans les formes sporadiques, TARDBP et FUS représentent moins de 2% chacun des formes familiales et moins de 1% des formes sporadiques. Les mutations des autres gènes sont retrouvées dans moins de 1% des formes familiales (cf tableau 1).

Les analyses génétiques faites en pratique clinique concernent les **gènes pathogènes de la SLA c'est-à-dire ceux qui sont considérés responsables de la survenue de la maladie**. La recherche de facteurs génétiques de susceptibilité, comme le gène de l'ApoE, qui eux augmentent le risque mais ne sont pas directement responsables de la survenue de la SLA, reste actuellement du domaine de la recherche.

Les avancées obtenues ces dernières années dans le domaine de la génétique moléculaire de la SLA ont un impact majeur sur la prise en charge des patients en raison d'un nombre croissant de patients chez qui une mutation est observée, des avancées thérapeutiques ciblées sur ces gènes pathogènes et enfin sur la nécessité d'une prise en charge des apparentés porteurs asymptomatiques.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Les objectifs de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sont :

- Expliquer aux professionnels concernés ce qu'est une forme familiale de SLA, une forme dite héréditaire et enfin une forme sporadique de SLA.
- Déterminer les facteurs cliniques d'orientation de l'étude génétique.
- Optimiser et harmoniser la prise en charge génétique et le suivi de la SLA sur l'ensemble du territoire.
- Détailler la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une SLA dans un contexte familial ou génétique.
- Identifier les spécialités pharmaceutiques qui pourraient être proposées en présence d'une mutation génétique.

Ce PNDS peut servir de référence aux médecins traitants généralistes (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) et spécialistes (neurologue, pneumologue, médecin MPR, généticien clinique notamment) lorsqu'il sera amené à prendre en charge un patient SLA chez qui une mutation pathogène a été identifiée (forme sporadique ou familiale) de façon à l'aider à répondre aux questions que pourrait se poser le patient sur l'impact de cette mutation sur sa pathologie et les conséquences que cela peut avoir pour ses apparentés. Il pourra également être consulté par les psychologues, neuropsychologues qui seront amenés à prendre en charge des patients atteints d'une mutation et/ou leur parent porteur asymptomatique.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole ne décrit pas cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SLA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs :

- Définir, la SLA familiale, la SLA héréditaire et la SLA sporadique.
- Informer le médecin sur les facteurs génétiques en lien avec la SLA, les capacités de dépistage et de diagnostic moléculaire qui se développent.
- Déterminer les facteurs cliniques d'orientation de l'analyse génétique.
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, sur le risque de SLA parmi les apparentés.
- Informer le patient sur la possibilité d'un dépistage présymptomatique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Médecins et neurologues traitants jouent tous les deux un rôle central dans la prise en charge puisqu'ils sont les premiers interlocuteurs. C'est eux qui vont orienter le patient ou l'apparenté sain vers un centre SLA, un service de génétique clinique ou un laboratoire de Génétique Moléculaire.

D'autres professionnels peuvent également être sollicités que ce soient les psychologues et les généticiens cliniques.

Tous ces professionnels doivent faire le lien entre le patient et le centre SLA le plus proche qui coordonnera la prise en charge médicale de l'atteinte neurologique.

3.3 Circonstances de découverte d'une SLA familiale/ d'une SLA héréditaire/ d'une SLA sporadique

Plus de 10% des cas de SLA sont diagnostiqués au sein de familles déjà frappées par cette maladie ou par la démence lobaire fronto temporale (DLFT) : ces cas sont décrits comme familiaux. Actuellement, le cadre de la SLAf inclut tous les patients présentant une SLA dont un apparenté du 1^e ou 2^e degré a développé une SLA ou une DLFT. L'existence d'une forme familiale peut également être étayée en présence d'un antécédent de maladie de Parkinson, d'une démence autre qu'une DFT ainsi qu'un tableau psychiatrique ou des cas de suicide. L'évocation d'une forme familiale se fait à partir de l'interrogatoire sur l'histoire familiale du patient avec réalisation d'un arbre généalogique qui doit être fait systématiquement. Il est indispensable de dessiner un arbre généalogique intégrant au moins 3 générations et de colliger toutes les informations cliniques disponibles concernant les patients ayant présenté une affection neurologique ou même psychiatrique.

L'absence d'histoire familiale ne préjuge pas de l'absence de facteurs génétiques responsables de la SLA. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce manque de contexte familial : une forme de transmission récessive autosomique (parfaitement illustrée par les cas liés à la mutation homozygote D91A dans le gène SOD₁), la présence d'une mutation de novo, une paternité illégitime, une méconnaissance de cas de SLA parmi les ascendants par erreurs diagnostiques ou par l'absence de contact entre membres de la même famille. Les progrès de la génétique moléculaire et la facilité d'accès croissante aux examens de génétique moléculaire conduisent à une augmentation du nombre de patients atteints de SLA chez qui une mutation pathogène est identifiée qu'il s'agisse de cas sporadiques ou familiaux.

Ainsi, l'identification d'une mutation pathogène, même en l'absence d'histoire familiale, définit le cadre des SLA dites héréditaires.

Enfin, lorsqu'il n'existe ni histoire familiale de SLA ni mutation identifiée, on évoque alors le diagnostic de SLA sporadique.

3.4 Confirmation du diagnostic d'une SLA familiale

Le diagnostic de forme **familiale** repose sur les données généalogiques de l'existence dans la famille de cas de SLA, de DFT ou de SLA/DFT parmi les apparentés du 1^e et 2^e degré.

Le diagnostic de forme génétique, dite **héréditaire**, repose sur les résultats biologiques moléculaires lorsqu'ils mettent en évidence une mutation considérée pathogène sur l'un des gènes actuellement considérés responsables de la SLA.

Il est important de bien distinguer ces deux cadres cliniques puisqu'il ne sera possible d'identifier les apparentés à risque, c'est-à-dire porteurs de la mutation connue dans la famille mais sans signe clinique au moment de l'enquête, qu'au sein des familles dans lesquelles le gène muté responsable des cas familiaux est déjà connu.

La confirmation du caractère génétique de la SLA se fait à partir d'une analyse génétique moléculaire après l'obtention du consentement signé du patient par le praticien ayant proposé ou organisé cette étude. Ce consentement doit être associé à une fiche de renseignements cliniques mentionnant notamment les cas familiaux de maladies neurologiques ou psychiatriques obtenus lors de l'enquête génétique faite lors de la consultation et signalés dans un arbre généalogique. Il faut également préciser l'âge de début de la maladie, son site de début (bulbaire, membre supérieur ou inférieur, droit ou gauche, en distal ou en proximal).

Le consentement doit parfaitement préciser le nom du sujet qui fera l'objet de cette analyse et la maladie pour laquelle cette analyse a été réalisée. Ces renseignements cliniques vont accompagner un prélèvement sanguin fait sur tube EDTA (il est préconisé d'adresser 2 tubes au laboratoire de Génétique Moléculaire).

La filière a labellisé 3 laboratoires de Génétique Moléculaire pour la réalisation de ces analyses (CHU Nîmes, CHU Paris, CHU Tours, adresses en annexe).

3.5 Corrélation phénotype-génotype dans SLA

L'interprétation du résultat génétique moléculaire se fait en tenant compte de la classification internationale qui permettra de conclure au caractère bénin, de signification inconnue (VUS) ou pathogène, de la ou des anomalies de séquences identifiées.

Cette interprétation doit aussi tenir compte du tableau clinique : en effet, les caractéristiques cliniques de la SLA sont influencées par le gène muté : ceci définit des corrélations entre le statut génétique et le tableau clinique, dites génotype-phénotype.

Cette corrélation est le mieux décrite pour les 4 gènes majeurs de la SLA : C9orf72, SOD₁, TARDBP et FUS.

Le gène C9orf72 est lié à la SLA, la démence lobaire fronto temporale (DLFT) et à la SLA/DLFT. L'âge de début est plus tardif que celui des formes sporadiques. 40% des cas signalent un début bulbaire des troubles moteurs et la présence de troubles cognitifs est plus fréquente que dans les

autres formes familiales (45%). A noter une évolution plus rapide avec une moyenne autour de 33 mois. Il faut enfin souligner la grande fréquence d'antécédent de DLFT et de SLA/DFT dans ces familles liées au gène C9orf72.

La corrélation la mieux détaillée concerne le gène SOD₁ qui est le premier gène décrit dans la SLA familiale. Les patients porteurs d'une mutation du gène SOD₁ développent plutôt une forme débutant aux membres inférieurs, les formes de début bulbaire étant plus exceptionnelles dans ce contexte. L'âge de début est plus précoce que ce qui est décrit dans les formes sporadiques (plutôt 50 ans). L'atteinte motrice prédomine sur le neurone moteur périphérique. Le profil évolutif est très hétérogène avec des extrêmes de 9 mois de survie pour la mutation A5V à plusieurs dizaines d'années pour la mutation D91A qui est la seule mutation de transmission récessive autosomique du gène SOD₁, toutes les autres étant de transmission dominante autosomique. Il faut également souligner l'absence classique de troubles cognitifs de la lignée fronto temporale.

Les mutations du gène TARDBP s'accompagnent dans près de 2/3 cas d'un début aux membres supérieurs. L'âge de début est plus jeune que ce que l'on observe dans les formes sporadiques (autour de 53 ans) et l'évolution y est plus longue (moyenne autour de 60 mois). La présence de troubles cognitifs est rapportée dans cette situation avec de rares observations de troubles cognitifs purs.

Les mutations du gène FUS sont associées quant à elles à un fort pourcentage de patients débutant une maladie avant l'âge de 45 ans. L'implication du gène FUS est à évoquer en priorité lorsque la maladie débute avant l'âge de 25 ans même en l'absence d'histoire familiale. Les premiers symptômes sont classiquement un déficit des muscles cervicaux ou des épaules. L'évolution est rapide en 30 mois en général. A noter également le grand nombre de cas de SLA dans ces familles avec plus de 80% des mutations FUS observées dans des familles de plus de 7 cas.

Pour les autres gènes liés à la SLA, il est aussi possible d'orienter la recherche vers une mutation du gène TBK1 qui explique moins de 2% des formes familiales, lorsqu'il existe une atteinte extra pyramidale associée à l'atteinte du neurone moteur à une atteinte extra pyramidale. Enfin, le gène VCP associe dans sa forme historique une atteinte motrice, une augmentation des phosphatases alcalines. Il faut enfin signaler l'existence d'un cadre particulier associant myopathie à inclusions, démence et maladie de Paget dénommée IBMPFD1 (Inclusion body myopathy with Paget disease of bones and dementia).

En conclusion, cela illustre l'importance de colliger le plus d'informations cliniques chez les patients porteurs d'une mutation afin de définir le mieux possible le tableau lié à une mutation et de donner plus de valeur diagnostique aux corrélations phénotype-génotype.

3.6 Contre-indications au test génétique.

Il n'y a pas de contre-indication à la réalisation d'un test génétique moléculaire en dehors de l'absence du consentement du patient.

Il faut enfin souligner que la recherche d'une mutation chez les enfants mineurs d'un patient SLA n'est pas autorisée puisqu'il n'y a, à ce jour, aucune mesures préventives ou curatives immédiates.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du résultat génétique se fait lors d'une consultation dédiée, en présentiel. Il n'est pas autorisé d'envoyer le résultat au patient par courrier ni au médecin traitant en lui demandant d'en informer le patient.

Cette annonce doit informer le patient de l'existence d'une mutation qui explique son tableau clinique en cas de corrélation ou bien que l'analyse génétique n'a pas mis en évidence de mutations. Cette absence de mutation ne signifie pas qu'il n'y a pas de gènes responsables de l'affection dont il souffre mais que le gène responsable de sa pathologie n'a pas été encore identifié. Ceci doit conduire à poursuivre les recherches avec, une fois encore, l'accord du patient.

En cas de rendu d'une analyse avec gène pathogène identifié, le patient doit être informé de l'obligation qui lui est faite d'informer ses apparentés afin de leur donner la possibilité de connaître leur statut (sain ou porteur asymptomatique) face à cette mutation identifiée dans leur famille.

Un courrier doit enfin être remis au patient, en mains propres. Il mentionnera les gènes étudiés et la méthode d'analyse de ceux-ci, et enfin la mutation identifiée. Ce courrier doit rappeler les informations données lors de la consultation amenant à l'annonce d'une mutation pathogène.

3.8 Evaluation du risque de développer la maladie pour un individu.

Le risque de développer une SLA est une question centrale pour les apparentés d'un patient atteint. Cette question doit aussi répondre à l'une des craintes majeures des sujets atteints sur le risque de transmission de la maladie à leurs proches. L'implication des facteurs génétiques dépasse le cadre des formes familiales ; en effet, compte tenu de la gravité de cette affection, les patients atteints redoutent une transmission de cette pathologie à leurs descendants et le risque d'avoir un enfant atteint est une question centrale pour les patients.

Tout d'abord, le risque de développer une SLA dans la population générale en l'absence d'histoire familiale est de 0.3%.

Ce risque passe à 2.4% pour les parents du 1^e degré des patients SLA en l'absence d'un facteur génétique identifié.

Le risque augmente dans les formes familiales lorsqu'il existe au moins 3 cas dans la famille. Il est important de signaler que près de 2/3 des familles SLA sont composées de 2 cas : les familles SLA avec au moins 3 cas ne représentent donc qu'un 1/3 des familles.

Enfin, lorsqu'une mutation dominante a été identifiée, le risque est de 50% pour les descendants de la presque totalité des patients pour les gènes SOD₁, C9orf72, TARDBP et FUS. Il faut souligner qu'en présence d'une mutation SOD₁ homozygote D91A le risque pour les descendants est pratiquement nul puisqu'il s'agit d'une mutation récessive autosomique. Le gène UBQLN2 étant porté par le chromosome X, une forme mutée de ce gène et ne se transmet jamais aux fils d'un homme atteint.

3.9 Conseil génétique

Il est important de souligner quelques spécificités de la génétique dans la SLA. Contrairement à d'autres maladies neurologiques comme la maladie de Huntington, la génétique de la SLA n'est

pas univoque dans la mesure où la présence d'une mutation n'augure pas obligatoirement de la même maladie que celle survenue dans la famille. Ainsi, il est très fréquent de constater que deux membres de la même famille vont présenter deux tableaux de SLA totalement différents tant sur l'âge de début, le site de début que sur le profil évolutif : il semble donc impossible de se baser sur l'histoire médicale de son parent atteint pour envisager la forme de SLA qu'un individu peut développer. Plusieurs éléments pondèrent la relation gène-SLA dont la possibilité d'une modulation du profil clinique de la SLA par d'autres gènes qui peuvent expliquer cette hétérogénéité clinique au sein de la famille : en effet, la SLA pourrait donc être plus une affection polygénique qu'une maladie monogénique.

Tout apparenté du 1^e degré d'un patient SLA chez qui une mutation pathogène a été identifiée peut bénéficier d'un diagnostic génétique dit présymptomatique, c'est-à-dire à un moment où il ne présente aucune manifestation neurologique.

Ce diagnostic génétique présymptomatique suit et respecte une procédure lourde encadrée par la loi ; Il est indispensable d'entourer l'individu d'un suivi psychologique et de lui donner un temps de réflexion suffisant avant de réaliser cette analyse.

Deux attitudes peuvent motiver un individu à souhaiter bénéficier d'un test présymptomatique :

- Savoir s'il est porteur de la mutation identifiée dans sa famille
- Savoir s'il en est indemne.

S'il est porteur de la mutation connue dans la famille, il est indispensable de préciser les limites de ce résultat positif ; en effet, la présence d'une mutation pathogène permet d'être plus affirmatif sur le risque d'avoir une SLA mais il est impossible d'être catégorique sur une telle survenue ni sur l'âge auquel cela surviendra : pour information la pénétrance en cas de mutation SOD₁ est estimée à 50% à 60 ans et 88% à l'âge de 80 ans, ce qui signifie qu'un sujet ayant une mutation SOD₁ a un risque de 50% de développer une SLA avant l'âge de 60 ans et de 80% avant l'âge de 80 ans.

Ainsi la mise en évidence d'une mutation chez un apparenté asymptomatique ne donne qu'une information prédictive du risque de survenue de la SLA : un résultat positif ne signifie pas que cet individu est atteint par la SLA mais qu'il a un risque important de développer cette maladie au cours de son existence.

En ce qui concerne le gène C9orf72 qui est le premier facteur génétique pathogène dans la SLA, les données sont différentes avec une pénétrance de près de 100% à 80 ans même si la recherche plus systématique d'anomalie sur ce gène révèle de plus en plus d'individus âgés asymptomatiques.

Il faut enfin souligner que la présence d'une anomalie C9orf72 ne prédit en rien de la pathologie que développera le sujet étudié qui pourra souffrir d'une SLA, d'une démence de type DLFT ou bien d'une autre affection neurologique ou psychiatrique.

A l'inverse, l'absence de mutation permet d'être très rassurant sur le risque de développer une SLA.

En ce qui concerne les formes sporadiques, une analyse ciblée de SOD₁ et C9orf72 semble à ce jour suffisante pour tester l'hypothèse d'une cause génétique, ceci en l'absence de signes inhabituels ou atypiques qui peuvent conduire alors à une analyse d'un gène corrélé au tableau clinique ou bien à une analyse large par NGS.

3.10 Diagnostic prénatal...

Le développement des analyses génétiques et l'accès simplifié à ces analyses conduisent certains parents à demander un dépistage prénatal lors de grossesses dans le contexte de formes héréditaires. Le diagnostic prénatal est possible dans des centres habilités à cette prise en charge particulière. La procédure est également réglementée.

4 Prise en charge des patients atteints d'une SLA héréditaire

4.1 Objectifs

- Informer le médecin des spécificités de prise en charge d'une forme familiale
- Préciser les modalités de prescription et d'utilisation du Tofersen.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les patients atteints d'une SLA^f doivent bénéficier comme tout patient SLA d'une évaluation trimestrielle multidisciplinaire par une équipe spécialisée au sein d'un centre SLA. Il n'y a pas de spécificité dans la prise en charge pour une forme familiale de SLA par rapport à une forme sporadique.

Toutefois, l'impact psychologique de l'identification d'une mutation génétique de ces formes nécessite un encadrement spécialisé psychologique spécifique pour le patient et son entourage qu'il soit porteur ou non de l'anomalie génétique. Cet encadrement peut s'intégrer aux évaluations multidisciplinaires ou faire l'objet de consultations spécialisées dans un temps dédié.

4.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la SLA connaît actuellement un bouleversement grâce aux possibilités de thérapie génique par utilisation d'ARN interférents ou d'oligonucléotides antisens, qui semblent pouvoir être proposés à court ou moyen terme ; la situation est la plus avancée pour les patients ayant une mutation du gène SOD₁ pour qui un traitement par oligonucléotides anti-sens anti SOD₁ semble proche (Tofersen, NCT02623699).

L'administration du traitement se fait par voie intrathécale à une fréquence mensuelle après administration d'une dose de charge obtenue après 3 injections délivrées à deux semaines d'intervalle. L'autorisation de prescription dans le cadre d'une procédure réglementée HAS d'accès précoce et compassionnelle (anciennement autorisation temporaire d'utilisation) devrait être retenue et validée sous peu.

La thérapie génique semble également possible à court terme pour d'autres gènes mutés dont notamment le gène C9orf72 et FUS (Clinical Trial NCT03626012 et NCT04768972 respectivement).

Ces avancées thérapeutiques ont conduit la filière FILSLAN à proposer que tout patient présentant une SLA, que ce soit une forme sporadique ou familiale, puisse bénéficier dorénavant d'une étude biologique moléculaire de ces deux gènes dès le bilan initial diagnostique de la maladie. En ce qui concerne le gène FUS, la recherche d'une mutation doit être proposée en cas d'un début avant l'âge de 45 ans ou d'une évolution rapide sur moins de 2 ans.

4.4 Recours aux associations de patients.

L'association ARSla (Association pour la recherche contre la SLA) est un recours important pour les patients et leurs familles dans la prise en charge de cette pathologie. L'association apporte aux patients et leurs familles une information documentée sur cette maladie et aussi le soutien de l'équipe paramédicale pour un soutien psychologique et une aide logistique si besoin.

5 Suivi des individus porteurs asymptomatiques

5.1 Objectifs

- Informer le médecin des modalités de suivi d'un individu porteur asymptomatique.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La question du suivi des porteurs asymptomatiques fait actuellement l'objet d'une réflexion. Celle-ci s'oriente sur une coordination par le neurologue du centre SLA avec le soutien du psychologue clinicien et du neuropsychologue essentiellement.

5.3 Suivi des porteurs asymptomatiques

La prise en charge des porteurs asymptomatiques fait actuellement l'objet d'une réflexion spécifique au sein de la filière FILSLAN.

Il semble souhaitable de proposer à ces sujets un suivi annuel au moins clinique et psychologique, complété par une imagerie cérébrale, d'un bilan neuropsychologique et un examen électroneuromyographique.

Le dosage de neurofilaments (chaîne lourde, chaîne légère, chaîne phosphorylée) dans le sang et le LCR fait l'objet de nombreux travaux en cours actuellement. Il reste actuellement à démontrer que l'augmentation de ce marqueur serait le témoin de l'entrée dans la maladie

Table 1 : Liste des gènes pathogènes identifiés dans la SLA.

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>	ALSN	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 PHOSPHATASE	5- 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
ALS	<i>SS18L1</i>	SYNOVIAL SARCOMA TRANSLOCATION GENE ON CHROMOSOME 18-LIKE 1	20Q13		SLAF	RARES MUTATIONS
ALS	<i>CCNF</i>	CYCLIN F	16P13.3		SLA-DFT	

ALS	<i>NEK1</i>	NIMA RELATED KINASE 1	4Q33	AD	SLAF	PERTE DE FONCTION ET R261H
------------	-------------	-----------------------	------	----	------	-------------------------------

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Corcia, Centre de référence de Tours (CHRU Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours CEDEX1).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs :

- Dr Emilien Bernard, Neurologue, Lyon
- Dr Julien Cassereau, Neurologue, Angers
- Dr Philippe Codron, Neurologue, Angers
- Pr 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
- Pr 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

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence, des Laboratoires de Genetique Moléculaire et de(s) l'association(s) de patients

Centres de Compétences-Centre de Référence :

AUVERGNE, RHÔNES-ALPES :

CRC SLA Clermont-Ferrand - CHU de Clermont-Ferrand, Service de neurologie, 4^e étage, Nouvelle Extension, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1 - Tél 04 73 75 20 43

CRC SLA Lyon - CHU de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre-Wertheimer, Service de Neurologie C, 59 boulevard Pinel, 69500 BRON - Tél 04 72 11 90 65

CRC SLA Saint Etienne - CHU de Saint Etienne, Hôpital Nord, Service de Neurologie Bât A, 42055 Saint-Étienne Cedex 02 - Tél 04 77 82 83 72

BOURGOGNE, FRANCHE-COMTE :

CRC SLA Dijon - CHU de Dijon, 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, Hall B, Bocage Central, BP 77908, 21079 Dijon Cedex - Tél 03 80 29 51 31

BRETAGNE :

CRC SLA Bretagne - CH de Saint-Brieuc, Service de Neurologie, rue Marcel Proust, 22027 Saint-Brieuc Cedex 1 - Tél 02 96 01 76 24

CENTRE VAL DE LOIRE :

CRMR SLA Tours - CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnelé, 37044 Tours Cedex 01 - Tél 02 47 47 37 24

GRAND EST :

CRC SLA Strasbourg - CHU Hôpital Strasbourg-Hautepierre, Département de Neurologie, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg - Tél 03 88 12 85 83

CRC SLA Nancy - CHRU Nancy, Hôpital Central, Service de Neurologie, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex - Tél 03 83 85 16 88

HAUTS DE France :

CRMR SLA Lille - CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, Clinique Neurologique, Neurologie A, Avenue du Pr Emile Laine, 59037 Lille Cedex - Tél 03 20 44 67 52

ILE DE France :

CRMR SLA Ile de France - AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Bâtiment Paul-Castaigne, 47/83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris - Tél 01 42 16 24 72

NOUVELLE AQUITAINE :

CRC SLA Bordeaux - CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Tripode 10^{ème} Aile 3, Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex - Tél 05 57 82 13 70

CRMR SLA Limoges - CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren, Service de Neurologie, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex Tél 05 55 05 65 59

NORMANDIE :

CRC SLA Caen - CHU de Caen, Service de Neurologie, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9 - Tél 02 31 06 46 17

OCCITANIE :

CRMR SLA Montpellier - CHU de Montpellier, Hôpital Gui-de-Chauliac, Clinique du Motoneurone, Service de Neurologie, 80 avenue A. Fliche, 34295 Montpellier Cedex 05 - Tél 04 67 33 02 81

CRC SLA Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet, Département de Neurologie, Place du Dr Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse Cedex 9 - Tél 05 61 77 94 81

PACA :

CRMR SLA Marseille - AP-HM, Hôpital La Timone, Service de Neurologie, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05 - Tél 04 91 38 48 70

CRMR SLA Nice - CHU de Nice, Hôpital Pasteur 2, Zone C, Maladies du Système Nerveux Périphérique, 30 Voie romaine, CS 51069, 06001 Nice Cedex 1 - Tél 04 92 03 55 04

PAYS DE LA LOIRE :

CRC SLA - CHU d'Angers, Service de Neurologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9 – Tél 02 41 35 59 31

* CRC : Centre de Ressources et Compétence

** CRMR : Centre référence Maladies rares

Laboratoires de génétique Moléculaire :

Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Dr. Anne-Laure Fauret

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire CHU Nîmes, Pr. Serge Lumbroso, Dr. Kevin Mouzin.

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, Pr Patrick Vourc'h

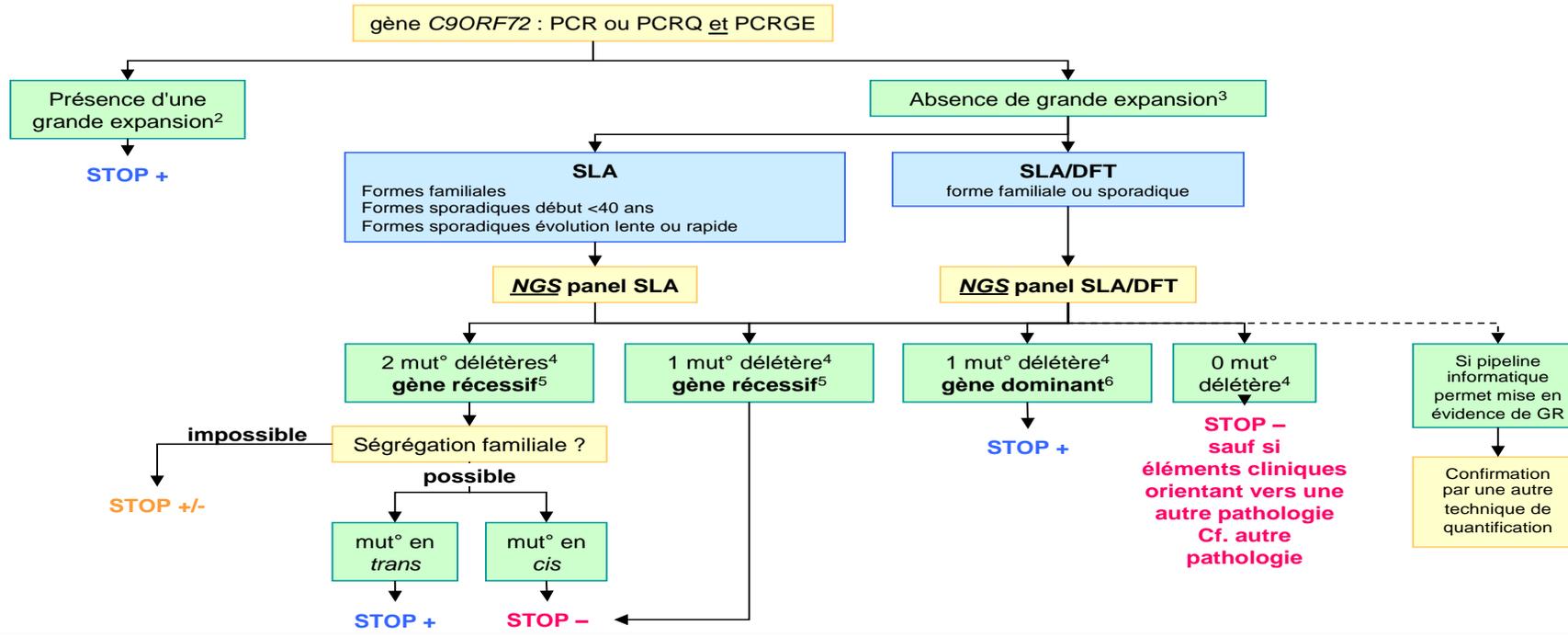
ASSOCIATION ARSLA

111 Rue de Reuilly 75012 Paris – Tél 01 43 38 99 11 - www.arsla.org

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Algorithme génétique pour la confirmation diagnostique d'une SLA familiale

Diagnostic génétique de confirmation
Arbre décisionnel pour la réalisation des analyses génétiques dans les situations suivantes :
 formes familiales de SLA ; formes familiales ou sporadiques de SLA avec DFT¹ ;
 formes sporadiques de SLA avec début précoce ; formes sporadiques de SLA d'évolution lente ou rapide



Légende Etude moléculaire Résultat Eléments cliniques

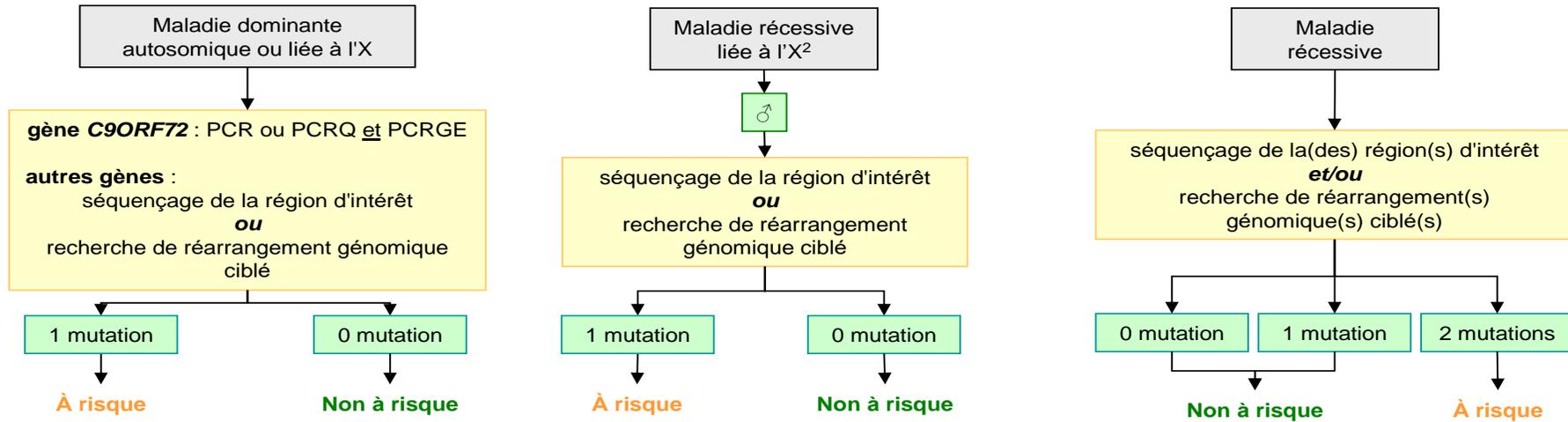
1 : présence des deux phénotypes chez le même individu ou dans la famille
 2 : > 30 hexanucléotides GGGGCC
 3 : nb de GGGGCC <20 : allèle normal ; ≥ 20 et ≤ 30 : allèle de signification inconnue
 4 : variant de classe 4 (probablement pathogène) ou de classe 5 (certainement pathogène)
 5 : gène associé 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)

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)¹

Arbre décisionnel pour la réalisation des analyses génétiques



Légende Etude moléculaire Résultat

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

² : le diagnostic de conductrice n'est pas un diagnostic présymptomatique

PCRQ : Taille de fragment en PCR quantitative

PCRGE : PCR grande expansion

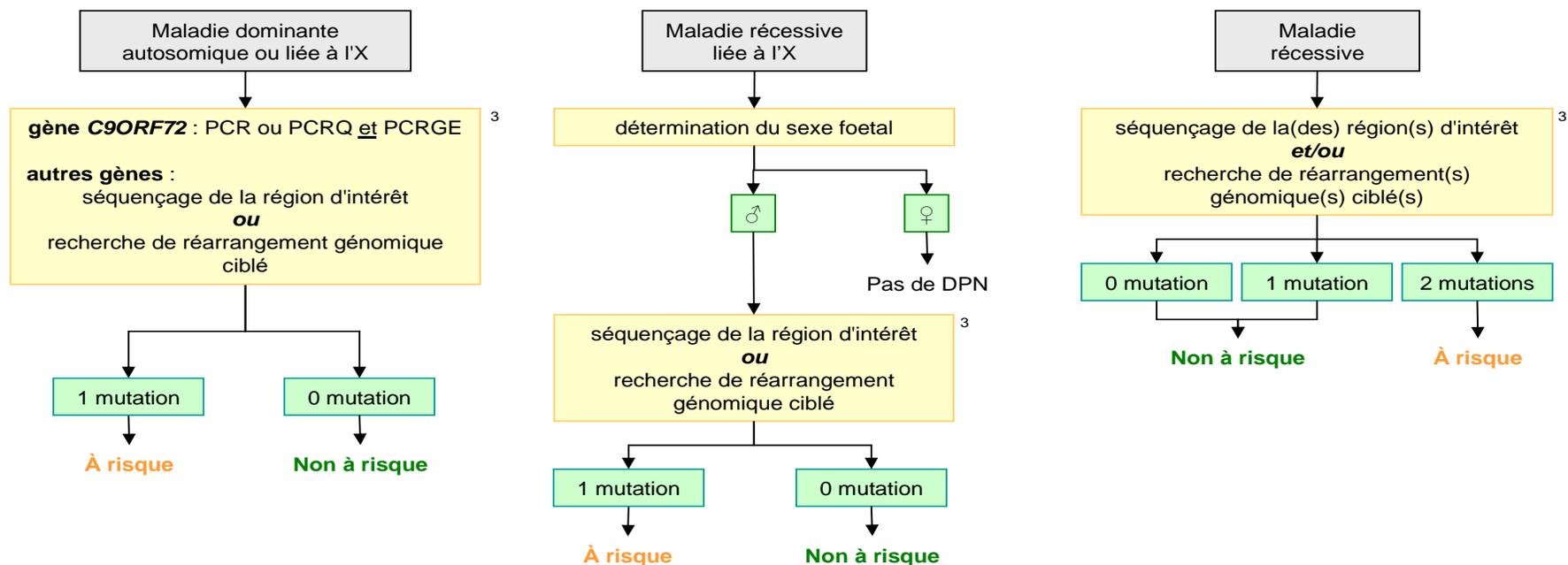
À risque : à risque de développer la maladie

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

Algorithme génétique pour le diagnostic prénatal

Diagnostic prénatal¹ de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou de la sclérose latérale amyotrophique avec dégénérescence lobaire fronto-temporale (SLA/DFT)²

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

¹ : 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

² : présence des deux phénotypes chez le même individu ou dans la famille

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

Annexe 4. Panel de gène analysés dans le cadre d'une analyse NGS :

Pathologie	Gènes	Transmission	OMIM
SLA	ALS2	AR	205100
SLA	ANG	AD	611895
SLA/DFT	CHMP2B	AD	600795
SLA/DFT	DCTN1	AD	105400
SLA	FIG4	AD	612577
SLA/DFT	FUS	AD	608030
DFT	GRN	AD	607485
DFT	MAPT	AD	600274
SLA	OPTN	AR	613435
SLA	SETX	AD	602433
SLA/DFT	SOD1	AD	105400
SLA/DFT	SQSTM1	AD	616437
SLA/DFT	TARDBP	AD	612069
DFT	TREM2	AR	221770
SLA/DFT	UBQLN2	XLD	300857
SLA	VAPB	AD	608627
SLA/DFT	VCP	AD	613954
SLA/DFT	TBK1	AD	616439

Références bibliographiques

Benatar M, Staislaw C, reyes E. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing. *Neurology* 2016;86:2295-2302.

Chio A, Battistini S, Calvo A. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(5):478-85.

Corcia P, Lumbroso S, Cazeneuve C. Pre-symptomatic diagnosis in ALS. *Rev Neurol* 2020 176(3):166-169.

Corcia P, Camu W, Brulard C. Effect of familial clustering in the genetic screening of 235 French ALS families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(5):479-484

Roggenbuck J, Quick A, Kolb S. Genetic testing and genetic counselling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med* 2017;19(3):267-274.

Yamashita S, Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener* 2015 Jul 24;4:13

Hanby M, Scott K, Scotton W. The risk to relatives of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2011;134:3454-3457.

Goutman S, Chen K, Paez-Colasante X. Emerging understanding of the genotype-phenotype relationship in amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2018;148:603-623