

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique

Décembre 2021

Centre de Référence SLA, CHU Tours

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.

Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence, des Laboratoires de Génétique 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^è 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 :

CRM 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 :

CRM 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 :

CRM SLA Ile de France - AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Bâtiment Paul-Castaing, 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

CRM 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 :

CRM 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