

**NOTE DE
CADRAGE****Détection de mutations par
expansion de nucléotides**

Validée par le Collège le 15 mars 2023

Date de la saisine : 23 juillet 2019
maladie (UNCAM)**Demandeur** : Union nationale des caisses d'assurance**Service(s)** : DEAI/SEAP**Personne(s) chargée(s) du projet** : Valérie Lindecker-Cournil (cheffe de projet), Denis Jean David (adjoint au chef de service), Cédric Carbonneil (chef de service), Louise Tuil (assistante)

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

La demande d'évaluation émane de l'UNCAM. Celle-ci a souhaité que soit évalué l'intérêt médical de l'acte de « Détection de mutations par expansion de microsatellites », acte actuellement inscrit sur la Liste complémentaire (LC), en vue de son transfert éventuel vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun¹. Lors de la réunion de cadrage, les participants ont signalé que le terme actuel était expansion de « nucléotides » et non plus expansion de « microsatellites ».

Il est à noter que deux des indications concernées par cet acte sont déjà inscrites sur la NABM (chapitre 17-02), sans que la détection de mutations par expansion de microsatellites / nucléotides ne soit mentionnée explicitement :

- diagnostic moléculaire du syndrome de l'X fragile (diagnostic prénatal [4051] et post-natal [4050]) ;
- diagnostic moléculaire de la myotonie de Steinert (diagnostic prénatal [4083] et post-natal [4082]).

Ces libellés ne précisent pas non plus la technique de biologie moléculaire mise en œuvre. Après discussion ayant eu lieu au cours de l'établissement de cette note, avec le Département des produits de santé, en charge de la NABM au sein de la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam), il est apparu nécessaire de reformuler le chapitre de la NABM sur ce sujet et pour ces deux actes, de préciser les techniques et conditions de réalisation.

¹ De nombreuses demandes, en provenance de l'Uncam ou du ministère en charge de la Santé, ont été faites à la HAS, avec ce même but de transfert de la LC, ou du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) vers la NABM.

Ce projet fait partie des travaux en cours à la HAS sur les analyses génétiques qui incluent également l'évaluation des puces à ADN, celle du séquençage haut débit et le suivi du Plan France médecine génomique.

La présente note de cadrage a été élaborée selon la méthode présentée en Annexe 1. Une réunion de cadrage a ainsi été organisée avec les conseils nationaux professionnels (ou sociétés savantes), les filières maladies rares et associations de patients concernés par le sujet (voir Annexe 6).

1.2. Contexte

1.2.1. Les mutations par expansion de nucléotides : des mutations identifiées dans plus d'une cinquantaine de maladies neurogénétiques rares

Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de bases (pb), répétées n fois, qui existent chez l'humain de manière physiologique (1-3). Le nombre de répétitions varie d'un individu à l'autre et au cours des générations, permettant l'analyse de marqueurs génétiques chez l'Homme (2, 4-6).

Dans les années 1990, il a été mis en évidence qu'une augmentation anormale du nombre (« expansion ») de séquences nucléotidiques répétées, le plus souvent de trinuécléotides, au-delà d'un certain seuil « pathologique », pouvait être à l'origine de maladies ; le seuil « pathologique » est variable selon les maladies (2, 4, 5). L'expansion peut conduire à une perte de fonction du gène associé (notamment par réduction de l'expression du gène) ou un gain de fonction « toxique » (notamment par accumulation de polypeptides anormalement longs ou d'ARN répétitifs « toxiques » dans les cellules) (2-6).

Les mutations par expansion de nucléotides peuvent parfois être instables, avec une tendance à s'étendre de manière dynamique pendant la méiose. Le nombre de répétitions peut ainsi s'accroître dans les générations successives dès qu'il a dépassé un certain seuil (stade de prémutation). Les individus qui portent une prémutation ne sont pas malades mais risquent de donner naissance à des enfants qui auront un nombre de répétitions au-delà du seuil pathologique. L'augmentation du nombre de répétitions peut conduire à une apparition plus précoce de la maladie et à une maladie plus grave dans les générations successives (phénomène d'« anticipation ») (1-4).

Les maladies par expansion de nucléotides concerneraient environ 1/3 000 personnes (4). Une cinquantaine de maladies a été décrite (voir Tableau 3 en Annexe 2). Il s'agit de maladies rares, affectant principalement le système nerveux comme par exemple, la maladie de Huntington, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Steinert ou la sclérose latérale amyotrophique. De nouvelles mutations par expansion de nucléotides sont régulièrement découvertes (2, 3).

La concordance entre le génotype et le phénotype est parfois incertaine. Pour certaines maladies, la mutation par expansion de nucléotides n'est pas le seul mécanisme de mutation observé, par exemple, dans la sclérose latérale amyotrophique (7) ; dans d'autres cas, le seuil pathologique pour le nombre de répétitions est équivoque, par exemple, dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 8 où des allèles étendus ont été retrouvés dans la population normale (3). Par ailleurs, dans certaines maladies, comme la maladie de Huntington, le syndrome de l'X fragile ou la myotonie de Steinert, le nombre de répétitions n'est pas le seul facteur associé à l'âge d'apparition des symptômes ; d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, y contribuent également (4).

1.2.2. La détection de mutations par expansion de nucléotides consiste à évaluer le nombre de répétitions d'une séquence nucléotidique donnée

Cette détection a pour objectifs :

- le diagnostic de confirmation chez une personne présentant des symptômes évocateurs de la maladie ;
- chez une personne asymptomatique :
 - l'identification d'un porteur sain (maladies à transmission récessive ou liée à X) ;
 - la prédiction du risque de survenue de la maladie chez une personne qui ne présente pas encore les symptômes de la maladie mais peut la développer dans le futur (cas des maladies à révélation tardive comme par exemple, la maladie de Huntington) ;
- le diagnostic prénatal / préimplantatoire : lorsque l'un des parents est porteur d'une expansion pathologique ou instable.

Ces actes sont réalisés depuis les années 1990. Plusieurs techniques de biologie moléculaire sont décrites :

- la PCR : le nombre de répétitions est le plus souvent établi par une PCR de la région englobant la répétition, suivie d'une séparation des fragments par électrophorèse (habituellement électrophorèse capillaire). Plusieurs méthodes de PCR peuvent être mobilisées : le plus souvent une PCR fluorescente standard associée ou complétée par une *repeat-primed* PCR (PCR avec trois ou plus amorces, dont une amorce, marquée par un fluorochrome, s'hybride à l'intérieur de la région répétée) pour les grandes expansions. Mais d'autres méthodes sont parfois décrites / recommandées (*long range* PCR, PCR méthyl-sensible, etc.) (8) ;
- le *Southern-blot* est utilisé lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille qui n'aurait pas pu être amplifiée par la PCR, par exemple, dans le cas de génotype en apparence homozygote normal (9, 10, 11). Néanmoins, c'est une méthode longue, couteuse et qui nécessite une grande quantité d'ADN pour une seule analyse (3).

Ces techniques ne permettent de détecter qu'une mutation à la fois. Or, le chevauchement des profils cliniques entre différentes maladies neurologiques peut rendre difficile le choix des mutations candidates à rechercher (3). L'intérêt du séquençage haut débit (génomique / exome), est de pouvoir détecter plusieurs mutations au niveau de plusieurs gènes en parallèle face à un tableau clinique donné dont des mutations par expansion de nucléotides. Des évaluations sont en cours dans le cadre du Plan France Médecine Génomique. Néanmoins, à ce jour, les techniques actuelles de séquençage, le plus souvent à lecture courte (*short read*), ne sont généralement pas recommandées en soin courant pour le diagnostic moléculaire des expansions. Par ailleurs, elles peuvent détecter une expansion mais elles ne permettent pas de quantifier avec précision le nombre de répétitions (1, 3, 4). De nouvelles plateformes de séquençage *long read* permettant de séquencer des milliers de nucléotides sont en cours d'évaluation dans ces indications (1, 2).

1.2.3. La prise en charge actuelle des patients atteints de maladies à expansion de nucléotides est principalement symptomatique

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif pour la plupart des maladies concernées. Des essais de thérapie génique sont en cours (par exemple, dans la maladie de Huntington (12), l'ataxie de Friedreich (13) ou certaines ataxies spino-cérébelleuses (14)).

Les patients atteints de ces maladies sont cependant pris en charge de manière pluridisciplinaire et leur parcours de soins inclut un traitement symptomatique (pharmacologique, rééducatif), un accompagnement et un suivi adapté aussi bien médical que médico-social. Ces prises en charge visent à

améliorer l'évolution et la qualité de vie des patients. Elles sont réalisées au sein de « filières de santé maladies rares » qui rassemblent et coordonnent l'ensemble des acteurs (centres de référence et de compétence, professionnels de santé et du médico-social, associations de patients, laboratoires de diagnostic et de recherche) impliqués dans les maladies rares et leur prise en charge².

1.2.4. Etat des lieux documentaire

Une analyse préliminaire des données disponibles³ (voir stratégie de recherche documentaire en Annexe 3) concernant le diagnostic moléculaire des maladies à expansion de nucléotides, a identifié plusieurs recommandations de bonne pratique (RBP), consensus professionnels et revues systématiques, globalement de faible qualité méthodologique (voir Tableau 5 en Annexe 4).

1.3. Enjeux

Enjeux cliniques

Même si aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les maladies concernées, le principal enjeu du diagnostic moléculaire de la maladie est de réduire l'errance diagnostique, de proposer au patient une prise en charge précoce et adaptée tout au long de son parcours et l'accès à un conseil génétique.

Ainsi, ce projet s'intègre dans le contexte du Plan national maladies rares 2018-2022, notamment ses axes 1 et 2 :

- axe 1 : « Réduire l'errance et l'impasse diagnostiques » : « L'errance diagnostique est responsable d'une aggravation possible de l'état des malades, d'un retard sur les possibilités de conseil génétique et d'un gaspillage de ressources médicales (multiplicité des consultations diagnostiques) » ;
- axe 2 : « Faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénatal et préimplantatoire pour permettre des diagnostics plus précoces » (15).

Néanmoins, il est nécessaire de s'assurer de l'utilité clinique et de la relation entre l'anomalie génétique et la maladie comme le prévoient notamment les Règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, définies par l'arrêté du 27 mai 2013, modifié : « Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation ».

Enjeux organisationnels et financiers

Il n'est pas attendu d'impact organisationnel de l'éventuelle inscription de cet acte sur la NABM. Cet examen fait en effet appel à des techniques d'ores et déjà mises en œuvre par les laboratoires de biologie médicale, très spécialisés, majoritairement hospitaliers, impliqués dans le diagnostic moléculaire des maladies neurogénétiques rares. D'après les données transmises par la DGOS, 20 centres hospitaliers⁴ réalisaient en 2019 l'acte de « Détection de mutation par expansion de microsatellite » (code N354 de la LC).

Les conditions de réalisation sont celles définies pour tout examen de génétique constitutionnelle.

² <https://www.filièresmaladiesrares.fr/>

³ Recherche des recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels et revues systématiques / méta-analyses indexées dans MedLine et Embase et publiées depuis 2009 + analyse des sites Internet des sociétés savantes françaises et internationales.

⁴ L'AP-HP et l'AP-HM ne comptent respectivement que pour un centre hospitalier.

Il n'est pas non plus attendu d'impact financier de l'éventuelle inscription de cet acte sur la NABM, compte-tenu de la rareté des maladies concernées, mais aussi de l'inscription préalable sur la NABM (chapitre 17-02) du diagnostic moléculaire du syndrome de l'X fragile (diagnostic prénatal [code 4051] et post-natal [code 4050]) ainsi que celui de la myotonie de Steinert⁵ (diagnostic prénatal [code 4083] et post-natal [code 4082]). Or, le syndrome de l'X fragile apparaît comme la principale indication de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides⁶.

1.4. Cibles

Les cibles de cette évaluation sont :

- les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients suspects / atteints de maladies par expansion de nucléotides (notamment neurologues, biologistes, généticiens, conseillers en génétique, médecins généralistes, pédiatres, gériatres, gynécologues-obstétriciens, psychiatres) ;
- les patients (adultes / enfants) suspects / atteints de maladies par expansion de nucléotides et leurs apparentés ;
- les décideurs d'aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH) et ceux en charge de l'organisation des soins (DGOS).

1.5. Objectifs

L'objectif de cette évaluation est d'apprécier l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides en vue de son éventuelle inscription sur la NABM pour une prise en charge de droit commun. Pour cela, il s'agit de déterminer l'utilité clinique de cet acte et sa place dans la stratégie diagnostique.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Périmètre de l'évaluation

La définition des maladies par expansion de nucléotides et des techniques de biologie moléculaire devant entrer préférentiellement dans le périmètre de l'évaluation a été réalisée en s'appuyant sur les données disponibles (données de la littérature synthétique, site Orphanet, données de l'Agence de biomédecine), sur les réponses à un questionnaire adressé aux CNP / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients concernées (voir réponses en Annexe 5) ainsi que sur les échanges lors d'une réunion avec les représentants de ces mêmes structures (voir compte-rendu en Annexe 6).

La définition des maladies à inclure a pris en compte :

- la réalisation de l'acte pour la maladie concernée dans le cadre du soin courant et non pas en recherche ;

⁵ Les actes 4082 et 4083 concernent le diagnostic moléculaire postnatal ou prénatal d'« autres affections, notamment : syndrome de Charcot-Marie Tooth (CMT), myotonie dystrophique ou Steinert, amyotrophie spinale ».

⁶ En 2021, d'après :

- les données de la DGOS, 10 142 actes de « Détection de mutations par expansion de microsatellites » ont été codés (N354) ;
- les données de l'Assurance maladie, 5 410 actes de diagnostic postnatal et 37 actes de diagnostic prénatal ont été remboursés pour le diagnostic moléculaire du syndrome de l'X fragile ; 911 actes de diagnostic postnatal et 327 actes de diagnostic prénatal ont été remboursés pour le diagnostic moléculaire d'autres affections, notamment : syndrome de Charcot-Marie Tooth (CMT), myotonie dystrophique ou Steinert, amyotrophie spinale » ;
- les données d'activité déclarées auprès de l'Agence de biomédecine (ABM), 20 651 actes de génétique moléculaire postnatale ont été réalisés pour le diagnostic de syndrome de l'X fragile, 1 888 actes pour celui de la myotonie de Steinert (voir Tableau 3 en Annexe 2).

- la prévalence de la maladie ;
- le nombre d'actes réalisés annuellement pour le diagnostic de cette maladie⁷ ;
- la littérature disponible (recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, protocoles nationaux de diagnostic et de soins [PNDS], revues systématiques, rapports d'évaluation technologique, arbres décisionnels de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire [ANPGM], etc.) pour cet acte dans la maladie concernée.

Ont donc été incluses dans le périmètre d'évaluation les maladies par expansion de nucléotides suivantes :

- syndrome de l'X fragile et maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile) ;
- maladie de Huntington ;
- ataxies héréditaires dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire (CANVAS) ;
- sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72 ;
- dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2 ;
- atrophie musculaire spino-bulbaire (Maladie de Kennedy).

La définition des techniques de biologie moléculaire à inclure a pris en compte essentiellement leur réalisation dans le cadre du soin courant, à la suite des mêmes consultations (écrits et point de vue des organismes professionnels).

Ont donc été incluses dans le périmètre d'évaluation les techniques de détection de mutation par expansion de nucléotides suivantes :

- PCR et ses variantes (dont la *repeat primed PCR*) ;
- *Southern-blot*.

Le séquençage n'est pas inclus dans le cadre de cette évaluation.

Questions à traiter

L'évaluation des performances diagnostiques ne peut pas être incluse dans l'évaluation, faute de comparateur et car la détection de mutations par expansion de nucléotides est l'examen de référence pour le diagnostic de ces maladies, comme constaté dans la littérature et d'après le point de vue des représentants des organismes professionnels.

Il est donc proposé de structurer l'évaluation autour des questions suivantes :

- Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?
- Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?
- Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte (balance bénéfique / risque de l'acte) ?
- Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?

⁷ Données déclaratives concernant les actes de génétique moléculaire postnatale pour une maladie donnée, quelle que soit la technique utilisée (PCR, séquençage, etc.) et la mutation concernée, consultées le 13/12/2022 sur le site de l'Agence de biomédecine (<https://rams.agence-biomedecine.fr/>).

Les critères de sélection des études qui seront analysées dans l'évaluation, sont précisés dans le Tableau 1, selon la grille PICOTS.

Tableau 1. Critères de sélection des études

Population cible	Adultes et enfants concernés par une des maladies à expansion de nucléotides suivantes : syndrome de l'X fragile et maladies apparentées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile), maladie de Huntington, ataxies héréditaires (dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, CANVAS), SLA / démence fronto-temporale, dystrophies myotoniques de type 1 ou 2, atrophie musculaire spino-bulbaire (Maladie de Kennedy).
Intervention (test index)	Détection de mutations par expansion de nucléotides par méthode PCR ou <i>Southern-blot</i> . Exclusion des méthodes de séquençage. Contexte du diagnostic : diagnostic de confirmation de la maladie, diagnostic présymptomatique, diagnostic prénatal ou préimplantatoire
Comparateur	Non applicable
Résultats d'intérêt	<p>Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Définition allèle normal, prémuté, muté ; – Relation entre le nombre de répétitions et le diagnostic de la maladie/la sévérité des symptômes/le risque de transmettre la maladie. <p>Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et place dans la stratégie diagnostique ?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Indications : diagnostic postnatal (symptomatique ou non), prénatal, préimplantatoire ; – Place de l'acte dans la stratégie du diagnostic moléculaire de la maladie (par rapport aux autres mutations recherchées). <p>Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bénéfices de la réalisation de l'acte pour le patient : impact sur la réduction de l'errance diagnostique, sur la réduction des examens complémentaires inutiles / invasifs, sur la mise en place d'une prise en charge spécifique, sur l'accès à un conseil génétique pour le patient ou sa parentèle (y compris diagnostic prénatal/préimplantatoire) ; – Risques liés au prélèvement (diagnostic prénatal / préimplantatoire), à l'annonce de la maladie, aux limites propres du diagnostic moléculaire. <p>Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prélèvement, conservation, transport des échantillons, informations nécessaires ; – Techniques à privilégier / à exclure ; – Eventuelle séquence de réalisation des différentes techniques ; – Eléments à prendre en compte pour l'interprétation des résultats (dont contexte clinique, nombre de répétitions, limites des différentes techniques, limites liées au type de prélèvement (foetal, sanguin) et à sa qualité, etc.) ; – Eléments spécifiques à préciser dans le compte-rendu (dont nombre de répétitions, etc.). <p>Ne seront pas inclus dans l'évaluation les modalités de prescription des tests de génétique constitutionnelle, d'information du patient / de la parentèle, de recueil du consentement ainsi que les conditions d'agrément des praticiens ou d'autorisation des laboratoires (définies dans le code de santé publique).</p>
Délai de suivi / temps	Non applicable
Schémas d'étude	<p>Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ; – Rapports d'évaluation technologique ; – Revues systématiques d'études observationnelles (ou à défaut études observationnelles) ayant évalué l'association entre génotype et phénotype, entre nombre de répétitions et âge de survenue / gravité).

- Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?
- Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ;
 - Rapports d'évaluation technologique.
- Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?
- Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ;
 - Rapports d'évaluation technologique ;
 - Essais comparatifs randomisés ou non ayant comparé la prise en charge et le devenir du patient selon l'existence ou non d'un diagnostic moléculaire de la maladie ;
 - Revues systématiques ayant évalué la balance bénéfice / risque de l'annonce du diagnostic de la maladie, les effets indésirables liés à l'amniocentèse ou au prélèvement de villosités choriales (diagnostic prénatal), à la procédure d'aide médicale à la procréation (diagnostic préimplantatoire).
- Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?
- Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, standards techniques, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ;
 - Revues systématiques, rapports d'évaluation technologique ;
 - A défaut, autres publications décrivant les conditions de réalisation.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel⁸ qui consiste en :

1. une analyse critique de la littérature, principalement synthétique (recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM, revues systématiques avec ou sans méta-analyse, rapports d'évaluation technologique), identifiée après une recherche systématique (voir stratégie de recherche documentaire en Annexe 3 ;
2. le recueil de l'opinion des professionnels et des patients / usagers selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur⁹ :
 - **la position d'experts externes individuels (*intuitu personae*)** (professionnels de santé et patients / usagers) réunis au sein d'un groupe de travail en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;
 - **le point de vue des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients / d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leurs points de vue **à titre collectif** sur une version provisoire du rapport d'évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;

⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf

⁹ Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

3. la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné par le Comité préfigurateur d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

Compte-tenu du champ relativement large de l'évaluation impliquant de multiples maladies, diverses filières maladies rares et associations de patients, il est proposé de mener le travail en trois volets (production successive de trois rapports d'évaluation), en fonction des maladies et des filières concernées (voir Tableau 2). Cette organisation du travail en trois volets a été discutée lors de la réunion de cadrage.

Tableau 2. Calendrier prévisionnel, composition qualitative des groupes de travail et parties prenantes sollicitées

	Volet 1	Volet 2	Volet 3
Publication	T3-T4 2023	T1-T2 2024	T2-T3 2024
Maladies concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Huntington - Ataxies héréditaires (ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, CANVAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72 - Atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy) - Dystrophies myotoniques de type 1 et 2 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de l'X fragile et maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile)
Groupe de travail	<ul style="list-style-type: none"> - Biologistes médicaux : 2 - Conseiller en génétique : 1 - Généticien : 1 - Neurologue : 1 - Pédiatre : 1 - Psychologue : 1 	<ul style="list-style-type: none"> - + Gériatre : 1 - + Usagers : 1 par maladie/groupe de maladie - + Cliniciens/biologistes travaillant dans la/les filières concernées : 1 par filière 	<ul style="list-style-type: none"> - + Endocrinologue : 1 - + Gynécologue-obstétricien : 1 - + Usagers : 1 par maladie/groupe de maladie - + Cliniciens/biologistes travaillant dans la/les filières concernées : 1 par filière
Structures sollicitées	CNP / sociétés savantes : <ul style="list-style-type: none"> - Association française des conseillers en génétique - CNP de biologie médicale - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire - ANPGM - CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique) - CNP de psychiatrie - CNP de pédiatrie 	CNP / sociétés savantes : <ul style="list-style-type: none"> - Association française des conseillers en génétique - CNP de biologie médicale - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire - ANPGM - CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique) - CNP de psychiatrie - CNP de pédiatrie 	CNP / sociétés savantes : <ul style="list-style-type: none"> - Association française des conseillers en génétique - CNP de biologie médicale - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire - ANPGM - ACLF¹⁰ - CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique) - CNP de psychiatrie - CNP de pédiatrie

¹⁰ Le représentant de l'Association des cytogénéticiens de langue française a précisé que son association n'était concernée que par les évaluations menées lors de l'étape 3.

	Volet 1	Volet 2	Volet 3
	<ul style="list-style-type: none"> - CNP de gériatrie - CNP de gynécologie obstétrique - Collège de la médecine générale 	<ul style="list-style-type: none"> - CNP de gynécologie obstétrique - Collège de la médecine générale 	<ul style="list-style-type: none"> - CNP d'endocrinologie - CNP de gynécologie obstétrique - Collège de la médecine générale
	Filières maladies rares : <ul style="list-style-type: none"> - Brain-Team 	Filières maladies rares : <ul style="list-style-type: none"> - Filslan - Filnemus 	Filières maladies rares <ul style="list-style-type: none"> - Brain-Team - DefiScience - AnDDI-Rares - Firendo
	Associations de patients <ul style="list-style-type: none"> - Association Huntington France - Association française de l'Ataxie de Friedreich - Association Connaitre les syndromes cérébelleux 	Associations de patients <ul style="list-style-type: none"> - Les Amis du Portail d'Information sur la Maladie de Steinert et autres dystrophies myotoniques - Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique - Association française contre les Myopathies 	Associations de patients <ul style="list-style-type: none"> - Association Fragile X France - Association Mosaïque X Fragile

2.2. Composition qualitative des groupes

La composition qualitative des groupes de travail et structures sollicitées (professionnelles, associations de patients) pour les différents volets est présentée dans le Tableau 2.

2.3. Productions prévues

- Trois rapports d'évaluation ;
- Avis et décisions ;
- Résumés INAHTA.

3. Calendrier prévisionnel des productions

Le calendrier prévisionnel des productions est présenté dans le Tableau 2.

Annexes

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	12
Annexe 2.	Maladies par expansion de nucléotides	13
Annexe 3.	Stratégie de recherche documentaire	17
Annexe 4.	Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels et revues systématiques identifiés à ce stade pour les maladies incluses dans le périmètre d'évaluation	21
Annexe 5.	Réponses des représentants des CNP / sociétés savantes, des filières maladies rares et des associations de patients au questionnaire	22
Annexe 6.	Compte-rendu de la réunion de cadrage	36

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- et le calendrier prévisionnel d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (rapports d'évaluation technologique, revues systématiques, méta-analyses, consensus professionnels et recommandations de bonnes pratiques). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une consultation des représentants des CNP / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients concernés par le sujet, a été réalisée *via* un questionnaire dont les réponses sont présentées en Annexe 5 et une réunion dont le compte-rendu figure en Annexe 6.

Une réunion a aussi eu lieu avec la Cnam (voir p. 1) au cours de laquelle ont été abordés l'état actuel des libellés du chapitre 17-02 de la NABM où ne sont pas précisées les techniques de biologie moléculaire mises en œuvre et où un libellé permet la cotation quelle que soit la maladie génétique.

Validation et diffusion

La note de cadrage a été examinée par la commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives puis validée par le Collège de la HAS. Elle a été ensuite diffusée sur le site Internet de la HAS.

Annexe 2. Maladies par expansion de nucléotides

Cette liste a été élaborée à partir des revues générales récentes de Depienne *et al* (2) et Chintalaphani *et al.* (3). Les données concernant la prévalence de la maladie sont extraites du site Orphanet et le nombre d'examens des données de l'Agence de biomédecine (ABM).

Tableau 3. Maladies par expansion de nucléotides

Maladie	Code Orphanet	Gène	Motif répété	Prévalence (données Orphanet)	Nb d'examens de génétique post-natale de la maladie en 2021*	Nb d'examens du gène en 2021*	Nb d'examens du gène avec résultat positif chez le cas index en 2021*
Ataxie de Friedreich	95	FXN	GAA	1-9/100 000	932	1 216	93
Ataxie spino-cérébelleuse de type 1	98755	ATXN1	CAG	1-9/100 000	665	466	2
Ataxie spino-cérébelleuse de type 2	98756	ATXN2	CAG	1-9/100 000	652	465	23
Ataxie spino-cérébelleuse de type 3 (maladie de Machado-Joseph)	98757	ATXN3	CAG	1-9/100 000	467	481	16
Ataxie spino-cérébelleuse de type 6	98758	CACNA1A	CAG	1-9/1 000 000	758	3 541	38
Ataxie spino-cérébelleuse de type 7	94147	ATXN7	CAG	1-9/1 000 000	363	460	1
Ataxie spino-cérébelleuse de type 8	98760	ATXN8	CAG/CTG (2) CAG/TAG (3)	NR	-	-	-
Ataxie spino-cérébelleuse de type 10	98761	ATXN10	ATTCT / ATTGT	NR	-	-	-
Ataxie spino-cérébelleuse de type 12	98762	PPP2R2B	CAG	< 1/1 000 000	86	86	0
Ataxie spino-cérébelleuse de type 17	98759	TBP	CAG	< 1/1 000 000	333	305	0
Ataxie spino-cérébelleuse de type 31	217012	BEAN1	TAAAA	NI		724	2
Ataxie spino-cérébelleuse de type 36	276198	NOP56	GGCCTG	NI	32	19	0
Ataxie spino-cérébelleuse de type 37	363710	DAB1	ATTTT	< 1/1 000 000	-	-	-
Atrophie dentato-rubro-pallido-luy-sienne	101	ATN1	CAG	1-9/1 000 000	76	98	1

Maladie	Code Orphanet	Gène	Motif répété	Prévalence (données Orphanet)	Nb d'examens de génétique post-natale de la maladie en 2021*	Nb d'examens du gène en 2021*	Nb d'examens du gène avec résultat positif chez le cas index en 2021*
Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X (maladie de Kennedy)	481	AR	CAG	NI	152	530	35
Déficience mentale liée à l'X et déficit en GH	67045	SOX3	GCN	< 1/1 000 000	2 866	1 951	2
Démence fronto-temporale/ sclérose latérale amyotrophique	SLA 803 DFT/SLA 275872	C9ORF72	GGGGCC	SLA : 1- 9/100 000 DFT/SLA : In- connue	3 510 1 183	2 167	191
Dysplasie de Desbuquois (syndrome de Baratela-Scott)	1425	XYLT1	CGG	< 1/1 000 000	1 052	523	0
Dystonie parkinsonisme liée à l'X	53351	TAF1	CCCTCT	< 1/1 000 000	570	820	0
Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs de type 3	98974	TCF4	CTG (2) TGC (3)	NI	200	3 617	7
Dystrophie musculaire oculo-pharyngée	270	PABPN1	GCG	1-9/100 000	99	-	-
Dystrophie myotonique de type 1 (myotonie de Steinert)	273	DMPK	CTG	1-5/10 000	1 888	1 200	190
Dystrophie myotonique de type 2 (myopathie myotonique proximale ou maladie de Ricker)	606	CNBP	CCTG	1-9/100 000	701	532	48
Encéphalopathie épileptique infantile précoce de type 1	1934	ARX	GCN	NI	6 097	2 600	4
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 1	86814	SAMD12	ATTTT	NI	-	-	-
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 2	NI	STARD7	ATTTT	NI	-	-	-

Maladie	Code Orphanet	Gène	Motif répété	Prévalence (données Orphanet)	Nb d'examens de génétique post-natale de la maladie en 2021*	Nb d'examens du gène en 2021*	Nb d'examens du gène avec résultat positif chez le cas index en 2021*
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 3	NI	MARCHF6	ATTTT	NI	-	-	-
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 4	NI	YEATS2	ATTTT	NI	-	-	-
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 6	NI	TNRC6A	ATTTT	NI	-	-	-
Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte de type 7	NI	RAPGEF2	ATTTT	NI	-	-	-
Epilepsie myoclonique progressive de type 1 (maladie de Unverricht-Lunborg)	308	CSTB	CCCCGCCCGCG	NI	1 937	923	6
Huntington Disease like 2	98934	JPH3	CAG (2) CTG (3)	< 1/1 000 000	79	78	4
Insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile	619	FMR1	CGG	NI	8 490	-	-
Maladie de Huntington	399	HTT	CAG	1-9/100 000	1 268	645	277
Maladie des inclusions intranucléaires neuronales	2289	NOTCH2NLC	CGG	NI	-	-	-
Myopathie oculo-pharyngée avec leucoencéphalopathie de type 1	NI	NUTM2B-AS1	CGG	NI	-	-	-
Myopathie oculo-pharyngo-distale de type 1	NI	LRP12	CGG	NI	-	-	-
Myopathie oculo-pharyngo-distale de type 2	98897	GIPC1	CGG	NI	-	-	-

Maladie	Code Orphanet	Gène	Motif répété	Prévalence (données Orphanet)	Nb d'examens de génétique post-natale de la maladie en 2021*	Nb d'examens du gène en 2021*	Nb d'examens du gène avec résultat positif chez le cas index en 2021*
Syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie et aréflexie vestibulaire (CANVAS)	504476	RFC1	AAAAG / AAGGG / AAGAG / AGAGG (2) (AAGGG) ₄₀₀₋₂₀₀₀ (ACAGG) _{exp} AAAAG _{normal} (3)	<1/1 000 000	1 215	567	142
Syndrome de blépharophimosis-pto-sis-épicanthus inversus	126	FOXL2	GCN (2) GCG (3)	NI	12	-	-
Syndrome de tremblement - ataxie associé à l'X fragile	93256	FMR1	CGG	1-9/100 000	10 693	-	-
Syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (syndrome d'Ondine) (Orpha 661, OMIM 209880)	661	PHOX2B	GCN (2) GCG (3)	NI	844	42	7
Syndrome FRAXE	100973	AFF2 (FMR2)	CCG	1-9/1 000 000	3 416	1 194	0
Syndrome X fragile	908	FMR1	CGG	1-5/10 000	20 651	14 998	525

NI : non identifié ; * Nombre d'examens de génétique constitutionnelle réalisés quelle que soit la technique ou la mutation recherchée (PCR, séquençage, etc.), déclarés auprès de l'Agence de biomédecine (données ABM).

Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- Embase
- Inahta Database

Tableau 4. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche
Syndrome de l'X fragile et maladies associées		
Recommandations	"Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "Fragile X syndrome"[Title] OR FXS[title] OR FRAXA[title] OR "Fragile X Tremor Ataxia Syndrome"[title] OR FXTAS[title] OR "Fragile X premature ovarian failure" [title] OR FXPOI[title] AND "guideline"[Title] OR "recommend"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	"Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "Fragile X syndrome "[Title] OR FXS[title] OR FRAXA[title] OR "Fragile X Tremor Ataxia Syndrome"[title] OR FXTAS[title] OR "Fragile X premature ovarian failure" [title] OR FXPOI[title] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Maladie de Huntington		
Recommandations	("Huntington Disease"[MeSH Major Topic] OR "huntington"[Title]) AND "guideline"[Title] OR "recommend"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	("Huntington Disease"[MeSH Major Topic] OR "huntington"[Title]) AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Sclérose latérale amyotrophique		
Recommandations	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Title] OR ALS[Title] OR charcot disease[title] AND "guideline"[Title] OR "recommend"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Title] OR ALS[Title] OR charcot disease[title] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche
Dystrophie myotonique de type 1 (Maladie de Steinert)		
Recommandations	"Myotonic Dystrophy"[MeSH Terms] AND ("Or"[All Fields] AND "Myotonic Dystrophy"[Title]) OR DM1[Title] OR steinert disease[title] AND "guideline*"[Title] OR "recommend*"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	"Myotonic Dystrophy"[MeSH Terms] AND ("Or"[All Fields] AND "Myotonic Dystrophy"[Title]) OR DM1[Title] OR steinert disease[title] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Dystrophie myotonique de type 2		
Recommandations	"proximal myotonic myopathy"[Title] OR "DM2"[Title] " OR PROMM [title] AND "guideline*"[Title] OR "recommend*"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	"proximal myotonic myopathy"[Title] OR "DM2"[Title] " OR PROMM [title] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Ataxies spinocérébelleuses		
Recommandations	"Spinocerebellar Ataxias"[MeSH Terms] OR "SCA"[Title] OR "spinocerebellar ataxia"[Title] AND "guideline*"[Title] OR "recommend*"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	"Spinocerebellar Ataxias"[MeSH Terms] OR "SCA"[Title] OR "spinocerebellar ataxia"[Title] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Ataxie de Friedreich		
Recommandations	FRDA[title] OR Friedreich ataxia[title] OR "Friedreich Ataxia"[Mesh] AND "guideline*"[Title] OR "recommend*"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*"[Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	FRDA[title] OR Friedreich ataxia[title] OR "Friedreich Ataxia"[Mesh] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review[title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Démence fronto-temporale		
Recommandations	"Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR fronto temporal dementia OR FTD[title] AND	01/2009-01/2023

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche
	"guideline*" [Title] OR "recommend*" [Title] OR "consensus" [Title] OR "guide" [Title] OR "guidance" [Title] OR "standard*" [Title]	
Méta-analyses Revue systématique	"Frontotemporal Dementia" [Mesh] OR fronto temporal dementia OR FTD [title] AND "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic" [Mesh] OR Meta Analysis [title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review [title] OR pooled analysis [title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Atrophie musculaire spino-bulbaire ou maladie de Kennedy		
Recommandations	("bulbo spinal atrophy, x linked" [MeSH Terms] OR "kennedy disease" [Title] OR "SBMA" [Title] OR "spinal bulbar muscular atrophy" [Title]) AND "guideline*" [Title] OR "recommend*" [Title] OR "consensus" [Title] OR "guide" [Title] OR "guidance" [Title] OR "standard*" [Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	("bulbo spinal atrophy, x linked" [MeSH Terms] OR "kennedy disease" [Title] OR "SBMA" [Title] OR "spinal bulbar muscular atrophy" [Title]) AND "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic" [Mesh] OR Meta Analysis [title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review [title] OR pooled analysis [title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023
Syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS)		
Recommandations	Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome, acronyme OR CANVAS AND "guideline*" [Title] OR "recommend*" [Title] OR "consensus" [Title] OR "guide" [Title] OR "guidance" [Title] OR "standard*" [Title]	01/2009-01/2023
Méta-analyses Revue systématique	Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome, acronyme OR CANVAS AND "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic" [Mesh] OR Meta Analysis [title] OR systematic Review [title] OR Quantitative Review [title] OR pooled analysis [title] OR scoping review [title]	01/2009-01/2023

Les sites Internet internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Adelaide Health Technology Assessment

Agence de biomédecine

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

Agency for Healthcare Research and Quality

Alberta Heritage Foundation for Medical Research

Alberta Health Services

American College of Medical Genetics and Genomics

American College of Physicians

American Academy of Pediatrics

American Medical Association

Association nationale des praticiens de génétique moléculaire

Association for Clinical Genetic Science
Australian Government - Department of Health and Ageing
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center
Bibliothèque médicale Lemanissier
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Centers for Disease Control and Prevention
California Technology Assessment Forum
Centre fédéral d'expertise des soins de santé
CISMeF
CMAInfobase
Clinical Molecular Genetics Society
Collège des Médecins du Québec
Cochrane Library Database
Centre for Review and Dissemination databases
Department of Health (UK)
ECRI Institute
Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision)
Euroscan
European academy of neurology
European Federation of Neurological Societies
European Molecular Genetics Quality Network
GIN (Guidelines International Network)
Haute Autorité de santé
Hayes
Horizon Scanning
Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
Institut national de veille sanitaire
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
National Horizon Scanning Centre
National Health and Medical Research Council
National Health committee
National Institute for Health and Clinical Excellence
National Institutes of Health
New Zealand Guidelines Group
Ontario Health Technology Advisory Committee
Orphanet
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Singapore Ministry of Health
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
World federation of neurology
World Health Organization

Annexe 4. Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels et revues systématiques identifiés à ce stade pour les maladies incluses dans le périmètre d'évaluation

Tableau 5. Maladies par expansion de nucléotides incluses dans le périmètre d'évaluation - recommandations de bonne pratique, consensus professionnels et revues systématiques identifiées lors de la phase de cadrage

Maladie	Recommandations de bonnes pratiques	Consensus professionnels	PNDS	Arbres décisionnels de l'ANPGM	Revue systématique
Maladie de Huntington	1 (16)	7 (9, 11, 17-20)	1 (12)	1 (21)	9 (22-30)
Syndrome de l'X fragile (et les maladies associées comme l'insuffisance ovarienne précoce ou le syndrome de tremblement-ataxie)	-	8 (8, 31-37)	2 (38, 39)	2 (40, 41)	4 (42-45)
Ataxies héréditaires (ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, CANVAS)	4 (46-49)	3 (17, 50, 51)	1 (13)	1 (52)	3 (53-55)
Dystrophies myotoniques de type 1 (maladie de Steinert) et de type 2	-	4 (17, 56-59)	-	2 (60, 61)	1 (62)
Sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72	-	4 (17, 58, 63, 64)	2 (7, 65)	1 (66)	5 (67-71)
Atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy)	-	1 (58)	1 (72)		1 (73)

Annexe 5. Réponses des représentants des CNP / sociétés savantes, des filières maladies rares et des associations de patients au questionnaire

Préalablement à la réunion de cadrage, un questionnaire a été adressé aux :

- CNP/sociétés savantes : Association française des conseillers en génétique (AFCG), CNP de biologie médicale (CNPBM), CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM), Association des Cytogénéticiens de Langue Française, Fédération française de neurologie (FFN), CNP de pédiatrie, CNP de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale ;
- filières maladies rares : AnDDI-RARES, Brain-Team, DefiSciences, Filnemus, Filslan ;
- associations de patients : Alliance Maladies rares, association Huntington France, association Fragile X France, Les Amis du Portail d'Information sur la Maladie de Steinert et autres dystrophies myotoniques, association française de l'ataxie de Friedreich (AFAF), Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARSLA).

Dix réponses au questionnaire ont été reçues (voir ci-dessous).

Principales maladies pour lesquelles une détection de mutation par expansion de microsatellites est réalisée

Q1 Selon une analyse préliminaire des données de la littérature, les principales maladies pour lesquelles une détection de mutation par expansion de microsatellites est réalisée sont :

- la maladie de Huntington ;
- le syndrome de l'X fragile et les troubles associés (insuffisance ovarienne précoce, syndrome de tremblement/ataxie) ;
- les ataxies spino-cérébelleuses ;
- l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne ;
- l'atrophie musculaire spino-bulbaire ;
- l'ataxie de Friedreich ;
- les dystrophies myotoniques de type 1 (myotonie de Steinert) ou de type 2 ;
- la sclérose latérale amyotrophique/démence fronto-temporale liées à une expansion dans le gène C9ORF72.

Q1a : Selon votre organisme, la détection de mutations par expansion de microsatellites est-elle réalisée dans le cadre des soins courants pour l'ensemble des maladies listées ?

AFCG	Notre organisme n'a pas vocation à intervenir dans le cadre des soins courants des patients mais plutôt dans la prise en charge globale de celui-ci.
ANPGM	oui
FFN	oui
CNPBM	oui
ANDDI-RARES	oui
BRAIN-TEAM	oui
FILSAN	oui
FILNEMUS	DM1/DM2
ARSLA	oui
AFAF	Oui pour le patient porteur de signes et ensuite pour la famille élargie, en diagnostic différentiel d'autres ataxies

Q1b : Selon votre organisme, y a-t-il d'autres maladies pour lesquelles cet acte est réalisé dans le cadre des soins courants ?

AFCG	-
ANPGM	Dystrophie Musculaire OculoPharyngée (DMOP). La liste des maladies à expansion est longue (voir revue récente 30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges? Depienne C, Mandel JL. Am J Hum Genet. 2021 May 6;108(5):764-785. PMID: 33811808). Certaines sont possiblement diagnostiquées dans le cadre du soin.
FFN	RFC1 (CANVAS), EPM1 (Unverricht Lundborg)
CNPBM	syndrome d'ondine
ANDDI-RARES	Non
BRAIN-TEAM	CANVAS (cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome), lié aux expansions du gène RFC1. La maladie de Huntington-like 2 (HDL2) liée aux expansions du gène JPH3. (FGF14 gène récent pour l'ataxie, encore en recherche)
FILSAN	non
FILNEMUS	dystrophie musculaire oculo-pharyngée
ARSLA	non
AFAF	-

Q2 Selon votre organisme, pour chacune des maladies ci-dessus, pour quelle finalité la détection de mutation par expansion de microsatellites est-elle réalisée ?

Merci de répondre en complétant le tableau ci-dessous

AFCG	-
ANPGM	-
FFN	Confirmation diagnostique, diagnostic présymptomatique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire.
CNPBM	-
ANDDI-RARES	-
BRAIN-TEAM	-
FILSAN	-
FILNEMUS	Dans le cadre de la Dystrophie Musculaire OculoPharyngée (DMOP), le nombre de répétitions GCN, situées dans l'exon 1 de PABPN1, est étudié : à partir de onze répétitions, l'allèle est considéré comme muté. L'expansion (GCG)11 a longtemps été considérée comme récessive et les expansions plus longues comme dominantes. Notre expérience montre que l'allèle (GCG)11 serait dominant mais de pénétrance plus tardive. Le nombre de répétitions peut s'élever jusque 18.
ARSLA	-
AFAF	-

	Diagnostic post-natal en cas de symptômes : oui / non ?	Diagnostic post-natal présymptomatique : oui / non ?	Diagnostic pré-natal : oui / non ?	Diagnostic pré-implantatoire : oui / non ?	Commentaire éventuel
Maladie de Huntington	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	
Syndrome de l'X fragile et troubles associés	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui CNPBM : oui ANDDI-RARES : oui Brain-Team : nc	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui CNPBM : oui ANDDI-RARES : oui Brain-Team : nc	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui CNPBM : oui ANDDI-RARES : oui Brain-Team : nc	AFCG : oui ANPGM : oui (par méthode indirecte) FFN : oui CNPBM : oui ANDDI-RARES : oui Brain-Team : nc	
Ataxies spino-cérébelleuses	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : ne sait pas FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : pas de demande de DPI à notre connaissance FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	
Atrophie musculaire spino-bulbaire	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : nc ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : nc ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : nc ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : nc ARSLA : oui	ARSLA : Connue en France sous le nom de maladie de Kennedy (SBMA liée à l'X)
Ataxie de Friedreich	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui AFAP : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui AFAP : oui si majeur, parfois à la demande des parents chez les frères et sœurs mineurs	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui AFAP : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui AFAP : oui	
Dystrophie myotonique de type 1 (Steinert)	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Filnemus : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Filnemus : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Filnemus : oui	AFCG : oui ANPGM : oui, par méthode indirecte FFN : oui	

	Diagnostic post-natal en cas de symptômes : oui / non ?	Diagnostic post-natal présymptomatique : oui / non ?	Diagnostic pré-natal : oui / non ?	Diagnostic pré-implantatoire : oui / non ?	Commentaire éventuel
				Filnemus : non (étude de marqueurs microsatellites mais pas de l'expansion elle-même)	
Dystrophie myotonique de type 2	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Filnemus : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui Filnemus : oui	AFCG : oui ANPGM : non FFN : ? Filnemus : non	AFCG : oui ANPGM : oui, par méthode indirecte FFN : ? Filnemus : non	
Sclérose latérale amyotrophique / démence frontotemporale	AFCG : oui ANPGM : ne sait pas FFN : oui FILSAN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : ne sait pas FFN : oui FILSAN : oui Brain-Team : oui ARSLA oui	AFCG : oui ANPGM : ne sait pas FFN : oui FILSAN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	AFCG : oui ANPGM : oui FFN : oui FILSAN : oui Brain-Team : oui ARSLA : oui	
Autre maladie :					
CANVAS	FFN : oui Brain-Team : oui	FFN : non Brain-Team : oui	FFN : ? Brain-Team : non	FFN : ? Brain-Team : non	Brain-Team : à Lille
Unverricht Lundborg	FFN : oui	FFN : non	FFN : oui	FFN : oui	
Dystrophie musculaire oculopharyngée	ANPGM : oui Filnemus : oui	ANPGM : oui Filnemus : oui	ANPGM : non Filnemus : non	ANPGM : non Filnemus : non	

Techniques de détection d'une mutation par expansion de microsatellites

Q3 Selon votre organisme, quelle technique est, à ce jour, considérée comme la technique de référence (gold standard) pour la recherche de mutation par expansion de microsatellites ?

AFCG	PCR long range
ANPGM	Il existe plusieurs techniques de 1ère intention, basée sur une PCR suivie d'une analyse des tailles de fragments. La technique de référence varie selon le locus étudié.
FFN	PCR fluorescente combinée à RP-PCR, les allèles pathologiques de grandes tailles ne sont pas amplifiés par PCR standard, il est donc nécessaire d'utiliser d'autres techniques pour mettre en évidence les allèles de grande taille dans les cas où la PCR ne permet pas d'amplifier les deux allèles. La taille des grands allèles varie en fonction des patients et des pathologies / gènes.
CNPBM	PCR
ANDDI-RARES	Pour l'X-Fragile : CGG Tripled Repeat Primed PCR (TP-PCR)
BRAIN-TEAM	PCR. Et pour la recherche de grande expansion la technique de référence est une Repeat-Primed PCR.

	PCR fluorescence au locus.
FILSAN	Concernant l'analyse de l'expansion de l'hexaplet GGGGCC dans le gène C9orf72, la technique de référence est une PCR repeat Primed (trois amorces) suivi d'une analyse Genescan
FILNEMUS	Analyse technique par PCR suivie d'analyse des tailles de fragments. RP-PCR (Repeat-Primed PCR). Triplet repeat primed-PCR (TP-PCR) – kit commercial amplidex. PCR fluorescence au locus. Long Range PCR (LR-PCR).
ARSLA	Pour la SLA avec mutation du gène C9ORF72, la technique de référence est une PCR repeat Primed (trois amorces) suivies d'une analyse Genescan. Pour Maladie de Kennedy : PCR et techniques associées
AFAF	N'est pas de notre domaine, mais du laboratoire du Pr M. Koenig

Q4 D'après notre analyse préliminaire, la PCR est la technique de 1ère intention pour la recherche de mutation par expansion de microsatellites. Selon votre organisme :

Q4a : quelles sont les principales techniques de PCR utilisées pour la détection de mutation par expansion de microsatellites ?

AFCG	Notre organisme n'est pas amené à intervenir dans le choix des techniques d'analyse
ANPGM	RP-PCR (Repeat-Primed PCR) PCR fluorescence au locus QM-PSF (Quantitative Multiplex PCR of short fragments) Long Range PCR (LR-PCR) Methyl-PCR
FFN	PCR fluorescente, RP-PCR +/- Southern Blot
CNPBM	triplet-primed PCR (TP-PCR), PCR standard d'exclusion
ANDDI-RARES	TP-PCR
BRAIN-TEAM	PCR et analyse de taille de fragments, Repeat-Primed PCR (RP-PCR). PCR fluorescence au locus/duplex PCR fluorescence au locus, Triplet-primed PCR/Repeat-primed PCR, Long Range PCR, QMPSF Pour le gène C9ORF72 : PCR semi-quantitative (détermination du nombre de répétitions par analyse de taille de produits PCR et détermination du nombre de copies de chaque allèle), Repeat-Primed PCR (RP-PCR)
FILSAN	PCR-repeat primed (pour C9orf72)
FILNEMUS	PCR fluorescente (PCR fluorescence au locus/duplex PCR fluorescence au locus), Triplet-Primed-PCR fluorescente (TP-PCR) / <i>Repeat-primed</i> PCR (RP-PCR), Long-range PCR, QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments). PCR AMPLIDE X (kit combinant une PCR <i>long range</i> avec une TP-PCR) : donne précisément la taille de l'allèle muté jusqu'à 200 CTG, et montre l'allèle muté au-delà de 200 CTG sous la forme d'un signal de présence unique quelle que soit sa taille. Mise œuvre, en parallèle, de deux techniques différentes de PCR (TP-PCR et QMPSF pour DM1 ; PCR fluo et QP-PCR pour DM2). Les deux stratégies sont complémentaires. L'approche quantitative par QMPSF permet de s'assurer de la présence de deux allèles normaux chez les patients homozygotes en TP-PCR (évite le risque de faux-négatif lié à la présence d'interruptions dans l'expansion)

ARSLA	PCR repeat Primed pour mutation C9ORF72
AFAF	Pas du ressort association

Q4b : quels sont les critères pour le choix de l'une ou l'autre de ces techniques ?

AFCG	-
ANPGM	Le choix se fait notamment selon la taille de l'expansion. Les techniques de PCR sont des techniques de 1ère intention permettant un diagnostic d'exclusion dans la majorité des cas et également la quantification du nombre de répétitions pour les mutations de petite taille. Ces techniques sont complémentaires : souvent, au moins deux de ces techniques sont mises en œuvre en parallèle pour obtenir le résultat.
FFN	Première analyse par PCR puis RP-PCR (=repeat-primed PCR) +/- Southern Blot en fonction des résultats de la PCR
CNPBM	TP-PCR : diagnostic de certitude / PCR standard : diagnostic d'exclusion
ANDDI-RARES	<ul style="list-style-type: none"> - Avantages → sensibilité, spécificité, robustesse, reproductibilité, technique courte, détermination de la zygote pour les échantillons féminins, détection des interruptions AGG importantes pour la stabilité allélique / - Inconvénients → pas de détermination du nombre de copie du gène FMR1, pas de méthylation (sauf si utilisation d'un kit complémentaire)
BRAIN-TEAM	<p>PCR et analyse de taille de fragments puis RP-PCR en cas d'homozygotie chez les patients de moins de 25 ans à la recherche de grandes expansions de triplets qui échappent à la technique de PCR classique. Motif des expansions pour le CANVAS, rapidité/facilité d'exécution technique.</p> <p>Pour le gène C9ORF72 : les deux techniques sont réalisées : PCR semi-quantitative et RP-PCR.</p>
FILSAN	Seule technique pour C9orf72
FILNEMUS	<p>Taille des expansions, caractère homozygote ou non, rapidité/facilité d'exécution technique, coût modéré.</p> <p>La PCR est réalisée systématiquement car permet le diagnostic d'exclusion dans la majorité des cas et également la quantification du nombre de triplets pour des mutations de petite taille. L'utilisation de la TP-PCR permet le diagnostic d'exclusion quand la PCR n'est pas informative, et permet la confirmation du diagnostic et la quantification du nombre de triplets pour des mutations de petite taille.</p> <p>Après avoir longtemps utilisé les deux méthodes QM-PSF et TP-PCR simultanément, certains labos ont actuellement choisi la PCR AMPLIDE X, sur deux critères principaux : test CE-IVD et nécessitant une manipulation unique.</p>
ARSLA	-
AFAF	-

Q4c : quels sont les avantages / inconvénients de l'une ou l'autre de ces techniques ?

AFCG	-
ANPGM	Les avantages et inconvénients de chacune des techniques sont spécifiques à chaque expansion (Voir les guides de bonnes pratiques (EMQN, ACMG)).
FFN	La PCR permet de détecter les petits allèles, la RP-PCR +/- Southern Blot les allèles de plus grande taille non amplifiables par PCR.
CNPBM	<p>PCR standard : avantage = adaptée au screening, technique rapide et facile à mettre en œuvre ; inconvénient = pas de détection de l'allèle amplifié</p> <p>TP-PCR : avantage = très résolutif et reproductible pour la détermination de la taille des allèles pré-mutés, détection de mosaïque, technique rapide ; inconvénient = non résolutif au-delà de 200 répétitions</p>

ANDDI-RARES	-
BRAIN-TEAM	<p>PCR fluorescence au locus/duplex PCR fluorescence au locus = rapide, facile, non spécifique du motif des expansions, ne fonctionne pas pour les grandes expansions, ne détermine pas toujours le caractère homozygote</p> <p>Triplet-primed PCR/Repeat-primed PCR = rapide, facile, spécifique du motif des expansions, ne fonctionne pas pour les grandes expansions, ne détermine pas toujours le caractère homozygote</p> <p>Long Range PCR = rapide, facile, non spécifique du motif des expansions, fonctionne pour les grandes expansions, détermination possible du caractère homozygote</p> <p>QMPSF = rapide, plus difficile au niveau technique, surtout pour la reproductibilité, non spécifique du motif des expansions, ne fonctionne pas pour les grandes expansions, détermination du caractère homozygote</p>
FILSAN	non concerné pour C9orf72
FILNEMUS	<p>PCR avec amorces fluorescentes permettant de séparer les fragments amplifiés par leur taille.</p> <p>PCR fluorescence au locus/duplex PCR fluorescence au locus = rapide, facile, non spécifique du motif des expansions, ne fonctionne pas pour les grandes expansions, ne détermine pas toujours le caractère homozygote.</p> <p>TP-PCR, avec comme critère la robustesse d'utilisation, facilité et rapidité de mise en œuvre. Ces pathologies sont souvent associées à des demandes de diagnostic prénatal, la TP-PCR répond très bien à la fois au diagnostic post natal et prénatal (contrairement au NGS par exemple). Existence de faux-négatifs (dans certains cas de variations de la séquence au sein de la zone de triplets répétés).</p> <p>PCR et TP-PCR sont complémentaires et leur utilisation nécessaire pour permettre la détection des différents allèles possibles.</p> <p>Long Range PCR = rapide, facile, non spécifique du motif des expansions, fonctionne pour les grandes expansions, détermination possible du caractère homozygote.</p> <p>QMPSF = rapide, plus difficile au niveau technique, surtout pour la reproductibilité, non spécifique du motif des expansions, ne fonctionne pas pour les grandes expansions, détermination du caractère homozygote.</p> <p>AmplideX : robustesse, répétabilité, reproductibilité. Détecte comme mutés les faux-négatifs de la TP-PCR mentionnés ci-dessus. Inconvénients AmplideX : coût du kit supérieur aux PCRs « artisanales » ; absence de détection d'une éventuelle délétion sur l'un des deux allèles dans le cas d'un profil homozygote (remarque indiquée par l'EMQN, mais fréquence de ce cas de figure difficile à estimer).</p>
ARSLA	-
AFAF	-

Q4d : autres commentaires éventuels

Q5 D'après notre analyse préliminaire, le Southern blot est une technique de 2ème intention pour la recherche de mutation par expansion de microsatellites. Selon votre organisme

Q5a : dans quels cas un Southern blot est-il indiqué ?

AFCG	Dans le cas où connaître la taille de l'expansion permet d'ajuster le conseil génétique pour le patient et sa famille.
ANPGM	Le Southern blot est indiqué pour la quantification des expansions de grande taille, par exemple dans la myotonie de Steinert. Il permet également de différencier les rares cas d'expansions à la limite entre grande prémutation et petite mutation complète (syndrome X-fragile)
FFN	Pour déterminer la taille d'un allèle de grande taille

CNPBM	Non indiqué pour le syndrome d’X-Fragile
ANDDI-RARES	Le Southern blot n’est plus réalisé depuis la mise en place de la technique de TP-PCR
BRAIN-TEAM	Southern blot non réalisé au laboratoire. Cette technique a été abandonnée par la plupart des laboratoires en France. Indispensable pour les grandes expansions (DM1 et CANVAS) et/ou les expansions avec plusieurs motifs pathologiques/non pathologiques différents (CANVAS) ou expansions complexes (DM1, mosaïcisme +++) Intérêt clinique pour le Steinert de déterminer les tailles d’expansions >150 triplets = risque de forme congénitale gravissime à la descendance
FILSAN	Le Southern blot n’est pas utilisé en France à notre connaissance pour réaliser / confirmer une analyse de l’expansion GGGGCC dans le gène C9Orf72.
FILNEMUS	L’utilisation du Southern Blot est indiqué pour préciser la taille de très grandes expansions, si cela est nécessaire. C’est la seule technique efficace pour la quantification des grandes expansions (essais non concluants avec les kits commerciaux actuellement sur le marché). En effet, les techniques de PCR ne permettent pas ou permettent difficilement de quantifier les grandes expansions. Le Southern blot est long et très consommateur d’ADN nous y aurons éventuellement recours pour des DPN si estimation de la taille d’amplification est nécessaire pour la prise de décision d’IMG (Interruption médicalisée de grossesse). Indispensable pour les expansions complexes (DM1, mosaïcisme +++). Intérêt clinique pour le Steinert de déterminer les tailles d’expansions >150 triplets = risque de forme congénitale gravissime à la descendance.
ARSLA	A notre connaissance, le Southern blot n’est pas utilisé en France ni pour détection/confirmation expansion GGGGCC dans C9ORF72 ni pour recherche de répétition de triplet CAG dans l’exon 1 du gène AR codant le récepteur aux androgènes et localisé sur le chromosome X muté dans la maladie de Kennedy.
AFAF	Idem, voir avec Michel Koenig qui centralise toutes les demandes (Montpellier)

Q5b : quels sont les avantages / inconvénients du Southern blot ?

AFCG	-
ANPGM	Avantage : permet la quantification des expansions de grande taille (impossible avec les techniques PCR de 1ère intention). Inconvénient : technique longue, fortement consommatrice d’ADN, peu robuste Le Southern blot est notamment encore utilisé pour déterminer la taille de l’expansion dans la myotonie de Steinert. L’apport de cette information dans la prise en charge des patients pourrait être discutée avec les cliniciens.
FFN	Avantage : permet de déterminer la taille d’un allèle de grande taille, inconvénients : technique très chronophage
CNPBM	Technique longue et coûteuse, et nécessité d’équipement spécifique
ANDDI-RARES	Inconvénients → technique maison avec plusieurs étapes, non automatisable, peu robuste, pas de détermination des interruptions AGG
BRAIN-TEAM	Fastidieux +++, plus difficile au niveau technique, spécifique du motif des expansions, fonctionne pour les grandes expansions, détermination du caractère homozygote
FILSAN	Cf. ci-dessus
FILNEMUS	Avantage : permet d’obtenir la taille d’amplification Inconvénient : lourdeur de la technique.

Technique longue et délicate. La détermination de la taille des grandes expansions n'est en général pas une nécessité.

Fastidieux +++, plus difficile au niveau technique, spécifique du motif des expansions, fonctionne pour les grandes expansions, détermination du caractère homozygote.

ARSLA -

AFAF -

Q5c : autres commentaires éventuels

-

Q6 Selon votre organisme, concernant d'autres techniques :

Q6a : en dehors de la PCR et du Southern blot, quelles autres techniques sont utilisées en soins courants pour la détection de mutation par expansion de microsatellites ?

AFCG Nous ne sommes pas en mesure d'apporter cette réponse

ANPGM Séquençage Sanger : pour la quantification précise des petites expansions dans certains cas rares (ARX, FMR1,...)

Le séquençage haut débit, notamment de molécules longues, peut permettre de mettre en évidence des expansions. Les résultats sont systématiquement confirmés par une technique de PCR.

FFN En fonction des pathologies : RP-PCR, long-range PCR, séquençage

CNPBM Aucune autre technique réalisée au laboratoire

ANDDI-RARES Pas d'autres techniques utilisées en soins courants à notre connaissance

BRAIN-TEAM Séquençage Sanger des expansion/PCR-RFLP/ Expansion Hunter sur exomes ou génomes

FILSAN Pas de commentaire

FILNEMUS Autre technique : panel NGS mais le résultat doit être validé par la technique d'analyse par taille de fragments.

ARSLA Notre association n'a pas d'avis technique sur le sujet

AFAF Ne sait pas

Q6b : dans quels cas ces techniques sont utilisées ?

AFCG -

ANPGM Séquençage Sanger : pour la quantification précise des petites expansions dans certains cas rares (ARX, FMR1,...)

Le séquençage haut débit, notamment de molécules longues, peut permettre de mettre en évidence des expansions. Les résultats sont systématiquement confirmés par une technique de PCR.

FFN Pour les allèles de grande taille, en fonction des pathologies

CNPBM -

ANDDI-RARES NA

BRAIN-TEAM Recherche d'interruption dans les expansions

FILSAN -

FILNEMUS Recherche d'interruption dans les expansions

ARSLA -

AFAF -

Q6c : quels sont les avantages / inconvénients de ces techniques ?

AFCG	-
ANPGM	-
FFN	moins chronophage que le Southern Blot
CNPBM	-
ANDDI-RARES	NA
BRAIN-TEAM	Séquençage Sanger des expansion/PCR-RFLP = fastidieux, seules techniques spécifiques pour la recherche d'interruption dans les expansions (exemple de la SCA1, SCA17...)
FILSAN	-
FILNEMUS	Avantages : <ul style="list-style-type: none">– Panel NGS incluant un grand nombre de gènes analysés simultanément pour un grand nombre de patients– Analyse bio-informatique ciblant un pool de gènes en particulier Inconvénients : <ul style="list-style-type: none">– Limité au niveau de la détection précise du nombre de répétitions– Nécessite une validation par la technique de référence de taille de fragments Pas encore en soins courants, en France du moins, et à notre connaissance : séquençage long read. A développer dans le futur. Programme de recherche clinique en cours en France (dont Bordeaux).
ARSLA	-
AFAF	-

Q6d : autres commentaires éventuels

-

Q7 Selon votre organisme, pour chacune de ces techniques (PCR, Southern blot, autres techniques), existe-il un ou des matériels commercialisés (réactifs, automates spécifiques) ?

Si oui, pourriez-vous nous indiquer le nom commercial de ces matériels et le fabricant :

Q7a : PCR

AFCG	Pas concerné
ANPGM	Il existe des réactifs spécifiques, notamment les kits Amplidex de la société ASURAGEN (techniques de PCR pour le diagnostic de X-fragile, Steinert, Huntington, C9orf72) https://asuragen.com/ Il n'y a pas d'automates spécifiques pour la détection des mutations par expansion. Nous utilisons les équipements classiques d'un laboratoire de génétique moléculaire (thermocycleurs, séquenceurs, logiciels d'analyse de fragments).
FFN	AmplideX® mPCR FMR1 ; AmplideX® PCR/CE HTT Kit ; AmplideX® DM1 Dx Kit ; AmplideX® PCR/CE C9orf72 Kit (Asuragen), CarrierMax™ FMR1 Reagent Kit (Applied Biosystem)...
CNPBM	TP-PCR kit Asuragen
ANDDI-RARES	TP-PCR Kit Asuragen (AmplideX), TP-PCR Kit Abbott (CarrierMax). Utilisation d'un séquenceur capillaire type 3500 Dx (Thermo Fisher) pour l'électrophorèse capillaire
BRAIN-TEAM	A notre connaissance, il existe des kits commerciaux pour les gènes HTT et C9ORF72 (ex : kits AmplideX d'Asuragen). Ils ne sont pas utilisés dans les laboratoires interrogés qui préfèrent utiliser des techniques développées en interne.

FILSAN	Il n'existe pas à notre connaissance de réactifs/matériels commerciaux dédiés à l'analyse de l'expansion GGGGCC dans C9ORF72
FILNEMUS	Taille de fragments : Thermocycleurs Séquenceur 3730 Logiciel Genemapper Kits CE-IVD commercialisés par Asuragen pour Steinert. Pas d'équipement dédié. Un kit PCR : AmpliX® DM1 Dx Kit (Asuragen)
ARSLA	Il n'existe pas à notre connaissance de matériel commercial dédié
AFAF	Ne sait pas

Q7b : Southern blot

AFCG	-
ANPGM	-
FFN	Non
CNPBM	-
ANDDI-RARES	Technique maison
BRAIN-TEAM	-
FILSAN	-
FILNEMUS	Néant
ARSLA	-
AFAF	-

Q7c : autres techniques

AFCG	-
ANPGM	-
FFN	Non
CNPBM	-
ANDDI-RARES	-
BRAIN-TEAM	-
FILSAN	-
FILNEMUS	Néant
ARSLA	-
AFAF	-

Q8 Selon votre organisme, concernant l'organisation de la réalisation de la détection de mutation par expansion de microsatellites en France et la cible potentielle :

Q8a : combien de laboratoires de biologie médicale réalisent cet acte ?

Q8b : cet acte est-il réalisé en laboratoire privé ?

Q8c : quel est le délai moyen de rendu des résultats ?

Q8d : combien de patients par an sont susceptibles de bénéficier cet acte ?

Merci de répondre en complétant le tableau ci-dessous

	Q8a : nombre de LABM réalisant cet acte	Q8b : secteur des LABM réalisant cet acte (privé, hospitalier)	Q8c : délai moyen de rendu des résultats de cet acte	Q8d : nombre de patients par an susceptibles de bénéficier cet acte
Maladie de Huntington	ANPGM : 12 FFN : 13 BRAIN-TEAM : 13	ANPGM : H AFCG : H FFN : H BRAIN-TEAM : H	ANPGM : 6 sem (variable suivant les labos) AFCG : 1,5 mois FFN : 1 à 2 mois BRAIN-TEAM : 3-4 mois (DPS 8 sem)	ANPGM : 1 350 FFN : – BRAIN-TEAM : NR
Syndrome de l'X fragile et troubles associés	ANPGM : < 66 FFN : > 50 CNPBM : 33 ANDDI-RARES : 36	ANPGM : majoritairement H AFCG : H et P FFN : H et P CNPBM : H et P ANDDI-RARES : H et P	ANPGM : 4 sem (variable suivant les labos) AFCG : < 1 mois FFN : 1 mois CNPBM : 2 sem ANDDI-RARES : 1-2 mois	ANPGM : 31 344 FFN : – CNPBM : environ 750 patients / an à Robert Debré (APHP) ANDDI-RARES : 15 000
Ataxies spino-cérébelleuses	ANPGM : 6 FFN : 2 BRAIN-TEAM : 6	ANPGM : H FFN : H BRAIN-TEAM : H	ANPGM : – FFN : 2 mois BRAIN-TEAM : 6 à 18 mois pour un screening de 7 gènes (DPS : 8 semaines)	ANPGM : 17 138 FFN : 20 BRAIN-TEAM : NR
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne,	ANPGM : 6 FFN : 2 BRAIN-TEAM : 4	ANPGM : H FFN : H BRAIN-TEAM : H	ANPGM : – FFN : 3 mois BRAIN-TEAM : 6 à 18 mois (DPS : 8 semaines)	ANPGM : 76 FFN : 20 BRAIN-TEAM : NR
Atrophie musculaire spino-bulbaire	ANPGM : 11 FFN : 1 ARSLA : 8	ANPGM : H FFN : H ARSLA : H	ANPGM : 6 sem (variable suivant les labos) FFN : 3 mois ARSLA : 6 mois	ANPGM : 152 FFN : 5 ARSLA : 100
Ataxie de Friedreich	ANPGM : 6 FFN : 2 BRAIN-TEAM : 8 AFAP : 1	ANPGM : H AFCG : H FFN : H BRAIN-TEAM : H AFAP : H	ANPGM : – AFCG : qqs mois FFN : 3 mois BRAIN-TEAM : 1-3 mois AFAP : 3-6 sem	ANPGM : 932 FFN : 20 BRAIN-TEAM : NR AFAP : ?
Dystrophie myotonique de type 1 (Steinert)	ANPGM : 19 FFN : > 20 Filnemus : 19	ANPGM : très majoritairement H AFCG : H FFN : H et P Filnemus : très majoritairement H (préférable car articulation avec prise en charge de conseil génétique indispensable et lien avec centres de référence maladies rares)	ANPGM : de 15 jours à 10 semaines (variable suivant les laboratoires) AFCG : < 1 mois FFN : 2 sem Filnemus : de 15 jours à 10 semaines (variable suivant les laboratoires)	ANPGM : 1888 FFN : 50 Filnemus : > 1150 (voir les bilans de l'agence de biomédecine)

	Q8a : nombre de LABM réalisant cet acte	Q8b : secteur des LABM réalisant cet acte (privé, hospitalier)	Q8c : délai moyen de rendu des résultats de cet acte	Q8d : nombre de patients par an susceptibles de bénéficier cet acte
Dystrophie myotonique de type 2	ANPGM : 6 FFN : 4 Filnemus : 6	ANPGM : H AFCG : H FFN : H Filnemus : H	ANPGM : 6 sem (variable selon les labos) AFCG : qqs sem FFN : 3 mois Filnemus : 6 sem (variable selon les labos)	ANPGM : 701 FFN : 10 Filnemus : > 385 (voir les bilans de l'agence de biomédecine)
Sclérose latérale amyotrophique / démence frontotemporale	ANPGM : 7 FFN : 3 BRAIN-TEAM : 4 FILSAN : 3 ARSLA : 3	ANPGM : – AFCG : H FFN : H BRAIN-TEAM : H FILSAN : H ARSLA : H	ANPGM : – AFCG : qqs mois FFN : 2 mois BRAIN-TEAM : 3-6 mois (DPS 8 sem) FILSAN : 3 mois ARSLA : 3-6 mois	ANPGM : 2 167 (cas index uniquement) FFN : 30 BRAIN-TEAM : NR FILSAN : 1500 ARSLA 1600
Autres maladies				
CANVAS	FFN : 3 BRAIN-TEAM : 2	FFN : H BRAIN-TEAM : H	FFN : 2 mois BRAIN-TEAM : 3-6 mois	FFN : 20 BRAIN-TEAM : NR
Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)	ANPGM : 1 Filnemus : 1	ANPGM : H Filnemus : H	ANPGM : 3-4 mois (variable selon les labos) Filnemus : 3-4 mois (variable selon les labos)	ANPGM : 100 Filnemus : 100 patients /an (cas index + apparentés) (voir les bilans de l'agence de biomédecine)

Remarques complémentaires

Votre organisme a-t-il d'autres remarques/précisions à formuler concernant la réalisation de la détection de mutation par expansion de microsatellites dans le cadre des soins courants ?

AFCG	-
ANPGM	Malgré l'avènement des nouvelles techniques de séquençage haut débit, les techniques simples et de délais de rendu rapide conservent un intérêt évident étant donné leur rendement diagnostique important.
FFN	-
CNPBM	-
ANDDI-RARES	-
BRAIN-TEAM	Recherche allèle intermédiaire de TBP dans les patients porteurs de variants STUB1 La facturation des actes de biologie concernant la recherche des mutations par expansion de microsatellites ne reflète pas toujours suffisamment le temps biologiste/technicien et la complexité de ces analyses pour certaines pathologies nécessitant la multiplication des techniques et de nombreuses techniques de confirmation.
FILSAN	-

FILNEMUS	L'interprétation des résultats, peut être délicate et il est indispensable que ces tests soient réalisés et interprétés par des biologistes expérimentés dans le domaine.
ARSLA	-
AFAF	Indispensable ; la prise en charge du coût doit perdurer car il y a souvent plusieurs malades par familles, et de nombreux porteurs en famille élargie ; la prévalence estimée actuelle des porteurs étant de 1/90 (Pr D. Héron), ce test doit être accessible au plus grand nombre qui le souhaite pour avoir les éléments précis de réflexion et envisager un avenir plus serein

Annexe 6. Compte-rendu de la réunion de cadrage

Une réunion de cadrage avec les représentants des CNP/sociétés savantes, des filières maladies rares et des associations de patients s'est tenue le 17 janvier 2023.

Participants

- Association des cytogénéticiens de langue française (Pr François Vialard)
- Association Fragile X France (Mme Claire Roze)
- Association française de l'ataxie de Friedreich (Mme Madeleine Schmeder, M. Jean-François Joguet)
- Association française des conseillers en génétique (Mme Emilie Consolino)
- Association Huntington France (M. Marc Issandou)
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (Dr Nadège Calmels)
- Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone (Pr Claude Desnuelle)
- CNP de biologie médicale (Dr Séverine Drunat)
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (Pr Alexandra Durr, Pr François Lecoquierre)
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale (Pr Cherif Akladios)
- CNP de pédiatrie (Pr Yves Alembik)
- Fédération française de neurologie (Dr Mathilde Renaud)
- Filière AnDDI-Rares (Pr Gaëtan Lesca)
- Filière Brain-Team (Pr Eric Le Guern, Dr Séverine Drunat, Dr Anne-Laure Fauret, Dr Fabienne Clot)
- Filière DefiScience (Pr Gaëtan Lesca)
- Filière Filnemus (Pr Shahram Attarian, Dr Nadège Calmels, Mme Emmanuelle Pion)
- Filière Filslan (Pr Philippe Corcia, Dr Patrick Vourc'h)

Introduction

Il a été rappelé que l'évaluation par la HAS de l'acte de « détection de mutations par expansion de microsatellites » avait été demandée par l'UNCAM en vue de son transfert éventuel depuis la liste complémentaire vers la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). L'évaluation a pour but de définir l'intérêt médical de l'acte en vue de son inscription à la NABM.

L'objectif de la réunion était de recueillir le point de vue des représentants des CNP/sociétés savantes, des filières maladies rares et des associations de patients sur le protocole d'évaluation de l'acte.

Il s'agissait notamment de préciser :

- le champ de l'évaluation, notamment maladies et techniques entrant dans le périmètre de l'évaluation ;
- les questions à aborder et les critères d'évaluation ;
- la méthode d'évaluation : stratégie de recherche documentaire, consultation des experts.

Préalablement à cette réunion, un questionnaire avait été adressé aux CNP/sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients pour recueillir des renseignements sur les maladies concernées par l'acte, les techniques utilisées, le nombre d'actes réalisés, le délai de rendu et le nombre de laboratoires réalisant ces actes. Les principaux résultats de ce questionnaire ont été présentés en réunion (voir diaporama joint).

En préambule, le rôle de la HAS dans l'inscription des actes de biologie à la NABM ainsi que la procédure d'évaluation par la HAS ont été rappelés (voir diaporama joint).



2023_01_17_Microsatellites_ReuCadrag

Maladies entrant dans le périmètre de l'évaluation

Préalablement, les participants ont fait remarquer qu'il est plus adapté de parler de « maladies par expansion de nucléotides » plutôt que « maladies par expansion en tandem » ou par « expansion de microsattellites ».

Par ailleurs, compte tenu de la suppression de l'acte de la liste complémentaire, les participants se sont interrogés sur la prise en charge de l'acte pour des maladies qui ne seraient pas incluses dans le périmètre de cette évaluation (y compris pour des mutations nouvellement découvertes) :

- l'écriture des libellés de la NABM devrait permettre de cadrer les principales indications sans être bloquant ;
- les maladies hors périmètre d'évaluation représenteront un faible nombre d'actes, sans impact budgétaire majeur ;
- la HAS a rappelé qu'il était tout à fait possible qu'elle s'auto-saisisse ou qu'elle soit saisie par un CNP ou une association de patients pour évaluer ultérieurement l'acte dans les maladies hors périmètre.

Plus généralement, il est mentionné que le RIHN est maintenu et que les évaluations médico-techniques dans ce cadre seront désormais réalisées par la HAS.

La définition des maladies devant entrer préférentiellement dans le périmètre de l'évaluation s'est faite en prenant en compte :

- la réalisation de l'acte dans le cadre du soin courant (exclusion des actes réalisés dans le cadre de la recherche) ;
- la prévalence de la maladie ;
- le nombre d'actes réalisés annuellement pour le diagnostic de cette maladie (il est rappelé que les données de l'Agence de biomédecine ne concernent pas l'acte lui-même mais les maladies qui ont fait l'objet d'un acte de génétique moléculaire, quelle que soit la technique PCR, séquençage ou autre) ;
- la littérature disponible pour cet acte dans la maladie concernée (l'absence ou le manque de littérature pouvant conduire à un avis défavorable).

Après analyse de ces réponses et discussion avec les participants (au cours de laquelle ont été passées en revue les diverses maladies par expansion de nucléotides), seront prioritairement retenues dans le périmètre d'évaluation les maladies suivantes :

- syndrome de l'X fragile et maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile)
- maladie de Huntington
- ataxies héréditaires
- ataxie de Friedreich,
- ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17,
- syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS)
- sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72
- dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2
- atrophie musculaire spino-bulbaire (Maladie de Kennedy)

Cinq autres maladies qui représentent un plus faible nombre d'actes annuel de détection de mutation par expansion de nucléotides dans le cadre du soin courant ne sont pas priorisées dans le cadre de cette évaluation :

- atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne ;
- Huntington disease like 2 ;
- épilepsie progressive myoclonique de type 1 (maladie d'Unverricht Lundborg) ;
- syndrome d'Ondine ;
- dystrophie musculaire oculo-pharyngée.

Pour les mêmes raisons, d'autres maladies listées dans la revue de Depienne et al. n'ont pas non plus été retenues a posteriori par les participants comme l'encéphalopathie épileptique infantile précoce de type 1, le syndrome FRAXE, le retard mental lié à l'X ou la dysplasie de Desbuquois.

Techniques entrant dans le périmètre de l'évaluation

Après analyse de ces réponses et discussion avec les participants, la PCR et le southern-blot devront être inclus dans le périmètre de l'évaluation :

- la technique de référence pour la détection des mutations par expansion de nucléotides est la PCR : PCR fluorescence standard couplée à une Repeat primed PCR (RP-PCR) ou suivie par une RP-PCR. Il existe des kits commerciaux couplant PCR standard et RP-PCR (ex : X fragile, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Huntington, maladie de Steinert) ;
- le southern-blot est utilisé par certains laboratoires et pour certaines maladies, notamment pour préciser la taille des grandes expansions.

En revanche, le séquençage (séquençage haut débit génome, exome) n'est pas encore du ressort du soin courant et ne sera pas inclus dans l'évaluation : il peut permettre d'exclure une maladie par expansion de nucléotides mais il ne permet pas de déterminer le nombre de répétitions au-delà d'un certain seuil ; il est utile lorsqu'on recherche d'autres mutations qu'une expansion de nucléotides. Il est probable que dans les années à venir, le séquençage sera plus diffusé pour détecter les mutations par expansion de nucléotides. Il a par ailleurs été rappelé que la HAS évalue dans un projet séparé le séquençage haut débit en génétique (ainsi que les puces à ADN).

Questions et critères d'évaluation

Pour chacune des maladies concernées, il est proposé de répondre aux questions suivantes :

Question 1 : Quelle concordance entre le génotype et le phénotype (maladie par maladie) ?

- Définition allèle normal, prémuté, muté
- Conséquences pour le diagnostic de la maladie, la sévérité des symptômes, le risque de transmettre la maladie

Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte (diagnostic postnatal (symptomatique ou non), prénatal, préimplantatoire) et place dans la stratégie diagnostique ?

Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte (balance bénéfice/risque de l'acte) ?

- Bénéfices de la réalisation de l'acte pour le patient. Les participants ont apporté des précisions sur les critères d'évaluation du bénéfice pour le patient :
 - réduction de l'errance diagnostique et des examens complémentaires inutiles,
 - proposition au patient d'intégrer un parcours de prise en charge (médicale et médico-sociale), incluant un suivi, précoce et adapté,
 - proposition au patient d'un conseil génétique (y compris information de la parentèle et possibilité de diagnostic prénatal, voire préimplantatoire),
 - possibilité de traitement par thérapie génique, voire participation à des essais cliniques sur de la thérapie génique (ex : maladie de Huntington, ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 7).
- Risques liés au prélèvement (DPN, DPI), à l'annonce de la maladie, aux limites propres du diagnostic moléculaire

Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?

- Conditions techniques optimales de réalisation
- Techniques (hors séquençage) à privilégier/à exclure
- Eventuelle séquence de réalisation des différentes méthodes

A noter que ne seront pas inclus dans l'évaluation les modalités de prescription des tests de génétique constitutionnelle, d'information du patient/de la parentèle, de recueil du consentement ainsi que les conditions d'agrément des praticiens ou d'autorisation des laboratoires (définies dans le code de santé publique)

Les participants ont apporté des précisions sur les points à aborder concernant les conditions de réalisation de l'acte :

- éléments à prendre en compte pour l'interprétation des résultats (dont limites liées au type de prélèvement (fœtal, sanguin) et à sa qualité ((importance d'un ADN non dégradé de bonne qualité), etc.). Un participant a mentionné un risque de discordance du nombre de répétitions entre des prélèvements sanguins et d'autres prélèvements (par exemple fœtaux), notamment du fait de l'existence de mosaïques ;
- importance d'un ADN non dégradé de bonne qualité ;
- éléments spécifiques à préciser dans le compte-rendu dont précisions sur le nombre exact de répétitions (est-il utile de le préciser pour les très grandes expansions au-delà d'un certain seuil) ;
- participation à un contrôle de qualité externe/inter-laboratoires.

Question de l'évaluation des performances diagnostiques

Cette question ne peut pas être incluse dans l'évaluation, faute de comparateur (la détection de mutations par expansion de nucléotides est l'examen de référence pour le diagnostic de la maladie).

Il a été proposé d'intégrer en revanche le rendement diagnostique (nombre de cas positifs / nombre d'examens demandés) dans l'évaluation. Certains participants ont néanmoins souligné l'intérêt variable de ce critère selon les maladies : par exemple, la recherche d'une expansion de nucléotides dans le gène FMR1 (X fragile) est quasi systématique et en conséquence le rendement diagnostique sera faible.

A noter que la validité analytique ne sera pas incluse dans l'évaluation.

Méthode de travail

La méthode de travail proposée est la suivante :

- analyse critique de la littérature synthétique principalement (et par défaut autres types d'études) :
 - recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, protocoles nationaux de diagnostic et de soins, revues systématiques avec ou sans méta-analyses, arbres décisionnels de l'ANPGM, rapports d'évaluation technologique ;
 - publiés depuis 2009 ;
 - indexés dans Medline/Embase ou identifiés au niveau des sites internet spécialisés ;
- recueil de l'opinion des professionnels et des patients :
 - position d'experts individuels (intuitu personae) : réunions de groupes de travail ;
 - point de vue des CNP/sociétés savantes, des filières maladies rares et des associations de patients : consultation par mail.

⇒ accord des participants sur cette méthode de travail

La représentante de l'ANPGM a évoqué la possibilité d'actualiser certains arbres décisionnels qui pourraient être utilisés pour l'évaluation ; la HAS a précisé que ceci serait tout à fait opportun puisque ces arbres sont une des sources sur lesquelles son rapport se fondera.

Il est proposé de mener le travail en trois volets (production successive de trois rapports d'évaluation), en fonction des maladies et des filières concernées (voir tableau suivant)

⇒ accord des participants sur cette méthode de travail en trois étapes.

Tableau – Structures à solliciter dans le cadre de cette évaluation

	Volet 1	Volet 2	Volet 3
Publication	T3-T4 2023	T1-T2 2024	T2-T3 2024
Maladies concernées	<ul style="list-style-type: none"> – Maladie de Huntington – Ataxies héréditaires (ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, CANVAS) 	<ul style="list-style-type: none"> – Sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72 – Atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy) – Dystrophies myotoniques de type 1 et 2 	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de l'X fragile et maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile)
Structures sollicitées	CNP/sociétés savantes <ul style="list-style-type: none"> – Association française des conseillers en génétique – CNP de biologie médicale – CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire – ANPGM 	CNP/sociétés savantes <ul style="list-style-type: none"> – Association française des conseillers en génétique – CNP de biologie médicale – CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire – ANPGM 	CNP/sociétés savantes <ul style="list-style-type: none"> – Association française des conseillers en génétique – CNP de biologie médicale – CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire – ANPGM – ACLF¹¹

¹¹ Le représentant de l'Association des cytogénéticiens de langue française a précisé que son association n'était concernée que par les évaluations menées lors de l'étape 3.

- CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique)
- CNP de psychiatrie
- CNP de pédiatrie
- CNP de gériatrie
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- Collège de la médecine générale

Filières maladies rares

- Brain-Team

Associations de patients

- Association Huntington France
- Association Française de l'Ataxie de Friedreich
- Association Connaitre les syndromes cérébelleux

- CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique)
- CNP de pédiatrie
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- Collège de la médecine générale

Filières maladies rares

- Filslan
- Filnemus

Associations de patients

- Les Amis du Portail d'Information sur la Maladie de Steinert et autres dystrophies myotoniques
- Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique
- Association Française contre les Myopathies

- CNP de neurologie (dont société française de neurologie pédiatrique)
- CNP de psychiatrie
- CNP de pédiatrie
- CNP d'endocrinologie
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- Collège de la médecine générale

Filières maladies rares

- Brain-Team
- DefiScience
- AnDDI-Rares
- Firendo

Associations de patients

- Association Fragile X France
- Association Mosaïque X Fragile

Références bibliographiques

1. Hannan AJ. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease. *Nat Rev Genet* 2018;19(5):286-98. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.115>
2. Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges? *Am J Hum Genet* 2021;108(5):764-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.03.011>
3. Chintalaphani SR, Pineda SS, Deveson IW, Kumar KR. An update on the neurological short tandem repeat expansion disorders and the emergence of long-read sequencing diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9(1):98. <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-021-01201-x>
4. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018;147:105-23. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9>
5. Schwartz JL, Jones KL, Yeo GW. Repeat RNA expansion disorders of the nervous system: post-transcriptional mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2021;56(1):31-53. <http://dx.doi.org/10.1080/10409238.2020.1841726>
6. Rohilla KJ, Gagnon KT. RNA biology of disease-associated microsatellite repeat expansions. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5(1):63. <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-017-0468-y>
7. Centre Référence SLA. Sclérose Latérale Amyotrophique. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Tours: CHU Tours; 2021.
8. Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV, et al. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(5):799-812. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01115-y>
9. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med* 2014;16(12):e2. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.146>
10. Bean L, Bayrak-Toydemir P. Addendum: American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med* 2021;23(12). <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0893-3>
11. Ramos Arroyo MA, Trujillo-Tiebas MJ, Mila M, Grupo AC. [Recommendations of good practices for molecular diagnosis of Huntington disease]. *Med Clin* 2012;138(13):584-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.001>
12. Centre de Référence National. Maladie de Huntington. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Créteil: CRN; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_huntington_vf.pdf
13. Centre de Référence Neurogénétique. Ataxie de Friedreich. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Toulouse: Neurogène; 2021.
14. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Une nouvelle cible thérapeutique pour traiter les ataxies spinocérébelleuses ? Paris: INSERM; 2019. <https://presse.inserm.fr/une-nouvelle-cible-therapeutique-pour-traiter-les-ataxies-spinocerebelleuses/35420/>
15. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Plan national maladies rares 2018-2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
16. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009;16(7):777-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02646.x>
17. National Health Service. Testing criteria for rare and inherited disease. National genomic test directory. V3.1. London: NHS; 2022. <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>
18. Huntington's Disease Society of America. Genetic Testing Protocol for Huntington's Disease. New York: HDSEA; 2016. <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
19. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE, et al. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2013;21(5):480-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.200>
20. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83(3):221-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01900.x>
21. Association des praticiens de génétique moléculaire, Cazeneuve C, Dürr A. Maladie de Huntington. Paris: ANPGM; 2009. <https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisionnels/>
22. van der Zwaan KF, Mentink MDC, Jacobs M, Roos RAC, de Bot ST. Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;96:100-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.02.022>
23. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord* 2022;37(12):2327-35. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29228>
24. Rikos D, Marogianni C, Provatias A, Bourinaris T, Arnaoutoglou M, Stathis P, et al. Screening for the C9orf72 expansion in Greek Huntington Disease phenocopies and controls and meta-analysis of current data. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020;10:5. <http://dx.doi.org/10.5334/tohm.61>

25. Alva-Diaz C, Alarcon-Ruiz CA, Pacheco-Barrios K, Mori N, Pacheco-Mendoza J, Traynor BJ, et al. C9orf72 Hexanucleotide Repeat in Huntington-Like Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet* 2020;11:551780.
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.551780>
26. Sprenger GP, van der Zwaan KF, Roos RAC, Achterberg WP. The prevalence and the burden of pain in patients with Huntington disease: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2019;160(4):773-83.
<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001472>
27. Chao TK, Hu J, Pringsheim T. Risk factors for the onset and progression of Huntington disease. *Neurotoxicology* 2017;61:79-99.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2017.01.005>
28. Baig SS, Strong M, Quarrell OW. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6(4):331-43.
<http://dx.doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>
29. Crozier S, Robertson N, Dale M. The psychological impact of predictive genetic testing for Huntington's disease: a systematic review of the literature. *J Genet Couns* 2015;24(1):29-39.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10897-014-9755-y>
30. Coustasse A, Pekar A, Sikula A, Lurie S. Ethical considerations of genetic presymptomatic testing for Huntington's disease. *J Hosp Mark Public Relations* 2009;19(2):129-41.
<http://dx.doi.org/10.1080/15390940903041583>
31. American College of Obstetricians and Gynecologist. Committee opinion no. 691: carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):e41-e55.
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001952>
32. Sachdeva A, Jain P, Gunasekaran V, Mahay SB, Mukherjee S, Hagerman R, et al. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Diagnosis and Management of Fragile X Syndrome in India. *Indian Pediatr* 2019;56(3):221-8.
33. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet* 2015;23(4):417-25.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.185>
34. Association for clinical genetic science. Practice guidelines for molecular diagnosis of fragile x syndrome. London: ACGS; 2014.
https://www.acgs.uk.com/media/10768/frx_bpg_final_nov_2_014.pdf
35. Milá M, Ramos F, Tejada MI. [Clinical guideline of gene FMR1-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome]. *Med Clin* 2014;142(5):219-25.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.025>
36. Monaghan KG, Lyon E, Spector EB. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2013;15(7):575-86.
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.61>
37. Finucane B, Abrams L, Cronister A, Archibald AD, Bennett RL, McConkie-Rosell A. Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2012;21(6):752-60.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10897-012-9524-8>
38. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares. Syndrome de l'X fragile. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Bron: DéfiScience; 2021.
<https://defiscience.fr/>
39. Centre de Référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement. Insuffisance ovarienne prématurée/primitive (en dehors du syndrome de Turner). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Paris: CRMERCD; 2021.
40. Association des praticiens de génétique moléculaire. Syndrome X fragile. Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation du gène FMR1. Insuffisance ovarienne prématurée liée à une prémutation du gène FMR1. Mise à jour V3 juillet 2018. Paris: ANPMG; 2009.
41. Association des praticiens de génétique moléculaire. Insuffisance ovarienne précoce. Paris: ANPMG; 2016.
https://anpgm.fr/media/documents/ANPMG_128-Insuf-ovarienne-precoce.pdf
42. Raspa M, Wheeler A, Okoniewski KC, Edwards A, Scott S. Research Gaps in Fragile X Syndrome: An Updated Literature Review to Inform Clinical and Public Health Practice. *J Dev Behav Pediatr* 2023;44(1):e56-e65.
<http://dx.doi.org/10.1097/dbp.0000000000001134>
43. Wheeler A, Raspa M, Hagerman R, Mailick M, Riley C. Implications of the FMR1 Premutation for Children, Adolescents, Adults, and Their Families. *Pediatrics* 2017;139(Suppl 3):S172-s82.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1159D>
44. Raspa M, Wheeler AC, Riley C. Public Health Literature Review of Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 2017;139(Suppl 3):S153-s71.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1159C>
45. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2014;164a(7):1648-58.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36511>
46. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):415.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>
47. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):51.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>
48. Ataxia. Management of the ataxias towards best clinical practice. Third edition. London: Ataxia; 2016.
https://www.ataxia.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/Ataxia_UK_Medical_Guidelines_Third_Edition_v3m_Dec_2016_updated_Sep_2019.pdf
49. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014;21(4):552-62.

<http://dx.doi.org/10.1111/ene.12341>

50. Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kamarainen O, Volpini V, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet* 2010;18(11):1173-6.

<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2010.8>

51. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol* 2010;17(2):179-88.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02873.x>

52. Association des praticiens de génétique moléculaire. Ataxies cerebelleuses autosomiques dominantes. Paris: ANPGM; 2009.

53. de Mattos EP, Kolbe Muskopf M, Bielefeldt Leotti V, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Genetic risk factors for modulation of age at onset in Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):203-10.

<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-319200>

54. Neuenschwander AG, Thai KK, Figueroa KP, Pulst SM. Amyotrophic lateral sclerosis risk for spinocerebellar ataxia type 2 ATXN2 CAG repeat alleles: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2014;71(12):1529-34.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2082>

55. Van Damme P, Veldink JH, van Blitterswijk M, Corveleyn A, van Vught PW, Thijs V, et al. Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* 2011;76(24):2066-72.

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821f445b>

56. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendro M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia* 2020;35(3):185-206.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.01.001>

57. Kamsteeg EJ, Kress W, Catali C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012;20(12):1203-8.

<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.108>

58. Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011;18(2):207-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03069.x>

59. Udd B, Meola G, Krahe R, Wansink DG, Bassez G, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):443-50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.03.013>

60. Association des praticiens de génétique moléculaire. Dystrophie Myotonique de type 1 (Maladie de STEINERT). Paris: ANPGM; 2009.

61. Association des praticiens de génétique moléculaire. Dystrophie Myotonique de type 2 (PROMM). Paris: ANPGM; 2009.

62. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci* 2016;43(1):163-77.

<http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2015.311>

63. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, McEwen A. Toward genetic counseling practice standards for diagnostic testing in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(7-8):562-74.

<http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2022.2051553>

64. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020;143(6):1632-50.

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa018>

65. Haute Autorité de Santé. Sclérose latérale amyotrophique (ALD9). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Guide affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/pnds-sclerose_laterale_amyotrophique_sla.pdf

66. Association des praticiens de génétique moléculaire. Arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique : ANPGM; 2018.

67. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, Richardson E, McEwen A. Patient and Relative Experiences and Decision-making About Genetic Testing and Counseling for Familial ALS and FTD: A Systematic Scoping Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2021;35(4):374-85.

<http://dx.doi.org/10.1097/wad.0000000000000458>

68. Tookey SA, Greaves CV, Rohrer JD, Stott J. Specific support needs and experiences of carers of people with frontotemporal dementia: A systematic review. *Dementia (London)* 2021;20(8):3032-54.

<http://dx.doi.org/10.1177/14713012211022982>

69. Glasmacher SA, Wong C, Pearson IE, Pal S. Survival and Prognostic Factors in C9orf72 Repeat Expansion Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77(3):367-76.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3924>

70. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2017;61:101-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015>

71. Diekstra FP, Van Deerlin VM, van Swieten JC, Al-Chalabi A, Ludolph AC, Weishaupt JH, et al. C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a genome-wide meta-analysis. *Ann Neurol* 2014;76(1):120-33.

<http://dx.doi.org/10.1002/ana.24198>

72. Haute Autorité de Santé. Maladie de Kennedy. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : CRC SLA IDF; 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir128/pnds_-_maladie_de_kennedy.pdf

73. Finsterer J, Soraru G. Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016;58(3):321-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12031-015-0663-x>

