

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### RAPPORT D'ÉVALUATION

# ANNEXES - Détection de mutation par expansion de nucléotides – Volet 1

Maladie de Huntington, ataxie de Friedreich, ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 ou 17, syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS)

---

Validé par le Collège le 24 janvier 2024

# Sommaire

---

|                                                                                                                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Annexe 1. Maladies par expansion de nucléotides</b>                                                                                                                                                                                     | <b>3</b>  |
| <b>Annexe 2. Grille PICOTS - question et critères de sélection des études</b>                                                                                                                                                              | <b>7</b>  |
| <b>Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire</b>                                                                                                                                                                                       | <b>9</b>  |
| <b>Annexe 4. Points de vue recueillis à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients / d'usagers consultés à titre collectif</b> | <b>12</b> |
| <b>Annexe 5. Recommandations retenues</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>28</b> |
| <b>Annexe 6. Revues systématiques retenues</b>                                                                                                                                                                                             | <b>38</b> |
| <b>Annexe 7. Revue générale sur les conditions de réalisation du diagnostic préimplantatoire</b>                                                                                                                                           | <b>45</b> |
| <b>Annexe 8. Présentation clinique et diagnostic différentiel des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17</b>                                                                                                                                                | <b>50</b> |
| <b>Annexe 9. Critères diagnostics de CANVAS proposés par Szmulewicz et al. (44)</b>                                                                                                                                                        | <b>52</b> |
| <b>Annexe 10. Arbres décisionnels de l'ANPGM pour le diagnostic moléculaire de la MH (45)</b>                                                                                                                                              | <b>53</b> |
| <b>Annexe 11. Arbres décisionnels de l'ANPGM pour le diagnostic moléculaire des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (46)</b>                                                                                                     | <b>55</b> |
| <b>Annexe 12. Compte-rendu d'un examen de génétique constitutionnelle – Règles de bonne pratique – Arrêté du 27 mai 2013</b>                                                                                                               | <b>57</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>                                                                                                                                                                                                         | <b>58</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>61</b> |

# Annexe 1. Maladies par expansion de nucléotides

Cette liste a été élaborée à partir des revues générales récentes de Depienne *et al.* (1) et Chintalaphani *et al.* (2), des revues générales issues de la base GeneReviews® (3, 4) et des recommandations de l'EMQN (5) (Tableau 1). Les données concernant la prévalence de la maladie sont extraites du site Orphanet et le nombre d'examen des données de l'Agence de la biomédecine (ABM).

Tableau 1. Maladies par expansion de nucléotides (1-6)

| Maladie                                                         | Code Orphanet | Gène    | Motif répété                         | Prévalence (données Orphanet) | Nb d'examen de génétique postnatale de la maladie en 2021 (données ABM)* | Nb d'examen du gène en 2021 (données ABM)* | Nb d'examen du gène avec positif chez le cas index en 2021 (données ABM)* |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ataxie de Friedreich                                            | 95            | FXN     | GAA                                  | 1-9/100 000                   | 932                                                                      | 1216                                       | 93                                                                        |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 1                             | 98755         | ATXN1   | CAG +/- interruptions CAT (3, 5)     | 1-9/100 000                   | 665                                                                      | 466                                        | 2                                                                         |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 2                             | 98756         | ATXN2   | CAG (4)+/- interruptions CAA (5)     | 1-9/100 000                   | 652                                                                      | 465                                        | 23                                                                        |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 3 (maladie de Machado-Joseph) | 98757         | ATXN3   | CAG (7)+/- interruptions CAA AAG (5) | 1-9/100 000                   | 467                                                                      | 481                                        | 16                                                                        |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 6                             | 98758         | CACNA1A | CAG                                  | 1-9/1 000 000                 | 758                                                                      | 3541                                       | 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 (1)<br>CAG/TAG (2)           | NR                            | -                                                                        | -                                          | -                                                                         |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 10                            | 98761         | ATXN10  | ATTCT/<br>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 +/- interruptions CAA            | <1/1 000 000                  | 333                                                                      | 305                                        | 0                                                                         |
| Ataxie spino-cérébelleuse de type 31                            | 217012        | BEAN1   | TAAAA                                | NI                            |                                                                          | 724                                        | 2                                                                         |

| Maladie                                                                               | Code Orphanet          | Gène    | Motif répété    | Prévalence (données Orphanet)        | Nb d'exams de génétique postnatale de la maladie en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène avec positif chez le cas index en 2021 (données ABM)* |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|-----------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                        |
| Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X (maladie de Kennedy)                             | 481                    | AR      | CAG             | NI                                   | 152                                                                     | 530                                       | 35                                                                       |
| Déficiência mentale liée à l'X et déficit en GH                                       | 67045                  | SOX3    | GCN             | < 1/1 000 000                        | 2866                                                                    | 1951                                      | 2                                                                        |
| Démence fronto-temporale/ sclérose latérale amyotrophique                             | SLA 803 DFT/SLA 275872 | C9ORF72 | GGGGCC          | SLA : 1-9/100 000 DFT/SLA : Inconnue | 3510 1183                                                               | 2167                                      | 191                                                                      |
| Dysplasie de Desbuquois (syndrome de Baratela-Scott)                                  | 1425                   | XYLT1   | CGG             | <1/1 000 000                         | 1052                                                                    | 523                                       | 0                                                                        |
| Dystonie parkinsonnisme 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 (1) TGC (2) | NI                                   | 200                                                                     | 3617                                      | 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                           | 1888                                                                    | 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                                                                       |

| Maladie                                                                      | Code Orphanet | Gène       | Motif répété       | Prévalence (données Orphanet) | Nb d'exams de génétique postnatale de la maladie en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène avec positif chez le cas index en 2021 (données ABM)* |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 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                            | -                                                                       | -                                         | -                                                                        |
| 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-Lundborg) | 308           | CSTB       | CCCCGCCCC GCG      | NI                            | 1 937                                                                   | 923                                       | 6                                                                        |
| Huntington Disease like 2                                                    | 98934         | JPH3       | CAG (1)<br>CTG (2) | <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          | NOTCH2NL   | CGG                | NI                            | -                                                                       | -                                         | -                                                                        |
| Myopathie oculopharyngée avec leucoencéphalopathie de type 1                 | NI            | NUTM2B-AS1 | CGG                | NI                            | -                                                                       | -                                         | -                                                                        |

| Maladie                                                                        | Code Orphanet | Gène        | Motif répété                                                             | Prévalence (données Orphanet) | Nb d'exams de génétique postnatale de la maladie en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène en 2021 (données ABM)* | Nb d'exams du gène avec positif chez le cas index en 2021 (données ABM)* |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Myopathie oculo-pharyngo-distale de type 1                                     | NI            | LRP12       | CGG                                                                      | NI                            | -                                                                       | -                                         | -                                                                        |
| Myopathie oculo-pharyngo-distale de type 2                                     | 98897         | GIPC1       | CGG                                                                      | NI                            | -                                                                       | -                                         | -                                                                        |
| Syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie et aréflexie vestibulaire (CANVAS)   | 504476        | RFC1        | AAGGG / AAGGG<br>Autres : ACAGG(n) (6)<br>AAAGG10-25AAGGGexpAAAGG4-6 (6) | ?                             | 1 215                                                                   | 567                                       | 142                                                                      |
| Syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus                        | 126           | FOXL2       | GCN (1)<br>GCG (2)                                                       | 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) | 661           | PHOX2B      | GCN (1)<br>GCG (2)                                                       | 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'exams de génétique constitutionnelle réalisés quelle que soit la technique ou la mutation recherchée (PCR, séquençage, etc.), déclarés auprès de l'Agence de la biomédecine (données ABM).

## Annexe 2. Grille PICOTS - question et critères de sélection des études

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population cible</b>          | 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).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Intervention (test index)</b> | Détection de mutation par expansion de nucléotides par méthode PCR ou Southern-blot. Exclusion des méthodes de séquençage.<br><br>Contexte du diagnostic : diagnostic de confirmation de la maladie, diagnostic présymptomatique, diagnostic prénatal ou préimplantatoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Comparateur</b>               | Non applicable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Résultats d'intérêt</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?</li> <li>– Relation entre le nombre de répétitions et le diagnostic de la maladie / la sévérité des symptômes/le risque de transmettre la maladie.</li> </ul> <p>Question 2 : Quelles sont les indications de l’acte et place dans la stratégie diagnostique ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indications : diagnostic postnatal (symptomatique ou non), prénatal, préimplantatoire ;</li> <li>– Place de l’acte dans la stratégie du diagnostic moléculaire de la maladie (par rapport aux autres mutations recherchées).</li> </ul> <p>Question 3 : Quelle est l’utilité clinique de l’acte pour le patient ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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) ;</li> <li>– Risques liés au prélèvement (diagnostic prénatal / préimplantatoire), à l’annonce de la maladie, aux limites propres du diagnostic moléculaire.</li> </ul> <p>Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l’acte ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prélèvement, conservation, transport des échantillons, informations nécessaires ;</li> <li>– Techniques à privilégier / à exclure ;</li> <li>– Eventuelle séquence de réalisation des différentes techniques ;</li> <li>– 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 (fœtal, sanguin) et à sa qualité, etc.) ;</li> <li>– Eléments spécifiques à préciser dans le compte-rendu (dont nombre de répétitions, etc.).</li> </ul> |
| <b>Délai de suivi / temps</b>    | Non applicable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Schémas d'étude</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?</li> <li>– Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDs, arbres décisionnels de l’ANPGM ;</li> <li>– Rapports d’évaluation technologique ;</li> <li>– 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).</li> <li>– A défaut, revues générales de la base de données GeneReviews®</li> <li>– Question 2 : Quelles sont les indications de l’acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?</li> <li>– Recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, PNDs, arbres décisionnels de l’ANPGM ;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

- Rapports d'évaluation technologique.
- A défaut, revues générales de la base de données GeneReviews®

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 chorionales (diagnostic prénatal), à la procédure d'aide médicale à la procréation (diagnostic préimplantatoire) ;
- A défaut, revues générales de la base de données GeneReviews®.

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.

ANPGM : association nationale des praticiens de génétique moléculaire ; PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

# 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
- ➔ GeneReviews® (University of Washington, Seattle; 1993-2023)

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire

| Type d'étude / sujet / Termes utilisés | Période de recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nombre de références  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Maladie de Huntington                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
| Recommandations                        | ("Huntington Disease"[MeSH Major Topic] OR "huntington"[Title])<br>AND<br>Guideline*[title] OR consensus [title] Or recommend*[title] OR guidance[title] OR guide[title] OR standard*[title] OR statement [title]                                                                                                                                                                                                                      | 01/2009-06/2023<br>36 |
| Méta-analyses<br>Revues systématiques  | ("Huntington Disease"[MeSH Major Topic] OR "huntington"[Title])<br>AND<br>"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<br>86 |
| Ataxies spinocérébelleuses             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
| Recommandations                        | "Spinocerebellar Ataxias"[MeSH Terms] OR "SCA"[Title] OR "spinocerebellar ataxia"[Title]<br>AND<br>"guideline*" [Title] OR "recommend*" [Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*" [Title]                                                                                                                                                                                                    | 01/2009-01/2023<br>4  |
| Méta-analyses<br>Revues systématiques  | "Spinocerebellar Ataxias"[MeSH Terms] OR "SCA"[Title] OR "spinocerebellar ataxia"[Title]<br>AND<br>"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Reviews 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<br>39 |
| Ataxie de Friedreich                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
| Recommandations                        | FRDA[title] OR Friedreich ataxia[title] OR "Friedreich Ataxia"[Mesh]<br>AND<br>"guideline*" [Title] OR "recommend*" [Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard*" [Title]                                                                                                                                                                                                                        | 01/2009-01/2023<br>6  |

| Type d'étude / sujet / Termes utilisés                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Période de recherche | Nombre de références |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Méta-analyses<br>Revues systématiques                                      | FRDA[title] OR Friedreich ataxia[title] OR "Friedreich Ataxia"[Mesh]<br>AND<br>"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      | 1                    |
| Syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                      |
| Recommandations                                                            | ((cerebellar[Title/Abstract] AND ataxia[Title/Abstract] AND neuropathy[Title/Abstract] AND vestibular[Title/Abstract] AND areflexia[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]) OR (canvas[Title/Abstract]))<br>AND<br>Guideline*[title] OR consensus [title] Or recommend*[title] OR guidance[title] OR guide[title] OR standard*[title] OR statement [title]                                                                                                                                                         | 01/2009-06/2023      | 0                    |
| Méta-analyses<br>Revues systématiques                                      | ((cerebellar[Title/Abstract] AND ataxia[Title/Abstract] AND neuropathy[Title/Abstract] AND vestibular[Title/Abstract] AND areflexia[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]) OR (canvas[Title/Abstract]))<br>AND<br>"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]                                               | 01/2009-06/2023      | 0                    |
| Etudes comparatives                                                        | ((cerebellar[Title/Abstract] AND ataxia[Title/Abstract] AND neuropathy[Title/Abstract] AND vestibular[Title/Abstract] AND areflexia[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]) OR (canvas[Title/Abstract])) AND "Comparative Study"[Publication Type] OR "comparative"[Title]                                                                                                                                                                                                                                         | 01/2009-06/2023      | 0                    |
| Toutes publications                                                        | ((cerebellar[Title/Abstract] AND ataxia[Title/Abstract] AND neuropathy[Title/Abstract] AND vestibular[Title/Abstract] AND areflexia[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]) OR (canvas[Title/Abstract])) and (rfc1[Title/Abstract])                                                                                                                                                                                                                                                                                | 01/2009-05/2023      | 77                   |
| Diagnostic préimplantatoire                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                      |
| Recommandations                                                            | ((("diagno**"[Title] AND "preimplant**"[Title]) OR ("Preimplantation Diagnosis"[MeSH Terms] AND "Genetic Testing"[MeSH Terms]) AND "guideline**"[Title] OR "recommend**"[Title] OR "consensus"[Title] OR "guide"[Title] OR "guidance"[Title] OR "standard**"[Title])                                                                                                                                                                                                                                                     | 01/2009-06/2023      | 14                   |
| Méta-analyses<br>Revues systématiques                                      | ((("Preimplantation Diagnosis"[MeSH Terms] AND "Genetic Testing"[MeSH Terms]) OR ("Preimplantation"[Title] AND "genetic"[Title] AND "testing"[Title] AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR ("Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "quantitative review"[Title] OR "pooled analysis"[Title] OR "scoping review"[Title]))) | 01/2009-03/2023      | 35                   |
| Conditions de réalisation                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                      |
| Standards                                                                  | "repeat"[Title/Abstract] AND "primed"[Title/Abstract] AND "genetic"[Title/Abstract] AND "standard**"[Title/Abstract]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 01/2009-11/2023      | 11                   |

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

- Adelaide Health Technology Assessment
- Agence de la 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 Obstetricians and Gynecologists
- American College of Physicians
- American Academy of Pediatrics
- American Medical Association
- Association Huntington France
- Association française Ataxie de Friedreich
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
- Association for Clinical Genetic Science
- Ataxia UK
- 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
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- 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
- European Society of Human Reproduction and Embryology
- GIN (Guidelines International Network)
- Haute Autorité de santé
- Hayes
- Horizon Scanning
- Huntington's disease society of America
- Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
- Institut national de veille sanitaire
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
- 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
- Word federation of neurology
- World Health Organization

# Annexe 4. Points de vue recueillis à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients / d'usagers

## Formulaire de recueil

  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL du POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES**

**Détection de mutations par expansion de nucléotides**

**Fiche à nous retourner par courrier avant le 18 novembre 2023**  
par voie électronique à l'adresse suivante : [has\\_seap\\_secretariat@has-sante.fr](mailto:has_seap_secretariat@has-sante.fr)

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire de l'évaluation figurant page 117 à 128 du rapport d'évaluation

☐ oui      ☐ non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) : .....

.....

.....

.....

Nom de l'organisme ou de l'association :

Date et Signature :

A ....., le .....

A renvoyer par courrier à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels  
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

# 8. Synthèse et conclusion générale provisoires

**NB1 :** À ce stade, les conclusions de la HAS sont fondées sur une analyse critique des recommandations de bonne pratique, consensus professionnels, revues systématiques et revues générales issues de la base [GeneReviews®](#) (ainsi que des études observationnelles pour le CANVAS) abordant les problématiques concernées, identifiés par une recherche systématique et sélectionnés par des critères explicites, ainsi que sur la position d'experts individuels professionnels et patients. En l'absence de prise en compte à ce stade du point de vue des parties prenantes (organismes professionnels, filières et centres de référence maladies rares et associations de patients), dont la consultation est prévue par la méthode d'évaluation, ces conclusions sont à considérer comme provisoires.

**NB2 :** Ce rapport ne concerne que la maladie de Huntington, l'ataxie de [Friedreich](#), les ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, et le CANVAS. Deux autres rapports traiteront des autres maladies en lien avec une expansion de nucléotides.

Les conclusions provisoires sont les suivantes :

## 8.1. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington (MH)

### 8.1.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

**Au total, à l'issue de cette évaluation, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la MH au niveau de l'exon 1 du gène HTT dans le cadre du diagnostic :**

— **postnatal :**

- à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de MH : patients généralement adultes (mais des formes juvéniles ou plus tardives sont possibles), présentant des signes cliniques évocateurs de MH (association de troubles moteurs [mouvements [choréo-dystoniques](#) d'aggravation progressive], cognitifs et/ou psychiatriques), et des antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominant ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1<sup>ère</sup> intention ; l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation, dans ce cas, celle-ci est à réaliser après avoir écarté les diagnostics différentiels notamment métaboliques, auto-immuns, paranéoplasiques et vasculaires,
- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, pour prévoir le risque de survenue/de transmission de la MH,

— **prénatal** si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents ;

— **pré-implantatoire** si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

### 8.1.2. Utilité clinique

**La définition des indications ci-dessus a été possible car les données recueillies et analysées dans ce rapport ont permis d'objectiver une utilité clinique à cette recherche, qui est :**

### Diagnostic post-natal

– **Chez la personne symptomatique** : la MH est une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'y pas actuellement de traitement permettant d'en guérir. Néanmoins, la détection de la mutation par expansion de nucléotides chez une personne symptomatique permet d'exclure ou de confirmer le diagnostic et ainsi de :

- réduire l'errance puis l'impasse diagnostique et les investigations inutiles ;
- préserver le plus longtemps possible l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient ainsi que sa qualité de vie en lui proposant une prise en charge spécifique et appropriée, aux plans :
  - médical : incluant la détection, le traitement pharmacologique/rééducatif et le suivi des manifestations cliniques et complications de la maladie,
  - médico-social,
  - psychologique,
- proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
- proposer le soutien des associations de patients.

– **Chez la personne asymptomatique** : Il n'y pas actuellement de traitement permettant de prévenir la MH. Néanmoins, la détection de la mutation par expansion de nucléotides chez une personne majeure asymptomatique à risque permet de :

- proposer à la personne un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques de la maladie ;
- mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, procréation, etc.) ;
- proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
- proposer le soutien des associations de patients.

Chez les personnes symptomatiques ou asymptomatiques, les conséquences négatives possibles du diagnostic sont liées à l'annonce d'une maladie incurable (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques. Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

### Diagnostic prénatal /pré-implantatoire

La détection des mutations par expansion de nucléotides responsables de la MH dans ce cadre peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de ces maladies graves et incurables.

Outre les enjeux éthiques, les risques sont principalement liés aux procédures nécessitées par ces diagnostics : notamment amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales pouvant entraîner un risque de fausse-couche (classiquement estimé à moins de 0,5%) pour le diagnostic prénatal, fécondation in vitro avec un taux de 20 à 30 % de grossesses avec naissance vivante pour le diagnostic pré-implantatoire. Ils sont également liés aux limites des méthodes diagnostiques.

#### 8.1.3. Conditions de réalisation

**Compte tenu des enjeux liés au résultat de cet examen, il apparaît essentiel de bien préciser les conditions dans lesquelles il doit être prescrit et réalisé.**

##### 8.1.3.1. Phase pré-analytique

### Diagnostic post-natal

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par le code de santé publique (CSP) (articles L1131-1

[dernière révision issue de la loi bioéthique du 2 août 2021] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10). Il est également rappelé que la prescription du test génétique chez des personnes asymptomatiques doit être réalisée par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques (art R1131-5 du CSP).

A l'issue de cette évaluation, il est de plus préconisé que :

- la prescription de l'examen soit réalisée par un médecin formé, tel que défini dans l'arrêté du 27 mai 2013, soit un médecin « connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique. Dans tous les cas, le prescripteur doit être capable de délivrer au demandeur une information préalable complète et compréhensible. Il vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille »<sup>27</sup> ;
- le prescripteur informe systématiquement le patient sur l'existence des filières maladies rares, des centres de référence et de compétence et proposent à la personne, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ces filières avec les centres de référence/compétence. Cela impose d'avoir un référencement des centres de référence et de leurs responsables, mis à jour régulièrement, que le médecin prescripteur transmettra au patient ;
- la recherche se fasse à partir d'un prélèvement unique de sang sur EDTA pour la réalisation de l'examen chez les patients symptomatiques ; en revanche, chez les personnes asymptomatiques, il est recommandé de réaliser l'examen sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements indépendants (deux échantillons de sang prélevés à des moments différents ou deux prélèvements de tissus différents [par exemple, sang et cellules jugales]).

### Diagnostic prénatal

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-1 et R2131-1 à 2131-2-2 du CSP et les recommandations de bonne pratique annexées aux arrêtés du 25 janvier 2018 (modifié par l'arrêté du 6 mars 2018) et du 1er juin 2015. Il est notamment rappelé la nécessité d'informer préalablement les parents sur le déroulement, les bénéfices et les risques de ces procédures diagnostiques ainsi que les limites du test et d'explorer avec eux les options possibles en fonction du résultat du test.

A l'issue de cette évaluation, il est de plus préconisé de :

- pouvoir réaliser l'examen de façon précoce sur un prélèvement de villosités chorales (biopsie du trophoblaste) ou plus tardivement sur un prélèvement échoguidé de liquide amniotique ;
- prévoir une culture des cellules fœtales de sauvegarde, pour pallier le risque d'échec d'analyse sur le tissu fœtal avant mise en culture ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et si ce n'est pas possible, au minimum d'un échantillon de la mère afin d'exclure une éventuelle contamination maternelle.

### Diagnostic pré-implantatoire

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par les lois de bioéthique (dont la dernière révision date de 2021), le code de santé publique (CSP) (art. L2131-4, L2131-4-1, L2131-4-2, R2131-22-1 à 2131-26-2) et les recommandations de bonne pratique annexées à l'arrêté du 1er juin 2015.

A l'issue de cette évaluation, il est de plus préconisé de :

<sup>27</sup> Arrêté du 27 mai 2013 précisant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

- pouvoir réaliser l'examen sur un prélèvement effectué à 3 ou 4 jours (blastomère) ou 5 jours (trophectoderme) ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).

### 8.1.3.2. Phase analytique

A l'issue de cette évaluation, les préconisations concernant la phase analytique sont les suivantes :

#### Diagnostic post-natal

Choix des techniques :

- en 1<sup>ère</sup> intention, une combinaison de deux PCR standards fluorescentes utilisant au mieux deux couples d'amorces différentes est recommandée, avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire ;
- une ~~Triplet Repeat~~ *Repeat Primed* PCR (TP-PCR) soit indiquée lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille dans les formes infantiles ou juvéniles ou en cas d'homozygotie normale apparente (deux allèles normaux en apparence avec le même nombre de répétitions) ; elle peut aussi être utile en cas de doute si on observe un triplet de différence entre les deux allèles normaux (du fait de l'incertitude de mesure).

De manière générale, il est recommandé que :

- les conditions de réalisation soient optimisées afin de garantir la détermination précise du nombre de répétitions :
  - les limites de détection des méthodes (jusqu'à une centaine de répétitions pour les PCR au locus), l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées<sup>28</sup> (par exemple polymorphisme des sites d'hybridation des amorces) ;
  - la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions dans les zones de transition allèles normaux / intermédiaires / pathogènes. L'utilisation de contrôles internes positifs et négatifs appropriés dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité ;
- les LBM réalisant ces diagnostics moléculaires échantillent, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes.

#### Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques directes, identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal sauf dans le cas du diagnostic d'exclusion où une analyse indirecte est nécessaire.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contamination du tissu fœtal par des cellules maternelles.

#### Diagnostic pré-implantatoire

Après analyse de l'informativité du génotype des parents, le recours à une analyse indirecte peut suffire. L'analyse indirecte peut être couplée à une analyse semi-directe (amplification des allèles normaux des parents).

<sup>28</sup> Par exemple polymorphisme des sites d'hybridation des amorces

Lors de la consultation de conseil génétique, selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré, il peut être utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

### 8.1.3.3. Phase post-analytique

A l'issue de cette évaluation, les préconisations concernant la phase analytique sont les suivantes :

Dans l'interprétation des résultats, il est nécessaire de :

- confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux ;
- prendre en compte l'incertitude de mesure, laquelle peut changer l'interprétation du test et faire passer d'une catégorie à une autre (notamment non malade/ malade).

Le nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène HTT est décrit dans le tableau 22 ; l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de la MH chez le patient symptomatique figure dans le tableau 23.

Tableau 22 – Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène HTT

| Maladie | Gène | Nombre de répétitions nucléotidiques |                      |                                     |                                   |
|---------|------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
|         |      | Allèle normal stable                 | Allèle intermédiaire | Allèle muté à pénétrance incomplète | Allèle muté à pénétrance complète |
| MH      | HTT  | ≤ 26                                 | 27-35                | 36-39                               | ≥ 40                              |

Tableau 23 – Diagnostic de la maladie de Huntington chez le patient symptomatique - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'exon 1 du gène HTT

| Résultat                                                        | Interprétation du résultat              | Indication du conseil génétique |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| Deux allèles normaux (stables) <sup>29</sup>                    | Non compatible avec un diagnostic de MH | Non                             |
| Un allèle intermédiaire (instable) et un allèle normal (stable) | Non compatible avec un diagnostic de MH | Oui                             |
| Au moins un allèle muté à pénétrance incomplète                 | Diagnostic de MH confirmé               | Oui                             |
| Au moins un allèle muté à pénétrance complète                   | Diagnostic de MH confirmé               | Oui                             |

Le compte-rendu doit comporter :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal/pré-implantatoire) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant :
  - le nombre de répétitions nucléotidiques pour chacune des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure,

<sup>29</sup> La présence de deux allèles normaux de même taille (homozygotie normale apparente) peut correspondre à une absence d'amplification et doit conduire à utiliser une autre technique

- les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux allèles normaux, intermédiaires, mutés,
- l'interprétation du nombre de répétitions nucléotidiques pour chaque allèle (confirmation du diagnostic, risque de survenue de la maladie, risque de transmission de la maladie) avec mention de l'instabilité/du risque d'expansion,
- en cas de résultat négatif chez un patient symptomatique, la nécessité d'une réévaluation du diagnostic clinique, la possibilité d'un diagnostic différentiel et la réalisation d'autres tests moléculaires le cas échéant,
- en cas de résultat positif (allèle intermédiaire ou muté), l'indication d'un conseil génétique pour le cas index et les membres de sa famille

L'annonce du diagnostic doit être faite, au cours d'une consultation dédiée avec la personne concernée, par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique avec l'intervention d'un psychologue clinicien si nécessaire. Il est rappelé que la personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués. La consultation d'annonce du diagnostic comprend :

- la délivrance de toute nouvelle information sollicitée par le patient à l'annonce de son résultat ;
- la discussion concernant le mode de diffusion de l'information dans la famille (par le proposant, par diffusion d'une lettre invitant à contacter le service de génétique...) ;
- la proposition d'une prise en charge, d'un accompagnement et d'un suivi au sein des filières maladies rares/centres de référence/compétence concernés, d'un conseil génétique et d'un soutien psychologique ;
- l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

## 8.2. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de l'ataxie de Friedreich (AF)

### 8.2.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

**Au total, à l'issue de cette évaluation, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de l'AF au niveau de l'intron 1 du gène *FXN* dans le cadre du diagnostic :**

#### – postnatal :

- à des patients symptomatiques présentant des signes cliniques évocateurs d'AF pour confirmer ou exclure le diagnostic d'AF :
  - patients présentant une ataxie cérébelleuse et proprioceptive d'aggravation progressive, de survenue typiquement précoce (< 25 ans) mais parfois plus tardive, sans atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM, en présence d'éléments suggérant une transmission héréditaire autosomique récessive ; dans ce contexte, cette recherche est indiquée en 1ère intention associée à la recherche d'autres maladies traitables (par exemple déficit en vitamine E, maladie de Wilson, syndrome de De Vivo, xanthomatose cérébrotendineuse, etc.).
  - chez l'adulte plus âgé ou dans un contexte sporadique, cette recherche est indiquée après avoir éliminé des causes acquises d'ataxie progressive (dont encéphalites dysimmunitaires/dégénératives, toxiques, atrophie multisystématisée).
- à des personnes asymptomatiques majeures, pour prévoir le risque de survenue/de transmission de l'AF. Il peut s'agir de :
  - personnes à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs,

- du (de la) conjoint(e) d'une personne porteuse d'un allèle muté (atteinte ou non) en cas de projet de grossesse ;
- **prénatal** : si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle muté ou d'un allèle intermédiaire sans interruption ;
- **pré-implantatoire** : si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

## 8.2.2. Utilité clinique

L'utilité clinique est la même que pour la MH (voir chapitre 8.1.2). En effet, l'ataxie de ~~Friedreich~~ fait également partie des maladies graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas de traitement permettant de la guérir ou de la prévenir. Néanmoins, il est souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez le sujet symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques/complications de la maladie notamment cardiaques. La détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie.

## 8.2.3. Conditions de réalisation

### 8.2.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.1).

### 8.2.3.2. Phase analytique

Idem que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.2) à l'exception du choix des techniques :

- deux PCR avec des amorces différentes dont au moins une TP-PCR sont recommandées en 1<sup>ère</sup> intention ; l'analyse des fragments est réalisée par électrophorèse capillaire ;
- une *Long Range* PCR est utile pour mesurer le nombre de répétitions des allèles étendus ;
- des analyses complémentaires (dont séquençage) peuvent être utiles si des interruptions sont suspectées sur le profil de TP-PCR (notamment si allèle intermédiaire) ou chez le patient avec un profil clinique évocateur d'AF mais présentant un seul allèle muté avec une expansion pathogène (recherche de variations ponctuelles ou de délétions sur l'autre allèle).

### 8.2.3.3. Phase post-analytique

Idem que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.3) à l'exception de l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de l'AF chez le patient symptomatique figure dans le tableau 24.

En ce qui concerne la définition des allèles normaux ou mutés, il y a consensus dans la littérature et parmi les experts sur la définition d'un allèle normal ( $\leq 33$  répétitions GAA). En revanche, le seuil de pathogénicité varie dans la littérature (66, 70 ou 90 répétitions GAA) ; il convient de prendre en compte les interruptions pour déterminer la pathogénicité notamment dans le cas d'allèle intermédiaire (34 à 85-90 répétitions). Un consensus des sociétés savantes sur cette question paraît nécessaire.

Tableau 24 – Diagnostic de l'ataxie de ~~Friedreich~~ chez le patient symptomatique - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'intron 1 du gène *FXN*

| Résultat | Interprétation du résultat | Indication du conseil génétique |
|----------|----------------------------|---------------------------------|
|          |                            |                                 |

|                                           |                                                                                                                |     |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Deux allèles normaux <sup>30</sup>        | Non compatible avec un diagnostic d'AF                                                                         | Non |
| Un allèle normal et un allèle muté        | Nécessité d'analyses complémentaires (recherche de variations ponctuelles ou de délétions sur l'allèle normal) | Oui |
| Un allèle intermédiaire et un allèle muté | Nécessité d'analyses complémentaires (recherche d'interruptions dans l'allèle intermédiaire)                   | Oui |
| Deux allèles mutés                        | Diagnostic d'AF confirmé                                                                                       | Oui |

### 8.3. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

#### 8.3.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

Au total, à l'issue de cette évaluation, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche des mutations par expansion de nucléotides responsables de SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 dans le cadre du diagnostic :

– **postnatal** :

à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de SCA : patients présentant une ataxie cérébelleuse progressive associée le plus souvent à une atrophie cérébelleuse à l'IRM, en présence d'antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominante ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1<sup>ère</sup> intention ; l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation, dans ce cas, celle-ci est à réaliser après avoir écarté les causes acquises,

- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle la maladie a été diagnostiquée, pour prévoir le risque de survenue/de transmission de SCA ;

– **prénatal** : si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents ;

– **pré-implantatoire** : si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

A noter que le chevauchement phénotypique entre les différentes SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 ne permet de pas de cibler précisément la recherche sur une SCA sauf antécédent familial avec diagnostic moléculaire.

#### 8.3.2. Utilité clinique

L'utilité clinique est la même que pour la MH (voir chapitre 8.1.2). En effet, les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 font également partie des maladies graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif ou préventif. Néanmoins, il est souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez le sujet

<sup>30</sup> La présence de deux allèles normaux de même taille (homozygotie normale apparente) peut correspondre à une absence d'amplification et doit conduire à utiliser une autre technique

symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance et une prise en charge précoce des manifestations cliniques/complications de la maladie qui peuvent être invalidantes. La détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de ces maladies.

### 8.3.3. Conditions de réalisation

#### 8.3.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.1).

#### 8.3.3.2. Phase analytique

Idem que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.2) à l'exception du choix des techniques :

- une PCR standard fluorescente avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire est recommandée en 1<sup>ère</sup> intention ;
- une TP-PCR est recommandée dans les cas de SCA 2 et 7 en cas d'homozygotie normale apparente dans les formes juvéniles (< 25 ans) ; elle peut être également utile en cas d'homozygotie apparente dans les cas de SCA 1, 3, 6 et 17 (selon l'appréciation du biologiste) ;
- l'identification des interruptions dans la mutation par expansion responsable de SCA1 est recommandée en présence d'un allèle entre 39 et 44 triplets (de pathogénicité incertaine).

#### 8.3.3.3. Phase post-analytique

Idem MH (voir chapitre 8.1.3.3) à l'exception de l'interprétation des résultats.

Le nombre de répétitions CAG normal ou pathologique pour chaque SCA est décrit dans le tableau 25 ; l'interprétation des résultats de l'examen chez le patient symptomatique figure dans le tableau 26.

Tableau 25 – Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau des gènes en cause dans SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

| Maladie | Gène           | Nombre de répétitions nucléotidiques |                      |                                     |                                   |
|---------|----------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
|         |                | Allèle normal stable                 | Allèle intermédiaire | Allèle muté à pénétrance incomplète | Allèle muté à pénétrance complète |
| SCA1    | <i>ATXN1</i>   | 6-38<br>39-44 avec interruptions     | -                    | -                                   | 39-44 sans interruption<br>≥45    |
| SCA2    | <i>ATXN2</i>   | 14-31                                | 32-34                | -                                   | ≥35                               |
| SCA3    | <i>ATXN3</i>   | 12-44                                | 45-59                | -                                   | ≥60                               |
| SCA6    | <i>CACNA1A</i> | ≤ 18                                 | 19                   | 19                                  | ≥20                               |
| SCA7    | <i>ATXN7</i>   | 4-19                                 | 28-33                | 34-35                               | ≥36                               |
| SCA17   | <i>TBP</i>     | 25-40                                | -                    | 41-48                               | ≥ 49                              |

Tableau 26 – Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez le patient asymptomatique - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau des locus concernés

| Résultat                                                      | Interprétation du résultat                                 | Indication du conseil génétique |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Deux allèles normaux (stables)                                | Non compatible avec un diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 | Non                             |
| Un allèle intermédiaire (instable) et un allèle normal stable | Non compatible avec un diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 | Oui                             |
| Au moins un allèle muté à pénétrance incomplète               | Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 confirmé               | Oui                             |
| Au moins un allèle muté à pénétrance complète                 | Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 confirmé               | Oui                             |

## 8.4. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte du CANVAS

### 8.4.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

Au total, à l'issue de cette évaluation, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de CANVAS au niveau du gène *RFC1* dans le cadre du diagnostic postnatal :

- à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de CANVAS : patients adultes (habituellement âgés de plus de 35 ans) présentant :
  - un syndrome CANVAS associant une ataxie cérébelleuse, une neuropathie (ganglionopathie) sensitive (objectivée à l'électromyogramme (EMG)) et une aréflexie vestibulaire bilatérale, en présence d'éléments suggérant une transmission autosomique récessive ou dans un contexte sporadique ; dans ce cas, la recherche est à réaliser en 1<sup>ère</sup> intention,
  - une neuropathie (ganglionopathie) sensitive mise en évidence lors d'un EMG, inexpliquée après élimination des causes génétiques (dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou acquises non génétiques (par carence, toxique, métabolique, auto-immune, inflammatoire, infectieux, paranéoplasique...),
  - deux atteintes parmi les suivantes : ataxie cérébelleuse, toux chronique, neuropathie sensitive, aréflexie vestibulaire. Dans ce cas, la recherche est à réaliser en 2<sup>ème</sup> intention après élimination des causes acquises ; la recherche préalable d'une ataxie de Friedreich peut également se discuter dans certains cas ;
- à des personnes asymptomatiques majeures, pour prévoir le risque de survenue/de transmission du CANVAS. Il peut s'agir de :
  - personnes à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs,
  - du (de la) conjoint(e) d'une personne porteuse d'un allèle muté (atteinte ou non) en cas de projet de grossesse.

A ce jour et sur la base de cette évaluation, il n'apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de CANVAS au niveau du gène *RFC1* dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. En effet, aucune donnée

concernant le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire du CANVAS n'a été identifiée dans la littérature et le nombre de demandes est nul selon les experts. De plus, de nouveaux motifs d'expansions pathogènes ont encore été récemment décrits. Enfin, la maladie peut être invalidante mais sa gravité non suffisante pour justifier un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

### 8.4.2. Utilité clinique

L'utilité clinique est la même que pour la MH (voir chapitre 8.1.2). En effet, le CANVAS fait également partie des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif ou préventif. Néanmoins, il est souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez le sujet symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance et une prise en charge précoce des manifestations cliniques/complications de la maladie qui peuvent être invalidantes.

### 8.4.3. Conditions de réalisation

#### 8.4.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.1).

#### 8.4.3.2. Phase analytique

Idem que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.2) à l'exception du choix des techniques :

- une PCR standard fluorescente avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire et trois RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG et AAGGG sont recommandées<sup>31</sup> ;
- en cas de suspicion d'expansion pathologique bi-allélique (AAGGG)<sub>n</sub>, une confirmation par *Southern-blot* ou *Long Range PCR* avec révélation *Southern-blot* est recommandé.

#### 8.4.3.3. Phase post-analytique

Idem que pour la MH (voir chapitre 8.1.3.3) à l'exception de l'interprétation des résultats.

La séquence de réalisation des analyses de biologie moléculaire du CANVAS et leur interprétation sont résumées dans le tableau 27.

<sup>31</sup> Seules ont été abordées dans le cadre de l'évaluation les formes classiques les plus fréquentes de CANVAS causées par des expansions (AAGGG)<sub>n</sub> bi-alléliques. D'autres motifs pathogènes que AAGGG ont été découverts (en Asie, chez les Maoris) et continuent d'être rapportés dans la littérature. Les autres mutations/motifs récemment rapportés comme responsables de rares formes de CANVAS sont de description trop récente pour statuer et nécessitent la mise en œuvre d'autres techniques (séquençage de génome entier par NGS ou *long read sequencing*).

## Réponses

Tableau 3. Point de vue des structures ayant répondu à la sollicitation de la HAS

|                                                               | Accord avec la conclusion provisoire | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CNP / sociétés savantes</b>                                |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Association française des conseillers en génétique            | Oui                                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Association nationale des praticiens de génétique moléculaire | Oui                                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CNP de biologie médicale                                      | Oui                                  | <p>1) Pour l'ataxie de Friedreich, il est souhaitable que le seuil de pathogénécité et la zone grise soient définis préalablement au remboursement (p. 121) afin d'harmoniser l'interprétation biologique des résultats dans les différents laboratoires réalisant l'examen.</p> <p>2) Il manque le mot « pas » dans la phrase « il n'apparaît pas médicament pertinent de proposer... » (p. 124)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire        | Oui                                  | <p>La société savante AFGC (généticiens cliniciens) n'a semble-t-il pas été sollicitée et quelques remarques sur le chapitre 8 : « Synthèse et conclusion générale ».</p> <p>Voici quelques remarques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Page 121, chapitre 8.2.1 sur l'Ataxie de Friedreich :</li> </ul> <p>Prénatal : il n'y a pas de mention de la recherche de contamination maternelle comme dans le chapitre précédent à propos de la Chorée de Huntington.</p> <p>Pré-implantatoire : la phrase est incomplète : « si les deux parents sont porteur (atteints ou non) d'un allèle : la présence d'un allèle intermédiaire... ». Il manque la description des allèles « muté » ou « intermédiaires » après « porteur d'un allèle ».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Page 122, chapitre 8.3.1 sur les Ataxies spino-cérébelleuses</li> </ul> <p>Prénatal : il n'y a pas de mention de la recherche de contamination maternelle comme dans le chapitre précédent à propos de la Chorée de Huntington.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Page 124, chapitre 8.4 sur le syndrome de CANVAS</li> </ul> <p>Dernier paragraphe : « A ce jour ... il n'apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche... ». Il manque « pas » dans la phrase.</p> |
| CNP de Gynécologie Obstétrique et Gynécologie Médicale        | Oui                                  | <p>Le document est clair et les relecteurs sont d'accord avec les conclusions.</p> <p>Néanmoins, le CNPGO-GM souhaite rappeler que l'indication d'un diagnostic anténatal ou d'un diagnostic pré implantatoire repose sur une expertise scientifique médicale et un colloque singulier avec les patients. Ces indications se discutent au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal. Le CNPGO-GM craint que l'évaluation du service médical rendu de techniques de génétique pour le diagnostic de certaines maladies dans l'objectif de leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale rendent ces indications plus « légitimes » que d'autres au prétexte de leur prise en charge. Ceci est en contradiction avec les lois de Bioéthique et les guides de bonnes pratiques des CPDPN.</p> <p>Remarques de forme : page 124 : il manque le « pas » dans la conclusion : « il n'apparaît « pas » médicalement pertinent de... page 30 : « permet » au lieu de « permet »</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                          | Accord avec la conclusion provisoire | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CNP de neurologie - Fédération française de neurologie et Centre de référence Huntington | Non                                  | <p>Je suis très impressionnée par le travail de revue de la littérature sur lequel repose les recommandations dans le document que j'ai pu étudier ce jour. C'est un travail considérable. Félicitations.</p> <p>En ce qui concerne la maladie de Huntington, je souhaite attirer l'attention sur un point qui peut être problématique pour le diagnostic prénatal.</p> <p>Pages 28 et 29 : au sujet du diagnostic prénatal (DPN) « Pour les couples qui souhaitent savoir si l'enfant à naître est porteur de la mutation de la MH, préalablement identifiée dans la famille et dont un parent, qui a un risque de 50 %, ne veut pas être informé de son statut, le diagnostic prénatal peut être réalisé comme diagnostic d'exclusion selon deux recommandations (8, 9). Les autres publications n'ont pas précisé ces éléments ». Il est dit ensuite la même chose pour le diagnostic préimplantatoire (DPI).</p> <p>On ne revient ensuite pas sur ce point précis de l'exclusion allélique page 35, dans le paragraphe dédié au DPN (4.3.3.3) ni page 40 où on a l'avis des experts et donc les recommandations. Il me semble important de discuter de ce point précis car à ma connaissance en France, il n'y a pas de laboratoire qui réalise un diagnostic d'exclusion allélique pour une grossesse en cours dans le cadre d'un DPN (pour des raisons éthiques). En revanche, plusieurs laboratoires proposent l'exclusion allélique dans le cadre d'un DPI. Suggérer la possibilité d'un DPN d'exclusion selon des recommandations internationales (comme c'est fait page 28 en citant les références 19 et 20 de la bibliographie) peut poser problème si ce n'est pas commenté par les experts car à ma connaissance, cela n'est pas pratiqué en France. Ajouter dans la partie 4.4 un commentaire des experts sur l'absence de DPN d'exclusion en France me semble donc nécessaire car le document va être d'une certaine façon « opposable » et doit rendre compte des pratiques et des positionnements éthiques des personnes qui aident les couples dans la PMA en France pour la MH. On peut solliciter le Docteur Céline MOUTOU, CMCO à Strasbourg ou le Dr Christine COUBES à Montpellier qui pratiquent le DPI d'exclusion pour savoir si elles confirment ce que je dis. Si des couples ont pu faire ces dernières années des DPN d'exclusion, et qu'il existe désormais un accès à cette technique pour le DPN, on peut le préciser mais dans le cas contraire, il faut dire que cela n'est pas pratiqué dans notre pays.</p> <p>Page 118, dans la synthèse, on reparle donc de l'exclusion pour le DPN en suggérant que c'est pratiqué, c'est ce point que je vous recommande de réviser ou au moins de rediscuter avec des avis supplémentaires.</p> |
| CNP ORL                                                                                  | Oui                                  | Rapport bien construit et argumenté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CNP pédiatrie                                                                            | Oui                                  | Le CNP de Pédiatrie félicite les auteurs de ce travail très complet. Chaque situation est envisagée sous l'angle de l'argumentation diagnostic, de la valeur ajoutée en matière de prévention et de soins. Les règles de consentement, de la consultation préalable de génétique dans la stratégie et l'utilité clinique et du cheminement biologique (conditions de réalisation) sont rappelés.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fédération française des psychologues et de psychologie                                  | Oui                                  | <p>Les aspects psychologiques sont examinés pour les différentes pathologies pouvant être diagnostiquées grâce à une recherche de mutation par expansion de nucléotides : maladie de Huntington, ataxies héréditaires, spinocérébelleuses, ataxie de Friedreich, CANVAS...</p> <p>Sont abordés notamment l'impact psychologique et sociologique (emploi, capacités de travail) de l'annonce d'une maladie incurable ainsi que le bénéfice de l'information en termes de prévention pour préserver l'autonomie de la personne et sa qualité de vie le plus longtemps possible, lui apporter un soutien psychologique et la mettre en lien avec des associations de patients si elle le souhaite.</p> <p>Quelques articles...</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                   | Accord avec la conclusion provisoire | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alain Casanova. Annoncer un handicap et accompagner. Dans <i>Contraste</i> 2009/1 (N° 30), pages 203 à 211.</li> <li>– <a href="https://www.cairn.info/revue-jusqu-a-la-mort-accompagner-la-vie-2017-1-page-61.htm&amp;wt.src=pdf">https://www.cairn.info/revue-jusqu-a-la-mort-accompagner-la-vie-2017-1-page-61.htm&amp;wt.src=pdf</a></li> <li>– Bénédicte Bévière-Boyer. Chapitre 6. Les diagnostics anténataux, les risques du progrès. Dans <i>Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences</i> 2017/4 (Vol. 28), pages 93 à 110</li> <li>– Pascale Peretti. Corps honteux et troubles neurologiques. Dans <i>Bulletin de psychologie</i> 2018/4 (Numéro 556).</li> </ul> <p>Peut-être serait-il opportun d'ajouter les psychologues dans le public concerné page 2.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Société française de diagnostic pré-implantatoire | Oui                                  | <p>Quelques précisions</p> <p>8.1.3.1 Phase pré-analytique (et dans les chapitres précédents).</p> <p>Diagnostic pré-implantatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pouvoir réaliser l'examen sur un prélèvement effectué au stade de clivage sur des blastomères (jour 3 ou jour 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (jour 5 à 7) ;</li> <li>– disposer d'échantillons sanguins des deux parents et, si possible, d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).</li> </ul> <p>(en cas d'absence d'apparenté atteint, le DPI reste possible car les haplotypes peuvent être déduits avec des analyses complémentaires sur spermatozoïdes isolés, sur les globules polaires ou sur les embryons).</p> <p>8.1.3.2 Phase analytique (et dans les chapitres précédents)</p> <p>Diagnostic pré-implantatoire</p> <p>Après analyse de l'informativité du génotype des parents, le recours à une analyse indirecte peut suffire. L'analyse indirecte peut être couplée à une analyse directe pour les expansions de petite taille ou semi-directe (amplification des allèles normaux des parents).</p> <p>Ref :</p> <p>96. Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. <i>Hum Reprod Open</i> 2020;2020(3):1-12. <a href="http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa020">http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa020</a></p> <p>95. Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, Dreesen J, Gimenez C, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. <i>Hum Reprod Open</i> 2020;2020(3):1-18. <a href="http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa018">http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa018</a></p> <p>Précision 6.5.1 page 108 : actuellement en France, les embryons sont généralement transférés à jour 4 ou 5, pas le 6ème jour. Proposition de modification du texte : En ce qui concerne le diagnostic pré-implantatoire, la discussion a porté principalement sur le prélèvement au stade de clivage sur les blastomères (jour 3 ou 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (jour 5 à 7). Les embryons étant transférés au 4ème ou au 5ème jour, un transfert frais n'est possible que lorsque le prélèvement est réalisé à J3 ou J4.</p> |
| Société française de neuropédiatrie               | Oui                                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Filières maladies rares</b>                    |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Filnemus                                          | Oui                                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Brain-Team                                        | Oui                                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  | Accord avec la conclusion provisoire | Commentaires |
|--|--------------------------------------|--------------|
|--|--------------------------------------|--------------|

#### Centres de référence maladies rares

|                                       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centre de référence de neurogénétique | Oui | <p>La technique de détection des expansions évolue et le séquençage long-read, de plus en plus abordable, permettra de détecter toutes les expansions (incluant également SCA36/NOP561 et SCA27B/FGF14 récemment identifié), d'en mesurer précisément la taille et le nombre de motifs répétés, les interruptions et même les très grandes expansions.</p> <p>1. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T. <i>et al.</i> Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. <i>Am J Hum Genet</i> 89: 121-130, 2011.</p> <p>2. Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388: 128–41.</p> |
|---------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Plateformes de séquençage

|                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laboratoire SeqOIA | Oui | <p>Le laboratoire SeqOIA, comme vous le savez, ne propose que des examens de séquençage de dimension génomique.</p> <p>Cet examen permet de détecter des expansions nucléotidiques.</p> <p>La détection a valeur de criblage, non de certitude à l'heure actuelle, ce qui implique donc une confirmation systématique par une méthode de référence en cas de signal évocateur.</p> |
|--------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Associations de patients

|                                                 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Association de l'ataxie de Friedreich           | Oui | <p>L'AFAF, Association Française de l'Ataxie de Friedreich, est heureuse des avancées des premières étapes visant à inscrire l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides en postnatal, prénatal et préimplantatoire dans l'AF, dans la nomenclature des actes de biologie médicale et ainsi obtenir son éventuel remboursement.</p> <p>Son intérêt médical est majeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chez les personnes symptomatiques dans la démarche diagnostique, ce qui permet de prendre en charge le plus tôt possible la maladie pour en retarder l'évolution, avec en parallèle des premières thérapies espérées prochainement</li> <li>– D'autant qu'il y a très souvent plusieurs malades par familles</li> <li>– Pour la famille entière, notamment les éventuels porteurs asymptomatiques : cet outil diagnostique est majeur pour permettre une réflexion éclairée sur les risques d'atteinte et de transmission potentielle</li> <li>– Majeur aussi lors des désirs de parentalité, que ce soit lors d'un projet d'enfant ou d'un DPN, pour les mêmes raisons.</li> <li>– Par contre, nous avons compris de la part d'experts que le DPI ne relèverait pas de la même méthode dans l'AF.</li> </ul> <p>Aussi espérons-nous vivement que cet acte soit inscrit à la nomenclature pour un remboursement soit lors des démarches diagnostiques chez les personnes symptomatiques, soit lors d'un conseil génétique familial chez les porteurs asymptomatiques qui le souhaitent.</p> |
| Association Huntington France                   | Oui | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Association connaître les syndromes cérébelleux | Oui | Tout au plus la conclusion provisoire en ce qui concerne les SCA me paraît « correcte » et un peu trop limitatrice, à mon avis étant donné le nombre de SCA qui existe.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## Annexe 5. Recommandations retenues

Tableau 4. Méthode d'élaboration des recommandations retenues pour le diagnostic de la maladie de Huntington

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                     | Titre                                                                          | Objectifs et champs                                                                                                                                               | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centre de Référence National - Maladie de Huntington, 2021, France (10) | Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS-MH) - Maladie de Huntington | Préciser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale optimale actuelle et le parcours de soin des patients atteints de maladie de Huntington | <p>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Cochrane Library</i>, <i>Embase</i>, MEDLINE, PASCAL, <i>BMJ Clinical Evidence</i>, <i>Current Contents</i>, infobanque AMC, <i>National Guidelines Clearinghouse</i>, PEDro, et BDSP (<i>Public Health Database</i>) ; sites internet : CEBAM, EBM sources, OMS Réseau de bases factuelles en santé, CBEM Oxford, <i>Center for Evidence based child health</i>, <i>Center for health evidence</i>, <i>Center for reviews and Dissemination</i>, <i>Evidence based neurology</i>, <i>National institute for health and clinical excellence</i>, Orphanet, <i>ClinicalTrials.gov</i>, OpenSIGLE (<i>System for Information on Gray Literature in Europe</i>), période de recherche : 1965 au 1/2/2020).</p> <p>Formulation des recommandations par un comité de pilotage (neurologues, médecin généraliste, cadre socio-éducatif, méthodologiste, généticien, MPR, membre d'association de patients).</p> <p>Cotation des recommandations par un groupe indépendant (neurologues, médecins généralistes, infirmière, orthophoniste, psychologues, professionnels secteur médico-social, assistantes sociales, membres d'association de patients).</p> <p>Relecture externe (médecin généraliste, infirmière, professionnels secteur médico-social, assistantes sociales, membres d'association de patients).</p> <p>Recommandations gradées.</p> <p>L'ensemble des participants a rempli une déclaration d'intérêts.</p> |
| <i>European Huntington's Disease Network</i> , 2019, Europe (11)        | <i>International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease</i>      | Préciser les modalités du traitement de la MH                                                                                                                     | <p>Elaboration des recommandations par méthode de consensus formalisé (HAS, 2015).</p> <p>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Cochrane Library</i>, <i>Embase</i>, MEDLINE, PASCAL, <i>BMJ Clinical Evidence</i>, <i>Current Contents</i>, Infobanque AMC, <i>National Guidelines Clearinghouse</i>, PEDro, and BDSP), période de recherche : 1965 - 1/8/2015).</p> <p>Formulation des recommandations par un comité de pilotage.</p> <p>Cotation des recommandations par un groupe indépendant.</p> <p>Relecture externe : associations de patients françaises et internationales.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                                                                      | Titre                                                                                                                                                                                         | Objectifs et champs                                                                                                                                                                                                             | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                 | Experts : dentistes, généticiens, neurologues, neuropsychologues, infirmier(e)s, kinésithérapeutes, psychiatres, psychologues.<br><br>Recommandations gradées (méthode HAS).<br><br>Pas de conflit d'intérêt des auteurs.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Huntington's Disease Society of America</i> , 2016, Etats-Unis (12)                                                   | <i>Genetic testing protocol for Huntington's disease</i>                                                                                                                                      | Préciser les conditions de réalisation des tests génétiques pour la confirmation du diagnostic de MH, pour le diagnostic présymptomatique, prénatal et préimplantaire - Actualisation de recommandations de 2003                | Revue de la littérature : NR.<br><br>Groupe de travail constitué de personnes à risque de MH, de cliniciens et de biologistes.<br><br>Relecture externe : NR.<br><br>Recommandations non gradées.<br><br>Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article.                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)</i> , 2014, Etats-Unis (13, 14)                              | <i>American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease</i> | Préciser les modalités du diagnostic génétique de la MH - Revalidée par l'ACMG en 2021                                                                                                                                          | Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée.<br><br>Groupe de travail : composition NR.<br><br>Relecture externe : NR.<br><br>Recommandations non gradées.<br><br>Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article.                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN) / Clinical Molecular Genetics Society (CMGS)</i> , 2013, Europe (8) | <i>EMQN / CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease</i>                                                                                           | Préciser les modalités de réalisation et d'interprétation du résultat du diagnostic moléculaire de la MH                                                                                                                        | Elaboration des recommandations par méthode de consensus.<br><br>Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée.<br><br>Groupe de travail : composition NR.<br><br>Relecture externe : consultation externe sur les sites de l'EMQN et la CMGS.<br><br>Recommandations non gradées.<br><br>Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article.                                                                                                                  |
| <i>European Huntington Disease Network</i> , 2013, Europe (9)                                                            | <i>Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease</i>                                                                                                                | Préciser les conditions de réalisation du diagnostic présymptomatique - Actualisation recommandations de 1994 produites par <i>International Huntington Association (IHA)</i> et <i>The World Federation of Neurology (WFN)</i> | Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée.<br><br>Groupe de travail pluriprofessionnel (membres d'associations de patients, conseillers en génétique, psychologues, généticiens cliniques, biologistes).<br><br>Consultation publique + recueil de l'avis de la <i>World Federation of Neurology</i> et de l' <i>International Huntington Association</i> .<br><br>Recommandations non gradées.<br><br>Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article. |
| <i>Asociación Española de Genética</i>                                                                                   | <i>Recomendaciones de buena practica</i>                                                                                                                                                      | Préciser les modalités de réalisation et                                                                                                                                                                                        | Revue de la littérature : NR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                                                                        | Titre                                                                                                                                                | Objectifs et champs                                                                                                   | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Humana</i> (AEGH) / <i>Centro de investigación biomédica en red de enfermedades raras</i> (CIBERER), Espagne, 2012 (15) | <i>para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington</i>                                                                                   | d'interprétation du résultat du diagnostic moléculaire de la MH                                                       | Groupe de travail : huit membres, spécialité NR.<br>Relecture externe : NR.<br>Recommandations non gradées.<br>Pas de conflit d'intérêt des auteurs.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>European Federation of Neurological Societies</i> (EFNS), 2009, Europe (16)                                             | <i>EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias</i> | Préciser les modalités de réalisation du diagnostic moléculaire de la MH, de la maladie de Parkinson et des dystonies | Elaboration des recommandations par méthode de consensus.<br>Revue de la littérature : oui (bases : Medline, OMIM, Genetest), période de recherche : NR).<br>Formulation des recommandations par un comité de pilotage.<br>Discussion des recommandations par un groupe indépendant jusqu'à obtention d'un consensus.<br>Relecture externe : NR.<br>Recommandations gradées.<br>Pas de conflit d'intérêt des auteurs. |

NR : non renseigné

**Tableau 5. Méthode d'élaboration des recommandations retenues pour le diagnostic des ataxies héréditaires**

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                   | Titre                                                                                       | Objectifs et champs                                                                                                                                                                | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Corben, international, 2022 (17)                      | <i>Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases</i> | Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients (enfants, adultes) atteints d'ataxie de Friedreich - Actualisation de RBP datant de 2014                    | Comité de pilotage : définition des questions (PICO), désignation des experts rédacteurs.<br>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Cochrane Library</i> , CINAHL et MEDLINE, période : janvier 2014 à juin 2020).<br>Autres données : registres (FACOMS, EFACTS), expérience clinique recueillie auprès d'experts sous forme de fiches d'observation structurées.<br>Consensus obtenu à l'aide d'une méthode Delphi.<br>Recommandations gradées (méthode GRADE).<br>Conflits d'intérêts renseignés dans l'article. |
| Centre de Référence Neurogénétique, 2021, France (18) | Protocole national de diagnostic et de soins – Ataxie de Friedreich                         | Préciser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale optimale actuelle et le parcours de soin des patients (enfants, adultes) atteints d'ataxie de Friedreich | Revue de la littérature : oui (bases : <i>Medline</i> ; sites internet : <i>ClinicalTrial.gov</i> ), période de recherche : jusqu'en 2020).<br>Rédaction d'une première version du PNDS par un neurologue du centre de référence.<br>Correction de cette version par un groupe de travail pluridisciplinaire (neurologues, neuropédiatres, généticiens, cardiologue, cardiopédiatre, ORL, ophtalmologues, ophtalmologue pédiatre, chirurgiens orthopédiques, MPR, orthophoniste, endocrinologue, endocrinologue        |

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                                                           | Titre                                                                                     | Objectifs et champs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>pédiatre, pneumologue, pneumologue pédiatre, anesthésiste, gynécologue obstétricien, chargé de mission médico-social, psychologue).</p> <p>Relecture externe (neurologues, généticiens, neuropédiatre, cardiologue, ORL, chirurgiens orthopédiques, MPR, endocrinologue, pneumologue, assistantes sociales, psychologues, médecin généraliste, membres d'association de patients).</p> <p>Recommandations non gradées.</p> <p>L'ensemble des participants a rempli une déclaration d'intérêts.</p>                                                                                                                                                                                                              |
| Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (19)                                                                             | <i>Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias</i>              | Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients (enfants, adultes) atteints d'ataxie progressive (ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, ataxie cérébelleuse sporadique d'étiologie indéterminée, autres atteintes neurologiques avec ataxie prédominante (exclut les ataxies d'origine vasculaire, inflammatoire ou néoplasique) | <p>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Medline</i>, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>EMBASE</i> et <i>Scopus</i>, période : NR).</p> <p>Rédaction des recommandations par un groupe de 32 experts anglais (neurologues, neurologue pédiatre, neurogénétiicien, neurochirurgien, neuropsychologue, psychiatre, MPR, kinésithérapeutes, médecin de médecine palliative, cardiologue, gastro-entérologue, spécialiste en audiologie, chirurgien ophtalmologiste).</p> <p>Relecture externe par un groupe de neurologues et des membres de l'association de patients <i>Ataxia UK</i>.</p> <p>Recommandations gradées (méthode GIN).</p> <p>Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.</p> |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (20) | <i>EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood</i> | Préciser la démarche diagnostique et le traitement face à une ataxie chronique chez l'adulte (dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, FXTAS et autres causes d'ataxie héréditaire)                                                                                                                                                                   | <p>Elaboration des recommandations par méthode de consensus.</p> <p>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane</i>), période de recherche : jusqu'en septembre 2012).</p> <p>Rédaction des recommandations par un groupe d'experts européens (neurologues, neurogénétiiciens, biologistes moléculaires).</p> <p>Relecture externe : oui.</p> <p>Recommandations gradées.</p> <p>Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.</p>                                                                                                                                                                                                                                          |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010, Europe (21)                                       | <i>EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias</i>      | Préciser la démarche du diagnostic moléculaire face à une ataxie (dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, FXTAS) ou une paraplégie spastique                                                                                                                                                                                                         | <p>Revue de la littérature : oui (bases : <i>Medline</i>, <i>Omim</i>, <i>genetest</i>), période de recherche : NR).</p> <p>Elaboration des recommandations par méthode de consensus au sein d'un groupe d'experts (neurologues, neurogénétiiciens, biologistes moléculaires).</p> <p>Relecture externe : NR.</p> <p>Recommandations gradées.</p> <p>Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                 | Titre                                                               | Objectifs et champs                                                                                                             | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2010, Europe (5) | EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs | Préciser les modalités de réalisation et d'interprétation du résultat du diagnostic moléculaire des ataxies spino-cérébelleuses | <p>Revue de la littérature : NR.</p> <p>Enquête auprès des laboratoires de l'EMQN avant réunion du groupe d'experts.</p> <p>Elaboration des recommandations par un groupe de 33 experts de dix-sept pays européens (génétiiciens, neurogénétiiciens, biologistes moléculaires, représentants de patients) ; discussions en sous-groupes lors de journées de travail ayant abouti à un consensus professionnel ; puis échanges sur le consensus établi par voie électronique.</p> <p>Relecture externe : NR.</p> <p>Recommandations non gradées.</p> <p>Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.</p> |

NR : non renseigné

**Tableau 6. Grille Agree-II (22)**

|                                     |    | ITEM                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Champ & objectifs                   | 1  | Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement                                                                                      |
|                                     | 2  | La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement                                                                 |
|                                     | 3  | La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement                                                                    |
|                                     |    | score ( %)                                                                                                                                    |
| Participation des groupes concernés | 4  | Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés                                          |
|                                     | 5  | Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées                                                                    |
|                                     | 6  | Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis                                                                                     |
|                                     |    | score (%)                                                                                                                                     |
| Rigueur d'élaboration               | 7  | Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques                                                        |
|                                     | 8  | Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits                                                                                 |
|                                     | 9  | Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies                                                                  |
|                                     | 10 | Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites                                                             |
|                                     | 11 | Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations |
|                                     | 12 | Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent                                 |
|                                     | 13 | La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication                                                                              |
|                                     | 14 | Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite                                                                                           |
|                                     |    | score (%)                                                                                                                                     |
| Clarté & présentation               | 15 | Les recommandations sont précises et sans ambiguïté                                                                                           |

|                         |    | ITEM                                                                                                     |
|-------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | 16 | Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées  |
|                         | 17 | Les recommandations clés sont facilement identifiables                                                   |
|                         |    | score (%)                                                                                                |
| Applicabilité           | 18 | La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles                                   |
|                         | 19 | La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique      |
|                         | 20 | Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées |
|                         | 21 | La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification                                               |
|                         |    | score (%)                                                                                                |
| Indépendance éditoriale | 22 | Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC                     |
|                         | 23 | Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés  |
|                         |    | score (%)                                                                                                |

Tableau 7. Analyse des recommandations retenues selon la grille AGREE-II

|                                                                                         | Domaine 1. Champs et objectifs |   |   |           | Domaine 2. Participation des groupes concernés |   |   |           | Domaine 3. Rigueur d'élaboration |   |   |    |    |    |    |    | Domaine 4. Clarté et présentation |    |    |    | Domaine 5. Applicabilité |    |    |    |    | Domaine 6. Indépendance éditoriale |    |    |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|---|-----------|------------------------------------------------|---|---|-----------|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|-----------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|-----------|
|                                                                                         | 1                              | 2 | 3 | Score (%) | 4                                              | 5 | 6 | Score (%) | 7                                | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Score (%)                         | 15 | 16 | 17 | Score (%)                | 18 | 19 | 20 | 21 | Score (%)                          | 22 | 23 | Score (%) |
| Maladie de Huntington                                                                   |                                |   |   |           |                                                |   |   |           |                                  |   |   |    |    |    |    |    |                                   |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |           |
| Centre de Référence National - Maladie de Huntington, 2021, France (10)                 | 7                              | 7 | 7 | 100       | 6                                              | 7 | 7 | 95        | 7                                | 6 | 2 | 7  | 7  | 4  | 7  | 1  | 73                                | 7  | 7  | 4  | 86                       | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| European Huntington's Disease Network, 2019, Europe (11)                                | 7                              | 7 | 7 | 100       | 7                                              | 7 | 1 | 71        | 7                                | 7 | 4 | 7  | 7  | 7  | 7  | 1  | 84                                | 6  | 6  | 7  | 90                       | 2  | 3  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| Huntington's Disease Society of America, 2016, Etats-Unis (12)                          | 5                              | 4 | 5 | 67        | 4                                              | 7 | 4 | 71        | 1                                | 1 | 1 | 2  | 6  | 2  | 1  | 1  | 27                                | 4  | 4  | 2  | 38                       | 2  | 3  | 1  | 1  | 25                                 | 1  | 1  | 14        |
| American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), 2014, Etats-Unis (13, 14)     | 7                              | 7 | 7 | 100       | 1                                              | 1 | 7 | 43        | 1                                | 1 | 1 | 1  | 3  | 3  | 1  | 1  | 21                                | 5  | 3  | 3  | 52                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 1  | 1  | 14        |
| European Molecular Genetic Quality Network (EMQN) / Clinical Molecular Genetics Society | 4                              | 7 | 7 | 86        | 2                                              | 1 | 4 | 33        | 2                                | 1 | 1 | 3  | 5  | 2  | 4  | 1  | 34                                | 5  | 4  | 3  | 57                       | 1  | 1  | 1  | 1  | 14                                 | 4  | 1  | 36        |

|                                                                                                                                            | Domaine 1. Champs et objectifs |   |   |           | Domaine 2. Participation des groupes concernés |   |   |           | Domaine 3. Rigueur d'élaboration |   |   |    |    |    |    |    | Domaine 4. Clarté et présentation |    |    |    | Domaine 5. Applicabilité |    |    |    |    | Domaine 6. Indépendance éditoriale |    |    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|---|-----------|------------------------------------------------|---|---|-----------|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|-----------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|-----------|
|                                                                                                                                            | 1                              | 2 | 3 | Score (%) | 4                                              | 5 | 6 | Score (%) | 7                                | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Score (%)                         | 15 | 16 | 17 | Score (%)                | 18 | 19 | 20 | 21 | Score (%)                          | 22 | 23 | Score (%) |
| (CMGS), 2013, Europe (8)                                                                                                                   |                                |   |   |           |                                                |   |   |           |                                  |   |   |    |    |    |    |    |                                   |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |           |
| European Huntington Disease Network, 2013, Europe (9)                                                                                      | 7                              | 7 | 7 | 100       | 5                                              | 7 | 5 | 81        | 2                                | 1 | 1 | 5  | 5  | 5  | 5  | 1  | 45                                | 6  | 5  | 7  | 86                       | 4  | 4  | 1  | 1  | 36                                 | 1  | 1  | 14        |
| Asociación Española de Genética Humana (AEGH)/Centro de investigación biomédica en red de enfermedades raras (CIBERER), Espagne, 2012 (15) | 3                              | 5 | 7 | 71        | 1                                              | 1 | 5 | 33        | 1                                | 1 | 1 | 1  | 3  | 2  | 1  | 1  | 20                                | 5  | 4  | 3  | 57                       | 2  | 2  | 1  | 1  | 21                                 | 1  | 7  | 57        |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2009, Europe (16)                                                                    | 6                              | 5 | 6 | 81        | 5                                              | 1 | 7 | 62        | 6                                | 4 | 2 | 6  | 4  | 3  | 1  | 1  | 48                                | 5  | 3  | 7  | 71                       | 1  | 1  | 1  | 1  | 14                                 | 1  | 7  | 57        |
| Ataxies héréditaires                                                                                                                       |                                |   |   |           |                                                |   |   |           |                                  |   |   |    |    |    |    |    |                                   |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |           |
| Corben, 2022 (17)                                                                                                                          | 7                              | 7 | 7 | 100       | 4                                              | 7 | 7 | 86        | 7                                | 7 | 7 | 7  | 4  | 4  | 1  | 1  | 68                                | 7  | 7  | 7  | 100                      | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| Centre de Référence Neurogénétique, 2021, France (18)                                                                                      | 7                              | 7 | 7 | 100       | 6                                              | 7 | 7 | 95        | 6                                | 3 | 2 | 2  | 5  | 5  | 7  | 1  | 55                                | 5  | 5  | 4  | 67                       | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (19)                                                                                                          | 7                              | 7 | 7 | 100       | 7                                              | 7 | 7 | 100       | 7                                | 4 | 5 | 5  | 4  | 4  | 5  | 1  | 63                                | 7  | 7  | 7  | 100                      | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |

|                                                                                                                        | Domaine 1. Champs et objectifs |   |   |           | Domaine 2. Participation des groupes concernés |   |   |           | Domaine 3. Rigueur d'élaboration |   |   |    |    |    |    |    | Domaine 4. Clarté et présentation |    |    |    | Domaine 5. Applicabilité |    |    |    |    | Domaine 6. Indépendance éditoriale |    |    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|---|-----------|------------------------------------------------|---|---|-----------|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|-----------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|-----------|
|                                                                                                                        | 1                              | 2 | 3 | Score (%) | 4                                              | 5 | 6 | Score (%) | 7                                | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Score (%)                         | 15 | 16 | 17 | Score (%)                | 18 | 19 | 20 | 21 | Score (%)                          | 22 | 23 | Score (%) |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological society (ENS), 2014, Europe (20)          | 7                              | 7 | 5 | 90        | 5                                              | 1 | 7 | 62        | 7                                | 3 | 4 | 4  | 3  | 3  | 5  | 1  | 54                                | 7  | 7  | 7  | 100                      | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 1  | 7  | 57        |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010, Europe (21)                                                | 7                              | 7 | 5 | 90        | 5                                              | 1 | 7 | 62        | 7                                | 3 | 4 | 4  | 3  | 6  | 1  | 1  | 52                                | 5  | 5  | 4  | 67                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 7  | 7  | 100       |
| European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2010, Europe (5)                                                    | 4                              | 7 | 7 | 86        | 4                                              | 4 | 4 | 57        | 1                                | 1 | 1 | 1  | 3  | 4  | 1  | 1  | 23                                | 4  | 4  | 2  | 48                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 7  | 7  | 57        |
| Diagnostic préimplantatoire                                                                                            |                                |   |   |           |                                                |   |   |           |                                  |   |   |    |    |    |    |    |                                   |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |           |
| American Society for Reproductive Medicine, Etats-Unis, 2023 (23)                                                      | 7                              | 7 | 7 | 100       | 3                                              | 1 | 3 | 33        | 1                                | 1 | 1 | 3  | 4  | 3  | 4  | 1  | 32                                | 3  | 3  | 3  | 42                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 1  | 7  | 57        |
| Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics, international, 2023 (24) | 7                              | 7 | 7 | 100       | 4                                              | 1 | 7 | 57        | 1                                | 1 | 1 | 3  | 5  | 3  | 1  | 1  | 29                                | 3  | 4  | 3  | 48                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 7  | 7  | 100       |
| European Society of Human Reproduction and                                                                             | 7                              | 7 | 4 | 86        | 4                                              | 1 | 7 | 57        | 1                                | 1 | 1 | 4  | 4  | 2  | 7  | 1  | 38                                | 5  | 7  | 4  | 76                       | 1  | 3  | 1  | 1  | 21                                 | 7  | 7  | 100       |

|                                                                          | Domaine 1. Champs et objectifs |   |   |           | Domaine 2. Participation des groupes concernés |   |   |           | Domaine 3. Rigueur d'élaboration |   |   |    |    |    |    |    | Domaine 4. Clarté et présentation |    |    |    | Domaine 5. Applicabilité |    |    |    |    | Domaine 6. Indépendance éditoriale |    |    |           |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|---|-----------|------------------------------------------------|---|---|-----------|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|-----------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|-----------|
|                                                                          | 1                              | 2 | 3 | Score (%) | 4                                              | 5 | 6 | Score (%) | 7                                | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Score (%)                         | 15 | 16 | 17 | Score (%)                | 18 | 19 | 20 | 21 | Score (%)                          | 22 | 23 | Score (%) |
| Embryology, Europe, 2020 (25)                                            |                                |   |   |           |                                                |   |   |           |                                  |   |   |    |    |    |    |    |                                   |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |           |
| European Society of Human Reproduction and Embryology, Europe, 2020 (26) | 7                              | 7 | 4 | 86        | 4                                              | 1 | 7 | 57        | 1                                | 1 | 1 | 4  | 4  | 2  | 7  | 1  | 38                                | 5  | 7  | 4  | 76                       | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| European Society of Human Reproduction and Embryology, Europe, 2020 (27) | 7                              | 7 | 7 | 100       | 4                                              | 1 | 7 | 57        | 1                                | 1 | 1 | 4  | 4  | 2  | 7  | 1  | 38                                | 5  | 7  | 4  | 76                       | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 7  | 7  | 100       |
| American Society for Reproductive Medicine, Etats-Unis, 2018 (28)        | 7                              | 4 | 7 | 86        | 3                                              | 1 | 3 | 33        | 1                                | 1 | 1 | 4  | 6  | 4  | 7  | 1  | 45                                | 5  | 5  | 5  | 71                       | 1  | 4  | 1  | 1  | 25                                 | 1  | 7  | 57        |

## Annexe 6. Revues systématiques retenues

Tableau 8. Description des revues systématiques concernant la maladie de Huntington

| 1 <sup>er</sup> auteur, année | Type de revue systématique / période d'inclusion             | Objectif                                                                                                              | Nbre et types d'études incluses / effectif de patients                                                       | Population                                                                     | Intervention                              | Résultat clinique observé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Durée de suivi |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Mahmood, 2022 (29)            | Revue systématique non quantitative<br>Jusqu'en janvier 2020 | Analyser les expériences vécues par les personnes porteuses de la mutation responsable de la MH ou atteintes de la MH | 19 études observationnelles basées sur des entretiens semi-structurés<br>N = 401 patients                    | Personnes présentant des symptômes de MH ou personnes asymptomatiques à risque | -                                         | Cinq thèmes psychologiques étaient principalement abordés par les personnes lors des entretiens, mais ces thèmes varient selon le stade de la maladie :<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les personnes porteuses de la mutation mais non malades, les principaux thèmes concernaient la gestion des émotions, l'adaptation à la nouvelle réalité ou au contraire l'évitement ;</li> <li>– chez les personnes malades, le principal thème concernait la lutte pour garder le contrôle, en lien avec la perte progressive de leurs capacités.</li> </ul> | -              |
| Van der Zwaan, 2022 (30)      | Revue systématique non quantitative<br>Jusqu'en avril 2021   | Evaluer les effets sur l'emploi et la capacité de travail de la MH                                                    | 23 études observationnelles (transversales majoritairement)<br>N = 8219                                      | Personnes présentant des symptômes de MH ou personnes asymptomatiques à risque | -                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Emploi et capacité de travail affectés dès la phase présymptomatique par le plus souvent la crainte d'une discrimination « génétique », plus rarement par une discrimination subie ;</li> <li>– emploi et capacité de travail affectés par les troubles cognitifs et moteurs, ainsi que par l'apathie dès la phase prodromique ;</li> <li>– emploi et capacité de travail non affectés par le test moléculaire prédictif en lui-même.</li> </ul>                                                                                  | -              |
| Oliveri, 2018 (31)            | Revue systématique non quantitative<br>2010-2016             | Evaluer les effets psychologiques des tests génétiques à l'aide d'outils standardisés                                 | 47 études dont neuf sur la MH. Etudes observationnelles (avant-après majoritairement) utilisant des échelles | Principalement personnes à risque asymptomatiques ayant réalisé un             | Test moléculaire pour le diagnostic de MH | Chez les personnes asymptomatiques :<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>– Avant de réaliser le test : idées suicidaires et comportements auto-agressifs chez les personnes.</li> <li>– Après le test, à court terme, plus de dépression et d'idées suicidaires, de conduites addictives et d'agressivité chez les personnes avec un test positif que chez ceux avec un test négatif.</li> <li>– Dans les 5 ans après test, dépression et anxiété plus fréquentes chez les personnes avec un test positif.</li> </ul>                                            | Jusqu'à 10 ans |

| 1 <sup>er</sup> auteur, année | Type de revue systématique / période d'inclusion                                                                                                                                         | Objectif                                                                                        | Nbre et types d'études incluses / effectif de patients                                                                                                                                                          | Population                                                                                   | Intervention                              | Résultat clinique observé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Durée de suivi           |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                 | standardisées<br>N = 961                                                                                                                                                                                        | examen génétique                                                                             |                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sentiment de culpabilité chez les personnes avec un résultat négatif.</li> <li>– Association entre un épisode de dépression antérieur et un faible soutien social pré-test et une dépression post-test.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |
| Chao, 2017 (32)               | Revue systématique avec méta-analyse<br><br>Jusqu'en 2010 (facteurs associés avec l'âge de survenue de la MH) ou jusqu'en novembre 2012 (facteurs associés avec la progression de la MH) | Evaluer les facteurs de risque associés à l'âge de survenue et à la progression de la MH        | Facteurs de risque associés avec l'âge de survenue de la MH : 126 études (design et nombre de patients NR).<br><br>Facteurs associés avec la progression de la MH : 35 études (design et nombre de patients NR) | Personnes avec une MH confirmée par la mise en évidence de la mutation au niveau du gène HTT | -                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le nombre de répétitions CAG était le facteur de risque le plus fortement et fréquemment associé à l'âge d'apparition de la MH.</li> <li>– L'instabilité de l'expansion CAG dans les générations successives était : <ul style="list-style-type: none"> <li>• très faible si le nombre de répétitions CAG était dans l'intervalle normal, variable dans l'intervalle intermédiaire et importante dans l'intervalle pathologique ;</li> <li>• plus probable lorsque l'allèle muté était transmis par le père.</li> </ul> </li> </ul>                                                                    | -                        |
| Coustasse, 2009 (33)          | Revue systématique non quantitative<br><br>Jusqu'en 2008                                                                                                                                 | Déterminer les implications éthiques et psychologiques du diagnostic pré-symptomatique de la MH | 20 études observationnelles<br><br>N = NR                                                                                                                                                                       | Personnes asymptomatiques à risque                                                           | Test moléculaire pour le diagnostic de MH | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 15/20 études : pas de conclusion possible sur le respect des principes éthiques ;</li> <li>– 5/20 études : diagnostic jugé « éthique » : effets négatifs (dépression, anxiété, suicide, culpabilité du survivant, évitement, déni, regret, etc.) moindres que les effets bénéfiques (contrôle sur sa vie, planification du futur, des projets de procréation).</li> </ul> <p>Pas d'effets négatifs majeurs à long terme.</p> <p>Rôle++ des caractéristiques individuelles (antécédents psychologiques, motivation, niveau de préparation, soutien social, âge) sur l'état psychologique post-test.</p> | 6 mois à 5 ans post-test |

MH : maladie de Huntington ; NR : non renseigné

Tableau 9. Description des revues systématiques concernant les ataxies

| 1 <sup>er</sup> auteur, année | Type de revue systématique / période d'inclusion              | Objectif                                                                                                                                                           | Nombre et types d'études incluses / effectif de patients                                                                                                                                                                                         | Population                                                                                                                                                                   | Intervention                                            | Résultat clinique observé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Durée de suivi |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Rossi, 2023 (34)              | Revue systématique avec méta-analyse<br>Jusqu'en avril 2022   | Préciser la relation entre le génotype et le phénotype de SCA17, déterminer le nombre seuil de répétitions CAG/CAA considéré comme pathogène au niveau du gène TBP | 73 études incluant 346 patients « atteints » cliniquement de SCA17 et ayant eu une analyse moléculaire (exclusion homozygotes).<br>26 études incluant des patients atteints de maladie de Parkinson (n = 11 757) et de sujets sains (n = 16 759) | Patients « atteints » cliniquement de SCA17 : ataxie de la marche ou des membres ; si absence d'ataxie, patient explicitement désigné par les auteurs comme atteint de SCA17 | Détermination du nombre de répétitions CAG/CAA dans TBP | Patients atteints de SCA17 :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– 97,7 % des patients « atteints » cliniquement de SCA17 ont <math>\geq 41</math> répétitions et 0 % <math>\leq 40</math> répétitions ;</li> <li>– 99,9 % des patients atteints de maladie de Parkinson et 99,9 % des sujets sains ont moins <math>\leq 42</math> répétitions ;</li> <li>– 0,5 % des sujets sains ont entre 41 et 45 répétitions et 0 % <math>&gt; 45</math> répétitions ;</li> <li>– le nombre de répétitions CAG/CAA dans l'allèle étendu est inversement corrélé avec l'âge de début de la maladie (<math>r = -0,45</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) ; ce nombre n'est pas associé avec le type de symptômes (ataxie, mouvements anormaux, détérioration mentale, etc.) ;</li> <li>– les interruptions dans l'expansion CAG/CAA ne sont pas associées avec l'âge de début de la maladie ou avec les symptômes.</li> </ul> | -              |
| De Mattos, 2019 (35)          | Revue systématique avec méta-analyse<br>Janv 1994 à sept 2017 | Déterminer les facteurs génétiques associés avec l'âge de survenue des symptômes de SCA3/MJD (démarche ataxique ou                                                 | 11 études observationnelles (10 cohortes avec des don-<br>nées individuelles (n = 2099) et deux cohortes avec des don-<br>nées agrégées)                                                                                                         | Personnes avec diagnostic de SCA3/MJD (réalisé par PCR avec électrophorèse capillaire)                                                                                       | -                                                       | Association entre l'âge d'apparition des symptômes et :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– le nombre de répétitions CAG dans l'allèle étendue au niveau de ATXN3 (corrélation négative) : <math>r = -0,743</math> (IC 95 % [- 0,768 ; - 0,713], <math>p &lt; 0,001</math>) ; expliquerait 55,2 % de la variabilité de l'âge d'apparition (IC95 % [50,8 ; 59,0] ; <math>p &lt; 0,001</math>) ;</li> <li>– l'origine géographique de la population : <math>R^2</math> ajusté = 0,556, <math>p &lt; 0,001</math> ; expliquerait 8,3 % de la variabilité de l'âge d'apparition ; âge d'apparition significativement plus précoce chez les européens non portugais que chez les Portugais et les Brésiliens du Sud ;</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | -              |

| 1 <sup>er</sup> auteur, année | Type de revue systématique / période d'inclusion              | Objectif                                                                                                                 | Nombre et types d'études incluses / effectif de patients        | Population                                                                                                                                                                                        | Intervention | Résultat clinique observé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Durée de suivi |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                               |                                                               | autre premier symptôme)                                                                                                  |                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– le nombre de répétitions CAG dans l'allèle non étendue au niveau de ATXN2 (corrélation négative) : R2 ajusté = 0,630, <math>p &lt; 0,001</math> ; expliquerait 0,39 % de la variabilité de l'âge d'apparition ;</li> <li>– les facteurs familiaux (vraisemblablement génétiques) : R2 ajusté = 0,702, <math>p &lt; 0,001</math> ; expliquerait environ 10 % de la variabilité de l'âge d'apparition.</li> </ul>                                                   |                |
| Ruano, 2014 (36)              | Revue systématique avec méta-analyse<br>Janv 1983 à Aout 2013 | Déterminer la prévalence des ataxies cérébelleuses héréditaires et des paraplégies spastiques héréditaires dans le monde | 22 études observationnelles (15 820 patients)                   | Personnes (âge NR) avec diagnostic d'ataxies cérébelleuses héréditaires (transmission autosomique dominante ou récessive ou liée à X ou mitochondriale) ou de paraplégies spastiques héréditaires | -            | Prévalence ataxies cérébelleuses héréditaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>– autosomiques dominantes (neuf études) : 0,0 à 5,6/100 000, moyenne=2,7/100 000 (IC95 % 1,5 à 4,0/100 000, <math>I^2 = 99,1</math> %) ;</li> <li>– autosomiques récessives (sept études) : 0,0 et 7,2/100 000, la moyenne étant de 3,3/100 000 (IC95 % 1,8 à 4,9/100 000, <math>I^2 = 98,7</math> %) ;</li> <li>– liées à l'X : pas d'étude retenue ;</li> <li>– mitochondriales : pas d'étude retenue.</li> </ul> | -              |
| Musselman, 2014 (37)          | Revue systématique avec méta-analyse<br>Jusqu'en avril 2012   | Déterminer la prévalence de l'ataxie infantile, acquise ou génétique ou mixte, dans le monde                             | 115 études observationnelles (77 incluses dans la méta-analyse) | Enfants (0-19 ans) avec ataxie d'origine acquise ou génétique ou mixtes                                                                                                                           | -            | Prévalence estimée en Europe (31 études) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– ataxies d'origine génétique (dix études) : 14,61/100 000 (IC95 % NR) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ataxie de Friedreich (une étude) : 1,8/100 000 (IC95 % NR) ;</li> <li>• ataxies spino-cérébelleuses dominantes (une étude) : 0,45/100 000 (IC95 % NR) ;</li> </ul> </li> <li>– ataxies d'origine acquise (dix études) : 0,26/100 000 (IC95 % NR) ;</li> </ul>                            | -              |

| 1 <sup>er</sup> auteur, année | Type de revue systématique / période d'inclusion | Objectif | Nombre et types d'études incluses / effectif de patients | Population | Intervention | Résultat clinique observé                                                                                                                                                                                                               | Durée de suivi |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                               |                                                  |          |                                                          |            |              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ataxies d'origine mixte (onze études) : 11,32/100 000 (IC95 % NR) ;</li> <li>– ataxies chez l'enfant : 26,19/100 000 (IC95 % NR).</li> </ul> Pas de méta-analyse réalisée dans les autres pays |                |

NR : non renseigné ; SCA : ataxie spino-cérébelleuse

Tableau 10. Grille AMSTAR-2 (38, 39)

| Items | Cotation                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?                                                                                                                                       |
| 2     | Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ?<br>Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ? |
| 3     | Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?                                                                                                                                                               |
| 4     | Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?                                                                                                                                                                   |
| 5     | Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?                                                                                                                                                                                   |
| 6     | Les auteurs ont-ils effectuée en double l'extraction des données ?                                                                                                                                                                                 |
| 7     | Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?                                                                                                                                                               |
| 8     | Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?                                                                                                                                                                 |
| 9     | Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?                                                                                                          |
| 10    | Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?                                                                                                                                                         |
| 11    | Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?                                                                                                          |
| 12    | Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?                                        |
| 13    | Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?                                                                                             |
| 14    | Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?                                                                                        |
| 15    | S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?                               |
| 16    | Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?                                                                                                              |

**Tableau 11. Analyse de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues selon la grille AMSTAR-2**

|                          | 1   | 2       | 3   | 4       | 5   | 6   | 7   | 8       | 9   | 10  | 11        | 12        | 13  | 14  | 15        | 16  | Score       |
|--------------------------|-----|---------|-----|---------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----------|-----------|-----|-----|-----------|-----|-------------|
| Maladie de Huntington    |     |         |     |         |     |     |     |         |     |     |           |           |     |     |           |     |             |
| Mahmood, 2022 (29)       | Non | Partiel | Oui | Partiel | Oui | Oui | Oui | Oui     | Non | Non | Pas de MA | Pas de MA | Non | Non | Pas de MA | Oui | Très faible |
| Van der Zwaan, 2022 (30) | Non | Non     | Non | Partiel | Oui | Non | Non | Partiel | Non | Non | Pas de MA | Pas de MA | Non | Non | Pas de MA | Oui | Très faible |
| Oliveri, 2008 (31)       | Non | Non     | Oui | Partiel | Non | Non | Non | Oui     | Non | Non | Pas de MA | Pas de MA | Non | Non | Pas de MA | Oui | Très faible |
| Chao, 2017 (32)          | Non | Oui     | Oui | Oui     | Oui | Oui | Non | Partiel | Non | Non | Oui       | Non       | Non | Oui | Oui       | Oui | Très faible |
| Coustasse, 2009 (33)     | Non | Non     | Non | Partiel | Non | Non | Non | Oui     | Non | Non | Pas de MA | Pas de MA | Non | Non | Pas de MA | Non | Très faible |
| Ataxies héréditaires     |     |         |     |         |     |     |     |         |     |     |           |           |     |     |           |     |             |
| Rossi, 2023 (34)         | Non | Non     | Oui | Oui     | Oui | Oui | Non | Partiel | Non | Non | Oui       | Non       | Non | Non | Non       | Non | Très faible |
| De Mattos, 2019 (35)     | Non | Non     | Oui | Oui     | Oui | Oui | Non | Oui     | Non | Non | Oui       | Non       | Non | Non | Non       | Oui | Très faible |
| Ruano, 2014 (36)         | Non | Non     | Oui | Oui     | Oui | Oui | Non | Partiel | Non | Non | Oui       | Non       | Non | Non | Non       | Non | Très faible |
| Musselman, 2014 (37)     | Non | Non     | Oui | Oui     | Oui | Oui | Non | Non     | Non | Non | Oui       | Non       | Non | Non | Non       | Oui | Très faible |

MA : méta-analyse

## Annexe 7. Revue générale sur les conditions de réalisation du diagnostic préimplantatoire

Compte tenu du manque de recommandations concernant les conditions de réalisation du diagnostic préimplantatoire des maladies liées à une mutation par expansion de nucléotides, la revue de la littérature a été complétée par les recommandations générales sur les modalités de réalisation du diagnostic préimplantatoire, quelle que soit l'indication.

Ainsi, ont été identifiées et analysées cinq recommandations générales, non gradées, sur le diagnostic préimplantatoire : elles émanent de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (25-27), de l'*International Society of Reproductive Genetics* (24) et de l'*American Society of Reproductive Medicine* (28) (Tableau 12).

En ce qui concerne les informations à partager avec le couple avant la procédure de diagnostic préimplantatoire, les recommandations insistent sur l'importance :

- du conseil génétique pour clarifier de manière exhaustive la portée, les limites et les implications du test (deux recommandations) (23, 24) ;
- d'une information du couple sur :
  - les différentes modalités possibles de procréation (deux recommandations) : diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, dons d'ovocytes/de sperme, etc. (23, 24) ;
  - les modalités, l'efficacité et les risques de l'ensemble du processus de diagnostic préimplantatoire (trois recommandations) : fécondation *in vitro*, de la biopsie embryonnaire, congélation/décongélation des embryons, possibilité de diagnostic prénatal (23-25) ;
  - l'examen génétique lui-même (trois recommandations) : méthodes et limites du test, délai de rendu du résultat, sort des embryons non transférables, possibilités d'erreurs de diagnostic ou d'échec du diagnostic ; pour les expansions : seuil en deçà duquel les embryons peuvent être transférés (23-25) ;
- d'un consentement oral et écrit (deux recommandations) (24, 25) ;
- d'un soutien psychologique (une recommandation) : à proposer au couple avant, pendant et après le diagnostic préimplantatoire (25).

L'ICSI est considérée comme la méthode de procréation médicalement assistée préférée dans le cadre du diagnostic préimplantatoire afin de minimiser le risque de contamination d'origine maternelle ou paternelle (deux recommandations) (24, 26).

La biopsie embryonnaire peut-être réalisée sur une à deux cellules prélevées sur l'embryon 3 jours après la fécondation (stade huit cellules) ou sur l'embryon à 5 jours (stade blastocyste), lorsque l'embryon compte 80 à 100 cellules, cinq à dix cellules, dérivées du trophoctoderme, sont prélevées pour l'analyse génétique. Les deux recommandations internationales ayant abordé cette question ne préconisent pas une modalité de biopsie plutôt qu'une autre (24, 26). Elles notent néanmoins que la biopsie au stade blastocyste est la plus couramment utilisée (24, 26) car permettant d'obtenir un plus grand nombre de cellules d'ADN, donc plus appropriée à l'analyse génétique (26) et impactant moins le développement de l'embryon (24). A noter que le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine de 2020 notait un recours de plus en plus fréquent à la biopsie au stade blastocyste, sans fournir de données chiffrées (40).

Concernant le transfert d'embryon après diagnostic préimplantatoire, les deux recommandations internationales ayant abordé cette question ne préconisent pas une modalité plutôt qu'une autre, les

embryons pouvant être transférés frais ou après un ou plusieurs cycles de congélation (vitrification)-décongélation (24, 26).

Les échantillons sanguins provenant des deux parents, voire des apparentés proches sont nécessaires afin de définir les haplotypes à haut / faible risque et s'assurer qu'un allèle maternel et un allèle paternel étaient détectés (trois recommandations) (23, 24, 27).

Les recommandations sur le diagnostic préimplantatoire mettent l'accent sur :

- la nécessité du conseil génétique (deux recommandations), de l'information du couple (notamment sur les différentes modalités possibles de procréation, les modalités, l'efficacité et les risques du diagnostic préimplantatoire, l'examen génétique lui-même) (trois recommandations), du recueil du consentement oral et écrit du couple (deux recommandations) et de la proposition d'un soutien psychologique tout au long de la procédure (une recommandation) ;
- le recours préférentiel à l'ICSI comme la méthode de procréation médicalement assistée dans le cadre du diagnostic préimplantatoire (deux recommandations) ;
- la possibilité de réaliser la biopsie 3 à 5 jours après fécondation (deux recommandations internationales) ;
- la possibilité de transférer les frais ou après un ou plusieurs cycles de congélation (vitrification) / décongélation, sans préférence pour l'une ou l'autre des modalités (deux recommandations) ;
- la nécessité de disposer des échantillons sanguins provenant des deux parents, voire des apparentés proches (trois recommandations).

Du point de vue éthique, l'*American Society for Reproductive Medicine* mentionne la nécessité de bien prendre en compte les arguments en faveur et en défaveur du diagnostic préimplantatoire (28) :

- arguments en faveur : possibilité de ne pas transmettre la maladie à sa descendance, possibilité d'éviter une interruption de grossesse en cas de diagnostic prénatal défavorable, respect de la liberté de procréation ;
- arguments en défaveur : possibilité que des traitements deviennent disponibles quand l'enfant sera adulte, possibilité de vivre plusieurs décennies en bonne santé voire avoir une maladie peu symptomatique compte-tenu de la pénétrance incomplète ou de l'expressivité variable de certaines maladies, possibles erreurs de diagnostic.

Du point de vue éthique, l'*American Society for Reproductive Medicine* mentionne la nécessité de bien prendre en compte les arguments en faveur et en défaveur du diagnostic préimplantatoire.

Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, compte-tenu du faible nombre de cellules prélevées (entre une et dix cellules), et donc de la faible quantité d'ADN, il est recommandé de procéder à :

- une amplification préalable du matériel génétique (PCR ou *Whole Genome Amplification*) (trois recommandations (23, 24, 27)) ;
- une recherche directe de la mutation et/ou une analyse indirecte (analyse de ségrégation de différents marqueurs polymorphes proches du gène d'intérêt<sup>1</sup>) (trois recommandations (23, 24, 27)) ;

<sup>1</sup> Une méthode de test indirecte peut être réalisée si les haplotypes à haut/faible risque ont été préalablement déterminés : génotypage des marqueurs STR (*short tandem repeat*) ou SNP (*single nucleotide polymorphism*) proches du gène d'intérêt sur des échantillons d'ADN des parents et d'apparentés (analyse de l'informativité/de la ségrégation) (27).

- la réalisation des deux analyses (directe et indirecte) est recommandée pour réduire les risques de diagnostic erroné (une recommandation) (24) ;
- la réalisation de la seule analyse indirecte peut envisagée dans le cas de tests d'exclusion ou de mutation par expansion de nucléotides (trois recommandations) (23, 24, 27).

Il est recommandé d'analyser des échantillons sanguins provenant des deux parents +/- des apparentés proches afin de définir les haplotypes à haut/faible risque et s'assurer qu'un allèle maternel et un allèle paternel sont détectés (trois recommandations (23, 24, 27)).

Les recommandations européennes et internationales (24, 25, 27) soulignent l'importance de :

- l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de procédures opératoires standards (trois recommandations) (24, 25, 27) ;
- la prévention du risque de contamination par mesures de nettoyage et décontamination stricte au laboratoire (deux recommandations) (25) (27) ;
- l'utilisation de contrôles négatifs et positifs :
  - contrôles négatifs permettant notamment d'évaluer le risque de contamination, aux différentes étapes de la procédure (dont solution de lavage des cellules biopsiées, mélange d'amplification) (deux recommandations) (24, 27) ;
  - contrôles positifs : utilisation de l'ADN dilué et/ou non dilué du couple ou d'autres membres de la famille (une recommandation) (27) ;
- l'accréditation des laboratoires pour ces analyses et la participation à un contrôle externe de qualité (une recommandation) (25).

Il est recommandé que les résultats soient analysés par deux observateurs indépendants et que les divergences soient résolues par un troisième observateur (si possible). Si aucun consensus n'est atteint, le diagnostic est considéré comme « ininterprétable » ou « non concluant » (deux recommandations) (24, 27).

Compte tenu du risque d'erreur (risque de diagnostic erroné lié à un phénomène d'*Allele Drop-Out*<sup>2</sup> [ADO], une contamination, une recombinaison, etc.), il est recommandé de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal après transplantation de l'embryon (trois recommandations) (23-25).

Les recommandations générales sur le diagnostic préimplantatoire préconisent de :

- réaliser une amplification préalable de l'ADN (trois recommandations) ;
- recourir à une analyse directe +/- une analyse indirecte (trois recommandations) ;
- analyser des échantillons sanguins provenant des deux parents +/- des apparentés proches (trois recommandations) ;
- prévenir le risque de contaminations (deux recommandations) ;
- utiliser des contrôles négatifs ou positifs aux différentes étapes et participer à un contrôle externe de qualité (deux recommandations) ;
- réaliser une analyse des résultats par deux observateurs indépendants (deux recommandations) ;
- proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal après transplantation de l'embryon compte-tenu du risque d'erreur (trois recommandations).

<sup>2</sup> Situation au cours de laquelle un des deux allèles d'un échantillon hétérozygote est amplifié tandis que l'autre reste non détecté (27).

**Tableau 12. Méthode d'élaboration des recommandations retenues pour le diagnostic préimplantatoire des maladies génétiques**

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                                                                            | Titre                                                                                                                 | Objectifs et champs                                                                                                                                   | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>American Society for Reproductive Medicine</i> , Etats-Unis, 2023 (23)                                                      | <i>Indications and management of pre-implantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion</i>   | Préciser les indications et les modalités de réalisation du diagnostic préimplantatoire pour les maladies monogéniques                                | Revue de la littérature : NR.<br>Groupe d'experts : dix-sept experts, spécialité NR.<br>Relecture externe : membres de l' <i>American Society for Reproductive Medicine</i> .<br>Recommandations non gradées.<br>Liens d'intérêts recueillis ; exclusion des experts présentant des conflits d'intérêt.          |
| <i>Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics</i> , international, 2022 (24) | <i>Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics</i>                   | Préciser les modalités de réalisation du diagnostic préimplantatoire (maladies monogéniques et autres)                                                | Revue de la littérature : oui (bases et période : NR).<br>Groupe d'experts : 27 experts (Chine, Europe, Etats-Unis), cliniciens, biologistes médicaux, scientifiques.<br>Relecture externe : NR.<br>Recommandations non gradées.<br>Conflits d'intérêts des auteurs renseignés dans l'article.                   |
| <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> , Europe, 2020 (25)                                               | <i>ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT</i>                                 | Préciser l'organisation nécessaire pour la réalisation du diagnostic préimplantatoire - Actualisation de recommandations datant de 2011               | Pas de revue systématique de la littérature.<br>Groupe d'experts : neuf experts européen, spécialités NR, sept réunions.<br>Relecture externe : recueil d'avis de parties prenantes + avis des membres de l'ESHRE.<br>Recommandations non gradées.<br>Pas de conflits d'intérêts des auteurs.                    |
| <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> , Europe, 2020 (26)                                               | <i>ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT</i> | Préciser les modalités de réalisation des biopsies pour le diagnostic préimplantatoire - Actualisation de recommandations datant de 2011              | Pas de revue systématique de la littérature.<br>Groupe d'experts : onze experts européen, spécialités NR, onze réunions.<br>Relecture externe : recueil d'avis de parties prenantes + avis des membres de l'ESHRE.<br>Recommandations non gradées.<br>Conflits d'intérêts des auteurs renseignés dans l'article. |
| <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> , Europe, 2020 (27)                                               | <i>ESHRE PGT Consortium good Practice recommendations for the detection of monogenic disorders</i>                    | Préciser les modalités de réalisation du diagnostic préimplantatoire pour les maladies monogéniques - Actualisation de recommandations datant de 2011 | Pas de revue systématique de la littérature.<br>Groupe d'experts : dix experts européens, spécialités NR, onze réunions.<br>Relecture externe : recueil d'avis de parties prenantes + avis des membres de l'ESHRE.<br>Recommandations non gradées.<br>Conflits d'intérêts des auteurs renseignés dans l'article. |

| 1 <sup>er</sup> auteur, pays, année                                       | Titre                                                                                                                               | Objectifs et champs                                                                                                                | Méthode d'élaboration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>American Society for Reproductive Medicine</i> , Etats-Unis, 2018 (28) | <i>Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion</i> | Formulation d'un avis éthique sur le diagnostic préimplantatoire de maladies monogéniques - Actualisation d'un avis datant de 2013 | <p>Revue de la littérature : NR.</p> <p>Groupe d'experts : comité d'éthique de l'<i>American Society for Reproductive Medicine</i>.</p> <p>Relecture externe : membres de l'<i>American Society for Reproductive Medicine</i>.</p> <p>Recommandations non gradées.</p> <p>Mention du recueil et de la gestion des conflits d'intérêts.</p> |

NR : non renseigné

# Annexe 8. Présentation clinique et diagnostic différentiel des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

Tableau 13. Présentation clinique observée dans SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 et diagnostic différentiel

| Type de SCA | Age de début                                  | Présentation clinique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Diagnostic différentiel                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SCA 1       | 30-40 ans (extrêmes : 4-74 ans) (3, 20, 21)   | Ataxie cérébelleuse et dysarthrie progressive : $\approx 100\%$ des patients mais pas toujours au début de la maladie (3).<br>Dysfonctionnement bulbaire : $\approx 100\%$ des patients (surtout dans les formes avancées) (3).<br>Signes pyramidaux (3, 20, 21).<br>Troubles oculo-moteurs (saccades hypermétriques, poursuite irrégulière, nystagmus) (3, 20, 21) : $\approx 100\%$ des patients (3).<br>Troubles cognitifs (3, 21).<br>Dépression (3, 20, 21).                                                                                                                                                                                       | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.<br>Paraparésie spastique héréditaire.<br>Atrophie multisystématisée.<br>Maladie de Parkinson.<br>Sclérose latérale amyotrophique (3). |
| SCA 2       | 30-40 ans (extrêmes : 1-67 ans) (4, 20, 21)   | Ataxie et dysarthrie lentement progressives : $\approx 100\%$ des patients (4).<br>Saccades oculaires (4, 21) : 56 à 100 % des patients (4).<br>Troubles cognitifs (4, 20) : 37 % des patients (4).<br>Dystonie : 9 à 38 % des patients (4).<br>Neuropathie périphérique (20, 21).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.<br>Maladie de Parkinson (4).                                                                                                          |
| SCA 3       | 37 ans (extrêmes : 5-70 ans) (7, 20, 21)      | Ataxie cérébelleuse progressive et dysarthrie : $\approx 100\%$ des patients (7).<br>Nystagmus, saccades oculaires, ophtalmoparésie (7, 21) : $\approx 100\%$ des patients (7).<br>Dysfonctionnement vestibulaire : $\approx 100\%$ des patients (7).<br>Signes pyramidaux (7, 21) : fréquent (7).<br>Syndrome extrapyramidal (7, 21) : fréquent (7).<br>Amyotrophie périphérique (7).<br>Aréflexie généralisée (7).<br>Fasciculations faciales et linguales (7).<br>Yeux exorbités (7, 21).<br>Troubles de l'humeur, troubles des fonctions autonomes, troubles du sommeil, syndrome des jambes sans repos, fatigue, douleur chronique : fréquent (7). | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.<br>Maladie de Parkinson (7).                                                                                                          |
| SCA 6       | 43-52 ans (extrêmes : 19-77 ans) (20, 21, 41) | Ataxie cérébelleuse lentement progressive et dysarthrie (20, 21, 41) : $\approx 100\%$ des patients (41).<br>Nystagmus (21, 41) : $\approx 100\%$ des patients (41).<br>Diplopie (21, 41) : 50 % des patients (41).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.                                                                                                                                       |

| Type de SCA | Age de début                          | Présentation clinique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Diagnostic différentiel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                       | Migraine (20, 21).<br>Signes pyramidaux (21, 41).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Maladie de Parkinson.<br>Atrophie multisystématisée (41).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SCA 7       | 35 (extrêmes : 0-70 ans) (20, 21, 42) | Ataxie cérébelleuse progressive et dysarthrie : $\approx$ 100 % des patients (42).<br>Dégénérescence maculaire (dystrophie rétinienne à cônes) (20, 21, 42) : 70 % des patients (42).<br>Atteintes du neurone moteur : 100 % (42).<br>Troubles oculo-moteurs : 80 % (42).<br>Dysphagie, atteinte sensorielle : 40 % (42).<br>Syndrome des jambes sans repos : 35 % (42).<br>Troubles cognitifs : 20 % (42).<br>Troubles du comportement : 10 % (42).<br>Variabilité de la présentation clinique en fonction de l'âge de survenue (42) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans la petite enfance ou l'enfance : évolution rapide, ataxie et perte de vision non évidents, arrêt de croissance et déficits moteurs en premier puis hypotonie, dysphagie, insuffisance cardiaque congestive, défaillance multiviscérale et décès en quelques mois ;</li> <li>– chez l'adolescent : la première manifestation est typiquement une altération de la vision, suivie d'une ataxie cérébelleuse. La cécité peut survenir au bout de 10 ans ;</li> <li>– chez l'adulte : l'ataxie cérébelleuse progressive précède généralement l'apparition des manifestations visuelles.</li> </ul> | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.<br>Autres maladies avec dégénérescence rétinienne (neuropathie optique héréditaire de Leber, dystrophie des cônes 2, syndrome de Costeff, syndrome de Wolfram) (42).                                                                                                                                                                                                                                            |
| SCA 17      | 33 (3-70 ans) (20, 21, 43)            | Ataxie (21, 43) : 85 à 96 % des patients (43).<br>Démence / symptômes psychiatriques (21, 43) : 85 à 88 % (43).<br>Réflexes ostéo-tendineux vifs : 50 à 56 % (43).<br>Mouvements involontaires (chorée, dystonie) (21, 43) : 6 à 56 % (43).<br>Syndrome parkinsonien : 32 à 48 % (43).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Autres ataxies cérébelleuses héréditaires.<br>Causes acquises d'ataxie cérébelleuse.<br>Maladie de Huntington (et <i>Huntington disease like</i> ).<br>Sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale liée à C9orf72.<br>Chorée acanthocytose.<br>Syndrome de neuroacanthocytose de McLeod.<br>Chorée héréditaire bénigne.<br>Maladie de Creutzfeld-Jakob familiale.<br>Maladie d'Alzheimer familiale à début précoce.<br>Démence fronto-temporale familiale avec parkinsonisme-17 (43). |

## Annexe 9. Critères diagnostiques de CANVAS proposés par Szmulewicz et al. (44)

Diagnostic possible de CANVAS clinique :

- hypofonction vestibulaire bilatérale à l'examen clinique ;
- et atteinte cérébelleuse à l'examen clinique ;
- et tests de conduction nerveuse anormaux compatibles avec un déficit sensitif mais excluant les neuropathies par piégeage nerveux ou d'autres pathologies connues ;
- et exclusion des autres ataxies génétiques, en particulier SCA3 et l'ataxie de Friedreich.

Diagnostic probable de CANVAS clinique :

- réflexe vestibulo-oculaire (VVOR) anormal à l'examen clinique ;
- et atrophie cérébelleuse à l'IRM et/ou signes d'atteinte cérébelleuse à l'examen ;
- et tests de conduction nerveuse anormaux compatibles avec un déficit sensitif principalement avec peu ou pas d'anomalie motrice ;
- et exclusion des autres ataxies génétiques, en particulier SCA3 et l'ataxie de Friedreich.

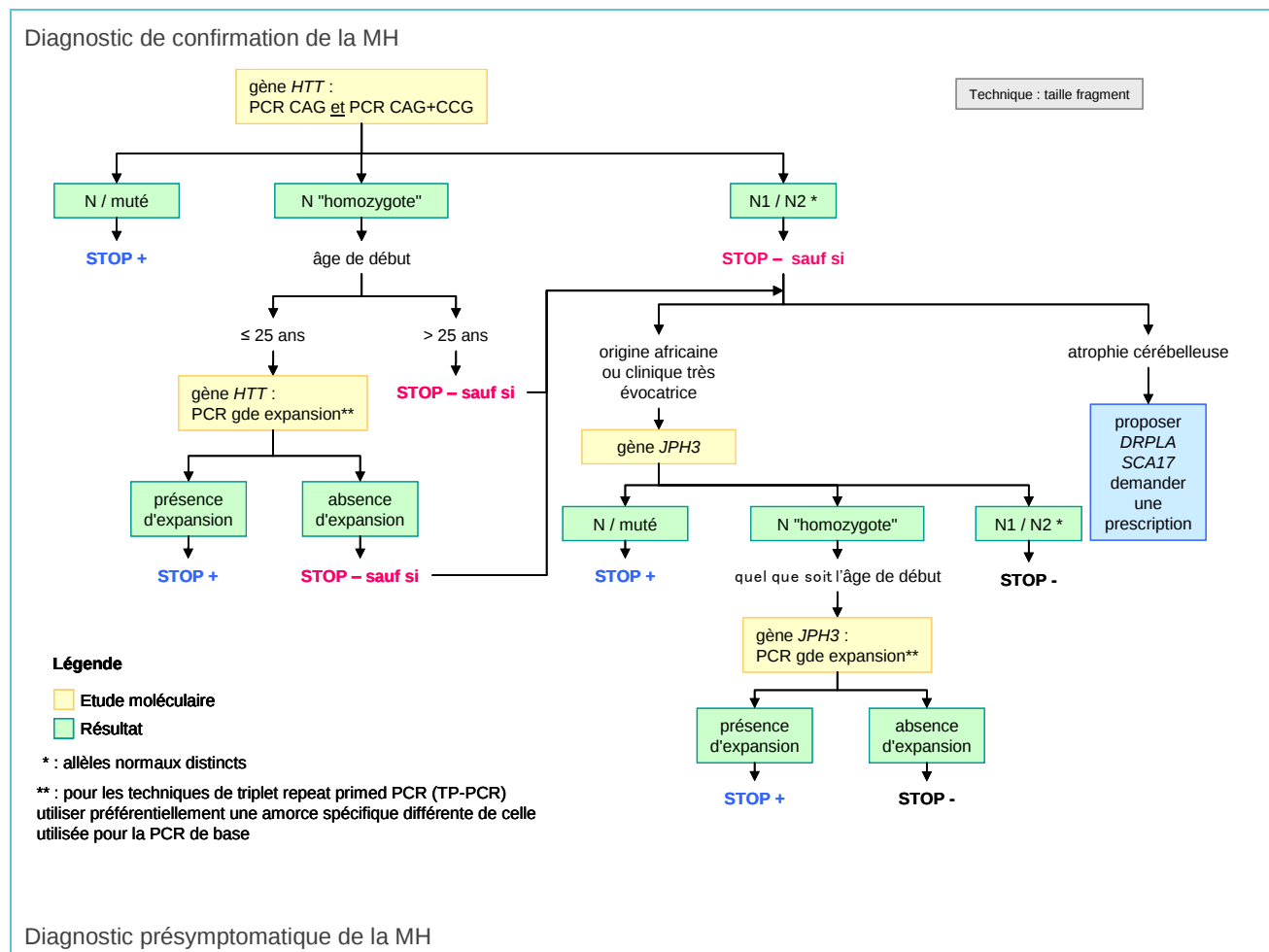
Diagnostic certain de CANVAS clinique :

- réflexe vestibulo-oculaire (VVOR) anormal à la vidéo-oculographie, à la vidéonystagmographie ou au test de la chaise rotative ;
- et atrophie cérébelleuse à l'IRM montrant une atrophie du vermis antérieur et dorsal (lobules du vermis VI, VIIa, et VII) et une atrophie hémisphérique latérale affectant principalement la crus I (correspondant au lobule du vermis VII) ;
- et preuves neurophysiologiques d'une neuronopathie (ganglionopathie) ;
- et exclusion des autres ataxies génétiques, en particulier SCA3 et l'ataxie de Friedreich.

Diagnostic de CANVAS à l'examen anatomopathologique :

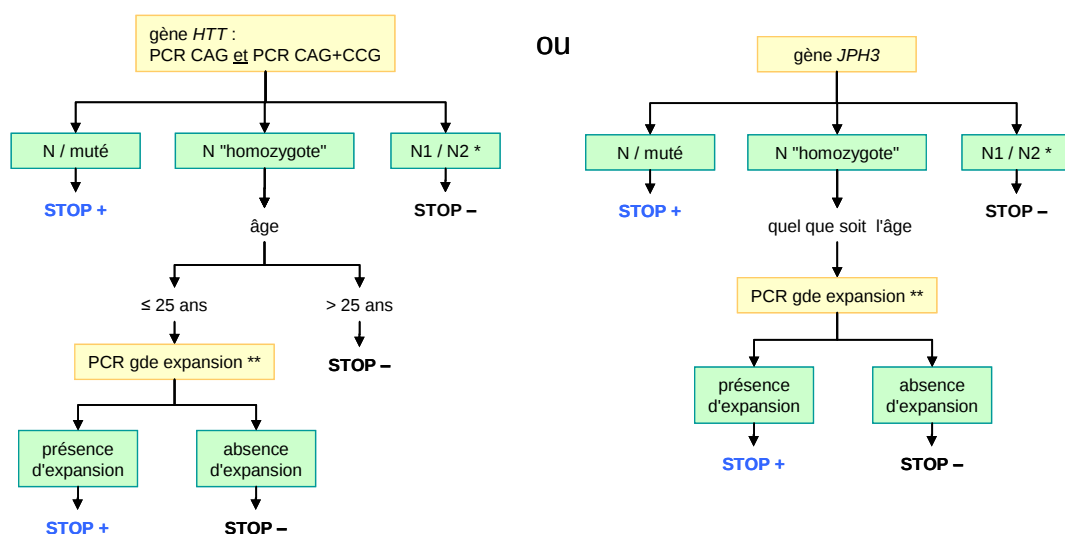
- analyse anatomopathologique au niveau de l'os temporal montrant une neuronopathie vestibulaire (ganglionopathie) ;
- à l'autopsie :
  - atrophie macroscopique du cervelet conforme à un modèle d'atrophie du vermis à prédominance antérieure et dorsale (lobules du vermis VI, VIIa et VII) et d'une atrophie hémisphérique latérale affectant principalement la crus I (correspondant au lobule du vermis VII) ;
  - et preuve microscopique d'une perte neuronale dans la couche des cellules de Purkinje du cervelet ;
  - et preuve microscopique d'une perte importante de neurones des ganglions de la racine dorsale, généralement accompagnée d'une perte de neurones myélinisés dans les colonnes postérieures ;
- et exclusion des autres ataxies génétiques, en particulier SCA3 et l'ataxie de Friedreich.

# Annexe 10. Arbres décisionnels de l'ANPGM pour le diagnostic moléculaire de la MH (45)



S'assurer autant que possible de l'indication (étude moléculaire positive chez un apparenté ; exceptionnellement, étude du gène *HTT* si cas index non étudié sur le plan moléculaire mais avec très forte présomption de maladie de Huntington)

Technique : taille fragment



#### Légende

Etude moléculaire

Résultat

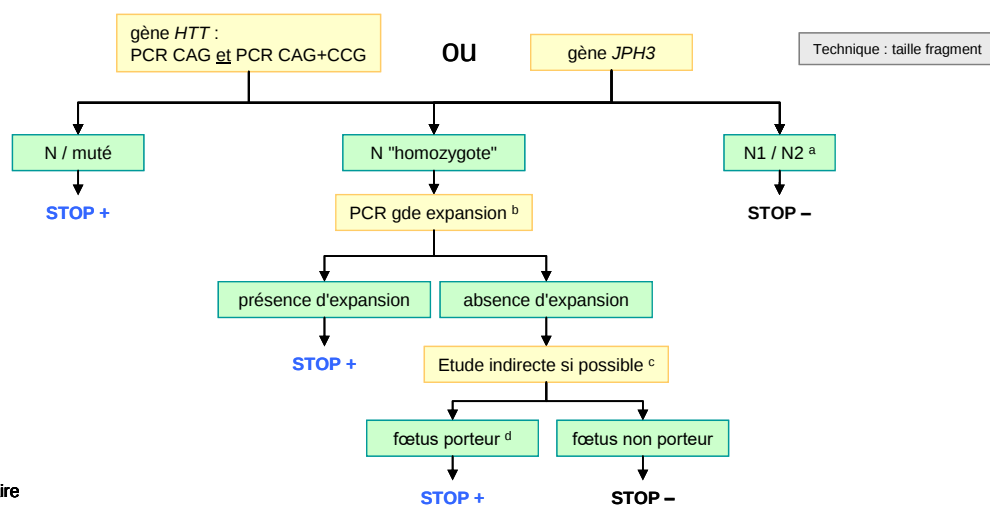
\* : allèles normaux distincts

\*\* : pour les techniques de triplet repeat primed PCR (TP-PCR) utiliser préférentiellement une amorce spécifique différente de celle utilisée pour la PCR de base

#### Diagnostic prénatal de la MH

S'assurer de l'indication (étude moléculaire positive chez un des deux parents)

Cet arbre décisionnel ne mentionne pas les analyses destinées à vérifier la non contamination du prélèvement fœtal par des cellules maternelles



#### Légende

Etude moléculaire

Résultat

<sup>a</sup> : allèles normaux distincts

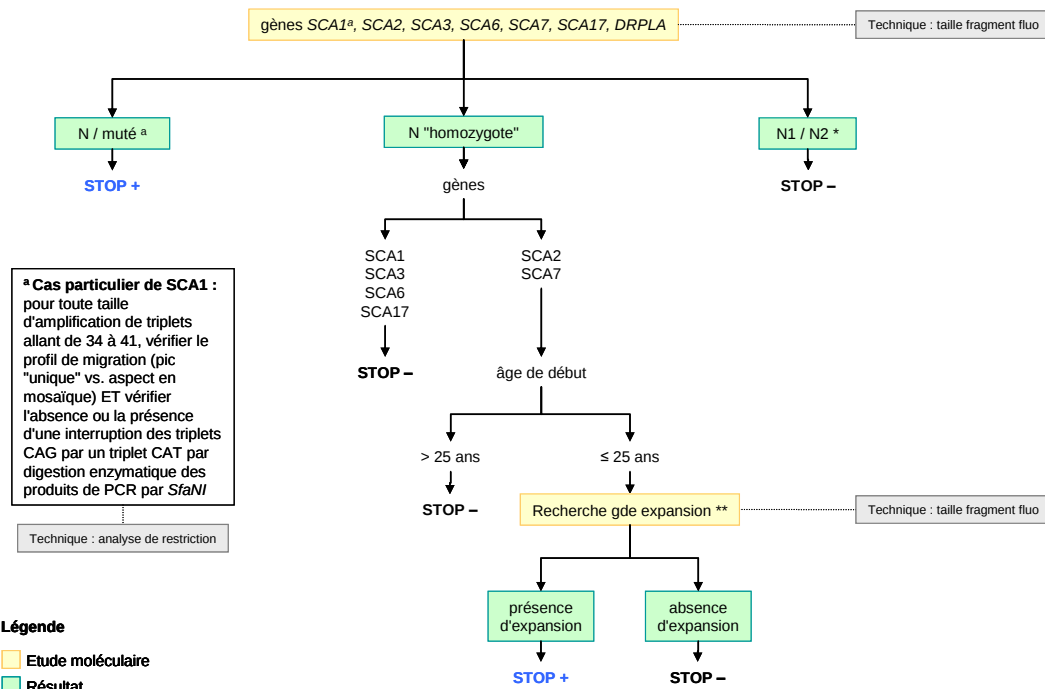
<sup>b</sup> : pour les techniques de triplet repeat primed PCR (TP-PCR) utiliser préférentiellement une amorce spécifique différente de celle utilisée pour la PCR de base

<sup>c</sup> : par exemple : D4S127, I1CAHD (intragénique), D4S412 (Moutou et al., Eur J Hum Genet 2004;12;1007-1014)

<sup>d</sup> : très grande expansion échappant à la technique de TP-PCR

# Annexe 11. Arbres décisionnels de l'ANPGM pour le diagnostic moléculaire des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (46)

Diagnostic de confirmation d'une ataxie cérébelleuse autosomique dominante

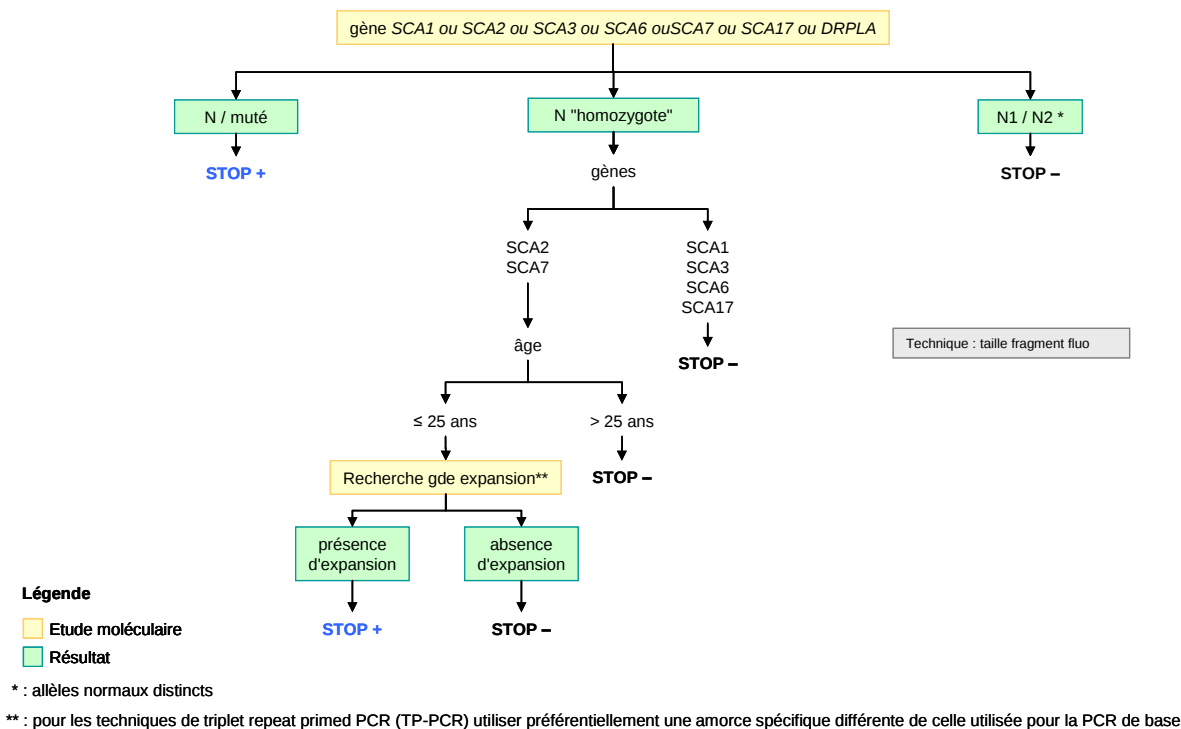


\* : allèles normaux distincts

\*\* : pour les techniques de triplet repeat primed PCR (TP-PCR) utiliser préférentiellement une amorce spécifique différente de celle utilisée pour la PCR de base

Diagnostic présymptomatique d'une ataxie cérébelleuse autosomique dominante

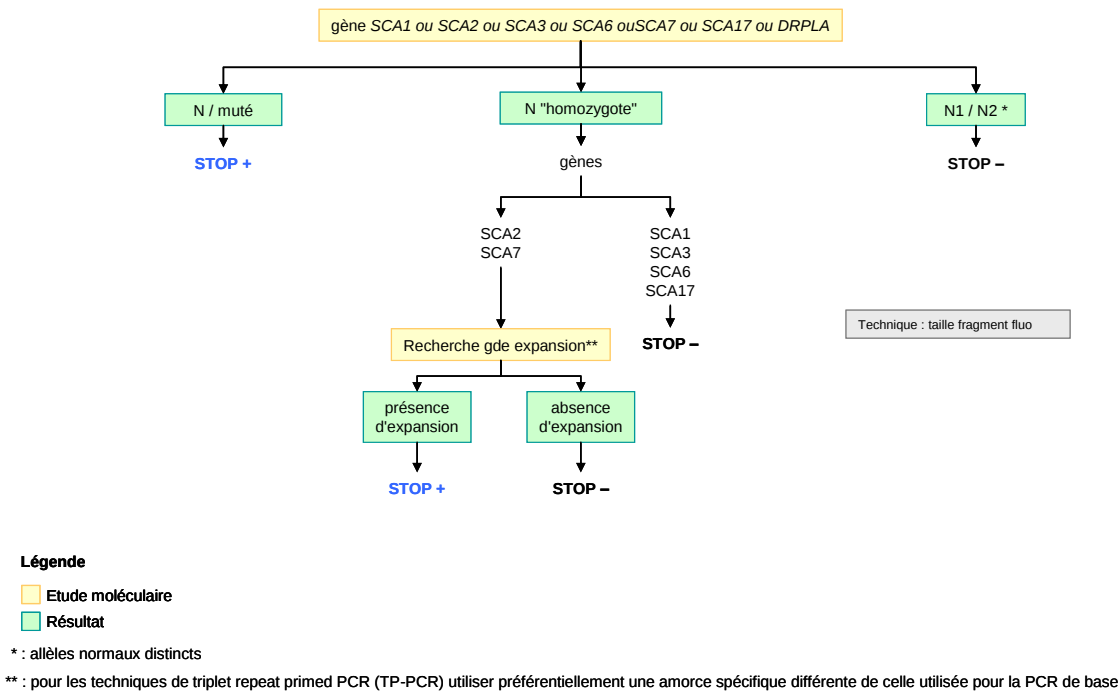
S'assurer de l'indication (étude moléculaire positive chez un apparenté)



## Diagnostic prénatal d'une ataxie cérébelleuse autosomique dominante

S'assurer de l'indication (étude moléculaire positive chez un des deux parents)

Cet arbre décisionnel ne mentionne pas les analyses destinées à vérifier la non contamination du prélèvement fœtal par des cellules maternelles



## Annexe 12. Compte-rendu d'un examen de génétique constitutionnelle – Règles de bonne pratique – Arrêté du 27 mai 2013

Pour chaque examen prescrit un compte rendu doit être émis.

Le compte rendu doit être individuel, explicite et ne doit pas contenir d'autre identité que celle de la personne identifiée en en-tête, afin de pouvoir être remis au patient en mains propres.

Le compte rendu est envoyé au médecin ayant effectué la prescription de l'examen.

En plus des éléments nécessaires à tout compte rendu de biologie, il mentionnera les éléments suivants :

- l'indication de l'examen ;
- le(s) résultat(s) décrivant clairement la ou les anomalies retrouvée(s) en utilisant une nomenclature internationale ;
- l'interprétation des résultats qui permettent de répondre à la question posée par le prescripteur ;
- la conclusion de l'examen pour le patient : un commentaire doit expliquer le plus précisément possible les conséquences des anomalies retrouvées. En cytogénétique, le niveau de résolution doit être précisé. En génétique moléculaire, le pourcentage de mutations détectées doit être mentionné s'il est connu. Le risque résiduel en cas de test négatif peut être précisé, si cela est possible et justifié ;
- les conséquences pour le couple, s'il y a lieu, et pour les apparentés (examen génétique possible, recommandé, conseil génétique) ;
- les limites de l'interprétation ;
- le compte rendu peut recommander la prescription d'autres examens (24) ;
- si d'autres examens sont en cours ou complètent celui qui a fait l'objet du compte rendu pour la même indication, ce dernier doit le préciser ;
- le compte rendu peut s'accompagner d'une lettre à destination du prescripteur, notamment pour :
  - décrire le contexte familial (nom du cas index, liens familiaux...) ;
  - compléter avec des données supplémentaires spécifiques, telles que l'évaluation d'un risque résiduel pour un couple donné ou la possibilité ou non de réaliser un diagnostic prénatal ;
  - toute autre information permettant de compléter le dossier médical, en particulier la découverte fortuite de résultat non demandé mais ayant un impact possible sur la vie de la personne ou sur ses apparentés.

# Références bibliographiques

---

1. 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>
2. 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>
3. Opal P, Ashizawa T. Spinocerebellar Ataxia Type 1. Updated 2023 Feb 2. Dans: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1184/>
4. Pulst S. Spinocerebellar Ataxia Type 2. Updated 2019 Feb 14. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>
5. 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>
6. Cortese A, Reilly M, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2020.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/>
7. Paulson H, Shakkottai V. Spinocerebellar Ataxia Type 3. Updated 2020 Jun 4. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>
8. 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_huntington_vf.pdf)
9. Bachoud-Levi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol* 2019;10:710.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00710>
10. Huntington's Disease Society of America. Genetic testing protocol for Huntington's disease. New York: HDSA; 2016.  
<http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
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. 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>
18. Centre de Référence Neurogénétique. Ataxie de Friedreich. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Toulouse: Neurogène; 2021.
19. 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>
20. 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>
21. 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>

22. AGREE Research Trust. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II). The AGREE next steps research consortium ; 2009.  
[https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_French.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf)
23. American Society for Reproductive Medicine. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. *Fertil Steril* 2023;120(1):61-71.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.003>
24. Xu C-M, Lu S-J, Chen S-C, Zhang J-L, Xu C-J, Gao Y, et al. Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics. *Reproductive and Developmental Medicine* 2022;7(1):3-11.  
<http://dx.doi.org/10.1097/rd9.0000000000000033>
25. Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-12.  
<http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>
26. Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-12.  
<http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>
27. Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, Dreesen J, Gimenez C, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-18.  
<http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa018>
28. American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109(6):989-92.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.003>
29. Mahmood S, Law S, Bombard Y. "I have to start learning how to live with becoming sick": a scoping review of the lived experiences of people with Huntington's disease. *Clin Genet* 2022;101(1):3-19.  
<http://dx.doi.org/10.1111/cge.14024>
30. 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>
31. Oliveri S, Ferrari F, Manfrinati A, Pravettoni G. A systematic review of the psychological implications of genetic testing: a comparative analysis among cardiovascular, neurodegenerative and cancer diseases. *Front Genet* 2018;9:624.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00624>
32. 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>
33. 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>
34. Rossi M, Hamed M, Rodriguez-Antiguedad J, Cornejo-Olivas M, Breza M, Lohmann K, et al. Genotype-Phenotype Correlations for ATX-TBP (SCA17): MDSGene Systematic Review. *Mov Disord* 2023;38(3):368-77.  
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.29278>
35. de Mattos EP, Kolbe Musskopf 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>
36. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42(3):174-83.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000358801>
37. Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology* 2014;82(1):80-9.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c>
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
39. Pallot A, Rostagno S. AMSTAR-2 : traduction française de l'échelle de qualité méthodologique pour les revues de littérature systématiques. *Kinésithérapie, la Revue* 2021;21(235):13-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2019.12.050>
40. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic préimplantatoire. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2020.
41. Casey H, Gomez C. Spinocerebellar Ataxia Type 6. Updated 2019 Nov 21. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1140/>
42. La Spada A. Spinocerebellar Ataxia Type 7. Updated 2020 Jul 23. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1256/>
43. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M. Spinocerebellar Ataxia Type 17. Updated 2022 Jul 28. Dans: Adam M, Mirzaa

G, Pagon R, ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2005.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1438/>

44. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61-8.  
<http://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000215>

45. Association des praticiens de génétique moléculaire, Cazeneuve C, Dürr A. *Maladie de Huntington*. Paris: ANPGM; 2009.  
<https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisions/>

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

# Abréviations et acronymes

---

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| ABM    | Agence de la biomédecine                                                   |
| AC     | Amniocentèse                                                               |
| ACMG   | <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>                   |
| AF     | Ataxie de Friedreich                                                       |
| AMS    | Atrophie multisystématisée                                                 |
| AMS-C  | Atrophie multisystématisée dans sa forme cérébelleuse                      |
| ANPGM  | Association nationale des praticiens de génétique moléculaire              |
| CANVAS | <i>Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome</i> |
| DPI    | Diagnostic préimplantatoire                                                |
| EFNS   | <i>European Federation of Neurological Societies</i>                       |
| EHDN   | <i>European Huntington's Disease Network</i>                               |
| EMQN   | <i>European Molecular Genetic Quality Network</i>                          |
| FIV    | Fécondation <i>in vitro</i>                                                |
| FXTAS  | Syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile                       |
| ICSI   | <i>Intra Cytoplasmic Sperm Injection</i>                                   |
| HAS    | Haute Autorité de santé                                                    |
| HDSA   | <i>Huntington's Disease Society of America</i>                             |
| LC     | Liste complémentaire                                                       |
| LOFA   | <i>Late Onset Friedreich Ataxia</i>                                        |
| MH     | Maladie de Huntington                                                      |
| NABM   | Nomenclature des actes de biologie médicale                                |
| NR     | Non renseigné                                                              |
| NS     | Non significatif                                                           |
| pb     | Paire de bases                                                             |
| PCR    | <i>Polymerase chain reaction</i>                                           |
| PMA    | Procréation médicalement assistée                                          |
| PNDs   | Protocole national de diagnostic et de soins                               |
| PVC    | Prélèvement de villosités chorales                                         |
| RBP    | Recommandation de bonne pratique                                           |
| RP-PCR | <i>repeat-primed PCR</i>                                                   |
| SCA    | Spino-cerebellar ataxia ou ataxies spino-cérébelleuses                     |
| SLA    | Sclérose latérale amyotrophique                                            |
| TP-PCR | <i>Triplet repeat-primed PCR</i>                                           |
| UNCAM  | Union nationale des caisses d'assurance maladie                            |
| VLOFA  | <i>Very Late Onset Friedreich Ataxia</i>                                   |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

