
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Détection de mutations par expansion de nucléotides – Volet 2

Dystrophie myotonique de type 1 et de type 2, amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X (Maladie de Kennedy), sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72

Validé par le Collège le 25 juillet 2024

Table des figures

Figure 1 : Dystrophie myotonique de type 1 - Sélection des documents – diagramme de flux	24
Figure 2 : Dystrophie myotonique de type 2 - Sélection des documents - diagramme de flux	45
Figure 3 : Sclérose latérale amyotrophique - sélection des documents - diagramme de flux	63
Figure 4 : Démence fronto-temporale - sélection des documents - diagramme de flux	63
Figure 5 : Maladie de Kennedy - Sélection des documents – diagramme de flux	87

Table des tableaux

Tableau 1 : Anomalie génétique associée à la DM1	22
Tableau 2 : Définition allèle normal, prémuté, muté selon les publications analysées	25
Tableau 3 : DM1 - Nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène DMPK	36
Tableau 4 : DM1 - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène DMPK chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée	36
Tableau 5 : Anomalie génétique associée à la DM2	43
Tableau 6 : Définition allèle normal, muté selon les publications analysées	46
Tableau 7 : Fréquence des mutations du gène C9orf72 dans les formes familiales et sporadiques de SLA et de DFT (29, 34, 41, 45)	59
Tableau 8 : Mutation par expansion de nucléotides au niveau de C9orf72 (34, 45)	60
Tableau 9 : Définition allèle normal et muté au niveau de C9orf72 selon les publications analysées	65
Tableau 10 : Association entre allèle muté (≥ 30 G4C2) au niveau de C9orf72 et SLA selon les revues systématiques de Marogianni <i>et al.</i> (54) et Shu <i>et al.</i> (53)	66
Tableau 11 : SLA et/ou DFT - Nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène C9orf72	79
Tableau 12 : SLA et/ou DFT - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène C9orf72 chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée	79
Tableau 13 : Anomalie génétique associée à la maladie de Kennedy	85
Tableau 14 : Maladie de Kennedy - Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène AR	94
Tableau 15 : Maladie de Kennedy - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez un homme symptomatique ou asymptomatique apparenté	94
Tableau 16 : Maladie de Kennedy - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez une femme asymptomatique apparentée	94

Tableau 17 : DM1 - Nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène <i>DMPK</i>	119
Tableau 18 : DM1 - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>DMPK</i> chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée	120
Tableau 19 : SLA et/ou DFT - nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène <i>C9orf72</i>	127
Tableau 20 : SLA et/ou DFT - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>C9orf72</i> chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée	127
Tableau 21 : Maladie de Kennedy - nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène <i>AR</i>	130
Tableau 22 : Maladie de Kennedy - interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>AR</i> chez un homme symptomatique ou asymptomatique apparenté	130
Tableau 23 : Maladie de Kennedy - interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>AR</i> chez une femme asymptomatique apparentée	130

Descriptif de la publication

Titre	Détection de mutations par expansion de nucléotides – Volet 2 Dystrophie myotonique de type 1 et de type 2, amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X (Maladie de Kennedy), sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, recueil de la position d’experts individuels (professionnels et usagers) ainsi que du point de vue à titre collectif des organismes professionnels, des filières maladies rares et des associations de patients et d’usagers concernés par le sujet.
Objectif(s)	Évaluer l’intérêt médical de l’acte de détection de mutations par expansion de nucléotides en vue d’apprécier l’opportunité de son inscription sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) permettant une prise en charge de ces actes par l’Assurance maladie dans les indications suivantes : – dystrophie myotonique de type 1 et de type 2 ; – amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X (Maladie de Kennedy) ; – sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72.
Cibles concernées	– Professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients suspects / atteints de maladies par expansion de nucléotides (notamment neurologues, biologistes, généticiens, conseillers en génétique, médecins généralistes, pédiatres, gériatres, gynécologues-obstétriciens, psychiatres). – Patients (adultes / enfants) suspects / atteints de dystrophie myotonique de type 1 et de type 2, amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X (Maladie de Kennedy), sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale et leurs apparentés. – Décideurs d’aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH) et ceux en charge de l’organisation des soins (DGOS)
Demandeur	Union nationale des caisses d’Assurance maladie (UNCAM)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP.
Recherche documentaire	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l’aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille.
Auteurs	Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP.
Conflits d’intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d’intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d’analyse du guide des déclarations d’intérêts et de gestion des conflits d’intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 25 juillet 2024

Actualisation

Autres formats

Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172710-6

Sommaire

Résumé	12
1. La demande	14
2. Le contexte	15
3. Les modalités d'évaluation	16
3.1. Délimitation du thème / questions à traiter	16
3.2. Procédure d'évaluation	17
3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats	17
3.2.2. Recueil de la position d'experts externes individuels (intuitu personae) (professionnels de santé et usagers du système de santé)	18
3.2.3. Recueil du point de vue à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients et d'usagers	18
4. La dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)	20
4.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge	20
4.1.1. Présentation clinique	20
4.1.2. Anomalie génétique	22
4.1.3. Prise en charge des patients atteints de DM1	23
4.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la DM1 ?	23
4.2.1. Publications retenues – Qualité méthodologique	23
4.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?	25
4.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de DM1 ou son risque de survenue	25
4.2.2.2. Relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité	27
4.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	27
4.2.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?	28
4.2.3.1. Chez les personnes présentant des symptômes de DM1	28
4.2.3.2. Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	30
4.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	30
4.2.4. Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte de la DM1 ?	32
4.2.4.1. Chez la personne symptomatique	32
4.2.4.2. Chez les apparentés asymptomatiques	32
4.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal	33
4.2.4.4. Dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire	34

4.3.	Position des experts consultés à titre individuel	35
4.3.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation	35
4.3.2.	Indications de l'acte	36
4.3.3.	Utilité clinique de l'acte	39
5.	La dystrophie myotonique de type 2 (PROMM ou <i>proximal myotonic myopathy</i>)	41
5.1.	Données cliniques, génétiques et prise en charge	41
5.1.1.	Présentation clinique	41
5.1.2.	Anomalie génétique	42
5.1.3.	Prise en charge des patients atteints de DM2	43
5.2.	Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la DM2 ?	44
5.2.1.	Publications retenues – Qualité méthodologique	44
5.2.2.	Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?	46
5.2.2.1.	Relation entre le génotype et le diagnostic de DM2 ou son risque de survenue	46
5.2.2.2.	Relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité	47
5.2.2.3.	Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	47
5.2.3.	Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?	48
5.2.3.1.	Chez les personnes présentant des symptômes de DM2	48
5.2.3.2.	Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	49
5.2.3.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	50
5.2.4.	Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte de la DM2 ?	51
5.2.4.1.	Chez la personne symptomatique	51
5.2.4.2.	Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	51
5.2.4.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	52
5.3.	Position des experts consultés à titre individuel	53
5.3.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part / conséquences pour l'interprétation	53
5.3.2.	Indications de l'acte	53
5.3.3.	Utilité clinique de l'acte	55
6.	Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale (DFT) avec mutation du gène <i>C9orf72</i>	56
6.1.	Données cliniques, génétiques et prise en charge	56
6.1.1.	Présentation clinique	56
6.1.2.	Anomalies génétiques	58

6.1.3. Prise en charge	60
6.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides ?	61
6.2.1. Publications retenues pour évaluer l'intérêt médical de l'acte – Qualité méthodologique	61
6.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?	64
6.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de SLA/DFT associé à une mutation de C9orf72 ou leur risque de survenue	64
6.2.2.2. Relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie	67
6.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	70
6.2.3. Quelles sont les indications du test génétique et de recherche de la mutation par expansion de nucléotides au niveau de C9orf72 et place dans la stratégie diagnostique ?	70
6.2.3.1. Chez les personnes symptomatiques	70
6.2.3.2. Chez les personnes asymptomatiques apparentées (diagnostic présymptomatique)	72
6.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	73
6.2.4. Quelle est l'utilité clinique du test génétique et de recherche de la mutation par expansion de nucléotides de C9orf72 ?	74
6.2.4.1. Chez les personnes symptomatiques	74
6.2.4.2. Chez les personnes apparentées asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	76
6.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	77
6.3. Position des experts consultés à titre individuel	78
6.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation	78
6.3.2. Indications de l'acte	80
6.3.3. Utilité clinique de l'acte	81
7. Maladie de Kennedy (amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X)	83
7.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge	83
7.1.1. Présentation clinique	83
7.1.2. Anomalie génétique	84
7.1.3. Prise en charge	85
7.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides ?	86
7.2.1. Publications retenues – Qualité méthodologique	86
7.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?	87
7.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de maladie de Kennedy ou son risque de survenue	87

7.2.2.2.	Relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie	89
7.2.2.3.	Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	90
7.2.3.	Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?	90
7.2.3.1.	Chez les personnes symptomatiques	90
7.2.3.2.	Chez les personnes asymptomatiques apparentées	91
7.2.3.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	92
7.2.4.	Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?	92
7.2.4.1.	Chez les personnes symptomatiques	92
7.2.4.2.	Chez les personnes apparentées asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	93
7.2.4.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire	93
7.3.	Position des experts consultés à titre individuel	93
7.3.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation	93
7.3.2.	Indications de l'acte	95
7.3.3.	Utilité clinique de l'acte	96
8.	Conditions de réalisation	97
8.1.	Phase pré-analytique	97
8.1.1.	Rappel des préconisations formulées dans le volet 1 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides	97
8.1.2.	Préconisations spécifiques au volet 2	98
8.2.	Phase analytique	99
8.2.1.	Dystrophie myotonique de type 1	99
8.2.2.	Dystrophie myotonique de type 2	101
8.2.3.	Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène <i>C9orf72</i>	102
8.2.4.	Maladie de Kennedy	103
8.3.	Phase post-analytique	104
8.3.1.	Rappel des préconisations formulées dans le volet 1 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides	104
8.3.2.	Préconisations spécifiques au volet 2	104
8.4.	Position des experts consultés à titre individuel	106
8.4.1.	Phase pré- et post-analytique	106
8.4.2.	Phase analytique	106
8.4.2.1.	Dystrophie myotonique de type 1	106
8.4.2.2.	Dystrophie myotonique de type 2	107
8.4.2.3.	SLA / DFT avec mutation de <i>C9orf72</i>	108
8.4.2.4.	Maladie de Kennedy	109

9. Points de vue recueillis à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients et d'usagers	110
10. Synthèse et conclusion générale	114
10.1. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la dystrophie myotonique de type 1	114
10.1.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	114
10.1.2. Utilité clinique	115
10.1.3. Conditions de réalisation	116
10.1.3.1. Phase pré-analytique	117
10.1.3.2. Phase analytique	118
10.1.3.3. Phase post-analytique	119
10.2. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la dystrophie myotonique de type 2	121
10.2.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	121
10.2.2. Utilité clinique	121
10.2.3. Conditions de réalisation	122
10.2.3.1. Phase pré-analytique	122
10.2.3.2. Phase analytique	123
10.2.3.3. Phase post-analytique	123
10.3. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale associées à <i>C9orf72</i>	124
10.3.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	124
10.3.2. Utilité clinique	125
10.3.3. Conditions de réalisation	126
10.3.3.1. Phase pré-analytique	126
10.3.3.2. Phase analytique	126
10.3.3.3. Phase post-analytique	126
10.4. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X - maladie de Kennedy	128
10.4.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	128
10.4.2. Utilité clinique	128
10.4.3. Conditions de réalisation	129
10.4.3.1. Phase pré-analytique	129
10.4.3.2. Phase analytique	129
10.4.3.3. Phase post-analytique	129
11. Perspectives	131
Références bibliographiques	132

Participants	137
Abréviations et acronymes	139

Résumé

Contexte – Objectif

Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de base, répétées « n » fois, qui existent de manière physiologique chez l'humain. Une augmentation anormale du nombre de ces séquences nucléotidiques répétées (« expansion ») au-delà d'un certain seuil peut être à l'origine de maladies, le plus souvent neurologiques. Une cinquantaine de maladies a été identifiée à ce jour.

La HAS a été saisie par l'UNCAM pour évaluer l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides, acte actuellement inscrit sur la Liste complémentaire, en vue de son transfert éventuel vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun. Il s'agit notamment de définir la relation entre le génotype et le phénotype, l'utilité clinique de cet acte, ses indications et sa place dans la stratégie diagnostique, dans les différentes situations cliniques concernées, ainsi que ses conditions de sa réalisation.

L'évaluation est menée en trois volets : le premier volet portant sur la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington, de l'ataxie de Friedreich, des ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le syndrome CANVAS est publié (1). Le deuxième volet, abordé dans le présent rapport, concerne les dystrophies myotoniques de type 1 (maladie de Steinert) ou de type 2 (*proximal myotonic myopathy*), la sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72, et l'atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy), en contexte post-natal, prénatal ou pré-implantatoire. Le troisième volet portera sur le syndrome de l'X fragile et les maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile). À noter que le séquençage n'est pas inclus dans cette évaluation.

Méthode

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur une analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques, recommandations professionnelles, arbres décisionnels et revues générales issues de la base *GeneReviews*®), identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, le recueil de la position d'experts individuels et du point de vue collectif des organismes professionnels, filières et centres de référence maladies rares et des associations de patients/usagers concernés par le sujet.

Résultats - Conclusions

La qualité méthodologique des recommandations et des revues systématiques retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé.

Au total, à l'issue de cette évaluation, la HAS estime qu'il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de mutation par expansion de nucléotides :

- dans le cadre de la dystrophie myotonique de type 1, de la sclérose latérale amyotrophique et/ou de la démence fronto-temporale et de la maladie de Kennedy dans le contexte postnatal chez des patients symptomatiques, ou chez des personnes asymptomatiques apparentées, pour le diagnostic prénatal et préimplantatoire ;
- dans le cadre de la dystrophie myotonique de type 2 pour le diagnostic postnatal chez des patients symptomatiques, ou chez des personnes asymptomatiques majeures apparentées. En revanche, à ce jour, et sur la base de cette évaluation qui vise à rendre un avis sur l'inscription à la NABM, il n'y a pas encore suffisamment d'éléments permettant d'identifier une pertinence

médicale à la recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de la dystrophie myotonique de type 2 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire ; la recherche de la mutation responsable de la DM2, sauf exception, n'est pas demandée dans le contexte prénatal ou pré-implantatoire en France.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par le Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), quelle que soit la maladie considérée.

Ces différentes maladies sont des maladies souvent graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas de traitement permettant de les guérir ou de les prévenir. Néanmoins, la détection des mutations (par expansion de nucléotides) responsables de ces maladies en post-natal permet de :

- réduire l'errance diagnostique¹ face à une présentation clinique qui peut être variable ou peu spécifique ;
- limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire (dans le cas des dystrophies myotoniques) ;
- préserver le plus longtemps possible l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient en lui proposant une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques/complications de la maladie (notamment des complications cardiaques qui peuvent amener à la pose d'un dispositif implantable dans le cadre des dystrophies myotoniques ou de la maladie de Kennedy), une prise en charge et un accompagnement médico-social et psychologique ;
- mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, procréation, etc.) ;
- proposer un conseil génétique pour la personne et sa famille ;
- proposer à la personne le soutien des associations de patients.

La détection de ces mutations en prénatal ou pré-implantatoire informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de ces maladies graves et incurables.

Ce rapport préconise un certain nombre de conditions de réalisation portant sur :

- les conditions de prescription, et notamment :
 - le rappel des principes d'autonomie de la personne, de l'importance de recueillir par écrit son consentement exprès préalablement à la réalisation de l'examen et en lui proposant un délai raisonnable de réflexion, du droit pour la personne de savoir ou de ne pas savoir le résultat de son examen, de son obligation d'information des membres de sa famille ;
 - l'importance d'une prescription par un médecin formé, travaillant en relation avec une équipe de génétique ;
 - la nécessité d'informer la personne sur l'existence des filières, centres de référence et de compétence maladies rares, et des associations de patients et de lui proposer, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ceux-ci ;
- le choix des techniques (PCR standard fluorescente et RP-PCR essentiellement) en fonction des caractéristiques de la mutation ;
- l'interprétation des résultats de l'examen, le contenu souhaitable du compte-rendu et les modalités d'annonce du diagnostic.

¹ Hormis pour le cas particulier de la SLA car le diagnostic repose sur des arguments cliniques, paracliniques (autres qu'un examen génétique) et évolutifs.

1. La demande

La demande d'évaluation émane de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Celle-ci a souhaité que soit évalué l'intérêt médical de l'acte de « Détection de mutations par expansion de microsatellites », acte actuellement inscrit sur la Liste complémentaire, en vue de son transfert éventuel vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun². Lors de la réunion de cadrage avec les représentants des conseils nationaux professionnels, des filières maladies rares et des associations de patients, les participants ont signalé que le terme actuel était expansion de « nucléotides » et non plus expansion de « microsatellites ».

Il est à noter que deux des indications concernées par cet acte sont déjà inscrites sur la NABM (chapitre 17-02 – Actes de biologie moléculaire en vue du diagnostic des maladies génétiques), sans que la détection de mutations par expansion de microsatellites / nucléotides ne soit mentionnée explicitement :

- retard mental lié à l'X fragile (diagnostic prénatal [4051] et post-natal [4050]) ;
- autres affections notamment [...] dystrophie myotonique de Steinert (diagnostic prénatal [4083] et post-natal [4082]).

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

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

Compte-tenu du champ large de l'évaluation de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides impliquant plusieurs maladies, dans différents contextes (post-natal, prénatal, pré-implantatoire), la conduite de ce projet est réalisée en trois volets. Le premier volet a déjà été réalisé (1) ; il concernait la détection de mutations par expansion de nucléotides pour le diagnostic de la maladie de Huntington et des ataxies héréditaires dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses (SCA) de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire (CANVAS).

Le présent rapport constitue le deuxième volet de ce projet. Il concerne la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte :

- des dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2 ;
- de l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X (Maladie de Kennedy) ;
- de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène *C9orf72*.

Le troisième volet concernera le syndrome de l'X fragile et les maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile).

² De nombreuses demandes, en provenance de l'Uncam ou du ministère en charge de la Santé, ont été faites à la HAS, avec ce même but de transfert de la LC, ou du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) vers la NABM. L'inscription d'un acte sur la NABM permet son remboursement quel que soit le type de laboratoire de biologie médicale (public, privé...) dans lequel il est réalisé.

2. Le contexte

Il a été précisé dans le volet 1 de l'évaluation (1).

En résumé, les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de bases, répétées n fois, qui existent physiologiquement chez l'humain. Une augmentation anormale du nombre (« expansion ») de ces séquences répétées au-delà d'un certain seuil « pathologique » peut être à l'origine de certaines maladies rares, affectant principalement le système nerveux. Une cinquantaine de ces maladies a été décrite ; elles concerneraient 1/3 000 personnes. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif pour la plupart des maladies / mutations concernées. La pose d'un diagnostic permet néanmoins la mise en place d'un parcours de soins des patients qui inclut notamment une prise en charge pluridisciplinaire symptomatique, un accompagnement et un suivi médical et médico-social adaptés.

La détection de mutations par expansion de nucléotides est le plus souvent réalisée par PCR fluorescente standard de la région englobant la répétition (PCR au locus). Elle peut être associée ou complétée par une *repeat-primed PCR* (RP-PCR)³, suivie d'une séparation et d'une analyse des fragments par électrophorèse capillaire. D'autres variantes de PCR peuvent être utilisées comme la *Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments* (QMPSF) ou la *PCR long range*. Le *Southern-blot* est utilisé lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille qui n'aurait pas été amplifiée par la PCR. Ces méthodes ont pour principal inconvénient de ne détecter qu'une mutation à la fois.

Comme pour le volet 1, les différentes techniques de séquençage ne sont pas incluses dans cette évaluation.

³ PCR avec trois amorces ou plus [*repeat-primed PCR* ou RP-PCR], dont une amorce, marquée par un fluorochrome, s'hybride à l'intérieur de la région répétée.

3. Les modalités d'évaluation

3.1. Délimitation du thème / questions à traiter

Périmètre de l'évaluation

La définition des maladies par expansion de nucléotides et des techniques de biologie moléculaire devant entrer préférentiellement dans le périmètre de l'évaluation a été réalisée en s'appuyant sur les données disponibles (données de la littérature synthétique, site Orphanet, données de l'Agence de la biomédecine (ABM)), sur les réponses à un questionnaire adressé aux conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients concernées ainsi que sur les échanges lors d'une réunion avec les représentants de ces mêmes structures (voir note de cadrage (2)).

Pour mémoire, ont été incluses dans le périmètre d'évaluation :

- les maladies par expansion de nucléotides suivantes :
 - maladie de Huntington ;
 - ataxies héréditaires dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses (SCA) de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire (CANVAS) ;
 - sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène *C9orf72* ;
 - dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2 ;
 - amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X (Maladie de Kennedy) ;
 - syndrome de l'X fragile et maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile)⁴ ;
- les contextes suivants : le diagnostic post-natal (chez un patient symptomatique ou asymptomatique apparenté), le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire ;
- les techniques de détection de mutation par expansion de nucléotides suivantes : PCR et ses variantes (dont la *repeat-primed PCR*) et *Southern-blot*. Le séquençage n'est pas inclus dans cette évaluation.

Questions à traiter

L'évaluation des performances diagnostiques n'a pas été incluse dans l'évaluation, faute de comparateur (la détection de mutations par expansion de nucléotides étant l'examen de référence pour le diagnostic de ces maladies).

L'évaluation est structurée autour des questions suivantes :

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

La grille PICOTS (en annexe 1) précise le détail des questions et les critères de sélection des études.

⁴ Comme précisé dans l'introduction, l'évaluation a été divisée en trois volets.

3.2. Procédure d'évaluation

La présente évaluation, comme le volet 1, a été réalisée selon la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel (3) qui consiste en :

- une analyse critique de la littérature, identifiée après une recherche systématique, puis sélectionnée sur les critères explicites ;
- le recueil de l'opinion des professionnels et des usagers du système de santé selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur (4) :
 - **la position d'experts externes individuels (*intuitu personae*)** (professionnels de santé et usagers du système de santé) interrogés en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;
 - **le point de vue des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients et d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leurs points de vue **à titre collectif** sur une version provisoire du rapport d'évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui a été examiné par la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats

Recherche documentaire

Une recherche systématique de la littérature a été menée, limitée aux publications en langues anglaise, espagnole et française.

- Les bases de données automatisées ont été interrogées sur la période de janvier 2009 à janvier 2024. La stratégie de recherche dans ces bases de données est détaillée dans l'annexe 2.
- Cette recherche a été complétée par :
 - la consultation de sites Internet spécialisés (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ...) (voir liste en annexe 2) ;
 - une recherche manuelle dans les références des publications analysées.

Les principes de la recherche documentaire sont communs avec le volet 1 ; seuls les mots-clefs et les sites Internet spécialisés, spécifiques des maladies étudiées dans chacun des volets, diffèrent.

Sélection des documents identifiés par la recherche documentaire

Les critères de sélection des documents sont résumés dans la grille PICOTS (annexe 1).

Résultats

Le processus de sélection des études (flow chart) (figures 1 à 5), la liste des études retenues au final et l'analyse de leur qualité méthodologique figurent au niveau des différents chapitres sur les maladies concernées.

Analyse de la qualité méthodologique des documents sélectionnés

La qualité méthodologique des recommandations professionnelles a été évaluée à l'aide de la grille AGREE-2 (voir annexe 3) et celle des revues systématiques à l'aide de la grille d'analyse AMSTAR-2 (voir annexe 4).

3.2.2. Recueil de la position d'experts externes individuels (intuitu personae) (professionnels de santé et usagers du système de santé)

Comme pour le volet 1 (1), les experts ont été retenus parmi les listes d'experts proposés par les organismes sollicités listés dans le chapitre « Participants ». Concernant les usagers du système de santé, ils ont répondu à un appel à candidatures publié sur le site Internet de la HAS et relayé par les associations de patients et d'usagers sollicitées. Les experts ont été retenus de manière à constituer un groupe incluant des professionnels des différentes spécialités prenant en charge les patients et des usagers concernés par les différentes maladies incluses dans le périmètre d'évaluation.

Le groupe d'experts comprenait plusieurs membres du groupe d'experts du volet 1 (pour faire le lien entre les deux volets), auxquels ont été adjoints des experts (professionnels et usagers) spécialistes des maladies traitées dans ce volet 2. Le groupe d'experts s'est réuni à deux reprises, le 30 janvier et le 19 mars 2024. De plus, l'avis de quatre experts spécialistes des dystrophies myotoniques a été recueilli en complément les 5 et 8 mars 2024.

Les experts (professionnels, usagers) devaient être dénués de conflits d'intérêt. La liste des experts ayant participé aux réunions multidisciplinaires et des experts spécialisés interrogés en complément du groupe de travail sur les dystrophies myotoniques est présentée dans le chapitre « Participants ». Les comptes-rendus des réunions multidisciplinaires validés par l'ensemble des experts présents à la réunion figurent au niveau des chapitres 4.3, 5.3, 6.3, 7.3 et 8.3. Les comptes-rendus des entretiens avec les experts spécialisés sur les dystrophies myotoniques (comptes-rendus validés par ceux-ci) figurent en annexe 5 ; un résumé est présenté au niveau des chapitres 4.3 et 5.3.

3.2.3. Recueil du point de vue à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients et d'usagers

Comme pour le volet 1, les **conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients et d'usagers** ont été sollicités en tant que parties prenantes, au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁵. En pratique, il a été adressé à leurs responsables un formulaire de réponse ainsi qu'un exemplaire d'une version provisoire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant l'analyse critique de la littérature réalisée par la HAS, la position des experts externes consultés à titre individuel et les conclusions qui, à ce stade, en étaient issues (voir en annexe 6). Cette sollicitation a été envoyée le 10 avril 2024.

Pour recueillir leur point de vue à titre collectif, ont été sollicités :

- les conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :

⁵ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire ;
- Association française des conseillers en génétique ;
- CNP de biologie médicale ;
- CNP cardiovasculaire ;
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ;
- CNP de gériatrie ;
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale ;
- CNP de neurologie - Fédération française de neurologie ;
- CNP de pédiatrie ;
- CNP de psychiatrie ;
- Collège de la médecine générale ;
- Fédération française des psychologues et de psychologie ;
- Société française de diagnostic pré-implantatoire ;
- Société française de neurologie pédiatrique ;
- Société francophone de neurogénétique ;
- les filières maladies rares :
 - Filière Brain-Team ;
 - Filière Cardiogen ;
 - Filière Filnemus ;
 - Filière Filslan ;
- les centres de référence maladies rares (centres coordonnateurs) :
 - Centre de référence démences rares ou précoces ;
 - Centre de référence des maladies neuromusculaires ;
 - Centre de références SLA ;
- les associations de patients/d’usagers du système de santé :
 - Association française contre les myopathies (AFM-Telethon) ;
 - Association pour la recherche sur la SLA ;
 - France DFT ;
- la Fédération des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

4. La dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)

4.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre s'appuie sur une revue non systématique de la littérature incluant onze publications (5-15).

4.1.1. Présentation clinique

Les dystrophies myotoniques (DM) sont des maladies génétiques héréditaires qui se caractérisent par une dystrophie musculaire, une myotonie et une atteinte multisystémique (5, 6, 9, 11).

Elles sont hétérogènes sur le plan clinique et moléculaire et l'on peut distinguer au moins deux types : la DM de type 1 (DM1) (maladie de Steinert) et la DM de type 2 (DM2) (myopathie myotonique proximale (PROMM) ou syndrome de Ricker) (9, 11).

La DM1 peut se révéler à tous les âges de la vie. C'est la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez l'adulte (6, 9, 11).

Une revue systématique récente a évalué la prévalence de DM1 dans le monde (voir annexe 4) : celle-ci incluait uniquement les études publiées en anglais, réalisées dans le monde, ayant évalué la prévalence de personnes avec un diagnostic génétique de DM1, quel que soit leur âge. La prévalence brute était estimée globalement à 9,27 / 100 000 (IC95 % 4,73 à 15,21) (quatorze études), l'hétérogénéité était très élevée ($I^2 = 99\%$) et était majoritairement expliquée par le continent où était réalisé l'étude. Ainsi, la prévalence était plus élevée en Europe (12,25 / 100 000 [IC95 % 7,50 à 18,06] qu'en Asie ou en Océanie (3,61 / 100 000 [IC95 % 0,58 à 9,09]) ; la prévalence la plus élevée était observée en Finlande et la plus faible à Taiwan (12).

Cette maladie est caractérisée par une grande variété des manifestations cliniques d'une personne à l'autre (symptômes, sévérité, âge de début) (6, 7, 9-11), allant des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques de début tardif de l'adulte aux formes graves à révélation néonatale, jusqu'aux atteintes anténatales pouvant conduire à une mort fœtale *in utero*. Ces différentes formes peuvent être observées à l'intérieur d'une même famille, avec généralement un phénomène d'anticipation (apparition plus précoce et aggravation de la symptomatologie au cours des générations successives) (11).

Les manifestations cliniques peuvent être peu sévères et n'associer qu'une calvitie ou une cataracte précoce (avant l'âge de 50 ans). Elles peuvent être plus sévères avec :

- une faiblesse musculaire et une myotonie (atteignant préférentiellement les muscles faciaux et distaux) ;
- une insuffisance respiratoire qui, avec l'atteinte cardiaque, est une des causes principales de décès prématuré (6, 7, 9) ;
- une atteinte cardiaque : elle concernerait 75 à 80 % des patients, y compris des patients avec peu de symptômes (6) (voir encadré 1).

Des troubles du sommeil (syndrome d'apnée/hypopnée obstructive du sommeil, hypersomnie), un hypogonadisme et d'autres atteintes hormonales (hypothyroïdie), métaboliques (diabète), gastro-intestinales, comportementales ou cognitives peuvent également se manifester (5, 7, 10, 13).

La forme congénitale grave et rare de la maladie entraîne un retard mental, une détresse respiratoire, une hypotonie et, dans de nombreux cas, un décès peu de temps après la naissance en raison de complications respiratoires (10).

Encadré 1 – Atteintes cardiaques en cas de DM1

Elles comprennent :

- le plus souvent des troubles de conduction : dont blocs auriculo-ventriculaires du premier degré (chez 28 à 45 % des patients lors du diagnostic de la maladie), blocs de branche (14, 15) (16 à 20 %), évolution possible vers un bloc auriculo-ventriculaire complet (14) ;
- des troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie) présents chez 5 à 12 % des patients lors du diagnostic (14, 15) ; la fibrillation auriculaire peut se manifester par des étourdissements/une syncope chez les jeunes et être le premier signe de la maladie (14) ;
- des troubles du rythme ventriculaires : tachycardie ventriculaire non soutenue chez 2,2 à 4,1 % des patients ou soutenue chez 1 à 2,7 % des patients (15) ;
- une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire (14) ;
- d'autres atteintes cardiovasculaires, comme une hypotension artérielle systolique, un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou un prolapsus mitral (14).

La mort subite est la cause de décès chez environ un tiers des patients, en lien principalement avec des troubles de la conduction auriculo-ventriculaires et de troubles du rythme ventriculaires (14, 15).

Concernant les enfants atteints de DM1, plusieurs séries et rapports de cas ont montré que ceux-ci pouvaient présenter des atteintes cardiaques, notamment des arythmies auriculaires et plus rarement des tachyarythmies ventriculaires soutenues, essentiellement chez des enfants de 10 ans ou plus et qui ont été déclenchés le plus souvent par l'exercice (14, 15).

Le principal objectif de la surveillance cardiaque est d'évaluer le risque de mort subite et de mettre en place, si le risque est élevé, des mesures de prévention pouvant inclure la pose de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur cardiaque implantable. La surveillance peut s'appuyer sur une stratégie non invasive comportant un ECG 12 dérivations et/ou un holter ECG ou sur une stratégie invasive impliquant un ECG 12 dérivations et une étude électrophysiologique. Aucune étude de comparaison directe n'a évalué ces deux stratégies (14, 15).

La surveillance par ECG est annuelle et elle est recommandée également chez les patients asymptomatiques (14, 15). Les recommandations internationales de la *Heart Rhythm Society* préconisent d'envisager les tests électrophysiologiques dans le cas où les tests non invasifs ne suffisent pas pour évaluer le risque de bloc auriculo-ventriculaire et de mort subite chez les patients présentant une bradycardie et des troubles de la conduction légers à modérés à l'ECG (recommandation de classe 2a⁶) ou pour évaluer le risque d'arythmies soutenues chez les patients présentant des symptômes évocateurs de tachyarythmie ventriculaire (recommandation de classe 2b) (15).

Le diagnostic différentiel de la DM1 inclut notamment :

- la DM2 (10, 13) : elle ne se révèle que chez l'adulte (pas de forme congénitale), la faiblesse musculaire est plus proximale, les muscles faciaux sont épargnés, son évolution est généralement plus lente (voir chapitre 4.1.1) (10) ;
- les autres causes d'hypotonie de l'enfant (13) ;
- les autres maladies neuromusculaires rares (13).

Les dystrophies myotoniques (DM) sont des maladies génétiques héréditaires qui se caractérisent par une dystrophie musculaire, une myotonie et une atteinte multisystémique. La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) peut se révéler chez l'enfant et l'adulte. Elle est caractérisée par une grande variété des manifestations cliniques d'une personne à l'autre, allant des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques de début tardif de l'adulte aux formes graves à révélation anténatale/néonatale.

Les manifestations cliniques peuvent être plus ou moins sévères et associer une faiblesse musculaire et une myotonie (atteignant préférentiellement les muscles faciaux et distaux),

⁶ Recommandation de classe 2a : modérée, bénéfices >> risques.

une atteinte cardiaque (troubles de conduction, troubles du rythme) avec un risque de mort subite et une insuffisance respiratoire qui est une des causes principales de décès prématuré. Le principal diagnostic différentiel est la DM2.

4.1.2. Anomalie génétique

La DM1 est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de trinuécléotides CTG dans la région 3' non codante du gène DMPK, situé sur le bras long du chromosome 19 (19q13.32) (5-11) (tableau 1).

Les mutations par expansion de CTG représentent 100 % des cas de DM1 (10, 13) ; elles ne sont pas retrouvées dans d'autres pathologies (13).

La pénétrance est très élevée lorsque toutes les manifestations de la maladie, même les plus légères, sont recherchées. Toutefois, les cas bénins (par exemple, les personnes ne présentant qu'une cataracte) peuvent passer inaperçus (13).

La répétition est instable, le nombre de répétitions CTG varie de génération en génération : il s'agit le plus souvent d'une expansion du nombre de répétitions pendant la méiose conduisant au phénomène d'anticipation chez les descendants (6, 7, 9-11, 13) ; l'expansion du nombre de répétitions dans les allèles prémutés concerne surtout les allèles d'origine paternelle (11, 16, 17) ; le degré d'expansion n'est pas quantifié précisément. Des phénomènes de contraction sont plus rares mais plusieurs ont été décrits et doivent conduire à la prudence dans l'interprétation des résultats et le conseil génétique (6, 10).

Les patients atteints de DM1 présentent souvent un mosaïcisme somatique marqué de l'expansion CTG. L'instabilité mitotique provoque des erreurs dans la transmission du fragment d'une cellule à ses filles, de sorte que chaque personne est une mosaïque, avec des tailles d'expansions différentes dans chaque tissu (par exemple leucocytes et cellules musculaires squelettiques) (6, 10).

Données de l'Agence de la Biomédecine (18)

En 2021, 1 200 analyses post-natales du gène DMPK ont été réalisées (190 étaient positives) ; 1 888 examens génétiques post-nataux dans le cadre de la DM1 (ORPHA273) ont été déclarés par les laboratoires.

Tableau 1 : Anomalie génétique associée à la DM1

Maladie	Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Pénétrance	Instabilité mitotique	Anticipation
DM1	DMPK	19q13.32	CTG	Très élevée	Oui	Oui

La DM1 est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de trinuécléotides CTG dans la région 3' non codante du gène DMPK ; la mutation est retrouvée chez tous les patients atteints de DM1 mais pas dans d'autres pathologies.

La pénétrance est très élevée. Le nombre de répétitions CTG varie de génération en génération, avec le plus souvent une expansion, conduisant au phénomène d'anticipation.

Une instabilité mitotique est décrite.

4.1.3. Prise en charge des patients atteints de DM1

Il n'y a pas à ce jour de traitement curatif de la maladie (6, 13). L'enjeu est de mettre en place un traitement et un suivi pluridisciplinaires adaptés, personnalisé pour chaque patient, afin de préserver le plus longtemps possible son autonomie et sa qualité de vie et prévenir les complications graves de la maladie, notamment cardiaques. La prise en charge des patients atteints repose sur (6, 13) :

- une surveillance et une prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel (accord d'experts) qui reposent sur :
 - la rééducation (kinésithérapie, aides à la déambulation, etc.) ;
 - les traitements médicamenteux de la myotonie, de la douleur, etc. ;
- la prévention, le repérage et le traitement des complications extra-neurologiques :
 - notamment cardiaques (suivi cardiologique, mise en place de pacemakers ou de défibrillateurs implantables, etc.) ;
 - mais aussi respiratoires, endocriniennes/métaboliques (hypothyroïdies, hypogonadisme, diabète), ophtalmologiques (cataracte), etc. ;
- des précautions lors de l'anesthésie : les patients doivent être informés des risques (environ 8 % des patients présentent des effets indésirables après les traitements utilisés pour l'anesthésie ou l'analgésie) (19) ;
- une activité physique adaptée ;
- une prise en charge nutritionnelle ;
- un soutien psychologique ;
- un conseil génétique pour le patient et sa famille ;
- un accompagnement médico-social.

Actuellement, aucun traitement permettant de guérir de la maladie n'est disponible. Néanmoins, le suivi et la prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel, le repérage et le traitement des complications extra-neurologiques (notamment cardiaques, respiratoires qui peuvent entraîner le décès du patient), des précautions lors de l'anesthésie, le soutien psychologique et des associations de patients et la mise en place d'un cadre médicosocial approprié visent à préserver le plus longtemps possible les capacités fonctionnelles, l'autonomie du patient et sa qualité de vie.

4.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la DM1 ?

4.2.1. Publications retenues – Qualité méthodologique

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical neuf publications (voir figure 1) :

- six recommandations professionnelles (voir modalités d'élaboration en annexe 3) :
 - une recommandation de bonnes pratiques (RBP) gradée de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) concernant le diagnostic moléculaire de la maladie (2011) (5) ;
 - cinq consensus d'experts :
 - espagnol de la *Sociedad española de neurología* (2020) (6) ;

- international de la *Myotonic Dystrophy Foundation*, chez l'adulte (2018) (7) et chez l'enfant (2019) (8) ;
- de l'*European Molecular Genetic Quality Network* (EMQN) (2012) (9) ;
- de l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) (2009) (10) ;
- un arbre décisionnel de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) (2009) (11) ;
- une revue systématique concernant la prévalence des dystrophies myotoniques (12) (voir modalités d'élaboration et principaux résultats en annexe 4) ;
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*^{®7} (13).

Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié concernant cette question.

Parmi les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso*, seule une recommandation en doublon n'a pas été retenue car publiée en anglais et en espagnol dans deux revues différentes (6).

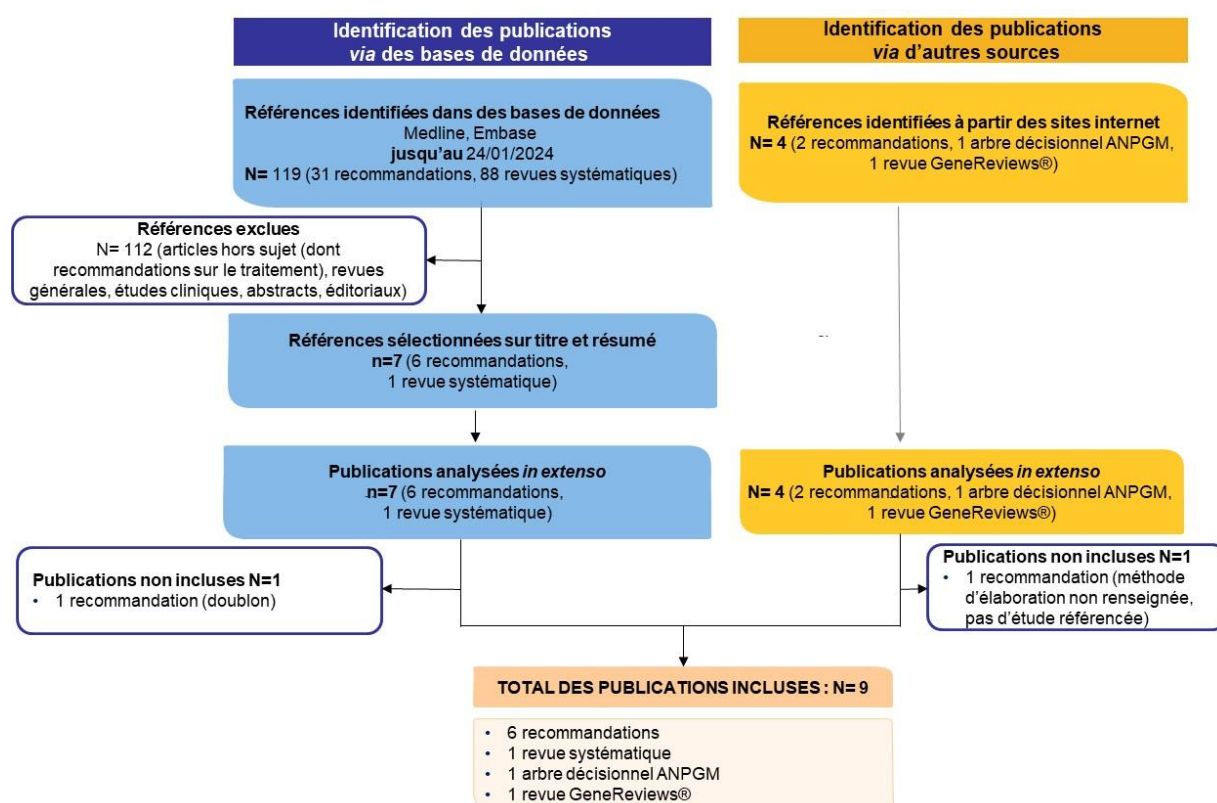


Figure 1 : Dystrophie myotonique de type 1 - Sélection des documents – diagramme de flux

La qualité des recommandations professionnelles incluses dans cette évaluation appréciée à l'aide de la grille AGREE-2 (voir annexe 3) a montré que :

- seule la RBP de l'*European Federation of Neurological Societies* (5) remplissait partiellement les critères de la grille Agree II. En particulier, la stratégie de recherche documentaire était incomplètement décrite ainsi que le processus de sélection de la littérature, la composition des

⁷ La consultation de cette base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>), comportant des revues générales régulièrement actualisées, a été conseillée par les participants au cadrage.

- groupes d'experts n'était pas renseignée et il ne semblait pas y avoir eu de relecture externe avant publication. Les auteurs des recommandations ont déclaré ne pas avoir de lien d'intérêt ;
- les autres recommandations n'étaient pas gradées et s'apparentaient à des consensus obtenus au sein de groupes d'experts dont la composition qualitative n'était disponible que pour deux des cinq consensus (6, 9) ; un seul mentionnait une revue systématique de la littérature mais la stratégie de recherche documentaire et le processus de sélection des études étaient incomplètement décrits (6) ; aucun de ces consensus ne mentionnait une relecture externe ; les liens d'intérêt n'étaient déclarés que dans trois des cinq consensus (6-8).

La qualité de la revue systématique (12), appréciée à l'aide de la grille AMSTAR-2 (voir annexe 4), était jugée très faible selon ces critères. La population incluse était hétérogène (population générale ou patients hospitalisés, âge ou origine géographique variables), les méthodes et seuil pour le diagnostic génétique n'étaient pas renseignés.

La méthode d'élaboration de l'arbre décisionnel de l'ANPGM n'étant pas renseignée, sa qualité méthodologique n'est pas évaluable (11).

La qualité méthodologique des recommandations professionnelles retenues et de la revue systématique était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique. À noter que trois des six recommandations retenues dataient de plus de 5 ans.

4.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?

Huit des neuf publications retenues ont abordé cette question dont les six recommandations professionnelles (5-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*®(13). Aucune recommandation n'était gradée.

4.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de DM1 ou son risque de survenue

Les huit publications ont défini les intervalles du nombre de répétitions correspondant à un allèle normal et prémuté : ceux-ci variaient légèrement selon les publications (voir Tableau 2). En revanche, sept des huit publications s'accordaient sur un nombre de répétitions ≥ 50 pour un allèle muté (5-8, 10, 11, 13).

Tableau 2 : Définition allèle normal, prémuté, muté selon les publications analysées

1 ^{er} auteur, année, pays	Nombre de répétitions CTG		
	Allèle normal	Allèle prémuté	Allèle muté
<i>GeneReviews</i> ®, 2021 (13)	5-34	35-49	≥ 50
<i>Sociedad espanola de neurologia</i> , 2020, Espagne (6)	5-34	35-49	≥ 50
<i>Myotonic Dystrophy Foundation</i> , 2018, international (7, 8)	5-37	37-49	≥ 50
<i>European molecular genetics quality network</i> , 2012, Europe (9)	5-35	36-50	≥ 51

1 ^{er} auteur, année, pays	Nombre de répétitions CTG		
	Allèle normal	Allèle prémuté	Allèle muté
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2011, Europe (5)</i>	5-37	38-49	≥ 50
<i>American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), 2009, États-Unis (10)</i>	5-34	35-49	≥ 50
<i>ANPGM, 2009, France (11)</i>	5-35	36-49	≥ 50

Sept des huit publications analysées ont précisé la relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie chez des sujets symptomatiques (5-11) :

- la présence de deux allèles normaux permet d'exclure le diagnostic de DM1 (5, 6, 9-11) ;
- la présence d'un allèle muté confirme le diagnostic de la maladie (5-11). Chez un fœtus, il est très probable qu'il soit affecté et a un risque élevé d'être plus sévèrement affecté que le parent affecté (9). Les personnes en âge de procréer et, en particulier, les femmes risquent d'avoir des enfants atteints de la forme congénitale de la DM1 (9) ;
- la présence d'un allèle prémuté ne confirme pas le diagnostic de DM1 (5, 6, 9-11). Néanmoins, ce type d'allèle peut s'étendre dans l'intervalle pathologique dans les générations suivantes (7, 8).

Seule l'EMQN a abordé la question de la relation entre le génotype et le risque de survenue de la maladie chez une personne asymptomatique ; d'après ce consensus, la présence d'un allèle muté chez une personne ne présentant pas de symptômes évocateurs de DM1 entraîne chez cette personne un risque de développer la maladie (9).

Huit publications ont abordé la relation entre le génotype et le diagnostic de DM1 ou son risque de survenue (six recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale).

Sept des huit publications s'accordent sur la définition d'un allèle muté : ≥ 50 répétitions CAG. En revanche, le nombre de répétitions correspondant à un allèle normal et prémuté variait légèrement selon les publications : 5 à 34-37 répétitions pour un allèle normal, 35 à 50 répétitions pour un allèle prémuté.

Chez une personne symptomatique :

- la présence de deux allèles normaux permet d'exclure le diagnostic de DM1 (quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM) ;
- la présence d'un allèle muté confirme le diagnostic de la maladie (six recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM) ;
- la présence d'un allèle prémuté ne confirme pas le diagnostic de DM1 ; néanmoins, ce type d'allèle peut s'étendre dans l'intervalle pathologique dans les générations suivantes (quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Chez une personne asymptomatique (une recommandation) : la présence d'un allèle muté est associée à un risque de développer la maladie.

4.2.2.2. Relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité

Six des huit publications (dont quatre recommandations professionnelles (6, 7, 9, 10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13)) ont précisé qu'il existait en général une association entre la taille des répétitions CTG, l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité : plus le nombre de répétitions CTG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et plus les symptômes sont intenses ; selon quatre publications, les patients atteints de la forme classique de la maladie présentent généralement plus de 100 CTG ; le plus souvent, les formes plus sévères sont associées à des expansions avec plus de 150 CTG (9) et la plupart des formes congénitales avec des expansions de plus de 1 000 CTG (6, 10, 11, 13).

Les six publications s'accordaient sur le caractère imparfait de la relation entre le génotype et le phénotype, devant inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats et le conseil génétique (6, 7, 9-11, 13), compte tenu :

- de la variabilité individuelle des manifestations cliniques (on peut observer des phénotypes plus sévères ou moins sévères que ceux qui correspondraient au nombre de répétitions CTG) (6, 7, 9, 10, 13), notamment dans l'intervalle 50-100 répétitions (10) ;
- du mosaïcisme de la répétition CTG qui peut expliquer l'absence de relation entre la taille de répétition de l'ADN provenant des lymphocytes sanguins et les symptômes cliniques dans certains cas (6, 7, 10, 13).

Six publications ont abordé la relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes/la sévérité (quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale).

Elles s'accordent sur :

- l'existence d'une association entre la taille des répétitions CTG, l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité : plus le nombre de répétitions CTG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et plus les symptômes sont intenses ;
- le caractère imparfait de cette association compte-tenu de la variabilité individuelle des manifestations cliniques et du mosaïcisme de la répétition CTG, ce qui doit inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats et le conseil génétique.

4.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Sept des huit publications analysées ont abordé ce point dont cinq recommandations professionnelles (6-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*®(13).

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, les patients étant le plus souvent hétérozygotes pour l'allèle muté, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant (13).

Le risque de transmettre la maladie en fonction du nombre de répétitions a été abordé par cinq recommandations (6-10) et l'ANPGM (11) :

- la présence de deux allèles normaux n'entraîne pas de risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose, ni de causer la DM1 chez les descendants (répétition stable) (6, 9-11, 13) ;
- la présence d'un allèle prémuté ou muté entraîne la possibilité de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance (répétition instable) lors de la méiose et de causer la DM1 chez les descendants (6-11, 13).

Sept des huit publications analysées ont abordé la relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale). Pour rappel, s'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant.

La présence de deux allèles normaux n'entraîne pas de risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose, ni de causer la DM1 chez les descendants (répétition stable) (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale). En revanche, la présence d'un allèle prémuté ou muté entraîne la possibilité de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance (répétition instable) lors de la méiose et de causer la DM1 chez les descendants (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale).

4.2.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?

Huit des neufs publications retenues ont abordé cette question dont les six recommandations professionnelles (5-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13). Seule la recommandation de l'EFNS était gradée (5).

4.2.3.1. Chez les personnes présentant des symptômes de DM1

Les huit publications s'accordaient sur l'indication de recherche de la mutation responsable pour confirmer ou exclure le diagnostic de DM1 face à des signes cliniques évocateurs chez l'adulte comme chez l'enfant (5-11, 13) ; aucune recommandation n'était gradée.

La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas face à une forte suspicion clinique, compte tenu de la variabilité des manifestations cliniques (avec des formes asympto- ou paucisymptomatiques) et du phénomène d'anticipation (6-8, 13).

L'ANPGM (11) et la *Myotonic Dystrophy Foundation* (7, 8) ont rappelé les signes évocateurs du diagnostic, indiquant un test moléculaire :

- chez l'adulte :
 - principaux signes d'appel selon l'ANPGM : faiblesse musculaire distale, dysmorphie, myotonie (clinique et/ou électrique), trouble cardiaque, cataracte évocatrice d'une dystrophie myotonique de Steinert, troubles neuro-psychologiques et/ou autre trouble (endocrinien, digestif, respiratoire, somnolence diurne, γ GT élevées, etc.) ;
 - selon la *Myotonic Dystrophy Foundation* : le diagnostic de DM1 doit être suspecté chez les patients présentant :
 - au moins trois des symptômes suivants : ptose des paupières, faiblesse musculaire distale (notamment des fléchisseurs des doigts et du poignet, sans contracture), myotonie, cataracte présénile, en particulier du type polychromatique ;
 - au moins un des symptômes ci-dessus ou des antécédents familiaux de DM1 et l'un des signes suivants : bloc cardiaque du premier degré, syndrome du côlon irritable, taux élevé d'enzymes hépatiques, lithiases biliaires à un jeune âge, récupération prolongée ou arrêt respiratoire après une anesthésie, résistance à l'insuline ou diabète, hypogonadisme

hypogonadotrophique, somnolence diurne excessive (EDS), difficulté d'apprentissage légère ;

- chez l'enfant/l'adolescent : l'ANPGM et la *Myotonic Dystrophy Foundation* s'accordent sur l'indication du test génétique chez l'enfant/l'adolescent devant un retard neuromoteur, un retard mental, des difficultés scolaires et des troubles de l'apprentissage, des troubles du comportement (hyperactivité avec troubles de l'attention), des troubles musculaires (faiblesse musculaire, myotonie), des troubles du rythme cardiaque. La *Myotonic Dystrophy Foundation* évoque également l'existence d'une somnolence diurne excessive, de problèmes gastro-intestinaux (constipation ou diarrhée), d'une scoliose, d'une récupération prolongée ou d'un arrêt respiratoire après une anesthésie. Selon la *Myotonic Dystrophy Foundation*, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test face à un tableau clinique évocateur associant plusieurs signes ou symptômes ;
- chez le nouveau-né (DM1 congénitale) : l'ANPGM et la *Myotonic Dystrophy Foundation* s'accordent sur l'indication du test génétique chez le nouveau-né si l'un des signes suivants est présent : hypotonie, détresse respiratoire, troubles de succion, de déglutition, pieds bots, rétractions tendineuses. Chez le fœtus, d'après l'ANPGM, l'indication du test génétique prend en compte la réduction des mouvements fœtaux, la présence de pieds bots, l'excès de liquide amniotique, l'histoire familiale, l'examen clinique des parents.

Quatre publications précisaient que la présence d'une anomalie électromyographique ou à la biopsie musculaire n'était pas indispensable pour indiquer le diagnostic moléculaire de DM1 (5-7, 13) (recommandation gradée B⁸ par l'EFNS) (5).

Huit publications ont abordé les indications de l'acte chez des personnes symptomatiques (six recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 face à des signes cliniques évocateurs chez l'adulte comme chez l'enfant. La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas (trois recommandations, une revue générale).

Les principaux signes cliniques évocateurs sont (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM) :

- chez l'adulte : faiblesse musculaire distale, dysmorphie, myotonie, trouble du rythme cardiaque, cataracte présénile, troubles neuro-psychologiques, récupération prolongée ou arrêt respiratoire après une anesthésie, et/ou autre trouble (endocrinien, digestif, respiratoire, somnolence diurne, taux élevé d'enzymes hépatiques, lithiases biliaires à un jeune âge, etc.) ;
- chez l'enfant/l'adolescent : retard neuromoteur, retard mental, difficultés scolaires, troubles de l'apprentissage, troubles du comportement, troubles musculaires, troubles du rythme cardiaque, autres (somnolence diurne excessive, problèmes gastro-intestinaux, scoliose, récupération prolongée ou un arrêt respiratoire après une anesthésie) ;
- chez le nouveau-né (DM1 congénitale) : hypotonie, détresse respiratoire, troubles de succion, de déglutition, pieds bots, rétractions tendineuses ;
- chez le fœtus : réduction des mouvements fœtaux, pieds bots, excès de liquide amniotique.

⁸ Recommandation basée sur au moins une étude prospective incluant des personnes atteintes de l'affection suspectée, ou sur une étude rétrospective bien conçue incluant un large spectre de personnes atteintes de l'affection (confirmée par *gold standard*) comparée à un large spectre de témoins, où le test est appliqué en aveugle ou sur des études rétrospectives incluant des personnes atteintes de l'affection comparées à des témoins, où le test est appliqué en aveugle.

La présence d'une anomalie électromyographique ou à la biopsie musculaire n'est pas indispensable pour rechercher la mutation responsable de DM1 (trois recommandations dont une gradée B, une revue générale).

La place dans la stratégie du diagnostic moléculaire n'est pas renseignée dans les publications analysées.

4.2.3.2. Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Six des huit publications ont abordé cette question dont trois recommandations professionnelles (6, 8-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13). Aucune recommandation n'était gradée.

Cinq publications s'accordaient sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 aux personnes à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement (6, 9-11, 13).

Deux publications recommandaient de ne proposer la recherche de la mutation responsable qu'à une personne asymptomatique majeure ; elles jugeaient inapproprié le diagnostic génétique chez les mineurs (6, 13). En revanche, l'ANPGM (11) et la *Myotonic Dystrophy Foundation* (8) précisait que le diagnostic présymptomatique pouvait être discuté chez un mineur en raison du bénéfice potentiel de la mise en place d'une surveillance cardiaque précoce et de la prévention des morts subites. Les deux autres publications n'évoquaient pas ce sujet (9, 10).

Cinq publications ont abordé les indications de l'acte chez des personnes asymptomatiques apparentées (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 aux personnes asymptomatiques à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement.

Deux publications recommandent de ne proposer la recherche de la mutation responsable qu'à une personne majeure alors que deux autres évoquaient la possibilité d'un diagnostic présymptomatique chez un enfant mineur en raison du bénéfice potentiel de la mise en place d'une surveillance cardiaque précoce.

4.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Diagnostic prénatal

Sept des huit publications ont abordé cette question dont cinq recommandations professionnelles (6-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13). Aucune recommandation n'était gradée.

Les sept publications s'accordaient sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 dans ce cadre pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance (6-11, 13).

D'après quatre de ces publications (6, 10, 11, 13), les indications du diagnostic prénatal étaient l'existence :

- d'un parent atteint : nécessite que la mutation ait été préalablement identifiée et caractérisée au niveau moléculaire dans la famille. L'ANPGM précisait que le diagnostic prénatal pouvait être également proposé en cas d'allèle prémuté si celui-ci était transmis par le père (11) ;

- et/ou de signes d'appel échographique (dont réduction des mouvements fœtaux, polyhydramnios, anomalies de position) : nécessite une analyse conjointe de l'échantillon du fœtus et de ses parents.

Sept publications ont abordé les indications de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 dans le cadre du diagnostic prénatal :

- pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale), dès lors que la mutation a été préalablement identifiée et caractérisée au niveau moléculaire dans la famille (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale) ;

- et/ou de signes d'appel échographique (dont réduction des mouvements fœtaux, polyhydramnios, anomalies de position) (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Diagnostic pré-implantatoire

Quatre des huit publications ont abordé la question du diagnostic pré-implantatoire dont trois recommandations professionnelles (6-8) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13). Elles s'accordaient sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 dans ce cadre pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance (sans préciser si l'un des parents doit être porteur d'une prémutation ou d'une mutation complète), dès lors que la mutation a été identifiée préalablement chez un membre de la famille atteint (13). Aucune recommandation n'était gradée.

À noter que le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine fait état de 25 demandes de diagnostic pré-implantatoire de DM1 acceptées en 2019 en France (20).

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée (1).

Données de l'Agence de la Biomédecine (21)

En 2022, dans le cadre du diagnostic prénatal de DM1, 221 fœtus ont été étudiés (43 en raison d'un antécédent familial et 178 sur signe d'appel échographique) ; 23 étaient positifs (22 dans le cas d'un antécédent familial et un en cas de signe d'appel échographique).

Quatre publications ont abordé les indications de l'acte dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire (trois recommandations, une revue générale). Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM1 dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance, dès lors que la mutation a été identifiée préalablement chez un membre de la famille atteint.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

4.2.4. Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte de la DM1 ?

Huit des neuf publications retenues dont les six recommandations professionnelles (5-10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale de Bird *et al.* issue de la base de données *GeneReviews*® (13) ont abordé la question de l'utilité clinique de cette procédure diagnostique. Aucune recommandation n'était gradée.

4.2.4.1. Chez la personne symptomatique

Les six recommandations professionnelles (5-10) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) ont abordé la question de l'utilité clinique chez les personnes symptomatiques.

En termes de bénéfices pour le patient, la confirmation moléculaire de la maladie permet de :

- réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique, selon cinq recommandations et l'ANPGM (6-11) ;
- limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire ou l'électromyogramme qui peuvent par ailleurs s'avérer normaux en présence de DM1, selon quatre recommandations (5-7, 10) ;
- proposer au patient une prise en charge et un suivi précoces et adaptés selon deux recommandations (6, 7) ; celles-ci soulignent notamment l'importance du suivi cardiologique compte-tenu du risque de complications cardiaques graves de la maladie (6, 7). La *Myotonic Dystrophy Foundation* mentionne également la nécessité de prendre en compte le risque anesthésique pour le patient ;
- proposer au patient et à ses apparentés un conseil génétique selon cinq recommandations (6-10). Le consensus espagnol souligne la nécessité d'un conseil génétique approprié notamment dans le cas de femmes à risque en âge de procréer, en raison de la possibilité d'avoir des enfants atteints de formes congénitales de la maladie (6).

Les risques du diagnostic ne sont pas liés au prélèvement (prélèvement sanguin) mais à l'annonce du diagnostic d'une maladie grave, sans traitement curatif à ce jour selon une recommandation (6).

Les six recommandations ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez la personne symptomatique. La confirmation moléculaire de la maladie permet de :

- réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique (cinq recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ;
- limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire ou l'électromyogramme qui peuvent par ailleurs s'avérer normaux en présence de DM1 (quatre recommandations) ;
- proposer au patient une prise en charge et un suivi précoces et adaptés, notamment aux plans cardiologique et anesthésique (deux recommandations) ;
- proposer au patient et à ses apparentés un conseil génétique (cinq recommandations).

Les conséquences négatives possibles du test génétique sont liées à l'annonce du diagnostic d'une maladie grave, sans traitement curatif à ce jour (une recommandation).

4.2.4.2. Chez les apparentés asymptomatiques

Quatre publications (dont deux recommandations professionnelles (6, 7), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13)) ont mis en avant l'importance de ce diagnostic chez les personnes majeures apparentés asymptomatiques souhaitant connaître leur statut car la maladie entre dans le cadre des pathologies graves à révélation parfois tardive. Cela permettrait de proposer aux porteurs de l'allèle muté une prise en charge et une surveillance adaptée,

notamment cardiologique (6, 7, 11, 13) mais également de planifier sa vie de famille (7). Néanmoins, il est rappelé que la détermination du nombre de répétitions ne permet pas de définir avec précision l'âge de début, le type de symptômes, la sévérité et la progression de la maladie (13). Les risques associés à l'annonce du diagnostic chez les adultes n'étaient évoqués que par la *Myotonic Dystrophy Foundation* : risque psychologique et risque de subir un préjudice au travail⁹ (7).

Chez les apparentés mineurs, la balance bénéfice risque du diagnostic présymptomatique n'était pas appréciée de la même manière, selon les quatre publications ayant abordé cette question (6, 8, 11, 13) :

- l'ANPGM (11) et la *Myotonic Dystrophy Foundation* (8) précisait que le diagnostic présymptomatique pouvait être discuté chez un mineur en raison du bénéfice potentiel de la mise en place d'une surveillance cardiaque précoce et de la prévention des morts subites. L'ANPGM précisait que dans ce cas, l'enfant devait donner son consentement et sa prise en charge devait se faire dans le respect des modalités du diagnostic présymptomatique. L'accompagnement psychologique de l'enfant et de ses parents devait être intensifié (11) ;
- toutefois, deux publications considéraient inapproprié le diagnostic présymptomatique chez les mineurs ; les raisons avancées étaient l'absence de traitement curatif de la maladie, la négation de l'autonomie du mineur pour décider ce qu'il veut ou ne veut pas savoir, le risque de stigmatisation et de discrimination, le risque d'anxiété chez l'enfant et de surprotection de la part des parents (6, 13).

Il est rappelé que le nombre de répétitions CTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité.

Cinq publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez les apparentés asymptomatiques (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Quatre s'accordent sur l'intérêt de ce diagnostic chez les personnes majeures apparentées asymptomatiques afin de proposer aux porteurs de l'allèle muté une prise en charge et une surveillance adaptée, notamment cardiologique et afin de planifier sa vie de famille. D'après une recommandation, les risques associés à l'annonce du diagnostic incluaient notamment les risques psychologiques.

Chez les mineurs apparentés asymptomatiques, les bénéfices et risques du diagnostic ne sont pas appréciés de la même manière selon quatre publications : intérêt de pouvoir mettre en place une surveillance cardiaque pour deux publications, risque de stigmatisation et de discrimination, le risque d'anxiété chez l'enfant et de surprotection de la part des parents pour une maladie sans traitement curatif pour deux autres publications.

4.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal

Selon quatre des huit publications retenues (trois recommandations professionnelles (6, 9, 10) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11)), le diagnostic prénatal permet d'éviter la transmission de la DM1 à sa descendance mais aussi de diagnostiquer une forme congénitale précoce de DM1, particulièrement grave.

Il est rappelé que le nombre de répétitions CTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité.

⁹ Le préjudice au travail, évoqué dans cette publication internationale, ne correspond pas au contexte légal français.

Les risques du diagnostic prénatal ont été abordés dans le premier volet de ce projet (1). Outre les enjeux éthiques, un risque supplémentaire faible de fausses couches ($\leq 1\%$ des cas) est décrit après amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales.

Quatre publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM). Selon elles, la recherche de la mutation responsable de DM1 dans ce cadre permet d'éviter la transmission de la DM1 à sa descendance mais aussi de diagnostiquer une forme congénitale précoce de DM1, particulièrement grave.

Un risque supplémentaire faible de fausses couches ($\leq 1\%$ des cas) est décrit après amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales.

4.2.4.4. Dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire

Deux publications ont abordé cette question (une recommandation (6) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (13)). D'après le consensus espagnol, par rapport au diagnostic prénatal, le diagnostic pré-implantatoire aurait pour intérêts d'éviter un risque de fausse couche lié au prélèvement nécessaire au diagnostic prénatal, dans le contexte d'une maladie où la fertilité est diminuée et qui est déjà associée à un risque élevé de fausse couche. Il permettrait également d'éviter dans une certaine mesure les problèmes éthiques qu'une interruption de grossesse peut poser à certaines personnes. Les inconvénients sont la nécessité d'une procédure lourde de procréation médicalement assistée pour la femme ; par ailleurs, il peut, dans de rares cas, être nécessaire de proposer au couple de confirmer que l'embryon n'est pas porteur de la mutation sur un prélèvement de villosités chorales, de sorte que le risque de fausse couche associé à cette procédure est le même que celui associé au diagnostic prénatal (6).

Les risques de ces procédures ont été abordés dans le premier volet de ce projet (1). Ces procédures sont lourdes et sont associées notamment à un faible taux de grossesse avec naissance vivante de 20 à 30 % par procédure.

D'après la revue *GeneReviews*®, la maladie n'aurait pas d'impact sur l'efficacité de la FIV (taux de naissances vivantes par cycle 18,6 %) (13).

Deux publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire (une recommandation, une revue générale). Selon la recommandation, la recherche de la mutation responsable de DM1 dans ce cadre permet d'éviter la transmission de la DM1 à sa descendance, un risque de fausse couche supplémentaire lié à l'amniocentèse ou au prélèvement de villosités chorales, dans le contexte d'une maladie où la fertilité est diminuée et qui est déjà associée à un risque élevé de fausse couche et, dans une certaine mesure, les problèmes éthiques d'une interruption de grossesse.

Les inconvénients sont liés à la nécessité d'une procédure lourde de procréation médicalement assistée pour la femme. Selon la revue générale, la DM1 n'aurait pas d'impact sur l'efficacité de la FIV.

4.3. Position des experts consultés à titre individuel

4.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation

Position des experts du groupe de travail

Les experts du groupe de travail sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- anomalie génétique responsable de DM1 : les experts du groupe confirment que la mutation par expansion CTG dans le gène DMPK est la seule mutation identifiée comme responsable de la DM1 ; cette mutation n'est pas retrouvée dans d'autres pathologies ;
- définition des allèles normaux/prémutés/mutés : les experts s'accordent sur la définition d'un allèle muté si ≥ 50 répétitions CTG ; les données de la littérature sont discordantes concernant la définition d'un allèle normal : d'après la base gnomAD (https://gnomad.broadinstitute.org/short-tandem-repeat/DMPK?dataset=gnomad_r3), en population générale, la fréquence de génomes contenant 35 à 37 CTG au niveau de DMPK est de 1/4 000 environ vs 1/12 000 pour 38 répétitions. Par ailleurs, les expansions de taille au cours de la méiose sont exceptionnelles pour des allèles < 38 CTG ;
- instabilité mitotique : elle existe et peut conduire à un mosaïcisme somatique dans le sang (différentes tailles d'allèles dans le sang dans l'intervalle des mutations pathogènes) mais qui ne risque pas dans l'interprétation des résultats de faire passer d'une catégorie à une autre ;
- instabilité méiotique : les experts s'accordent sur une possible expansion de la mutation durant la méiose pouvant conduire à des formes plus sévères et à un âge de début plus précoce dans les générations successives (phénomène d'anticipation). Néanmoins, le degré d'expansion n'est pas aujourd'hui quantifié ; il semble que la présence d'interruptions soit associée à une plus grande stabilité de l'expansion durant la méiose ;
- association nombre de répétitions et âge de début/sévérité de la maladie : un nombre de répétitions > 150 CTG serait associé aux formes les plus sévères (notamment les formes congénitales) (9). Néanmoins, la taille de l'expansion ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue ou la sévérité de la maladie. Dans le domaine de la recherche, le niveau de méthylation au niveau du gène DMPK serait associé à la sévérité de la maladie et notamment à la survenue de formes congénitales (22). Des données complémentaires sur cette question sont nécessaires.

À l'issue des discussions, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

- le nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène DMPK est décrit dans le tableau 3 ; l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de DM1 chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée figure dans le tableau 4 ;
- en général, plus le nombre de répétitions CTG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et progresse rapidement. Néanmoins, le nombre de répétitions CTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité chez une personne. Toutefois, chez le fœtus, en deçà de 150 CTG, il n'y a pas, en général (bien que des cas de DM1 congénitale chez des fœtus avec un plus faible nombre de CTG aient été décrits), de risque de maladie congénitale ;

- s'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant. La présence d'un allèle prémuté ou muté entraîne la possibilité de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance (répétition instable) lors de la méiose et de causer la DM1 chez les descendants, ce qui indique un conseil génétique ;
- dans l'interprétation des résultats, il est rappelé l'importance de :
 - confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux ;
 - prendre en compte l'incertitude de mesure ;
 - prendre en compte la variabilité individuelle des manifestations cliniques.

Tableau 3 : DM1 - Nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène DMPK

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques		
		Allèle normal stable	Allèle prémuté instable	Allèle muté
DM1	DMPK	≤ 35	36-50	> 50

Tableau 4 : DM1 - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène DMPK chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une personne symptomatique	Interprétation du résultat chez une personne asymptomatique apparentée	Indication du conseil génétique
Deux allèles de taille normale (allèles stables) ¹⁰	Non compatible avec un diagnostic de DM1	Pas de risque de développer des symptômes de DM1	Non
Un allèle prémuté (instable) et un allèle normal (stable)	Non compatible avec un diagnostic de DM1	Pas de risque de développer des symptômes de DM1	Oui
Au moins un allèle muté	Diagnostic de DM1 confirmé	Risque de développer des symptômes de DM1	Oui

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Ceux-ci s'appuient sur les définitions de l'EMQN (9) (allèle normal ≤ 35, prémuté 36-50, muté ≥ 51). Néanmoins, ils rappellent l'importance de prendre en compte l'incertitude de mesure dans l'interprétation des résultats.

Ils rappellent également que la taille de l'expansion ne permet pas de prédire de manière fiable l'âge de survenue de la maladie et sa sévérité. En particulier, il n'est pas possible de définir un nombre de répétitions prédictif d'une atteinte congénitale ou infantile.

4.3.2. Indications de l'acte

Position des experts du groupe de travail

Diagnostic post-natal

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature concernant les indications de la recherche de la mutation chez le sujet symptomatique.

¹⁰ 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.

- Même si l'ENMG est fréquemment réalisé, ils se sont accordés sur le fait que l'absence de résultat de biopsie musculaire ou d'ENMG ne contre-indiquait pas la réalisation du test génétique chez les patients symptomatiques :
 - ils ont rappelé que la biopsie musculaire pouvait être négative, de même que l'électroneuromyogramme (ENMG) dans les formes purement cardiaques ;
 - ils ont également souligné le fait que chez l'enfant, on n'observait pas tout de suite d'anomalies à l'ENMG et que les troubles scolaires, cognitifs pouvaient être au premier plan.
- Les experts s'accordent sur le fait que l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test génétique chez les personnes symptomatiques, compte tenu de la possibilité d'un allèle prémuté chez les ascendants, de la variabilité phénotypique ou de phénomènes de censure (adoption non divulguée, erreur sur l'attribution de la paternité, parents décédés).

Concernant la recherche de la mutation chez les patients asymptomatiques :

- les experts s'accordent sur l'indication chez le majeur apparenté (appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée), compte tenu de la nécessité de mise en place d'une surveillance cardiaque ;
- en revanche, chez le mineur asymptomatique à risque, appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée :
 - la balance bénéfices (mise en place d'une surveillance cardiaque pour détecter et prendre en charge précocement les anomalies cardiaques et le risque de mort subite) / risques (négaration de l'autonomie de l'enfant, stigmatisation, anxiété) était appréciée différemment selon les experts. Pour un expert, le test génétique chez un mineur peut se justifier si la surveillance cardiaque nécessite des examens invasifs pour détecter des troubles de conduction ou autres anomalies cardiaques. Dans le cas contraire, la balance bénéfice/risque est discutable. Il est rappelé que selon la réglementation en vigueur, chez le mineur, seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale et le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP) ;
 - les experts du groupe de travail ont estimé que l'avis d'experts plus spécialisés dans la DM1 était à recueillir pour compléter l'information sur cette question, notamment concernant les atteintes cardiaques chez les adultes/enfants, symptomatiques/asymptomatiques apparentés. À la suite de des entretiens avec ces experts (voir comptes-rendus en annexe 5), le groupe de travail a rediscuté des indications et les experts se sont accordés sur les éléments suivants :
 - le test génétique n'est pas nécessaire pour mettre en place une surveillance cardiaque ; néanmoins, un test génétique négatif permet d'éviter une surveillance cardiaque qui peut s'avérer contraignante chez un enfant ;
 - l'importance que les enfants asymptomatiques à risque soient examinés par des professionnels spécialisés dans la prise en charge des personnes atteintes des dystrophies myotoniques (en centre de référence ou de compétence) afin de détecter des signes prodromiques qui pourraient nécessiter une orientation (y compris scolaire ou professionnelle) et une prise en charge adaptée ;
 - le rappel que chez une personne asymptomatique à risque, la prescription du test génétique doit être réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences

cliniques et génétiques, dotée d'un protocole de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine (art. R1131-5 du CSP).

À l'issue de la discussion, les experts se sont mis d'accord sur la proposition suivante : la recherche de la mutation responsable de la DM1 peut être proposée :

- à des patients présentant des signes cliniques évocateurs chez l'adulte comme chez l'enfant pour confirmer ou exclure le diagnostic de DM1. La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas. L'absence de résultat de la biopsie musculaire ne contre-indique pas le test génétique. Les principaux signes cliniques évocateurs sont :

- chez l'adulte : faiblesse musculaire distale, myotonie, trouble du rythme cardiaque, cataracte précoce, troubles neuro-psychologiques, récupération prolongée ou arrêt respiratoire après une anesthésie, et/ou autre trouble (endocrinien, digestif, respiratoire, somnolence diurne, taux élevé d'enzymes hépatiques, lithiases biliaires à un jeune âge, etc.) ;

- chez l'enfant/l'adolescent : faiblesse musculaire, retard de développement psycho-moteur, troubles cognitifs, difficultés scolaires, troubles de l'apprentissage, troubles du comportement, troubles du rythme cardiaque, autres (somnolence diurne excessive, problèmes gastro-intestinaux, scoliose, récupération prolongée ou d'un arrêt respiratoire après une anesthésie) ;

- chez le nouveau-né (DM1 congénitale) : hypotonie, détresse respiratoire, troubles succion, de déglutition, pieds bots, rétractions tendineuses ;

- chez le fœtus : réduction des mouvements fœtaux, pieds bots, excès de liquide amniotique ;

- à des personnes majeures, asymptomatiques 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 DM1. Chez les mineurs asymptomatiques à risque, en général après l'âge de 10 ans, le test génétique est à discuter au cas par cas avec les parents et l'enfant au sein d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies.

Diagnostic prénatal (DPN) /pré-implantatoire (DPI)

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature. Ils s'accordent sur l'indication du DPN en cas d'allèle prémuté chez l'un des deux parents compte-tenu du risque d'expansion de la mutation lors de la méiose. En revanche, un allèle prémuté chez l'un des parents ne suffit pas à indiquer un DPI compte-tenu de la lourdeur et des risques liés à la procédure de DPI, au risque non quantifiable d'expansion et à l'impossibilité de mesurer précisément la taille de l'expansion avec les techniques mises en œuvre dans le DPI¹¹ ; il n'y a pas en général de diagnostic d'exclusion.

À l'issue de la discussion, les experts se sont mis d'accord sur la proposition suivante : la recherche de la mutation responsable de la DM1 peut être proposée :

- dans le cadre du DPN :

¹¹ Après la réunion du groupe de travail, un des experts sollicités a souligné que le diagnostic pré-implantatoire pourrait néanmoins très rarement se discuter en cas de prémutation chez un des parents, par exemple pour des couples qui auraient eu précédemment un enfant atteint de DM1, compte tenu du risque faible, mais non nul, d'expansion d'un allèle prémuté jusqu'à un allèle muté au cours de la méiose (17).

- si un allèle muté ou prémuté a été identifié chez l'un des deux parents ;
- en cas de signes d'appel échographiques (dont réduction des mouvements fœtaux, excès de liquide amniotique, pieds bots) ;
- dans le cadre du DPI si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du DPN ou DPI en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Les atteintes cardiaques des patients atteints de DM1 concernent l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant, des arythmies atriales voire des tachyarythmies ventriculaires ont été observées principalement après l'âge de 10 ans. Bien que peu fréquentes, des atteintes cardiaques sévères peuvent être observées chez l'enfant conduisant à des syncopes à l'effort (lors d'activité sportive), voire à des arrêts cardiaques, et peuvent indiquer la pause d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque.

Les atteintes cardiaques peuvent être dissociées et constituer le premier signe d'entrée dans la maladie, y compris chez l'enfant. On ne dispose pas de données précises sur la fréquence de ces atteintes cardiaques sévères chez l'enfant asymptomatique, ni sur le profil à l'électromyogramme de ces enfants.

La surveillance chez l'adulte comme chez l'enfant, symptomatique ou asymptomatique, s'appuie sur la réalisation d'un ECG 12 dérivations tous les ans / 2 ans. Les études électrophysiologiques (invasives) ne sont indiquées qu'en présence d'anomalies à l'ECG évoquant des troubles de conduction. Chez les enfants, la surveillance est mise en place à partir de l'âge de 10 ans.

La recherche de la mutation responsable de la DM1 chez les mineurs asymptomatiques n'est pas consensuelle : deux écoles co-existent en France et à l'international : soit réalisation d'un test génétique précoce vers 10-12 ans et surveillance ultérieure si présence de la mutation, soit surveillance cardiaque à partir de 10 ans et test génétique chez le jeune vers 16-18 ans. Néanmoins, les experts soulignent que le caractère « asymptomatique » est parfois discutable/erroné.

4.3.3. Utilité clinique de l'acte

Position des experts du groupe de travail

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Dans le cadre du diagnostic post-natal

Ils se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

- la DM1 est une maladie grave, invalidante et, même si plusieurs essais cliniques sont en cours actuellement, sans traitement efficace 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 diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique. Un diagnostic rapide est particulièrement utile chez le nouveau-né en réanimation néonatale avec détresse respiratoire afin de discuter de la prise en charge ;
 - limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire qui peuvent par ailleurs s'avérer normaux en présence de DM1 ;

- 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, au plan médical (incluant la détection, le traitement pharmacologique / rééducatif et le suivi des manifestations cliniques et complications de la maladie, notamment cardiaques (lesquelles peuvent amener à la pose d'un stimulateurs cardiaque ou d'un défibrillateur implantable), respiratoires, métaboliques ou ophtalmologiques), médico-social et psychologique ;

- proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
- proposer le soutien des associations de patients.

- Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la DM1. Néanmoins, la détection de la mutation par expansion de nucléotides chez une personne 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 grave et invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, 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.

Dans le cadre du diagnostic prénatal/pré-implantatoire

La détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM1 dans ce cadre peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave, invalidante et sans traitement permettant de guérir de la maladie.

La recherche de la mutation responsable de DM1 dans le cadre du DPN permet également de diagnostiquer une forme congénitale précoce de DM1, particulièrement grave.

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 DPN, fécondation *in vitro* avec un taux de 20 à 30 % de grossesses avec naissance vivante pour le DPI. Ils sont également liés aux limites techniques de ces examens de génétique.

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Elle a été présentée ci-dessus dans le chapitre 4.3.2.

5. La dystrophie myotonique de type 2 (PROMM ou *proximal myotonic myopathy*)

5.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre s'appuie sur une revue non systématique de la littérature incluant neuf publications (5, 9, 14, 15, 19, 23-25).

5.1.1. Présentation clinique

La DM2 (ou myopathie myotonique proximale [PROMM] ou syndrome de Ricker), comme la DM1, est une maladie génétique héréditaire qui se caractérise par une faiblesse musculaire, une myotonie et une atteinte multisystémique (notamment une cataracte précoce) (5, 9, 19, 23, 24).

Néanmoins, par rapport à la DM1, la DM2 :

- est moins fréquente mais sa prévalence est variable selon les populations (9, 25). Dans une revue systématique récente (voir chapitre 4.1.1 et annexe 4), la prévalence brute de DM2 était estimée globalement à 2,29/100 000 (IC95 % 0,17 à 6,53) (cinq études) ; la prévalence la plus élevée était observée en Serbie et la plus faible en Océanie. Pour expliquer en partie la faible prévalence de DM2, les auteurs de la méta-analyse mentionnaient le début tardif des symptômes, leur caractère atypique, les difficultés du diagnostic génétique (12) ;
- se manifeste plus tardivement : aucun cas congénital ou infantile n'a été décrit (19, 23-25) ;
- se caractérise par :
 - une faiblesse musculaire principalement axiale et proximale (5, 9, 24, 25) et moins prononcée que dans la DM1 (5, 19, 25) ; la myotonie (clinique ou à l'électroneuromyogramme [ENMG]) est inconstante (9, 24, 25) ;
 - des troubles cognitifs généralement légers ou absents (23, 24) ;
- présente des manifestations cardiaques similaires à celles des patients atteints de DM1, mais leur prévalence est plus faible et leur âge d'apparition plus tardif ; le risque de mort subite est plus faible. La prise en charge est la même que pour la DM1 (14, 15) ;
- présente une évolution clinique généralement plus favorable que celle de la DM1 (19, 23, 24), mais des formes sévères avec de graves complications cardiaques ont été décrites (23, 24).

La DM2 se manifeste généralement entre la troisième et la quatrième décennie de leur vie (9, 19, 24, 25). Il peut s'agir de symptômes musculaires (faiblesse musculaire, myalgie +/- myotonie/raideur) ou extramusculaires comme une cataracte (sous-capsulaire postérieure). Avec la progression de la maladie, d'autres organes sont atteints et peuvent être observés des troubles cardiaques (cardiomyopathie, troubles de conduction, arythmies avec de risque de mort subite, rarement association à un syndrome de Brugada ; les troubles de conduction sont progressifs et, bien qu'initialement asymptomatiques, augmentent le risque d'arythmies symptomatiques), une résistance à l'insuline / un diabète, un dysfonctionnement thyroïdien, des troubles gastro-intestinaux, des troubles cognitifs légers, une fatigue et une somnolence diurne, une atteinte auditive, une atteinte respiratoire chez certains patients du fait de la faiblesse musculaire, une hypogammaglobulinémie (19, 25).

Le type et la gravité des symptômes varient considérablement d'un patient à l'autre, et même au sein d'une même famille, ce qui complexifie la démarche diagnostique (19, 24). L'aggravation des symptômes musculaires et des complications multi-systémiques en fonction de l'âge a été observée (19).

Outre la DM1, le diagnostic différentiel de la DM2 inclut notamment (25) :

- les autres myopathies héréditaires (par exemple desminopathie, GNE myopathie, etc.) ;
- les autres myopathies non dystrophiques (par exemple paralysies périodiques) ;
- les autres maladies neuromusculaires rares.

Comme la DM1, la DM2, est une maladie génétique héréditaire qui se caractérise par une faiblesse musculaire, une myotonie et une atteinte multisystémique. Néanmoins, la DM2 est moins fréquente que la DM1, elle se manifeste plus tardivement (vers 30-40 ans, pas de forme congénitale ou infantile) et a, en général, une évolution clinique plus favorable que celle de la DM1.

Elle associe une faiblesse musculaire principalement axiale et proximale et moins prononcée que dans la DM1, une myotonie inconstante, des troubles cognitifs généralement légers ou absents. Des troubles cardiaques (cardiomyopathie, troubles de conduction, arythmies) avec de risque de mort subite peuvent être observés.

Comme la DM1, le type et la gravité des symptômes varient considérablement d'un patient à l'autre, et même au sein d'une même famille.

5.1.2. Anomalie génétique

La DM2 est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de tétranucléotides CCTG dans l'intron 1 du gène CNBP (anciennement ZNF9), situé sur le chromosome 3 (3q21.3) (5, 9, 19, 24, 25)(tableau 5). L'expansion tétranucléotidique CCTG qui est la cause de la DM2 est située au sein d'un complexe de répétitions (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n (9, 24, 25).

Chez les patients atteints de DM2, les expansions sont généralement de grande taille, ce qui complexifie le diagnostic moléculaire (9, 24) : le nombre de répétitions CCTG peut varier de 75 (9, 24) jusqu'à 11 000 (moyenne 5 000) (9, 25), généralement sans interruption (25).

Les mutations par expansion tétranucléotidique CCTG sont retrouvées chez tous les patients atteints de DM2 (25) ; elles ne sont pas retrouvées dans d'autres pathologies (25).

La pénétrance est élevée (près de 100 %) lorsque toutes les manifestations de la maladie, même les plus légères, sont recherchées. Toutefois, les cas bénins (par exemple les personnes ne présentant qu'une cataracte) peuvent passer inaperçus (25).

Les expansions de CCTG présentent une importante instabilité mitotique (19, 24). Le nombre de répétitions varie dans les différents tissus d'un sujet et au sein d'un même tissu (y compris dans le sang périphérique) (19, 25) ; plus de 25 % des personnes affectées auraient au moins deux tailles d'expansion CCTG détectables dans le sang périphérique (25).

Le nombre de répétitions a également tendance à augmenter avec l'âge (19, 25).

Lors de la transmission germinale, la longueur de séquence (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n diminue parfois de manière importante, quel que soit le sexe du parent transmetteur (25). Contrairement à la DM1, un phénomène d'anticipation n'est pas observé dans la DM2 (25) ou reste discuté (24) ; les changements intergénérationnels du nombre de répétitions n'aggravent pas la maladie (25).

Tableau 5 : Anomalie génétique associée à la DM2

Mala- die	Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Pénétrance	Instabilité mito- tique	Anticipation
DM2	CNBP	3q21.3	CCTG	Complète	Oui	Non

Données de l'Agence de la Biomédecine (18)

En 2021, 532 analyses post-natales du gène CNBP ont été réalisées (48 étaient positives) ; 701 examens génétiques post-nataux dans le cadre de la DM2 (ORPHA606) ont été déclarés par les laboratoires.

La DM2 est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de tétranucléotides CCTG dans l'intron 1 du gène CNBP ; la mutation est retrouvée chez tous les patients atteints de DM2 mais pas dans d'autres pathologies.

Chez les patients atteints de DM2, les expansions sont généralement de grande taille (5 000 répétitions en moyenne), ce qui complexifie le diagnostic moléculaire.

La pénétrance est élevée (près de 100 %).

Une importante instabilité mitotique est décrite y compris dans le sang (plus de 25 % des personnes affectées auraient au moins deux tailles d'expansion CCTG détectables dans le sang périphérique).

Le nombre de répétitions a tendance à augmenter avec l'âge. Mais les changements inter-générationnels du nombre de répétitions n'aggravent pas la maladie.

5.1.3. Prise en charge des patients atteints de DM2

Il n'y a pas à ce jour de traitement curatif de la maladie (23, 25).

La prise en charge des patients atteints repose sur (19, 23, 25) :

- une surveillance et une prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel qui reposent sur :
 - la rééducation (kinésithérapie, aides à la déambulation, etc.) (23, 25) ;
 - les traitements médicamenteux, notamment de la myalgie, mais aussi de la myotonie (19, 23, 25) ;
- une activité physique régulière et adaptée (23, 25) ;
- la prévention, le repérage et le traitement des complications extra-neurologiques, notamment (23, 25) :
 - cardiaques (suivi cardiologique, mise en place de pacemakers ou de défibrillateurs implantables, etc.) (19, 23, 25) ;
 - ophtalmologiques (traitement de la cataracte ou autre atteinte ophtalmologique) (23) ;
 - métaboliques (résistance à l'insuline / diabète, dyslipidémie) et autres complications endocriniennes (hypothyroïdie, carence en vitamine D qui peuvent aggraver les troubles musculaires, hypogonadisme etc.) (19, 23, 25) ;
 - autres (neuropsychiatriques, respiratoires, fatigue, somnolence, troubles gastro-intestinaux, etc.) (19) ;
 - des précautions lors de la grossesse (19) ;

- des précautions lors de l'anesthésie : le risque anesthésique n'est pas accru, selon l'*European Neuromuscular Centre* (23) ; selon la *Myotonic Dystrophy Foundation*, le risque anesthésique en cas de DM2 semble moindre que pour la DM1 mais il doit être pris en compte (19) ;
- un soutien psychologique ;
- un conseil génétique pour le patient et sa famille ;
- un accompagnement médico-social.

Actuellement, aucun traitement permettant de guérir de la maladie n'est disponible. Néanmoins, le suivi et la prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel, le repérage et le traitement des complications extra-neurologiques (notamment cardiaques, respiratoires, métaboliques, ophtalmologiques), le soutien psychologique et des associations de patients et la mise en place d'un cadre médicosocial approprié visent à préserver le plus longtemps possible les capacités fonctionnelles, l'autonomie du patient et sa qualité de vie.

5.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la DM2 ?

5.2.1. Publications retenues – Qualité méthodologique

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical de l'acte sept publications (voir figure 2) :

- quatre recommandations professionnelles (voir modalités d'élaboration en annexe 3) :
 - une RBP de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) concernant le diagnostic moléculaire de la maladie (2011) (5) ;
 - trois consensus d'experts de :
 - la *Myotonic Dystrophy Foundation* (2019) (19) ;
 - l'*European Molecular Genetic Quality Network* (EMQN) (2012) (9) ;
 - l'*European Neuromuscular Centre* (2011) (23) ;
- une revue systématique concernant la prévalence des dystrophies myotoniques (12) (voir modalités d'élaboration et principaux résultats en annexe 4) ;
- un arbre décisionnel de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2009 (24) ;
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® (25).

Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié concernant cette question.

Toutes les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso* ont été retenues.

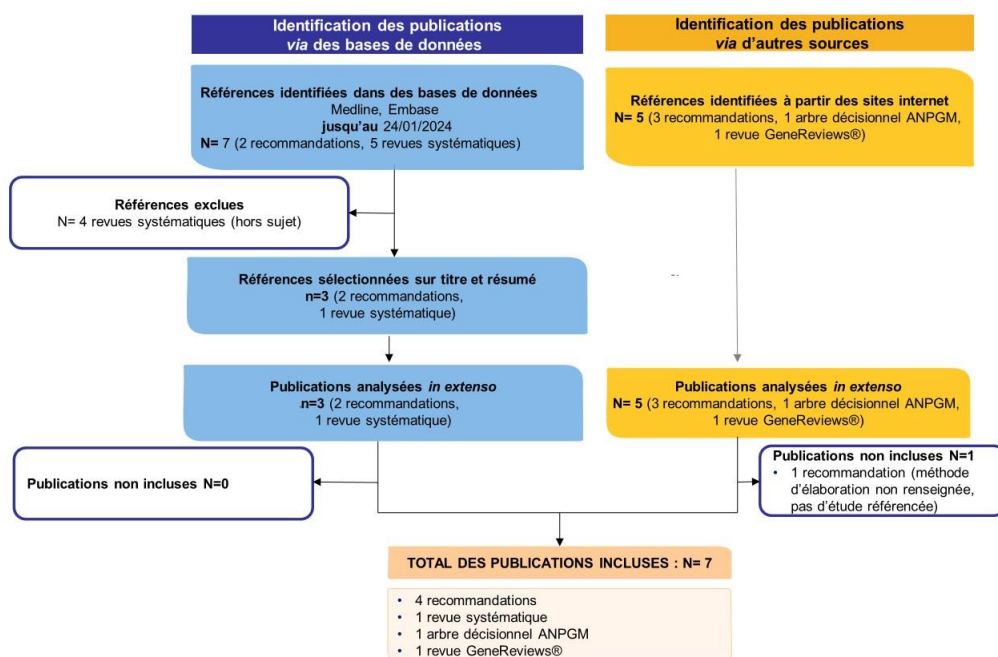


Figure 2 : Dystrophie myotonique de type 2 - Sélection des documents - diagramme de flux

La qualité des recommandations professionnelles incluses dans cette évaluation appréciée à l'aide de la grille AGREE-2 (voir annexe 3) a montré que :

- la RBP de l'*European Federation of Neurological Societies* (5) remplissait partiellement les critères de la grille Agree II. En particulier, la stratégie de recherche documentaire était incomplètement décrite ainsi que le processus de sélection de la littérature, la composition des groupes d'experts n'était pas renseignée et il ne semblait pas y avoir eu de relecture externe avant publication. Les auteurs des recommandations ont déclaré ne pas avoir de lien d'intérêt ;
- les trois autres recommandations n'étaient pas gradées et s'apparentaient à des consensus obtenus au sein de groupes d'experts dont la composition qualitative n'était pas disponible (9, 19, 23) ; deux mentionnaient une revue systématique de la littérature mais la stratégie de recherche documentaire et le processus de sélection des études n'étaient pas décrits (19, 23) ; aucun de ces consensus ne mentionnait une relecture externe ; les liens d'intérêt étaient renseignés que dans le consensus de la *Myotonic Dystrophy Foundation* (19). Au total, ces trois consensus d'experts étaient de qualité méthodologique assez faible, notamment par absence/manque de précision sur leur méthode d'élaboration.

La qualité de la revue systématique (12), appréciée à l'aide de la grille AMSTAR-2 (voir annexe 4), était jugée très faible selon ces critères (voir chapitre 4.2.1).

La méthode d'élaboration de l'arbre décisionnel de l'ANPGM n'étant pas renseignée, sa qualité méthodologique n'est pas évaluable (24).

La qualité méthodologique des recommandations retenues et de la revue systématique était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique. À noter que trois des quatre recommandations retenues dataient de plus de 5 ans.

5.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?

Quatre des sept publications retenues ont abordé cette question dont deux recommandations professionnelles (9, 19), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (25) ; aucune recommandation n'était gradée.

5.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de DM2 ou son risque de survenue

Les quatre publications s'accordent sur un nombre de répétitions CCTG ≥ 75 pour un allèle muté. En revanche, la définition d'un allèle normal est variable, prenant en compte ou non les interruptions pour trois publications (9, 19, 25), non défini dans l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) (tableau 6). D'après la revue *GeneReviews*®, les allèles comportant 30 à 54 répétitions correspondent à des prémutations (25) ; leur signification est incertaine pour la *Myotonic Dystrophy Foundation* (19) et l'EMQN (9).

Tableau 6 : Définition allèle normal, muté selon les publications analysées

1 ^{er} auteur, année, pays	Nombre de répétitions CCTG			
	Allèle normal	Prémutation	Allèle de signification incertaine	Allèle muté
GeneReviews®, 2020 (25)	≤ 30 sans interruption ≤ 26 avec interruptions	30-54	27-29 55-74	≥ 75
Myotonic Dystrophy Foundation, 2019, international (19)	≤ 28	-	29-74	≥ 75
European molecular genetics quality network, 2012, Europe (9)	≤ 26	-	27-74	≥ 75
ANPGM, 2009, France (24)	-	-	-	≥ 75

Les quatre publications ont précisé la relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie chez des sujets symptomatiques :

- la présence de deux allèles de taille normale et différente (en PCR fluorescente) permet d'exclure le diagnostic de DM2 (9, 19, 24, 25) ;
- la présence d'un allèle muté confirme le diagnostic de la maladie (9, 19, 24, 25). L'ANPGM précise que la confirmation du diagnostic doit être posée sur au moins deux techniques (voir chapitre sur les conditions de réalisation) (24).

Seule l'ANPGM a abordé la question de la relation entre le génotype et le risque de survenue de la maladie chez une personne asymptomatique ; d'après ce consensus, la présence de deux allèles de taille normale et différente, sur deux prélèvements indépendants, chez une personne présentant peu ou pas de symptômes évocateurs de DM2, exclut un risque de développer la maladie (24).

Quatre publications ont abordé la relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie/son risque de survenue (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Les quatre publications s'accordent sur la définition d'un allèle muté : ≥ 75 répétitions CCTG ; en revanche, la définition d'un allèle normal est variable, prenant en compte ou non les interruptions (trois publications).

Chez une personne symptomatique, les quatre publications s'accordent sur le fait que :

- la présence de deux allèles de taille normale et différente (en PCR fluorescente) permet d'exclure le diagnostic de DM2 ;
- la présence d'un allèle muté confirme le diagnostic de DM2.

Chez une personne asymptomatique, la présence de deux allèles de taille normale et différente, sur deux prélèvements indépendants, exclut un risque de développer la DM2 (une publication).

5.2.2.2. Relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité

Les quatre publications ont précisé qu'il n'existait pas une association entre la taille de l'expansion CCTG, l'âge de survenue des symptômes (9, 25) et leur sévérité (19, 24, 25), notamment du fait de la grande variabilité individuelle des manifestations cliniques et de l'instabilité mitotique marquée de la répétition CCTG (19).

En revanche, il existe une relation entre l'âge de la personne atteinte de DM2 et la taille de l'expansion CCTG au moment où celle-ci est mesurée, ce qui indique que la taille de l'expansion CCTG augmente avec l'âge (19, 25).

Quatre publications ont abordé la relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes/la sévérité (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale) et s'accordent sur l'absence d'association entre la taille de l'expansion CCTG, l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité. En revanche, la taille de l'expansion CCTG augmente avec l'âge (une recommandation, une revue générale).

5.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Seule la revue générale issue de *GeneReviews*® a abordé ce point (25). S'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante :

- présence d'un allèle muté : les patients étant le plus souvent hétérozygotes pour l'allèle muté, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant ;
- présence de deux allèles normaux de taille différente : pas de risque de transmettre la maladie à la descendance ;
- présence d'un ou deux allèles comportant entre 26 et 75 répétitions CCTG : risque de transmission de la maladie non renseigné dans la publication. Il est rappelé que l'expansion CCTG a tendance à se contracter lorsqu'elle est transmise à la génération suivante (25).

Seule une revue générale a abordé la relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie et mentionne qu'un parent présentant un allèle muté (≥ 75 répétitions CCTG), a, pour rappel, 50 % de risque de transmettre la maladie à sa descendance. La présence de deux allèles normaux n'entraîne pas de risque de transmettre la maladie à la descendance. Il est rappelé que l'expansion CCTG a tendance à se contracter lorsqu'elle est transmise à la génération suivante.

5.2.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?

Cinq des sept publications retenues ont abordé cette question dont trois recommandations professionnelles (5, 19, 23), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (25). Seules les recommandations de l'EFNS étaient gradées (5).

5.2.3.1. Chez les personnes présentant des symptômes de DM2

Les cinq publications s'accordent sur l'indication de recherche de la mutation responsable pour confirmer/exclure le diagnostic de DM2 face à des signes cliniques évocateurs chez l'adulte (5, 19, 23-25).

Selon l'ANPGM (24), les principaux signes d'appel de la DM2 sont la survenue chez un adulte de signes :

- communs à la DM1 et à la DM2 : faiblesse musculaire, myotonie, trouble cardiaque, troubles cognitifs frontaux (fonctions exécutives, attention, concentration), cataracte spécifique ou autre trouble systémique (diabète, atteinte de l'appareil digestif, respiratoire, etc...) ;
- plus spécifiques de DM2 : localisation proximale de la faiblesse musculaire, douleurs musculaires, hypertrophie des mollets, biopsie musculaire évocatrice (atrophie des fibres de type 2, siège de fréquents amas nucléaires).

Selon la *Myotonic Dystrophy Foundation*, le diagnostic de DM2 doit être suspecté et la mutation responsable recherchée chez tout patient présentant deux des symptômes suivants (19) :

- douleurs myalgiques persistantes, en particulier en cas d'antécédents familiaux de myalgie ;
- faiblesse des muscles fléchisseurs de la hanche et du cou ;
- myotonie clinique perçue, myotonie provoquée par la percussion du trapèze à l'examen clinique, myotonie ou augmentation de l'activité à l'insertion de l'aiguille à l'ENMG ;
- cataracte présénile, en particulier de type polychromatique ;
- bloc cardiaque de premier degré ou arythmie cardiaque.

D'autres éléments cliniques/biologiques constituent des arguments supplémentaires : un syndrome du côlon irritable, des enzymes hépatiques élevées, des lithiases biliaires à un jeune âge, une augmentation de l'amplitude moyenne du potentiel d'unité motrice dans le *rectus femoris* à l'ENMG, des anomalies biologiques (augmentation des gamma GT, diminution du taux d'IgM et d'IgG, CK légèrement élevée, cholestérol élevé), un hypogonadisme hypogonadotrophique, une somnolence diurne excessive et/ou une fatigue, des réflexes vifs.

Enfin, d'après l'*European Neuromuscular Centre*, compte tenu de la variabilité de la présentation clinique, aucun des éléments suivants (faiblesse musculaire, myotonie, cataracte, CPK augmentées ou antécédents familiaux établis) n'est absolument indispensable pour proposer une recherche de la mutation responsable de la DM2. Cette recherche peut être proposée devant l'apparition tardive ou très tardive d'une légère faiblesse musculaire proximale et d'une raideur avec ou sans résultats myotoniques à l'ENMG, d'une myalgie importante entre 30 et 50 ans ou de résultats typiques de DM2 sur la biopsie musculaire ou même de symptômes inhabituels comme des crampes, des douleurs radiculopathiques ou thoraciques, une faiblesse musculaire fluctuante, etc. (23).

Deux recommandations précisait que le résultat d'une biopsie musculaire n'était pas indispensable avant de réaliser le diagnostic moléculaire de DM2, notamment dans les cas typiques avec antécédents familiaux (5, 19) (recommandation gradée B¹² par l'EFNS (5)).

Deux publications rappelaient que l'absence apparente de symptômes chez les ascendants ne contre-indiquait pas la détection de la mutation responsable de DM2 face à une forte suspicion clinique (23, 25), compte tenu de la variabilité des manifestations cliniques, de possibles symptômes légers passés inaperçus et du décès prématuré du parent avant l'apparition des symptômes (25).

En ce qui concerne la place dans la stratégie du diagnostic moléculaire, la recherche de la mutation responsable de la DM2 est indiquée :

- en 1^{ère} intention face à un contexte clinique typique (5, 19) ;
- en 2^{ème} intention après recherche et exclusion de la mutation responsable de la DM1 pour l'ANPGM et l'EFNS. Pour l'EFNS, la recherche préalable de la mutation de DM1 n'est indiquée qu'en l'absence de contexte clinique typique de DM2 (recommandation non gradée) (5).

Cinq publications ont abordé les indications de l'acte chez les personnes symptomatiques (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Toutes s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM2 pour confirmer/exclure le diagnostic de DM2 face à des signes cliniques évocateurs chez l'adulte.

Les principaux signes cliniques évocateurs sont une faiblesse musculaire d'apparition tardive et de localisation proximale (muscles fléchisseurs de la hanche et du cou), des douleurs musculaires persistantes, une myotonie clinique ou à l'ENMG, des troubles du rythme cardiaque, une cataracte spécifique, d'autres signes d'atteinte systématique (diabète, trouble digestif, respiratoire, hypogonadisme, etc.) (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

L'absence d'antécédents familiaux (une recommandation, une revue générale), d'anomalie à la biopsie musculaire (deux recommandations dont une gradée B) ou d'une myotonie à l'ENMG (une recommandation) ne contre-indique pas la recherche de la mutation responsable de la DM2 dans un contexte clinique évocateur.

La recherche de la mutation responsable de DM2 est indiquée en 1^{ère} intention face à un contexte clinique évocateur (deux recommandations) ou seulement en 2^{ème} intention après élimination d'une DM1 en l'absence de contexte clinique évocateur (deux recommandations).

5.2.3.2. Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Quatre publications ont abordé cette question dont deux recommandations professionnelles (19, 23), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale issue de *GeneReviews*[®] (25) ; aucune recommandation n'était gradée.

Les quatre publications s'accordaient sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM2 pour prédire le risque de survenue de cette maladie à révélation tardive, aux personnes majeures asymptomatiques à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle

¹² Recommandation basée sur au moins une étude prospective incluant des personnes atteintes de l'affection suspectée, ou sur une étude rétrospective bien conçue incluant un large spectre de personnes atteintes de l'affection (confirmée par gold standard) comparée à un large spectre de témoins, où le test est appliqué en aveugle ou sur des études rétrospectives incluant des personnes atteintes de l'affection comparées à des témoins, où le test est appliqué en aveugle.

cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement (19, 23-25). Il est rappelé que le nombre de répétitions CCTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité.

Chez les personnes mineures asymptomatiques à risque, la revue générale issue de *GeneReviews*® considérait le diagnostic présymptomatique de la DM2 comme inapproprié (25) alors que l'ANPGM considérait qu'il pouvait être discuté chez un mineur en raison du bénéfice direct d'une surveillance cardiaque précoce. L'ANPGM précisait que dans ce cas, l'enfant devait donner son consentement et sa prise en charge devait se faire dans le respect des modalités du diagnostic présymptomatique (24).

Quatre publications ont abordé les indications de l'acte chez les personnes asymptomatiques apparentées (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM2 aux personnes majeures asymptomatiques à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement.

Les publications étaient discordantes en ce concerne le diagnostic présymptomatique chez les mineurs apparentés : diagnostic inapproprié pour la revue générale, à discuter en raison du bénéfice potentiel de la mise en place d'une surveillance cardiaque précoce pour l'ANPGM.

5.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Seules deux publications ont abordé cette question dont une recommandation (19) et une revue générale issue de *GeneReviews*® (25) ; aucune recommandation n'était gradée.

Les deux publications s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM2 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance, dès lors que l'expansion CCTG a été identifiée chez un membre de la famille affecté. Il est rappelé que l'âge d'apparition et les manifestations cliniques ne peuvent pas être prédits par la taille de l'expansion CCTG (19, 25).

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée (1).

Deux publications ont abordé les indications de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire (une recommandation, une revue générale). Elles s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la DM2 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance, dès lors que la mutation a été identifiée préalablement chez un membre de la famille atteint.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

5.2.4. Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte de la DM2 ?

Six des sept publications retenues ont abordé cette question dont quatre recommandations professionnelles (5, 9, 19, 23), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (25). Aucune recommandation n'était gradée.

5.2.4.1. Chez la personne symptomatique

Les six publications ont abordé la question de l'utilité clinique chez les personnes symptomatiques (5, 9, 19, 23-25).

En termes de bénéfices pour le patient, la confirmation moléculaire de la maladie permet de :

- réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique, selon cinq publications (9, 19, 23-25) ;
- limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire selon deux recommandations (5, 19) ;
- proposer au patient une prise en charge et un suivi précoces et adaptés selon deux recommandations (19, 23) et la revue générale issue de *GeneReviews*® ; celles-ci soulignent notamment l'importance du suivi cardiologique, compte tenu du risque de complications cardiaques graves de la maladie ;
- proposer au patient et à ses apparentés un conseil génétique selon deux recommandations (19, 23).

Les risques du diagnostic ne sont pas abordés.

Les six publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez la personne symptomatique. La confirmation moléculaire de la maladie permet de :

- réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale) ;
- limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire (deux recommandations) ;
- proposer au patient une prise en charge et un suivi précoces et adaptés, notamment au plan cardiologique (deux recommandations et une revue générale) ;
- proposer au patient et à ses apparentés un conseil génétique (deux recommandations).

Les conséquences négatives possibles du test génétique n'ont pas été mentionnées.

5.2.4.2. Chez les apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Trois publications (dont une recommandation professionnelle (19), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (25)) ont mis en avant l'importance de ce diagnostic chez les personnes majeures apparentés asymptomatiques souhaitant connaître leur statut car la maladie entre dans le cadre des pathologies graves à révélation parfois tardive. Cela permettrait de proposer aux porteurs de l'allèle muté une prise en charge et une surveillance adaptée, un conseil génétique et mais également de planifier son projet de vie. Il est rappelé que le nombre de répétitions CCTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité.

Outre l'impact psychologique, les risques associés à l'annonce du diagnostic chez les adultes incluaient :

- des difficultés socio-économiques potentielles (25) ;

- la nécessité d'un suivi à long terme (25) ;
- des limites/erreurs possibles des tests (25).

Chez les apparentés mineurs, la balance bénéfice/risque du diagnostic présymptomatique n'était pas appréciée de la même manière selon les publications ayant abordé cette question (24, 25) :

- la revue générale issue de *GeneReviews*® considérait que le diagnostic présymptomatique de la DM2 chez les mineurs n'apportait pas de bénéfice immédiat (pas de traitement curatif), niait l'autonomie du mineur pour décider ce qu'il veut ou ne veut pas savoir, le risque de stigmatisation et de discrimination, le risque d'anxiété chez l'enfant et de surprotection de la part des parents (25) ;
- en revanche, l'ANPGM considérait le diagnostic présymptomatique pouvait être discuté chez un mineur en raison du bénéfice direct d'une surveillance cardiaque précoce (24).

Trois publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez la personne asymptomatique apparentée (une recommandation, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale). Elles s'accordent sur l'intérêt de ce diagnostic chez les personnes majeures apparentées asymptomatiques afin de proposer aux porteurs de l'allèle muté une prise en charge et une surveillance adaptée, un conseil génétique et mais également de planifier son projet de vie. Outre l'impact psychologique, les risques associés à l'annonce du diagnostic incluaient des difficultés socio-économiques ou le risque de subir un préjudice au travail, la nécessité d'un suivi à long terme, les limites des tests (deux publications).

Chez les mineurs apparentés asymptomatiques, les bénéfices et risques du diagnostic ne sont pas appréciés de la même manière selon deux publications : intérêt de pouvoir mettre en place une surveillance cardiaque pour une publication, risque de stigmatisation et de discrimination, risque d'anxiété chez l'enfant et de surprotection de la part des parents pour une maladie sans traitement curatif pour deux autres publications.

5.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Seule la recommandation de la *Myotonic Dystrophy Foundation* a abordé cette question (19) : le diagnostic prénatal comme le diagnostic pré-implantatoire sont les seules procédures permettant d'éviter de transmettre la mutation à sa descendance. Il est rappelé que le nombre de répétitions CCTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge de survenue des symptômes et leur sévérité.

Les risques et inconvénients de ces procédures ont été abordés aux chapitres 4.2.4.3 et 4.2.4.4.

Une seule recommandation a abordé l'utilité clinique de l'acte dans le contexte du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. La recherche de la mutation responsable de DM2 permet d'éviter la transmission de la DM2 à sa descendance.

5.3. Position des experts consultés à titre individuel

5.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part / conséquences pour l'interprétation

Position des experts du groupe de travail

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- anomalie génétique responsable de DM2 : les experts du groupe confirment que la mutation par expansion CCTG dans le gène CNBP est la seule mutation identifiée comme responsable de la DM2 ; cette mutation n'est pas retrouvée dans d'autres pathologies ;
- définition des allèles normaux/prémutés/mutés : les experts s'accordent sur la définition d'un allèle muté si ≥ 75 répétitions CCTG ; les données de la littérature sont discordantes concernant la définition d'un allèle normal (≤ 26 , 28 ou 30 répétitions). Il est rappelé que les allèles mutés présentent en moyenne 5 000 répétitions ;
- instabilité mitotique : elle est importante et peut conduire à un mosaïcisme somatique dans le sang (différentes tailles d'allèles dans le sang dans l'intervalle des mutations pathogènes) mais qui ne risque pas de faire passer d'une catégorie à une autre dans l'interprétation des résultats ;
- contrairement à la DM1, il n'est pas décrit de phénomène d'anticipation.

Les experts du groupe de travail ont estimé que l'avis d'experts plus spécialisés dans la DM2 était à recueillir pour compléter l'information sur cette question.

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Ceux-ci s'accordent sur la définition d'un allèle muté si ≥ 75 CCTG ; il n'y a pas de définition précise pour un allèle normal ou intermédiaire. Le nombre de répétitions est difficile à déterminer de manière précise techniquement et n'a pas démontré d'utilité au plan clinique ; il n'est pas décrit de phénomène d'anticipation.

5.3.2. Indications de l'acte

Position des experts du groupe de travail

Diagnostic post-natal

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature. Les principaux points de discussion sont les suivants :

- le diagnostic de DM2 est difficile sur la seule clinique et/ou l'ENMG : les signes cliniques sont peu spécifiques, la myotonie peut manquer cliniquement et à l'ENMG ;
- l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test génétique chez les personnes symptomatiques ;
- concernant la recherche de la mutation chez les patients asymptomatiques, les experts s'accordent sur l'indication chez le majeur apparenté (appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée), compte tenu notamment de la nécessité de mise en place d'une surveillance cardiaque, même si le risque est plus faible que pour la DM1 ;
- en fonction de l'organisation de certains laboratoires, la recherche des mutations responsables de DM1 et DM2 est souvent demandée en même temps.

À l'issue de la discussion, les experts se sont mis d'accord sur la proposition suivante : La recherche de la mutation responsable de la DM2 peut être proposée :

- à des patients présentant des signes cliniques évocateurs chez l'adulte pour confirmer ou exclure le diagnostic de DM2 : faiblesse musculaire d'apparition tardive (généralement après 30-40 ans) et de localisation proximale (muscles fléchisseurs de la hanche et du cou), douleurs musculaires persistantes, myotonie clinique ou à l'ENMG, troubles du rythme cardiaque, cataracte sous-capsulaire postérieure, autres signes d'atteinte systématique (diabète, trouble digestif, respiratoire, hypogonadisme, etc.). La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas. L'absence d'anomalie à la biopsie musculaire ou de myotonie clinique ou à l'électromyogramme ne contre-indique pas le test génétique. La recherche de la mutation responsable de DM2 est indiquée en 1^{ère} intention face à un contexte clinique évocateur ;
- à des personnes majeures asymptomatiques 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 DM2.

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

D'après les experts, le DPN est peu demandé pour cette maladie et le DPI peu ou pas¹³. Le plus souvent, la maladie reste relativement peu grave (sauf dans certaines familles) ; la balance bénéfice/risque ne semble pas favorable. Néanmoins, il est rappelé l'importance de la discussion des indications du DPN ou DPI en CPDPN.

Les experts du groupe de travail ont estimé que l'avis d'experts plus spécialisés dans la DM2 était à recueillir pour compléter l'information sur cette question.

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

La DM2 est une maladie rare (400 patients dans DM-scope) dont les signes cliniques sont peu spécifiques ; on ne retrouve pas de myotonie à l'ENMG dans 20 % des cas, et dans ces cas, la biopsie musculaire peut aider au diagnostic. Néanmoins, l'absence d'anomalie à l'ENMG ou à la biopsie musculaire n'exclut pas le diagnostic de DM2. Seul le diagnostic génétique permet de confirmer ou d'exclure le diagnostic de la maladie et ainsi de mettre en charge une prise en charge adaptée.

Les atteintes cardiaques sont globalement les mêmes que celles observées chez les patients atteints de DM1 (parfois graves, pouvant nécessiter la mise en place d'un dispositif implantable), mais leur fréquence est plus faible ainsi que le risque de mort subite, et elles surviennent à un âge plus tardif. Il existe également des cas où les atteintes cardiaques (y compris troubles du rythme ventriculaire ou arrêts cardiaques) précèdent les autres signes de la maladie. La surveillance cardiaque (chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques) est la même que pour la DM1.

Un des experts s'interrogeait sur l'indication du test chez les patients asymptomatiques apparentés, compte tenu, d'une part, de la survenue tardive des signes cliniques (45 ans en moyenne dans l'observatoire DM-scope), du risque plus faible que dans la DM1 d'atteinte cardiaque, de l'absence d'anticipation, et d'autre part, des risques psychologiques d'un résultat positif.

D'après les experts, il n'y a pas de demande de diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour la DM2.

¹³ D'après la Société française de diagnostic pré-implantatoire, un centre de DPI français (Montpellier) a développé un test pour la DM2, correspondant à trois demandes pour trois couples.

5.3.3. Utilité clinique de l'acte

Position des experts du groupe de travail

Dans le cadre du diagnostic post-natal, selon les experts du groupe, l'utilité clinique de la recherche de la mutation responsable de la DM2 est la même que pour la DM1. Même si l'atteinte cardiaque est moins grave que dans la DM1, des cas de mort subite ont été décrits.

Les experts du groupe de travail ont estimé que l'avis d'experts plus spécialisés dans la DM2 était à recueillir pour compléter l'information sur cette question.

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Voir chapitre 5.3.2

6. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale (DFT) avec mutation du gène *C9orf72*

6.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre se base sur une revue non systématique de la littérature.

6.1.1. Présentation clinique

La description de la présentation clinique se base sur deux PNDS (26, 27), une RBP de la HAS (28), cinq consensus d'experts (29-33), un arbre décisionnel de l'ANPGM (34), deux revues générales (35, 36) et deux études observationnelles rétrospectives (37, 38), dont une multicentrique internationale (37).

La SLA est une maladie neurodégénérative grave, caractérisée par une paralysie musculaire progressive, extensive, conduisant au décès en moyenne 24 à 36 mois après le diagnostic ; le décès est lié dans plus de $\frac{2}{3}$ des cas à une insuffisance respiratoire restrictive sévère. La SLA est due à une dégénérescence des motoneurones centraux et spinaux pouvant toucher tous les territoires moteurs des membres (formes périphériques), de l'oropharynx (forme bulbaire) et du tronc (atteinte respiratoire initiale) (26).

Son incidence est de l'ordre de 1,5 à 2,5/100 000/an (environ 2 500 nouveaux cas par an) en France, et sa prévalence d'environ 5 à 8/100 000 (26, 34). D'après une estimation basée sur les données du Système national de données de santé (SNDS) français (remboursements de riluzole, diagnostic principal en sortie d'hospitalisation entre 2012 et 2014), l'incidence ajustée sur l'âge et le sexe de maladies du motoneurone était de 2,72/100 000 personnes-années (38).

La SLA débute en moyenne à l'âge de 60-65 ans, avec une faible prépondérance masculine (ratio H/F proche de 1,5/1) (26, 34).

Les signes cliniques de la maladie sont une perte de force avec amyotrophie dans un territoire focalisé associée à une hypertonie musculaire de degré variable. Mais d'autres signes d'appel peuvent être observés : fasciculations, crampes, perte de poids, fatigue anormale, dysphonie, dysarthrie, dyspnée. Par ailleurs, la SLA est associée dans environ la moitié des cas à des troubles cognitifs et/ou psycho-comportementaux ; ceux-ci répondent aux critères de DFT dans 10 à 15 % des cas (association SLA/DFT) ; à noter que les signes de démence peuvent parfois anticiper les signes moteurs (26).

Le diagnostic de SLA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques (ENMG, biologie sanguine et du LCR, IRM cérébrale et médullaire, potentiels évoqués moteurs) et évolutifs (aggravation des symptômes en 3 à 6 mois). Le PNDS rappelle que le diagnostic doit être confirmé par un neurologue expert exerçant dans un Centre de référence ou de recours labellisé car ce diagnostic engage un pronostic grave, des conditions d'annonce spécifiques et une prise en charge spécialisée (26). D'après un consensus d'experts français, les critères *Gold Coast* (33) sont utilisés en pratique clinique pour confirmer le diagnostic de SLA (30).

Le diagnostic différentiel de la SLA comporte d'autres maladies à expression motrice, comme les myopathies (notamment myosite à inclusions), la myasthénie, la neuropathie motrice à blocs de conduction, la syringomyélie ou la myélopathie cervicale (26).

Les démences frontotemporales sont parmi les formes les plus fréquentes de démence précoce (avant 65 ans) (28, 29, 35, 36). Chez les personnes de moins de 65 ans, la prévalence des DFT varie de 4 à 15/100 000 en Europe et aux Etats-Unis (35).

Ce sont des maladies neurodégénératives, caractérisées par une atrophie progressive des lobes frontaux et/ou temporaux, se traduisant par un ensemble hétérogène de syndromes cliniques dont il existe plusieurs formes (35) :

- la variante comportementale (DFTc), la plus fréquente (environ la moitié des cas), marquée par un déclin progressif des compétences interpersonnelles et exécutives, avec une altération de la réactivité émotionnelle et l'émergence d'une variété de comportements anormaux, notamment l'apathie, la désinhibition, les obsessions, les rituels et les stéréotypies (35) ;
- l'aphasie primaire progressive (APP), caractérisée soit par une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot, soit par des troubles de la compréhension des mots et de la mémoire sémantique (35, 39).

D'autres formes sont fréquemment associées à ce groupe de pathologies : la paralysie supranucléaire progressive et le syndrome corticobasal qui se manifestent le plus souvent par un syndrome parkinsonien atypique associé à des troubles de nature frontale, des troubles langagiers ou praxiques (27, 35).

L'évolution clinique des DFT est progressive, avec un déclin des fonctions dans la vie quotidienne et l'accumulation de handicaps sociaux, cognitifs et neurologiques conduisant à une dépendance complète. La durée de survie est très variable d'une forme de DFT à une autre (3 à 5 ans après l'apparition des symptômes pour la DFT avec atteinte du motoneurone jusqu'à plus de 10 ans en cas de démence sémantique) (35). D'après une étude de cohorte rétrospective multicentrique internationale, dans les formes associées à une mutation C9orf72 (n = 1 433), l'âge moyen de début de symptômes est de 58,2 ans (DS 9,8) et la durée moyenne de survie est de 6,4 ans (DS 4,9) (37).

Le diagnostic est porté grâce à l'évaluation comportementale, au bilan neuropsychologique centré sur les fonctions exécutives, l'évaluation du langage par un bilan orthophonique et les épreuves de cognition sociale, l'imagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (TEP) (28) ; l'analyse des biomarqueurs du LCR contribue à exclure le principal diagnostic différentiel qu'est la maladie d'Alzheimer (29). Plusieurs critères sont utilisés pour le diagnostic de DFT dont les critères de Rascovsky (31) pour la forme comportementale de DFT et des critères de Gorno-Tempini (32) pour les formes langagières (aphasies primaires progressives) ; ces critères incluent des éléments comportementaux ou langagiers, cognitifs, d'imagerie (critère de support) et génétiques (critères participant au diagnostic de certitude).

Le retard diagnostic est souvent important, compte tenu de la présentation clinique variable faisant évoquer d'autres pathologies neurologiques ou psychiatriques (36), notamment dans le cas de la DFTc. Jusqu'à 50 % des patients reçoivent un diagnostic de pathologie psychiatrique avant leur diagnostic de DFTc, pouvant entraîner un retard diagnostic de 5 à 6 ans (29).

Il existe un continuum entre SLA et DFT : les DFT sont associées dans 15 % des cas à une atteinte des motoneurones (34) et 15 % des patients atteints de SLA nouvellement diagnostiqués présentent des troubles cognitifs qui répondent aux critères de DFT (26). Ces deux maladies sont également liées par des caractéristiques neuropathologiques (inclusions de protéine TDP-43 dans les cellules nerveuses majoritairement) et des causes génétiques (mutation de C9orf72) communes (40).

La SLA est une maladie neurodégénérative rare, grave, due à une dégénérescence des motoneurones centraux et périphériques pouvant toucher tous les territoires moteurs des membres (formes périphériques), de l'oropharynx (forme bulbaire) et du tronc (atteinte respiratoire initiale). Elle se traduit par une paralysie musculaire progressive, extensive,

conduisant au décès (lié le plus souvent à insuffisance respiratoire restrictive) en moyenne 24 à 36 mois après le diagnostic.

Les DFT sont des maladies neurodégénératives, caractérisées par une atrophie progressive frontale et/ou temporale. Elles constituent les plus fréquentes des démences précoces (avant 65 ans). Plusieurs formes existent dont la plus courante est la variante comportementale. L'évolution clinique des DFT est progressive, conduisant à des handicaps sociaux, cognitifs et neurologiques aboutissant à une dépendance complète.

Il existe un continuum entre SLA et DFT : les DFT sont associées dans 15 % des cas à une atteinte des motoneurones et jusqu'à 15 % des patients atteints de SLA nouvellement diagnostiqués présentent des troubles cognitifs répondant aux critères de DFT.

6.1.2. Anomalies génétiques

La description des anomalies génétiques se base sur un PNDS (41), une RBP américaine (42), un consensus d'experts (29), un arbre décisionnel de l'ANPGM (34), deux revues systématiques (43, 44) et une revue générale issue de *GeneReviews*® (45).

À ce jour, plus d'une trentaine de gènes a été considéré comme responsables de la SLA (gènes pathogènes). Parmi ceux-ci, les mutations des gènes *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* et *TBK1* sont les plus fréquentes. La présence de mutations d'un des gènes responsables de la SLA définit les SLA génétiques (ou héréditaires). Elles peuvent être sporadiques ou familiales (41).

D'un point de vue généalogique :

- 90 % des SLA se présentent sous forme sporadique (absence d'antécédent familial de SLA et/ou DFT) (34, 41), mais une mutation des gènes *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* est retrouvée dans 10 % de ces formes (41) ;
- 10 % des SLA se présentent sous forme familiale (présence d'antécédents familiaux de SLA et/ou DFT) (34, 41) ; une mutation des gènes *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* est retrouvée dans plus de 60 % de ces formes ; près d'un tiers n'a pas d'anomalies génétiques identifiées (41). Une censure dans l'arbre généalogique ou une pénétrance incomplète peut masquer une forme familiale (34, 45).

La plupart des cas de DFT sont sporadiques mais environ 30 % peuvent être définies comme familiales (34). Dans les formes génétiques, les gènes les plus souvent mis en cause sont *C9orf72*, *GRN* et *MAPT* (29).

À noter que la définition des antécédents familiaux varie selon les publications (29, 34, 41) :

- survenue parmi les apparentés du 1^{er} degré (parents, enfants) et du 2nd degré (frères, oncles, cousins) d'au moins un autre cas de SLA et/ou de DFT (41) ;
- survenue d'au moins deux cas dans une même famille de SLA, DFT ou de troubles psychiatriques (34) ;
- survenue parmi les apparentés du 1^{er} degré d'au moins un autre cas de SLA et/ou de DFT, de démence précoce, de troubles psychiatriques à début tardif inexpliqués ou d'une autre maladie neurodégénérative à début précoce (29).

Les mutations pathogènes du gène *C9orf72* sont celles qui sont le plus souvent observées dans les SLA et/ou DFT génétiques (voir tableau 7) (29, 34, 41, 42, 45). Par ailleurs, d'après une étude multicentrique française ayant inclus 833 patients consécutifs pris en charge dans quinze CHU français de 1998 à 2011, avec un diagnostic de maladie dans le spectre des dégénérescences lobaires fronto-

temporales (dont la DFTc et la DFT-SLA), la prévalence de mutations *C9orf72* était de 41,5 % chez les patients atteints de forme familiale de DFTc et de 6,7 % pour les formes sporadiques ; elle était de 68,8 % chez les patients atteints de forme familiale de DFT-SLA et de 13,7 % pour les formes sporadiques (40).

Tableau 7 : Fréquence des mutations du gène *C9orf72* dans les formes familiales et sporadiques de SLA et de DFT (29, 34, 41, 45)

	Formes familiales	Formes sporadiques
SLA	30 à 50 %	4 à 10 %
DFT	25 %	5 %
SLA/DFT	65 à 88 %	12 %

Dans le monde, d'après une méta-analyse publiée en 2017 (voir annexe 4), la fréquence de mutations par expansion au niveau de *C9orf72* était globalement de 22,5 % (IC95 % 17,1 à 28,3 %) parmi les cas de SLA familiale, et de 3,1 % (IC95 % 2,1 à 4,2 %) parmi les cas de SLA sporadique. L'analyse en sous-groupes a montré que la fréquence de mutations *C9orf72* dans les cas de SLA (familiale ou sporadique) était significativement plus élevée dans les populations européennes que dans les populations asiatiques : dans les populations européennes, la fréquence de mutations *C9orf72* était de 33,7 % (IC95 % 29,3 à 38,2 %) parmi les cas de SLA familiale, et de 5,1 % (IC95 % 4,3 à 6,0 %) parmi les cas de SLA sporadique. Elle était par ailleurs plus élevée dans les études en population (toutes réalisées en Europe) que dans les études hospitalières. À noter que seize patients atteints de SLA familiale et deux patients atteints de SLA sporadique étaient porteurs de doubles mutations ; quinze patients présentaient une expansion au niveau de *C9orf72* associée à une mutation d'un des trois autres gènes (*SOD1*, *TARDBP* et *FUS*) (43). En prenant pour hypothèses un pourcentage de formes familiales de 5 % (alors que les publications françaises, comme le PNDS et l'ANPGM, évoquent plutôt 10 %) et en appliquant les fréquences de mutations observées en Europe et en Asie dans la méta-analyse de Zou, la revue systématique de Brown *et al.* (voir annexe 4) a estimé le nombre de cas incidents et prévalents de SLA liées à une mutation *C9orf72* en France en 2020 : ceux-ci sont estimés à 38 et 72 respectivement pour les SLA familiales, et à 108 et 202 pour les SLA sporadiques. L'absence de définition des critères diagnostics de SLA, l'absence d'information concernant la prise en compte de l'âge, l'hétérogénéité élevée et les hypothèses formulées discutables pour l'analyse des cas liés à *C9orf72* doivent faire considérer ces résultats avec précautions (44).

Au niveau de *C9orf72*, les mutations correspondent à une expansion d'hexanucléotides GGGGCC. Leur transmission est autosomique dominante (34, 41, 45) (tableau 8).

La pénétrance de ces mutations est dépendante de l'âge : elle est de près de 100 % à 80 - 90 ans pour la SLA (29, 41, 45).

Par ailleurs, une instabilité mitotique marquée est décrite avec pour conséquence une différence de taille des expansions mesurée dans différents tissus (par exemple entre les leucocytes sanguins et le tissu neuronal) et au sein d'un même tissu (différence de taille plus faible), ce qui complique la détermination précise du nombre de répétitions (45).

En revanche, les données sur l'existence d'un phénomène d'anticipation liée à une expansion au cours de la méiose sont contradictoires et ne permettent pas de trancher sur cette question. Des phénomènes de contraction ont été observés (45).

Données de l'Agence de la Biomédecine (18)

En 2021, 2 167 analyses post-natales du gène *C9orf72* ont été réalisées (191 étaient positives) ; ont été déclarés par les laboratoires 3 510 examens génétiques post-nataux dans la cadre de la SLA (ORPHA803), 628 dans le cadre de la démence fronto-temporale (ORPHA282), 1 866 dans le cadre du variant comportemental de la démence fronto-temporale (ORPHA275864), 1 183 dans le cadre de la démence fronto-temporale avec maladie du motoneurone (ORPHA275872).

Tableau 8 : Mutation par expansion de nucléotides au niveau de *C9orf72* (34, 45)

Maladie	Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Pénétrance	Anticipation
SLA/DFT	<i>C9orf72</i>	9p21.2	GGGGCC	~ 0 % à l'âge de 35 ans, 50 % à 58 ans, 100 % à 80-90 ans	Incertaine

Environ 10 % des SLA et 30 % des DFT se présentent sous forme familiale.

Une mutation de *C9orf72* est retrouvée dans 30 à 50 % des formes familiales de SLA, 25 % des formes familiales de DFT et jusque 88 % des formes familiales de SLA associée à une DFT. Une telle mutation est également retrouvée dans les formes sporadiques (4 à 10 % des SLA, 5 % des DFT, 12 % des formes de SLA associées à une DFT).

Les mutations du gène *C9orf72* sont liées à une expansion d'hexanucléotides GGGGCC dont la transmission est autosomique dominante.

La pénétrance de ces mutations est variable, dépendante de l'âge.

Une instabilité mitotique marquée est décrite, avec pour conséquence une différence de taille des expansions mesurée dans différents tissus et au sein d'un même tissu.

6.1.3. Prise en charge

La description de la prise en charge se base sur les deux PNDS (26, 41), une RBP de la HAS (28), un avis de la Commission de la Transparence (46), le document de l'ANPGM (34), la revue générale issue de *GeneReviews*® (45) et une revue générale sur la DFT (36) (28).

La prise en charge de la SLA est multidisciplinaire (26, 34, 45).

Elle inclut :

- les traitements pharmacologiques :
 - traitements des symptômes (douleurs, troubles de l'humeur, du sommeil, spasticité, troubles salivaires, nutritionnels, génito-sphinctériens, infections, fatigue, stase veineuse) (26, 34, 45),
 - riluzole qui est le seul médicament ayant l'AMM et remboursable dans la SLA, pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée (26, 46, 47),
 - traitements de thérapie génique : pour les patients atteints de SLA et/ou DFT SLA associées à une expansion au niveau de *C9orf72*, plusieurs essais cliniques de traitements par oligonucléotides antisens ou d'autres approches ont été menés ou sont en cours¹⁴,

¹⁴ À noter que la société Biogen a mené une étude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle concernant le BII078, un oligonucléotide antisens, chez des patients atteints de SLA associée à *C9orf72*. Cette étude (245AS101, NCT03626012) a été interrompue en avril 2023 du fait de l'absence de bénéfice clinique.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04288856?term=BII078&checkSpell=false&rank=1>

- les traitements rééducatifs et réadaptatifs (26, 45) (kinésithérapie [musculo-squelettique, bronchique], orthophonie, ergothérapie) qui visent à prévenir les raideurs articulaires, à s'adapter à l'environnement, à compenser les fonctions perdues et à maintenir l'autonomie (26) ;
- la surveillance des fonctions nutritionnelles et ventilatoires, leur adaptation et suppléance (avec l'accord du patient) (26) ;
- l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage (26) ;
- l'accompagnement psychologique (26, 41, 45) ;
- la mise en place d'un cadre médico-social approprié (45) ;
- le soutien des associations de patients (45).

Il est recommandé de proposer aux porteurs asymptomatiques de mutations un suivi coordonné par le neurologue du centre SLA avec le soutien du psychologue clinicien et du neuropsychologue essentiellement (41).

En cas de DFT associée, le traitement pharmacologique peut permettre de contrôler partiellement les troubles comportementaux (36). Des interventions non pharmacologiques sont également nécessaires, notamment une prise en charge psychologique, psychiatrique et orthophonique, des interventions portant sur la cognition et le comportement. La prise en charge vise donc à contrôler les symptômes et à aider les patients et leurs aidants à faire face à l'impact de leur maladie et à une dépendance croissante. Une formation des aidants, un soutien et un accompagnement psychologiques ainsi qu'un suivi médical sont également importants (28).

La prise en charge des patients atteints de SLA est multidisciplinaire et inclut des traitements pharmacologiques (non spécifiques de la mutation *C9orf72* comme le riluzole ou d'autres traitements symptomatiques), des traitements rééducatifs et réadaptatifs, la surveillance +/- suppléance des fonctions nutritionnelles et ventilatoires, l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, le soutien psychologique et des associations de patients et la mise en place d'un cadre médicosocial approprié.

En cas de DFT, le traitement pharmacologique peut permettre de contrôler partiellement les troubles comportementaux. D'autres interventions non pharmacologiques sont également nécessaires (psychologique, psychiatrique, orthophonique, etc.).

À noter que plusieurs essais cliniques de traitements par oligonucléotides antisens ont été menés ou sont en cours dans la SLA et/ou DFT associées à une expansion au niveau de *C9orf72*.

6.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides ?

6.2.1. Publications retenues pour évaluer l'intérêt médical de l'acte – Qualité méthodologique

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical de l'acte seize publications (dont quinze concernaient la SLA et six la DFT¹⁵, voir figures 3 et 4) :

- cinq recommandations professionnelles (voir modalités d'élaboration en annexe 3) :

¹⁵ Certaines publications concernent à la fois la SLA et la DFT.

- une recommandation de bonnes pratiques (RBP) du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* concernant le conseil génétique, les indications et les modalités du test génétique pour le diagnostic de SLA (2023) (42),
- deux protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) concernant le diagnostic et la prise en charge de la SLA (2015) (26) et plus précisément les SLA de causes génétiques (2021) (41),
- deux consensus d'experts concernant :
 - le contenu et les modalités du conseil génétique pour le diagnostic de SLA/DFT (2022) (48),
 - le diagnostic positif et différentiel de la variante comportementale du DFT élaboré par le *Neuropsychiatric International Consortium for fronto-temporal dementia* (2020) (29),
- un arbre décisionnel de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) concernant la SLA +/- DFT (2018) (34) ;
- neuf revues systématiques (voir modalités d'élaboration et principaux résultats en annexe 4) concernant :
 - la fréquence des différentes mutations chez des patients atteints de SLA (43, 44),
 - les présentations psychiatriques associées à une mutation de C9orf72 (49),
 - la relation entre le phénotype observé et le type de mutation identifié (dont C9orf72) chez des patients atteints de SLA (50),
 - l'association entre la présence d'un allèle intermédiaire avec 24-30 répétitions G4C2 dans C9orf72 et la SLA (51, 52),
 - l'association entre présence d'un allèle muté (≥ 30 G4C2) ou d'un allèle intermédiaire (20-29 G4C2) dans C9orf72 d'une part, et la maladie d'Alzheimer ou la SLA d'autre part (53),
 - l'association entre présence d'un allèle muté (≥ 30 G4C2) dans C9orf72 d'une part, et la SLA ou d'autres maladies neurologiques d'autre part (54),
 - l'expérience des patients atteints de SLA/DFT familiale et de leurs apparentés concernant le diagnostic et le conseil génétiques (55),
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® concernant la SLA et/ou la DFT associées à une mutation de C9orf72 (45).

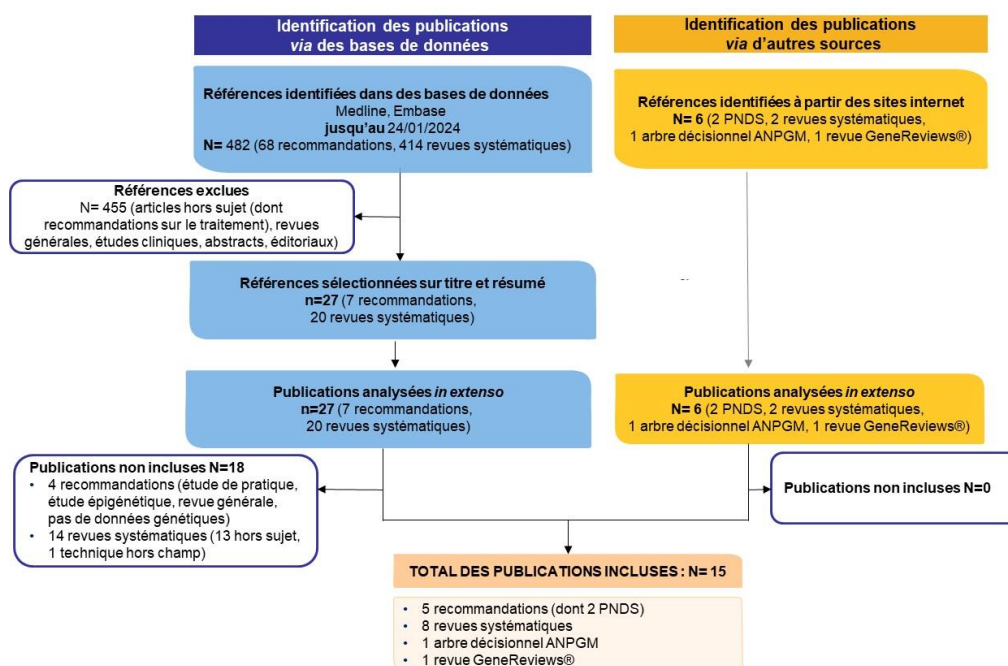


Figure 3 : Sclérose latérale amyotrophique - sélection des documents - diagramme de flux

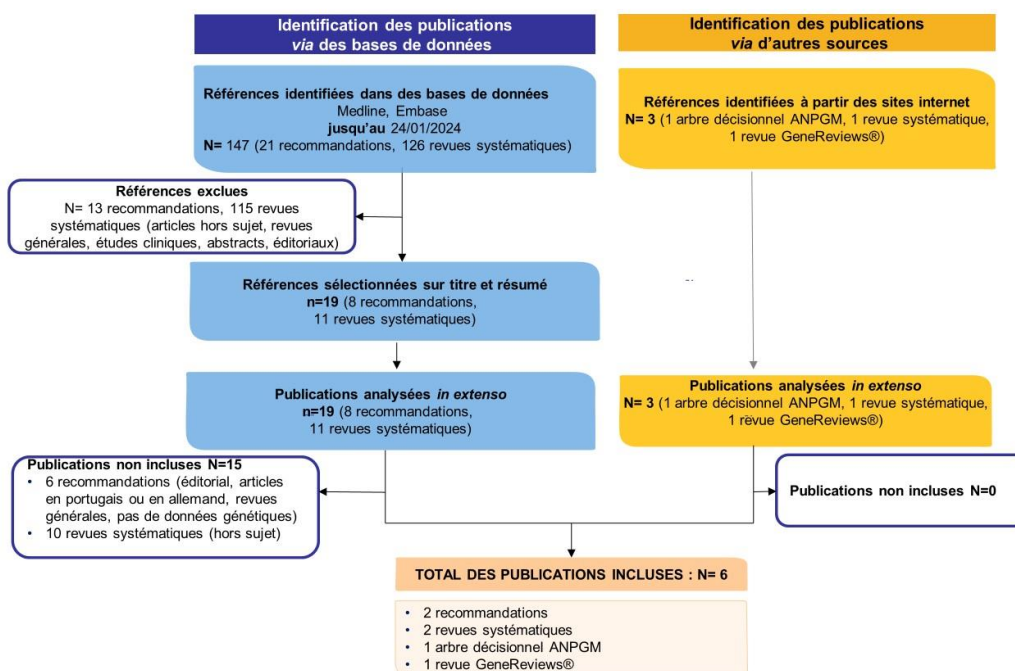


Figure 4 : Démence fronto-temporale - sélection des documents - diagramme de flux

Parmi les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso*, n'ont pas été retenues dans l'analyse :

- neuf recommandations professionnelles : elles concernaient la SLA (56-58), la DFT (36, 59-62) ou les deux (63). Les raisons de leur exclusion étaient les suivantes : plusieurs ne correspondaient pas à une recommandation de bonnes pratiques ou à un consensus d'experts : éditorial (59), revues générales (61, 63), étude épigénétique (56), étude de pratiques (57) ; aucune recommandation ne concernait le diagnostic génétique (36) ou les publications étaient trop

anciennes et les données génétiques non à jour (58) ; un article était en portugais (60) et un autre en allemand (62) ;

- vingt revues systématiques : elles concernaient la SLA (64-77) ou la DFT (61, 72-75, 78-82) ; dix-neuf étaient hors sujet ou ne contribuaient pas à répondre aux questions posées (61, 64-68, 70-82) ; une concernait le séquençage qui est hors champ (69).

La qualité des recommandations professionnelles incluses dans cette évaluation appréciée à l'aide de la grille AGREE-2 (voir annexe 3) a montré que :

- les cinq recommandations mentionnaient une revue systématique de la littérature mais la stratégie de recherche documentaire et le processus de sélection des études n'étaient que partiellement décrits (à l'exception du consensus du NIC-FTD (29) ;
- toutes incluaient deux groupes d'experts indépendants (groupe de rédaction et groupe de travail/groupe de cotation (29, 41, 42, 48) ou groupe de travail et groupe de lecture (26)) ; la composition des groupes n'était disponible que pour les deux PNDS ;
- les recommandations n'étaient pas gradées, à l'exception de celle du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42) ;
- des informations sur les liens d'intérêts étaient retrouvées dans quatre des cinq recommandations (29, 41, 42, 48).

La qualité méthodologique des revues systématiques, appréciée à l'aide de la grille d'analyse AMSTAR-2, est jugée très faible selon ces critères (voir annexe 4). Les revues ne décrivent pas clairement leur protocole, ni la liste des études exclues. Les critères de sélection des études (design/populations/techniques diagnostiques) sont peu précis (critères retenus pour le diagnostic de SLA/DFT, familiale ou sporadique, non explicités (44, 49-53, 55), méthodes de détection des mutations et seuils retenus non précisés (43, 44, 50, 54, 55) ou précisés de manière partielle (49)). Le risque de biais des études individuelles n'est ni évalué, ni discuté (44, 49-52, 55) ; les biais de publication ne sont pas recherchés (44, 49, 50, 55) et l'hétérogénéité n'est pas investiguée (44, 49, 50, 55).

La méthode d'élaboration de l'arbre décisionnel de l'ANPGM n'étant pas renseignée, sa qualité méthodologique n'est pas évaluable (34).

La qualité méthodologique des recommandations et des revues systématiques retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique.

6.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?

6.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de SLA/DFT associé à une mutation de C9orf72 ou leur risque de survenue

Neuf publications ont abordé ce sujet dont :

- trois recommandations professionnelles : la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41), le consensus du NIC-FTD sur la variante comportementale de la DFT (29). Aucune recommandation n'était gradée ;
- un arbre décisionnel de l'ANPGM concernant la SLA +/- DFT (34) ;

- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45) ;
- quatre revues systématiques ayant évalué l'association entre allèle muté (≥ 30 G4C2) au niveau de *C9orf72* (53, 54) ou allèle intermédiaire (24-30 G4C2) (51, 52) et risque de SLA ou d'autres maladies neurologiques.

Recommandations professionnelles, arbre décisionnel de l'ANPGM et revue générale

Trois publications ont défini les allèles normaux et mutés au niveau de *C9orf72* (29, 34, 45). En revanche, selon la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel*, il n'existe pas de seuil validé permettant de différencier les allèles pathogènes des allèles non pathogènes, et la signification clinique des allèles intermédiaires est inconnue (42).

Les trois publications divergent sur la définition d'un allèle normal ou muté (voir tableau 9) :

- l'ANPGM et le consensus du NIC-FTD s'accordent sur la définition d'un allèle normal en deçà de 20 répétitions G4C2 et d'un allèle muté au-delà de 30 répétitions G4C2 (29, 34) ;
- néanmoins, la revue générale issue de *GeneReviews*® définit un allèle normal en deçà de 24 répétitions G4C2 et un allèle muté au-delà de 60 répétitions G4C2 (45) ;
- les allèles mutés peuvent contenir plusieurs centaines à plusieurs milliers de répétitions G4C2 (29, 45).

Les trois publications définissent un intervalle de répétitions de signification inconnue (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Définition allèle normal et muté au niveau de *C9orf72* selon les publications analysées

1 ^{er} auteur, année, Pays	Nombre de répétitions G4C2		
	Allèle normal	Allèle de signification inconnue	Allèle muté
ANPGM, 2018, France (34)	< 20	≥ 20 et ≤ 30	> 30
NIC-FTD, 2020, international (29)	≤ 20	-	≥ 30
<i>GeneReviews</i> ®, 2020 (45)	≤ 24	25 à 60	≥ 61

Chez un patient présentant des symptômes, il est rappelé que la présence d'une mutation pathogène connue comme *C9orf72* participe au diagnostic de certitude de la DFT mais que le diagnostic génétique n'est actuellement pas inclus dans les critères diagnostics de la SLA (voir chapitre 6.1.1). En revanche, l'absence d'allèle muté au niveau de *C9orf72* n'exclut pas le diagnostic de SLA et/ou DFT et doit conduire à compléter les analyses génétiques (séquençage NGS) (34).

Chez une personne asymptomatique apparentée à une personne porteuse d'une mutation *C9ORF72*, d'après trois publications, la présence d'un allèle muté (hétérozygotie) au niveau de *C9orf72* est associée à un risque de développer la maladie (34, 41, 45), la pénétrance étant presque de 100 % à 80 ans (41, 45). D'après le PNDS, à l'inverse, l'absence de mutation permet d'être très rassurant sur le risque de développer une SLA et/ou DFT (le risque est ramené à celui de la population générale) (41).

Néanmoins, d'après le PNDS, la présence de cette répétition ne permet pas de prédire la maladie que la personne développera (SLA et/ou DFT et/ou autre affection neurologique ou psychiatrique), ni son expression phénotypique, compte tenu notamment de la variabilité phénotypique de la maladie, y compris au sein d'une même famille (41).

Revues systématiques

Deux revues systématiques avec méta-analyse ont confirmé l'association entre la présence d'un allèle muté avec une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* et la SLA familiale (OR variant de 192 à 293) ou sporadique (OR variant de 28 à 36) (voir Tableau 10) (53, 54). Dans les deux méta-analyses, l'analyse en sous-groupe a retrouvé une fréquence plus faible d'allèle muté au niveau de *C9orf72* chez les asiatiques atteints de SLA que chez les caucasiens mais une association entre allèle muté et SLA est observée dans les deux populations. À noter l'hétérogénéité élevée retrouvée dans la méta-analyse de Marogianni *et al.*, expliquée en partie par l'origine ethnique différente des patients, les seuils de pathogénicité variables (30 G4C2 le plus souvent mais parfois 60 G4C2) ou l'âge variable des patients. Un biais de publication était par ailleurs mis en évidence (54).

Tableau 10 : Association entre allèle muté (≥ 30 G4C2) au niveau de *C9orf72* et SLA selon les revues systématiques de Marogianni *et al.* (54) et Shu *et al.* (53)

1 ^{er} auteur, année	SLA familiale				SLA sporadique			
	Nb études	Fréquence de la mutation		OR (IC95 %)	Nb études	Fréquence de la mutation		OR (IC95 %)
		Patients	Témoins			Patients	Témoins	
Marogianni, 2019 (54)	33	-	-	192,94 (113,2 à 328,8)	40	-	-	28,02 (19,6 à 40,0)
Shu, 2016 (53)	18	34 %	0,05 %	293, 25 (148,17 à 580,38)	19	5 %	0,05 %	35,57 (19,61 à 64,51)

Ces deux revues systématiques ont également évalué la fréquence d'allèle muté au niveau de *C9orf72* dans d'autres pathologies neurodégénératives : dans la maladie d'Alzheimer, la fréquence d'allèle muté au niveau de *C9orf72* était ≤ 0,6 % (53, 54) ; Shu *et al.* ont retrouvé une association entre la présence d'un allèle muté au niveau de *C9orf72* et la maladie d'Alzheimer (dix études, 6 805 patients, 13 824 contrôles, OR = 6,36 [IC95 % 3,13 à 12,92]) (53) ; les auteurs de la revue s'interrogeaient sur les critères utilisés pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. La fréquence d'allèle muté était variable dans d'autres maladies neurologiques selon la revue de Marogianni *et al.* : 4,7 % dans le syndrome corticobasal, 1,6 % dans la *Huntington disease like*, 0,13 % dans la maladie de Parkinson et la schizophrénie et 0 % dans l'atrophie multisystématisée (54).

Deux revues systématiques avec méta-analyse, qui ont analysé l'association entre allèle intermédiaire au niveau de *C9orf72* (24-30 répétitions G4C2) et symptômes de SLA, ont suggéré que cette classe d'allèle était associée à un risque de SLA (51, 52). Dans la méta-analyse de Iacoangeli, la plus récente, qui incluait les quatre études incluses dans la méta-analyse de Chen plus une étude réalisée à partir des données génomiques des patients anglais de la base de données issue du projet *MinE*, l'OR était de 4,01 (IC95 % 1,21 à 13,26) (51). Néanmoins, ces résultats sont à considérer avec prudence, compte tenu du faible effectif des allèles intermédiaires (11/3 776 dans la méta-analyse de Chen, 20/5 071 dans celle de Iacoangeli), des intervalles de confiance très larges, de l'absence d'information sur les caractéristiques des patients atteints de SLA (notamment l'âge) et des témoins, ni sur les critères diagnostics retenus. Par ailleurs, les techniques de détection de l'expansion étaient variables (PCR/RP-PCR, *Southern-blot*, ou séquençage *short read* du génome entier + *ExpansionHunter*).

Neuf publications ont abordé la relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie/son risque de survenue (une RBP, un PNDS, un consensus d'experts, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale, quatre revues systématiques).

Trois publications divergent sur la définition des allèles normaux et mutés au niveau de *C9orf72* : le consensus d'experts et l'arbre décisionnel de l'ANPGM s'accordent sur la définition d'un allèle normal en deçà de 20 répétitions G4C2 et d'un allèle muté au-delà de 30 répétitions G4C2 ; en revanche, la revue générale définit un allèle normal en deçà de 24 répétitions G4C2 et un allèle muté au-delà de 60 répétitions G4C2. Selon une RBP américaine récente, il n'existe pas de seuil validé permettant de différencier les allèles pathogènes et non pathogènes. Deux revues systématiques, de qualité méthodologique incertaine, ont suggéré une association entre SLA et présence d'un allèle intermédiaire (24-30 répétitions G4C2).

Chez une personne symptomatique, il est rappelé que la présence d'une mutation pathogène connue comme *C9orf72* participe au diagnostic de certitude de la DFT mais que le diagnostic génétique n'est actuellement pas inclus dans les critères diagnostiques de la SLA. En revanche, l'absence d'allèle muté au niveau de *C9orf72* n'exclut pas le diagnostic de SLA et/ou DFT et doit conduire à compléter les analyses génétiques (séquençage NGS) (une publication).

Chez une personne asymptomatique apparentée à une personne porteuse d'une mutation *C9ORF72*, d'après trois publications, la présence d'un allèle muté au niveau de *C9orf72* est associée à un risque de développer la maladie. Selon le PNDS, l'absence de mutation permet d'être très rassurant sur le risque de développer une SLA et/ou une DFT (le risque est celui de la population générale). Néanmoins, la présence d'un allèle muté ne permet pas de prédire la maladie que la personne développera (SLA et/ou DFT et/ou autre affection neurologique ou psychiatrique), ni son expression phénotypique (une publication).

D'après deux revues systématiques, un allèle muté au niveau de *C9orf72* est retrouvé chez moins de 0,6 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer (deux revues systématiques) ; néanmoins, une revue systématique a retrouvé une association entre mutation de *C9orf72* et maladie d'Alzheimer (critères diagnostiques le plus souvent cliniques).

6.2.2.2. Relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie

Sept publications ont abordé cette question dont :

- trois recommandations professionnelles : la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41) et le consensus du NIC-FTD sur la variante comportementale de la DFT (29). Aucune recommandation n'était graduée ;
- l'arbre décisionnel de l'ANPGM concernant la SLA +/- DFT (34) ;
- la revue générale de Gossye issue de *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45) ;
- deux revues systématiques :
 - une revue a cherché à déterminer la relation entre 23 mutations identifiées comme associées à la SLA (dont la mutation de *C9orf72*) et les caractéristiques de la maladie (âge de début, durée d'évolution de la maladie, phénotype de début, atteinte des motoneurones supérieures et/ou inférieures, DFT associée) (50) ;

- une autre revue a cherché à déterminer la prévalence de troubles psychiatriques chez des patients avec une DFT et une mutation *C9orf72* ainsi que la prévalence de mutations *C9orf72* chez des patients avec pathologie psychiatrique primaire (49).

Relation entre la présence d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* et les caractéristiques de la maladie

Recommandations professionnelles, arbre décisionnel de l'ANPGM et revue générale

Chez les porteurs d'expansions pathogènes au niveau de *C9orf72* :

- des antécédents familiaux de SLA et/ou de DFT sont souvent identifiés d'après quatre publications (29, 34, 41, 45) mais aussi de syndrome parkinsonien (deux publications (34, 41)), de démence ou d'autres troubles psychiatriques (trois publications (29, 34, 41)) ;
- l'âge moyen de début varie généralement entre 50 à 64 ans (34, 45) ;
- une association de troubles moteurs et cognitifs / comportementaux est fréquemment observée, d'après les quatre publications (29, 34, 41, 45), avec :
 - un début bulbaire des troubles moteurs (trois publications (29, 34, 41)), associé à une atteinte des motoneurons supérieurs et inférieurs (41, 45),
 - une évolution plus sévère et rapide que les formes non génétiques, avec une survie moyenne de 33 mois (41),
 - des signes de DFT (trois publications (29, 34, 41)), notamment de variante comportementale (trois publications (29, 34, 45)) mais aussi des troubles psychiatriques (trois publications (29, 34, 45)) (troubles dépressifs, bipolaires, obsessionnels compulsifs, hallucinations et délires) pouvant précéder de plusieurs années le diagnostic de DFT (29),
 - d'autres signes associés notamment un syndrome parkinsonien (deux publications (34, 45)) ;
- la neuro-imagerie montre généralement une atrophie le plus souvent symétrique des lobes frontaux, temporaux et pariétaux, ainsi que du cervelet et du thalamus (deux publications (29, 45)) ; la TEP-FDG retrouve un hypométabolisme principalement fronto-temporal (45). Cependant, l'IRM et même la TEP-FDG peuvent être normales lors de l'évaluation initiale (29).

Le PNDS et la revue générale de Gossye soulignent néanmoins la grande variabilité phénotypique ; l'âge de début des symptômes et la présentation clinique peuvent varier entre les familles et à l'intérieur d'une même famille (41, 45).

Au final, le PNDS et l'ANPGM insistent sur l'importance de prendre en compte dans l'interprétation des résultats du test génétique : le tableau clinique (34, 41) et notamment l'âge de début de la maladie, l'atteinte prédominante du motoneurone supérieur ou inférieur, la présence de signes associés (troubles psychiatriques, syndrome parkinsonien...), la rapidité d'évolution, l'association à une DFT, le mode de transmission et l'origine ethnique du patient (34).

Revue systématique

Concernant la SLA, la revue systématique de Connolly *et al.*, de faible qualité méthodologique, incluait 107 études et 1 630 patients (50) (voir annexe 4) :

- l'âge moyen de début de la SLA variait entre 50 et 70 ans pour dix-sept des 23 mutations dont celle de *C9orf72* (âge moyen 57,5 ans) ; il était inférieur à 50 ans pour six autres mutations (hnRNPA1, FUS, KIF5A, UBQLN2, VCP, ALS2) ;
- la durée moyenne d'évolution de la SLA variait de 30,2 mois (mutation CCNF) à 360 mois (mutation hnRNPA1) ; elle était de 35 mois (écart-type 20,2 mois) pour la mutation *C9orf72* ;
- l'atteinte initiale était spinale pour moins de 50 % des patients atteints de SLA associée à une mutation *C9orf72*, TARDBP, MATR3 ou UBQLN2. Une atteinte bulbaire initiale était plus

fréquente en cas de mutation C9orf72 (39 % des patients), UBQLN2 (40 % des patients), MATR3 (45,1 % des patients) ; une atteinte cognitive ou respiratoire initiale n'était observée que dans le cas de mutations SETX et MATR3 et concernait moins de 10 % des patients ;

- l'atteinte des motoneurons supérieurs et inférieurs était la plus fréquente ; elle concernait 50 % ou plus des patients pour huit des seize mutations, pour lesquelles cette atteinte a été renseignée dont la mutation C9orf72 (72,7 % des patients) ;
- une DFT associée n'était mentionnée que pour quatorze des 23 mutations dont la mutation C9orf72 (35,6 % des patients).

Concernant la DFT, la revue systématique de Ducharme *et al.* (voir annexe 4) a mis en évidence les points suivants (49) :

- dans 21 à 56 % des cas de DFT avec mutation C9orf72, des symptômes psychotiques (délires, notamment somatiques, hallucinations) ont précédé la DFT 1 à 5 ans avant (dix études) ; l'imagerie pouvait être normale au début, et les antécédents familiaux de SLA ou DFT manquaient dans plus d'un tiers des cas ; les symptômes répondaient généralement mal aux antipsychotiques. D'autres présentations psychiatriques étaient plus rarement rapportées comme des troubles bipolaires de survenue tardive (manies surtout), des troubles dépressifs avec ou sans catatonie, des tentatives de suicide, une anxiété ;
- la prévalence de mutations C9orf72 chez des patients avec pathologie psychiatrique primaire (schizophrénie typique ou troubles schizo-affectifs, troubles bipolaires) (neuf études) était de l'ordre de 0,2 % et proche de celle de la population générale.

Relation entre le nombre de répétitions G4C2 au niveau de C9orf72 et les caractéristiques de la maladie

Le nombre de répétitions G4C2 au niveau de C9orf72 fluctue au cours de la vie d'une personne et il existe une association entre la taille de la répétition G4C2 et l'âge au moment du prélèvement de l'échantillon (45). Néanmoins, selon trois publications, il n'y a pas de relation entre le nombre de répétitions G4C2, l'âge de début des symptômes, l'évolution et la sévérité de la maladie (41, 42, 45).

D'après la revue générale issue de *GeneReviews*®, un cas d'hétérozygote composite (un allèle avec 50 répétitions G4C2 et un autre avec plus de 2 000 répétitions G4C2) et un cas homozygote (deux allèles avec plus de 800 répétitions G4C2) ont été décrits ; ils présentaient la variante comportementale de DFT (45).

Sept publications ont abordé la relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie (trois recommandations dont un PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale et deux revues systématiques).

Les caractéristiques de la SLA associée à la mutation C9orf72 incluent :

- de fréquents antécédents familiaux de SLA et/ou DFT (quatre publications) mais aussi de troubles psychiatriques (trois publications) ou de syndrome parkinsonien (deux publications) ;
- un âge moyen de début entre 50 et 70 ans (trois publications) ;
- une association fréquente de troubles moteurs (avec souvent une atteinte bulbaire initiale, une atteinte prédominante des motoneurons supérieurs et inférieurs) et cognitifs / comportementaux (quatre publications) ;
- une association possible à un syndrome parkinsonien (deux publications) ;
- une survie moyenne de 33 à 35 mois (deux publications).

Des symptômes psychotiques peuvent précéder la DFT avec mutation C9orf72 plusieurs années avant. Néanmoins, la prévalence de mutations C9orf72 chez des patients avec

pathologie psychiatrique primaire (schizophrénie typique ou troubles schizo-affectifs, troubles bipolaires) est faible et proche de celle de la population générale (une revue systématique). Deux publications rappellent la grande variabilité entre les familles et à l'intérieur d'une même famille.

Il existe une association entre le nombre de répétitions G4C2 et l'âge au moment du prélèvement de l'échantillon (une publication). Néanmoins, il n'y a pas de relation entre le nombre de répétitions G4C2 d'une part, l'âge de début des symptômes, l'évolution et la sévérité de la maladie d'autre part (trois publications).

6.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Deux publications concordantes ont abordé cette question dont le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41) et la revue générale de Gossye issue de *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45). Aucune recommandation n'était gradée.

La mutation par expansion de nucléotides au niveau de *C9orf72* étant transmise selon un mode autosomique dominant, les patients étant le plus souvent hétérozygotes pour l'allèle muté, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant, ce qui correspond à un risque de 50 % d'être porteur pour les apparentés au premier degré d'une personne atteinte (41, 45).

Par ailleurs, d'après le PNDS, le risque de développer une SLA dans la population générale en l'absence d'histoire familiale est de 0,3 % ; le risque passe à 2,4 % pour les apparentés au premier degré des patients atteints de SLA en l'absence d'un facteur génétique (41).

Deux publications ont abordé la question de la transmission de la maladie (un PNDS et une revue générale). D'après le PNDS de 2021, le risque de développer une SLA dans la population générale en l'absence d'histoire familiale est de 0,3 % ; le risque passe à 2,4 % pour les apparentés au premier degré des patients atteints de SLA en l'absence d'un facteur génétique identifié. Pour rappel, s'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, un parent atteint a 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant (PNDS et revue générale).

6.2.3. Quelles sont les indications du test génétique et de recherche de la mutation par expansion de nucléotides au niveau de *C9orf72* et place dans la stratégie diagnostique ?

6.2.3.1. Chez les personnes symptomatiques

Six publications ont abordé la question des indications de l'acte chez des personnes symptomatiques dont :

- la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), les deux PNDS sur la SLA +/- DFT (26, 41), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur la SLA +/- DFT (34) et la revue générale de Gossye issue de *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45) ;
- le consensus du *Neuropsychiatric International Consortium for Fronto-temporal dementia* (NIC-FTD) sur la variante comportementale de la DFT (29).

Seule la recommandation de l'*ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42) était gradée.

Les publications divergent sur l'indication du test génétique.

Celui-ci peut être proposé :

- à tout patient atteint de SLA, que la forme soit familiale ou sporadique, d'après l'*ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42) (grade A)¹⁶ et le PNDS sur la SLA publié en 2021 (41), compte tenu de la fréquence des mutations dans la SLA et des essais thérapeutiques en cours (41) ;
- aux patients atteints de formes familiales de SLA +/- DFT ou dans les formes sporadiques de SLA, notamment à début précoce (avant 40 ans) (34) ;
- aux patients atteints de variante comportementale de la DFT (DFTc), selon le NIC-FTD (29) :
 - cas probables de DFTc avec au moins un parent au premier degré atteint de DFT, de pathologies psychiatriques primaires à début tardif, de SLA ou d'une autre maladie neurodégénérative à début précoce,
 - cas possibles ou probables de DFTc, indépendamment des antécédents familiaux (recherche d'expansion pathogène au niveau de *C9orf72*),
 - cas de pathologies psychiatriques primaires à début tardif avec au moins un parent au premier degré atteint d'une DFT ou d'une SLA (recherche d'expansion pathogène au niveau de *C9orf72*),
 - cas suspects de FTDc ne répondant pas aux critères diagnostiques complets s'il y a des symptômes psychiatriques proéminents ou des antécédents familiaux de pathologies psychiatriques primaires à début tardif (recherche d'expansion pathogène au niveau de *C9orf72*) ;
- uniquement aux patients atteints de forme familiale de SLA (au moins deux cas familiaux dans la généalogie, quel que soit le degré de la parenté) ou « s'il existe un antécédent familial de démence et plus spécifiquement de démence fronto-temporale, même s'il s'agit du premier cas de SLA dans cette famille » (26).

Cinq publications s'accordent sur le fait que l'absence d'antécédents familiaux ne préjuge pas de l'absence de facteurs génétiques responsables et ne contre-indique pas le test génétique, compte tenu de mutations parmi les cas sporadiques (29, 34, 41, 42, 45). D'après le PNDS sur la génétique de la SLA, l'absence d'antécédents familiaux peut s'expliquer entre autres par la présence d'une mutation de novo, une paternité illégitime, une méconnaissance de cas de SLA parmi les ascendants par erreurs diagnostiques ou par l'absence de contact entre membres de la même famille (41).

Quand un test génétique est indiqué chez un patient symptomatique, les six publications mentionnent la mutation *C9orf72* parmi les mutations à rechercher (26, 29, 34, 41, 42, 45) (grade A pour la RBP américaine¹⁷) ; il s'agit de la mutation la plus fréquente dans les populations européennes. Néanmoins, seuls l'ANPGM et le PNDS abordent la place de la recherche d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* dans le cadre de la stratégie de diagnostic moléculaire :

- selon l'ANPGM, la recherche d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* est recommandée en 1^{ère} intention (34) ;
- le PNDS mentionne que dans les formes sporadiques, une analyse ciblée de *SOD1* et *C9orf72* est indiquée, en l'absence de signes inhabituels ou atypiques ; dans ces cas, une analyse d'un gène corrélé au tableau clinique ou bien à une analyse large par NGS peuvent être nécessaires (41).

¹⁶ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

¹⁷ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

À noter que l'*ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* recommande de proposer à toute personne atteinte de SLA la recherche de mutations de *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP* (grade A¹⁸) ou de tout autre gène pour lequel il existe une thérapie génique ou considéré par ClinGen comme fortement associé à la SLA (recommandation basée sur avis d'expert) (42).

Six publications ont abordé les indications de l'acte chez les personnes symptomatiques (quatre recommandations dont une RBP, deux PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale).

Les publications sont divergentes concernant les indications du test génétique chez les personnes symptomatiques.

Celui-ci peut être proposé :

- à tout patient atteint de SLA, sporadique ou familiale, selon la RBP américaine de 2023 (grade A) et le PNDS de 2021 ;
- aux patients atteints de formes familiales de SLA +/- DFT ou dans les formes sporadiques de SLA, notamment à début précoce (avant 40 ans), selon l'ANPGM ;
- aux patients atteints de SLA avec des antécédents familiaux de SLA ou DFT, selon le PNDS de 2015 ;
- selon le *Neuropsychiatric International Consortium for Fronto-temporal dementia*, aux patients atteints de :
 - variante comportementale de DFT avec antécédents familiaux de DFT, SLA, pathologies psychiatriques primaires à début tardif, ou d'une autre maladie neurodégénérative à début précoce ou sans antécédents familiaux,
 - pathologies psychiatriques primaires à début tardif avec au moins un parent au premier degré atteint d'une DFT ou d'une SLA.

L'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test génétique, compte tenu de la fréquence des mutations parmi les cas sporadiques (cinq publications).

Quand un test génétique est indiqué chez un patient symptomatique, la mutation *C9orf72* fait partie des mutations à rechercher (pour les six publications, recommandation gradée A pour la RBP américaine) et ce, en première intention (deux publications).

6.2.3.2. Chez les personnes asymptomatiques apparentées (diagnostic présymptomatique)

Cinq publications ont abordé la question des indications de l'acte chez des apparentés asymptomatiques : la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41), le consensus d'experts de Crook *et al.* sur la SLA et/ou la DFT (48), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur la SLA +/- DFT (34) et la revue générale de Gossye issue de *GeneReviews*[®] sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45). Seule la RBP était gradée.

Les cinq publications s'accordent sur la possibilité de proposer un test génétique chez des apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique) qui souhaitent connaître leur statut (recommandation gradée C¹⁹ pour Roggenbuck *et al.*) ; le PNDS, l'ANPGM et la revue générale de Gossye évoquent explicitement la recherche d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72*.

¹⁸ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

¹⁹ Recommandation faible, basée sur des études de niveau 3 (42).

Le diagnostic présymptomatique peut être réalisé à condition que :

- la personne soit apparentée au premier degré à la personne atteinte et présentant la mutation (41) ;
- la personne apparentée soit majeure (quatre publications (34, 41, 42, 45)) ;
- la mutation ait été préalablement identifiée chez un membre de la famille (formes familiales) (cinq publications (34, 41, 42, 45, 48)).

Quatre publications ont abordé les indications de l'acte chez les personnes asymptomatiques apparentées (deux recommandations dont un PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale). Elles s'accordent sur la possibilité de proposer un test génétique chez des apparentés asymptomatiques (diagnostic présymptomatique) dont une recherche de mutation *C9orf72* (trois publications) dans les situations suivantes :

- mutation préalablement identifiée chez un membre de la famille (cinq publications) ;
- personne majeure (quatre publications), apparentée au premier degré à la personne atteinte et présentant la mutation (une publication).

6.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Quatre publications ont abordé la question des indications de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire : le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41), le consensus d'experts de Crook *et al.* sur la SLA et/ou la DFT (48), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur la SLA +/- DFT (34) et la revue générale de Gossye issue *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45). Aucune recommandation n'était gradée.

Les quatre publications s'accordent sur la possibilité de proposer un test génétique dans le cadre du diagnostic prénatal ; seules l'ANPGM et la revue générale de Gossye évoquent explicitement la recherche d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* :

- quatre publications rappellent qu'il est nécessaire que la mutation ait été préalablement identifiée chez un membre de la famille (34, 41, 45, 48). La mutation par expansion de nucléotides de *C9orf72* étant à transmission autosomique dominante, l'ANPGM précise qu'un des deux parents doit être porteur (atteint ou non) de la mutation responsable de la maladie dans sa famille (34) ;
- l'ANPGM rappelle que ce diagnostic est à réaliser dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal qui seul peut attester « qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (34) ;
- Gossye mentionne que la présence d'une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie chez une personne donnée (45).

Seule la revue générale de Gossye issue de la base de données *GeneReviews*® mentionne explicitement la possibilité de rechercher une expansion pathogène au niveau de *C9orf72* dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire si celle-ci a été identifiée chez un membre de la famille (45).

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée (1).

Quatre publications ont abordé les indications de l'acte dans le contexte du diagnostic prénatal (deux recommandations dont un PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale). Elles s'accordent sur la possibilité de proposer un test génétique dans ce cadre dont une recherche de mutation *C9orf72* (deux publications), à condition que la mutation ait été préalablement identifiée chez un membre de la famille (quatre publications). Il est rappelé que ce diagnostic est à réaliser dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (une publication).

Une seule publication a abordé les indications de l'acte dans le contexte du diagnostic pré-implantatoire (une revue générale). Elle évoque la possibilité de proposer une recherche de mutation *C9orf72* dans ce cadre, à condition que la mutation ait été préalablement identifiée chez un membre de la famille.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

6.2.4. Quelle est l'utilité clinique du test génétique et de recherche de la mutation par expansion de nucléotides de *C9orf72* ?

6.2.4.1. Chez les personnes symptomatiques

Six publications ont abordé la question de l'utilité clinique du test génétique chez les patients symptomatiques :

- quatre recommandations professionnelles : la RBP du *ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41), le consensus d'experts de Crook *et al.* sur la SLA et/ou la DFT (48), le consensus du NIC-FTD sur la variante comportementale de la DFT (29). Aucune recommandation n'était gradée ;
- l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur la SLA +/- DFT (34) ;
- une revue systématique qui a cherché à évaluer l'expérience des patients atteints de SLA/DFT familiale et de leurs apparentés concernant le diagnostic et le conseil génétiques et qui a voulu déterminer les facteurs influençant la prise de décision (55).

En termes de bénéfices pour le patient :

- quatre publications s'accordent sur l'intérêt d'une confirmation du diagnostic de la maladie afin de réduire l'errance diagnostique et mettre en place une prise en charge appropriée (29, 34, 41, 48) :
 - dans le cas de la DFT, le NIC-FTD précise que le diagnostic génétique participe au diagnostic de certitude et permet de différencier la DFT d'une maladie psychiatrique primaire qui diffère sur le plan de la prise en charge et du pronostic (association possible de troubles moteurs, notamment respiratoires, dans la DFT) (29). Or, le délai moyen de diagnostic est de 5 à 6 ans à partir de l'apparition des symptômes (29),
 - dans le cas de la SLA (associée ou non à une DFT), le PNDS et l'ANPGM mentionnent l'intérêt du diagnostic moléculaire, compte tenu de l'existence de traitements par oligonucléotides anti-sens pour les formes SOD1 et des essais thérapeutiques dans les formes *C9orf72* (DFT et/ou SLA) (34, 41) ;
- les quatre publications précisent que le diagnostic moléculaire permet de proposer au patient un conseil génétique pour lui-même et sa famille (29, 34, 41, 48), incluant une proposition de

diagnostic présymptomatique chez les apparentés ou un diagnostic prénatal pour les couples ayant un projet de procréation (41) ;

- le NIC-FTD et le consensus de Crook *et al.* mentionnent que le diagnostic moléculaire permet de participer précocement à des essais cliniques (29, 48).

Les risques du diagnostic ne sont pas liés au prélèvement (prélèvement sanguin) mais à l'annonce du diagnostic, pour le patient et ses apparentés, d'une maladie grave, invalidante, le plus souvent sans traitement curatif, à l'impact aux plans personnel, psychologique, socio-économique, à l'obligation de communiquer le résultat aux apparentés (42, 48). Ils sont aussi liés aux limites des techniques et à l'incertitude liée aux possibles allèles de signification incertaine (42).

D'après la revue systématique de Crook *et al.* (55) (voir annexe 4), chez les patients atteints de SLA (familiale ou sporadique) et/ou de DFT (seize études) :

- la majorité des patients relataient une expérience plutôt positive en ce qui concerne le conseil pré-test, la communication et l'explication des résultats et le soutien proposé ; les résultats de test génétique étaient jugés utiles pour les patients et leurs familles et ce, quel que soit ce résultat ;
- les principales expériences négatives étaient en lien avec la difficulté des patients à donner un consentement éclairé s'ils avaient des troubles cognitifs ou des difficultés à communiquer en raison de la progression de la maladie. Les incertitudes du diagnostic et la variabilité phénotypique au sein d'une même famille (âge d'apparition, gravité et évolution) étaient également vécues douloureusement ;
- analyse des facteurs pris en compte par les patients dans la décision de test génétique :
 - parmi les éléments motivant le test figuraient le souhait d'informer ses apparentés sur le risque de maladie, de planifier sa vie familiale, professionnelle, reproductive, de ne pas vivre avec une incertitude et de diminuer l'anxiété ;
 - les éléments en défaveur du test génétique incluaient les difficultés d'accès ou d'information sur les tests génétiques, l'absence de traitement de la maladie disponible, l'impact possible d'un résultat positif aux plans émotionnel, familial, relationnel, social, financier, la culpabilité du survivant en cas de résultat négatif.

Les auteurs de la revue mentionnaient la difficulté de différencier dans les études les SLA familiales des SLA sporadiques, le nombre important de perdus de vue et l'absence de suivi à long terme le plus souvent.

Six publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez les personnes symptomatiques (quatre recommandations dont une RBP, un PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue systématique).

Chez la personne symptomatique, quatre publications s'accordent sur l'intérêt d'une confirmation moléculaire (dont détection de la mutation *C9orf72*) du diagnostic de la maladie afin de :

- réduire l'errance diagnostique (en contribuant au diagnostic de certitude dans le cas de la DFT) et mettre en place une prise en charge appropriée (développement de traitements par oligonucléotides anti-sens ou autres approches pour la mutation *C9orf72*) ;
- proposer au patient et à ses apparentés un conseil génétique.

D'après une revue systématique, les résultats de test génétique étaient jugés utiles par les patients et leurs familles et ce, quel que soit ce résultat (raisons évoquées : conseil génétique

aux apparentés, planification de la vie familiale, professionnelle, reproductive, levée de l'incertitude pour la DFT).

Les limites / inconvénients possibles du test génétique sont liés :

- à l'annonce du diagnostic d'une maladie grave, invalidante, au pronostic défavorable (deux recommandations) ;
- à l'impact possible d'un résultat positif aux plans émotionnel, familial, relationnel, social, financier, la culpabilité du survivant en cas de résultat négatif (une revue systématique) ;
- aux difficultés des patients ayant des troubles cognitifs ou de communication à donner un consentement éclairé (une revue systématique) ;
- à la variabilité phénotypique au sein d'une même famille (âge d'apparition, gravité et évolution) ;
- aux limites et incertitudes du diagnostic (une revue systématique, une recommandation).

6.2.4.2. Chez les personnes apparentées asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Quatre publications retenues ont abordé la question de l'utilité clinique du test génétique chez les personnes asymptomatiques apparentées :

- deux recommandations professionnelles : le PNDS sur la génétique de la SLA +/- DFT (41) et le consensus d'experts de Crook *et al.* sur la SLA et/ou la DFT (48). Aucune recommandation n'était gradée ;
- une revue systématique (55) ;
- la revue générale de Gossye issue de *GeneReviews*® sur la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* (45).

Le PNDS (41) et la revue générale de Gossye (45) ont précisé le bénéfice de la recherche, chez les apparentés asymptomatiques, de la mutation de *C9orf72* identifiée dans la famille. Il s'agit de :

- prédire le risque de développer une SLA ou une DFT (41, 45) ;
- connaître les risques de transmission à la descendance de cette maladie grave (41).

Le consensus d'experts de Crook *et al.* (48) et la revue générale de Gossye (45) ont évoqué les risques du diagnostic qui sont :

- psychologiques et socio-économiques, liés à l'annonce du diagnostic d'une maladie grave, invalidante, le plus souvent sans traitement curatif (45, 48), mais aussi à la nécessité d'un suivi et d'une évaluation à long terme (pour les personnes dont le résultat est positif) (45) ; Crook *et al.* citent également les risques émotionnels liés à un résultat négatif (culpabilité) ou incertain (48) ;
- liés aux limites des tests (45).

Chez les apparentés à des patients atteints de SLA/DFT, selon la revue systématique de Crook *et al.* (55) (dix études) (voir annexe 4), les expériences concernant le test génétique étaient diverses :

- certains ont trouvé le processus pré-test trop long ;
- après réception de résultats positifs : l'anxiété était généralement décroissante mais certains ont été déstabilisés, inquiets du développement à venir de la SLA, de l'annonce à leurs propres enfants, ont parfois pensé au suicide ou à l'euthanasie avant que la maladie ne progresse. D'autres ont jugé que le résultat avait levé un doute et leur avait permis de mieux planifier leur vie ;

- après réception de résultats négatifs : certains ont éprouvé un sentiment de culpabilité, d'autres un soulagement, l'impression de revenir à une « vie normale ».
- parmi les éléments motivant le test figuraient le souhait d'informer ses apparentés sur le risque de maladie, de planifier sa vie familiale, professionnelle, reproductive, de ne pas vivre avec une incertitude et de diminuer l'anxiété ;
- les éléments en défaveur du test génétique incluaient les difficultés d'accès au test génétique, l'absence de traitement de la maladie disponible, l'impact possible d'un résultat positif aux plans émotionnel, familial, relationnel, social, financier, la culpabilité du survivant en cas de résultat négatif.

Quatre publications ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez les personnes asymptomatiques apparentées (deux recommandations dont un PNDS, une revue générale et une revue systématique).

Trois publications (dont une revue systématique) s'accordent sur l'intérêt du test génétique chez les personnes apparentées asymptomatiques pour prédire le risque de développer une SLA ou une DFT (diagnostic présymptomatique), lever une incertitude, planifier sa vie familiale, professionnelle, reproductive et informer sa descendance des risques de transmission de la maladie. Les risques du test génétique sont, en cas de résultat positif, psychologiques et socio-économiques liés à l'annonce du diagnostic d'une maladie grave, invalidante, de pronostic sombre ; en cas de résultat négatif, risque émotionnel lié à un sentiment de culpabilité du survivant.

6.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Seule la revue systématique de Crook *et al.* a abordé spécifiquement la question et a évalué les motivations des parents acceptant ou refusant le test génétique (voir annexe 4) : les parents refusant le test mettaient en avant la connaissance du caractère progressif et du début tardif de la maladie, la confiance dans le développement de traitements qui pourront bénéficier à leurs enfants ou des questions morales. Les parents acceptant le test génétique étaient motivés par le souhait d'éviter la transmission de la maladie ou par l'expérience passée de prise en charge d'un parent ou du décès précoce d'un parent du fait de la maladie (55).

Les risques / inconvénients de ces procédures ont été abordés aux chapitres 4.2.4.3 et 4.2.4.4.

Seule une revue systématique a abordé spécifiquement la question. D'après les parents interrogés, ceux acceptant le test génétique mettent en avant la possibilité d'éviter la transmission de la maladie à leurs enfants ; ceux le refusant mentionnent le caractère progressif et le début tardif de la maladie, la confiance dans le développement de traitements qui pourront bénéficier à leurs enfants ou des questions morales.

6.3. Position des experts consultés à titre individuel

6.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation

Les experts du groupe de travail sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- diagnostic de SLA et DFT :
 - le diagnostic de SLA est fait sur des arguments cliniques et électromyographiques mais ne s'appuie pas sur des critères génétiques ; en France, actuellement, les critères *Gold Coast* sont ceux qui sont le plus souvent utilisés (30, 83) ;
 - le diagnostic de DFTc est réalisé à l'aide des critères de Rascovsky (31) pour la forme comportementale de DFT (DFTc) et des critères de Gorno-Tempini (32) pour les formes langagières (aphasies primaires progressives, APP), qui incluent des éléments comportementaux ou langagiers, cognitifs, d'imagerie (critère de support). Selon ces critères, la découverte d'une cause génétique définit un diagnostic de certitude de la maladie ;
- anomalie génétique : il est rappelé que pour la très grande majorité des SLA et/ou DFT, aucune anomalie génétique n'a été identifiée ; par ailleurs, dans les cas d'origine génétique, plusieurs mutations autres que *C9orf72* peuvent être responsables de la maladie. De ce fait :
 - l'absence de mutation de *C9orf72* n'exclut pas une SLA ou une DFT chez le sujet symptomatique ; chez les asymptomatiques apparentés à une personne porteuse d'une mutation *C9orf72*, l'absence de mutation de *C9orf72* ramène le risque de SLA et/ou DFT à celui de la population générale ;
 - la présence d'une mutation de *C9orf72* n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic de SLA et/ou DFT chez le sujet symptomatique. En revanche, chez le sujet asymptomatique, elle est associée à un risque très élevé de développer une SLA et/ou une DFT, parfois à un âge tardif, la pénétrance étant de 100 % à 90 ans ;
- définition des allèles normaux / intermédiaires / mutés :
 - dans l'état actuel des connaissances, les experts s'accordent sur la définition d'un allèle muté au-delà de 30 répétitions G4C2 et d'un allèle normal en deçà de 20 G4C2 ; les allèles contenant 20 à 30 G4C2 sont de signification incertaine ;
 - les résultats de la méta-analyse de Iacoangeli (51) qui a retrouvé une association statistique entre un allèle de 24 à 30 répétitions au niveau de *C9orf72* et la SLA sont à considérer avec précaution car les études incluses étaient anciennes, et dans une des études, la mutation a été analysée par séquençage *short read* avec *ExpansionHunter* alors que la RP-PCR est le gold standard pour l'analyse de *C9orf72* ;
- instabilité mitotique : elle conduit à un mosaïcisme somatique dans le sang (différentes tailles d'allèles dans le sang dans l'intervalle des mutations pathogènes) ;
- instabilité méiotique : les experts s'accordent sur une possible expansion durant la méiose d'allèles de plus de 30 G4C2. Une contraction est également possible (84). Mais cette expansion ne semble pas conduire à des formes plus sévères. Il est rappelé qu'il n'y a pas de relation entre le nombre de répétitions G4C2 d'une part, l'âge de début des symptômes, l'évolution et la sévérité de la maladie d'autre part. De plus, on ne rend pas en général le nombre de répétitions pour les allèles mutés qui est difficile à déterminer (il peut atteindre des milliers de répétitions).

À l'issue de la discussion, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

- Le nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène *C9orf72* est décrit dans le Tableau 11 ; l'interprétation des résultats de l'examen dans le contexte de la SLA et/ou DFT chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée figure dans le Tableau 12.
- Il existe une association entre le nombre de répétitions G4C2 et l'âge au moment du prélèvement de l'échantillon mais il n'y a pas de relation entre le nombre de répétitions G4C2 d'une part, l'âge de début des symptômes, l'évolution et la sévérité de la maladie d'autre part. Il existe une grande variabilité de présentation clinique et d'âge de début des symptômes chez les porteurs de mutation au niveau de *C9orf72* (SLA et/ou DFT et/ou troubles psychiatriques), entre les familles et au sein d'une même famille.
- S'agissant d'une mutation à transmission autosomique dominante, un parent atteint à 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant.
- Dans l'interprétation des résultats, il est rappelé l'importance de :
 - confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux ;
 - prendre en compte l'incertitude de mesure ;
 - prendre en compte la variabilité individuelle des manifestations cliniques.

Tableau 11 : SLA et/ou DFT - Nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène *C9orf72*

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques		
		Allèle normal	Allèle intermédiaire de signification incertaine	Allèle muté
SLA et/ou DFT	<i>C9orf72</i>	< 20	≥ 20 et ≤ 30	> 30

Tableau 12 : SLA et/ou DFT - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *C9orf72* chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une personne symptomatique	Interprétation du résultat chez une personne asymptomatique apparentée à une personne porteuse d'une mutation <i>C9orf72</i>	Indication du conseil génétique
Deux allèles de taille normale²⁰	Une mutation <i>C9orf72</i> n'est pas responsable de SLA et/ou DFT (indication éventuelle à poursuivre les analyses génétiques)	Risque de développer des symptômes de SLA et/ou DFT identique à celui de la population générale	Pas de conseil génétique spécifique pour <i>C9orf72</i> . Conseil génétique à proposer en fonction des autres examens génétiques
Un allèle intermédiaire et un allèle normal	Rôle de la mutation <i>C9orf72</i> dans le développement de la SLA/DFT incertain	Risque de développer des symptômes de SLA et/ou DFT incertain	Pas de conseil génétique spécifique pour <i>C9orf72</i> . Conseil génétique à proposer en fonction des autres examens génétiques
Au moins un allèle muté	La mutation <i>C9orf72</i> est responsable de SLA et/ou DFT	Risque très élevé de développer des symptômes de SLA et/ou DFT	Oui

²⁰ 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.

6.3.2. Indications de l'acte

Les experts du groupe de travail sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- la recherche d'une mutation de *C9orf72* chez des patients symptomatiques :
 - les experts s'accordent sur l'indication de recherche de la mutation chez les patients atteints de SLA et/ou DFT, qu'elles soient familiales ou sporadiques. Ils estiment également cette recherche pertinente chez les patients atteints de pathologies psychiatriques à début tardif ou atypiques, avec au moins un apparenté atteint d'une DFT ou d'une SLA, compte tenu de la fréquence de ces présentations qui peuvent précéder de plusieurs années la SLA et/ou la DFT (49), et donc du risque pour ces patients et leur descendance de développer une SLA et/ou une DFT (intérêt du conseil génétique). Lorsqu'elle est indiquée, la mutation au niveau de *C9orf72* est à rechercher en première intention ;
 - l'indication de recherche de cette mutation chez des patients atteints de pathologies psychiatriques à début tardif ou atypique, avec ou sans antécédents familiaux de pathologies psychotiques, a été également discutée. Néanmoins, à ce jour, ces indications ne sont pas consensuelles, les données disponibles doivent être confirmées et les situations cliniques précisées ;
- la recherche d'une mutation de *C9orf72* chez des personnes asymptomatiques apparentées :
 - les experts s'accordent sur la possibilité de proposer cette recherche à des personnes majeures asymptomatiques apparentées à une personne porteuse de la mutation ;
 - une discussion a été menée concernant l'indication chez des personnes asymptomatiques apparentées au 1^{er} ou 2nd degré à une famille avec plusieurs cas de SLA et/ou DFT, dans laquelle aucune personne n'a pu être testée pour le *C9orf72*. Il n'y a pas de consensus national sur ce point. Contrairement à la maladie de Huntington où une seule mutation est en cause, plusieurs mutations peuvent être responsables de la SLA/DFT. Néanmoins, il est rappelé que dans la majorité des formes familiales, une mutation de *C9orf72* est retrouvée (dans environ 70 % des cas des formes associées de SLA et DFT familiales). Il est donc important de bien expliquer aux personnes à risque que l'absence d'une mutation de *C9orf72* ne permet pas d'exclure un risque de SLA/DFT ;
- le DPI et le DPN : les experts s'accordent sur la possibilité de proposer ces diagnostics en cas de mutation *C9orf72* identifiée chez les parents : le DPI est réalisé plus fréquemment (diagnostic d'exclusion possible) que le DPN mais plusieurs DPN ont déjà été réalisées à l'AP-HP. La technique est la même que pour le diagnostic standard.

À l'issue de la discussion, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

Diagnostic post-natal

La recherche d'une mutation au niveau de *C9orf72* peut être proposée à des personnes :

- symptomatiques
 - atteintes de SLA et/ou de DFT, sporadique ou familiale, en 1^{ère} intention dans la stratégie du diagnostic génétique ;
 - atteintes de pathologies psychiatriques à début tardif ou atypiques, avec au moins un apparenté atteint d'une DFT ou d'une SLA ;
- majeures asymptomatiques apparentées à une personne porteuse de la mutation. La recherche d'une mutation de *C9orf72* peut être également proposée à des personnes

asymptomatiques apparentées au 1^{er} ou 2nd degré à une famille avec plusieurs cas de SLA et/ou DFT bien documentés, dans laquelle aucune personne n'a pu être testée pour le *C9orf72* ; dans ce cas, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter au cas par cas avec la personne à risque, au sein d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies.

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

La recherche d'une mutation au niveau de *C9orf72* peut-elle être proposée :

- dans le cadre du DPN, si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ;
- dans le cadre du DPI si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du DPN ou DPI en CPDPN.

6.3.3. Utilité clinique de l'acte

Dans le cadre du diagnostic post-natal, selon les experts du groupe de travail :

- La SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72* sont des maladies graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas actuellement de traitement permettant d'en guérir (des essais de thérapie génique sont en cours). Néanmoins, la détection d'une mutation du gène *C9orf72* chez une personne symptomatique permet de :
 - conforter le diagnostic de DFT, réduire l'errance diagnostique et mettre en place une prise en charge spécifique et appropriée aux plans médical, médico-social et psychologique,
 - proposer au patient et à sa famille un conseil génétique (risque de développer une SLA et/ou une DFT chez les descendants),
 - proposer le soutien des associations de patients.
- Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72*. Néanmoins, la détection d'une mutation au niveau de *C9orf72* chez une personne majeure asymptomatique apparentée à un individu présentant la mutation permet de :
 - prédire un risque très élevé de survenue de SLA et/ou DFT et 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 procréation,
 - proposer un conseil génétique pour elle-même et sa famille,
 - proposer le soutien des associations de patients.
- Les inconvénients possibles du test génétique sont liés :
 - à l'annonce du risque de :
 - développer une maladie grave, invalidante, sans traitement efficace (impact négatif possible aux plans psychologique, social) pour les personnes asymptomatiques,
 - développer une maladie associée (SLA en cas de DFT, DFT en cas de SLA) pour les patients symptomatiques,
 - de transmettre ce risque de SLA/DFT à sa descendance,
 - aux limites propres aux méthodes diagnostiques.
- Il est rappelé également les possibles difficultés des patients ayant des troubles cognitifs ou de communication à donner un consentement éclairé.

- Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

Dans le cadre du DPN/DPI, selon les experts du groupe de travail, la détection d'une mutation au niveau de *C9orf72* peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant qui développera une maladie grave, invalidante, sans encore de traitement efficace.

7. Maladie de Kennedy (amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X)

7.1. Données cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre se base sur une revue non systématique de la littérature.

7.1.1. Présentation clinique

La description de la présentation clinique se base sur le PNDIS sur la maladie de Kennedy (85), la recommandation de l’EFNS (5), la revue générale issue de *GeneReviews*® (86) et une étude observationnelle rétrospective (87).

La maladie de Kennedy ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X est une maladie neuromusculaire d’évolution lente et progressive, qui atteint exclusivement l’homme et est caractérisée par une dégénérescence des motoneurones inférieurs (85, 86).

Elle est beaucoup plus rare que la SLA. Son incidence est estimée à 0,1/100 000/an, sa prévalence à 1,6/100 000 en population générale et à 1/30 000 chez les hommes (85). Néanmoins, des données récentes suggèrent que la maladie est peut-être sous-diagnostiquée : l’analyse par séquençage génome entier avec *ExpansionHunter* du génome de 74 277 personnes issus de quatre bases de données européennes et nord-américaines en population (*100 000 Genomes Project*, gnomAD, NIH, MinE) a montré une prévalence d’expansions pathogènes CAG de AR (≥ 38 CAG) de 1/3 182 chromosomes X (IC95 % 2 309 à 4 386) et une prévalence de la maladie de 1/6 887 hommes (IC95 % non renseigné) (87).

Sur le plan clinique, elle est caractérisée par :

- la survenue lentement progressive chez un homme adulte (entre 30 et 50 ans) d’un déficit amyotrophiant prédominant aux membres inférieurs, associé à une diminution des réflexes ostéo-tendineux, des fasciculations et des crampes (5, 85, 86) ;
- des signes d’atteinte bulbaire, de survenue plus tardive et d’intensité variable (amyotrophie de la langue, fasciculations pouvant s’étendre aux lèvres, au menton ou à la région péri-orale, dysarthrie, dysphonie, troubles de la déglutition) (5, 85, 86) ;
- l’absence de signes d’atteinte du neurone moteur central (5, 85) ;
- une atteinte sensitive inconstante (5, 85, 86), le plus souvent infraclinique et distale (85, 86) ;
- un tremblement postural des membres supérieurs (85) ;
- des signes d’atteintes extraneurologiques :
 - insensibilité partielle aux androgènes (5, 85, 86) : gynécomastie inconstante, apparaissant en général à l’adolescence, autres signes possibles d’hypogonadisme (atrophie testiculaire, dysfonction érectile, infertilité),
 - métaboliques (dyslipidémie, résistance à l’insuline, diabète) (5, 85, 86).

Il s’agit d’une maladie handicapante évoluant lentement vers une perte d’autonomie (85, 86) ; environ un tiers des personnes atteintes ont besoin d’un fauteuil roulant 20 ans après l’apparition des symptômes (86). L’espérance de vie est proche de celle de la population générale pour la majorité des patients. Néanmoins, rarement, la maladie peut se compliquer de pneumopathie d’inhalation et d’insuffisance ventilatoire, voire de troubles du rythme cardiaque ; ces complications peuvent engager le pronostic vital (85, 86).

Bien que certaines femmes hétérozygotes présentent des crampes musculaires ou des tremblements occasionnels, elles ne présentent généralement pas de signe d'atteinte significative du motoneurone (86).

Le diagnostic présomptif repose sur la clinique et l'ENMG (85, 86).

Le principal diagnostic différentiel est la SLA (5, 85, 86). Néanmoins, la SLA :

- atteint également les femmes (5) ;
- évolue plus rapidement (5, 85) ;
- est associée à des signes d'atteinte du motoneurone central, (5, 85) ;
- ne présente pas de signes d'atteinte sensitive (85) ;
- ni de troubles endocriniens (85, 86).

La maladie de Kennedy ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X est une maladie neuromusculaire d'évolution lente et progressive, qui atteint exclusivement l'homme, due à une dégénérescence des motoneurons inférieurs, caractérisée par :

- la survenue lentement progressive chez un homme adulte d'un déficit amyotrophiant prédominant aux membres inférieurs avec une diminution des réflexes ostéo-tendineux, des fasciculations et des crampes, associés à une atteinte bulbaire de survenue plus tardive, une atteinte sensitive inconstante et l'absence de signes d'atteinte du neurone moteur central ;
- associée à des signes d'atteintes extraneurologiques : insensibilité partielle aux androgènes, troubles métaboliques.

Il s'agit d'une maladie handicapante évoluant lentement vers une perte d'autonomie. L'espérance de vie est proche de celle de la population générale pour la majorité des patients. Néanmoins, rarement, certaines complications peuvent engager le pronostic vital (pneumopathie d'inhalation, insuffisance ventilatoire, troubles du rythme cardiaque).

Le principal diagnostic différentiel est la SLA.

7.1.2. Anomalie génétique

La description de l'anomalie génétique se base sur le PNDIS sur la maladie de Kennedy (85), la recommandation de l'EFNS (5), une revue systématique (88) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (86).

La maladie de Kennedy est une maladie à transmission récessive liée à l'X (5, 85, 86) ; elle se manifeste uniquement chez les hommes qui sont porteurs d'une seule copie du gène muté (sujets hémizygotes) alors que les femmes hétérozygotes ne sont pas symptomatiques mais peuvent transmettre la maladie (85).

Elle est causée par l'expansion de trinuécléotides CAG dans l'exon 1 du gène *AR* codant pour le récepteur aux androgènes localisé sur le chromosome Xq11-12 (5, 85, 86) (tableau 13).

La mutation par expansion de répétitions CAG de *AR* est présente chez tous les personnes atteintes de maladie de Kennedy (86).

La pénétrance est complète chez les personnes présentant au moins 38 répétitions CAG ; elle est réduite entre 36 et 37 CAG (86).

La taille des expansions CAG varie de génération en génération : il peut s'agir d'expansions (le plus souvent) ou de contractions, généralement de quelques trinuécléotides, notamment en cas de

transmission paternelle (86). D’après une revue systématique (voir annexe 4), des variations le plus souvent faibles du nombre de répétitions CAG au niveau de AR (1 à 3 répétitions CAG) seraient observées au cours de la méiose et concernent principalement les allèles avec une expansion pathogène : les allèles de 20-22, 28-31 et 47-49 répétitions CAG montreraient 1,31 %, 3,19 % et 80 % d’instabilité méiotique (88).

La taille des expansions varie également au sein des différentes populations, plus importante dans les populations asiatiques, moins dans les populations africaines et entre les deux dans les populations européennes (86).

Un certain degré de mosaïcisme a été décrit dans le sperme (86).

Données de l’Agence de la Biomédecine (18)

En 2021, 530 analyses post-natales du gène AR ont été réalisées (35 étaient positives) ; 152 examens génétiques post-nataux dans le cadre de la maladie de Kennedy (ORPHA881) ont été déclarés par les laboratoires.

Tableau 13 : Anomalie génétique associée à la maladie de Kennedy

Maladie	Gène	Position	Type d’expansion	Pénétrance
Maladie de Kennedy	AR	Xq11-12	CAG	Complète (≥ 38 CAG) Réduite (36-37 CAG)

La maladie de Kennedy est une maladie à transmission récessive liée à l’X, causée par l’expansion anormale de trinuécléotides CAG dans l’exon 1 du gène AR codant pour le récepteur aux androgènes ; la mutation est présente chez tous les personnes atteintes. La pénétrance est complète au-delà de 38 répétitions CAG.

7.1.3. Prise en charge

La description de la prise en charge se base sur le PNDS sur la maladie de Kennedy (85) et la revue générale issue de GeneReviews® (86).

Il n’y a pas à ce jour de traitement permettant de guérir ou de ralentir l’évolution de la maladie (85, 86). La prise en charge des patients atteints est pluridisciplinaire, adaptée à chaque patient et repose sur le traitement des symptômes existants qu’ils soient neurologiques, respiratoires, nutritionnels, endocriniens, métaboliques ou encore cardiaques (85). L’enjeu est de préserver le plus longtemps possible les capacités fonctionnelles du patient, son autonomie et sa qualité de vie et de prévenir les complications de la maladie.

La prise en charge inclut (85, 86) :

- les traitements rééducatifs et réadaptatifs : kinésithérapie (musculo-squelettique, bronchique), orthophonie, ergothérapie, aides techniques, adaptations du lieu de vie ;
- la surveillance de l’état nutritionnel, l’adaptation des apports, la suppléance ;
- la surveillance des fonctions ventilatoires, la détection et le traitement des infections, la suppléance ;
- la détection et le traitement des complications cardiaques (troubles du rythme) et métaboliques (dyslipidémie, diabète) ;

- la chirurgie de réduction mammaire en cas de gynécomastie et en fonction des besoins ;
- l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage ;
- l'accompagnement psychologique ;
- un conseil génétique pour le patient et sa famille ;
- la mise en place d'un cadre médico-social approprié ;
- le soutien des associations de patients.

Actuellement, aucun traitement permettant de guérir de la maladie n'est disponible. Néanmoins, les traitements symptomatiques pharmacologiques, rééducatifs / réadaptatifs, le soutien psychologique et des associations de patients et la mise en place d'un cadre médicosocial approprié visent à préserver le plus longtemps possible les capacités fonctionnelles, l'autonomie du patient et sa qualité de vie.

7.2. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides ?

7.2.1. Publications retenues – Qualité méthodologique

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical de l'acte cinq publications (voir figure 5) :

- deux recommandations professionnelles (voir modalités d'élaboration en annexe 3) :
 - un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Kennedy (2017) (85),
 - une RBP de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) concernant le diagnostic moléculaire de la maladie (2011) (5) ;
- deux revues systématiques (voir modalités d'élaboration et principaux résultats en annexe 4) concernant :
 - le nombre de répétitions CAG associé à une pénétrance réduite et la relation avec l'âge de survenue des symptômes, l'instabilité méiotique et la prévalence de la maladie en population (88),
 - la relation entre l'âge d'apparition des symptômes non moteurs et le nombre de répétitions CAG (89) ;
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® (86).

Toutes les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso* ont été retenues.

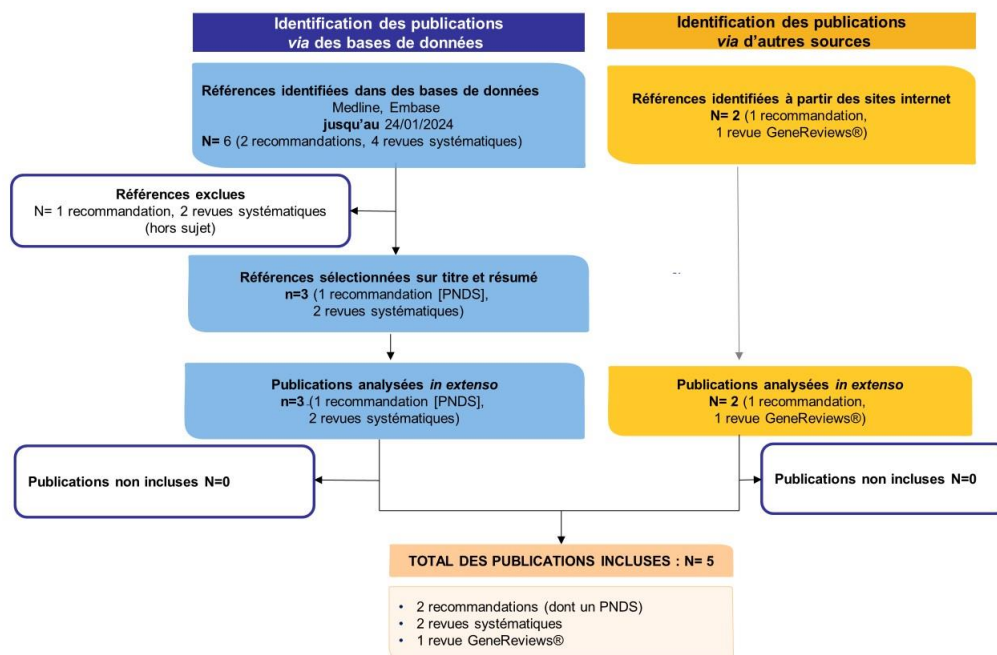


Figure 5 : Maladie de Kennedy - Sélection des documents – diagramme de flux

La qualité méthodologique des recommandations professionnelles, appréciée à l'aide de la grille Agree-II, était imparfaite (voir annexe 3) : en particulier, la stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection des études n'étaient que partiellement décrits ; le risque de biais des études n'était pas renseigné ; il n'y avait pas d'information sur une éventuelle relecture externe. La composition du groupe de travail n'était pas renseignée et le lien entre les preuves scientifiques et les recommandations peu clair dans la RBP de l'*European Federation of Neurological Societies*.

La qualité méthodologique des revues systématiques, appréciée à l'aide de la grille d'analyse AMSTAR-2, est jugée très faible selon ces critères (voir annexe 4). Les deux revues ne décrivent pas clairement leur protocole, ni la liste des études exclues ; le risque de biais des études individuelles n'est ni évalué, ni discuté, les critères pour le diagnostic de maladie de Kennedy ne sont pas explicités ; les biais de publication ne sont pas recherchés et l'hétérogénéité n'est pas investiguée.

La qualité méthodologique des recommandations et des revues systématiques retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique.

7.2.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?

7.2.2.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de maladie de Kennedy ou son risque de survenue

Les deux recommandations professionnelles retenues (5, 85), la revue générale issue de *GeneReviews*® (86) et une revue systématique ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et revue générale

Chez l'homme, les trois publications s'accordent sur la définition d'un allèle normal ≤ 34 répétitions trinuécléotidiques CAG (5, 85, 86). En revanche, elles divergent sur la définition d'un allèle muté :

- selon l'EFNS, publication la plus ancienne, un allèle est muté et pathogène si son nombre de répétitions CAG est ≥ 35 (5) ;
- selon le PNDS et la revue générale de La Spada :
 - si le nombre de répétitions CAG est ≥ 38 , un allèle est muté et pathogène (85, 86). Dans ce cas, la pénétrance est complète (86),
 - entre 35 et 37 répétitions CAG, l'interprétation doit prendre en compte les antécédents familiaux, la présentation clinique du patient et le nombre de répétitions chez d'autres membres de la famille atteints (85, 86).

Les femmes hétérozygotes pour un allèle à pénétrance complète de plus de 38 répétitions CAG sont généralement asymptomatiques. À noter qu'environ 98 % des femmes ont des allèles avec un nombre différent de répétitions CAG sur leurs deux chromosomes X (86).

Chez un homme présentant des symptômes, les trois publications s'accordent sur le fait que la présence d'un allèle muté (hémizygotie) au niveau de *AR* confirme le diagnostic clinique (5, 85, 86) et, selon le PNDS, écarte le principal diagnostic différentiel que représente la SLA (85).

Chez un homme asymptomatique apparenté, d'après la revue générale issue de *GeneReviews*[®], la présence d'un allèle muté (hémizygotie) au niveau de *AR* permet de prédire un risque de survenue de la maladie (86).

Revue systématique

Une revue systématique avec méta-analyse (voir annexe 4) a cherché à déterminer le nombre de répétitions CAG au niveau du gène *AR* en lien avec une pénétrance réduite dans la maladie de Kennedy. Le nombre de CAG chez les sujets sains (hommes ou femmes) (86 études, 112 248 allèles analysés par PCR et séquençage) variait entre 4 et 43 (nombre moyen de CAG = 22) ; chez les patients atteints de maladie de Kennedy (72 études, 2 576 patients atteints, 1 167 allèles analysés²¹), le nombre de répétitions CAG variait entre 35 et 72 (nombre moyen de CAG = 47). Une zone de chevauchement entre sujets sains et patients entre 35 et 43 CAG a donc été mise en évidence : chez les sujets sains, 107/100 000 allèles avaient ≥ 35 CAG et 28/100 000 allèles ≥ 38 CAG. Néanmoins, l'interprétation de cette revue systématique est limitée car l'âge des patients n'est pas pris en compte ; or, la maladie de Kennedy survient après l'âge de 30 ans (88).

Quatre publications ont abordé la relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie / son risque de survenue (un PNDS, une recommandation de l'EFNS, une revue générale, une revue systématique).

Le PNDS, la recommandation de l'EFNS et la revue générale s'accordent sur la définition d'un allèle normal : ≤ 34 répétitions CAG. En revanche, elles divergent sur la définition d'un allèle muté : d'après les publications les plus récentes (PNDS, revue générale) :

- si le nombre de répétitions CAG est ≥ 38 , un allèle est muté et pathogène ;
- si le nombre de répétitions CAG est compris entre 35 et 37, l'interprétation doit prendre en compte les antécédents familiaux, la présentation clinique du patient et le nombre de répétitions chez d'autres membres de la famille atteints.

²¹ À noter que seuls 1 167 allèles des 2 576 patients atteints ont été analysés, sans que soit avancée une explication dans l'article.

D'après une revue systématique récente, une zone de chevauchement entre sujets sains et patients est observée entre 35 et 43 CAG (zone à pénétrance réduite).

La présence d'un allèle muté pathogène au niveau de *AR* confirme le diagnostic clinique chez l'homme symptomatique (un PNDS, une recommandation de l'EFNS et une revue générale) et est associé à un risque de survenue de la maladie chez l'homme adulte asymptomatique apparenté (une revue générale).

7.2.2.2. Relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie

La revue générale issue de *GeneReviews*® (86) et les deux revues systématiques retenues (88, 89) ont abordé cette question.

Revue générale

Chez un homme présentant des symptômes, il existe en général une relation entre le nombre de répétitions CAG d'une part, et l'âge d'apparition et la gravité/progression de la maladie, d'autre part. Plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se révèle précocement et progresse rapidement. Néanmoins, la relation entre le nombre de répétitions CAG et la sévérité / progression de la maladie ne peut expliquer qu'environ 60 % de la variabilité observée dans les résultats cliniques, ce qui indique que d'autres facteurs sont déterminants. Ainsi, au sein d'une même famille, des apparentés atteints de maladie de Kennedy avec un nombre de répétitions CAG identique peuvent avoir des évolutions très différentes (86).

Chez un homme asymptomatique apparenté, d'après la revue générale issue de *GeneReviews*®, la présence d'un allèle muté (hémizygotie) au niveau de *AR* permet de prédire un risque de survenue de la maladie, mais le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire précisément l'âge d'apparition, la gravité, le type de symptômes ou la progression de la maladie (86).

Revue systématiques

Deux revues systématiques de faible qualité méthodologique (voir annexe 4) ont évalué la relation entre le nombre de répétitions CAG et l'âge de début des symptômes chez les patients atteints de maladie de Kennedy :

- dans la revue systématique de Laskaratos *et al.* (2 576 patients), l'âge moyen de début de la faiblesse musculaire était de 43,9 ans et celui de tout symptôme de 36,9 ans. Une association a été mise en évidence entre le nombre de CAG et l'âge de début des symptômes (faiblesse musculaire ou tout symptôme) ; l'âge moyen du début de faiblesse musculaire pour les patients avec 35 à 46 CAG variait de 44 à 68 ans, et pour les patients avec ≥ 47 CAG, entre 25 et 43 ans (88) ;
- une autre revue systématique qui s'est intéressée aux signes cliniques initiaux non moteurs n'a pas retrouvé de relation entre l'âge d'apparition de ceux-ci et le nombre de répétitions CAG chez les patients atteints de maladie de Kennedy (huit études) (89).

Une revue générale et deux revues systématiques ont abordé la relation entre le génotype et les caractéristiques de la maladie.

D'après la revue générale, chez un homme présentant des symptômes, plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se révèle précocement et progresse rapidement. Chez un homme asymptomatique apparenté, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire précisément l'âge d'apparition ou la gravité / progression de la maladie.

Une revue systématique a retrouvé une association entre âge de début de la maladie et nombre de répétitions CAG ; une autre revue systématique qui s'est intéressée aux signes cliniques initiaux non moteurs n'a pas retrouvé de relation entre l'âge d'apparition de ceux-ci et le nombre de répétitions CAG.

7.2.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Deux publications concordantes ont abordé cette question dont le PNDS (85) et la revue générale de La Spada issue de *GeneReviews*® (86). Aucune recommandation n'était gradée.

La mutation par expansion de nucléotides de *AR* étant transmise selon un mode récessif lié à l'*X* :

- les hommes atteints qui sont fertiles transmettent l'expansion trinuécléotidique CAG à chacune de leurs filles mais il n'y a pas de transmission père-fils (85, 86) ;
- les femmes porteuses ont 50 % de chances de transmettre l'expansion trinuécléotidique CAG à chaque enfant : les hommes qui en héritent seront atteints ; les femmes qui en héritent seront porteuses et ne seront généralement pas atteintes (86).

Deux publications concordantes ont abordé la relation entre le génotype et risque de transmettre la maladie (un PNDS, une revue générale). La mutation par expansion de nucléotides de *AR* étant transmise selon un mode récessif lié à l'*X*, les hommes atteints transmettent l'expansion trinuécléotidique CAG à chacune de leurs filles mais il n'y a pas de transmission père-fils ; les femmes porteuses ont 50 % de chances de transmettre la mutation à leurs fils.

7.2.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?

7.2.3.1. Chez les personnes symptomatiques

Trois des cinq publications retenues ont abordé la question des indications de l'acte chez des personnes symptomatiques dont le PNDS sur la maladie de Kennedy (85), la recommandation de l'EFNS (5), la revue générale issue de *GeneReviews*® (86). Seule la recommandation de l'EFNS était gradée.

Le diagnostic de maladie de Kennedy doit être suspecté et la recherche de la mutation responsable peut être proposée en cas de :

- survenue chez un homme (5, 85, 86), entre 30 et 50 ans (85, 86) :
 - d'un déficit moteur débutant généralement aux membres inférieurs, avec une faiblesse musculaire, une amyotrophie, des crampes, des fasciculations, des réflexes diminués ou abolis (deux publications (85, 86)),
 - d'une atteinte bulbaire (deux publications (85, 86)),
 - en l'absence d'atteinte du motoneurone central (deux publications (85, 86)) ;
- gynécomastie associée, traduisant une insensibilité aux androgènes, ayant débuté à l'adolescence en général (trois publications (5, 85, 86)) ;
- présence d'antécédents familiaux compatibles avec une hérédité liée au chromosome X (par exemple, pas de transmission d'un homme à l'autre) (trois publications (5, 85, 86)). Néanmoins, l'absence d'antécédents familiaux connus ne contre-indique pas la recherche de la mutation responsable (deux publications (85, 86)) ;

- élévation significative des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK), fréquente mais non spécifique (une publication (85)) ;
- à l'ENMG, signes d'atteinte des motoneurones souvent associés à des signes d'atteinte sensitive infraclinique (deux publications (85, 86)).

D'après l'EFNS, la recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy doit être envisagée chez les hommes adultes présentant des manifestations bulbaires, une gynécomastie et une hérédité liée à l'X (recommandation gradée B²²) (5).

La place dans la stratégie diagnostique n'était pas renseignée dans les publications analysées.

Trois des cinq publications retenues ont abordé les indications de l'acte chez les personnes symptomatiques. La détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy peut être proposée dans les situations suivantes :

- survenue chez un homme âgé de 30 à 50 ans d'un déficit moteur débutant généralement aux membres inférieurs, avec une faiblesse musculaire, une amyotrophie, des crampes, des fasciculations, des réflexes diminués ou abolis (deux publications) associé à des signes d'atteinte bulbaire (deux publications), sans atteinte du motoneurone central (deux publications) ;
- gynécomastie associée, traduisant une insensibilité aux androgènes, ayant débuté en général à l'adolescence (trois publications) ;
- présence d'antécédents familiaux compatibles avec une hérédité liée au chromosome X (trois publications). Néanmoins, l'absence d'antécédents familiaux connus ne contre-indique pas la recherche de la mutation responsable (deux publications) ;
- augmentation des CPK (une publication) ;
- à l'ENMG, signes d'atteinte des motoneurones souvent associés à des signes d'atteinte sensitive infraclinique (deux publications).

7.2.3.2. Chez les personnes asymptomatiques apparentées

Deux des cinq publications retenues ont évoqué la possibilité de proposer une détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy chez des majeurs apparentés asymptomatiques (85, 86), à condition qu'une expansion trinuécléotidique CAG ait été identifiée chez un membre de la famille atteint (86). Aucune recommandation n'était gradée.

Deux publications concordantes ont évoqué la possibilité de proposer une détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy chez des majeurs apparentés asymptomatiques, à condition qu'une expansion CAG ait été identifiée chez un membre de la famille atteint.

²² Recommandation basée sur au moins une étude prospective incluant des personnes atteintes de l'affection suspectée, ou sur une étude rétrospective bien conçue incluant un large spectre de personnes atteintes de l'affection (confirmée par gold standard) comparée à un large spectre de témoins, où le test est appliqué en aveugle ou sur des études rétrospectives incluant des personnes atteintes de l'affection comparées à des témoins, où le test est appliqué en aveugle.

7.2.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Deux des cinq publications retenues ont évoqué la possibilité de proposer une détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire (85, 86), à condition qu'une expansion trinuécléotidique CAG ait été identifiée chez un membre de la famille atteint (86). Aucune recommandation n'était gradée.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée (1).

Deux publications concordantes ont évoqué la possibilité de proposer une détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, à condition qu'une expansion CAG ait été identifiée chez un membre de la famille atteint.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

7.2.4. Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?

7.2.4.1. Chez les personnes symptomatiques

Trois des cinq publications retenues ont abordé la question de l'utilité clinique de l'acte chez des personnes symptomatiques dont le PNDS sur la maladie de Kennedy (85), la recommandation de l'EFNS (5) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (86). Aucune recommandation n'était gradée.

En termes de bénéfices pour le patient, les trois publications s'accordent sur l'intérêt la détection de la mutation responsable de la maladie pour réduire l'errance diagnostique (5, 85, 86). Elle permet également de :

- faire un bilan complet des atteintes neurologiques et générales parfois associées, en particulier métaboliques, endocriniennes, voire cardiaques, et mettre en place une prise en charge et un suivi multidisciplinaire (une publication (85)) ;
- orienter vers un conseil génétique (deux publications (5, 85)).

Les inconvénients possibles du diagnostic chez les personnes symptomatiques n'étaient pas abordés dans les publications analysées.

Trois des cinq publications retenues ont abordé l'utilité clinique de l'acte chez les personnes symptomatiques (un PNDS, une recommandation de l'EFNS et une revue générale) et étaient concordantes sur l'intérêt de la détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy chez des hommes symptomatiques pour réduire l'errance diagnostique. Cela permet également de faire un bilan, mettre en place un suivi et une prise en charge des atteintes neurologiques et générales (une publication) et d'orienter vers un conseil génétique (deux publications). Les inconvénients possibles du diagnostic chez les personnes symptomatiques n'étaient pas abordés dans les publications analysées.

7.2.4.2. Chez les personnes apparentées asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Seule la revue générale issue de *GeneReviews*® a abordé la question de l'utilité clinique de l'acte chez les personnes asymptomatiques apparentées (86).

Chez les apparentés asymptomatiques, la détection de la mutation responsable permet de prédire le risque de survenue de la maladie mais pas l'âge d'apparition, la gravité, le type de symptômes ou le taux de progression de la maladie.

Par ailleurs, cette revue souligne les risques du diagnostic qui sont :

- psychologiques et socio-économiques, liés à l'annonce du diagnostic d'une maladie invalidante, potentiellement grave, mais aussi à la nécessité d'un suivi et d'une évaluation à long terme (pour les personnes dont le résultat est positif) ;
- liés aux limites des tests.

Seule une revue générale a abordé l'utilité clinique de l'acte chez les personnes asymptomatiques apparentées. Chez celles-ci, la détection de la mutation responsable permet de prédire le risque de survenue de la maladie mais ni l'âge d'apparition, ni la gravité/progression de la maladie. Les risques du diagnostic sont liés à l'annonce du diagnostic d'une maladie invalidante, potentiellement grave, et aux limites des tests.

7.2.4.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Aucune des publications retenues n'aborde spécifiquement cette question.

Aucune des publications retenues dans l'analyse n'a abordé spécifiquement la question de l'utilité clinique de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

7.3. Position des experts consultés à titre individuel

7.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part / conséquences pour l'interprétation

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- la mutation par expansion au niveau de AR est présente chez tous les patients atteints de maladie de Kennedy et absente dans d'autres maladies ;
- les experts s'accordent sur la définition d'un allèle normal (≤ 34 répétitions). En revanche, concernant la définition des allèles mutés, les données de la littérature sont discordantes (≥ 38 (PNDS (85), *GeneReviews*® (86)), ≥ 35 (EFNS 2011 (5))), et les seuils retenus par les experts divergent. De plus, une revue systématique récente (88) a mis en évidence une zone de chevauchement entre sujets sains et patients entre 35 et 43 CAG. Néanmoins, l'absence de prise en compte de l'âge des patients dans les études incluses ne permet pas d'interpréter les résultats de cette revue, la maladie de Kennedy étant à révélation tardive ;
- plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et progresse rapidement chez un homme. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité ;

- s'agissant d'une maladie transmise selon un mode récessif lié à l'X, les femmes porteuses ont 50 % de chances de transmettre la mutation à leurs fils. Il n'y a pas de transmission père-fils mais les pères peuvent transmettre la mutation à leur fille.

Au final, les experts du groupe de travail ont retenu comme définitions des allèles normaux, intermédiaires et mutés celles mentionnées dans *GeneReviews*® (86) (voir Tableau 14) : allèle normal ≤ 34 CAG, zone grise pour un allèle avec 35 CAG (rarissime), allèle intermédiaire à pénétrance incomplète 36-37 CAG, allèle muté à pénétrance complète ≥ 38 . Il a été également mentionné qu'un triplet CAA est adossé à l'expansion CAG mais il n'est pas compté dans les valeurs seuils mentionnées dans le tableau 14. L'interprétation des résultats a également été discutée et figure dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 14 : Maladie de Kennedy - Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène AR

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques			
		Allèle normal	Zone grise	Allèle intermédiaire à pénétrance incomplète	Allèle muté à pénétrance complète
Maladie de Kennedy	AR	≤ 34	35	36-37	≥ 38

Tableau 15 : Maladie de Kennedy - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez un homme symptomatique ou asymptomatique apparenté

Résultat	Interprétation du résultat chez un homme symptomatique	Interprétation du résultat chez un homme asymptomatique apparenté	Indication du conseil génétique
Un allèle normal	Non compatible avec un diagnostic de maladie de Kennedy	Pas de risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Non
Un allèle en zone grise	Possible diagnostic de maladie de Kennedy en fonction des antécédents familiaux et de la présentation clinique du patient. La poursuite des examens complémentaires (génétiques et non génétiques) reste indiquée	Situation peu probable. Diagnostic présymptomatique non indiqué	Oui
Un allèle intermédiaire	Diagnostic de maladie de Kennedy en fonction des antécédents familiaux et de la présentation clinique du patient	Risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Oui
Un allèle muté	Diagnostic de maladie de Kennedy confirmé	Risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Oui

Tableau 16 : Maladie de Kennedy - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez une femme asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une femme apparentée	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux	Pas de risque de transmettre la mutation à la descendance	Non
Un allèle en zone grise	Incertain	Oui
Un allèle intermédiaire	Risque de transmettre la mutation à la descendance	Oui
Un (ou deux) allèle(s) muté(s)	Risque de transmettre la mutation à la descendance	Oui

7.3.2. Indications de l'acte

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- la maladie de Kennedy comporte souvent (70 à 100 % des cas) une atteinte sensitive. Chez la femme hétérozygote, dans de rares cas, des formes légères et tardives sont décrites ;
- le principal diagnostic différentiel de la maladie de Kennedy est la SLA (la recherche de mutation *C9orf 72* est souvent demandée en même temps) ;
- l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test génétique chez les hommes symptomatiques ;
- des demandes de DPN/DPI sont faites de temps en temps mais il n'y a pas eu de demande de diagnostic d'exclusion jusqu'à ce jour, à la connaissance des experts.

À l'issue de la discussion, les experts se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

Diagnostic post-natal

La recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy peut être proposée :

- pour confirmer ou exclure le diagnostic chez un homme présentant :
 - un déficit moteur ayant débuté généralement aux membres inférieurs, avec une faiblesse musculaire, une amyotrophie, des crampes, des fasciculations, des réflexes diminués ou abolis associé à des signes d'atteinte bulbaire, sans atteinte du motoneurone central, souvent associé à une gynécomastie ayant débuté en général à l'adolescence,
 - avec à l'ENMG, des signes d'atteinte des motoneurones périphériques souvent associés à une neuropathie sensitive,
 - des CPK élevées.

La présence d'antécédents familiaux compatibles avec une hérédité liée à l'X est un argument supplémentaire. Néanmoins, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation responsable. La recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy est indiquée en première intention, après avoir éliminé une SLA cliniquement ;

- à des personnes (hommes ou femmes) majeures asymptomatiques à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, pour prévoir le risque de survenue (hommes) / de transmission (hommes / femmes) de la maladie. La possibilité de formes paucisymptomatiques chez les femmes (notamment du fait d'un biais d'inactivation de l'X) est discutée.

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

La recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy peut être proposée :

- dans le cadre du DPN, si un allèle muté a été identifié chez la mère et en cas de sexe masculin de l'enfant à naître (le DPN doit être précédé par la réalisation d'un diagnostic anténatal du sexe fœtal sur prélèvement sanguin maternel) ;
- dans le cadre du DPI si un allèle muté a été identifié chez la mère.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du DPN ou DPI en CPDPN.

Il est rappelé que le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité.

7.3.3. Utilité clinique de l'acte

Dans le cadre du diagnostic post-natal, selon les experts du groupe, l'utilité clinique de la recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy est la même que pour la DM1 (voir chapitre 4.3.3), avec certaines spécificités :

- la maladie de Kennedy peut être invalidante (risque de fausse route / laryngospasme, nécessité d'un fauteuil roulant au bout de 20 ans d'évolution), même si l'espérance de vie est en général la même que la population générale ;
- rarement, la maladie peut se compliquer de pneumopathie d'inhalation et d'insuffisance ventilatoire, voire de troubles du rythme cardiaque ; ces complications peuvent engager le pronostic vital.

Dans le cadre du DPN / DPI, la détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la maladie de Kennedy dans ce cadre peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant de sexe masculin atteint de cette maladie potentiellement invalidante.

8. Conditions de réalisation

En France, la réalisation des analyses de génétique constitutionnelle est encadrée par le code de santé publique (CSP) (articles L1131-1 [dernière révision issue de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10). Un rappel sur certains éléments de ces textes figure en annexes 7 et 8.

Dans le volet 1 de l'évaluation sur la détection de mutations par expansion de nucléotides, il est précisé que, compte tenu des enjeux liés au résultat de ces examens, il apparaît essentiel de bien préciser les conditions dans lesquelles ils doivent être prescrits et réalisés. Il est notamment recommandé que ces examens soient réalisés au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence (1).

8.1. Phase pré-analytique

8.1.1. Rappel des préconisations formulées dans le volet 1 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides

Ces préconisations sont aussi valables pour ce volet 2.

Diagnostic post-natal

Pour mémoire : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par le CSP (articles L1131-1 et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10) (voir annexe 7). Il est notamment rappelé que, pour une personne asymptomatique ou un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription du test génétique doit être réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine (art. R1131-5 du CSP).

À l'issue de l'évaluation, il a été 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 (90), 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 » (90) ;
- 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.

Diagnostic prénatal

Pour mémoire : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-1, L2131-1-1 et R2131-1 à 2131-2-3

du CSP et les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés du 6 mars 2018 (91) et du 18 juin 2024 (92) (voir annexe 7). Il est notamment rappelé les principes généraux de prise en charge de la femme enceinte : le respect de l'autonomie de la femme enceinte et de la confidentialité, la nécessité de recueil d'un consentement éclairé après une information préalable sur le déroulement, les bénéfices et les risques de ces procédures diagnostiques ainsi que les limites de l'examen et sur les options possibles en fonction du résultat de l'examen.

À l'issue de l'évaluation, il a été de plus préconisé de :

- pouvoir réaliser l'examen de façon précoce sur un prélèvement de villosités choriales (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 mémoire : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-4 à L2131-5 du CSP (la dernière révision des lois relatives à la bioéthique date de 2021), R2131-22-1 à R2131-26-2 du CSP et les recommandations de bonne pratique annexées à l'arrêté du 18 juin 2024 (92) (voir annexe 7).

À l'issue de l'évaluation, il a été de plus préconisé de :

- pouvoir réaliser l'examen sur un prélèvement effectué au stade de clivage blastomère (jour 3 ou 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (jour 5 à 7) ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et, si possible, d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).

8.1.2. Préconisations spécifiques au volet 2

Neuf publications retenues ont apporté des informations complémentaires concernant la phase pré-analytique de réalisation de l'acte pour la DM1, DM2, SLA / DFT et la maladie de Kennedy :

- un consensus d'experts espagnol concernant la DM1 (6) ;
- un consensus d'experts de l'EMQN (9), un arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et une revue générale de *GeneReviews*[®] (25) sur la DM2 ;
- une RBP américaine de l'*ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* sur la SLA (42), un PNDS sur la SLA (41), un arbre décisionnel de l'ANPGM sur la SLA +/- DFT (34) et un consensus d'experts sur la SLA / DFT (48) ;
- le PNDS sur la maladie de Kennedy (85).

Seule la RBP américaine était gradée.

Concernant le diagnostic post-natal

Un échantillon de sang prélevé sur EDTA est généralement suffisant pour la/les recherche(s) de mutation(s) responsable(s) de DM1 (6), SLA / DFT (34, 41, 42) (recommandation gradée B²³ pour la RBP américaine) ou maladie de Kennedy (85).

Concernant la SLA, selon la RBP américaine, bien que l'instabilité mitotique de l'expansion au niveau de *C9orf72* produise des répétitions de taille différente longitudinalement et d'un tissu à l'autre chez un

²³ Recommandation modérée, basée sur des études de niveau 2 (42).

même individu, il n'existe pas de cas documenté où cette variabilité a conduit à un résultat négatif dans le sang malgré des expansions pathogènes dans le système nerveux central (42).

En revanche, pour la DM2, l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*® ont mentionné la nécessité de prendre en compte l'instabilité mitotique et la possibilité de réaliser la recherche de la mutation responsable de la DM2 sur un autre tissu que le sang (24, 25), comme une biopsie musculaire (24). D'après l'EMQN, en raison de la taille extrême possible des expansions (jusqu'à 440 kb), il est important de s'assurer de l'isolement de l'ADN de haut poids moléculaire à partir du sang périphérique (9).

Le PNDS sur la SLA recommande d'adresser le prélèvement à l'un des laboratoires référents pour la génétique moléculaire de la SLA, accompagné des informations suivantes (41) :

- cas familiaux de maladies neurologiques ou psychiatriques obtenus, résumés dans un arbre généalogique intégrant au moins trois générations ;
- données cliniques sur la forme de SLA dont âge de début de la maladie, site de début (bulbaire, membre supérieur ou inférieur, droit ou gauche, en distal ou en proximal).

Concernant le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, aucune préconisation spécifique aux mutations évaluées dans le volet 2 du projet n'a été identifiée.

Neuf publications ont apporté des informations complémentaires concernant la phase pré-analytique de réalisation de l'acte pour la DM1, DM2, SLA / DFT et la maladie de Kennedy.

Concernant le diagnostic post-natal :

- un échantillon de sang prélevé sur EDTA est généralement suffisant pour la/les recherche(s) de mutation(s) responsable(s) de DM1 (une publication), SLA / DFT (trois publications dont une recommandation gradée B) ou maladie de Kennedy (une publication) ;
- concernant la DM2 : la recherche de la mutation responsable peut être réalisée sur un autre tissu que le sang (muscle) (deux publications) ; il est important de s'assurer de l'isolement de l'ADN de haut poids moléculaire à partir du sang périphérique (une publication).

Le prélèvement doit être accompagné d'informations spécifiques : pour la SLA, il s'agit des données sur les cas familiaux (arbre généalogique) et sur la forme clinique de SLA ; pas de préconisations identifiées pour les autres maladies.

Concernant le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, aucune préconisation spécifique aux mutations évaluées dans le volet 2 n'a été identifiée.

8.2. Phase analytique

8.2.1. Dystrophie myotonique de type 1

Cinq publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dont trois consensus d'experts (6, 9, 10), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (11) et la revue générale de Bird issue de la base de données *GeneReviews*® (13). Aucune recommandation n'était gradée.

Le recours à une PCR fluorescente standard au locus était recommandé par trois des cinq publications (9-11) :

- en première intention pour deux publications (9, 10) ;
- sans positionnement pour l'ANPGM (11).

La PCR standard permet de déterminer le nombre de trinuécléotides pour des mutations de petite taille (≤ 100 CTG) (9, 11) :

- la présence de deux allèles de taille normale mais différente permet d'exclure le diagnostic de DM1 (9-11) ;
- en revanche, en présence d'un seul allèle de taille normale, la distinction entre deux allèles normaux de même taille ou un allèle de taille normale + un allèle muté de grande taille non amplifié par la PCR doit être réalisée par une autre analyse, qui peut être un *Southern-blot* (6, 9-11), une TP-PCR ou *PCR long range* (9)).

Le recours à une TP-PCR était recommandé par trois des cinq publications (6, 9, 11) :

- en première intention par le consensus le plus récent (6) ;
- en deuxième intention par l'EMQN si une seule taille d'allèle est détectée (9), et sans positionnement par l'ANPGM (11).

La TP-PCR permet de déterminer le nombre de trinuécléotides jusqu'à 120 (11) ou 180 répétitions CTG (6) :

- la présence d'un allèle muté permet de confirmer le diagnostic de DM1 (11) ;
- il existe un risque de faux négatifs : la présence de rares interruptions de la répétition CTG peut donner lieu à l'impossibilité de détecter les expansions avec la TP-PCR (9). L'ANPGM préconise de confirmer l'absence de mutation par *Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments* (QMPSF) ou *Southern-blot* (11).

Le recours à un *Southern-blot* était recommandé par les cinq publications en deuxième intention pour s'assurer de pouvoir détecter un nombre plus important de répétitions ou exclure un résultat faussement négatif (notamment, si une seule taille d'allèles normaux est détectée) (6, 9-11, 13).

D'après les cinq publications, le *Southern-blot* permet de détecter de grandes expansions (6, 9-11, 13) ; néanmoins, selon l'ANPGM, il n'est pas adapté à la détermination de la taille des allèles normaux (11). De plus, c'est un examen long, fastidieux (10).

Le recours à une PCR *long-range* était recommandé par deux publications :

- en deuxième intention par l'EMQN si une seule taille d'allèle est détectée (9) ;
- sans préciser de positionnement par l'ANPGM (11).

L'ANPGM précise que la PCR *long-range* permet de confirmer le diagnostic de DM1 et d'estimer le nombre de répétitions pour des mutations entre 100 et 4 000 CTG. En revanche, une PCR *long-range* négative ne permet pas d'exclure à elle seule le diagnostic de DM1 : cette PCR n'est pas adaptée à la détermination de la taille des allèles normaux et il existe des faux-négatifs (11).

Le recours à une technique *Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments* (QMPSF) n'était recommandé que par l'ANPGM. D'après l'ANPGM, cette technique permet d'exclure le diagnostic de DM1 en présence de deux allèles de taille normale et différente ou de même taille ; elle permet également de déterminer le nombre de trinuécléotides pour des mutations de petite taille (< 100) (11).

Le recours à une analyse indirecte (analyse de ségrégation de différents marqueurs polymorphes proches du gène DMPK) n'était évoqué que par l'EMQN dans les cas où la confirmation du résultat est nécessaire par une technique distincte (9).

Cinq publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dans le cadre de la DM1 (trois consensus d'experts, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale issue de *GeneReviews*®).

Au total, plusieurs techniques peuvent être réalisées pour détecter la mutation responsable de la DM1 :

- une PCR fluorescente standard et/ou une TP-PCR (trois publications) :
 - PCR fluorescente standard : en première intention (deux publications), pour exclure le diagnostic de DM1 en présence de deux allèles de taille normale et différente,
 - TP-PCR : en première intention (une publication) ou deuxième intention, notamment en présence d'un seul allèle de taille normale en PCR standard (une publication). La présence d'un allèle muté permet de confirmer le diagnostic de DM1 mais il existe des faux-négatifs ;
- un *Southern-blot* (cinq publications) : recommandé en deuxième intention, notamment en présence d'un seul allèle de taille normale en PCR standard ou pour exclure un faux-négatif en RP-PCR, mais c'est un examen long et fastidieux ;
- une *PCR long-range* (deux publications) ou une QMPFSF (une publication), notamment en présence d'un seul allèle de taille normale en PCR standard (une publication) ;
- une QMPFSF (une publication), notamment pour exclure un faux-négatif en TP-PCR (une publication) ;
- une analyse indirecte (une publication) : si confirmation du résultat nécessaire.

8.2.2. Dystrophie myotonique de type 2

Trois publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dont un consensus d'experts (9), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et la revue générale de Schoser issue de la base de données *GeneReviews*® (25). Aucune recommandation n'était gradée.

En raison de la taille des répétitions (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n au sein du gène CNBP, plusieurs méthodes peuvent être nécessaires pour exclure ou détecter une expansion pathogène, selon l'ANPGM et la revue générale (24, 25).

Le recours à une PCR fluorescente au locus était recommandé par les trois publications en première intention, dans l'objectif d'exclure un diagnostic de DM2 (9, 24, 25). Les trois publications s'accordent sur le fait que la PCR au locus peut détecter des allèles de taille normale mais elle ne permet pas d'amplifier les expansions pathogènes :

- la présence de deux allèles de taille normale mais différente permet d'exclure le diagnostic de DM2 (9, 24, 25). L'ANPGM recommande que ce résultat soit confirmé sur deux PCR fluorescentes indépendantes réalisées à deux moments différents, ou au minimum sur la même PCR fluorescente réalisée à deux moments différents (24) ;
- en revanche, en présence d'un seul allèle de taille normale, la distinction entre deux allèles normaux de même taille (15 % des personnes non affectées (9)) ou un allèle de taille normale + un allèle muté de grande taille non amplifié par la PCR doit être réalisée par une autre méthode (9, 24, 25). D'après l'ANPGM, dans ces cas, il est nécessaire recourir à au moins deux autres méthodes différentes (24).

Le recours à une *quadriplet repeat-primed PCR* (QP-PCR) était recommandé par les trois publications, généralement en deuxième intention si une seule taille d'allèle est détectée en PCR fluorescente (9, 24, 25).

La QP-PCR permet de détecter les expansions tétranucléotidiques pathogènes : la présence d'un allèle muté permet de confirmer le diagnostic de DM2 (9, 24, 25). En revanche, elle ne peut pas déterminer précisément la taille de l'expansion (9, 25). Cette technique ne peut pas servir à exclure un diagnostic de DM2 (24, 25).

Le recours à un *Southern-blot* était recommandé par les trois publications en deuxième intention, lorsqu'on veut s'assurer de pouvoir détecter une expansion pathogène ou exclure un résultat

faussement négatif (notamment, si une seule taille d'allèles normaux est détectée) (9, 24, 25). Selon l'EMQN, le *Southern-blot* est au mieux réalisé sur les produits de *PCR long range* (9).

D'après la revue générale de Schoser et l'ANPGM, la taille de l'expansion déterminée par le *Southern-blot*, est peu précise du fait de l'instabilité mitotique et du polymorphisme des répétitions adjacentes à CCTG non pathogènes (24, 25). Cependant, selon l'EMQN, comme la différence entre les allèles normaux (≤ 26 répétitions CCTG) et les allèles associés à la maladie (≥ 75 unités et plus, avec une moyenne de 5 000) est presque toujours évidente, le dimensionnement exact de l'expansion n'est pas effectué de manière systématique (9). L'ANPGM précise que la détermination précise de la taille de l'expansion a peu d'importance dans la prise en charge du patient DM2 (24).

Trois publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dans le cadre de la DM2 (un consensus d'experts, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale issue de *GeneReviews*[®]).

En raison de la taille des répétitions (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n, plusieurs méthodes peuvent être nécessaires pour exclure ou détecter une expansion pathogène :

- une PCR fluorescente standard est recommandée en première intention par les trois publications pour exclure un diagnostic de DM2 en présence de deux allèles de taille normale et différente. Selon l'ANPGM, le résultat doit être confirmé sur deux PCR fluorescentes indépendantes réalisées à deux moments différents, ou au minimum sur la même PCR fluorescente réalisée à deux moments différents ;
- en présence d'un seul allèle de taille normale en PCR standard, une *quadriplet repeat-primed PCR* (QP-PCR) ou un *Southern-blot* sont recommandés en deuxième intention par les trois publications.

La détermination précise de la taille de l'expansion pathogène est difficile, peu précise et a peu d'importance dans la prise en charge du patient DM2 (deux publications).

8.2.3. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène *C9orf72*

Trois publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dont la RBP américaine de l'ALS *Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel* (42), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (34) et la revue générale de Gossye issue de la base de données *GeneReviews*[®] (45). Seule la RBP américaine était gradée.

Les trois publications s'accordent sur la nécessité de combiner au moins deux méthodes pour exclure ou détecter les mutations par expansion du gène *C9orf72* (34, 42, 45) :

- une méthode permettant de détecter et déterminer précisément la taille des allèles normaux (recommandation gradée A²⁴ par la RBP américaine) : PCR standard ((34, 42, 45)) ou *PCR dual mode* (42) ; la revue générale de Gossye précise que la PCR standard permet de détecter des allèles contenant jusqu'à 80 répétitions environ. Elle rappelle également que la présence d'une homozygotie apparente ne permet pas d'exclure une expansion pathogène ; d'après l'ANPGM, la PCR peut être réalisée dans des conditions quantitatives permettant de doser l'allèle normal quand un seul allèle est détecté ;

²⁴ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

- et une méthode permettant de détecter les expansions pathogènes (recommandation gradée A par la RBP américaine) :
 - RP-PCR (34, 42, 45) (recommandation gradée A²⁵ par la RBP américaine) ; d'après la RBP américaine, la RP-PCR est parfois bidirectionnelle ; des variants sur des séquences proches de l'expansion peuvent entraîner des faux négatifs et peuvent conduire à utiliser deux RP-PCR (42),
 - *PCR long range* (42) (recommandation gradée B²⁶) ; d'après la RBP américaine, elle permet d'amplifier les séquences riches en GC, permet de déterminer le nombre de répétitions entre deux et 950 G4C2 et détecte les répétitions > 950 G4C2 ;
 - le *Southern-blot* : seules la RBP américaine (42) et la revue générale de Gossye (45) évoquent le recours possible au *Southern-blot* combiné ou non à une *PCR long range* (45) (recommandation gradée A²⁷ par la RBP américaine) (42). Cette méthode permet de détecter l'expansion et d'approcher sa taille. En revanche, il est rappelé la lourdeur de cette méthode (45).

Les deux méthodes peuvent être réalisées en même temps ou de manière séquentielle (45).

La RBP américaine (42) et la revue générale de Gossye (45) s'accordent sur le fait que la détermination du nombre exact de répétitions G4C2 au niveau de *C9orf72* dans les allèles pathogènes n'est pas nécessaire et n'a pas prouvé son utilité clinique ; cette détermination est difficile, du fait de la teneur en GC de 100 %, de la grande taille, de la nature répétitive des séquences flanquantes et de l'instabilité mitotique (45). En revanche, la RBP américaine recommande de déterminer précisément la taille des allèles non étendus (jusqu'à 30 répétitions) (grade A)²⁸ (42).

Trois publications ont abordé la phase analytique de réalisation de l'acte dans le cadre de la SLA/DFT avec mutation du gène *C9orf72* (une RBP américaine, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue générale issue de *GeneReviews*®).

Les trois publications s'accordent sur la nécessité de combiner au moins deux méthodes pour exclure ou détecter les mutations par expansion du gène *C9orf72* (recommandation gradée A pour la RBP) : au mieux, une méthode qui permet de détecter et dimensionner les allèles normaux (PCR standard [trois publications] ou *PCR dual mode* [une publication]) et une méthode qui permet de détecter les allèles étendus pathogènes (RP-PCR [trois publications] ou *PCR long range* [une publication] ou *Southern-blot* [deux publications]) ; les deux méthodes peuvent être réalisées en même temps ou de manière séquentielle (une publication).

Deux publications précisent que la détermination du nombre précis de répétitions G4C2 au niveau de *C9orf72* n'est recommandée que pour les allèles normaux, pas pour les allèles pathogènes.

8.2.4. Maladie de Kennedy

Aucune information concernant la phase analytique de recherche de la mutation responsable de cette maladie n'a été identifiée dans les publications analysées.

²⁵ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

²⁶ Recommandation modérée, basée sur des études de niveau 2 (42).

²⁷ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

²⁸ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

8.3. Phase post-analytique

8.3.1. Rappel des préconisations formulées dans le volet 1 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides

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 compte-rendu devrait 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 chacun des deux allèles, avec l'incertitude de la mesure,
 - 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 génétiques 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,
 - d'un soutien psychologique ;
- l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

8.3.2. Préconisations spécifiques au volet 2

Quatre publications retenues ont apporté des informations complémentaires concernant la phase post-analytique de réalisation de l'acte :

- une RBP (42) et un PNDS (41) sur la SLA ;
- un arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et une revue générale de *GeneReviews*[®] (25) sur la DM2.

Aucune recommandation n'était gradée.

Aucune information complémentaire concernant la DM1 ou la maladie de Kennedy sur ce point n'a été identifiée dans les publications analysées.

En ce qui concerne la DM2, en raison du polymorphisme des séquences TG et TCTG, il est recommandé que la taille totale de l'expansion, exprimée en paires de bases, soit indiquée (24, 25).

En ce qui concerne la SLA :

- la RBP américaine a précisé le contenu du compte-rendu d'examen (42) : celui-ci doit notamment inclure :
 - la taille des allèles non étendus (grade A²⁹),
 - la signification en termes de pathogénécité des allèles « intermédiaires » ou « incertains » (grade A³⁰),
 - le nombre maximal de répétitions G4C2 détectable par les méthodes utilisées (recommandation basée sur avis d'expert) ;
- le PNDS a précisé le contenu de la consultation d'annonce (en présentiel), au cours de laquelle le patient doit être informé sur l'existence d'une mutation expliquant son tableau clinique (avec obligation d'information de la parentèle) ou sur l'absence d'identification de mutations à ce stade ; dans ce cas, il est recommandé de proposer au patient la poursuite des examens génétiques. Le PNDS mentionne également l'importance de remettre au patient en mains propres un courrier mentionnant les gènes étudiés, la méthode d'analyse, la mutation identifiée ainsi que les informations données lors de la consultation amenant à l'annonce d'une mutation pathogène (41).

Quatre publications concernant la DM2 et la SLA ont apporté des informations complémentaires concernant la phase post-analytique de réalisation de l'acte (aucune n'a été identifiée concernant la DM1 ou la maladie de Kennedy).

En ce qui concerne la DM2, il est recommandé que la taille totale de l'expansion, exprimée en paires de bases, soit indiquée dans le compte-rendu (deux publications).

En ce qui concerne la SLA, la RBP américaine a apporté des précisions sur le contenu du compte-rendu (taille des allèles non étendus [grade A], signification des allèles intermédiaires ou incertains [grade A], limites de détection des méthodes utilisées [grade D]). Le PNDS rappelle l'importance d'une consultation d'annonce en présentiel, avec information du patient sur l'existence d'une mutation expliquant son tableau clinique (et obligation d'information de la parentèle) ou sur l'absence d'identification de mutations et recommandation de poursuite des examens génétiques.

²⁹ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

³⁰ Recommandation forte, basée sur des études de niveau 1 (42).

8.4. Position des experts consultés à titre individuel

8.4.1. Phase pré- et post-analytique

Phase pré-analytique

Les principaux points de discussion des experts du groupe de travail sont les suivants :

- conditions de prescription : les experts sont en accord avec les conditions de prescription mentionnées dans le cadre du volet 1 ;
- prélèvement : les experts sont en accord avec les points suivants (préconisations valables pour la DM1, la DM2, la SLA / DFT associées à une mutation *C9orf72* et la maladie de Kennedy) :
 - chez un sujet symptomatique, un seul prélèvement de sang est généralement suffisant (le mosaïcisme somatique existant dans le sang ne fait pas passer d'une catégorie à une autre),
 - chez un sujet asymptomatique, à des fins d'identitovigilance, il est recommandé de réaliser le test génétique sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements de sang indépendants, prélevés à des moments différents.

Phase post-analytique

Les experts du groupe de travail sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Ils ont précisé que les préconisations mentionnées dans le cadre du volet 1 valaient aussi pour ce volet 2 et n'en ont pas ajoutées.

8.4.2. Phase analytique

8.4.2.1. Dystrophie myotonique de type 1

La discussion a principalement porté sur :

- le choix des techniques : les pratiques des experts incluent :
 - en première intention, PCR standard fluorescente et/ou *quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments* (QMPSF) : ces deux techniques permettent d'exclure une DM1 si deux allèles normaux sont identifiés. L'intérêt de la QMPSF est de pouvoir réaliser une analyse semi-quantitative du nombre d'allèles (une ou deux copies) si une seule taille d'allèle est mise en évidence, et ainsi de différencier deux allèles de taille normale et identique et un allèle de taille normal + un allèle de grande taille non amplifié (fausse homozygotie),
 - en deuxième intention, en l'absence de deux allèles normaux, RP-PCR : selon l'organisation des laboratoires, la RP-PCR est parfois couplée à la PCR fluorescente et/ou QMPSF. Selon un expert, la réalisation de deux RP-PCR (sens et anti-sens) peut permettre d'éviter un faux négatif lié à des interruptions,
 - en troisième intention, au-delà de 100-120 CTG, quantification du nombre de répétitions : trois types de techniques sont possibles : *PCR long range* avec ou sans révélation par *Southern-Blot*, *Southern-blot* ;
- les caractéristiques des techniques : selon l'expérience d'un laboratoire expert, l'incertitude « acceptable » est de :
 - ± 1 triplet si taille < 50 triplets,
 - ± 3 triplets si taille entre 50 et 150 triplets,
 - ± 100 triplets si taille > 150 triplets en raison de la moindre précision du *Southern-blot* ou de la *PCR long range* avec révélation *Southern blot*.

À l'issue de la discussion, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

Diagnostic post-natal

Choix des techniques :

- en première intention : PCR standard fluorescente ou QMPSF avec électrophorèse capillaire : si deux allèles normaux de taille différente, cela exclut la DM1 ;
- en deuxième intention : RP-PCR (la réalisation de deux RP-PCR sens et anti-sens peut permettre d'éviter un faux négatif lié à des interruptions) : si allèle muté, confirme le diagnostic de DM1 ;
- en troisième intention, potentiellement dans des laboratoires de recours : *Southern-blot* ou *PCR long range* ou *PCR long range* avec révélation *Southern-blot* : si présence d'un allèle muté, pour confirmer et quantifier la taille des expansions. Le nombre de répétitions n'est pas constamment mentionné de manière précise au-delà de 150 CTG.

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, l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées,
 - la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions dans les zones de transition des classes d'allèles. 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 échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes.

Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal.

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).

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 DPN en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

8.4.2.2. Dystrophie myotonique de type 2

Position des experts du groupe de travail

Très peu de laboratoires réalisent ce diagnostic en France. Les experts du groupe de travail ont estimé que l'avis d'experts plus spécialisés dans la DM2 était à recueillir pour compléter l'information sur cette question.

Position des experts interrogés en complément du groupe de travail

Un seul prélèvement sanguin est en général nécessaire ; le mosaïcisme n'est observé que pour les allèles mutés.

Les techniques incluent la PCR standard fluorescente et la RP-PCR (QP-PCR) réalisées souvent dans le même temps ou de manière séquentielle :

- PCR standard fluorescente : permet d'exclure le diagnostic de DM2 si deux allèles normaux sont identifiés ;
- RP-PCR : permet de détecter les allèles mutés. En général, deux RP-PCR sont réalisées, notamment afin d'éviter un faux-négatif lié aux interruptions.

Le *Southern-blot* n'est peu ou plus réalisé.

Le nombre de répétitions n'est pas renseigné sur le compte-rendu.

8.4.2.3. SLA / DFT avec mutation de *C9orf72*

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- le choix des techniques : ils s'accordent sur la réalisation en première intention d'une RP-PCR associée à une PCR standard fluorescente (qui permet de détecter les allèles non mutés) pour certains des experts ou à une QMPSF pour d'autres ; la *PCR long range* n'est pas réalisée en pratique courante pour cette mutation (on ne rend pas le nombre de répétitions au-delà de 30 G4C2). Le *Southern-blot* n'est plus réalisé ;
- le nombre de répétitions doit être précisé jusqu'à 30 G4C2 ; il n'y a pas de recommandation à ce jour concernant l'incertitude « acceptable ».

À l'issue de la discussion, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

Diagnostic postnatal

Choix des techniques : en première intention : PCR standard fluorescente avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire, couplée à une RP-PCR.

Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic postnatal.

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.

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 DPN en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

8.4.2.4. Maladie de Kennedy

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

Les principaux points de discussion sont les suivants :

- le choix des techniques : ils s'accordent sur la réalisation en première intention d'une PCR standard fluorescente pour exclure le diagnostic de maladie de Kennedy (homme) ou le portage (homme/femme). Pour certains experts, une RP-PCR (avec une amorce différente) peut être utile en deuxième intention pour exclure une fausse homozygotie apparente chez une femme (rare, du fait de la grande variabilité de la taille de l'allèle normal dans la population générale) ou confirmer un résultat positif. Mais celle-ci n'est pas systématique. Le *Southern-blot* n'est plus réalisé ;
- le nombre de répétitions doit être précisé avec une incertitude de ± 1 triplet ;
- l'importance de réaliser un diagnostic du sexe fœtal sur prélèvement sanguin maternel avant de réaliser un DPN / DPI (indiqués seulement si le fœtus est de sexe masculin) et de s'assurer de l'absence de contamination maternelle (DPN).

À l'issue de la discussion, les experts du groupe de travail se sont mis d'accord sur la proposition suivante :

Diagnostic postnatal

Choix des techniques :

- en première intention : PCR standard fluorescente, avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire. Si un allèle normal chez un homme est mis en évidence, ce résultat exclut une maladie de Kennedy chez ce patient. Si deux allèles normaux sont mis en évidence chez une femme, ce résultat exclut le diagnostic de porteuse saine de maladie de Kennedy chez cette patiente ;
- en deuxième intention : une RP-PCR peut être indiquée :
 - chez tous les sujets de sexe masculin ne présentant pas d'amplification en PCR au locus,
 - chez tous les sujets de sexe féminin avec un seul allèle ou pas d'allèle de taille normale en PCR au locus.

Diagnostic prénatal

Après diagnostic du sexe fœtal sur prélèvement sanguin maternel et si le fœtus est de sexe masculin, l'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal.

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.

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 DPN en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

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

Les différentes structures ont été sollicitées le 10 avril 2024.

Concernant le nombre de répondants à l'issue de la période de consultation :

- Vingt-trois des 26 structures sollicitées ont exposé leur point de vue sur la conclusion provisoire de l'évaluation :
 - treize des quinze CNP / sociétés savantes : Association nationale des praticiens de génétique moléculaire, Association française des conseillers en génétique, CNP de biologie médicale, CNP de gériatrie, CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, CNP de neurologie - Fédération française de neurologie, CNP de pédiatrie³¹, CNP de psychiatrie, Collège de la médecine générale, Fédération française des psychologues et de psychologie, Société française de diagnostic préimplantatoire, Société française de neuropédiatrie³², Société francophone de neurogénétique,
 - les quatre filières maladies rares : Brain-Team³³, Cardiogen, Filslan³⁴, Filnemus,
 - les trois centres de référence : centre de référence Démences rares ou précoces³⁵, centre de référence des maladies neuromusculaires et centre de référence SLA³⁶,
 - les trois associations d'usagers : Association française contre les myopathies (AFM-Telethon), Association pour la recherche sur la SLA, Association France DFT ;
- le CNP cardiovasculaire a indiqué ne pas avoir trouvé d'expert pour participer à la consultation ;
- deux structures n'ont pas répondu à la consultation malgré trois sollicitations : le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire et la Fédération des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Également sollicitée, l'Agence de la biomédecine n'a pas répondu à la consultation.

Le point de vue des 23 structures ayant répondu figure en annexe 6.

³¹ La Société française de neuropédiatrie et le CNP de pédiatrie se sont exprimés d'une même voix.

³² La Société française de neuropédiatrie et le CNP de pédiatrie se sont exprimés d'une même voix.

³³ Le centre de référence Démences rares ou précoces et la filière Brain-Team se sont exprimés d'une même voix.

³⁴ Le centre de référence SLA et Filslan se sont exprimés d'une même voix.

³⁵ Le centre de référence Démences rares ou précoces et la filière Brain-Team se sont exprimés d'une même voix.

³⁶ Le centre de référence SLA et Filslan se sont exprimés d'une même voix.

En résumé : dix-neuf des 23 structures ayant répondu sont en accord avec la conclusion provisoire formulée ; quatre sont en désaccord : Collège de la médecine générale, Filslan (et centre de référence SLA), Société francophone de neurogénétique.

Les motifs de désaccord concernent :

- les indications de recherche d’une mutation *C9orf72* en post-natal :
 - chez les personnes symptomatiques atteints de pathologie psychiatrique à début tardif ou atypique avec au moins un apparenté atteint d’une DFT ou d’une SLA : la filière Filslan (et le centre de référence SLA) suggère de préciser qu’il doit s’agir de pathologies psychiatriques à début tardif ou atypique « d’intensité sévère avec perte d’autonomie empêchant une activité professionnelle, avec au moins un apparenté atteint d’une DFT ou d’une SLA »,
 - chez les personnes asymptomatiques apparentées au premier ou second degré à une famille avec plusieurs cas de SLA et/ou DFT bien documentés, dans laquelle aucune personne n’aurait pu être testée pour le *C9orf72* : la Société francophone de neurogénétique et la filière Filslan (et le centre de référence SLA) sont en désaccord avec cette indication, du fait de la fréquence de mutations *C9ORF72* dans les formes familiales de SLA / DFT (de 30 % dans les formes familiales de SLA à 88 % dans les formes familiales de SLA et DFT) et du risque pour un résultat négatif de rassurer un patient à tort. La Société francophone de neurogénétique estime que l’indication pourrait éventuellement être discutée dans les familles avec association de DFT et SLA, et ce, dans le cadre d’une discussion avec une équipe pluridisciplinaire. La filière Filslan (et le centre de référence SLA) suggère de réserver l’indication à des personnes asymptomatiques apparentées au premier degré (et non pas au second degré) à une famille avec au moins deux cas de SLA et/ou de DFT (au moins deux cas de SLA ou deux cas de DFT ou un cas de SLA et de DFT), bien documentés (pour les DFT, exiger un dosage négatif des marqueurs de dégénérescence neuronale pour la maladie d’Alzheimer dans le LCR) ;
- l’utilité clinique des actes évalués : le Collège de la médecine générale s’interroge sur l’utilité clinique de ces actes sachant qu’il n’existe pas de traitement spécifique ;
- les conditions de prescription des actes évalués : le Collège de la médecine générale souhaite que les notions de consentement libre et éclairé, d’approche centrée patient, d’autonomie du patient, de décision partagée, de droit de savoir ou de ne pas savoir soient clairement rappelées.

Les remarques / commentaires des autres structures portent principalement sur :

- **la DM1 :**
 - indication en post-natal chez le mineur symptomatique : la Société française de neuropédiatrie rappelle l’importance du test génétique de DM1 dans le cadre du bilan étiologique d’une hypotonie sévère en période néonatale (afin d’aider aux décisions de limitations ou d’arrêt de soins) et en cas de retard psychomoteur, de difficultés d’apprentissages, avec parfois déficience intellectuelle chez l’enfant au-delà de 3 ans, afin de mettre en place les prises en charge et surveillances spécifiques,
 - indication en post-natal chez le mineur asymptomatique à risque (appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée) : il est précisé dans les conclusions provisoires que l’intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter, habituellement après l’âge de 10 ans, au cas par cas avec les parents et l’enfant au sein d’une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies : l’Association nationale des conseillers en génétique suggère de mentionner qu’il s’agit d’une équipe pluridisciplinaire de

diagnostique présymptomatique afin de lever l'ambiguïté sur l'équipe médicale spécialisée dans la maladie,

- indication du diagnostic pré-implantatoire : la Société française de diagnostic pré-implantatoire :
 - précise que le DPN est toujours discuté mais très rarement recommandé et exceptionnellement réalisé après un diagnostic pré-implantatoire, quelle que soit l'indication,
 - s'interroge sur la position des experts qui n'ont pas retenu de DPI en cas d'allèle prémuté chez l'un des parents ;
- utilité clinique de la recherche de la mutation :
 - chez la personne asymptomatique apparentée : la filière Cardiogen préconise de rappeler l'importance de la surveillance cardiaque dans ces cas ; la Société française de neuropédiatrie rappelle que le mineur asymptomatique apparenté d'une personne DM1 symptomatique doit à partir de 10 ans bénéficier d'une surveillance cardiaque régulière, surtout en cas de pratique sportive, et que le test génétique confirmant la présence d'un allèle DM1 muté permet de motiver l'enfant et sa famille à ce suivi cardiaque et diminue le caractère anxiogène de cette surveillance cardiaque car elle est alors vécue comme nécessaire,
 - le centre de référence des maladies neuromusculaires mentionne que la précision de la taille des expansions est actuellement un pré-requis pour l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques, afin de pouvoir classer les patients en termes de sévérité sur le plan moléculaire, en particulier pour la maladie de Steinert ;
- **la DM2** : la Société française de diagnostic pré-implantatoire précise qu'un centre de DPI français (Montpellier) a déjà développé un test pour DM2, correspondant à trois demandes pour trois couples, et que le CPDPN associé au centre de DPI a retenu l'indication ;
- **la SLA et/ou la DFT associées à une mutation dans *C9orf72*** :
 - les indications de recherche d'une mutation *C9orf72* en post-natal chez les personnes symptomatiques atteints de pathologie psychiatrique à début tardif ou atypique avec au moins un apparenté atteint d'une DFT ou d'une SLA : comme la filière Filslan, le centre de référence Démences rares ou précoces souhaite que cette indication soit précisée, compte tenu de l'hétérogénéité des présentations psychiatriques décrites chez les patients *C9orf72* et afin d'éviter la banalisation de ces analyses dont l'impact est potentiellement très important. Il suggère de limiter l'indication « aux patients qui ont au moins un parent au premier degré atteint d'une DFT ou d'une SLA due à une expansion *C9orf72*, lorsque ces troubles sont invalidants et de nature psychotique. Il doit être ajouté que l'utilité du diagnostic génétique dans ce contexte nécessite le recours à un centre expert qui pourra évaluer, au cas par cas, la pertinence d'une telle analyse »,
 - les indications de recherche d'une mutation *C9orf72* en post-natal chez les personnes asymptomatiques apparentées au premier ou second degré à une famille avec plusieurs cas de SLA et/ou DFT bien documentés, dans laquelle aucune personne n'aurait pu être testée pour le *C9orf72* : comme la Société francophone de neurogénétique et la filière Filslan, le centre de référence Démences rares ou précoces précise que la recherche d'une mutation de *C9orf72* peut être envisagée, de façon exceptionnelle, chez des personnes asymptomatiques si elles sont apparentées au premier degré (et pas au second degré) à une famille avec plusieurs cas de SLA et de DFT (mais pas dans les familles où seule l'une des deux présentations cliniques, DFT ou SLA, est présente). L'Association nationale des conseillers en génétique suggère de mentionner qu'il s'agit d'une équipe pluridisciplinaire de

diagnostique présymptomatique afin de lever l'ambiguïté sur l'équipe médicale spécialisée dans la maladie ;

– **la maladie de Kennedy :**

- diagnostic prénatal : la Société francophone de neurogénétique précise que dans les expansions (CAG)_n, l'ADN issu de trophoblaste ne montre pas de mosaïsme somatique de la longueur de l'expansion, ce qui permet d'exclure une contamination maternelle,
- choix des techniques : la Société francophone de neurogénétique et la filière Filnemus soulignent l'intérêt à terme du séquençage *long reads* pour séquencer directement les expansions, apporter des informations sur la taille des répétitions et leur nature (répétitions interrompues ou non), notamment pour des maladies pour lesquelles la taille des expansions est en lien avec la sévérité / le pronostic du phénotype. Filnemus mentionne également la cartographie optique qui permet de préciser également la taille des expansions ;

– **les conditions de réalisation des actes :**

- prescription et réalisation des actes :
 - prescription par un médecin : l'Association des conseillers en génétique rappelle que le décret n°2022-1488 du 29 novembre 2022 permet aux conseillers en génétique de prescrire, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci, les analyses aux fins de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne,
 - information des patients sur l'existence d'associations de patients dès la phase pré-analytique, selon l'AFM-Telethon,
 - réalisation des tests génétiques en milieu spécialisé : selon le CNP de neurologie, dans le cadre de filières très structurées (sur-spécialistes de la pathologie, en collaboration avec les généticiens, en lien avec les CRMR, les laboratoires d'expertises), respectant une législation complexe et en mesure de proposer les besoins médicaux souvent complexe et pluridisciplinaire faisant suite aux résultats des tests. Le centre de référence des maladies neuromusculaires insiste sur la réalisation des tests après une consultation de génétique au sein d'un service de génétique de CHU avec une équipe formée à ce type de conseil génétique, associant généticien.nes, conseiller.es en génétique et psychologues le centre de référence des maladies neuromusculaires,
 - intérêt d'une deuxième analyse pour confirmer le diagnostic, particulièrement dans le cadre d'un diagnostic présymptomatique ou lorsqu'il y a un doute clinique, selon le centre de référence des maladies neuromusculaires,
- le diagnostic pré-implantatoire : la Société française de diagnostic pré-implantatoire souligne que le compte-rendu de l'examen génétique tel que formulé n'est pas applicable au diagnostic pré-implantatoire.

10. Synthèse et conclusion générale

Les conclusions de la HAS sont fondées sur :

- une analyse critique de la littérature synthétique (recommandations professionnelles, arbres décisionnels de l'ANPGM, revues systématiques et revues générales issues de la base *GeneReviews*®) abordant les sujets étudiés, identifiée par une recherche systématique et sélectionnée selon des critères explicites. La qualité méthodologique des recommandations et des revues systématiques retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique ;
- la position d'experts individuels professionnels et patients ;
- le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels, des filières et centres de référence maladies rares et des associations de patients ayant répondu à la sollicitation de la HAS.

N.B. : Ce rapport constitue le deuxième volet de l'évaluation de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides et ne concerne que les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 (DM1 et DM2), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) / la démence fronto-temporale (DFT) avec mutation du gène C9orf72 et l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X (Maladie de Kennedy)³⁷.

Les conclusions sont les suivantes :

10.1. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la dystrophie myotonique de type 1

10.1.1. 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 DM1 dans le gène *DMPK*, dans le cadre du diagnostic :

- **postnatal :**
 - à des personnes présentant des signes cliniques évocateurs chez l'adulte comme chez l'enfant pour confirmer ou exclure le diagnostic de DM1. Dans un tel contexte, cette recherche est à réaliser en première intention. La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas. L'absence de résultat de la biopsie musculaire ou de l'électroneuromyogramme (ENMG) ne le contre-indique pas non plus. Les signes cliniques évocateurs sont principalement :
 - chez l'adulte : faiblesse musculaire distale, myotonie, trouble du rythme cardiaque, cataracte précoce, troubles neuro-psychologiques, récupération prolongée ou arrêt respiratoire après une anesthésie, avec ou sans d'autres troubles (endocrinien, digestif, respiratoire, somnolence diurne, taux élevé d'enzymes hépatiques, lithiases biliaires à un jeune âge, etc.),

³⁷ Le premier volet qui concernait la maladie de Huntington, l'ataxie de Friedreich, les ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire (CANVAS) a été publié (1). Le troisième volet concernera le syndrome de l'X fragile et les maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne précoce associée à l'X fragile).

- chez l'enfant/l'adolescent : faiblesse musculaire, retard de développement psycho-moteur, déficience intellectuelle, troubles de l'apprentissage, difficultés scolaires, troubles du comportement, troubles du rythme cardiaque, récupération prolongée ou arrêt respiratoire après une anesthésie, avec ou sans autres troubles (somnolence diurne excessive, problèmes gastro-intestinaux, scoliose),
- chez le nouveau-né (DM1 congénitale) : hypotonie, détresse respiratoire, troubles de succion, de déglutition, pieds bots, rétractions tendineuses,
- chez le fœtus : réduction des mouvements fœtaux, pieds bots, excès de liquide amniotique,
- 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 DM1. Chez les mineurs asymptomatiques à risque (appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée), l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter, habituellement après l'âge de 10 ans, au cas par cas avec les parents et l'enfant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies ;
- **prénatal** :
 - si un allèle muté ou prémuté a été identifié chez l'un des deux parents,
 - en cas de signes d'appel échographiques (dont réduction des mouvements fœtaux, excès de liquide amniotique, pieds bots),
- **pré-implantatoire** : si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ; en revanche, dans le cas où un allèle prémuté est identifié chez l'un des deux parents, l'indication doit se discuter au cas par cas, en fonction notamment des antécédents familiaux et du sexe du parent transmetteur.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

10.1.2. 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 postnatal

- **Chez la personne symptomatique** : la DM1 est une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'y a pas actuellement de traitement permettant d'en guérir. Néanmoins, la recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM1 chez une personne symptomatique permet d'exclure le diagnostic de DM1 ou de confirmer celui-ci et ainsi de :
 - réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique. Un diagnostic rapide est particulièrement utile chez le nouveau-né en réanimation néonatale avec détresse respiratoire afin de discuter de la prise en charge,
 - limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire qui peuvent par ailleurs s'avérer normaux en présence de DM1,
 - 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, notamment cardiaques (lesquelles peuvent amener à la pose d'un dispositif implantable, dans l'objectif de prévenir les morts subites), respiratoires, anesthésiques, métaboliques ou ophtalmologiques,
- médico-social,
- psychologique,
- proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille,
- proposer le soutien des associations de patients.
- **Chez la personne asymptomatique** appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée : il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la DM1. Néanmoins, la recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM1 chez cette personne permet de prévoir un risque de survenue / de transmission de la maladie et de :
 - proposer à la personne un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance clinique, notamment cardiaque (y compris chez l'enfant à partir de 10 ans), une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques et autres complications de la maladie,
 - mieux planifier son projet de vie (scolaire, 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 inconvénients possibles du diagnostic sont liés à l'annonce d'une maladie grave et invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné. Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

La détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM1 en prénatal ou pré-implantatoire informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave et incurable.

La recherche de la mutation responsable de DM1 dans le cadre du diagnostic prénatal permet également de diagnostiquer une forme congénitale précoce de DM1, particulièrement grave.

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 techniques de ces examens de génétique ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné.

10.1.3. 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.

Il est notamment recommandé que cet examen soit réalisé au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence.

10.1.3.1. Phase pré-analytique

Diagnostic postnatal

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 de bioéthique du 2 août 2021] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10)³⁸ (voir annexe 7).

Il est notamment rappelé que pour une personne asymptomatique ou un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription du test génétique doit être réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, par un médecin³⁹ exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine (art. R1131-5 du CSP).

Dans le cas particulier d'un mineur, il est rappelé que seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale et le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP).

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

- la prescription de l'examen soit réalisée en respectant le principe d'autonomie du patient, par un médecin formé, tel que défini dans l'arrêté du 27 mai 2013 (90), 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 » (90)⁴⁰ ;
- le prescripteur informe systématiquement le patient sur l'existence des filières maladies rares, des centres de référence et de compétence et des associations de patients et propose à la personne, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ceux-ci. Cela impose d'avoir un référencement des centres de référence et de leurs responsables, et des associations de patients, mis à jour régulièrement, que le 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 personnes symptomatiques ; en revanche, chez les personnes

³⁸ Ces textes réglementaires rappellent notamment :

- l'importance, préalablement à la réalisation de l'examen, de recueillir par écrit le **consentement exprès de la personne concernée** ou du titulaire de l'autorité parentale (mineurs) ou du représentant légal (majeurs protégés), après que celle-ci ait été **informée** des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des examens, des possibilités de prévention, y compris de conseil génétique, et de soins ainsi que des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée lorsqu'elles sont connues et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ;

- le droit pour la personne de savoir ou de ne pas savoir : elle **peut toujours refuser de connaître le résultat de son examen** génétique ;

- l'obligation pour la personne **d'informer les membres de sa famille**, soit elle-même, soit par l'intermédiaire du médecin qui a prescrit l'examen lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

³⁹ Ou par le conseiller en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci ([article R1132-5 du CSP](#))

⁴⁰ L'arrêté du 27 mai 2013 rappelle également que si l'utilité de la prescription est jugée pertinente par le professionnel de santé, un délai raisonnable de réflexion est alors proposé à la personne (90).

asymptomatiques, il est recommandé de réaliser l'examen sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements de sang indépendants, prélevés à des moments différents.

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, L2131-1-1 et R2131-1 à 2131-2-3 du CSP et les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés du 6 mars 2018 (91) et du 18 juin 2024 (92) (voir annexe 7). Il est notamment rappelé les principes généraux de prise en charge de la femme enceinte : le respect de l'autonomie de la femme enceinte et de la confidentialité, la nécessité de recueil d'un consentement éclairé après une information préalable sur le déroulement, les bénéfices et les risques de ces procédures diagnostiques ainsi que les limites de l'examen et sur les options possibles en fonction du résultat de l'examen.

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

- 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 aux articles L2131-4 à L2131-5 du CSP (la dernière révision des lois relatives à la bioéthique date de 2021), R2131-22-1 à R2131-26-2 du CSP et les recommandations de bonne pratique annexées à l'arrêté du 18 juin 2024 (92) (voir annexe 7).

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

- réaliser l'examen sur un prélèvement effectué au stade de clivage blastomère (jour 3 ou 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (jour 5 à 7) ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et, si possible, d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).

10.1.3.2. Phase analytique

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

Diagnostic postnatal

Choix des techniques :

- en première intention : PCR standard fluorescente et/ou *quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments* (QMPSF) avec électrophorèse capillaire : la présence de deux allèles normaux exclut le diagnostic de DM1 ;
- en deuxième intention, en l'absence de deux allèles normaux : RP-PCR (la réalisation de deux RP-PCR peut permettre d'éviter un faux négatif lié à des interruptions) : la présence d'un allèle muté confirme le diagnostic de DM1 ;
- en troisième intention (potentiellement dans des laboratoires de recours), si présence d'un allèle muté : *Southern-blot* ou *PCR long range* ou *PCR long range* avec révélation *Southern-blot* pour confirmer et quantifier la taille des expansions.

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, l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées,
 - la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions dans les zones de transition. 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 échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes.

Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal.

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).

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.

10.1.3.3. Phase post-analytique

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

Le nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène DMPK est décrit dans le Tableau 17 ; l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de la DM1 figure dans le Tableau 18.

Il est rappelé qu'en général, plus le nombre de répétitions CTG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et est sévère. Néanmoins, le nombre de répétitions CTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité chez une personne.

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 ;
- prendre en compte la variabilité individuelle des manifestations cliniques.

Tableau 17 : DM1 - Nombre de répétitions CTG normal ou pathologique au niveau du gène *DMPK*

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques		
		Allèle normal stable	Allèle prémuté instable	Allèle muté
DM1	DMPK	≤ 35	36-50	> 50

Tableau 18 : DM1 - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *DMPK* chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une personne symptomatique	Interprétation du résultat chez une personne asymptomatique apparentée	Indication du conseil génétique
Deux allèles de taille normale (allèles stables)⁴¹	Non compatible avec un diagnostic de DM1	Pas de risque de développer des symptômes de DM1	Non
Un allèle prémuté (instable) et un allèle normal (stable)	Non compatible avec un diagnostic de DM1	Pas de risque de développer des symptômes de DM1	Oui
Au moins un allèle muté	Diagnostic de DM1 confirmé	Risque de développer des symptômes de DM1	Oui

Pour le post- et le prénatal, 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 (au moins jusqu'à 150 CTG) pour chacun des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure,
 - les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux différents types d'allèles,
 - 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 génétiques, le cas échéant,
 - en cas de résultat positif, l'indication d'un conseil génétique pour le cas index et les membres de sa famille.

En cas de diagnostic pré-implantatoire, le compte-rendu inclut notamment :

- la date et les modalités de biopsies embryonnaires ;
- les analyses génétiques réalisées (avec marqueurs polymorphes utilisés dans le cas du diagnostic indirect) ;
- le statut de l'embryon (sain / atteint / sans résultat / résultats discordants).

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée avec la personne concernée, par le prescripteur de 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...) ;

⁴¹ 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.

- 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.

10.2. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la dystrophie myotonique de type 2

10.2.1. 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 la DM2 dans le gène *CNBP* dans le cadre du diagnostic postnatal :

- à des personnes adultes présentant des signes cliniques / paracliniques évocateurs pour confirmer ou exclure le diagnostic de DM2 : principalement faiblesse musculaire d'apparition tardive (généralement après 30-40 ans) et de localisation proximale (muscles fléchisseurs de la hanche et du cou), douleurs musculaires persistantes, myotonie clinique ou à l'ENMG, troubles du rythme cardiaque, cataracte, autres signes d'atteinte systématique (diabète, troubles digestifs, respiratoires, ...). La présence d'antécédents familiaux est un argument supplémentaire pour réaliser le test génétique mais leur absence ne le contre-indique pas. L'absence d'anomalie à la biopsie musculaire ou de myotonie clinique ou à l'électromyogramme ne le contre-indique pas non plus. La recherche de la mutation responsable de DM2 est indiquée en première intention face à un contexte clinique évocateur ;
- 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 DM2.

À ce jour, et sur la base de cette évaluation qui vise à rendre un avis sur l'inscription à la NABM, il n'y a pas encore suffisamment d'éléments permettant d'identifier une pertinence médicale à la recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de DM2 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. À ce jour, selon les experts, la recherche de la mutation responsable de la DM2, sauf exception, n'est pas demandée dans le contexte prénatal ou pré-implantatoire en France.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

10.2.2. 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 dans le cadre du diagnostic postnatal, qui est :

- **Chez la personne symptomatique** : la DM2 est une maladie qui peut être invalidante pour laquelle il n'y a pas actuellement de traitement permettant d'en guérir. Néanmoins, la recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM2 chez une personne symptomatique permet d'exclure le diagnostic de DM2 ou de confirmer celui-ci et ainsi de :

- réduire l'errance diagnostique face à une présentation clinique qui peut être variable et peu spécifique,
 - limiter le recours à des tests invasifs comme la biopsie musculaire, qui peut par ailleurs s'avérer normale en présence de DM2,
 - 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, notamment cardiaques (lesquelles peuvent amener à la pose d'un dispositif implantable, dans l'objectif de prévenir les morts subites), respiratoires, métaboliques ou ophtalmologiques,
 - médico-social,
 - psychologique,
 - proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille,
 - proposer le soutien des associations de patients.
- **Chez la personne asymptomatique** appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée : il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la DM2. Néanmoins, la recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la DM2 chez une personne majeure asymptomatique à risque permet de prévoir un risque de survenue / de transmission de la maladie et de :
- proposer à la personne un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques et complications de la maladie,
 - mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, 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 inconvénients possibles du diagnostic sont liés à l'annonce d'une maladie grave et invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné. Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

10.2.3. 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.

Il est notamment recommandé que cet examen soit réalisé au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence.

10.2.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.3.1).

10.2.3.2. Phase analytique

Les techniques incluent la PCR standard fluorescente et la RP-PCR (QP-PCR) réalisées souvent dans le même temps ou de manière séquentielle :

- PCR standard fluorescente, avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire : permet d'exclure le diagnostic de DM2 si deux allèles normaux sont identifiés ;
- RP-PCR : permet de détecter les allèles mutés. En général, deux RP-PCR sont réalisées, afin d'éviter notamment un faux-négatif lié aux interruptions.

Le *Southern-blot* n'est peu ou plus réalisé.

10.2.3.3. Phase post-analytique

Un allèle est considéré comme muté s'il présente 75 CCTG ou plus au niveau du gène *CNBP* ; il n'y a pas de définition précise pour un allèle normal ou intermédiaire.

Il est rappelé que le nombre de répétitions CCTG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité chez une personne.

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 ;
- prendre en compte la variabilité individuelle des manifestations cliniques.

Le compte-rendu doit comporter :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant :
 - l'intervalle du nombre de répétitions nucléotidiques pour chacun des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure,
 - les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux différents types d'allèles normaux, intermédiaires / prémutés, 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),
 - 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 génétiques, le cas échéant,
 - en cas de résultat positif, l'indication d'un conseil génétique pour le cas index et les membres de sa famille.

Les modalités d'annonce du diagnostic sont les mêmes que celles décrites pour la DM1 au chapitre 10.1.3.3.

10.3. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale associées à *C9orf72*

10.3.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

Au total, à l'issue de cette évaluation, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de la mutation par expansion de nucléotides de *C9orf72* dans le cadre du diagnostic :

– **postnatal :**

- à des personnes adultes symptomatiques atteintes de :
 - SLA et/ou de DFT, sporadique ou familiale,
 - pathologies psychotiques à début tardif ou atypiques, d'intensité sévère, invalidantes, avec au moins un apparenté au premier degré atteint d'une DFT ou d'une SLA.

Dans ces cas, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter au cas par cas avec le patient au sein d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies, particulièrement en l'absence de mutation de *C9orf72* déjà identifiée dans la famille ; seule cette équipe peut alors prescrire ce test génétique.

Lorsqu'un examen génétique est indiqué, la mutation au niveau de *C9orf72* est à rechercher en première intention ;

- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire apparentées à une personne porteuse de la mutation de *C9orf72*. La recherche d'une mutation de *C9orf72* peut être exceptionnellement proposée à des personnes asymptomatiques apparentées au premier degré à une famille dans laquelle les deux pathologies SLA et DFT coexistent⁴² mais où aucune personne n'aurait pu être testée pour le *C9orf72* ; dans ce cas, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter au cas par cas avec la personne à risque au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies ;

– **prénatal :** si un allèle muté 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.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée. La HAS attire l'attention sur les enjeux éthiques de ces diagnostics, particulièrement du diagnostic préimplantatoire d'exclusion (dans le cas où le père ou la mère à risque refuse de connaître son statut de porteur ou non de la mutation, c'est-à-dire la situation dans laquelle l'allèle muté n'a été identifié que chez un de leur ascendant immédiat).

Pour les indications pré- ou postnatales, il est souligné l'importance de bien expliquer que dans le cas particulier de la recherche de mutation *C9orf72*, un test négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de la maladie ou son risque de survenue.

⁴² C'est-à-dire qu'un ou plusieurs patients de la famille sont atteints de SLA, ET un ou plusieurs patients de la famille sont atteints de DFT probable, diagnostiquée en centre expert.

10.3.2. 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 postnatal

- **Chez la personne symptomatique** : la SLA et/ou la DFT associées à une mutation de *C9orf72* sont des maladies graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas actuellement de traitement permettant d'en guérir. Néanmoins, la détection d'une mutation par expansion de nucléotides du gène *C9orf72* chez une personne symptomatique permet de :
 - conforter le diagnostic de DFT⁴³, réduire l'errance diagnostique et mettre en place une prise en charge spécifique et appropriée aux plans médical, médico-social et psychologique,
 - proposer au patient et à sa famille un conseil génétique (risque de développer une SLA et/ou une DFT chez les descendants),
 - proposer le soutien des associations de patients.
- **Chez la personne asymptomatique** : il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la SLA et/ou la DFT associées à *C9orf72*. Néanmoins, la détection d'une mutation par expansion de nucléotides du gène *C9orf72* chez une personne majeure asymptomatique à risque permet de :
 - prédire un risque de survenue de SLA et/ou DFT, et 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 inconvénients possibles du test génétique sont liés :

- à l'annonce du risque de :
 - développer une maladie grave, invalidante, sans traitement efficace (impact négatif possible aux plans psychologique, social) pour les personnes asymptomatiques,
 - développer une maladie associée (SLA en cas de DFT, DFT en cas de SLA) pour les patients symptomatiques,
 - transmettre ce risque de SLA / DFT à sa descendance ;
- aux limites propres aux méthodes diagnostiques ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné.

Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

La détection d'une mutation par expansion de nucléotides du gène *C9orf72* en prénatal ou pré-implantatoire informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave et incurable.

⁴³ Il est rappelé que le diagnostic de SLA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques (électroneuromyogramme, biologie sanguine et du LCR, IRM cérébrale et médullaire, potentiels évoqués moteurs) et évolutifs (aggravation des symptômes en 3 à 6 mois) et non pas sur le diagnostic génétique. En revanche, les critères génétiques participent au diagnostic de certitude de la DFT (voir chapitre 6.1.1).

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 techniques de ces examens de génétique ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné.

10.3.3. 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.

Il est notamment recommandé que cet examen soit réalisé au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence.

10.3.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.3.1).

10.3.3.2. Phase analytique

Idem que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.3.2) à l'exception du choix des techniques :

Diagnostic postnatal

Choix des techniques : PCR standard fluorescente avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire, couplée à une RP-PCR.

Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic postnatal.

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.

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.

10.3.3.3. Phase post-analytique

Le nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène *C9orf72* est décrit dans le Tableau 19 ; l'interprétation des résultats de l'examen figure dans le Tableau 20.

Il est rappelé qu'il n'y a pas de relation entre le nombre de répétitions G4C2 d'une part, l'âge de début des symptômes, l'évolution et la sévérité de la maladie, d'autre part.

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 ;

- prendre en compte la variabilité individuelle des manifestations cliniques.

Tableau 19 : SLA et/ou DFT - nombre de répétitions G4C2 normal ou pathologique au niveau du gène *C9orf72*

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques		
		Allèle normal	Allèle intermédiaire de signification incertaine	Allèle muté
SLA et/ou DFT	<i>C9orf72</i>	< 20	≥ 20 et ≤ 30	> 30

Tableau 20 : SLA et/ou DFT - Interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *C9orf72* chez une personne symptomatique ou asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une personne symptomatique	Interprétation du résultat chez une personne asymptomatique apparentée à une personne porteuse d'une mutation <i>C9orf72</i>	Indication du conseil génétique
Deux allèles de taille normale⁴⁴	Une mutation <i>C9orf72</i> n'est pas responsable de SLA et/ou DFT (Indication éventuelle à poursuivre les analyses génétiques)	Risque de développer des symptômes de SLA et/ou DFT identique à celui de la population générale	Pas de conseil génétique spécifique pour <i>C9orf72</i> . Conseil génétique à proposer en fonction des autres examens génétiques
Un allèle intermédiaire et un allèle normal	Rôle de la mutation <i>C9orf72</i> dans le développement de la SLA et/ou DFT incertain	Risque de développer des symptômes de SLA et/ou DFT incertain	Pas de conseil génétique spécifique pour <i>C9orf72</i> . Conseil génétique à proposer en fonction des autres examens génétiques
Au moins un allèle muté	La mutation <i>C9orf72</i> est responsable de SLA et/ou DFT	Risque très élevé de développer des symptômes de SLA et/ou DFT	Oui

Le compte-rendu doit comporter :

- la question posée ;
- 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 les allèles non mutés,
 - 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.

Les modalités d'annonce du diagnostic sont les mêmes que celles décrites au chapitre 10.1.3.3.

⁴⁴ 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.

10.4. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X - maladie de Kennedy

10.4.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

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

– **postnatal :**

- à des hommes symptomatiques présentant des signes cliniques / paracliniques évocateurs de maladie de Kennedy pour confirmer ou exclure le diagnostic de la maladie : principalement déficit moteur ayant débuté généralement aux membres inférieurs, avec une faiblesse musculaire, une amyotrophie, des crampes, des fasciculations, des réflexes diminués ou abolis, associé à des signes d'atteinte bulbaire, sans atteinte du motoneurone central, souvent associé à une gynécomastie ayant débuté en général à l'adolescence, avec à l'ENMG, des signes d'atteinte des motoneurones périphériques souvent associés à une neuropathie sensitive.

La présence d'antécédents familiaux compatibles avec une hérédité liée à l'X est un argument supplémentaire. Néanmoins, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation responsable.

La recherche de la mutation responsable de la maladie de Kennedy est indiquée en première intention, après avoir éliminé une SLA cliniquement ;

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

– **prénatal :** si un allèle muté a été identifié chez la mère et en cas de sexe masculin de l'enfant à naître ;

– **pré-implantatoire :** si un allèle muté a été identifié chez la mère.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

10.4.2. Utilité clinique

Dans le cadre du diagnostic postnatal, l'utilité clinique est la même que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.2), avec certaines spécificités :

- la maladie de Kennedy peut être invalidante (risque de fausse route / laryngospasme, nécessité d'un fauteuil roulant au bout de 20 ans d'évolution), même si l'espérance de vie est en général la même que la population générale ;
- la maladie peut se compliquer de pneumopathie d'inhalation et d'insuffisance ventilatoire, voire de troubles du rythme cardiaque ; ces complications peuvent engager le pronostic vital.

Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, la détection de la mutation responsable de la maladie de Kennedy informe les couples du risque d'avoir un enfant de sexe masculin atteint de cette maladie incurable, potentiellement invalidante.

10.4.3. Conditions de réalisation

10.4.3.1. Phase pré-analytique

Les conditions de prescription de l'examen et de réalisation de cette phase sont les mêmes que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.3.1).

10.4.3.2. Phase analytique

Idem que pour la DM1 (voir chapitre 10.1.3.2), à l'exception du choix des techniques :

Diagnostic postnatal

- en première intention : PCR standard fluorescente, avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire. Si un allèle normal chez un homme est mis en évidence, ce résultat exclut une maladie de Kennedy chez ce patient. Si deux allèles normaux sont mis en évidence chez une femme, ce résultat exclut le diagnostic de porteuse saine de maladie de Kennedy chez cette patiente ;
- en deuxième intention : une RP-PCR peut être indiquée :
 - chez tous les sujets de sexe masculin ne présentant pas d'amplification en PCR au locus,
 - chez tous les sujets de sexe féminin avec un seul allèle ou pas d'allèle de taille normale en PCR au locus.

Diagnostic prénatal

Après diagnostic du sexe fœtal sur prélèvement sanguin maternel et si le fœtus est de sexe masculin, l'examen peut être réalisé à l'aide de techniques identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic postnatal.

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.

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.

10.4.3.3. Phase post-analytique

Le nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène *AR* est décrit dans le Tableau 21 ; l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de maladie de Kennedy figure dans les tableaux 22 et 23.

Il est rappelé que le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes ou leur sévérité chez une personne.

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.

Tableau 21 : Maladie de Kennedy - nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène AR

Maladie	Gène	Nombre de répétitions nucléotidiques			
		Allèle normal	Zone grise	Allèle intermédiaire à pénétrance incomplète	Allèle muté à pénétrance complète
Maladie de Kennedy	AR	≤ 34	35	36-37	≥ 38

Tableau 22 : Maladie de Kennedy - interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez un homme symptomatique ou asymptomatique apparenté

Résultat	Interprétation du résultat chez un homme symptomatique	Interprétation du résultat chez un homme asymptomatique apparenté	Indication du conseil génétique
Un allèle normal	Non compatible avec un diagnostic de maladie de Kennedy	Pas de risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Non
Un allèle en zone grise	Possible diagnostic de maladie de Kennedy en fonction des antécédents familiaux et de la présentation clinique du patient. La poursuite des examens complémentaires (génétiques et non génétiques) reste indiquée	Situation peu probable. Diagnostic présymptomatique non indiqué	Oui
Un allèle intermédiaire	Diagnostic de maladie de Kennedy en fonction des antécédents familiaux et de la présentation clinique du patient	Risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Oui
Un allèle muté	Diagnostic de maladie de Kennedy confirmé	Risque de développer des symptômes de maladie de Kennedy	Oui

Tableau 23 : Maladie de Kennedy - interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène AR chez une femme asymptomatique apparentée

Résultat	Interprétation du résultat chez une femme apparentée	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux	Pas de risque de transmettre la mutation à la descendance	Non
Un allèle en zone grise	Risque incertain	Oui
Un allèle intermédiaire	Risque de transmettre la mutation à la descendance	Oui
Un (ou deux) allèle(s) muté(s)	Risque de transmettre la mutation à la descendance	Oui

Le contenu du compte-rendu et les modalités d'annonce du diagnostic sont les mêmes que celles décrites au chapitre 10.1.3.3.

11. Perspectives

Le séquençage n'était pas inclus dans le champ de cette évaluation. À ce jour, les méthodes de séquençage du génome à lecture courte détectent les mutations par expansion de nucléotides mais ne permettent pas d'en mesurer le nombre de répétitions et elles nécessitent une confirmation par PCR/RP-PCR. Néanmoins, les structures professionnelles interrogées dans le cadre de ce travail ont souligné l'intérêt à terme de nouvelles méthodes de séquençage à lecture longue pour détecter les mutations par expansion de nucléotides, en préciser le motif et la taille.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Détection de mutations par expansion de nucléotides - volet 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/rapport_t731_detection_mutations_expansion_nucl_volet1.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Détection de mutations par expansion de nucléotides. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/cadrage_detection_mutations_expansion.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts. Guide de déontologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
5. Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, *et al.* EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011;18(2):207-17.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03069.x>
6. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezano García P, *et al.* Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia* 2020;35(3):185-206.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.01.001>
7. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, *et al.* Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018;8(6):507-20.
<http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000531>
8. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini-Bettolo C, *et al.* Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2019;9(5):443-54.
<http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000646>
9. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, *et al.* Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012;20(12):1203-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.108>
10. Prior TW, American College of Medical Genetics. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. *Genet Med* 2009;11(7):552-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181abce0f>
11. Association des praticiens de génétique moléculaire. Dystrophie myotonique de type 1 (Maladie de STEINERT). Paris: ANPGM; 2009.
12. Liao Q, Zhang Y, He J, Huang K. Global prevalence of myotonic dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2022;56(3):163-73.
<http://dx.doi.org/10.1159/000524734>
13. Bird T. Myotonic dystrophy type 1 [Updated 2021 Mar 25]. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1999.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
14. Wahbi K, Furling D. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30(4):232-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.06.001>
15. Groh WJ, Bhakta D, Tomaselli GF, Aleong RG, Teixeira RA, Amato A, *et al.* 2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders. *Heart Rhythm* 2022;19(10):e61-e120.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.04.022>
16. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology* 2001;56(3):328-35.
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.56.3.328>
17. Joosten IBT, Hellebrekers D, de Greef BTA, Smeets HJM, de Die-Smulders CEM, Faber CG, *et al.* Parental repeat length instability in myotonic dystrophy type 1 pre- and protomutations. *Eur J Hum Genet* 2020;28(7):956-62.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-0601-4>
18. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de génétique postnatale. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2021.
19. Schoser B, Montagnese F, Bassez G, Fossati B, Gamez J, Heatwole C, *et al.* Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurol Clin Pract* 2019;9(4):343-53.
<http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000645>
20. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic préimplantatoire. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2020.
21. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2022.
22. Barbe L, Lanni S, Lopez-Castel A, Franck S, Spits C, Keymolen K, *et al.* CpG Methylation, a parent-of-origin effect for maternal-biased transmission of congenital myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 2017;100(3):488-505.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.033>

23. Udd B, Meola G, Krahe R, Wansink DG, Bassez G, Kress W, *et al.* Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):443-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.03.013>
24. Association des praticiens de génétique moléculaire. Dystrophie myotonique de type 2 (PROMM). Paris: ANPGM; 2009.
25. Schoser B. Myotonic dystrophy type 2. Updated 2020 Mar 19. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2006.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/>
26. Centre de référence SLA. Sclérose latérale amyotrophique (ALD9). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Guide affection de longue durée. Paris: CR-MR SLA; 2015.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/pnds-sclerose_latérale_amyotrophique_sla.pdf
27. Centre de référence démences rares ou précoces. Paralyse supranucléaire progressive et syndrome corticobasal. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Angers: Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM; 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/texte_pnds_psp-scb.pdf
28. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
29. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, *et al.* Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020;143(6):1632-50.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa018>
30. Cassereau J, Bernard E, Genestet S, Chebbah M, Le Clanche S, Verschueren A, *et al.* Management of amyotrophic lateral sclerosis in clinical practice: results of the expert consensus using the Delphi methodology. *Rev Neurol (Paris)* 2023;179(10):1134-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2023.07.011>
31. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-77.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr179>
32. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006-14.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
33. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, *et al.* A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
34. Association des praticiens de génétique moléculaire. Arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique. Paris: ANPGM; 2018.
35. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013;347:f4827.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4827>
36. Rosness TA, Engedal K, Chemali Z. Frontotemporal dementia: an updated clinician's guide. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016;29(5):271-80.
<http://dx.doi.org/10.1177/0891988716654986>
37. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, *et al.* Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(2):145-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30394-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30394-1)
38. Kab S, Moisan F, Preux PM, Marin B, Elbaz A. Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(5-6):426-33.
<http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1306566>
39. Centre de référence démences rares ou précoces. Aphasies primaires progressives. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Paris: CRDRP; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/pnds_app_vf.pdf
40. Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, *et al.* C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis* 2013;34(2):485-99.
<http://dx.doi.org/10.3233/JAD-121456>
41. Centre de référence SLA. Sclérose Latérale Amyotrophique. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Tours: CHU Tours; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/pnds_genetique_sla_10_2021_final.pdf
42. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ, Testing ALSG, *et al.* Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10(11):2074-91.
<http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51895>
43. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):540-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>
44. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis and

SOD1 and C9orf72 genetic variants. *Neuroepidemiology* 2021;55(5):342-53.
<http://dx.doi.org/10.1159/000516752>

45. Gossye H, Engelborghs S, van Broeckhoven C, van der Zee J. C9orf72 frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis. Updated 2020 Dec 17. Dans: Adam M, Ardinger H, Pagon R, ed. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268647/>

46. Haute Autorité de Santé. RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés. Avis de la Commission de la Transparence du 17 septembre 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13805_RILUTEK_CT13805_17092014_PIS_RI_Avis1.pdf

47. Haute Autorité de Santé. Riluzole. EMYLIF 50 mg, film orodispersible Mise à disposition d'un hybride. Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-120126_EMYLIF_PIS_INS_AvisDef_CT20126.pdf

48. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, McEwen A. Toward genetic counseling practice standards for diagnostic testing in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(7-8):562-74.
<http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2022.2051553>

49. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinicians? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017;29(3):195-205.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16090168>

50. Connolly O, Le Gall L, McCluskey G, Donaghy CG, Duddy WJ, Duguez S. A systematic review of genotype-phenotype correlation across cohorts having causal mutations of different genes in ALS. *J Pers Med* 2020;10(3).
<http://dx.doi.org/10.3390/jpm10030058>

51. Iacoangeli A, Al Khleifat A, Jones AR, Sproviero W, Shatunov A, Opie-Martin S, *et al.* C9orf72 intermediate expansions of 24-30 repeats are associated with ALS. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):115.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40478-019-0724-4>

52. Chen Y, Lin Z, Chen X, Cao B, Wei Q, Ou R, *et al.* Large C9orf72 repeat expansions are seen in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2016;38:217.e15-.e22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.016>

53. Shu L, Sun Q, Zhang Y, Xu Q, Guo J, Yan X, *et al.* The association between C9orf72 repeats and risk of Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Parkinsons Dis* 2016;2016:5731734.
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5731734>

54. Marogianni C, Rikos D, Provas A, Dadouli K, Ntellas P, Tsitsi P, *et al.* The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and

the creation of an online database. *Neurobiol Aging* 2019;84:238.e25-.e34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.012>

55. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, Richardson E, McEwen A. Patient and relative experiences and decision-making about genetic testing and counseling for familial ALS and FTD: a systematic scoping review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2021;35(4):374-85.
<http://dx.doi.org/10.1097/wad.0000000000000458>

56. Lattante S, Marangi G, Doronzio PN, Conte A, Bisogni G, Zollino M, *et al.* High-throughput genetic testing in ALS: the challenging path of variant classification considering the ACMG guidelines. *Genes* 2020;11(10).
<http://dx.doi.org/10.3390/genes11101123>

57. Klepek H, Nagaraja H, Goutman SA, Quick A, Kolb SJ, Roggenbuck J. Lack of consensus in ALS genetic testing practices and divergent views between ALS clinicians and patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(3-4):216-21.
<http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2019.1582670>

58. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, *et al.* EFNS guidelines on the clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19(3):360-75.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>

59. Pressman PS, Matlock D, Ducharme S. Distinguishing behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders: a review of recently published consensus recommendations from the neuropsychiatric international consortium for frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021;33(2):152-6.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20090238>

60. Massano J, Leão M, Garrett C. [Investigation of genetic etiology in neurodegenerative dementias: recommendations from the centro hospitalar São João Neurogenetics Group]. *Acta Med Port* 2016;29(10):675-9.
<http://dx.doi.org/10.20344/amp.7583>

61. Pelicano Paulos J, Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide. *Acta Med Port* 2013;26(4):392-401.

62. Hofmann W. [Guideline-based diagnosis of dementia etiology]. *Z Gerontol Geriatr* 2012;45(8):761-71; quiz 72-3.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00391-012-0399-y>

63. Roggenbuck J. C9orf72 and the care of the patient with ALS or FTD: progress and recommendations after 10 years. *Neurol Genet* 2021;7(1):e542.
<http://dx.doi.org/10.1212/nxg.0000000000000542>

64. Chipika RH, Siah WF, McKenna MC, Li Hi Shing S, Hardiman O, Bede P. The presymptomatic phase of amyotrophic lateral sclerosis: are we merely scratching the surface? *J Neurol* 2021;268(12):4607-29.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10289-5>

65. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2017;61:101-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015>
66. Wang MD, Gomes J, Cashman NR, Little J, Krewski D. Intermediate CAG repeat expansion in the ATXN2 gene is a unique genetic risk factor for ALS—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2014;9(8):e105534. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105534>
67. Tazelaar GHP, Dekker AM, van Vugt J, van der Spek RA, Westeneng HJ, Kool L, *et al.* Association of NIPA1 repeat expansions with amyotrophic lateral sclerosis in a large international cohort. *Neurobiol Aging* 2019;74:234.e9-e15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.012>
68. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones AR, *et al.* ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiol Aging* 2017;51:178 e1-e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.010>
69. Pecoraro V, Mandrioli J, Carone C, Chiò A, Traynor BJ, Trenti T. The NGS technology for the identification of genes associated with the ALS. A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2020;50(5):e13228. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13228>
70. Neuenschwander AG, Thai KK, Figueroa KP, Pulst SM. Amyotrophic lateral sclerosis risk for spinocerebellar ataxia type 2 ATXN2 CAG repeat alleles: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2014;71(12):1529-34. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2082>
71. Wolfson C, Gauvin D, Ishola F, Oskoui M. Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology* 2023;101(6):e613. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000207474>
72. Prado LGR, Bicalho ICS, Magalhães D, Caramelli P, Teixeira AL, de Souza LC. C9ORF72 and the FTD-ALS spectrum: a systematic review of neuroimaging studies. *Dement Neuropsychol* 2015;9(4):413-21. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642015dn94000413>
73. Schipper LJ, Raaphorst J, Aronica E, Baas F, de Haan R, de Visser M, *et al.* Prevalence of brain and spinal cord inclusions, including dipeptide repeat proteins, in patients with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a systematic neuropathological review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42(6):547-60. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12284>
74. Diekstra FP, Van Deerlin VM, van Swieten JC, Al-Chalabi A, Ludolph AC, Weishaupt JH, *et al.* C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a genome-wide meta-analysis. *Ann Neurol* 2014;76(1):120-33. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24198>
75. Curtis AF, Masellis M, Hsiung GR, Moinuddin R, Zhang K, Au B, *et al.* Sex differences in the prevalence of genetic mutations in FTD and ALS: A meta-analysis. *Neurology* 2017;89(15):1633-42. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000004494>
76. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, *et al.* Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020;267(4):944-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09652-y>
77. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, *et al.* Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):57-74. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw061>
78. Tookey SA, Greaves CV, Rohrer JD, Stott J. Specific support needs and experiences of carers of people with frontotemporal dementia: a systematic review. *Dementia* 2021;20(8):3032-54. <http://dx.doi.org/10.1177/14713012211022982>
79. Glasmacher SA, Wong C, Pearson IE, Pal S. Survival and prognostic factors in C9orf72 repeat expansion carriers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77(3):367-76. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3924>
80. Chu M, Wu L, Liu L, Nan H, Jiang D, Wang Y, *et al.* Clinical, genetic, and pathological features of very early onset frontotemporal lobe degeneration: a systematic review. *Curr Alzheimer Res* 2023;19(13):870-7. <http://dx.doi.org/10.2174/1567205020666221226122557>
81. Li Hi Shing S, McKenna MC, Siah WF, Chipika RH, Hardiman O, Bede P. The imaging signature of C9orf72 hexanucleotide repeat expansions: implications for clinical trials and therapy development. *Brain Imaging Behav* 2021;15(5):2693-719. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-020-00429-w>
82. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, *et al.* The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 1:S96-s109. <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2016.25>
83. Pugdahl K, Camdessanché JP, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C, *et al.* Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2021;132(12):3183-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2021.08.014>
84. Fournier C, Barbier M, Camuzat A, Anquetil V, Lattante S, Clot F, *et al.* Relations between C9orf72 expansion size in blood, age at onset, age at collection and transmission across generations in patients and presymptomatic carriers. *Neurobiol Aging* 2019;74:234.e1-e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.010>
85. Filière de santé maladies rares sclérose latérale amyotrophique et maladies du neurone moteur. Maladie de

Kennedy. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Limoges: FILSLAN; 2017.
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir128/pnds - maladie de kennedy.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir128/pnds_-_maladie_de_kennedy.pdf)

86. La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy. Updated 2022 Dec 15. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1999.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

87. Zanolillo M, Ibanez K, Brown AL, Sivakumar P, Bombaci A, Santos L, *et al.* Unexpected frequency of the pathogenic AR CAG repeat expansion in the general population. *Brain* 2023;146(7):2723-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awad050>

88. Laskaratos A, Breza M, Karadima G, Koutsis G. Wide range of reduced penetrance alleles in spinal and bulbar muscular atrophy: a model-based approach. *J Med Genet* 2021;58(6):385-91.
<http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106963>

89. Finsterer J, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016;58(3):321-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12031-015-0663-x>

90. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales [En ligne] 2013.
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027513617>

91. Arrêté du 6 mars 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal [En ligne].
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036684115>

92. Arrêté du 18 juin 2024 modifiant l'arrêté du 1er juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire [En ligne] 2024.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049765083>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail :

Conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :

- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire ;
- Association française des conseillers en génétique ;
- CNP cardiovasculaire ;
- CNP de biologie médicale ;
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ;
- CNP de gériatrie ;
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale ;
- CNP de neurologie - Fédération française de neurologie ;
- CNP de pédiatrie ;
- CNP de psychiatrie ;
- Collège de la médecine générale ;
- Fédération française des psychologues et de psychologie ;
- Société française de diagnostic pré-implantatoire ;
- Société française de neurologie pédiatrique ;

- Société francophone de neurogénétique.

Filières maladies rares :

- Filière Filnemus ;
- Filière Filslan ;
- Filière Brain-Team ;
- Filière Cardiogen.

Centres de référence maladies rares (centres coordonnateurs) :

- Centre de référence démences rares ou précoces ;
- Centre de référence des maladies neuromusculaires ;
- Centre de références SLA.

Associations de patients et d'usagers :

- Association française contre les myopathies (AFM-Telethon) ;
- Association pour la recherche sur la SLA ;
- France DFT.

Fédération des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Experts consultés à titre individuel et réunis au sein d'un groupe de travail

Dr Emilien Bernard, neurologue, Lyon

Mme Mélanie Cloteau, conseillère en génétique, Nancy

Dr Benjamin Dauriat, généticien, Limoges

Dr Vincent Huin, biologiste médical, Lille

Pr Michel Koenig, biologiste médical, Montpellier

Dr Isabelle Le Ber, neurologue, Paris

Dr Kevin Mouzat, biologiste médical, Nîmes

Mr Jacques Oddou, usager du système de santé

Dr Christelle Rougeot-Jung, neuropédiatre, Lyon

Pr Julie Steffann, biologiste médicale, Paris

Autres experts consultés à titre individuel

Pr Benoit Arveiler, biologiste médical, Bordeaux

Dr Guillaume Bassez, neurologue, Paris

Dr Anthony Fournier, biologiste médical, Lyon

Pr Karim Wahbi, cardiologue, Paris

Remerciements

La HAS tient à remercier Floriane GASTO et Clara PROUST du service juridique de la HAS pour leur relecture ainsi que l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ABM	Agence de la biomédecine
ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DFT	Démence fronto-temporale
DFTc	Variante comportementale de la démence fronto-temporale
DM1	Dystrophie myotonique de type 1
DM2	Dystrophie myotonique de type 2
DPN	Diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMQN	<i>European Molecular Genetic Quality Network</i>
ENMG	Electroneuromyogramme
FIV	Fécondation in vitro
HAS	Haute Autorité de santé
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NR	Non renseigné
NS	Non significatif
pb	Paire de bases
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PNDs	Protocole national de diagnostic et de soins
QMPSF	<i>Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments</i>
QP-PCR	<i>Quadriplet repeat-primed PCR</i>
RBP	Recommandation de bonnes pratiques
RP-PCR	<i>Repeat-primed PCR</i>
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
TP-PCR	<i>Triplet repeat-primed PCR</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

