
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Détection de mutations par expansion de nucléotides - Volet 1

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

Validé par le Collège le 24 janvier 2024

Table des figures

Figure 1. Maladie de Huntington : sélection des documents – diagramme de flux	24
Figure 2. Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 : sélection des documents – diagramme de flux	51
Figure 3. Syndrome CANVAS : sélection des documents – diagramme de flux	55

Table des tableaux

Tableau 1. Anomalie génétique de la maladie de Huntington	27
Tableau 2. Définition allèle normal et muté dans la MH	29
Tableau 3. Diagnostic de la MH, risque de développer et de transmettre la MH en fonction du nombre de répétitions CAG, adapté de Losekoot et al. (21) et Ramos Arroyo et al. (16)	32
Tableau 4. Indications retenues pour la détection de la mutation responsable de la MH	33
Tableau 5. Diagnostic de la maladie de Huntington chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'exon 1 du gène HTT	45
Tableau 6. Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 et 17 : publications retenues	50
Tableau 7. Recherche d'une expansion pantanucléotidique pathogène dans le gène RFC1 : études observationnelles retenues	52
Tableau 8. Anomalie génétique - ataxie de Friedreich	64
Tableau 9. Anomalies génétiques - SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	69
Tableau 10. Fréquence de l'expansion biallélique AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients atteints de CANVAS clinique	70
Tableau 11. Fréquence de l'expansion biallélique AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une ataxie de début tardif inexpiquée	72
Tableau 12. Fréquence de l'expansion pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une neuropathie/neuronopathie sensitive ou sensitivomotrice inexpiquée	75
Tableau 13. Fréquence de l'expansion pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des sujets sains	76
Tableau 14. Nombre de répétitions chez les patients présentant une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1	77
Tableau 15. Evolution clinique des patients présentant l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 (64, 68, 70)	78
Tableau 16. Indications retenues pour la détection de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich	81

Tableau 17. Diagnostic de l'ataxie de Friedreich chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'intron 1 du gène FXN	92
Tableau 18. Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique dans SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	94
Tableau 19. Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau des locus concernés	94
Tableau 20. Terme de la grossesse (en semaines de grossesse [SG]) préconisé pour la réalisation d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales	103
Tableau 21. CANVAS : séquence de réalisation des analyses et interprétation dans le contexte du CANVAS	121
Tableau 22. Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau du gène HTT	130
Tableau 23. Diagnostic de la maladie de Huntington chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'exon 1 du gène HTT	130
Tableau 24. Diagnostic de l'ataxie de Friedreich chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'intron 1 du gène FXN	133
Tableau 25. Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique au niveau des gènes en cause dans SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	135
Tableau 26. Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau des locus concernés	135
Tableau 27. CANVAS : séquence de réalisation des analyses et interprétation dans le contexte du CANVAS	137

Descriptif de la publication

Titre	Détection de mutations par expansion de nucléotides - Volet 1 Maladie de Huntington, ataxie de Friedreich, ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 ou 17, syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS)
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 patient concernés par le sujet
Objectif(s)	Evaluer l'intérêt médical de l'acte de détection de mutation 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 : maladie de Huntington, ataxie de Friedreich, ataxie spinocérébelleuse de type 1, 2, 3, 6, 7 ou 17, syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS)
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, psychologues) ; – patients (adultes/enfants) suspects/atteints de maladie de Huntington, d'ataxie de Friedreich, d'ataxie spinocérébelleuse de type 1, 2, 3, 6, 7 ou 17, de syndrome ataxie cérébelleuse, neuropathie, aréflexie vestibulaire (CANVAS) 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 24 janvier 2024

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 – janvier 2024 – ISBN : 978-2-11-172121-0

Sommaire

Résumé	11
1. La demande	13
2. Contexte	14
2.1. Les mutations par expansion de nucléotides : des mutations identifiées dans plus d'une cinquantaine de maladies neurogénétiques rares	14
2.2. La détection de mutation par expansion de nucléotides	15
2.3. Les enjeux de l'évaluation	16
3. Modalités d'évaluation	18
3.1. Objectif de l'évaluation	18
3.2. Délimitation du thème / questions à traiter	18
3.2.1. Périmètre de l'évaluation	18
3.2.2. Questions à traiter	18
3.3. Procédure d'évaluation	19
3.3.1. Conduite du projet en trois volets	19
3.3.2. Méthode d'évaluation	19
3.3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats	20
3.3.2.2. Recueil de la position d'un groupe d'experts externes individuels (intuitu personae) (professionnels de santé et patients / usagers)	20
3.3.2.3. Recueil du point de vue à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares, centres de référence et associations de patients / d'usagers	21
3.3.2.4. Recueil du point de vue institutionnel	22
4. Maladie de Huntington	23
4.1. Publications retenues – Qualité méthodologique	23
4.2. Données épidémiologiques, cliniques, génétiques et prise en charge	25
4.2.1. Epidémiologie et présentation clinique	25
4.2.2. Prise en charge	26
4.2.3. Anomalie génétique	27
4.3. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington ?	28
4.3.1. Quelle est la relation entre le génotype et le phénotype de la MH ?	28
4.3.1.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie ou son risque de survenue	28
4.3.1.2. Relation entre le génotype et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité	30

4.3.1.3.	Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	31
4.3.2.	Quelles sont les indications et la place dans la stratégie diagnostique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la MH ?	33
4.3.2.1.	Chez les personnes symptomatiques	34
4.3.2.2.	Chez les personnes asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	35
4.3.2.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal	36
4.3.2.4.	Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire	36
4.3.3.	Quelle est l'utilité clinique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la MH ?	37
4.3.3.1.	Chez les personnes symptomatiques	37
4.3.3.2.	Chez les personnes asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)	38
4.3.3.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal	42
4.3.3.4.	Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire	43
4.4.	Position des experts consultés à titre individuel	44
4.4.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie de Huntington, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part	44
4.4.2.	Indications de l'acte dans le contexte de la MH	45
4.4.3.	Utilité clinique de l'acte dans le contexte de la MH	46
5.	Ataxies héréditaires	49
5.1.	Publications retenues : qualité méthodologique	49
5.1.1.	Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 et 17	49
5.1.2.	Syndrome CANVAS	52
5.2.	Données épidémiologiques, cliniques, génétiques et prise en charge	56
5.2.1.	Epidémiologie et présentation clinique	57
5.2.1.1.	L'ataxie de Friedreich	57
5.2.1.2.	Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)	58
5.2.1.3.	Le syndrome CANVAS	59
5.2.2.	Prise en charge	60
5.2.3.	Anomalies génétiques	61
5.2.3.1.	L'ataxie de Friedreich	61
5.2.3.2.	Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)	61
5.2.3.3.	Le syndrome CANVAS	62

5.3.	Quel est l'intérêt médical de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies héréditaires	63
5.3.1.	Quelle est la relation entre le génotype et le phénotype ?	63
5.3.1.1.	L'ataxie de Friedreich	63
5.3.1.2.	Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)	66
5.3.1.3.	Le syndrome CANVAS	70
5.3.2.	Quelles sont les indications et la place dans la stratégie diagnostique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies héréditaires	81
5.3.2.1.	Chez les personnes symptomatiques	82
5.3.2.2.	Chez les personnes asymptomatiques	85
5.3.2.3.	Dans le contexte du diagnostic prénatal ou préimplantatoire	87
5.3.3.	Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte des ataxies héréditaires	89
5.3.3.1.	Chez les personnes symptomatiques	89
5.3.3.2.	Chez les personnes asymptomatiques	89
5.3.3.3.	Dans le cadre du diagnostic prénatal/préimplantatoire	90
5.4.	Position des experts consultés à titre individuel	91
5.4.1.	Ataxie de Friedreich (AF)	91
5.4.1.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part	91
5.4.1.2.	Indications de l'acte dans le contexte de l'ataxie de Friedreich	92
5.4.1.3.	Utilité clinique de l'acte dans le contexte de l'ataxie de Friedreich	93
5.4.2.	SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	93
5.4.2.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part	93
5.4.2.2.	Indications de l'acte dans le contexte des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	94
5.4.2.3.	Utilité clinique de l'acte dans le contexte des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	95
5.4.3.	CANVAS	95
5.4.3.1.	Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part	95
5.4.3.2.	Indications de l'acte dans le contexte du CANVAS	96
5.4.3.3.	Utilité clinique de l'acte dans le contexte du CANVAS	97
6.	Conditions de réalisation	98
6.1.	Préambule : encadrement juridique français	98

6.1.1.	Rappel sur certaines modalités de mise en œuvre des analyses de génétique constitutionnelle	98
6.1.2.	Rappel sur l'obligation d'accréditation	100
6.2.	Phase pré-analytique	100
6.2.1.	Diagnostic post-natal	101
6.2.1.1.	Chez une personne symptomatique	101
6.2.1.2.	Chez une personne asymptomatique	101
6.2.1.3.	Prélèvement des échantillons	102
6.2.2.	Diagnostic prénatal	103
6.2.3.	Diagnostic préimplantatoire	104
6.3.	Phase analytique	104
6.3.1.	Maladie de Huntington, Ataxie de Friedreich, SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	105
6.3.1.1.	Choix de la méthode	105
6.3.1.2.	Caractéristiques de la méthode de détection de mutation par expansion de nucléotides	107
6.3.2.	CANVAS	110
6.3.3.	Particularités du diagnostic prénatal	111
6.3.4.	Particularités du diagnostic préimplantatoire	112
6.4.	Phase postanalytique	112
6.4.1.	Interprétation et compte-rendu d'analyse	112
6.4.2.	Communication des résultats du test / annonce du diagnostic	114
6.5.	Position des experts consultés à titre individuel	115
6.5.1.	Phase pré-analytique	116
6.5.2.	Phase analytique	118
6.5.2.1.	Maladie de Huntington	118
6.5.2.2.	Ataxie de Friedreich	119
6.5.2.3.	SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	119
6.5.2.4.	CANVAS	120
6.5.2.5.	Particularités du diagnostic prénatal	121
6.5.2.6.	Particularités du diagnostic pré-implantatoire	121
6.5.3.	Phase post-analytique	121
7.	Point de vue des organismes professionnels, des filières et centres de référence maladies rares associations de patients et institutions consultés à titre collectif	123
8.	Synthèse et conclusion générale	126
8.1.	Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington (MH)	126

8.1.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	126
8.1.2. Utilité clinique	127
8.1.3. Conditions de réalisation	128
8.1.3.1. Phase pré-analytique	128
8.1.3.2. Phase analytique	129
8.1.3.3. Phase post-analytique	130
8.2. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de l'ataxie de Friedreich (AF)	131
8.2.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	131
8.2.2. Utilité clinique	132
8.2.3. Conditions de réalisation	132
8.2.3.1. Phase pré-analytique	132
8.2.3.2. Phase analytique	132
8.2.3.3. Phase post-analytique	133
8.3. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)	133
8.3.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	133
8.3.2. Utilité clinique	134
8.3.3. Conditions de réalisation	134
8.3.3.1. Phase pré-analytique	134
8.3.3.2. Phase analytique	134
8.3.3.3. Phase post-analytique	134
8.4. Intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte du CANVAS	135
8.4.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique	135
8.4.2. Utilité clinique	136
8.4.3. Conditions de réalisation	136
8.4.3.1. Phase pré-analytique	136
8.4.3.2. Phase analytique	136
8.4.3.3. Phase post-analytique	137
9. Perspectives	138
Références bibliographiques	139
Participants	144
Abréviations et acronymes	146

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, ses indications et sa place dans la stratégie diagnostique, l'utilité clinique de cet acte dans les différentes situations cliniques concernées, ainsi que ses conditions de sa réalisation.

L'évaluation est menée en trois volets : le premier volet, abordé dans le présent rapport, porte 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 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17) et du syndrome CANVAS et dans différents contextes (post-natal, prénatal, préimplantatoire). Le deuxième volet concernera la sclérose latérale amyotrophique / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72, les dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2, et l'atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy). 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). A 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 (littérature synthétique [recommandations de bonnes pratiques, consensus professionnels, revues systématiques et revues générales issues de la base GeneReviews®] et études observationnelles pour le CANVAS), identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, le recueil d'une part de la position d'experts individuels réunis au sein d'un groupe de travail et d'autre part 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

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 maladie de Huntington, de l'ataxie de Friedreich et des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 :
 - pour le diagnostic postnatal chez des patients symptomatiques, ou chez des personnes asymptomatiques majeures apparentées ;
 - pour le diagnostic prénatal et préimplantatoire ;

- dans le cadre du CANVAS 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 d'éléments permettant d'identifier une pertinence médicale à la recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de CANVAS au niveau du gène RFC1 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée.

Ces différentes maladies sont des maladies 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 diagnostique ;
- préserver le plus longtemps possible l'autonomie, les capacités fonctionnelles et la qualité de vie du patient en lui proposant une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques/complications de la maladie (par exemple, détection des complications cardiaques dans l'ataxie de Friedreich), une prise en charge et un accompagnement médico-social et psychologique ;
- 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 peut permettre d'éviter à un couple à 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 de l'acte, et notamment :
 - 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 de lui proposer une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ceux-ci ;
- la réalisation de l'acte 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 ;
- 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. 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 mutation 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 commun¹. 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 » (1).

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

- diagnostic moléculaire du syndrome de l'X fragile (diagnostic prénatal [code 4051] et post-natal [code 4050]) ;
- diagnostic moléculaire de la myotonie de Steinert (diagnostic prénatal [code 4083] et post-natal [code 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 ce chapitre de la NABM à ce sujet et pour ces deux actes, de préciser les techniques et conditions de réalisation.

Cette évaluation fait partie des travaux en cours à la HAS sur les analyses génétiques qui incluent également l'évaluation des puces à ADN (2, 3), celle du séquençage haut débit et le suivi du Plan France médecine génomique.

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

2. Contexte

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales ainsi des recommandations et consensus professionnels traitant du diagnostic et de la prise en charge des maladies liées à une mutation par expansion de nucléotides.

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

Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de bases (pb), répétées « n » fois en tandem, qui existent chez l'humain de manière physiologique (4-6). Le nombre de répétitions varie d'une personne à l'autre, permettant l'analyse de marqueurs génétiques chez l'homme (5, 7-9).

Dans les années 1990, il a été mis en évidence qu'une augmentation anormale du nombre (« expansion ») de ces séquences nucléotidiques répétées, le plus souvent des trinucleotides, pouvait être à l'origine de maladies ; le seuil à partir duquel apparaît la maladie, dit seuil « pathologique », étant variable selon les maladies (5, 7, 8).

Les maladies par expansion de nucléotides concerneraient environ 1/3 000 personnes (7). Une cinquantaine de maladies a été décrite (voir annexe 1), par exemple, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Huntington. Il s'agit de maladies rares, affectant principalement le système nerveux. De nouvelles mutations par expansion de nucléotides sont régulièrement découvertes (5, 6).

A noter que pour certaines maladies, la mutation par expansion de nucléotides n'est pas le seul mécanisme de mutation observé (par exemple, dans la sclérose latérale amyotrophique) (10).

L'expansion peut conduire à une perte de fonction du gène associé (notamment par réduction de l'expression du gène) ou un gain de fonction « toxique » (notamment par accumulation de polypeptides anormalement longs ou d'ARN répétitifs « toxiques » dans les cellules) (5-9).

Les mutations par expansion de nucléotides peuvent parfois être instables, avec une tendance à s'étendre de manière dynamique pendant la méiose. Le nombre de répétitions peut ainsi s'accroître dans les générations successives dès qu'il a dépassé un certain seuil ; ainsi, des personnes qui ne sont pas malades risquent de donner naissance à des enfants qui auront un nombre de répétitions au-dessus du seuil « pathologique ». L'augmentation du nombre de répétitions peut aussi conduire à une apparition plus précoce de la maladie et à une maladie plus grave dans les générations successives (phénomène d'« anticipation ») (4-7). Autrement dit, un patient présentant des caractéristiques phénotypiques compatibles avec une maladie par expansion de nucléotides, mais n'ayant pas d'antécédents familiaux de la maladie suspectée, peut tout de même être porteur de la mutation (5, 7). Des contractions durant la méiose ont également été décrites mais elles sont peu fréquentes comparativement aux expansions (5).

Les expansions de répétition sont parfois instables durant la mitose, chaque division cellulaire étant associée avec un risque d'erreur de réplication de l'ADN, pouvant conduire à un mosaïcisme somatique, dont le degré est généralement corrélé à la taille de l'expansion et à l'âge de la personne mais qui peut montrer de grandes variations dans différents tissus (5). Ce qui veut dire que la taille des répétitions peut varier chez une même personne en fonction du tissu où les cellules sont prélevées (6). Les expansions de répétitions interrompues par des motifs différents seraient plus stables et moins prompts au mosaïcisme (5).

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif pour la plupart des maladies concernées. Des essais de thérapie génique sont cependant en cours, par exemple dans la maladie de Huntington (11), l'ataxie de Friedreich (12) ou certaines ataxies spino-cérébelleuses (13). Le parcours de soins des patients atteints de ces maladies inclut une prise en charge pluridisciplinaire symptomatique (pharmacologique, rééducative), un accompagnement et un suivi adapté aussi bien médical que médico-social. Ces prises en charge visent à améliorer l'évolution et la qualité de vie des patients. En France, elles sont réalisées au sein de « filières de santé maladies rares » qui rassemblent et coordonnent l'ensemble des acteurs (centres de référence et de compétence, professionnels de santé et du médico-social, associations de patients, laboratoires de diagnostic et de recherche) impliqués dans les maladies rares et leur prise en charge².

Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de bases, répétées « n » fois en tandem, 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 concernées. Le parcours de soins des patients inclut une prise en charge pluridisciplinaire symptomatique, un accompagnement et un suivi médical et médico-social adaptés.

2.2. La détection de mutation par expansion de nucléotides

Cette détection est réalisée dans plusieurs situations :

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

Cette détection est réalisée depuis les années 1990. Plusieurs méthodes sont décrites :

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

- la PCR : le nombre de répétitions est le plus souvent établi par une PCR de la région englobant la répétition, suivie d'une séparation et d'une analyse des fragments par électrophorèse (le plus souvent électrophorèse capillaire). Plusieurs méthodes de PCR peuvent être mobilisées : le plus souvent PCR fluorescente standard, associée ou complétée par une *repeat-primed* PCR (RP-PCR) pour les grandes expansions (PCR avec trois amorces dont une amorce, marquée par un fluorochrome, s'hybride à l'intérieur de la région répétée). Ces méthodes peuvent être prises en défaut dans les expansions de grande taille et/ou très riches en GC (6). D'autres méthodes de PCR sont parfois décrites (*Long Range* PCR, PCR méthyl-sensible, etc.) (7, 14) ;
- le *Southern-blot* est utilisé lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille qui n'aurait pas été amplifiée par la PCR, par exemple dans le cas de génotype en apparence homozygote normal (15, 16) et/ou apporter une information supplémentaire quant à la taille de l'expansion si les précédentes techniques de PCR ne le permettent pas. Néanmoins, c'est une méthode longue, nécessitant beaucoup de ressources et qui nécessite une grande quantité d'ADN pour une seule analyse (6).

Ces méthodes ne permettent de rechercher qu'une mutation à la fois. Or, le chevauchement des profils cliniques entre les différentes maladies neurologiques peut rendre difficile le choix des mutations à rechercher (6).

L'intérêt d'une autre méthode, le séquençage haut débit (ou NGS pour *next generation sequencing*) est de pouvoir rechercher, face à un tableau clinique donné, plusieurs mutations en parallèle, au niveau de plusieurs gènes, de plusieurs types dont des mutations par expansion de nucléotides. Néanmoins, les méthodes actuelles, qui sont à lecture courte (*short read*), présentent certaines limites qui n'ont pas permis leur utilisation large en soin courant pour le diagnostic moléculaire des expansions. Il s'agit de :

- l'incapacité à séquencer avec précision des fragments d'ADN au-delà de 150 pb (4, 6, 7) ou très riches en GC (6) ;
- les possibles difficultés d'alignement par rapport au génome de référence (6) ;
- la détection possible d'une expansion mais pas de quantification du nombre de répétitions et nécessité d'une confirmation par PCR et RP-PCR (6).

De nouvelles méthodes de séquençage à lecture longue (*long read*) permettant de séquencer et déterminer la taille d'expansions de grande taille sont en cours d'évaluation (4-6).

La détection de mutation par expansion de nucléotides est le plus souvent réalisée par PCR fluorescente standard de la région englobant la répétition, associée ou complétée par une *repeat-primed* PCR (RP-PCR), suivie d'une séparation et d'une analyse des fragments par électrophorèse capillaire. 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.

2.3. Les enjeux de l'évaluation

Les enjeux de cette évaluation sont principalement **cliniques** : même si aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les maladies concernées, le principal enjeu du

diagnostic moléculaire est de réduire l'errance diagnostique qui, comme le rappelle le Plan national maladies rares 2018-2022, « ... est responsable d'une aggravation possible de l'état des malades, d'un retard sur les possibilités de conseil génétique et d'un gaspillage de ressources médicales (multiplicité des consultations diagnostiques) ».

A priori, il n'est pas attendu d'impact organisationnel majeur de l'éventuelle inscription de cet acte sur la NABM. Cet examen fait en effet appel à des techniques d'ores et déjà mises en œuvre par les laboratoires de biologie médicale, très spécialisés, majoritairement hospitaliers, impliqués dans le diagnostic moléculaire des maladies neurogénétiques rares. D'après les données transmises par la DGOS, 20 centres hospitaliers³ réalisaient en 2019 l'acte de « Détection de mutation par expansion de microsatellite » (code N354 de la LC). En revanche, il est rappelé que les conditions de prescription et de réalisation d'un examen de génétique constitutionnelle et de cet acte en particulier, s'appliquent à tous (code de la santé publique), quel que soit le mode d'exercice public ou privé.

³ L'AP-HP et l'AP-HM ne comptent respectivement que pour un centre hospitalier.

3. Modalités d'évaluation

L'objectif, le champ et la méthode de cette évaluation ont été définis précédemment, lors du cadrage (1).

3.1. Objectif de l'évaluation

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

3.2. Délimitation du thème / questions à traiter

3.2.1. 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 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 (1)).

Sur cette base, 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 (DFT) avec mutation du gène C9orf72 ;
 - dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2 ;
 - atrophie musculaire spino-bulbaire (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) ;
- 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 visant à détecter les mutations par expansion de nucléotides n'est pas inclus dans cette évaluation.

3.2.2. Questions à traiter

L'évaluation des performances diagnostiques n'est pas incluse dans l'évaluation, faute de comparateur (la détection de mutation 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 concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ?
- Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?
- Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte pour le patient ?
- Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?

La grille PICOTS (en annexe 2) précise le détail des questions et les critères de sélection des études.

3.3. Procédure d'évaluation

3.3.1. Conduite du projet en trois volets

Compte tenu du champ large de l'évaluation impliquant de multiples maladies (voir ci-dessus), différents contextes (post-natal, prénatal, préimplantatoire), diverses filières maladies rares et associations de patients, l'évaluation est menée en trois volets (production successive de trois rapports d'évaluation), en fonction des maladies et des filières concernées (voir note de cadrage).

Le premier volet, abordé dans le présent rapport, porte sur la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de :

- la maladie de Huntington ;
- l'ataxie de Friedreich ;
- les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 ou 17 ;
- le syndrome CANVAS.

Le deuxième volet concernera la sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale (DFT) avec mutation du gène C9orf72, les dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2 et l'atrophie musculaire spino-bulbaire (Maladie de Kennedy). 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).

3.3.2. Méthode d'évaluation

Cette évaluation a été réalisée selon la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel (17) 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 patients / usagers selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur (18) :
 - **la position d'experts externes individuels (*intuitu personae*)** (professionnels de santé et patients / usagers) réunis au sein d'un groupe de travail en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;

- **le point de vue des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients / d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leurs points de vue à **titre collectif** sur une version provisoire du rapport d'évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;
- 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.

3.3.2.1. 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 2023. La stratégie de recherche dans ces bases de données est détaillée dans l'annexe 3.

Cette recherche a été complétée par :

- la consultation de sites Internet spécialisés (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ...) (voir liste en annexe 3) ;
- une recherche manuelle dans les références des publications analysées.

Sélection des documents identifiés par la recherche documentaire

Les critères de sélection des documents sont résumés dans la grille PICOTS (annexe 2).

Résultats de la sélection

Le processus de sélection des études (flow chart) (figures 1, 2 et 3), les études retenues au final et l'analyse de leur qualité méthodologique figure au niveau des différents chapitres sur les maladies concernées.

Analyse de la qualité méthodologique des documents sélectionnés

La qualité méthodologique des recommandations a été évaluée à l'aide de la grille AGREE-2 (cf. annexe 5) et celle des revues systématiques à l'aide de la grille d'analyse AMSTAR-2 (cf. annexe 6).

3.3.2.2. Recueil de la position d'un groupe d'experts externes individuels (intuitu personae) (professionnels de santé et patients / usagers)

Une réunion multidisciplinaire d'experts a été organisée le 19 septembre 2023, complétée par un échange le 19 octobre 2023. Les experts ont été retenus parmi les listes d'experts proposés par les organismes sollicités listés dans le chapitre « Participants ». Concernant les usagers, ils ont répondu à un appel à candidatures publié sur le site Internet de la HAS qui avait été relayé par les associations de patients 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 ; les experts (professionnels, usagers) devaient être dénués de conflits d'intérêt. La liste des experts ayant participé à la réunion multidisciplinaire est présentée dans le chapitre

« Participants ». Le compte-rendu de la réunion validé par l'ensemble des experts présents à la réunion est présenté au niveau des chapitres 4.4, 5.4 et 6.5.

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

Les conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares, centres de référence maladies rares et associations de patients / 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). Elles 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 HAS⁴. 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 du groupe d'experts externes consultés à titre individuel et les conclusions qui, à ce stade, en étaient issues (voir en annexe 4). Cette sollicitation a été envoyée le 25 octobre 2023.

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

- les 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 ;
 - CNP d'ORL ;
 - Collège de la médecine générale ;
 - Fédération française des psychologues et de psychologie ;
 - Société française de diagnostic préimplantatoire ;
 - Société française de neurologie pédiatrique ;
- les filières maladies rares :
 - Filière Filnemus ;
 - Filière Brain-Team ;
- les centres de référence maladies rares (centres coordonnateurs) :
 - Centre de référence de neurogénétique ;

⁴ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

- Centre de référence de la maladie de Huntington ;
- les associations de patients/usagers :
 - Association française de l'ataxie de Friedreich ;
 - Association Huntington France ;
 - Association Connaitre les syndromes cérébelleux ;
- les plateformes de séquençage à très haut débit Auragen et SeqOIA.

3.3.2.4. Recueil du point de vue institutionnel

L'Agence de la biomédecine a également été sollicitée pour exposer son point de vue sur le rapport d'évaluation.

4. Maladie de Huntington

4.1. Publications retenues – Qualité méthodologique

Ont été retenues pour l'évaluation (voir figure 1) :

- huit recommandations (voir modalités d'élaboration en annexe 5) :
 - un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré par le centre national de référence sur la maladie de Huntington (11) ;
 - deux recommandations de bonne pratique (RBP) européennes (recommandations avec gradation des recommandations) de l'*European Huntington's Disease Network* (EHDN) (19)⁵ et de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (20) ;
 - cinq consensus professionnels européens (21, 22), espagnol (16), américains (15, 23) ;
- un arbre décisionnel de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) (24) (voir annexe 10) ;
- cinq revues systématiques avec ou sans méta-analyse (voir modalités d'élaboration et synthèse en annexe 6) :
 - une a évalué les facteurs de risque associés à l'âge de survenue et à la progression de la maladie de Huntington (MH) (25) ;
 - quatre ont évalué les implications éthiques, psychologiques ou sociales du diagnostic moléculaire chez des personnes asymptomatiques (26-29) ;
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*^{®6} (30). Celle-ci a été retenue car elle contient des données actualisées sur les anomalies génétiques de la MH.

⁵ Recommandation utilisée pour renseigner la stratégie de prise en charge.

⁶ La consultation de cette base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>), comportant des revues générales régulièrement actualisées par les experts du domaine, a été conseillée par les participants à la réunion de cadrage.

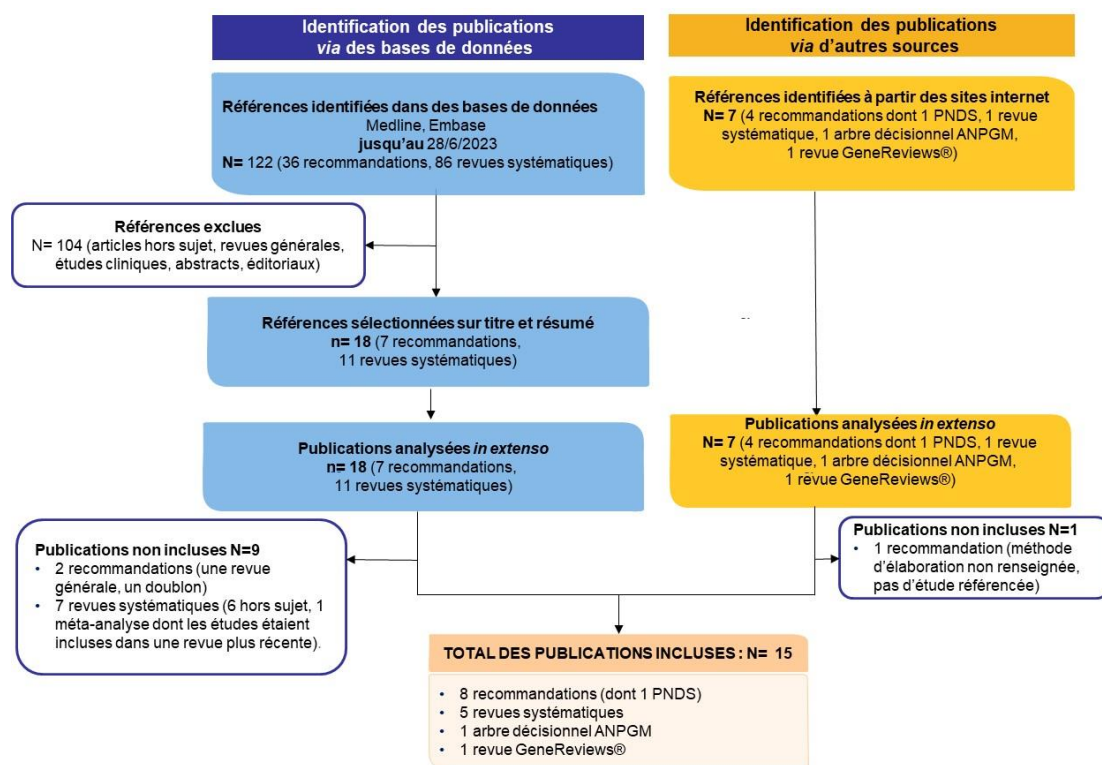


Figure 1. Maladie de Huntington : sélection des documents – diagramme de flux

La qualité méthodologique des publications retenues est 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.

En effet :

- pour ce qui est de la qualité des recommandations, appréciée à l'aide de la grille AGREE-2 :
 - en dehors du PNDS et de la recommandation de l'*European Huntington's Disease Network* (EHDN) (19), la qualité méthodologique des « recommandations » retenues est faible (voir annexe 5) :
 - la RBP de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (20), datant de 2009, ne remplit que partiellement les critères de la grille Agree II. En particulier, la stratégie de recherche documentaire est incomplètement décrite ainsi que le processus de sélection de la littérature, la composition des groupes d'experts n'était pas renseignée et il ne semble pas y avoir eu de relecture externe avant publication ;
 - les autres recommandations se présentent sous forme de revue narrative, sans gradation des recommandations. Elles s'apparentent à des consensus professionnels obtenus au sein de groupes d'experts dont la composition n'était décrite que pour trois d'entre eux (22, 23, 31). Une seule mentionne une revue systématique de la littérature mais la stratégie de recherche documentaire et le processus de sélection des études sont incomplètement décrits (22) ; deux mentionnent une relecture externe (21, 22) ; les liens d'intérêt ne sont déclarés que dans le consensus espagnol (16). Ces recommandations ont été néanmoins retenues dans

l'évaluation, compte-tenu du manque de recommandations sur le diagnostic moléculaire de la maladie de Huntington ;

- à noter que six des huit recommandations retenues ont été publiés il y a plus de 5 ans ;
- 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 6). La plupart des revues ne décrit pas clairement leur protocole, ni la liste des études exclues ; le risque de biais des études individuelles n'est pas évalué, ni discuté ; à l'exception de la revue de Chao (25), les biais de publication ne sont pas recherchés.

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

4.2. Données épidémiologiques, cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre s'appuie sur un PNDs (11), deux RBP (19, 20), quatre consensus professionnels (15, 16, 21, 23), un arbre décisionnel de l'ANPGM (24) et une revue générale issue de *Gene-Reviews*® (30).

4.2.1. Epidémiologie et présentation clinique

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative d'origine génétique caractérisée par l'association de troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques, d'aggravation progressive. Sa prévalence est estimée à 4-10/100 000 dans les populations occidentales (11).

Cliniquement, le diagnostic est évoqué chez l'adulte, devant l'association de troubles moteurs (notamment une chorée), cognitifs (évoluant vers la démence) et psychiatriques (dépression, anxiété, irritabilité ou apathie), dans un contexte d'antécédents familiaux évocateurs d'une affection autosomique dominante (mais les antécédents familiaux peuvent manquer), évoluant en général vers la perte d'autonomie et le décès au terme d'un long processus (20 ans en moyenne après le début des symptômes) (11, 16, 20). D'autres symptômes peuvent être présents, en particulier chez les personnes jeunes, comme une akinésie, une rigidité ou des crises d'épilepsie (20).

La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes (24). L'âge d'apparition des symptômes varie le plus souvent entre 35 et 45 ans. Néanmoins, environ 5 à 10 % des personnes atteintes de MH présentent des manifestations cliniques avant l'âge de 20 ans (forme juvénile) (11, 16) et 16 % une forme débutant après l'âge de 60 ans (16).

On considère que la MH est déclarée lorsque les patients développent des signes moteurs évocateurs de la MH (en particulier chorée et dystonie). Les porteurs de la mutation n'ayant pas de signes moteurs caractéristiques sont décrits comme « présymptomatiques » ou encore « pré-moteurs ». Toutefois, avant le début moteur avéré, les personnes concernées peuvent présenter une phase « prodromique » de la MH pendant plusieurs années, au cours de laquelle des signes moteurs subtils et des symptômes psychiatriques ou cognitifs peuvent être présents (11).

Le diagnostic différentiel d'une MH inclut :

- en cas de chorée isolée, sans contexte familial de MH, les causes non génétiques de chorée (iatrogène, infectieuses, immunologiques, vasculaires, métaboliques, toxiques...) (11) ;
- les autres chorées génétiques : plus rares que la MH et souvent associées à d'autres symptômes neurologiques (atteinte cognitive, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse, neuropathie, atteinte musculaire...). Plusieurs ont un phénotype proche de celui de la MH et sont à transmission autosomique dominante (par exemple la MH-like 2, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), l'ataxie spino-cérébelleuse de type 17), récessive (neuroacanthocytoses) ou liée à l'X (syndrome de McLeod) (11).

La MH est une maladie neurodégénérative d'origine génétique caractérisée par l'association de troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques, apparaissant entre 35 et 45 ans et d'aggravation progressive. Sa prévalence est estimée à 4-10/100 000 dans les populations occidentales.

4.2.2. Prise en charge

Actuellement, aucun traitement permettant de guérir de la maladie n'est disponible. Des essais de thérapie génique sont en cours. Néanmoins, des traitements permettent de contrôler efficacement certains symptômes de la maladie (11, 19). Ainsi, la prise en charge des patients repose sur des traitements pharmacologiques, rééducatifs, la mise en place d'un cadre médico-social approprié et l'accompagnement par les associations de patients. L'objectif de cette prise en charge, pluridisciplinaire, est de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, la vie professionnelle et sociale, la qualité de vie, l'harmonie familiale et les ressources financières (11).

Le suivi de la maladie a pour objectifs notamment de maintenir le patient dans une dynamique de vie et de projets en cohabitant avec la maladie mais sans se confondre avec elle afin de maintenir un quotidien positif ; d'adapter la prise en charge et le traitement à l'évolution de la maladie, l'aggravation et/ou l'apparition de nouveaux symptômes ; d'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives ; d'apporter une information pertinente, un conseil génétique, une prise en charge psychologique aux personnes à risque et/ou présymptomatiques (11).

Pour rappel, cette prise en charge et l'existence de traitements permettant de contrôler certains symptômes, nécessitent que le diagnostic soit précisément posé, et le plus rapidement possible.

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

4.2.3. Anomalie génétique

La MH est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de trinuécléotides CAG dans l'exon 1 du gène HTT (gène qui code pour la Huntingtine), sur le bras court du chromosome 4 (4p16.3) (11, 16, 20, 21, 30) (Tableau 1). Les interruptions CAA ne sont pas rares (11, 15, 30).

Ce type de mutation est retrouvé chez plus de 99 % des patients avec symptômes de MH (15, 20) ; dans 1 % des cas environ, face à un profil clinique évocateur de MH, la recherche de la mutation du gène HTT est négative : on parle de phénocopies (20).

L'expansion CAG conduit à la production d'une protéine Huntingtine avec un segment poly-glutamine à l'extrémité N-terminale (11), qui aurait une fonction délétère, entraînant un dys-fonctionnement neuronal et une neurodégénérescence (21).

Le nombre de répétitions CAG varie de génération en génération, avec une contraction ou le plus souvent une expansion, en particulier lorsque la mutation est transmise par la lignée paternelle, en raison de l'instabilité et de l'expansion de la répétition CAG pendant la méiose. Les allèles comportant un plus grand nombre de répétitions CAG ont une probabilité plus élevée de s'étendre à la zone pathologique lors de la transmission à la génération suivante. La tendance à l'expansion du nombre de répétitions pendant la transmission conduit au phénomène d'anticipation, c'est-à-dire à l'augmentation de la sévérité de la maladie ou la diminution de l'âge d'apparition des symptômes dans les générations successives (15, 16, 20, 21, 23).

Un certain degré de mosaïcisme attribuable à l'instabilité mitotique et méiotique a été décrit dans le cerveau et le sperme. Il semble plus prononcé dans les formes juvéniles de MH, associées à des expansions CAG plus importantes. Toutefois, le degré de mosaïcisme n'est pas suffisamment important pour compromettre l'interprétation des tailles des expansions CAG déterminées à partir de l'ADN extrait des leucocytes du sang périphérique (15).

Tableau 1. Anomalie génétique de la maladie de Huntington

Maladie	Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Pénétrance	Anticipation
MH	HTT	4p16.3	CAG	Pénétrance incomplète décrite pour 36 à 39 répétitions Pénétrance complète pour les allèles pour ≥ 40 répétitions	Oui

La MH est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par l'expansion de trinuécléotides CAG dans l'exon 1 du gène HTT. Le nombre de répétitions CAG a tendance à s'étendre au cours de la méiose conduisant au phénomène d'anticipation, c'est-à-dire à l'augmentation de la sévérité de la maladie ou la diminution de l'âge d'apparition des symptômes dans les générations successives.

4.3. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington ?

4.3.1. Quelle est la relation entre le génotype et le phénotype de la MH ?

Sept des huit recommandations retenues ont abordé cette question dont le PNDs (11), la RBP de l'EFNS (20), et les cinq consensus professionnels (15, 16, 21-23) ainsi que la revue générale issue de *GeneReviews*[®] (30) et une revue systématique (25). Aucune recommandation n'est gradée.

4.3.1.1. Relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie ou son risque de survenue

Six recommandations (11, 15, 16, 20, 21, 23) et la revue générale issue de *GeneReviews*[®] (30) ont défini les allèles normaux et mutés (11, 15, 16, 20, 21, 23).

Les six recommandations et la revue générale issue de *GeneReviews*[®] s'accordent sur la définition de (tableau 2) :

- l'allèle normal (≤ 35 répétitions) ;
- l'allèle muté à pénétrance incomplète (36-39 répétitions) : les porteurs de cet allèle peuvent développer les symptômes de la MH (souvent plus tard), ou non. D'après la revue générale issue de *GeneReviews*[®], la perte d'interruption pourrait jouer un rôle dans le risque de développer des symptômes dans cet intervalle (30) ;
- allèle muté à pénétrance complète (≥ 40 répétitions) : les porteurs de cet allèle développeront des manifestations cliniques de la maladie. *L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* et *l'European Molecular Genetic Quality Network (EMQN)* précisent que l'absence de symptômes de MH n'a jamais été décrite chez une personne avec ≥ 40 répétitions CAG qui est décédée après avoir vécu jusqu'au terme ou au-delà d'une espérance de vie normale (15, 21).

Quatre des six recommandations (15, 16, 21, 23) et la revue générale issue de *GeneReviews*[®] (30) différencient :

- l'allèle normal stable (≤ 26 répétitions), non associé à l'apparition de manifestations cliniques de la MH, sans risque d'expansion lors de la méiose ;
- l'allèle intermédiaire⁷ (27-35 répétitions), non associé à l'apparition de manifestations cliniques de la MH chez le patient mais dont le nombre de CAG peut s'étendre dans l'intervalle pathologique lors de la transmission, notamment de l'allèle paternel, et causer la MH chez les descendants.

⁷ Ou normal instable.

Tableau 2. Définition allèle normal et muté dans la MH

Recommandations	Allèle normal stable	Allèle intermédiaire	Allèle muté à pénétrance incomplète	Allèle muté à pénétrance complète
Centre de Référence National - Maladie de Huntington (11) et EFNS (20)	10-35		36-39	≥ 40
<i>Huntington's Disease Society of America</i> (23), ACMG (15), EMQN (21), Asociación Española de Genética Humana (16), GeneReviews® (30)	≤ 26	27-35	36-39	≥ 40

Parmi les publications retenues, six recommandations et une revue générale issue de *GeneReviews*® ont défini les allèles normaux et mutés et décrivent quatre à six intervalles de nombres de répétitions CAG :

- allèle normal (≤ 35 répétitions) (six recommandations, une revue générale issue de *GeneReviews*®) : subdivision en allèle stable sans risque d'expansion durant la méiose (≤ 26 répétitions) et intermédiaire/instable avec risque d'expansion durant la méiose (27-35 répétitions) (quatre recommandations, une revue générale issue de *GeneReviews*®) ;
- allèle muté à pénétrance incomplète (36-39 répétitions) (six recommandations, une revue générale issue de *GeneReviews*®) ;
- allèle muté à pénétrance complète (≥ 40 répétitions) (six recommandations, une revue générale issue de *GeneReviews*®).

Deux des recommandations ont précisé la relation entre le génotype d'une part et le diagnostic de la maladie ou son risque de survenue d'autre part (16, 21). Ces deux recommandations sont concordantes (Tableau 3) :

- chez une personne présentant des symptômes de la maladie :
 - deux allèles avec ≤ 26 CAG : le diagnostic n'est pas compatible avec une MH ;
 - au moins un allèle avec 27-35 CAG : le diagnostic n'est pas compatible avec une MH. Néanmoins, l'EMQN précise que si un allèle a un nombre de CAG à la limite supérieure de l'intervalle, le diagnostic de MH, bien que très peu probable, reste possible (21) ;
 - au moins un allèle avec ≥ 36 CAG : permet de confirmer le diagnostic de MH ;
- chez une personne ne présentant pas de symptômes de la maladie :
 - deux allèles avec ≤ 26 CAG : pas de risque pour la personne de développer une MH ;
 - au moins un allèle avec 27-35 CAG : pas de risque pour la personne de développer une MH. Néanmoins, l'EMQN précise que si un allèle a un nombre de CAG à la limite supérieure de l'intervalle, le risque de développer une MH est très peu probable mais reste possible (21) ;
 - au moins un allèle avec 36 à 39 CAG (pénétrance incomplète) : la personne pourra ou non présenter des manifestations cliniques de MH ;

- au moins un allèle ≥ 40 CAG (pénétrance incomplète) : la personne présentera des manifestations cliniques de MH.

Parmi les publications retenues, deux recommandations ont précisé la relation entre le génotype d'une part, et le diagnostic de la maladie ou son risque de survenue, d'autre part. Ces deux recommandations sont concordantes.

Chez une personne présentant des symptômes de la maladie :

- le diagnostic n'est pas compatible avec une MH en présence de deux allèles avec ≤ 26 CAG ou d'un allèle normal et d'un autre allèle avec 27-35 CAG ;
- le diagnostic de MH est confirmé si présence d'au moins un allèle avec ≥ 36 CAG ;

Chez une personne ne présentant pas de symptômes de la maladie :

- pas de risque pour la personne de développer une MH en présence de deux allèles avec ≤ 26 CAG ou d'un allèle normal et d'un autre allèle avec 27-35 CAG ;
- la personne pourra ou non présenter des manifestations cliniques de MH en présence d'un allèle avec 36 à 39 CAG (pénétrance incomplète) ;
- la personne présentera des manifestations cliniques de MH en présence d'un allèle ≥ 40 CAG.

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

Sept recommandations, la revue générale issue de *GeneReviews*® (30) et une revue systématique (25) ont abordé ce point.

Les sept recommandations (11, 15, 16, 20-23) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (30) sont concordantes :

- il existe en général une relation inverse entre le nombre de répétitions CAG et l'âge d'apparition des symptômes de la MH : plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se déclare tôt ;
- les formes juvéniles, débutant avant l'âge de 20 ans, sont souvent associées à un nombre de répétitions CAG ≥ 60 et sont le plus souvent transmises par la lignée paternelle ;
- néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne. En effet, le nombre de répétitions CAG n'explique pas complètement les variations dans l'âge d'apparition de la MH, ce qui suggère que d'autres gènes modificateurs et des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle important. D'après la revue générale issue de *GeneReviews*®, c'est la taille des répétitions CAG ininterrompues qui serait associée à l'âge d'apparition de la maladie (30).

A noter que les formes homozygotes sont rarissimes et pas plus sévères que les formes hétérozygotes (11).

La revue systématique a évalué les facteurs de risque associés à l'âge de survenue et à la progression de la MH chez des patients avec une MH confirmée (mise en évidence de la mutation au niveau du gène HTT) (25).

- L'analyse des facteurs de risque associés à l'âge de survenue de la MH s'est appuyée sur 126 études (nombre de patients non renseigné) :

- le nombre de répétitions CAG est le facteur de risque le plus fortement et fréquemment associé à l'âge d'apparition de la MH. Le coefficient de corrélation entre l'âge d'apparition et le logarithme du nombre de répétitions CAG est de -0,787 (IC95 % - 0,756 à -0,815) (méta-analyse réalisée à partir de 31 études) ;
 - l'instabilité de l'expansion CAG dans les générations successives est très faible pour un nombre de répétitions CAG dans l'intervalle normal, variable pour un nombre de répétitions dans l'intervalle intermédiaire et importante pour un nombre de répétitions dans l'intervalle pathologique (sept études). L'expansion du nombre de répétitions dans les générations successives est plus probable lorsque l'allèle muté est transmis par le père (trois études). Les données sont discordantes concernant l'association entre la perte d'interruption CAG/CCG et l'instabilité de l'expansion dans les générations successives (quatre études).
- L'analyse des facteurs de risque associés à la progression de la MH s'est appuyée sur 35 études (nombre de patients non renseigné). Le nombre de répétitions CAG est le facteur de risque le plus important ; il est associé avec la progression des troubles moteurs (deux études), cognitifs (deux études) et avec la capacité totale de fonctionnement (deux études). Un nombre plus élevé de répétitions CAG est associé avec une survie plus courte, une entrée plus rapide en établissement médicosocial et la mise en place plus précoce d'une sonde de gastrostomie endoscopique percutanée (cinq études).

Parmi les publications retenues, sept recommandations et la revue générale issue de *GeneReviews*® ont abordé cette question et s'accordent sur l'existence d'une relation inverse entre le nombre de répétitions CAG et l'âge d'apparition des symptômes de la MH : plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se déclare tôt. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne. D'autres facteurs (génétiques, environnementaux) pourraient jouer un rôle important.

Une revue systématique a montré que le nombre de répétitions CAG était le facteur de risque le plus fortement et fréquemment associé avec l'âge d'apparition de la MH et la progression des symptômes.

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

Cinq recommandations (11, 15, 16, 21, 23) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (30) ont abordé cette question.

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, le PNDS sur la MH a rappelé que 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 (les descendants et la fratrie). Les formes homozygotes impliquent la transmission du gène muté à tous les descendants (11).

Le risque de transmettre la maladie en fonction du nombre de répétitions a été abordé par quatre recommandations (15, 16, 21, 23) et la revue générale issue de *GeneReviews*® (30), toutes concordantes (Tableau 3) :

- allèle normal stable (≤ 26 répétitions) : pas de risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose, ni de causer la MH chez les descendants ;
- allèle intermédiaire (27-35 répétitions) : risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose, notamment *via* la lignée paternelle, et de causer la MH chez les descendants. Des allèles de cette taille peuvent exister dans la population générale : leur prévalence varie de 1 à 7 % selon les études (15, 16, 21). D'après l'EMQN, les personnes dont on découvre qu'elles sont porteuses d'allèles dans cet intervalle doivent être informées de la possibilité d'un diagnostic prénatal et du risque pour les autres membres de la famille (21) ;
- allèle muté (≥ 36 répétitions) : instable : risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose et de causer la MH chez les descendants.

Tableau 3. Diagnostic de la MH, risque de développer et de transmettre la MH en fonction du nombre de répétitions CAG, adapté de Losekoot et al. (21) et Ramos Arroyo et al. (16)

Nb répétitions	Diagnostic chez des personnes symptomatiques	Risque de survenue des manifestations de la maladie chez des personnes asymptomatiques / fœtus / embryon	Conséquences pour la descendance
Deux allèles ≤ 26 répétitions (allèles normaux stables)	Non compatible avec un diagnostic de MH	Pas de risque de présenter des manifestations cliniques de la MH	Porteur d'un allèle stable, pas de risque d'expansion lors de la transmission à la descendance. Pas de risque de MH pour la descendance
Au moins un allèle avec 27-35 répétitions (allèle intermédiaire)	Non compatible avec un diagnostic de MH	Pas de risque de présenter des manifestations cliniques de la MH	Porteur d'un allèle instable avec risque d'expansion lors de la transmission à la descendance. Risque de MH pour la descendance
Au moins un allèle avec 36-39 répétitions (allèle muté à pénétrance incomplète)	Diagnostic de MH confirmé	Risque de présenter des manifestations cliniques de la MH	Porteur d'un allèle instable avec risque d'expansion lors de la transmission à la descendance. Risque de MH pour la descendance
Au moins un allèle avec ≥ 40 répétitions (allèle à pénétrance complète)	Diagnostic de MH confirmé	Risque de présenter des manifestations cliniques de la MH	Porteur d'un allèle instable avec risque d'expansion lors de la transmission à la descendance. Risque de MH pour la descendance

MH : maladie de Huntington

Parmi les publications retenues, cinq recommandations et la revue générale issue de *GeneReviews*® ont abordé cette question.

Selon ces publications, toutes concordantes, le risque de transmission de la maladie est fonction du nombre de répétitions CAG :

- allèle ≤ 26 répétitions, stable : pas de risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose, ni de causer la MH chez les descendants ;
- allèle ≥ 27 répétitions, instable : risque de transmettre un nombre plus élevé de répétitions à la descendance lors de la méiose et de causer la MH chez les descendants.

Une recommandation rappelle que les patients étant le plus souvent hétérozygotes pour l'allèle muté, un parent atteint à 50 % de risque de transmettre le gène muté à son enfant.

4.3.2. Quelles sont les indications et la place dans la stratégie diagnostique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la MH ?

Huit publications ont abordé cette question (Tableau 4) dont :

- sept des huit recommandations retenues dont le PNDs (11), la RBP de l'EFNS (20), et les cinq consensus professionnels (15, 16, 21-23) ;
- l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24).

Tableau 4. Indications retenues pour la détection de la mutation responsable de la MH

	Diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique	Diagnostic chez une personne asymptomatique	Diagnostic prénatal	Diagnostic préimplantaire
Centre de Référence National - Maladie de Huntington, 2021, France (11)	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Huntington's Disease Society of America</i> , 2016, Etats-Unis (23)	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)</i> , 2014, Etats-Unis (15)	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN) / Clinical Molecular Genetics Society (CMGS)</i> , 2013, Europe (21)	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>European Huntington Disease Network</i> , 2013, Europe (22)	-	Oui	Oui	Oui
<i>Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de</i>	Oui	Oui	Oui	Oui

	Diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique	Diagnostic chez une personne asymptomatique	Diagnostic prénatal	Diagnostic préimplantaire
<i>investigation biomedica en red de enfermedades raras (CIBERER)</i> , 2012, Espagne (16)				
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</i> , 2009, Europe (20)	Oui	Oui	-	-
<i>Association des praticiens de génétique moléculaire</i> , 2009, France (24)	Oui	Oui	Oui	-

4.3.2.1. Chez les personnes symptomatiques

Sept publications (six recommandations et l'ANPGM) ont abordé cette question et ont toutes recommandé la recherche de la mutation responsable de la maladie pour confirmer/exclure le diagnostic de MH face à des signes cliniques évocateurs de MH (11, 15, 16, 20, 21, 23, 24) ; la recommandation est gradée B pour l'EFNS (20) (non gradée pour les autres recommandations).

Le contexte clinique évocateur est précisé par :

- le PNDS : association de troubles moteurs (en particulier des mouvements choréiques), de troubles cognitifs et/ou de troubles psychiatriques dans un contexte héréditaire autosomique dominant) (11) ;
- et l'EFNS : chorée d'installation progressive, troubles neuropsychiatriques (20).

Pour trois recommandations, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test (11, 20, 23) ; la recommandation est gradée B pour l'EFNS (20) (non gradée pour les autres recommandations). Les autres publications n'ont pas formulé de recommandations sur ce point.

Pour trois recommandations, la recherche de la mutation responsable est réalisable, y compris chez les mineurs présentant des symptômes évocateurs de MH (recommandation non gradée) (11, 21, 23). Le PNDS précise que chez les mineurs, l'obtention du diagnostic doit faire l'objet d'une procédure particulière requérant la signature du représentant légal ; il en est de même chez des patients majeurs incapables de fournir un consentement (patients déments ou ayant des troubles psychiatriques graves, patients sous tutelle) (11). *L'Huntington's Disease Society of America* (HDSA) précise que le test est réalisable chez un mineur que si celui-ci présente des symptômes non attribuables à une autre affection (23). Les autres publications n'ont pas formulé de recommandations sur ce point.

Les sept publications ont précisé la stratégie diagnostique en fonction du résultat de recherche de la mutation responsable (11, 15, 16, 20, 21, 23, 24) :

- la présence d'une expansion répétée du trinucléotide CAG au niveau du gène HTT chez une personne présentant des symptômes de MH confirme le diagnostic de MH (11, 15, 16, 20, 21, 23, 24) ;

- en l'absence d'une expansion répétée du trinucléotide CAG au niveau du gène HTT chez une personne présentant des symptômes de MH :
 - l'ANPGM (24), l'ACMG (15) et l'EMQN (21) recommandent de rechercher des mutations par expansion de nucléotides dans d'autres gènes en lien avec d'autres maladies ayant une présentation clinique proche de la MH : Huntington Disease Like-1, Huntington Disease Like-2 (patients d'origine africaine (24)), DRPLA ou SCA17 (15, 21, 24) ;
 - l'ANPGM recommande de rechercher d'autres maladies responsables de chorée comme les maladies à prions, la chorée familiale bénigne, etc. (24).

Parmi les publications retenues, sept (six recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ont abordé cette question.

Selon ces sept publications, chez des patients adultes symptomatiques, la recherche de la mutation responsable de la maladie est indiquée pour confirmer/exclure le diagnostic de MH, face à des signes cliniques évocateurs (association de troubles moteurs, cognitifs et/ou psychiatriques), dans un contexte héréditaire autosomique dominant (quatre recommandations et l'ANPGM). Néanmoins, pour trois recommandations, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas l'examen génétique.

Selon trois recommandations, l'examen génétique est réalisable y compris chez les mineurs présentant des symptômes évocateurs de MH.

4.3.2.2. Chez les personnes asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Huit publications (sept recommandations et l'ANPGM) ont abordé la question du diagnostic de la MH chez des apparentés asymptomatiques (11, 15, 16, 20-24). Aucune n'est gradée.

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

Cinq des huit publications (quatre recommandations et l'ANPGM) recommandent de ne proposer la recherche de la mutation responsable qu'à une personne majeure (11, 15, 22-24). L'EMQN considère le diagnostic présymptomatique des mineurs comme approprié uniquement dans des circonstances exceptionnelles, sous couvert d'un conseil génétique, d'une information et d'un consentement éclairé (21). Les autres publications n'ont pas précisé cet élément.

Parmi les publications retenues, huit (sept recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ont traité de ce point.

D'après ces huit publications, la recherche de la mutation responsable dans le cadre du diagnostic présymptomatique de la MH ne peut être proposée qu'à une personne à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement. Quatre recommandations et l'ANPGM précisent que la personne doit être majeure.

4.3.2.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal

Sept publications (six recommandations et l'ANPGM) ont abordé la question du diagnostic prénatal de la MH (11, 15, 16, 21-24). Aucune n'est gradée.

Les sept publications s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la MH dans le cadre du diagnostic prénatal à condition que la mutation ait été identifiée préalablement dans la famille et que l'un des parents de l'enfant à naître soit porteur de la mutation (11, 15, 16, 21-24). Le consensus espagnol et l'*European Huntington Disease Network* précisent que le diagnostic prénatal est indiqué que le parent soit porteur d'un allèle muté à pénétrance complète ou incomplète ou d'un allèle intermédiaire (16, 22). Pour trois recommandations, le diagnostic prénatal n'est à envisager que pour les couples ne souhaitant pas donner naissance à un enfant porteur de la mutation (11, 22, 23).

A l'étranger, selon deux recommandations internationales, pour les couples qui souhaitent savoir si l'enfant à naître est porteur de la mutation de la MH, préalablement identifiée dans la famille et dont un parent, qui a un risque de 50 %, ne veut pas être informé de son statut, le diagnostic prénatal peut être réalisé comme diagnostic d'exclusion (21, 22). Les autres publications n'ont pas précisé ces éléments.

Parmi les publications retenues, sept (six recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ont abordé ce point. Selon ces sept publications, il est possible de proposer la recherche de la mutation responsable de la MH dans le cadre du diagnostic prénatal à condition que la mutation ait été identifiée préalablement dans la famille et que l'un des parents de l'enfant à naître soit porteur de la mutation.

Selon deux recommandations, le diagnostic prénatal de la MH est possible si le patient, parent de l'enfant à naître, est porteur d'un allèle muté ou d'un allèle intermédiaire.

4.3.2.4. Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire

Cinq recommandations ont abordé la question du diagnostic préimplantatoire de la MH et s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de la MH dans ce cadre pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance (11, 16, 21-23). Il est donc nécessaire que la mutation ait été identifiée préalablement soit chez l'un des parents, soit chez ses ascendants directs (11). Aucune recommandation n'est gradée.

Deux recommandations ont apporté des précisions sur le nombre de répétitions CAG chez les parents pouvant justifier un diagnostic préimplantatoire : celui-ci peut être proposé si l'un des parents est porteur d'une expansion de 36 nucléotides ou plus selon l'*European Huntington Disease Network* (22), d'une expansion de 27 nucléotides ou plus (allèle intermédiaire ou muté) selon le consensus espagnol (16). Les autres publications n'ont pas précisé ce point.

Le PNDS sur la MH rappelle les termes de l'article L.2131-4 du CSP qui prévoit que le diagnostic préimplantatoire n'est autorisé qu'à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :

- forte probabilité de « donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » ;
- identification préalable « chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant

prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie ».

Pour les couples qui désirent éviter de transmettre la maladie sans révéler leur propre statut, le diagnostic préimplantatoire peut être réalisé comme diagnostic d'exclusion selon trois publications (point non abordé par les autres) (11, 22, 23).

A noter que le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine fait état de 49 demandes de diagnostic préimplantatoire de MH acceptées en 2019 en France (32).

Parmi les publications retenues, cinq recommandations ont abordé ce sujet. Selon celles-ci, concordantes entre elles, il est possible de proposer la recherche de la mutation responsable de la MH dans le cadre du diagnostic préimplantatoire pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance.

Le diagnostic préimplantatoire de la MH est possible si le patient est porteur d'un allèle muté à pénétrance complète ou incomplète (deux recommandations) ou d'un allèle intermédiaire (une seule recommandation).

Le diagnostic préimplantatoire de la MH peut être réalisé comme diagnostic d'exclusion (trois recommandations).

4.3.3. Quelle est l'utilité clinique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte de la MH ?

4.3.3.1. Chez les personnes symptomatiques

Quatre recommandations ont abordé la question de l'utilité clinique de cette procédure diagnostique (11, 20, 21, 23) ; aucune n'est gradée.

En termes de bénéfices pour le patient :

- une des quatre « recommandations », le PNDS sur la MH, précise que la confirmation moléculaire de la maladie permet de proposer au patient une prise en charge appropriée : traitements symptomatiques (pharmacologiques, rééducatifs) et mise en place d'un cadre médicosocial approprié (11) ;
- les quatre recommandations précisent que le diagnostic moléculaire permet de proposer au patient un conseil génétique pour lui-même et sa famille, incluant une proposition de diagnostic présymptomatique chez les apparentés et un diagnostic prénatal/préimplantatoire pour les couples ayant un projet de procréation (11, 20, 21, 23).

Les risques du diagnostic ne sont pas liés au prélèvement (prélèvement sanguin) mais à l'annonce du diagnostic d'une maladie incurable. L'HDSA et l'EFNS ont évoqué l'effet potentiellement dévastateur du diagnostic de confirmation pour la personne symptomatique et ses apparentés, notamment en l'absence d'antécédents familiaux connus (20, 23). L'HDSA souligne l'importance de la disponibilité d'un soutien psychologique après le test (23).

Parmi les publications retenues, quatre recommandations ont abordé cette question.

La confirmation moléculaire de la maladie permet de proposer au patient :

- selon une recommandation, une prise en charge médicale et médico-sociale appropriée ;

- selon quatre recommandations, un conseil génétique pour lui-même et sa famille, incluant une proposition de diagnostic présymptomatique chez les apparentés et un diagnostic prénatal/préimplantatoire pour les couples ayant un projet de procréation. Deux recommandations précisent que les risques du diagnostic sont liés, pour la personne symptomatique et ses apparentés, à l'annonce du diagnostic d'une maladie incurable.

4.3.3.2. Chez les personnes asymptomatiques (diagnostic présymptomatique)

Trois recommandations (20, 22, 23) et quatre revues systématiques (26-29) ont abordé ce point.

Recommandations

Aucune de ces trois recommandations n'est gradée (20, 22, 23).

L'HDSA et l'EHDN soulignent l'importance de bien évaluer la balance bénéfice/risque du diagnostic moléculaire présymptomatique et rappellent qu'aucun traitement n'est à ce jour disponible pour retarder ou prévenir l'apparition de la MH (22, 23).

Seule l'HDSA aborde les bénéfices du diagnostic moléculaire présymptomatique permettant à certains patients de mieux planifier leur projet de vie (projet professionnel, familial, financier etc.) (23).

A l'international, les trois recommandations soulignent les risques liés à l'annonce d'un diagnostic positif :

- risques psychologiques : l'HDSA et l'EHDN évoquent l'impact potentiellement « dévastateur » d'un diagnostic positif pour la personne et sa famille. Ils mentionnaient également les risques de perte de l'estime de soi, de modification des relations de la personne avec les autres membres de la famille avec perte du sentiment d'appartenance, de modification des relations amicales (22, 23). L'HDSA souligne néanmoins que pour certaines personnes, le diagnostic positif ne fait que confirmer un diagnostic attendu et n'ajoute aucun fardeau psychologique supplémentaire (23) ;
- risques sociaux et économiques : difficultés à obtenir ou conserver une assurance, conséquences pour l'emploi, discrimination pour la garde des enfants en cas de séparation des conjoints et en matière d'adoption pour les personnes à risque (20, 22, 23).

L'HDSA mentionne également le risque d'un résultat négatif avec un sentiment de culpabilité par rapport aux apparentés positifs (23).

L'HDSA et l'EHDN signalent l'importance de réaliser ce test dans le cadre d'un conseil génétique, avec un soutien psychologique post-test et un accompagnement par les associations de patients (22, 23).

Revue systématique

Quatre revues systématiques ayant évalué l'impact psychologique et social du test génétique ainsi que les aspects éthiques chez des personnes asymptomatiques à risque de MH ont été retenues (26-29). Ces revues étaient de très faible qualité méthodologique (voir grille AMSTAR-2 en annexe 6).

La revue systématique d'Oliveri *et al.* a évalué l'impact psychologique des tests génétiques réalisés pour diagnostiquer des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives ou cancéreuses. Au total, 47 études ont été incluses dont neuf concernaient la MH (dont une étude française (33)) et étaient analysées séparément. Ces neuf études incluaient au total 961 patients très majoritairement asymptomatiques. Les outils utilisés pour évaluer l'impact psychologique des tests génétiques ont principalement mesuré l'anxiété et la dépression (STAI, BDI), l'impact traumatique de la communication des résultats du test (IES) ou les symptômes psychologiques graves, comme les idées suicidaires :

- avant de réaliser le test, chez les personnes asymptomatiques, des candidats au test génétique ont déclaré avoir eu des idées suicidaires et des comportements auto-agressifs (deux études) ;
- après le test, à court terme, il était observé plus de dépression et d'idées suicidaires, de conduites addictives et d'agressivité chez les personnes avec un test positif que chez ceux avec un test négatif (deux études) ;
- dans les 5 ans après test, la dépression et l'anxiété restaient plus fréquentes chez les personnes asymptomatiques avec un test positif mais semblaient diminuer avec le temps quel que soit le résultat du test (quatre études) ; dans l'étude française, après un délai moyen de 3,7 ans, 58 % des personnes avec un test positif avaient une dépression vs 24 % chez celles avec un test négatif. Une étude a montré qu'au-delà de 7 à 10 ans après le test, le sentiment de désespoir réaugmentait chez les personnes avec un test positif en lien avec le risque d'apparition des premiers symptômes ou peut-être comme première manifestation de la maladie ;
- un résultat de test négatif pouvait causer des émotions négatives en lien notamment avec un sentiment de culpabilité (trois études) ;
- une association entre un épisode de dépression antérieur et un faible soutien social pré-test d'une part, et une dépression post-test d'autre part, était retrouvée chez les personnes avec un test positif ou un test négatif (deux études).

La revue systématique de Mahmood *et al.* a analysé les expériences vécues par les personnes porteuses de la mutation responsable de la MH ou atteintes de la MH et a déterminé les principaux thèmes psychologiques identifiés aux différents stades de la maladie. Au total, dix-neuf études étaient retenues incluant 401 patients ; douze études n'incluaient que des personnes asymptomatiques porteuses de la mutation et/ou des couples dont l'un des partenaires était porteur de la mutation et sept incluaient des personnes asymptomatiques porteuses de la mutation et des personnes atteintes de la MH. La plupart des études observationnelles étaient basées sur des entretiens semi-structurés :

- chez les personnes porteuses de la mutation mais non malades, les principaux thèmes concernaient :
 - la gestion des émotions : les personnes décrivaient des sentiments de débordement des émotions, parfois de ressentiment, de culpabilité liée à la transmission de la mutation, de peur du résultat génétique avant même sa réalisation, de peur liée au fait de ne pas savoir quand la maladie se déclarerait ou d'avoir des troubles cognitifs ou psychiatriques. Beaucoup décrivaient un sentiment de solitude ;
 - l'adaptation à la nouvelle réalité, au fait d'apprendre à vivre avec le diagnostic. Parmi les stratégies d'adaptation, les personnes mentionnaient la recherche de soutien,

une nouvelle planification de sa vie familiale ou professionnelle, les actions visant à garder la possibilité de décider son avenir ;

- l'évitement comme moyen de fuir la réalité : certains rapportaient le fait de ne pas penser à la MH ou de ne pas se rendre aux rendez-vous médicaux, d'éviter les contacts avec les associations de patients ;
 - enfin, d'autres disaient avoir redonné un sens à leur vie en s'engageant dans le combat associatif ou la lutte contre la discrimination génétique ;
- chez les personnes malades, le principal thème concernait la lutte pour garder le contrôle, en lien avec la perte progressive de leurs capacités notamment de communication ; certains évoquaient l'adoption d'un nouveau mode de vie ou l'adoption de mesures de prévention pour garder autonomie et contrôle le plus longtemps possible ; enfin, le droit de conserver une autonomie de décision à la fin de sa vie/droit à une mort assistée était également mentionné ;
 - les auteurs concluaient sur la nécessité d'un soutien toute la vie, bien au-delà de la communication des résultats de l'examen génétique, pour les personnes porteuses de la mutation ou atteintes de la MH nécessitent.

La revue de Van der Swann *et al.* a évalué l'impact de la MH et/ou de son diagnostic sur l'emploi et les capacités de travail chez des personnes présentant des symptômes de MH ou chez des apparentés asymptomatiques à risque ayant ou non réalisé un test génétique. Au total, 23 études (aucune étude française) ont été retenues (8 219 patients) ; il s'agissait d'études observationnelles, le plus souvent transversales et s'appuyant sur différents questionnaires pour évaluer la capacité de travail. Cette revue montrait que la crainte d'une discrimination « génétique » ainsi que le stade d'avancement de la MH impactaient l'emploi et les capacités de travail :

- chez des personnes asymptomatiques à risque ayant un résultat d'examen génétique positif ou négatif ou n'ayant pas réalisé de test, une discrimination « génétique » redoutée ou subie avait un impact négatif sur l'emploi et les capacités de travail. La revue s'appuyait notamment sur les résultats d'une étude internationale, Respond-HD, menée chez 433 patients en 2007-2008 aux Etats-Unis, au Canada et en Australie ; celle-ci a montré que 44 % des participants redoutaient une discrimination au travail et 6 % la subissaient ; la discrimination (crainte ou subie) concernait plus souvent ceux testés positivement que ceux avec un résultat négatif ou non testés ; la crainte d'une discrimination conduisait certains patients à réduire d'eux-mêmes leur activité. Cette étude rapportait également que 70 % des participants déclaraient craindre une discrimination relative aux contrats d'assurance, et 26 % la subissaient. En revanche, l'emploi et la capacité de travail ne semblaient pas affectés par le test prédictif de la MH en soi (cinq études) ;
- chez des personnes symptomatiques, les troubles cognitifs et moteurs avaient un impact croissant sur l'emploi et la capacité de travail au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (huit études) ; l'apathie avait également un effet négatif dès la phase prodromique (six études) (28).

Enfin, Coustasse *et al.* ont cherché à déterminer si le diagnostic présymptomatique de la MH répondait aux principes éthiques d'autonomie, de bienfaisance, de non-malfaisance, et de justice. Cette revue a inclus vingt études (trois revues de littérature et dix-sept études

observationnelles dont quatre études longitudinales (suivi 6 mois à 5 ans post-test)) (29). Selon les auteurs de la revue, parmi les vingt études :

- la majorité (15/20) ne permettait pas de conclure sur le respect des principes éthiques, notamment en raison d'un manque de preuves, d'études contrôlées, longitudinales, de biais de sélection ;
- seules cinq jugeaient ce diagnostic « éthique » pour les personnes à risque : les effets négatifs (dépression, anxiété, suicide, culpabilité du survivant, évitement, déni, regret, etc.) semblaient moindres que les effets bénéfiques : le diagnostic présymptomatique permettait aux personnes de reprendre le contrôle sur leur vie, de planifier le futur et les projets de procréation. De plus, il n'était pas observé d'effets négatifs majeurs à long terme : les émotions négatives en post-test initial étaient revenues à leur niveau de base pré-test six mois après le diagnostic. Cependant, des caractéristiques individuelles telles que les antécédents psychologiques, la motivation pour le test, le niveau de préparation, le soutien social et l'âge se sont avérées avoir un effet aussi important, voire plus important, sur l'état psychologique post-test que les résultats du test lui-même ;
- la question est toutefois compliquée par la nature parfois ambiguë du terme « présymptomatique » et par la présence possible chez les patients sans symptômes moteurs de changements cognitifs ou comportementaux pouvant impacter la prise décision.

Les auteurs de la revue concluaient en soulignant l'importance d'un protocole strict incluant des évaluations et une « préparation » pré-test, un conseil psychologique à long terme et un soutien social jouent dans chaque cas d'examen génétique de la MH.

Les résultats de ces revues systématiques doivent être considérés avec précaution compte tenu de leurs limites méthodologiques : les populations incluses étaient variables (personnes apparentées asymptomatiques et/ou atteintes de MH (27, 28)) ; seules les études publiées en anglais étaient prises en compte et étaient réalisées le plus souvent dans les pays anglo-saxons ; une seule étude française était citée. Parmi les limites citées par les auteurs, on note :

- la non prise en compte du genre ou du niveau d'éducation dans les études (26) ;
- l'absence de données pré-test (données sur l'état de santé psychologique, données sur le niveau d'emploi) (26, 28, 29) ;
- la possibilité de troubles cognitifs/comportementaux apparus avant les troubles moteurs, non connus chez les porteurs de la mutation, qui auraient pu impacter les résultats des études (26, 27, 29).

Parmi les publications retenues, trois recommandations et quatre revues systématiques ont abordé cette question.

D'après une recommandation et une revue systématique, le diagnostic moléculaire présymptomatique peut permettre à certaines personnes de reprendre le contrôle sur leur vie, de mieux planifier leur projet de vie (projet professionnel, familial, de procréation, financier etc.).

Néanmoins, ce diagnostic peut avoir un impact négatif aux plans psychologique, social, économique (trois recommandations, quatre revues systématiques).

D'après les quatre revues systématiques (de très faible qualité méthodologique) :

- avant même la réalisation du test génétique, des idées suicidaires pouvaient survenir (une revue systématique) ;
- à court terme, après un résultat de test positif, les personnes exprimaient des préoccupations en lien avec la gestion des émotions (débordement des émotions, ressentiment, peur, solitude), l'adaptation à la nouvelle réalité (recherche de soutien, nouvelle planification de sa vie familiale ou professionnelle ou au contraire l'évitement/la fuite de la réalité)(une revue systématique) ; il y avait plus de dépression et d'idées suicidaires, de conduites addictives et d'agressivité chez les personnes avec un test positif que chez ceux avec un test négatif (une revue systématique). Un résultat négatif de test génétique pouvait toutefois entraîner un sentiment de « culpabilité du survivant » chez les personnes (deux revues systématiques) ;
- une discrimination « génétique » redoutée ou subie avait un impact négatif sur l'emploi et les capacités de travail que les personnes aient un résultat de test génétique positif ou négatif (une revue systématique) ;
- des caractéristiques individuelles telles que les antécédents psychologiques, la motivation pour le test, le niveau de préparation, le soutien social et l'âge semblaient avoir un effet aussi important sur l'état psychologique post-test que les résultats du test lui-même (deux revues systématiques) ;
- à long terme, la dépression et l'anxiété post-test semblaient diminuer avec le temps (deux revues systématiques).

4.3.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal

Quatre recommandations sur la MH ont abordé la question de l'utilité clinique de cette procédure diagnostique (11, 16, 22, 23) ; aucune n'est gradée. Aucune revue systématique concernant les bénéfices ou les risques du diagnostic prénatal de la MH n'a été identifiée.

En matière de bénéfice, deux recommandations précisent que le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire de la MH sont à ce jour les seules procédures qui permettaient d'éviter la transmission de la MH pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance (11, 16).

Les risques liés au diagnostic prénatal de la MH ont été abordés par trois recommandations (11, 22, 23) :

- risques liés à la procédure : le PNDS sur la MH évoque un risque supplémentaire de fauche couche de l'ordre de 0,5 % après amniocentèse, de l'ordre de 1 % après prélèvement de villosités choriales (11) ;
- risques éthiques : deux recommandations, américaine et européenne, évoquent par ailleurs le risque éthique de priver l'enfant de la possibilité de ne pas connaître son statut génétique vis-à-vis de la maladie si la grossesse est poursuivie malgré un diagnostic défavorable (22, 23).

Parmi les publications retenues, quatre recommandations sur la MH ont abordé la question.

Deux recommandations rappellent que le diagnostic prénatal de la MH et le diagnostic préimplantatoire sont à ce jour les seules procédures permettant d'éviter la

transmission de la MH pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance.

Trois recommandations sur la MH rappellent les risques associés au diagnostic prénatal (non spécifiques de la MH) :

- risque supplémentaire de fausses couches (≤ 1 % des cas) après amniocentèse ou prélèvement de villosités selon une recommandation) ;
- risque éthique du diagnostic prénatal : priver l'enfant de la possibilité de ne pas connaître son statut génétique vis-à-vis de la maladie selon deux recommandations.

4.3.3.4. Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire

Trois recommandations ayant indiqué la possibilité du diagnostic moléculaire préimplantatoire de la MH ont abordé la question de l'utilité clinique de cette procédure diagnostique (11, 16, 23) ; aucune n'est gradée. Aucune revue systématique ou rapport d'évaluation technologique concernant le diagnostic préimplantatoire de la MH n'a été identifiée.

Le PNDS sur la MH et le consensus espagnol précisent que (11, 16) :

- le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire étaient à ce jour les seules procédures qui permettent d'éviter la transmission de la MH pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance ;
- le diagnostic préimplantatoire permettrait d'éviter, dans une certaine mesure, les problèmes éthiques que l'interruption médicale de grossesse pourrait poser à certains couples en cas de diagnostic défavorable.

Les trois recommandations évoquent les inconvénients possibles de la procédure liée à la nécessité d'une procédure lourde de fécondation in vitro pour la femme et le taux de 20 à 30 % de grossesses avec naissance vivante à l'issue de la procédure (11, 16, 23).

A noter que le rapport d'activité 2020 de l'Agence de la biomédecine sur le diagnostic préimplantatoire (quelle que soit son indication) fait état d'un taux global d'accouchements à l'issue d'une procédure de diagnostic préimplantatoire de :

- 34,7 % par transfert suite à des tentatives avec transfert immédiat d'embryons ou transfert mixte (embryons frais et congelés) ;
- 25,8 % par transfert suite à des tentatives avec transfert exclusif d'embryons congelés (32).

Parmi les publications retenues, trois recommandations ont abordé cette question.

Deux recommandations rappellent que le diagnostic préimplantatoire de la MH comme le diagnostic prénatal sont à ce jour les seules procédures permettant d'éviter la transmission de la MH pour un couple à risque de transmettre la mutation à sa descendance ; le diagnostic préimplantatoire permettrait d'éviter, dans une certaine mesure, les problèmes éthiques que l'interruption médicale de grossesse pourrait poser à certains couples en cas de diagnostic prénatal défavorable.

Néanmoins, d'après trois recommandations, ce diagnostic nécessite une procédure lourde de fécondation in vitro et le taux de grossesse avec naissance vivante est de 20 à 30 %.

4.4. Position des experts consultés à titre individuel

4.4.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie de Huntington, son risque de survenue et son risque de transmission d'autre part

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

- les intervalles de référence en termes de nombre de répétition au niveau du gène HTT sont ceux retrouvés dans la littérature : allèle normal (≤ 26 triplets CAG), allèle intermédiaire (27-35 triplets CAG), allèle muté à pénétrance incomplète (36-39 triplets CAG), allèle muté à pénétrance complète (≥ 40 triplets CAG) ;
- néanmoins, il est nécessaire de prendre en compte dans l'interprétation des résultats :
 - l'incertitude de mesure, laquelle peut changer l'interprétation du test et faire passer d'une catégorie à une autre (notamment malade/non malade). Par exemple, dans la MH, les techniques de PCR/TP-PCR ont une incertitude de mesure estimée en général de ± 1 triplet ; il est donc possible qu'un allèle mesuré à 35 répétitions CAG soit en réalité un allèle à 36 répétitions, ce qui fait passer un patient du statut de non à risque/non malade à celui de à risque/atteint de MH) ;
 - le risque d'expansion des allèles intermédiaires (27-35 triplets) vers des allèles responsables du développement de MH (≥ 36 triplets) lors de la transmission à la descendance. Le risque de cette augmentation de la taille des allèles intermédiaires au-delà du seuil pathologique est difficile à évaluer. Cependant, il a été estimé que le risque de transmission d'un allèle ≥ 36 triplets était d'au maximum 10 % pour un allèle intermédiaire de 35 triplets chez le père (34, 35) ;
 - la présence d'interruptions CAA (codant pour des glutamines) dans l'expansion qui peut aboutir à des erreurs (-2 à $+1$ triplets) dans la détermination de la taille de l'expansion CAG (36). La perte d'interruption semble associée à une survenue plus précoce de la maladie (37). D'après un expert, un allèle entre 34 et 36 répétitions (zone intermédiaire) mis en évidence par PCR/TP-PCR pourrait être testé par séquençage Sanger afin de déterminer la séquence et le nombre exact de triplets.

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

- l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de la maladie chez le patient symptomatique est décrite dans le Tableau 5 ;
- l'importance de prendre en compte dans l'interprétation des résultats l'incertitude de mesure, laquelle peut changer l'interprétation du test et faire passer d'une catégorie à une autre (notamment malade / non malade) ;
- plus le nombre de répétitions CAG est élevé, plus la maladie se déclare tôt et progresse rapidement. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne.

Tableau 5. Diagnostic de la maladie de Huntington chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'exon 1 du gène HTT

Résultat	Interprétation du résultat	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux (stables) ⁸	Non compatible avec un diagnostic de MH	Non
Un allèle intermédiaire (instable) et un allèle normal (stable)	Non compatible avec un diagnostic de MH	Oui
Au moins un allèle muté à pénétrance incomplète	Diagnostic de MH confirmé	Oui
Au moins un allèle muté à pénétrance complète	Diagnostic de MH confirmé	Oui

4.4.2. Indications de l'acte dans le contexte de la MH

Chez des patients présentant des symptômes de la maladie, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature. Ils ont précisé les indications de recherche de la mutation responsable de la MH :

- en présence de manifestations cliniques suggérant une MH : les experts se sont accordés sur la possibilité de proposer cette recherche en l'absence d'antécédents familiaux, compte tenu de la possibilité d'un allèle intermédiaire ou à pénétrance incomplète chez les ascendants ou de phénomènes de censure (adoption non divulguée, erreur sur l'attribution de la paternité, parents décédés) ;
- chez des patients asymptomatiques apparentés : ils ont rappelé que le diagnostic asymptomatique était réservé aux personnes majeures. Ils ont également souligné l'accès parfois difficile au diagnostic moléculaire de la maladie dans la famille (par exemple cas index décédé mais compte-rendu d'analyse non transmis dans la famille, cas index avec clinique très évocatrice mais décédé avant d'avoir pu faire le test, etc.) ;
- dans le cadre du diagnostic prénatal : celui-ci peut être proposé dès lors qu'un allèle muté (≥ 36 répétitions CAG) ou intermédiaire (27 à 35 répétitions CAG) est identifié chez l'un des deux parents ;
- dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire qui peut être proposé dès lors qu'un allèle muté (≥ 36 répétitions CAG) est identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; en revanche, dans le cas où un allèle intermédiaire 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.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

La recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de la MH peut être proposée :

- à des patients présentant des signes cliniques évocateurs de MH (association de troubles moteurs (mouvements choréo-dystoniques) d'aggravation progressive,

⁸ 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.

cognitifs et/ou psychiatriques, habituellement chez un adulte (mais des formes juvéniles ou plus tardives sont possibles) et en présence d'antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominant ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention. Il est à noter que l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas le test génétique ; dans ce cas, cette recherche est à réaliser après la réalisation d'un bilan écartant les diagnostics différentiels, notamment métaboliques, auto-immuns, paranéoplasiques et vasculaires ;

- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée ;
- dans le cadre du diagnostic prénatal, si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents ;
- dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; l'indication du diagnostic pré-implantatoire dans le cas où un allèle intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents doit se discuter au cas par cas.

4.4.3. Utilité clinique de l'acte dans le contexte de la MH

Chez des patients présentant des symptômes de la maladie, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature concernant l'intérêt de l'examen pour le patient mais aussi ses possibles conséquences négatives.

La discussion a porté principalement sur :

- la nécessité de respecter les conditions de prescription et de réalisation de cet examen, quel que soit le statut du laboratoire de biologie médicale (LBM) où sont réalisés les actes (privé, public). En particulier, le prescripteur doit être suffisamment formé : un expert a rappelé les termes de l'arrêté du 27 mai 2013 qui précise les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales⁹ ;
- la nécessité de proposer systématiquement aux personnes une prise en charge, un accompagnement et un suivi au sein des filières maladies rares avec les centres de référence et de compétence. Ainsi, le prescripteur doit être en lien avec un centre de génétique clinique et avec les filières (connaissance d'un interlocuteur dans une filière) et doit pouvoir fournir à la personne les coordonnées à jour des filières, des centres de référence et de leurs responsables ;
- l'existence d'un registre international ENROLL et l'intérêt de proposer à la personne d'intégrer ce registre.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

⁹ « En fonction de la situation, le prescripteur d'un examen de génétique peut être :

– un médecin généticien ;

– un médecin non généticien 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 [...] ».

Même s'il n'y a pas actuellement de traitement permettant de guérir ou de prévenir la MH, la confirmation du diagnostic permet de :

- réduire l'errance puis l'impasse diagnostique et les investigations inutiles ;
- proposer au patient une prise en charge aux plans médical (incluant la détection, le traitement pharmacologique/rééducatif et le suivi des symptômes), médico-social et psychologique spécifique et appropriée visant à préserver le plus longtemps possible l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient ainsi que sa qualité de vie ;
- proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
- permettre plus rapidement l'accès à des essais thérapeutiques (notamment de thérapie génique) qui s'adressent à des patients en tout début de maladie ;
- proposer le soutien des associations de patients.

Les conséquences/difficultés possibles du diagnostic sont liées à l'annonce d'une maladie incurable (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques.

Ces conséquences possibles justifient selon les experts certaines conditions de prescription (voir conditions de réalisation).

Chez des personnes majeures asymptomatiques apparentées, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature concernant l'intérêt pour le patient mais aussi les conséquences négatives possibles de l'examen. Les experts ont estimé que dans ce contexte, outre les conditions propres au diagnostic chez les asymptomatiques précisées par le code de santé publique¹⁰, les mêmes préconisations peuvent être faites chez la personne asymptomatique (prescription par un médecin formé, information de la personne sur les filières/centres de référence/compétence et proposition de suivi en leur sein).

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Même s'il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir la MH, la détection de la mutation chez une personne majeure asymptomatique à risque peut permettre 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 ;
- permettre plus rapidement l'accès à des essais thérapeutiques (notamment de thérapie génique) qui s'adressent à des patients en tout début de maladie ;
- proposer le soutien des associations de patients.

Les conséquences/difficultés du diagnostic sont liées à l'annonce d'une maladie incurable (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques.

Ces conséquences possibles justifient selon les experts certaines conditions de prescription (voir conditions de réalisation).

¹⁰ Art R1131-5 du CSP qui prévoit que la prescription de l'examen génétique soit réalisée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques.

Dans le cadre du diagnostic prénatal / pré-implantatoire, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature concernant l'intérêt pour le patient mais aussi les conséquences négatives possibles de l'examen. Il a été néanmoins précisé qu'on ne pouvait pas considérer ces diagnostics comme les seules options possibles pour éviter la transmission de la maladie ; il existe d'autres possibilités, comme par exemple le don de gamètes ou l'adoption.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

- la détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave et invalidante ;
- outre les enjeux éthiques, les risques sont principalement liés aux procédures nécessitées par ces diagnostics : notamment amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales pouvant entraîner un risque de fausse-couche (< 0,5 %) pour le diagnostic prénatal, fécondation *in vitro* avec un taux de 20 à 30 % de grossesses avec naissance vivante pour le diagnostic pré-implantatoire. Ils sont également liés aux limites des méthodes diagnostiques ;
- il est nécessaire d'informer préalablement les parents sur le déroulement, les bénéfices et les risques de ces procédures diagnostiques ainsi que les limites du test et d'explorer avec eux les options possibles en fonction du résultat du test.

5. Ataxies héréditaires

Les ataxies traitées dans ce chapitre sont l'ataxie de Friedreich, les ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 et 17, ainsi que le CANVAS (pour *Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome*).

5.1. Publications retenues : qualité méthodologique

5.1.1. Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 et 17

Ont été retenues pour l'évaluation (Tableau 6 et Figure 2) :

- six recommandations (voir modalités d'élaboration en annexe 5) :
 - un PNDS élaboré par le centre national de référence Neurogénétique sur l'ataxie de Friedreich (12) ;
 - quatre RBP :
 - une RBP internationale concernant l'ataxie de Friedreich (38) ;
 - une RBP de *Ataxia UK* (39) et deux RBP de *l'European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (dont l'une sur le diagnostic moléculaire) (40, 41) incluant dans leur périmètre l'ataxie de Friedreich et les ataxies spino-cérébelleuses ;
 - un consensus professionnel de *l'European Molecular Genetic Quality Network* (EMQN) sur les ataxies spinocérébelleuses (42) ;
- un arbre décisionnel de l'ANPGM sur les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (43) (voir annexe 11) ;
- quatre revues systématiques avec méta-analyses (voir modalités d'élaboration et synthèse en annexe 6) :
 - deux ont évalué la prévalence de différentes ataxies héréditaires dans le monde (44, 45) ;
 - une a évalué les facteurs de risque associés à l'âge de survenue des symptômes de SCA3/MJD (46) ;
 - une autre a évalué la relation entre le génotype et le phénotype pour SCA17 (47) ;
- sept revues générales issues de la base de données *GeneReviews*® concernant l'ataxie de Friedreich (48), SCA1 (49), SCA2 (50), SCA3 (51), SCA6 (52), SCA7 (53), SCA17 (54). Celles-ci ont été retenues car elles contiennent des données actualisées sur les anomalies génétiques et compte tenu du peu d'éléments sur le diagnostic génétique de la maladie dans les recommandations/revues systématiques les plus récentes (12, 38, 39).

Tableau 6. Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7 et 17 : publications retenues

	Ataxie de Friedreich	SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17
Recommandations		
Corben, international, 2022 (38)	X	
Centre de Référence Neurogénétique, 2021, France (12)	X	
<i>Ataxia UK</i> , Royaume-Uni, 2019 (39)	X	X
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS)</i> , 2014, Europe (40)	X	X
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</i> , 2010, Europe (41)	X	X
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN)</i> , 2010, Europe (42)		X
Arbre décisionnel de l'ANPGM		
ANPGM, 2009, France (43)		X
Revue systématique avec méta-analyses		
Musselman, 2014 (44)	X	X
Ruano, 2014 (45)	X	X
De Mattos, 2019 (46)		X (SCA3)
Rossi, 2023 (47)		X (SCA17)
Revue générale issues de GeneReviews®		
Bidichandani, 2017 (48)	X	
Opal, 2023 (49)		X (SCA1)
Pulst, 2019 (50)		X (SCA2)
Paulson, 2020 (51)		X (SCA3)
Casey, 2019 (52)		X (SCA6)
La Spada, 2020 (53)		X (SCA7)
Toyoshima, 2022 (54)		X (SCA17)

La qualité méthodologique des publications retenues est 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.

En effet :

- la qualité des recommandations, appréciée à l'aide de la grille AGREE-2, était variable (en annexe 5) : la recommandation internationale sur l'ataxie de Friedreich (38) obtient un score suffisant pour cinq des six domaines de la grille (à l'exception de l'applicabilité). Les autres RBP sont basées sur une revue systématique de la littérature mais la stratégie de recherche documentaire est incomplètement décrite ainsi que le processus de sélection des études, leur niveau de preuve et leurs limites n'étaient pas toujours

bien renseignés (12, 39, 40, 41), les groupes de travail sont totalement ou partiellement pluridisciplinaires, l'avis des patients ou de leurs représentants n'est pas toujours pris en compte (40, 41). Une étape de relecture / consultation externe n'est rapportée que pour trois des recommandations (12, 39, 40). Les liens d'intérêts des participants à l'élaboration des recommandations sont accessibles. En revanche, le consensus professionnel de l'EMQN est de qualité méthodologique faible, notamment par absence/manque de précision sur sa méthode d'élaboration (42). Néanmoins, celui-ci a été retenu dans l'analyse, compte-tenu des données apportées sur le diagnostic moléculaire ;

- la qualité méthodologique des revues systématiques, appréciée à l'aide de la grille d'analyse AMSTAR-2, est jugée très faible (voir annexe 6). La plupart des revues ne décrit pas clairement leur protocole, ni la liste des études exclues ; le risque de biais des études individuelles n'est ni évalué, ni discuté, les biais de publication ne sont pas recherchés et l'hétérogénéité n'est pas investiguée. Cependant, ces revues ont été retenues faute de données de meilleure qualité.

La méthode d'élaboration de l'arbre décisionnel de l'ANPGM n'étant pas renseignée, sa qualité méthodologique n'est pas évaluable (43).

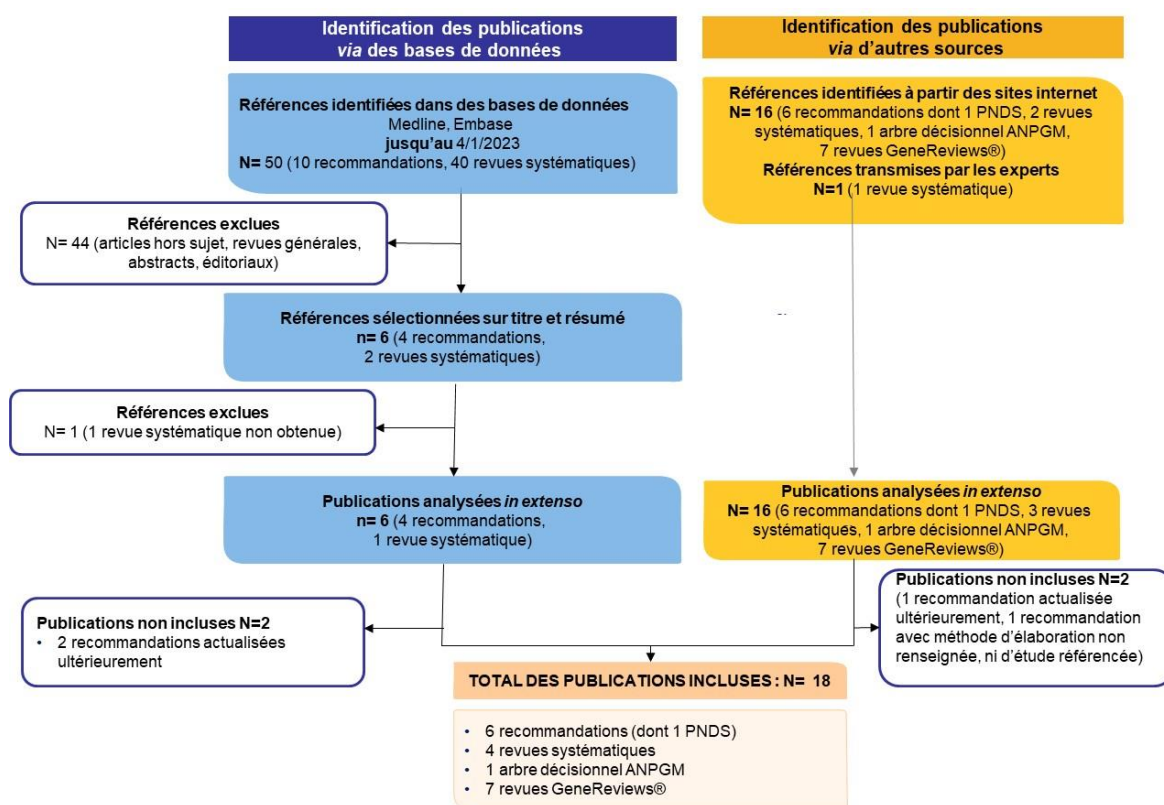


Figure 2. Ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 : sélection des documents – diagramme de flux

5.1.2. Syndrome CANVAS

Aucune recommandation, ni revue systématique, ni rapport d'évaluation technologique n'ont été identifiées à l'issue de la recherche systématique réalisée. Après une nouvelle recherche systématique, ont donc été inclus dans l'analyse (figure 3) :

- une revue générale de Cortese, issue de *GeneReviews*® (55) ;
- vingt et une études observationnelles répondant aux critères de sélection suivants :
 - ayant inclus au moins 50 patients ;
 - ayant évalué la fréquence de l'expansion pathogène chez des patients atteints de CANVAS clinique, d'ataxie inexpliquée, de neuropathie sensitive ou d'aréflexie vestibulaire inexpliquées ainsi que dans d'autres pathologies proches phénotypiquement du syndrome CANVAS ;
 - qui incluaient une étape de RP-PCR dans la méthode de détection de l'expansion pathogène ;
- une étude française, celle de Bogdan *et al.*, répondant aux mêmes critères sauf un (elle n'a pas précisé la méthode de détection) a été incluse car elle est la seule à avoir déterminé la prévalence de l'expansion anormale dans RFC1 en cas d'ataxie avant toute exclusion d'une autre cause (voir tableau 7).

Le risque de biais de ces études est élevé :

- la plupart (16/22) est rétrospective et inclut rarement un groupe contrôle (6/22) ; faute de test de référence, les performances diagnostiques ne sont pas mesurables ;
- les populations incluses sont variables : origine géographique, variabilité des critères cliniques de CANVAS, de la présentation clinique des patients atteints d'ataxie (âge de survenue, cas sporadique ou familial, exclusion des autres causes d'ataxie acquises ou génétiques, présence ou absence de neuropathie ou atteinte vestibulaire associée), données cliniques et/ou électrophysiologiques pour le diagnostic de neuropathie, atteinte vestibulaire non systématiquement recherchée (et quand elle l'était, les méthodes d'évaluation étaient variables) ;
- les stratégies diagnostiques pour la recherche de l'expansion pathogène sont variables et la réalisation des analyses en aveugle est rarement réalisée/renseignée (3/22).

A noter que les études sont principalement réalisées dans des services de neurologie ou de génétique de 3^{ème} recours.

Tableau 7. Recherche d'une expansion pantanucléotidique pathogène dans le gène RFC1 : études observationnelles retenues

1 ^{er} auteur, année, pays	Design	Profil clinique des patients inclus	Effectif	Modalités de détection de l'expansion pantanucléotidique dans RFC1
Dominik, 2023, Royaume-Uni (56)	Etude rétrospective monocentrique	Ataxie tardive Ataxie ou neuropathie ou CANVAS	893 540	Séquençage génome entier + ExpansionHunterDe Novo RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG, AGGGC, AAGGC, AGAGG +/- <i>southern-blot</i> +/- séquençage <i>long read</i>
Scriba, 2023, Australie (57)	Etude rétrospective monocentrique	Ataxie inexpliquée ou neuropathie inexpliquée ou CANVAS	242	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGAC, AAAGGG, AAGGG, ACAGG

1 ^{er} auteur, année, pays	Design	Profil clinique des patients inclus	Effectif	Modalités de détection de l'expansion pentanucléotidique dans RFC1
				+/- séquençage <i>long read</i> +/- séquençage NGS sur panel
Ando, 2022, Japon (58)	Etude rétrospective monocentrique	Ataxie cérébelleuse inexpliquée	840	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG, ACAGG
Barghigiani, 2022, Italie (59)	Etude rétrospective monocentrique	Ataxie tardive inexpliquée	62	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG Si suspicion d'expansion biallélique AAGGG, <i>Long Range</i> PCR et séquençage Sanger
Bogdan, 2022, France (60)	Etude prospective monocentrique	Ataxie tardive	205	NR
Ghorbani, 2022, Pays-Bas (61)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie tardive inexpliquée ou CANVAS	626	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG Si suspicion d'expansion biallélique AAGGG, <i>Long Range</i> PCR et séquençage Sanger pour déterminer la séquence Cartographie optique du génome pour déterminer la taille de l'expansion dans RFC1
Huin, 2022, France (62)	Etude rétrospective	Neuropathie sensitive inexpliquée	50	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAGGG. Si négative, RP-PCR ciblant AAAGG et AAAAG Si RP-PCR positive, <i>Southern-blot</i> des produits de <i>Long Range</i> PCR pour confirmer l'homozygotie de l'expansion.
Kytövuori, 2022, Finlande (63)	Etude rétrospective	Maladie de Parkinson	838	PCR extralongue et PCR standard puis RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG, AAAAG et ACAGG. Séquençage <i>long read</i> pour déterminer le nombre de répétitions
Curro, 2021, Royaume Uni – Italie (64)	Etude prospective multicentrique	Neuropathie sensitive / sensitivomotrice inexpliquée	225	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG. Si suspicion d'expansion biallélique AAGGG, <i>Southern-blot</i> pour confirmer l'expansion et déterminer le nombre de répétitions
Kontogeorgiou, 2021, Grèce (65)	Etude prospective monocentrique	Ataxie tardive inexpliquée	77	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG
Montaut, 2021, France (66)	Etude prospective multicentrique	Ataxie inexpliquée	163	PCR <i>Long Range</i> (pour amplifier le locus) puis RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG (présence, nature de la répétition) puis <i>Southern-blot</i> (nombre de répétitions)
Tagliapietra, 2021, Italie (67)	Etude rétrospective monocentrique	Neuropathie sensitive/ sensitivomotrice inexpliquée	234	PCR standard au locus puis RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG.

1 ^{er} auteur, année, pays	Design	Profil clinique des patients inclus	Effectif	Modalités de détection de l'expansion pentanucléotidique dans RFC1
				Si RP-PCR AAGGG positive, NGS sur panels pour exclure d'autres mutations de neuropathies
Traschütz, 2021, Europe - Turquie (68)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie inexpliquée ou CANVAS	181	PCR standard au locus puis RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG puis <i>Southern-blot</i>
Aboud Syriani, 2020, Amérique du Nord (69)	Etude prospective multicentrique	Ataxie inexpliquée	911	RP-PCR ciblant AAGGG puis si positive, PCR standard au locus pour voir si absence d'amplification (homozygote)
Cortese, 2020, internationale (70)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie tardive inexpliquée ou CANVAS	363	PCR standard au locus /RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG Si suspicion d'expansion anormale (pas d'amplification en PCR standard, RP-PCR ciblant AAAGG et AAAAG négative, et RP-PCR ciblant avec profil en dents de scie « saw-tooth »), <i>Southern-blot</i> pour confirmer l'expansion biallélique et déterminer le nombre de répétitions
Fan, 2020, Chine (71)	Etude rétrospective monocentrique	Ataxie tardive inexpliquée, atrophie multisystématisée, sujets sains	438	PCR standard au locus, RP-PCR, <i>Long Range</i> PCR et séquençage Sanger
Gisatulin, 2020, Allemagne (72)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie tardive inexpliquée ou CANVAS	457	Duplex PCR fluorescente et RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG ou AAAAG Long-range PCR et séquençage Sanger pour confirmer la séquence <i>Southern-blot</i> pour déterminer le nombre de répétitions
Sullivan, 2020, Royaume-Uni (73)	Etude rétrospective multicentrique	Atrophie multisystématisée	336	PCR standard au locus puis si négative RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG <i>Southern-blot</i> pour confirmer l'expansion et déterminer le nombre de répétitions
Wan, 2020, Chine (74)	Etude prospective monocentrique	Ataxie tardive inexpliquée ou atrophie multisystématisée	589	PCR <i>Long Range</i> puis RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG, AAGGG, AAGAG, AGAGG. Séquençage Sanger pour confirmer la présence des pentanucléotides répétés <i>Southern-blot</i> pour déterminer le nombre de répétitions Séquençage exome (recherche d'autres mutations causales)
Akcimen, 2019, Canada-Brésil (75)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie tardive inexpliquée	177	RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG puis, si suspicion, expansion biallélique, PCR <i>Long Range</i> et séquençage Sanger

1 ^{er} auteur, année, pays	Design	Profil clinique des patients inclus	Effectif	Modalités de détection de l'expansion pentanucléotidique dans RFC1
Cortese, 2019, Royaume Uni – Italie-Brésil (76)	Etude rétrospective multicentrique	Ataxie tardive inexpiquée ou CANVAS	410	Analyse de liaison non paramétrique et séquençage génome entier PCR au locus / RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG Si suspicion d'expansion anormale (pas d'amplification en PCR standard, RP-PCR ciblant AAAGG et AAAAG négative, et RP-PCR ciblant AAGGG avec profil en dents de scie « <i>saw-tooth</i> »), <i>Long Range</i> PCR et séquençage Sanger pour confirmer la séquence <i>Southern-blot</i> pour confirmer l'expansion biallélique et déterminer le nombre de répétitions
Rafehi, 2019, Australie (77)	Etude rétrospective multicentrique	CANVAS	35	Analyse de liaison et séquençage WES et WGS PCR au locus /RP-PCR

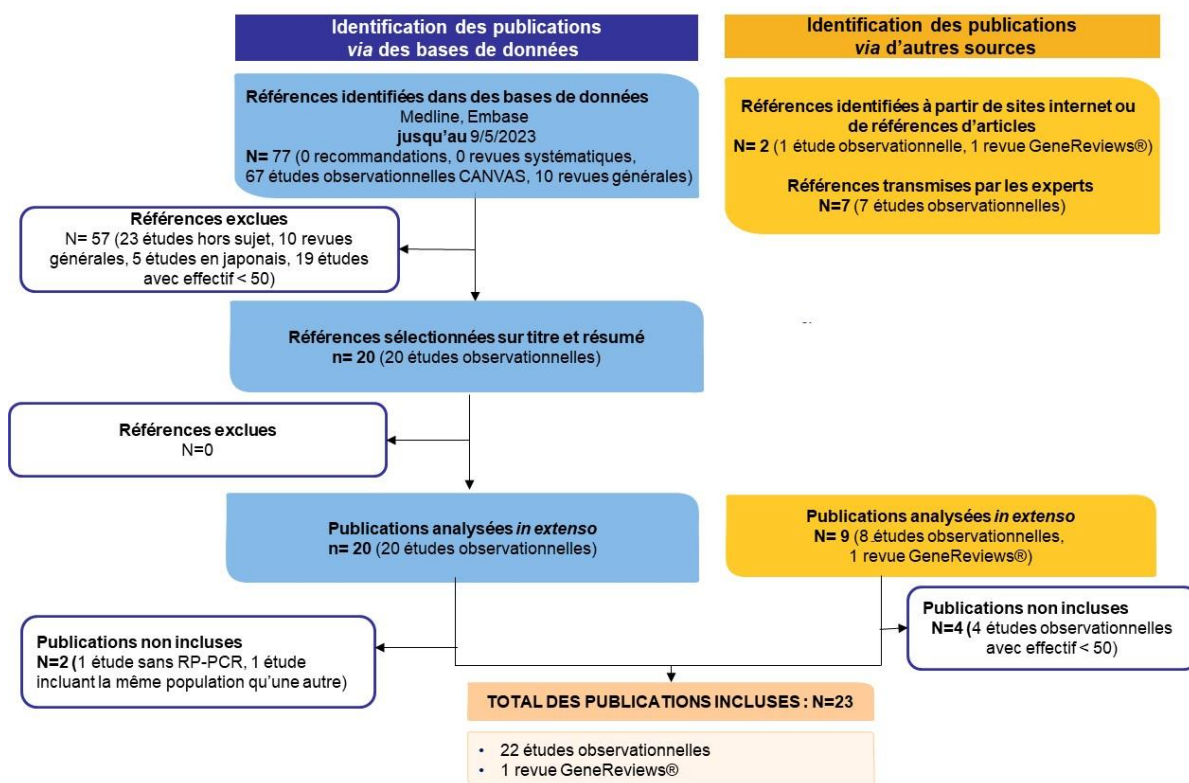


Figure 3. Syndrome CANVAS : sélection des documents – diagramme de flux

5.2. Données épidémiologiques, cliniques, génétiques et prise en charge

Ce chapitre s'appuie sur les six recommandations retenues (12, 38-42), un arbre décisionnel de l'ANPGM (43), deux revues systématiques (44, 45) et les huit revues générales issues de *GeneReviews*® (48-55).

Les ataxies sont la manifestation de pathologies caractérisées par des troubles de l'équilibre et de la coordination motrice volontaire qui peuvent notamment affecter la démarche, la posture, les gestes volontaires (dysmétrie, etc.), la parole (dysarthrie), les mouvements oculaires (nyctagmus, saccades hyper/hypométropiques, etc.), la capacité à avaler (dysphagie). Elles résultent le plus souvent d'une atteinte du cervelet (ataxie cérébelleuse) ; elles peuvent également être liées à une atteinte des voies proprioceptives (ataxie sensitive) ou du système vestibulaire (ataxie vestibulaire) (39).

Elles peuvent être transitoires (par exemple à la suite d'une infection virale), épisodiques (par exemple ataxies épisodiques) ou progressives chroniques (par exemple ataxie de Friedreich). Leur apparition peut être aiguë (par exemple en cas d'accident vasculaire cérébral) ou progressive (39).

Les ataxies peuvent être acquises ou héréditaires :

- acquises : d'apparition souvent aiguë ou subaiguë, elles peuvent être liées à un accident vasculaire cérébral, une carence en vitamine (B1, B12, E), d'autres causes traumatiques, tumorales, infectieuses, inflammatoires, toxiques, métaboliques, vasculaires (40) ; certaines maladies neurodégénératives non héréditaires peuvent entraîner une ataxie progressive comme par exemple l'atrophie multisystématisée (AMS) (39, 40) ;
- héréditaires : il peut s'agir d'ataxies :
 - à transmission autosomique dominante : dues à une expansion anormale de nucléotides comme les SCA ou la DRPLA ou à d'autres types de mutations (par exemple les ataxies épisodiques) (40, 41) ;
 - à transmission autosomique récessive : dues à une expansion anormale de nucléotides comme l'ataxie de Friedreich, ou le CANVAS, ou à d'autres types de mutations (par exemple l'ataxie-télangiectasie, l'ataxie avec apraxie oculo-motrice, l'ataxie par déficit en vitamine E (40, 41) ;
 - à transmission liée à l'X : dues à une expansion anormale de nucléotides comme le syndrome de tremblement - ataxie associé à l'X fragile (FXTAS) (40, 41) ;
 - dues à une atteinte mitochondriale (40).

Seules l'ataxie de Friedreich, les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le CANVAS seront abordées dans le cadre de ce 1^{er} volet ; le syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile (FXTAS) sera traité dans le 3^{ème} volet de cette évaluation. Les autres ataxies héréditaires n'entrent pas dans le périmètre de l'évaluation.

Les ataxies se traduisent par des troubles de l'équilibre et de la coordination motrice volontaire qui peuvent notamment affecter la démarche, la posture, les gestes volontaires, la parole, les mouvements oculaires. Elles peuvent résulter d'une atteinte du

cervelet, des voies proprioceptives ou du système vestibulaire, être acquises (AVC, carence en vitamine, traumatisme, etc.) ou héréditaires.

Parmi les ataxies héréditaires, plusieurs sont dues à une mutation par expansion anormale de nucléotides et transmises selon un mode autosomique dominant (ataxies spinocérébelleuses), récessif (ataxie de Friedreich, CANVAS) ou lié à l’X (FXTAS).

5.2.1. Épidémiologie et présentation clinique

5.2.1.1. L’ataxie de Friedreich

L’ataxie de Friedreich est l’ataxie cérébelleuse héréditaire la plus fréquente dans les populations caucasiennes (12, 38). Sa prévalence est de 1/30 000 en Europe (12, 38) ; le portage sain (hétérozygote) de l’anomalie génétique est de 1/85 chez les personnes d’origine caucasienne (12, 38).

Elle touche l’adulte et l’enfant (12). Dans 85 % des cas, les premières manifestations apparaissent avant l’âge de 25 ans (12, 48), au cours de l’enfance ou de l’adolescence (l’âge de début moyen est de 10 à 15 ans) (12, 38, 48), mais un début plus tardif est possible (12, 38) (*Late Onset Friedreich Ataxia* (LOFA) [âge d’apparition > 25 ans] et *Very Late Onset Friedreich Ataxia* (VLOFA) [âge d’apparition > 40 ans]) qui surviennent dans 15 % des cas (12) ; l’âge d’apparition des symptômes peut ainsi varier de deux ans à plus de 40 ans (38) ; de très rares cas de Friedreich a début très tardif ont été rapportés, jusque 80 ans (48).

Elle se caractérise par une ataxie mixte, cérébelleuse et sensitive proprioceptive progressive, lentement évolutive, une spasticité fréquente (mais non systématique) avec ou sans déficit moteur (12). A ces signes neurologiques peuvent s’associer notamment :

- des déformations ostéo-articulaires fréquentes, responsables de douleurs : scoliose, déformation des pieds (12, 38, 48) ;
- une cardiomyopathie (12, 38, 48), modérée chez la majorité des patients (12) ;
- des troubles vésico-sphinctériens (12, 48) ;
- un diabète (12, 38, 48) ;
- des atteintes neurosensitives visuelles et auditives (12, 38, 48) ;
- un syndrome d’apnée obstructive du sommeil (12).

Les principaux diagnostics différentiels de l’ataxie de Friedreich incluent :

- l’ataxie par déficit en vitamine E (12, 48) ;
- d’autres ataxies génétiques rares à transmission autosomique récessive dont les ataxies avec apraxie oculo-motrice de type 1 ou 2 ou le CANVAS (12, 48) ;
- des neuropathies périphériques à transmission autosomique récessive : maladie de Charcot-Marie-Tooth, syndrome d’ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1 (SCAN1) (48) ;
- d’autres ataxies non héréditaires, comme l’atrophie multisystématisée (48).

L’ataxie de Friedreich est l’ataxie cérébelleuse héréditaire la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Elle touche l’adulte et l’enfant mais dans 85 % des cas, les premières manifestations apparaissent au cours de l’enfance ou de

l'adolescence. Elle se caractérise par une ataxie mixte, cérébelleuse et sensitive proprioceptive progressive, lentement évolutive, une spasticité, pouvant être associés notamment à des déformations ostéo-articulaires (scoliose), une cardiomyopathie, un diabète, des atteintes neurosensitives visuelles et auditives.

5.2.1.2. Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

Les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de maladies caractérisées par une ataxie cérébelleuse progressive de la démarche, de la posture et des extrémités, une dysarthrie et/ou des troubles oculomoteurs (43). D'autres symptômes sont associés de façon variable : troubles cognitifs, comportementaux, syndromes parkinsoniens, mouvements anormaux, atteinte du système nerveux périphérique, atteinte rétinienne...

Ces ataxies touchent aussi bien l'homme que la femme. L'âge de début se situe généralement entre 30 et 50 ans, mais des formes précoces dès l'enfance (par exemple liées à une expansion massive de CAG dans les SCA2 et SCA7) ainsi que des formes tardives, survenant après 60 ans, peuvent se rencontrer (40, 43).

La prévalence des différents types de SCA varie selon l'origine géographique des patients (43, 78). Les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 (causées par une expansion CAG) sont les plus fréquentes (40, 43). Deux revues systématiques avec méta-analyse ont montré que la prévalence des ataxies autosomiques dominantes variait selon l'âge et l'origine géographique des patients (44, 45) : la prévalence des ataxies autosomiques dominantes (tous âges confondus) (neuf études) variait de 0,0 à 5,6/100 000. La SCA3 (maladie de Machado-Joseph) était l'ataxie dominante la plus fréquente (7/9 études, notamment au Brésil), suivie par la SCA2 (Cantabrie en Espagne, Padoue en Italie, Sud de la Norvège et Singapour) et la SCA6 (Pays-Bas et Japon) (45) ; chez l'enfant, en Europe (une étude réalisée en Norvège), la prévalence des SCA dominantes était faible, estimée à 0,45/100 000 (IC95 % NR) (44).

Le chevauchement phénotypique entre les différentes SCA est considérable, et il existe une variation phénotypique au sein de chaque type de SCA et même au sein de chaque famille (40, 78).

Le diagnostic présomptif repose sur :

- la présence d'un syndrome cérébelleux progressif associé de manière variable à d'autres signes neurologiques (par exemple démence et mouvements anormaux dans SCA17) ou extra-neurologiques (par exemple dégénérescence maculaire par dystrophie rétinienne à cônes dans SCA7) (voir annexe 8) ;
- une transmission autosomique dominante ;
- une atrophie cérébelleuse et du tronc cérébral à l'imagerie cérébrale (41, 43).

Concernant le diagnostic différentiel, d'après les six revues générales issues de *GeneReviews*® (49-54), il est difficile de différencier sur le seul plan clinique les SCA1, 2, 3, 6, 7, 17. Les autres causes héréditaires ou acquises doivent être évoquées ainsi que d'autres maladies spécifiques (voir annexe 8).

Les SCA constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de maladies caractérisées par une ataxie cérébelleuse progressive. Leur prévalence varie

selon l'âge et l'origine géographique des patients. Les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 sont les plus fréquentes.

Ces ataxies touchent aussi bien l'homme que la femme. L'âge de début se situe généralement entre 30 et 50 ans, mais des formes plus précoces (dès l'enfance) ou plus tardives peuvent survenir.

Le chevauchement phénotypique entre les différentes SCA est considérable, et il existe une variation phénotypique au sein de chaque type de SCA et même au sein de chaque famille.

5.2.1.3. Le syndrome CANVAS

Le syndrome CANVAS, ou *cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome*, est une maladie multisystémique qui associe classiquement une ataxie cérébelleuse, une neuropathie sensitive et une aréflexie vestibulaire bilatérale (55). Ce syndrome a été décrit en 2011 (79, 80). En 2016, avant l'identification de la mutation, des critères cliniques ont été formalisés par Szmulewicz *et al.* différenciant le CANVAS possible, probable ou certain (81) (voir annexe 9).

Le CANVAS apparaît généralement après 35 ans, et son évolution est lente. Il se manifeste initialement par des troubles de l'équilibre, aggravés par la perte du contrôle oculaire, en lien avec la neuropathie sensitive. Les signes cérébelleux puis vestibulaires apparaissent plus tardivement (55).

Des cas sporadiques et familiaux ont été décrits, compatibles avec une transmission autosomique récessive (55).

On ne dispose pas de données de prévalence du syndrome CANVAS en population générale. Le pourcentage de porteurs de l'expansion AAGGG(n) à l'état hétérozygote en population générale varie de 0,7 à 4 % selon les études (55, 74-77).

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome CANVAS incluent (55) :

- les autres causes d'ataxie héréditaire (dont SCA3, l'ataxie de Friedreich) ou non héréditaires (notamment l'atrophie multisystématisée dans sa forme cérébelleuse [AMS-C]) ;
- les autres causes de neuropathies sensibles ou sensitivomotrices héréditaires (dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou acquises (comme en cas de syndrome paranéoplasique, d'auto-immunité, de troubles métaboliques ou toxiques) ;
- les atteintes mitochondriales (dont celles liées à des mutations du gène POLG1).

Le syndrome CANVAS est une maladie multisystémique qui associe classiquement une ataxie cérébelleuse, une neuropathie sensitive et une aréflexie vestibulaire bilatérale. Il apparaît généralement après 35 ans, se manifestant initialement par des troubles de l'équilibre en lien avec la neuropathie sensitive ; les signes cérébelleux puis vestibulaires apparaissent plus tardivement.

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome CANVAS incluent l'atrophie multisystématisée dans sa forme cérébelleuse, les autres causes d'ataxie héréditaire (dont SCA3, l'ataxie de Friedreich), les autres causes de neuropathies sensibles ou sensitivomotrices (héréditaires ou acquises) et les atteintes mitochondriales.

5.2.2. Prise en charge

Il n'y a pas à ce jour de traitement permettant de guérir ou de ralentir de manière significative l'évolution des SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 ou du CANVAS. Néanmoins, la prise en charge globale, précoce et pluridisciplinaire de ces pathologies permet de préserver au maximum l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient, de contrôler les symptômes, de prévenir et traiter certaines complications et d'améliorer la qualité de vie des patients (12, 40, 48-55). Concernant l'ataxie de Friedreich, le SKYCLARYS (omaveloxolone) a obtenu en novembre 2023 une autorisation d'accès précoce pendant 12 mois chez les adultes ou adolescents de 16 ans ou plus ; ce médicament a montré son efficacité par rapport au placebo avec à 48 semaines une différence vs placebo de - 2,4 points sur le score mFARS¹¹ (82, 83).

La prise en charge inclut :

- une surveillance et une prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel (accord d'experts) qui reposent sur :
 - la rééducation, notamment kinésithérapie, orthophonie, aides à la déambulation, ergothérapie (12, 48-55), rééducation vestibulaire (55) ;
 - les traitements médicamenteux des symptômes de l'ataxie et des autres symptômes neurologiques (spasticité, etc.) (12, 40, 51-54) et de la douleur (12, 39, 49, 51, 53, 55) ;
 - une activité physique adaptée (50-52, 55) ;
 - une prise en charge nutritionnelle (51-53, 55) ;
- le repérage et le traitement des complications extra-neurologiques : par exemple complications cardiaques, ostéo-articulaires, diabète dans l'ataxie de Friedreich (12, 38, 39), troubles du sommeil dans l'ataxie de Friedreich ou la SCA4 (12, 52), rétinopathie dans la SCA7 (53), toux et fonctions autonomes dans le CANVAS (55), etc. ;
- un soutien psychologique (49, 51, 53) ;
- un conseil génétique pour le patient et sa famille (39, 40, 48-55) ;
- un accompagnement médico-social (12, 39, 49-53, 55) : par exemple reconnaissance de la maladie comme affection de longue durée, soutien à la scolarité / l'emploi / l'insertion professionnelle, aides financières pour la prise en charge des soins/des déplacements, l'aménagement de l'habitat, allocations / pensions, aides à la vie quotidienne, accompagnement pour le maintien à domicile ou l'hébergement en institution, soutien et accompagnement des aidants proches (12) ;
- un accompagnement par les associations de patients (12).

Pour rappel, cette prise en charge et l'existence de traitements permettant de contrôler certains symptômes, nécessitent que le diagnostic soit précisément posé et le plus rapidement possible.

Actuellement, aucun traitement permettant de guérir de ces maladies n'est disponible. Néanmoins, les traitements symptomatiques pharmacologiques, rééducatifs, le soutien psychologique et des associations de patients et la mise en place d'un

¹¹ Score visant à évaluer la capacité des patients à parler/avalier [fonction bulbaire], évaluant la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs et la station debout sur une échelle de 93 points.

cadre médicosocial approprié visent à préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient et sa qualité de vie.

5.2.3. Anomalies génétiques

5.2.3.1. L'ataxie de Friedreich

C'est une maladie à transmission autosomique récessive (12, 41, 48).

Elle est causée :

- dans 96 % des cas par l'expansion homozygote de trinuécléotides GAA dans le 1^{er} intron du gène FXN codant pour la frataxine sur le chromosome 9 (12, 41, 48) (voir Tableau 8 au chapitre 5.3.1.1). L'expansion GAA peut être interrompue par d'autres nucléotides ; la présence de ces interruptions serait associée avec des formes LOFA ou vLOFA (48). Le déficit en fraxatine entraîne un dysfonctionnement énergétique mitochondrial et une accumulation intramitochondriale de fer (12) ;
- dans 4 % des cas par une mutation de type expansion pathologique sur un allèle, et une mutation ponctuelle ou une délétion sur l'autre allèle (hétérozygotes composite) (12, 41) ou des mutations non-sens, faux-sens, décalage de cadre, anomalies d'épissage (48).

La pénétrance est complète chez les personnes homozygotes avec deux allèles mutés ≥ 66 répétitions, ou les hétérozygotes composites avec un allèle muté ≥ 66 répétitions et une autre mutation sur le gène FXN. Néanmoins, même dans ces cas, l'âge d'apparition des symptômes est variable, y compris au sein d'une même famille (48).

Il n'est généralement pas observé de phénomène d'anticipation car la maladie n'est généralement pas présente dans plus d'une génération (48).

Il n'est pas évoqué de mosaïcisme somatique dans les publications analysées.

L'ataxie de Friedreich est une maladie à transmission autosomique récessive, causée dans 96 % des cas par l'expansion homozygote de trinuécléotides GAA dans le 1^{er} intron du gène FXN, et dans 4 % des cas par d'autres types de mutation. La pénétrance est complète chez les personnes homozygotes avec deux allèles mutés ≥ 66 répétitions ou les hétérozygotes composites. Il n'est généralement pas observé de phénomène d'anticipation, ni de mosaïcisme somatique.

5.2.3.2. Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

Les SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 sont des maladies à transmission autosomique dominante, causées par une expansion de trinuécléotides CAG dans la région codante, pouvant être interrompues par d'autres nucléotides (voir tableau 9 au chapitre 5.3.1.2) (49-54). Les interruptions sont particulièrement fréquentes dans l'expansion CAG associée à SCA1 (49). Les expansions CAG à l'origine des SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 conduisent à la production de protéines avec une chaîne anormalement longue de glutamines, toxiques pour les neurones (51).

La pénétrance est variable selon les maladies : > 95 % ou proche de 100 % pour SCA1, 3 et 6 ; incomplète pour SCA2, SCA7 et SCA17 en fonction de l'âge et du nombre de répétitions (tableau 9 au chapitre 5.3.1.2).

Une instabilité méiotique, à l'origine du phénomène d'anticipation, a été observée mais de manière variable selon les SCA : elle est particulièrement importante pour SCA7 (43, 53), plus rare dans les autres SCA (43, 49-54). La présence d'interruptions dans les répétitions CAG (comme par exemple dans SCA1, SCA2, SCA3 ou SCA17) semble associée à moins d'instabilité lors de la transmission (42). L'anticipation est généralement (mais non exclusivement) le fait des allèles transmis par le père (49-51, 53).

Un certain degré de mosaïcisme attribuable à l'instabilité mitotique a été décrit pour SCA1 (49), SCA3 (51) et SCA7 (53) : dans le sang et le sperme pour SCA1 (49), le cervelet pour SCA3 (51). Pour SCA1, la présence d'interruptions CAT dans l'expansion CAG aurait un effet stabilisateur dans les tissus somatiques (49).

Les SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 sont des maladies à transmission autosomique dominante, causées par une expansion de trinuécléotides CAG dans la région codante, pouvant être interrompues par d'autres nucléotides. La pénétrance est variable selon les maladies. L'instabilité méiotique, à l'origine du phénomène d'anticipation, est particulièrement importante pour SCA7, plus rare dans les autres SCA. Un certain degré de mosaïcisme attribuable à l'instabilité mitotique a été décrit pour SCA1, SCA3 et SCA7.

5.2.3.3. Le syndrome CANVAS

L'anomalie génétique a été découverte en 2019 (76, 77). Le syndrome CANVAS est une maladie à transmission autosomique récessive, causée par une expansion pentanucléotidique pathogène biallélique AAGGG(n) dans l'intron 2 du gène RFC1 ; ce gène est impliqué dans la réplication et la réparation de l'ADN (55). Le nombre de répétitions dans l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) est généralement ≥ 250 (voir chapitre 5.3.1.3).

Néanmoins :

- une pseudo-dominance (apparition d'un trouble autosomique récessif dans deux générations d'une famille sans consanguinité) peut être observée en raison de la fréquence élevée des porteurs hétérozygotes des expansions pathogènes AAGGG (55) ;
- le locus où réside l'expansion est très polymorphe : plusieurs expansions pentanucléotidiques non pathogènes ont été observées : AAAAG₁₁ majoritairement, AAAAG₁₂₋₂₀₀ ou AAAGG (55) ;
- d'autres motifs d'expansions pentanucléotides pathogènes au niveau de RFC1, en lien avec le syndrome CANVAS, ont été identifiés : expansion ACAGG(n) (~1000 répétitions) en Asie, expansions AAAGGexpAAGGGexp chez des patients d'ascendance Māori de Nouvelle-Zélande et des îles Cook (55, 57), autres motifs rares récemment décrits, comme par exemple AAGGC (56, 57) ;
- des hétérozygoties composites en RFC1 ont été décrites chez des patients présentant un profil clinique compatible avec un CANVAS : expansion AAGGG sur un allèle et variation ponctuelle (84-86) ou autre expansion pentanucléotique sur l'autre allèle (56, 57) ;

- la présence possible d'interruptions ou d'insertions de différents pentanucléotides à l'intérieur d'une séquence répétée (55).

On ne dispose pas à ce jour de données concernant l'instabilité somatique ou méiotique de la mutation (55).

Le syndrome CANVAS est causé par une expansion pentanucléotidique pathogène biallélique AAGGG(n) dans l'intron 2 du gène RFC1, dont la transmission est autosomique récessive. D'autres motifs d'expansions pentanucléotides pathogènes dans RFC1 ont été identifiés ainsi que des hétérozygoties composites (expansion AAGGG sur un allèle, variation ponctuelle ou autre expansion pentanucléotidique sur l'autre allèle).

5.3. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies héréditaires

5.3.1. Quelle est la relation entre le génotype et le phénotype ?

5.3.1.1. L'ataxie de Friedreich

Parmi les publications retenues pour l'évaluation, trois recommandations (dont le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12), la RBP internationale sur l'ataxie de Friedreich (38), une RBP de l'EFNS déjà ancienne (41) et la revue générale de Bidichandani issue de *GeneReviews*® (48) ont abordé cette question. Seule la RBP sur l'ataxie de Friedreich est gradée.

Relation entre le génotype et le diagnostic de l'ataxie de Friedreich

Les quatre publications s'accordent sur le fait que la présence d'une expansion pathogène GAA homozygote au niveau du gène FXN permet de confirmer le diagnostic de la maladie (non gradé) (12, 38, 41, 48).

Néanmoins, les trois publications ayant précisé la taille des allèles mutés pathogènes (12, 41, 48) divergent sur sa définition : nombre de répétitions GAA de 70 à 1700 selon le PNDS (12), de 90 à 1300 selon l'EFNS (41) et 66 à 1300 selon la revue générale de Bidichandani (48). La majorité des allèles mutés pathogènes contiendraient entre 600 et 1 200 répétitions GAA (48).

Seule la revue générale de Bidichandani (48) a précisé la taille des autres types d'allèles (normaux, intermédiaires) :

- allèles normaux stables : 5-33 répétitions GAA ; plus de 80-85 % des allèles contiennent moins de douze répétitions ;
- allèles « normaux mutables (prémuation) » : 34-65 répétitions GAA ; ils représentent probablement moins de 1 % des allèles du FXN (la signification de ces allèles n'est pas précisée dans la revue).

Le nombre seuil de répétitions différenciant allèles à pénétrance incomplète et complète n'a pas été clairement défini dans l'ataxie de Friedreich. Il est possible qu'une pénétrance incomplète soit associée à des allèles « limites » de 44-66 répétitions GAA et à des allèles mutés de

66 à 100 répétitions GAA. Les personnes présentant un allèle « limite » et un allèle pathogène peuvent développer une LOFA/VLOFA (48).

Deux publications ont abordé la question des hétérozygotes composites (avec une expansion GAA pathogène sur un allèle et une mutation ponctuelle / délétion sur l'autre) (38, 48) : selon la revue générale de Bidichandani, les personnes atteintes ont généralement moins de cardiomyopathie et parfois plus de diabète que les personnes présentant une expansion GAA pathogène homozygote (48). D'après la recommandation internationale la plus récente, si une personne hétérozygote composite présente un phénotype similaire à celui des personnes avec une expansion homozygote, elle doit être prise en charge comme une ataxie de Friedreich, incluant une surveillance cardiologique et métabolique (accord d'experts) (38).

Tableau 8. Anomalie génétique - ataxie de Friedreich

Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Nb de nucléotides GAA répétés		
			Allèle normal stable	Allèle intermédiaire	Allèle muté à pénétrance complète
FXN	9q21.11	GAA (96 % des cas)	< 33 (48)	34-65 (48)	66 à 1 300 (48)
					70 à 1 700 (12)
					90 à 1 300 (41)

Parmi les publications retenues quatre ont abordé cette question (un PNDS, deux RBP, une revue générale issue de *GeneReviews*®) et s'accordent sur le fait que la présence d'une expansion pathogène homozygote au niveau du gène FXN permet de confirmer le diagnostic de la maladie. Néanmoins, les publications divergent sur la définition d'un allèle muté pathogène (nombre de répétitions GAA $\geq$ 66, 70 ou 90).

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

Les quatre publications s'accordent sur l'existence d'une relation inverse entre le nombre de répétitions GAA (notamment sur la plus petite des expansions (48)) et l'âge d'apparition des symptômes (12, 38, 41, 48). Néanmoins, Corben *et al.* précisent que l'âge d'apparition de la maladie ne peut pas être prédit avec certitude (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible) (12, 38, 48). La présence d'interruptions dans l'expansion GAA serait associée avec des formes LOFA ou vLOFA (48). Dans les formes de début tardif (LOFA et VLOFA), les signes d'ataxie cérébelleuse prédominent mais le tableau neurologique est globalement moins sévère et des signes peuvent être absents (préservation des réflexes ostéotendineux, absence de dysarthrie, de faiblesse ou de neuropathie, absence de scoliose), fréquence de cardiopathie plus faible que pour les AF classiques, diabète non insulino-dépendant (12).

Le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12) et la revue générale de Bidichandani (48) ont également mentionné une relation entre le nombre de répétitions GAA et la sévérité des symptômes : plus le nombre de répétitions GAA est élevé, plus l'atteinte cardiaque et neurologique (12, 48) ou la scoliose (48) est fréquente/sévère. Des facteurs autres que le nombre de répétitions (génétiques, épigénétiques et environnementaux) joueraient un rôle dans la gravité de la maladie, en particulier les interruptions (48).

Parmi les publications retenues, quatre ont abordé cette question (le PNDS, deux RBP, une revue générale issue de *GeneReviews*®).

Selon ces quatre publications, il existe une relation inverse entre le nombre de répétitions GAA et l'âge d'apparition des symptômes. Deux d'entre elles (le PNDS, une revue générale de *GeneReviews*®) précisent qu'il existe également une relation entre le nombre de répétitions GAA et la sévérité des symptômes. Néanmoins, selon ces deux publications, ni l'âge d'apparition des symptômes, ni la sévérité de la maladie ne peuvent être prédits avec précision par le nombre de répétitions GAA car d'autres facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués, en particulier la présence d'interruptions.

Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Deux publications ont précisé la relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie : le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12) et la revue générale de Bidichandani (48).

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique récessive, le risque pour les apparentés d'une personne atteinte par la mutation homozygote (cas index) sont les suivants :

- parents du cas index : ils sont en général hétérozygotes et asymptomatiques. Ils peuvent être porteurs d'un allèle avec un nombre de répétitions GAA dans l'intervalle pathogène, d'un autre variant pathogène du FXN ; l'expansion des allèles de prémutation comme moyen de transmission de l'ataxie de Friedreich est très inhabituelle (48). Pour des parents ayant eu un enfant atteint, le risque d'avoir un nouvel enfant atteint est de 25 % à chaque grossesse (12) ;
- frères et sœurs du cas index : si les deux parents sont porteurs d'un allèle muté à pénétrance complète, ou si l'un des parents est porteur d'un allèle muté à pénétrance complète et l'autre parent d'un autre variant pathogène du FXN, au moment de la conception, chaque frère ou sœur a 25 % de risques d'être atteint, 50 % d'être porteur asymptomatique et 25 % de ne pas être atteint et de ne pas être porteur (48) ;
- enfants du cas index : tous les descendants héritent d'un allèle pathogène du parent atteint. Le risque d'être atteint pour les descendants dépend des allèles portés par l'autre parent : il est de 50 % si l'autre parent est porteur d'un allèle à pénétrance complète (48).

Parmi les publications retenues, deux ont abordé cette question (le PNDS, la revue générale de *GeneReviews*®) et s'accordent sur le fait que s'agissant d'une maladie à transmission autosomique récessive :

- les parents du cas index ont un risque de 25 % d'avoir un nouvel enfant atteint à chaque grossesse ;
- chaque frère ou sœur du cas index a 25 % de risques d'être atteint, 50 % d'être porteur asymptomatique et 25 % de ne pas être atteint et de ne pas être porteur ;
- tous les descendants du cas index héritent d'un allèle pathogène du parent atteint ; le risque d'être atteint dépend des allèles portés par l'autre parent.

5.3.1.2. Les ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

Parmi les publications retenues pour l'évaluation, dix ont abordé la question de la relation entre le génotype et le phénotype et ses conséquences pour l'interprétation : le consensus professionnel de l'EMQN (42), l'arbre décisionnel de l'ANPGM (43), les revues générales de *GeneReviews*® (49-54) et deux revues systématiques concernant SCA3 (46) et SCA17 (47). Aucune recommandation n'est gradée.

Relation entre le génotype et le diagnostic de la maladie

Les huit publications ayant abordé ce point (un consensus professionnel, une revue systématique sur SCA17 et six revues générales de *GeneReviews*®) s'accordent sur le fait que la présence d'une expansion CAG pathogène sur au moins un des deux allèles au niveau des gènes responsables de la maladie permet de confirmer le diagnostic de SCA1, 2, 3, 6, 7 et 17 (42, 47, 49-54).

Néanmoins, les intervalles de taille associés aux différents types d'allèles diffèrent entre le consensus professionnel de l'EMQN (42), la revue systématique de Rossi *et al.* (SCA17) (47) et les revues générales de *GeneReviews*® (49-54) (voir tableau 9).

L'EMNQ souligne l'importance de ne pas méconnaître lors du diagnostic moléculaire les interruptions de l'expansion CAG par d'autres trinuéclotides CAT, CAA et/ou AAG comme c'est le cas pour ATXN1, ATXN2, ATXN3 et TBP (mais pas pour CACNA1A, ni ATXN7). En effet, ces interruptions peuvent avoir une incidence sur le caractère pathogène de la répétition. Par convention, ces nucléotides qui interrompent la séquence CAG sont pris en compte lors de la détermination du nombre total de répétitions (42).

Parmi les publications retenues, huit ont abordé ce point (un consensus professionnel, une revue systématique sur SCA17 et six revues générales issues de *GeneReviews*®). D'après ces sept publications, la présence d'une expansion CAG pathogène sur au moins un des deux allèles au niveau des gènes responsables de la maladie permet de confirmer le diagnostic de SCA1, 2, 3, 6, 7 et 17. Néanmoins, ces publications divergent sur la définition des intervalles de taille associés aux différents types d'allèles (normal, intermédiaire, muté à pénétrance incomplète, muté à pénétrance complète).

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

Neuf publications (dont l'arbre décisionnel de l'ANPGM (43), les six revues générales issues de *GeneReviews*® (49-54) et deux revues systématiques avec méta-analyse sur SCA3 (46) ou SCA17 (47) ont précisé la relation entre le génotype des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 d'une part, et l'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité, d'autre part.

L'ANPGM (43) et les six revues générales de *GeneReviews*® (49-54) ont mentionné une relation inverse entre le nombre de répétitions CAG des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et l'âge d'apparition des symptômes. La revue de Rossi *et al.* sur SCA17 a confirmé la relation inverse entre le nombre de répétitions CAG/CAA dans l'allèle étendu et l'âge de début de la maladie ($r = -0,45$, $p < 0,001$) (47).

Les six revues générales de *GeneReviews*® ont également mentionné une relation directe entre le nombre de répétitions CAG des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et les symptômes, leur gravité et leur progression. Les expansions CAG les plus importantes sont observées chez des personnes atteintes de SCA à début infantile ou juvénile, qui connaissent généralement une progression plus rapide de la maladie et sont le plus souvent descendants d'hommes atteints (49-54). En revanche, la revue systématique sur SCA17 de Rossi *et al.* n'a pas retrouvé d'association entre le nombre de répétitions CAG/CAA et les symptômes (47).

Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de déterminer à lui seul avec précision l'âge d'apparition de la maladie, ni sa sévérité car d'autres facteurs génétiques et environnementaux y contribuent (49-54).

Ainsi, une revue systématique avec méta-analyse (46) (onze études, 2099 patients inclus) a retrouvé une association entre d'une part, l'âge d'apparition des symptômes de SCA3/MJD (apparition d'une démarche ataxique ou autre premier symptôme), et d'autre part, le nombre de répétitions CAG dans l'allèle étendue au niveau de ATXN3, l'origine géographique des patients, des facteurs familiaux et le nombre de répétitions CAG dans l'allèle non étendu au niveau de ATXN2 (voir méthode d'élaboration et synthèse en annexe 6).

Seules les revues générales de *GeneReviews*® ont abordé la question de l'homozygotie pour l'expansion pathogène CAG. Celle-ci ne semble pas associée avec un âge d'apparition plus précoce ou une maladie plus sévère pour SCA1, SCA2, SCA3 (49-51); la maladie serait plus précoce et plus sévère pour SCA6 (52) ; elle serait plus sévère mais pas plus précoce pour SCA17 (54) ; ce point n'est pas évoqué pour SCA7 dans la revue générale de La Spada (53).

Parmi les publications retenues, neuf (dont l'arbre décisionnel de l'ANPGM, les six revues générales issues de *GeneReviews*® et deux revues systématiques avec méta-analyse sur SCA3 et SCA17) ont abordé cette question.

Selon l'ensemble de ces publications, il existe une relation inverse entre le nombre de répétitions CAG des SCA 1, 2, 3, 6, 7 et 17 et l'âge d'apparition des symptômes. Les résultats sont discordants en ce qui concerne la relation entre le nombre de répétitions CAG et les symptômes. Néanmoins, selon ces revues générales et une revue systématique, ni l'âge d'apparition des symptômes, ni la sévérité de la maladie ne peuvent être prédits avec précision par le nombre de répétitions CAG car d'autres facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués.

Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Seules les six revues générales issues de *GeneReviews*® (49-54) ont précisé la relation entre le génotype des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le risque de transmettre la maladie. Il n'a pas été identifié de recommandations sur ce point.

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, le risque pour les apparentés d'une personne atteinte par la mutation hétérozygote (cas index) sont les suivants :

- parents du cas index :
 - ils sont pour la plupart atteints eux-mêmes ;
 - néanmoins, s'ils ne semblent pas atteints eux-mêmes, l'un ou l'autre était peut-être porteur d'un allèle intermédiaire ou muté à pénétrance incomplète qui s'est étendu lors de la transmission à la descendance ;

- frères et sœurs du cas index : le risque des frères et sœurs dépend du statut génétique des parents :
 - si un parent présente une expansion CAG pathogène sur un allèle, le risque pour chaque frère ou sœur d'hériter de cette mutation est de 50 % ;
 - si un parent possède un allèle intermédiaire, il est peu probable qu'il présente des manifestations de SCA, mais l'allèle peut s'étendre lors de la transmission à la descendance ;
- enfants du cas index :
 - chaque enfant a 50 % de risque d'hériter d'une mutation pathogène par expansion trinuécléotidique CAG ;
 - néanmoins, la répétition CAG peut s'étendre lors de la transmission du parent à la descendance (anticipation) ;
- autres membres de la famille : le risque pour les autres membres de la famille dépend du statut génétique des parents du cas index : si un parent présente une mutation pathogène par expansion trinuécléotidique CAG, les membres de sa famille sont à risque.

Parmi les publications retenues, six revues générales de *GeneReviews*® ont abordé cette question. D'après celles-ci, 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. Compte tenu du risque d'expansion de la mutation lors de la méiose, des parents porteurs d'un allèle intermédiaire et donc asymptomatiques peuvent transmettre la maladie à leur descendance.

Tableau 9. Anomalies génétiques - SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

Mala- die	Gène	Position (OMIM)	Type d'expansion	Nombre de nucléotides répétés*			
				Allèle normal stable	Allèle intermédiaire	Allèle muté à péné- trance incomplète	Allèle muté à pénétrance complète
SCA1	ATXN1	6p22.3	CAG +/- interrup- tions CAT (42, 49)	6-35 36-44 avec interrup- tions CAT (49)	36-38 sans interrup- tion CAT (49)	-	39-44 sans interruption CAT (42, 49)
				6-38 39-44 avec interrup- tions CAT (42)			39-44 sans interruption 45-91 (avec interruptions CAT) (42)
SCA2	ATXN2	12q24.12	CAG (50)	≤ 31 (50)	-	33-34 (50)	37-39 jusqu'à > 200 (50)
			CAG +/- interrup- tions CAA (42)	14-31 (42)	32-34 (42)	-	35-500 (42)
SCA3	ATXN3	14q32.12	CAG (51)	12-44 (42, 51)	45-59 (42, 51)	-	60-87 (42, 51)
			CAG +/- interrup- tions CAA AAG (42)				
SCA6	CACNA1A	19p13.13	CAG (42, 52)	≤ 18 (42, 52)	19 (52)	19 (42)	20-33 (42, 52)
SCA7	ATXN7	3p14.1	CAG (42, 53)	7-27 (53)	28-33 (42, 53)	34-36 (53)	37-460 (53)
				4-19 (42)		34-35 (42)	36-460 (42)
SCA17	TBP	6q27	CAG +/- interrup- tions CAA (42, 54)	25-40 (47, 54)	-	41-48 (54)	49-66 (42, 54)
						41-45 (47)	46-66 (47)
				25-42 (42)		43-48 (42)	

*Le nombre de nucléotides inclut généralement les interruptions

5.3.1.3. Le syndrome CANVAS

Ce chapitre se base sur l'analyse de 22 études observationnelles sélectionnées selon des critères explicites (voir chapitre 5.1.2) (56-77). Toutes présentent un risque élevé de biais.

Fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant un phénotype de syndrome CANVAS (définition précise du CANVAS clinique)

Sept de ces études ont recherché une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant un phénotype de syndrome CANVAS (avec une définition précise du CANVAS clinique) (Tableau 10) ;

- celle-ci a été initialement identifiée par les équipes de Cortese *et al.* (76) et Rafehi *et al.* (77), après analyse de liaison, séquençage de génome et PCR/RP-PCR, chez des patients présentant un phénotype CANVAS familial ;
- cinq autres études ont recherché cette expansion chez des patients présentant un CANVAS clinique (tableau 10) : la recherche d'expansion a été réalisée par PCR + RP-PCR + *Southern-blot* (66, 68, 70), PCR + RP-PCR (65), PCR + RP-PCR + *Long Range* PCR et séquençage Sanger + *Southern-blot* (72). La définition de CANVAS était variable (sur le plan clinique et l'association ou non de signes objectifs paracliniques).

Dans l'ensemble des études, l'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) était présente chez 68 à 100 % des patients (dont 78 % dans une étude française). La fréquence variait de 89 à 100 % dans les études incluant des critères électrophysiologiques pour définir la neuropathie sensitive (68, 70, 76, 77).

Tableau 10. Fréquence de l'expansion biallélique AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients atteints de CANVAS clinique

1 ^{er} auteur, année, pays	Définition CANVAS clinique	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)
Kontogeorgiou, 2021, Grèce (65)	Association d'une ataxie cérébelleuse, d'une neuropathie sensitive et d'une aréflexie vestibulaire (confirmée par un test d'impulsion de la tête) établies cliniquement par un neurologue	80 % (4/5)
Montaut, 2021, France (66)	Association ataxie cérébelleuse à au moins deux signes cliniques parmi les suivants : neuropathie sensitive, aréflexie vestibulaire bilatérale confirmée par test d'impulsion de la tête, toux	78 % (14/18)
Traschütz, 2021, Europe-Turquie (68)	Association de troubles cérébelleux, neuropathie sensitive et aréflexie vestibulaire bilatérale confirmée par un test d'impulsion de la tête ou vidéo-oculographie	68 % (40/59) 90 % (26/29) des CANVAS avec preuves électrophysiologiques de neuropathie
Gisatulin, 2020, Allemagne (72)	Association : 1) Signes cliniques de dysfonctionnement vestibular bilatéral + neuropathie avec troubles proprioceptifs + ataxie cérébelleuse 2) Réduction quantitative du gain du réflexe vestibulo-oculaire (VOR) $\leq 0,7$ pour les deux canaux horizontaux à l'aide de la vHIT ou réduction de l'excitabilité calorique ≤ 5 de chaque côté. 3) Evolution de la maladie progressive 4) Absence d'autre cause pouvant expliquer le phénotype	88 % (15/17)

1 ^{er} auteur, année, pays	Définition CANVAS clinique	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)
Cortese, 2020, international (70)	Atteinte combinée des nerfs sensitifs périphériques, du système vestibulaire et du cervelet en l'absence de caractéristiques atypiques ¹² .	90 % (63/70)
Cortese, 2019, Royaume Uni-Italie-Brésil (76)		Cas familiaux : 100 % (23/23) Cas sporadiques : 92 % (11/12)
Rafehi, 2019, Australie (77)	Atteinte cérébelleuse et vestibulaire bilatérale attestées par un neurologue, atrophie cérébelleuse à l'IRM, preuves électrophysiologiques de neuropathie sensitive, absence d'expansion au niveau des gènes de SCA 1, 2, 3, 6, 7 et de l'Ataxie de Friedreich	89 % (31/35)

Parmi les études observationnelles retenues, sept ont abordé cette question. Le pourcentage d'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) varie de 68 à 100 % (dont 78 % dans une étude française) selon les populations incluses et notamment la définition retenue pour le CANVAS. Ainsi, la fréquence varie de 89 à 100 % dans les quatre études incluant des critères électrophysiologiques pour définir la neuropathie sensitive.

Fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une ataxie de début tardif

Deux des 22 études, dont une étude prospective française (60) et une étude rétrospective canadienne (75), ont déterminé la prévalence d'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) chez des patients atteints d'ataxie de début tardif, avant toute exclusion d'autres causes d'ataxie (acquises ou génétiques) : la prévalence d'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) variait de 0,8 % (75) à 1,5 % (60).

Dans l'étude prospective française qui incluait 205 patients consécutifs présentant une ataxie sporadique cérébelleuse de début tardif (> 40 ans) suivis pendant au moins un an, la cause de l'ataxie a été identifiée chez 66 % d'entre eux (135/205). A l'issue d'un suivi moyen de 32 mois, les principaux diagnostics étiologiques établis étaient :

- l'AMS-C (possible ou probable) (84/205, soit 41 % des patients) ;
- les causes génétiques (20/205, soit 10 % des patients) : calcifications cérébrales primaires familiales (4/205), paraplégie spastique type 7 (4/205), CANVAS (3/205), ataxie de Friedreich à début très tardif (vLOFA)(2/205), FXTAS (2/205), maladies mitochondriales (2/205), SCA3 (1/205), SCA17 (1/205), DRPLA (1/205) ;
- les causes auto-immunes (13/205, soit 6 % des patients) : sclérose en plaques (5/205), Sjogren (2/205), autres causes (6/205) ;
- autres causes : l'éthylisme (3/205), l'Arnold-Chiari (2/205), l'hémossidérose (2/205), la maladie de Creutzfeldt-Jakob (1/205), la paralysie supranucléaire progressive de type cérébelleux (1/205).

¹² Eléments cliniques : (i) neuropathie/neuronopathie sensitive : symptômes sensitifs (perte de sensibilité, paresthésie, dysesthésie, douleur neuropathique) et/ou examen sensitif anormal, y compris ataxie sensitive ; (ii) vestibulopathie bilatérale : présence d'une oscillopsie induite par les mouvements de la tête et/ou test d'impulsion de la tête anormal ; et (iii) dysfonctionnement cérébelleux : dysarthrie cérébelleuse et/ou dysphagie, mouvements oculaires anormaux (nystagmus, saccades dysmétriques, poursuite interrompue).

Eléments paracliniques : (i) études de conduction nerveuse montrant une neuropathie/neuronopathie sensitive ; (ii) anomalie bilatérale du test vidéo d'impulsion de la tête, tests caloriques bithermiques ou de rotation ; et (iii) atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

Quatorze des 22 études ont recherché une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une ataxie de début tardif inexplicée après exclusion des principales causes acquises ou génétiques (Tableau 11) : la fréquence d'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 variait de 0 à 38,5 % (15 % dans l'étude française de Montaut *et al.*). Cette importante variabilité peut s'expliquer notamment par l'hétérogénéité des populations incluses dans les études : ainsi, la fréquence la plus faible était observée dans trois études asiatiques (58, 71, 74) pour lesquels des motifs pathogènes autres que AAGGG(n) ont été décrits.

Par ailleurs, dans les études, les critères d'inclusion étaient variables : l'ataxie était isolée ou associée à une neuropathie, une vestibulopathie ou une toux chronique, les phénotypes CANVAS étaient inclus ou non, l'évaluation de l'atteinte vestibulaire était inconstante ; les fréquences les plus élevées d'expansion biallélique dans RFC1 étaient observées dans l'étude de Scriba *et al* (57) où l'ataxie était associée à une neuropathie et dans l'étude de Traschutz (68) où l'ataxie était associée à au moins deux caractéristiques de CANVAS ou à une toux chronique. D'autres raisons peuvent expliquer cette variabilité : définition absente ou variable de l'ataxie tardive (par exemple, le seuil d'âge s'étale de 25 à 40 ans), hétérogénéité des investigations préalables réalisées pour le diagnostic étiologique de l'ataxie, inclusion des cas sporadiques et/ou familiaux, méthodes de détection de l'expansion pathogène (voir Tableau 7 au chapitre 5.1.2).

En comparaison, une étude française a recherché une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez 21 patients présentant une ataxie de début précoce (< 40 ans) inexplicée : aucun patient ne présentait l'expansion (66).

Tableau 11. Fréquence de l'expansion biallélique AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une ataxie de début tardif inexplicée

1 ^{er} auteur, année, pays	Patients inclus	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)
Scriba, 2023, Australie (57)	N = 150 Ataxie de survenue tardive (début après 30 ans), inexplicée après exclusion des autres causes génétiques d'ataxie ou neuropathie par séquençage NGS sur panel – groupe 1 : ataxie isolée : 105 patients – groupe 2 : ataxie + neuropathie : 45 patients	Groupe 1 : 3,8 % (4/105) Groupe 2 : 31,1 % (14/45) ¹³
Ando, 2022, Japon (58)	N = 840 Ataxie cérébelleuse progressive chronique, après exclusion SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLA, FXTAS, mutation PRNP, séquençage WES	0,9 % (7/840)*
Barghigiani, 2022, Italie (59)	N = 62 Ataxie sporadique (lors de la 1 ^{ère} visite), de début tardif, après exclusion du diagnostic de causes acquises et des ataxies liées aux expansions GAA et CAG	15 % (9/62)
Ghorbani, 2022, Pays-Bas (61)	N = 617 Ataxie cérébelleuse (sporadique ou non) de début tardif (> 25 ans) après exclusion du diagnostic de SCA1, 2, 3, 6, 7, 17	1,6 % (10/617)
Kontogeorgiou, 2021, Grèce (65)	N = 67 Ataxie cérébelleuse, sporadique ou familiale, de début tardif	3 % (2/67)

¹³ Dans cette étude, 30 des 37 expansions bialléliques pathogènes identifiées dans la cohorte complète (n = 242) avaient pour motif AAGGG ; d'autres motifs ont été retrouvés dans sept cas (expansions bialléliques ACAGG, AAAGGexpAAGGGexp et hétérozygotes composites). Les données concernant le motif des expansions pathogènes dans les sous-populations atteintes d'ataxie isolée ou d'ataxie + neuropathie ne sont pas précisées dans l'article.

1 ^{er} auteur, année, pays	Patients inclus	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)
	(> 35 ans), après exclusion du diagnostic de causes acquises d'ataxie et de causes génétiques dont ataxie de Friedreich, SCA 1, 2, 3, 6, 7	
Montaut, 2021, France (66)	N = 100 Patients atteints d'ataxie sporadique idiopathique de début tardif (> 40 ans) (dont dix-sept avec un phénotype CANVAS), après exclusion autres causes d'ataxie (acquises, ataxie de Friedreich, FXTAS, SCA 1, 2, 3, 6, 7 et DRPLA, séquençage sur panels de 312 gènes)	15 % (15/100)
Traschütz, 2021, Europe-Turquie (68)	N = 181 – Cohorte 1 : 76 patients (issus de 70 familles dont treize françaises) : ataxie dégénérative et au moins deux caractéristiques de CANVAS (n = 59) ou ataxie avec toux chronique (toux persistante plus de 8 semaines) (n = 29), après exclusion du diagnostic d'ataxie de Friedreich, SCA1, 2, 3, de mutations identifiées par WES ou par séquençage sur panels ; – Cohorte 2 : 105 patients turcs : ataxie cérébelleuse, familiale ou sporadique, de début tardif après exclusion ataxie de Friedreich, SCA1, 2, 3, mutations identifiées par WES ; à noter 50 % de consanguinité dans la cohorte	38,7 % (70/181) (67 % dans la cohorte 1, 14 % dans la cohorte 2)
Aboud Syriani, 2020, Amérique du nord (69)	N = 911 Trois cohortes multicentriques de patients atteints d'ataxie cérébelleuse familiale ou sporadique, après exclusion du diagnostic d'ataxie de Friedreich, SCA1, 2, 3, 6, 7	3,2 % (29/911) (1,5 à 23 % selon la cohorte)
Cortese, 2020, international (70)	N = 293 Ataxie de début tardif (seuil d'âge NR), après exclusion du diagnostic d'ataxie de Friedreich, SCA, ataxies d'origine mitochondriale et autres causes génétiques d'ataxie	14 % (42/293)
Fan, 2020, Chine (71)	N = 91 Ataxie de début tardif (âge > 35 ans) selon les critères de Klockgether, après exclusion du diagnostic de SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17 et DRPLA	0 %
Gisatulin, 2020, Allemagne (72)	N = 70 Ataxie de début tardif (seuil d'âge NR), après exclusion du diagnostic de SCA)	6 % (4/70)
Wan, 2020, Chine (74)	N = 104 Ataxie sporadique de début tardif (> 35 ans), après exclusion du diagnostic d'ataxie de Friedreich, SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, DRPLA)	0,9 % (1/104)
Akcimen, 2019, Canada-Brésil (75)	N = 49 Patients atteints d'ataxie idiopathique familiale ou sporadique de début tardif, après exclusion du diagnostic d'ataxie de Friedreich, SCA1, 2, 3, 6, 7, 10, 12, 17, DRPLA	1,1 % (2/177)
Cortese, 2019, Royaume Uni-Italie-Brésil (76)	N = 150 Ataxie sporadique de début tardif (> 35 ans) (n=138) ou CANVAS sporadique (n = 12), après exclusion d'autres causes d'ataxie (NR)	22 % (33/150)

NR= non renseigné ; * 8/840 patients présentaient une expansion biallélique anormale avec des motifs différents : ACAGG/ACAGG (n = 3), AAGGG/ACAGG (n = 4), AAGGG/AAAGG (n = 1)

D'après les études observationnelles retenues, chez des patients atteints d'ataxie de début tardif, la prévalence d'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) varie de :

- 0,8 à 1,5 % avant toute exclusion d'autres causes d'ataxie (acquises ou génétiques) (deux études dont une étude française) ;
- 0 à 39 % chez des patients présentant une ataxie de début tardif inexpliquée après exclusion des principales causes acquises ou génétiques (quatorze études dont une étude française). Ces pourcentages reflètent une hétérogénéité des populations incluses dans les études, des investigations préalables réalisées pour le diagnostic étiologique de l'ataxie, des méthodes de détection de l'expansion pathogène. Les fréquences les plus élevées d'expansion biallélique sont observées lorsque l'ataxie est associée à une neuropathie ou à d'autres signes de CANVAS.

Fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une neuropathie/neuronopathie (preuves cliniques et électromyographiques) inexpliquée

Trois des 22 études ont recherché une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans le gène RFC1 chez des patients présentant des preuves cliniques et électromyographiques de neuropathie/neuronopathie sensitive ou sensitivomotrice inexpliquée après exclusion des principales causes de neuropathie acquises ou génétiques (62, 64, 67) (voir Tableau 12) :

- dans deux études italiennes (64, 67), le diagnostic de polyneuropathie axonale idiopathique chronique avait été retenu ; à noter que dans l'étude de Curro, les patients atteints de CANVAS clinique (ou d'antécédents familiaux de CANVAS) avaient été exclus. La fréquence de l'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) chez les patients atteints de neuropathie sensitive pure variait de 34 % (64) à 53 % (67) ; elle variait entre 0 et 2 % chez les patients atteints de neuropathie sensitivomotrice ;
- dans l'étude française de Huin *et al.* (62), seuls des patients présentant une neuronopathie inexpliquée, dont le diagnostic de neuronopathie avait été établi selon les critères de Camdes-sanché, avaient été inclus. L'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) dans RFC1 était retrouvée chez 88 % des patients (44/50 patients issus de 32/37 familles). A noter que 63 % des patients présentaient des signes d'atteinte du motoneurone dans cette étude.

Parmi les études observationnelles retenues, trois ont traité cette question. D'après ces trois études, chez des patients atteints de **neuropathie/neuronopathie sensitive (preuves cliniques et électromyographiques) inexpliquée** après exclusion des principales causes acquises ou génétiques de neuropathie, la prévalence d'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) varie de 34 à 88 %. Elle varie entre 0 et 2 % en cas d'atteinte sensitivomotrice dans deux des trois études alors que dans l'autre étude, des signes d'atteinte du motoneurone sont retrouvés chez 63 % des patients.

Tableau 12. Fréquence de l'expansion pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients présentant une neuropathie/neuronopathie sensitive ou sensitivomotrice inexpliquée

1 ^{er} auteur, année, pays	Patients inclus	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)
Huin, 2022, France (62)	N = 50 Patients atteints de neuropathie sensitive Diagnostic de neuropathie : clinique + ENMG, + score de Camdessanché ¹⁴ > 6,5 Exclusion causes acquises (déficit en vitamine B12 ou E, causes toxiques, dysimmunitaires) ou génétiques (ataxie de Friedreich, SCA, maladies mitochondriales)	88 %
Curro, 2021, Royaume Uni-Italie (64)	N = 225 Patients atteints de neuropathie sensitive (125), sensitivomotrice (100) Diagnostic de neuropathie : clinique + ENMG Exclusion causes acquises (déficit en vitamine B12 ou E, causes toxiques, métaboliques, dysimmunitaires, paranéoplasiques, infectieuses)	Neuropathie sensitive : 34 % Neuropathie sensitivomotrice : 0 %
Tagliapietra, 2021, Italie (67)	N = 234 Patients atteints de neuropathie sensitive pure (40), sensitive prédominante (56), sensitivomotrice (138) Diagnostic de neuropathie : clinique + biopsie nerf sural + ENMG Exclusion : autre diagnostic étiologique, début brutal de la neuropathie, présence de lésions inflammatoires ou démyélinisantes à l'examen anapath, lésion focale à l'examen clinique ou anapath, causes génétiques retrouvées par séquençage NGS chez les patients RFC1+	15 % Neuropathie sensitive pure : 53 % Neuropathie sensitivomotrice : 2 %

ENMG : électroneuromyogramme

Fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des sujets sains

Sept des 22 études ont recherché une expansion pathogène AAGGG(n) dans le gène RFC1 dans un groupe contrôle constitué de personnes sans atteinte neurologique / vestibulaire (63, 72, 74-77) (Tableau 13). Dans les sept études, aucune personne ne présentait l'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) dans le gène RFC1 ; le pourcentage de porteurs de l'expansion AAGGG(n) à l'état hétérozygote variait de 0,7 à 4 % dans différentes populations.

¹⁴ Score de Camdessanché : spécifique de neuropathie : test positif si présence d'ataxie + anomalies sensitives non limitées aux membres inférieurs + distribution asymétriques des anomalies sensitives + ≥ 1 nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec PAS < 30 % LIN au niveau des membres supérieurs + < 2 nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs (87).

Tableau 13. Fréquence de l'expansion pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des sujets sains

1 ^{er} auteur, année, pays	N	Fréquence expansion biallélique AAGGG(n) / AAGGG(n)	Fréquence expansion hétérozygote (AAGGG(n) / autre)
Kytövuori, 2022, Finlande (63)	269	0 %	-
Gisatulin, 2020, Allemagne (72)	208	0 %	-
Fan, 2020, Chine (71)	245	0 %	2,2 %
Wan, 2020, Chine (74)	203	0 %	1 %
Cortese, 2019, Royaume-Uni (76)	304	0 %	0,7 %
Akcimen, 2019 (75)	163	0 %	4 %
Rafehi, 2019, Australie (77)	69	0 %	4 %

Parmi les études observationnelles retenues, sept ont traité ce point. Dans les sept études, chez des sujets sains, l'expansion pathogène biallélique AAGGG(n) dans le gène RFC1, n'est pas retrouvée ; le pourcentage de porteurs de l'expansion AAGGG(n) à l'état hétérozygote varie de 0,7 à 4 % dans quatre études.

Fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 chez des patients atteints d'autres maladies neurologiques

Quatre des 22 études ont recherché une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans le gène RFC1 chez des patients atteints d'atrophie multisystématisée (AMS), compte tenu du chevauchement phénotypique avec le syndrome CANVAS (66, 71, 73, 74) :

- aucune expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 n'a été retrouvée chez des patients atteints d'AMS dans trois études dont :
 - une étude britannique qui a réalisé post-mortem une analyse des cellules cérébrales de 336 patients atteints d'AMS confirmée histologiquement (73) ;
 - une étude prospective française multicentrique ayant inclus 42 patients présentant un phénotype d'AMS-C possible ou probable (66) ;
 - une étude rétrospective monocentrique chinoise ayant inclus 102 patients (71) ;
- une expansion pathogène AAGGG(n) a été retrouvée dans une étude chinoise chez 3/282 (1,1 %) patients atteints d'AMS possible ou probable¹⁵ dont 1/229 atteint d'AMS de type cérébelleux et 2/53 d'AMS de type parkinsonien (diagnostic par deux neurologues) (74).

Une autre étude finlandaise rétrospective a retrouvé une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans le gène RFC1 chez 3/569 patients (0,5 %, IC95 % NR) atteints de maladie de Parkinson traités pharmacologiquement. Le nombre de répétitions dans l'expansion variait de 144 à 820. Les trois patients n'étaient pas consanguins. Aucun des trois ne présentait d'ataxie, deux avaient signalé une toux chronique, un présentait une neuropathie sensitive et un autre une neuropathie sensitivomotrice, le test d'impulsion de la tête était positif chez un des deux patients testés ; l'âge médian au début du parkinsonisme était de 47 ans (63).

¹⁵ Classification selon Gilman S, Wenning GK, Low PA, *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71: 670-676 (88)

Parmi les études observationnelles retenues, quatre ont abordé cette question. La fréquence de l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 est :

- chez des patients atteints d'atrophie multisystématisée : de 0 % dans deux études européennes dont une étude sur des échantillons de cellules cérébrales post-mortem et dans une étude chinoise ;
- chez des patients atteints de maladie de Parkinson traités pharmacologiquement de 0,5 % dans une étude finlandaise.

Taille des expansions bialléliques pathogènes AAGGG(n) dans RFC1

Chez les patients présentant une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1, le nombre de répétitions pentanucléotidiques (déterminé par *Southern-blot* dans quatre études et par cartographie optique dans une étude) variait de 152 à 2 750 (tableau 14). Cortese *et al.* notait que le nombre de répétitions était variable selon les familles mais relativement stable dans une même famille ; il n'observait pas d'association entre l'âge d'apparition des symptômes et le nombre de répétitions (76). Dans l'étude française de Montaut *et al.*, le seul des quinze patients avec une expansion biallélique pathogène et une ataxie cérébelleuse isolée avait aussi le plus faible nombre de répétitions (32 à 155) (66).

Tableau 14. Nombre de répétitions chez les patients présentant une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1

	Méthode de détermination du nb de répétitions	Nb de répétitions
Ghorbani, 2022, Pays-Bas (61)	Cartographie optique	800 à 1 299
Curro, 2021, Royaume-Uni/Italie (64)	<i>Southern-blot</i>	249 à 2 386
Montaut, 2021, France (66)		152 à > 1 300*
Cortese, 2020, internationale (70)		433 à 2 750
Cortese, 2019, Royaume-Uni-Italie-Brésil (76)		400 à 2 000

*14/15 patients

Le nombre de répétitions pentanucléotidiques chez les patients présentant une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 varie de 152 à 2750 dans les cinq études observationnelles ayant réalisé cette mesure.

Phénotype et évolution des signes et symptômes des patients présentant une expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1

Trois des 22 études ont analysé le phénotype et l'évolution des signes et symptômes chez des patients présentant une expansion biallélique (AAGGGexp) dans RFC1 (64, 68, 70). Ces études ont inclus des patients présentant une ataxie tardive inexpliquée ou un syndrome CANVAS (68, 70) ou une neuropathie sensitive (64).

Ces trois études montraient une évolution lente (64, 68, 70), avec majoritairement des symptômes sensitifs au début de la maladie puis l'apparition de signes et symptômes traduisant une atteinte cérébelleuse et vestibulaire (tableau 15) :

- l'âge médian de début des symptômes variait entre 52 et 56 ans ; l'âge médian lors de l'examen variait de 63 à 67 ans alors que la maladie évoluait depuis 10 à 15 ans ;
- le pourcentage de femmes variait de 42 à 55 % ;

- au début de la maladie : 44 à 50 % évoquaient des troubles de l'équilibre (deux études), souvent citée comme étant le premier symptôme (en dehors de la toux), 23 à 49 % des symptômes sensitifs autres (une étude), 2 à 4 % une dysarthrie ou une dysphagie (deux études), 2 à 6 % une oscillopsie (mais peu de patients interrogés sur ce symptôme) (deux études), 5 % des symptômes de dysautonomie (deux études) et 32 % une toux chronique (une étude) ;
- lors de la dernière évaluation :
 - soixante-dix à 100 % des patients se plaignaient de troubles de l'équilibre (trois études), 25 à 65 % de troubles sensitifs autres (trois études), 23 à 52 % de dysarthrie ou dysphagie (trois études), 9 à 32 % d'oscillopsie (trois études), 32 à 62 % de symptômes de dysautonomie (deux études) et 64 à 72 % de toux chronique (trois études) ;
 - vingt-huit à 64 % des patients présentaient un syndrome CANVAS complet à l'examen (trois études dont deux incluaient des patients atteints de CANVAS), 25 à 97 % une neuropathie sensitive associée à une atteinte cérébelleuse (atrophie cérébelleuse à l'IRM le plus souvent modérée retrouvée chez 26 à 73 % des patients), 15 à 42 % une atteinte sensitive isolée ou associée à une toux (deux études), 0 % une atteinte cérébelleuse (une étude) ou vestibulaire (deux études) isolée. A noter dans l'étude de Traschutz une fréquence élevée (40 %) de signes cliniques ou électrophysiologiques d'atteinte motrice (vs 11 % ou moins dans les études de Cortese ou Curro) ; une atteinte motrice était également retrouvée chez 63 % des patients RFC1+ dans l'étude de Huin *et al.* (62) ;
 - environ 5 ans après l'apparition des troubles de l'équilibre/de la marche, un tiers des patients avaient besoin d'une aide à la marche (64, 68), et après 10 ans, la moitié des patients (64, 68, 70) ; 25 % des patients nécessitaient un fauteuil roulant après 15 ans d'évolution (70).

Tableau 15. Evolution clinique des patients présentant l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1 (64, 68, 70)

	Cortese, 2020 (70)	Curro, 2021 (64)	Traschütz, 2021 (68)
Origine géographique des patients	Royaume-Uni, France, Italie, Brésil, Slovénie, Australie, Nouvelle-Zélande	Royaume-Uni, Italie	France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suède, Suisse, Espagne, Turquie
N	100	43	70
Age médian à l'examen	63 ans (extr 33-82)	67 ans (extr 41-86)	-
Femmes (%)	55	42	-
Cas familiaux (%)	45	2	-
Age médian lors des premiers symptômes (sauf toux)	52 ans (extr 19-76)	56 ans (extr 30-75 ans)	53 ans (extr 32-72)
Durée d'évolution de la maladie	10 ans	10 ans (extr 0,6-32)	11 ans (extr 0-26)
Fréquence des symptômes (%) (début de la maladie / évaluation la plus récente)			
Troubles de l'équilibre	50/96	44/70	-/100
Engourdissement	-/52	49/63	-/65
Picotements	-/27	33/46	-
Douleur neuropathique	-/42	23/39	-/25
Oscillopsie	6/32	2/9	-/22
Dysarthrie	4/52	2/23	-/46

	Cortese, 2020 (70)	Curro, 2021 (64)	Traschütz, 2021 (68)
Dysphagie	2/27		-/46
Symptômes dysautonomie	5/32	5/-	-/62
Toux chronique	32/64	-/70	-/72
Fréquence des profils cliniques (%) lors de l'évaluation la plus récente (en se basant sur les symptômes, les signes à l'examen clinique +/- sur les études électrophysiologiques)			
Neuropathie sensitive	100	100	100
Atteinte cérébelleuse	79	50	97
Atteinte vestibulaire	69	46	89
Neuropathie sensitive + atteinte cérébelleuse	79	25	-
Neuropathie sensitive + atteinte vestibulaire	69	5	-
Neuropathie sensitive seule	15	42 (dont 19 avec toux)	-
Atteinte cérébelleuse seule	0	-	-
Atteinte vestibulaire seule	0	0	-
CANVAS	63	28	64
Atteinte motrice	Réduction potentiel d'action musculaire : 2 (membre inférieur) à 11 % (membre supérieur) des patients	0	40
Atrophie cérébelleuse à l'IRM (%)	63	26	87

Parmi les études observationnelles retenues, trois études ont traité cette question. Chez les patients présentant l'expansion biallélique pathogène AAGGG(n) dans RFC1, les trois études ont observé une évolution lente de la maladie. L'âge de début des symptômes variait entre 52 et 56 ans. Dans deux études, les troubles de l'équilibre sont le premier symptôme chez la moitié des patients ; les autres symptômes/signes cérébelleux et vestibulaires apparaissent plus tard (une étude).

Dans les trois études, la maladie est souvent précédée par une toux ayant débuté parfois plusieurs décennies avant.

D'après deux études, un tiers des patients a besoin d'une aide à la marche environ 5 ans après l'apparition des troubles de la marche, et la moitié des patients après 10 ans ; 25 % des patients nécessitent un fauteuil roulant après 15 ans d'évolution (une étude).

Trois études ont comparé les phénotypes de patients présentant l'expansion biallélique (AAGGGexp) dans RFC1 et de patients ne la présentent pas (patients RFC1+ vs RFC1-) : deux études incluaient des patients atteints de neuropathie sensitive sans diagnostic étiologique (Curro *et al.* (n = 101) (64), Tagliapietra *et al.* (n = 234) (67)) et une étude des patients atteints d'ataxie progressive sans diagnostic étiologique (Traschütz *et al.*, n = 94) (68) :

- les patients RFC1+ présentaient plus fréquemment un signe de Romberg positif (67, 68), une toux chronique (64, 68), une diminution ou abolition des amplitudes des potentiels sensitifs au niveau des membres supérieurs (64, 68) ou inférieurs (68), d'autres symptômes sensitifs (67,

68) ; le score d'ataxie était plus élevé chez les patients RFC1+ (67), de même que la fréquence de symptômes et signes cérébelleux (64), de signes d'atteinte vestibulaire à l'examen (64), de troubles dysautonomiques (67), d'antécédents de chute (64) et de nécessité d'une aide à la marche (64) ;

- les patients RFC1+ et RFC1- ne différaient pas significativement aux plans de l'âge de survenue de la maladie (64, 67), du sex ratio (64, 67), de la présence ou non d'antécédents familiaux (67).

Parmi les études retenues, trois ont comparé les phénotypes de patients RFC1+ et RFC1-. Dans deux études, les patients RFC1+ présentent significativement plus de signe de Romberg positif, de toux chronique, de diminution ou abolition des amplitudes des potentiels sensitifs, de symptômes sensitifs que les patients RFC1-. Il n'est pas observé de différence significative d'âge de survenue de la maladie, de sex ratio (deux études), de la présence ou non d'antécédents familiaux (une étude).

Analyse anatomo-pathologique d'échantillons provenant de patients présentant l'expansion biallélique (AAGGGexp) dans RFC1

Cinq études ont réalisé une analyse anatomo-pathologique d'échantillons tissulaires provenant de patients présentant l'expansion biallélique (AAGGGexp) dans RFC1 :

- biopsies de nerfs sensitifs (deux études) (67, 70) : l'analyse du nerf sural de 34 patients RFC1+ atteints de polyneuropathie dans l'étude de Tagliapietra a montré une perte marquée et diffuse de fibres myélinisées de grand calibre et, à un degré moindre, de fibres myélinisées de petit calibre et non myélinisées ; par ailleurs, la régénération était faible ou absente chez 97 % des patients. En comparaison, chez les patients RFC1-, les fibres myélinisées de petit calibre et non myélinisées étaient significativement moins atteintes et la régénération moins rare (67). Cortese a confirmé une perte sévère de fibres myélinisées de grand (62) et petit calibre, sans signe de régénération, sans dégénérescence axonale ni démyélinisation (quinze biopsies) (70) ;
- l'analyse cérébelleuse et médullaire post-mortem de trois patients RFC1+ (trois études (62, 66, 76)) et la comparaison avec des patients sains (deux études (66, 76)) ou atteints d'ataxie de Friedreich, de SCA 17, de démence fronto-temporale associée à C9orf72 (une étude (76)) a montré :
 - une atrophie cérébelleuse prédominant au niveau du vermis (62, 66) ;
 - une déplétion modérée à sévère de cellules de Purkinje au niveau du cervelet (66, 76), absente chez les sujets sains (76) mais également observée chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich, de SCA 17, de démence fronto-temporale associée à C9orf72 (76) ;
 - une gliose (62, 66, 76).

Parmi les études retenues, cinq ont réalisé une analyse anatomo-pathologique d'échantillons tissulaires provenant de patients présentant l'expansion biallélique (AAGGGexp) dans RFC1. Dans deux études, l'examen anatomo-pathologique des nerfs sensitifs de patients RFC1+ montre une perte sévère de fibres myélinisées de grand et petit calibre, sans signe de régénération. Dans trois études, le cervelet des patients RFC1+ présente une déplétion sévère et généralisée de cellules de Purkinje et une gliose diffuse.

5.3.2. Quelles sont les indications et la place dans la stratégie diagnostique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans le contexte des ataxies héréditaires

Huit publications ont abordé cette question dont :

- six « recommandations » :
 - le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12) ;
 - quatre RBP dont une sur l'ataxie de Friedreich (38) et trois RBP incluant dans leur périmètre l'ataxie de Friedreich et les ataxies spino-cérébelleuses (39-41) ;
 - un consensus professionnel sur les ataxies spinocérébelleuses (42) ;
- un arbre décisionnel de l'ANPGM sur les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (43) ;
- huit revues générales issues de la base *GeneReviews*® concernant l'ataxie de Friedreich (48), SCA1 (49), SCA2 (50), SCA3 (51), SCA6 (52), SCA7 (53), SCA17 (54) et CANVAS (55).

Seules les recommandations de l'EFNS de VanDeWarrenburg étaient gradées (40).

Les indications retenues par ces publications pour la détection de la mutation responsable des différents types d'ataxie abordés sont résumées dans le Tableau 16.

Tableau 16. Indications retenues pour la détection de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich

	Diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique	Diagnostic chez une personne asymptomatique	Diagnostic prénatal	Diagnostic pré-implantatoire
Ataxie de Friedreich				
Recommandations				
Corben, international, 2022 (38)		X		
Centre de Référence Neurogénétique, 2021, France (12)	X	X	X	X
Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (39)	X			
European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (40)	X			
European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010, Europe (41)	X			
Revues générales de la base <i>GeneReviews</i> ®				
Bidichandani, 2017 (48)	X	X	X	X
SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17				
Recommandations				
Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (39)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)			
European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (40)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)

	Diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique	Diagnostic chez une personne asymptomatique	Diagnostic prénatal	Diagnostic pré-implantatoire
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010, Europe (41)</i>	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)			
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2010, Europe (42)</i>	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)			
Arbre décisionnel de l'ANPGM				
ANPGM, 2009, France (43)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	X (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	
Revue générale de la base <i>GeneReviews</i> [®]				
Opal, 2023 (49) – SCA1	X	X	X	X
Pulst, 2019 (50) – SCA2	X	X	X	X
Paulson, 2020 (51) – SCA3	X	X	X	X
Casey, 2019 (52) – SCA6	X	X	X	X
La Spada, 2020 (53) – SCA7	X	X	X	X
Toyoshima, 2022 (54) – SCA17	X	X	X	X
CANVAS				
Revue générale de la base <i>GeneReviews</i> [®] Cortese, 2020 (55)	X	X	X	X

5.3.2.1. Chez les personnes symptomatiques

Après avoir éliminé une ataxie acquise et face à une ataxie progressive apparemment héréditaire, en France, le PNDS sur l'ataxie de Friedreich recommande d'adresser le patient dans un service de génétique clinique ou de neurologie/neuropédiatrie spécialisé, pour établir un diagnostic génétique moléculaire (12).

Concernant le choix des mutations à rechercher, quatre recommandations (39-41, 78) et l'ANPGM (43) s'accordent sur la nécessité de prendre en compte les antécédents familiaux (neurologiques ou non), l'anamnèse et la présentation clinique (notamment l'âge d'apparition des symptômes et leur évolution), la neuro-imagerie, la biologie, ainsi que la fréquence de la maladie dans la population locale, l'origine géographique et ethnique du patient (39-41, 43, 78).

Antécédents familiaux en faveur d'une transmission autosomique dominante

Quatre recommandations (39-42), l'ANPGM (43) et les revues générales de *GeneReviews*[®] (49-54) ont abordé cette question.

En préambule, trois recommandations mentionnent la difficulté du diagnostic clinique d'une ataxie spino-cérébelleuse spécifique, compte tenu du chevauchement phénotypique entre les différentes SCA, de la variation phénotypique au sein de chaque SCA et même au sein de chaque famille, de la possible anticipation de l'âge d'apparition de la maladie (40, 41, 78).

En présence d'antécédents familiaux suggérant une ataxie cérébelleuse héréditaire à transmission autosomique dominante, l'ensemble des publications s'accorde sur l'indication de la recherche des mutations responsables de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 (39-43, 49-54) (recommandation gradée B par la RBP de Van de Warrenburg *et al.*), ces SCA représentant la majorité des SCA identifiées en Europe (39-42, 49-54).

Trois des quatre recommandations (40-42) et les revues générales de GeneReviews® recommandent de rechercher ces mutations en première intention (49-54).

Les revues générales de GeneReviews® et l'EMQN précisent que le diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 est également possible en l'absence apparente d'antécédents familiaux, compte tenu du phénomène d'anticipation ou par des phénomènes de censure (adoption non divulguée, erreur sur l'attribution de la paternité) (49-54, 78).

Antécédents familiaux en faveur d'une transmission autosomique récessive

Cinq recommandations (12, 39-42), l'ANPGM (43) et la revue générale de Bidichandani (48) ont abordé cette question.

En présence d'antécédents familiaux suggérant une ataxie héréditaire à transmission autosomique récessive, l'ensemble des publications s'accorde sur l'indication de la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich (12, 39-43, 48).

Cette recherche étant à réaliser : en première intention, en même temps que les dosages de la vitamine E, du cholestanol / cholestérol, de l'albumine, de la CK et de l'alpha-fœtoprotéine, pour l'EFNS (accord d'experts) (40) ou en 2^e intention si le dosage de la vitamine E est normal pour le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12) ; la place dans la stratégie diagnostique n'est pas renseignée dans les autres publications.

Plusieurs publications ont précisé les situations cliniques indiquant une recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich :

- le PNDS sur l'ataxie de Friedreich, les deux RBP de l'EFNS (40, 41) et la revue générale de Bidichandani (48) s'accordent sur la présence :
 - d'antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive (trois recommandations et la revue générale de Bidichandani) (12, 40, 41, 48) ou sporadique (deux recommandations et une revue générale) (12, 40, 48) ;
 - d'ataxie cérébelleuse et proprioceptive de survenue typiquement précoce (< 25 ans) (trois recommandations et la revue générale de Bidichandani) (12, 40, 41, 48) mais son apparition peut être retardée (deux recommandations et une revue générale) (12, 40, 48) ;
 - d'absence d'atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM (trois recommandations) (12, 40, 41) ;
 - d'une scoliose parfois inaugurale, d'une cardiomyopathie hypertrophique chez un grand enfant ou adolescent, d'un diabète insulino-dépendant associé à des troubles de l'équilibre ou d'autres signes extra-neurologiques de la maladie (une recommandation et une revue générale) (12, 48) ;
- l'arbre décisionnel de l'ANPGM, indique la recherche de mutation responsable d'ataxie de Friedreich face à une ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM et transmission « apparemment » autosomique récessive, survenue avant l'âge de 25 ans (après 25 ans, il est proposé de rechercher les mutations responsables de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, +/- DRPLA) (43).

Antécédents familiaux en faveur d'une transmission liée à l'X

Trois recommandations (39, 40, 42) ont abordé cette question.

En présence d'antécédents familiaux compatibles avec une ataxie héréditaire à transmission liée à l'X, les trois recommandations s'accordent sur l'indication de la mutation responsable du syndrome tremblement-ataxie associé à l'X fragile (FXTAS) (39, 40, 42). D'après l'EFNS, ce diagnostic est particulièrement utile chez les patients ayant un apparenté atteint du syndrome de l'X fragile ou d'insuffisance ovarienne prématurée (40).

Il est rappelé que la recherche de mutation par expansion de nucléotides dans le cadre du syndrome de l'X fragile et les maladies associées (dont FXTAS) sera abordée dans le volet 3 de l'évaluation.

Au total, en présence d'antécédents familiaux suggérant une ataxie héréditaire :

- à transmission autosomique dominante, l'ensemble des publications ayant abordé ce point (quatre recommandations, l'ANPGM et six revues générales issues de GeneReviews®) s'accorde sur l'indication de la recherche des mutations responsables de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 ; la recherche était indiquée en première intention (trois recommandations et six revues générales de GeneReviews®) ;
- à transmission autosomique récessive, l'ensemble des publications ayant abordé ce point (cinq recommandations, l'ANPGM et une revue générale de GeneReviews®) s'accorde sur l'indication de la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich ; la recherche est indiquée en première intention (une RBP) ou en 2^e intention si le dosage de la vitamine E est normal (un PNDS) ;
- à transmission liée à l'X, l'ensemble des publications ayant abordé ce point (trois recommandations) s'accorde sur l'indication de la mutation responsable du syndrome tremblement-ataxie associé à l'X fragile (FXTAS).

Absence d'antécédents familiaux

Trois recommandations (12, 40, 42), l'ANPGM (43) et les revues générales de GeneReviews® (49-54, 78) ont abordé cette question.

En l'absence d'antécédents familiaux (ataxie sporadique), l'ensemble des publications s'accorde sur la possibilité de rechercher une mutation responsable d'une ataxie héréditaire dans certaines situations précises :

- après avoir éliminé une cause acquise (accord d'experts) (40) ;
- plus précisément pour rechercher des mutations responsables :
 - de l'ataxie de Friedreich (trois recommandations (12, 40, 78) ; recommandation de l'EFNS gradée B (40)) ;
 - des ataxies spinocérébelleuses dominantes (deux recommandations, six revues générales de GeneReviews® et l'ANPGM) :
 - SCA 1, 2, 3, 6 pour la recommandation de l'EFNS (grade B) (40) ;
 - SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 en cas de censure (patient adopté ou père ou mère décédés) (une recommandation (78), six revues générales de GeneReviews® (49-54), l'ANPGM (43)) ;
 - SCA7 en cas d'ataxie et de cécité (ANPGM) (43) ;
 - du FXTAS (deux recommandations) (40, 78) : l'EFNS recommande la recherche de la mutation responsable de FXTAS dans un deuxième temps en l'absence de mutation retrouvée pour les ataxies spinocérébelleuses dominantes et l'ataxie de Friedreich, chez les hommes de plus de 45 ans (grade B) (40).

En l'absence d'antécédents familiaux (ataxie sporadique), l'ensemble des publications (trois recommandations, l'ANPGM, six revues générales issues de *GeneReviews*®) s'accorde sur la possibilité d'un diagnostic génétique après avoir éliminé une cause acquise d'ataxie, à la recherche d'une des mutations responsables de :

- l'ataxie de Friedreich (trois recommandations) ;
- SCA 1, 2, 3 et 6 (deux recommandations, six revues générales de *GeneReviews*® et l'ANPGM), uniquement en cas de censure (deux recommandations, six revues générales de *GeneReviews*® et l'ANPGM) ;
- SCA7 en cas de censure (une recommandation, six revues générales de *GeneReviews*® et l'ANPGM) ou en cas d'ataxie et de cécité (ANPGM) ;
- SCA17 en cas de censure (une recommandation, six revues générales de *GeneReviews*® et l'ANPGM) ;
- FXTAS (deux recommandations).

Cas particulier du syndrome CANVAS

Aucune recommandation n'a été identifiée concernant les indications de recherche de l'expansion biallélique pathogène dans RFC1.

D'après la revue générale de Cortese issue de *GeneReviews*® (55), un trouble dans le spectre du syndrome CANVAS doit être suspecté sur :

- la clinique : troubles complexes de l'équilibre et de la coordination d'origine périphérique vestibulaire et cérébelleuse, neuro(no)pathie sensitive, aréflexie vestibulaire bilatérale, troubles cérébelleux, toux chronique, atteinte dysautonomique ;
- les examens paracliniques :
 - études de conduction nerveuse compatibles avec une neuro(no)pathie sensitive ;
 - examens vestibulaires anormaux (vHIT, épreuve calorique, chaise rotative) ;
 - atrophie cérébelleuse à l'IRM (atrophie vermienne, du crus I), atrophie médullaire et hyperintensité en pondération T2 dans les colonnes postérieures à l'IRM médullaire ;
- les antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive. Néanmoins, une transmission pseudo-dominante ou l'absence d'antécédents familiaux n'excluent pas le diagnostic.

La recherche d'une expansion anormale biallélique pathogène dans RFC1 permet alors de confirmer le diagnostic.

Aucune recommandation n'a été identifiée concernant les indications de recherche de l'expansion biallélique pathogène dans RFC1.

5.3.2.2. Chez les personnes asymptomatiques

Cinq des six recommandations (12, 38-40, 42), l'ensemble des revues générales de *GeneReviews*® (48-55) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (43) ont abordé cette question. Seules les recommandations de Corben *et al.* sur l'ataxie de Friedreich (38) et celles de *Ataxia UK* sur les ataxies progressives (39) sont gradées.

Majeurs asymptomatiques

Ataxie de Friedreich

L'ensemble des publications ayant abordé cette question (PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12), RBP internationale (38), revue générale de Bidichandani(48)) s'accorde sur la possibilité de proposer une recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich chez les adultes asymptomatiques :

- apparentés au patient présentant la mutation préalablement identifiée (12, 38, 48), notamment ses frères et sœurs (12, 38). D'après Corben *et al.*, les demandes de diagnostic moléculaire dans ce cas doivent être gérées au cas par cas car il n'existe pas de données probantes pour justifier ou refuser la réalisation de manière systématique de réaliser la détection de la mutation de l'ataxie de Friedreich chez les patients asymptomatiques (accord d'experts). En cas de résultat positif, il est recommandé de proposer aux personnes en plus du conseil génétique, un soutien psychosocial et une orientation vers une surveillance neurologique et cardiaque appropriée (accord d'experts) ;
- conjoint(e)s de la personne présentant la mutation en cas de projet de grossesse (12, 38).

Ataxies spino-cérébelleuses (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

L'ensemble des publications ayant abordé cette question (RBP de l'EFNS (40), l'EMQN (42), l'ANPGM (43), les revues générales de *GeneReviews*® (49-54)) s'accorde sur la possibilité de proposer une recherche des mutations responsables de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 et SCA17 chez les adultes asymptomatiques apparentés (y compris les parents du cas index¹⁶) ; il est rappelé que les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes entrent dans le cadre des pathologies graves à révélation tardive pour lesquelles un diagnostic présymptomatique est possible.

Syndrome CANVAS

Aucune recommandation, ni étude observationnelle n'a été identifiée concernant les indications de recherche de l'expansion biallélique pathogène dans RFC1 chez des personnes asymptomatiques apparentées.

D'après la revue générale de Cortese (55), compte-tenu de la fréquence du portage hétérozygote de l'expansion AAGGG(n) pathogène dans RFC1, dès lors qu'une expansion biallélique AAGGG(n) pathogène dans RFC1 a été identifiée chez un membre de la famille affecté, il est possible de rechercher le portage de cette mutation chez des personnes asymptomatiques apparentées (55).

Mineurs asymptomatiques

Dix des douze publications ayant abordé cette question (le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12), le consensus professionnel de l'EMQN (42), les sept revues générales de *GeneReviews*® (48-54) ainsi que l'ANPGM (43)) s'accordent sur l'absence d'indication de la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich ou des SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 chez des enfants asymptomatiques à risque :

- il est rappelé qu'en France, le diagnostic génétique chez les mineurs est encadré par l'article R. 1131-5 du CSP (voir chapitre 6.1) ;
- les revues générales de *GeneReviews*® justifient la non indication chez les mineurs par l'absence de traitement précoce avec un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité et parce que les tests génétiques sont considérés comme portant atteinte à l'autonomie de l'enfant sans présenter d'avantages convaincants (49-54).

En revanche, deux RBP (Corben *et al.* sur l'ataxie de Friedreich (38) ainsi que *Ataxia UK* sur les ataxies progressives (39) laissait la possibilité d'un diagnostic moléculaire chez des mineurs asymptomatiques à risque : les deux RBP s'accordent sur une réalisation de l'examen au cas par cas (recommandation basée sur un niveau de preuve très faible pour Corben *et al.* et sur accord d'experts pour *Ataxia UK*).

¹⁶ En raison des phénomènes d'anticipation ou de censure.

Au total, pour ce qui est des indications chez les individus asymptomatiques :

- pour les adultes : l'ensemble des publications retenues (un PNDS, deux RBP, l'ANPGM et sept revues générales de *GeneReviews*®) s'accorde sur la possibilité de proposer une recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich ou des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez les adultes asymptomatiques apparentés au patient présentant la mutation préalablement identifiée. Deux recommandations mentionnent la possibilité de proposer cette recherche, en cas de projet de grossesse, au conjoint(e)s de la personne présentant la mutation de l'ataxie de Friedreich. Une revue générale de *GeneReviews*® évoque la possibilité de proposer une recherche de la mutation responsable du CANVAS chez les adultes asymptomatiques apparentés au patient présentant la mutation préalablement identifiée ;
- pour les mineurs : la majorité des publications retenues (un PNDS, un consensus professionnel, l'ANPGM et sept revues générales de *GeneReviews*®) s'accorde sur l'absence d'indication de la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich ou des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez des enfants asymptomatiques à risque. En revanche, deux RBP internationales (une sur l'ataxie de Friedreich et une sur les ataxies progressives) laissent la possibilité d'un diagnostic moléculaire au cas par cas chez des mineurs asymptomatiques à risque. Pour rappel, le diagnostic chez des mineurs asymptomatiques n'est pas autorisé en France.

5.3.2.3. Dans le contexte du diagnostic prénatal ou préimplantatoire

Deux recommandations (une RBP de l'EFNS (40) et le PNDS sur l'ataxie de Friedreich (12)), l'ensemble des revues générales de *GeneReviews*® (48-55) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (43) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'est gradée.

A noter que le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine en 2020 fait état de la disponibilité du diagnostic préimplantatoire en France pour l'ataxie de Friedreich ainsi que pour les ataxies spino-cérébelleuses de type 2, 3, 6, 7 et 17 (pas pour l'ataxie spino-cérébelleuse de type 1 ou pour le CANVAS) (32).

Ataxie de Friedreich

Le PNDS (12) et la revue générale de Bidichandani sur l'ataxie de Friedreich (48) s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich dans le cadre du diagnostic prénatal ou du diagnostic préimplantatoire. Bidichandi rappelle que le préalable est l'identification de la mutation dans chez un membre de la famille (48).

Ataxies spino-cérébelleuses

La RBP de l'EFNS (40), les six revues générales de *GeneReviews*® (49-54) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (43) s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 dans le cadre du diagnostic prénatal :

- dès lors qu'une expansion CAG anormale a été identifiée chez un membre de la famille (43, 49-54) ;
- dans le cas où l'un des deux parents est porteur (atteint ou non) de la mutation responsable de SCA (40, 43).

En fonction du résultat, l'ANPGM précise l'interprétation du résultat et la conduite à tenir (43) :

- si un allèle montre une expansion anormale et l'autre allèle une expansion normale (hétérozygotie) : le diagnostic est positif (présence d'expansion anormale) ;

- si les deux allèles montrent une expansion normale mais de taille différente : le résultat est négatif (absence d'expansion anormale) ;
- si les deux allèles montrent une expansion normale de même taille (homozygotie apparente) : il est recommandé de :
 - rechercher une grande expansion par une autre technique (TP-PCR ou autre) si suspicion de SCA2 ou SCA7 ;
 - conclure à un résultat négatif (absence d'expansion anormale) si suspicion de SCA1, SCA3, SCA6 ou SCA17.

La RBP de l'EFNS (40) et les six revues générales de *GeneReviews*[®] (49-54) s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche de la mutation responsable de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 dans le cadre du diagnostic préimplantatoire :

- dès lors qu'une expansion CAG anormale a été identifiée au niveau du gène en cause chez un membre de la famille (49-54) ;
- dans le cas où l'un des deux parents est porteur (atteint ou non) de la mutation responsable de SCA (40).

Syndrome CANVAS

D'après la revue générale de Cortese (55), le diagnostic prénatal/préimplantatoire est possible à condition qu'une expansion biallélique AAGGG(n) pathogène dans RFC1 ait été identifiée chez un membre de la famille (55).

Aucune étude observationnelle concernant la recherche de l'expansion pathogène au niveau de RFC1 dans le cadre du diagnostic prénatal/préimplantatoire n'a été identifiée.

Deux des six recommandations, l'ensemble des revues générales de *GeneReviews*[®] et l'arbre décisionnel de l'ANPGM s'accordent sur la possibilité de proposer dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire :

- la recherche de la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich (PNDS et revue générale de *GeneReviews*[®]), dès lors que la mutation a été préalablement identifiée chez un membre de la famille (revue générale de *GeneReviews*[®]) ;
- la recherche de la mutation responsable de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 (une RBP, revues générales de *GeneReviews*[®], ANPGM¹⁷) dès lors que la mutation a été préalablement identifiée chez un membre de la famille (revues générales de *GeneReviews*[®], ANPGM) ou dans le cas où l'un des deux parents est porteur (atteint ou non) de la mutation responsable (une RBP, ANPGM) ;
- la recherche de mutation responsable du syndrome CANVAS dès lors que la mutation a été préalablement identifiée chez un membre de la famille (revue générale de *GeneReviews*[®]).

¹⁷ Diagnostic prénatal pour l'ANPGM.

5.3.3. Quelle est l'utilité clinique de l'acte dans le contexte des ataxies héréditaires

5.3.3.1. Chez les personnes symptomatiques

Aucune des publications retenues pour l'évaluation n'a abordé spécifiquement la question de l'utilité clinique de la détection de la mutation dans le cadre du diagnostic de confirmation de l'ataxie de Friedreich, des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 ou du CANVAS chez la personne symptomatique.

Néanmoins, il est rappelé que la confirmation du diagnostic permet de proposer aux patients :

- une prise en charge et un suivi spécifiques et appropriés aux plans médical (par exemple surveillance cardiologique, ostéo-articulaire et métabolique dans le cadre de l'ataxie de Friedreich, recherche de dégénérescence rétinienne si diagnostic de SCA 7, évaluation vestibulaire si expansion pathogène dans RFC1, etc.) et médico-social (voir chapitre 5.2.2 sur la prise en charge) ; par ailleurs, concernant l'ataxie de Friedreich, le SKYCLARYS (omaveloxolone) a obtenu en novembre 2023 une autorisation d'accès précoce chez les adultes ou adolescents de 16 ans ou plus (82, 83) ;
- un conseil génétique pertinent pour lui-même et sa famille, incluant une proposition de diagnostic chez les apparentés asymptomatiques et un diagnostic prénatal / préimplantatoire pour les couples ayant un projet de procréation (voir chapitre 5.3.2 sur les indications).

D'une manière générale, 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 (voir chapitre 4.3.3 sur la maladie de Huntington).

Aucune des publications retenues pour l'évaluation n'a abordé spécifiquement la question de l'utilité clinique de la détection de la mutation responsable dans le cadre du diagnostic de confirmation de l'ataxie de Friedreich, des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 ou du CANVAS chez la personne symptomatique. Néanmoins, il est rappelé que la recherche de la mutation responsable permet de proposer aux patients une prise en charge et un suivi spécifiques et appropriés aux plans médical et médico-social. D'une manière générale, 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.

5.3.3.2. Chez les personnes asymptomatiques

Ataxie de Friedreich

Concernant l'ataxie de Friedreich, seules deux recommandations ont abordé la question de l'utilité clinique (12, 38). Seule la recommandation de Corben *et al.* sur l'ataxie de Friedreich était gradée.

Chez les patients asymptomatiques :

- apparentés au patient présentant la mutation de l'ataxie de Friedreich, notamment frères et sœurs : seuls Corben *et al.* ont abordé explicitement la question des avantages et des inconvénients de ce diagnostic, évoquant l'absence de données probantes mais son intérêt pour proposer aux personnes apparentées positives un conseil génétique pertinent et une orientation vers une surveillance neurologique et cardiaque appropriée (accord d'experts) (38). A ce propos, il est rappelé que l'ataxie de Friedreich peut se révéler dans 15 % des cas tardivement, après l'âge de 25 ans, voire après 40 ans et entraîner des complications neurologiques, cardiaques ou métaboliques (12) (voir chapitre 5.2.1.1 sur la présentation clinique de l'ataxie de

Friedreich) ; le diagnostic présymptomatique permet donc de mettre en place une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des complications ;

- conjoint(e)s de la personne présentant la mutation de l'ataxie de Friedreich en cas de projet de grossesse : la maladie étant à transmission autosomique récessive, les deux recommandations préconisent la recherche d'une expansion anormale chez le conjoint afin de déterminer le risque de transmission aux futurs enfants et de proposer un conseil génétique pertinent aux futurs parents (voir chapitre 5.2.2 sur la prise en charge) (12, 38).

Ataxies spino-cérébelleuses (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17)

Les huit publications (une recommandation, six revues générales de *GeneReviews*® et l'arbre de l'ANPGM) ayant évoqué la possibilité de proposer une recherche de la mutation responsable chez les adultes asymptomatiques (40, 43, 49-54) s'accordent sur l'intérêt de cette recherche pour le diagnostic présymptomatique car les SCA entrent dans le cadre des pathologies graves à révélation tardive, pour lesquelles un suivi et une prise en charge précoce sont nécessaires même si aucun traitement curatif n'est disponible. Les revues générales de *GeneReviews*® rappellent néanmoins les inconvénients possibles du diagnostic présymptomatique (impact psychologique, socio-économique, nécessité d'un suivi à long terme) ; elles rappellent également que la taille des expansions ne permet pas de prédire de manière fiable l'âge d'apparition, la sévérité, le type de manifestations ou le taux de progression chez les personnes asymptomatiques (49-54).

Syndrome CANVAS

Aucune donnée spécifique n'a été identifiée.

Au total, selon la littérature retenue, il y a une utilité clinique de la détection de la mutation de l'ataxie de Friedreich, des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et du CANVAS chez des personnes asymptomatiques apparentées (ou conjoints pour l'ataxie de Friedreich et le CANVAS) au patient présentant la mutation de :

- l'ataxie de Friedreich : cette recherche permet en effet de proposer aux personnes apparentées positives un conseil génétique pertinent et une orientation vers une surveillance neurologique, cardiaque et métabolique précoce et appropriée ; chez le(a) conjoint(e)s de la personne présentant la mutation de l'ataxie de Friedreich, le diagnostic moléculaire est dans ce cas utile en cas de projet de grossesse pour déterminer le risque de transmission aux futurs enfants et de proposer un conseil génétique pertinent aux futurs parents (deux recommandations) ;

- d'un SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 : cette recherche permet en effet de proposer aux personnes apparentées positives un conseil génétique pertinent et un suivi et une prise en charge précoce de ces pathologies qui entrent dans le cadre des pathologies graves à révélation tardive (une recommandation, six revues générales de *GeneReviews*® et l'ANPGM).

Pour ce qui est du CANVAS, aucune donnée n'a été identifiée.

Les six revues générales listent les inconvénients possibles de ce diagnostic qui sont notamment l'impact psychologique, socio-économique et la nécessité d'un suivi à long terme.

5.3.3.3. Dans le cadre du diagnostic prénatal/préimplantatoire

Aucune des publications retenues pour l'évaluation n'a abordé spécifiquement la question de l'utilité clinique de la détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour l'ataxie de Friedreich, les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 ou du CANVAS.

De manière générale, les tests prénataux ou préimplantatoires ont pour avantage d'éviter la transmission de la maladie au futur enfant ; les inconvénients du diagnostic moléculaire liés au prélèvement dans le cadre du diagnostic prénatal ou à la procédure de PMA dans le cadre du diagnostic préimplantatoire ont été abordés pour la maladie de Huntington (chapitre 4.3.3).

Aucune des publications retenues dans l'analyse n'a abordé spécifiquement la question de l'utilité clinique de la détection de la mutation de l'ataxie de Friedreich, des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, CANVAS dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

5.4. Position des experts consultés à titre individuel

5.4.1. Ataxie de Friedreich (AF)

5.4.1.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part

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

- l'accord des experts sur la définition d'un allèle normal (≤ 33 répétitions GAA) mais la variabilité du seuil de pathogénicité dans la littérature (66 (89), 70 ou 90 (90) répétitions GAA) ;
- la nécessité de prendre en compte la présence possible d'interruptions dans l'expansion qui d'après un expert peut aboutir à des erreurs dans la détermination de la taille de l'expansion et qui explique la variabilité dans la littérature du seuil de pathogénicité. La présence d'interruptions serait associée aux formes LOFA et vLOFA de cette maladie (91). Selon une publication à venir par l'équipe de M. Koenig, un allèle associé à la pathogénicité est retrouvé dès 85 répétitions GAA. Il est particulièrement important de prendre en compte les interruptions dans l'interprétation des résultats dans le cas d'allèle entre 34 et 84 répétitions (allèle intermédiaire) : la pathogénicité dépend de la présence ou non d'interruptions, l'absence d'interruption étant associée au caractère pathogène et la présence d'interruptions au caractère non pathogène de l'expansion (selon une publication à venir par l'équipe de M. Koenig) ;
- la prise en compte de l'existence de patients hétérozygotes qui présentent un phénotype de Friedreich avec sur un allèle une expansion GAA au niveau de FXN et sur l'autre la présence d'une variation ponctuelle ou d'une délétion ;
- le fait que les cas avec un allèle normal et un allèle intermédiaire sont exceptionnels.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

- l'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic de la maladie chez le patient symptomatique est décrite dans le Tableau 17 ;
- dans les zones intermédiaires, l'importance de prendre en compte la présence d'interruptions et de discuter les résultats avec les centres et laboratoires de référence ;
- l'importance de prendre en compte dans l'interprétation des résultats l'incertitude de mesure, laquelle peut changer l'interprétation du test et faire passer d'une catégorie à une autre ainsi que la présence d'interruption(s) ;
- le fait que plus le nombre de répétitions GAA au niveau de l'intron 1 du gène FXN est élevé, plus la maladie se déclare tôt et progresse rapidement. Néanmoins, le nombre de répétitions GAA ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne.

Tableau 17. Diagnostic de l'ataxie de Friedreich chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'intron 1 du gène FXN

Résultat	Interprétation du résultat	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux ¹⁸	Non compatible avec un diagnostic d'AF	Non
Un allèle normal et un allèle muté	Nécessité d'analyses complémentaires (recherche de variations ponctuelles ou de délétions sur l'allèle normal)	Oui
Un allèle intermédiaire et un allèle muté	Nécessité d'analyses complémentaires (recherche d'interruptions dans l'allèle intermédiaire)	Oui
Deux allèles mutés	Diagnostic d'AF confirmé	Oui

5.4.1.2. Indications de l'acte dans le contexte de l'ataxie de Friedreich

Chez des patients présentant des symptômes de la maladie, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature.

- Ils s'accordaient sur les indications de recherche de la mutation chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques (voir ci-dessous).
- Concernant le diagnostic prénatal/pré-implantatoire, il a été rappelé qu'ils étaient rarement demandés, compte tenu du délai nécessaire à établir le diagnostic chez un premier enfant (à l'adolescence ou plus tard) ; la mère n'étant alors généralement plus en âge de procréer. Les experts ont cependant estimé qu'un diagnostic prénatal pouvait être proposé dans le cas où les deux parents étaient porteurs d'un allèle muté ou intermédiaire sans interruption. Quant au diagnostic pré-implantatoire, il peut être proposé dans le cas où les deux parents sont porteurs d'un allèle muté ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

La recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de l'ataxie de Friedreich peut être proposée :

- à des patients présentant des signes cliniques évocateurs d'ataxie de Friedreich :
 - ataxie cérébelleuse et proprioceptive d'aggravation progressive, de survenue typiquement précoce (< 25 ans) mais parfois plus tardive, avec absence d'atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM, en présence d'éléments suggérant une transmission héréditaire autosomique récessive. Dans ce contexte, cette recherche est indiquée en 1^{ère} intention associée à la recherche d'autres maladies traitables (par exemple déficit vitamine E, maladie de Wilson, syndrome de De Vivo, xanthomatose cérébrotendineuse, etc.),
 - chez l'adulte plus âgé ou dans un contexte sporadique, après avoir éliminé des causes acquises (dont encéphalites dysimmunitaires / dégénératives, toxiques, atrophie multisystématisée) ;
- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs ou au conjoint(e) de la personne porteuse d'un allèle muté (atteinte ou non) en cas de projet de grossesse ;

¹⁸ 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.

- du fait de sa gravité potentielle, dans le cadre du diagnostic prénatal, si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle muté ou d'un allèle intermédiaire sans interruption. Dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire, si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle muté ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

5.4.1.3. Utilité clinique de l'acte dans le contexte de l'ataxie de Friedreich

Comme la MH, l'ataxie de Friedreich fait également partie des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement permettant de la guérir ou de la prévenir¹⁹. Néanmoins, les experts ont souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez la personne symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques notamment cardiaques mais aussi métaboliques et ostéoarticulaires. La détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave et invalidante.

5.4.2. SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

5.4.2.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part

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

- la nécessité de prendre en compte la présence possible d'interruptions dans l'expansion notamment pour SCA1 ;
- les intervalles de référence en termes de nombre de répétition retenus par les experts sont ceux retrouvés dans SCA base et dans le consensus de 2010 de l'EMQN (42) pour SCA1, 2, 3, 6, 7. Néanmoins, pour SCA17, les experts ont considéré que les seuils à retenir étaient ceux de la revue issue de *GeneReviews*[®] (54) qui prend en compte des données plus récentes faisant état de phénotypes de SCA17 chez des patients avec 41 répétitions (92) (voir Tableau 9 au chapitre 5.3.1.2).

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

- le nombre de répétitions CAG normal ou pathologique pour chaque SCA est décrit dans le Tableau 18 ;
- l'interprétation des résultats du test pour le diagnostic de la maladie chez le patient symptomatique est décrite dans le Tableau 19 ;
- l'importance de prendre en compte dans l'interprétation des résultats l'incertitude de mesure, laquelle peut changer l'interprétation du test et faire passer d'une catégorie à une autre ainsi que la présence d'interruption(s), notamment pour SCA1 ;
- le fait que plus le nombre de répétitions CAG au niveau des gènes concernés par les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 est élevé, plus la maladie se déclare tôt et progresse rapidement. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne.

¹⁹ Le SKYCLARYS (omaveloxolone) a obtenu en novembre 2023 (après la date de consultation des experts) une autorisation d'accès précoce pendant 12 mois chez les adultes ou adolescents de 16 ans ou plus.

Tableau 18. Nombre de répétitions CAG normal ou pathologique dans SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

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

Tableau 19. Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau des locus concernés

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

5.4.2.2. Indications de l'acte dans le contexte des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

Les experts étaient en accord avec l'analyse de la littérature concernant les indications dans le cadre du diagnostic post-natal ou prénatal. Pour la majorité d'entre eux, les six SCA étaient généralement recherchées en même temps compte tenu du chevauchement phénotypique. Tous s'accordaient également sur la possibilité de proposer cette recherche en l'absence d'antécédents familiaux, d'autant plus qu'il existe la possibilité d'un allèle intermédiaire ou à pénétrance incomplète chez les ascendants ou de phénomènes de censure. Dans ce contexte, la recherche de la mutation est à réaliser après un bilan ayant écarté les principales causes acquises d'ataxie.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

La recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 peut être proposée :

- à des patients présentant une ataxie cérébelleuse progressive associée le plus souvent à une atrophie cérébelleuse à l'IRM, en présence d'antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominante ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention. L'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique cependant pas la réalisation du test, sous réserve d'élimination des causes acquises ;

- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée ;
- dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié :
 - chez l'un des deux parents pour le diagnostic prénatal ;
 - chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat pour le diagnostic pré-implantatoire.

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

5.4.2.3. Utilité clinique de l'acte dans le contexte des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

Comme la MH ou l'AF, les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 font en effet également partie des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif ou préventif. Néanmoins, les experts ont souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez la personne symptomatique ou asymptomatique apparentée pour mettre en place une surveillance et une prise en charge précoce des manifestations cliniques qui peuvent être invalidantes. La détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de ces maladies graves et invalidantes.

5.4.3. CANVAS

5.4.3.1. Relation entre le génotype d'une part, le diagnostic de la maladie, son risque de survenue et son risque de transmission, d'autre part

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

- les données sont en faveur d'une transmission autosomique récessive de la maladie ;
- la fréquence d'hétérozygotes dans la population générale, qui varie dans les études entre 0,7 et 4 % est probablement surestimée (effectif faible des études, populations incluses hétérogènes) ; cette fréquence est probablement plus proche de 1 % selon les experts ;
- il existe des hétérozygotes composites au niveau de RFC1 (expansion sur un allèle, variation ponctuelle sur l'autre) qui présentent un profil clinique compatible avec un CANVAS (84-86, 93), ce qui peut conduire à rechercher ces variations ponctuelles chez des patients symptomatiques avec un phénotype compatible avec CANVAS et un statut de porteur hétérozygote de l'expansion (AAGGG)_n ;
- le nombre de répétitions AAGGG définissant un allèle pathogène n'est pas déterminé de manière précise. Dans les études avec *Southern-blot*, il varie entre 150 et 400 ;
- d'autres motifs pathogènes que AAGGG ont été découverts (en Asie, chez les Maoris) et continuent d'être rapportés dans la littérature. Néanmoins, seules sont abordées dans le cadre de cette évaluation les formes classiques les plus fréquentes de CANVAS causées par des expansions (AAGGG)_n bi-alléliques. Les autres mutations/motifs récemment rapportés comme responsables de rares formes de CANVAS sont de description trop récente pour statuer et nécessitent la mise en œuvre d'autres techniques (séquençage de génome entier par NGS ou *long read sequencing*) ;
- les données actuelles ne font pas état d'une relation entre la taille des expansions et le phénotype.

5.4.3.2. Indications de l'acte dans le contexte du CANVAS

La discussion a principalement porté sur les points suivants :

- il est nécessaire de bien distinguer les neuropathies sensibles des neuronopathies sensibles²⁰ (ou ganglionopathies) avec atteinte du ganglion rachidien postérieure ; ces dernières sont très évocatrices de CANVAS ;
- les différentes situations cliniques qui doivent orienter vers la recherche d'une expansion pathogène biallélique au niveau de RFC1 ;
- les incertitudes sur l'indication de recherche de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal/pré-implantatoire : certains experts ont ainsi évoqué :
 - l'absence de demande à ce jour de demandes concernant le diagnostic prénatal/pré-implantatoire du CANVAS et l'absence de données dans la littérature,
 - le fait qu'il était rare que la mère soit encore en âge de procréer au moment du diagnostic,
 - en l'état actuel des connaissances :
 - le nombre de répétitions AAGGG définissant un allèle pathogène n'est pas déterminé de manière précise ;
 - de nouveaux motifs d'expansions pathogènes sont décrits par des études récentes ;
 - la gravité de la maladie n'est peut-être pas suffisante pour justifier d'un diagnostic prénatal / pré-implantatoire.

Un expert a évoqué la possibilité de ce diagnostic prénatal/pré-implantatoire, le cas échéant, en cas de vécu/histoire familiale difficiles.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

La recherche de la mutation par expansion de nucléotides responsable de CANVAS peut être proposée :

- à des patients adultes (habituellement âgés de plus de 35 ans) présentant :
 - un syndrome CANVAS associant une ataxie cérébelleuse, une neuropathie (ganglionopathie) sensitive (objectivée à l'électromyogramme (EMG)) et une aréflexie vestibulaire bilatérale en présence d'éléments suggérant une transmission autosomique récessive ou dans un contexte sporadique. Dans ce cas, la recherche est à réaliser en 1^{ère} intention ;
 - une neuropathie sensitive mise en évidence lors d'un EMG, inexpliquée après élimination des causes génétiques (dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou acquises non génétiques (carence, toxique, métabolique, auto-immune, inflammatoire, infectieux, paranéoplasique...) ;
 - deux atteintes parmi les suivantes : ataxie cérébelleuse, toux chronique, neuropathie sensitive, aréflexie vestibulaire. Dans ce cas, la recherche est à réaliser en 2^e intention après élimination des causes acquises. La recherche d'une ataxie de Friedreich peut également se discuter avant dans certains cas ;
- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs ou au conjoint(e) de la personne présentant la mutation en cas de projet de grossesse.

²⁰ Le score de Camdessanché permet de caractériser les neuropathies.

5.4.3.3. Utilité clinique de l'acte dans le contexte du CANVAS

Cette utilité selon le groupe est la même que celle définie pour les maladies déjà débattues (MH, AF et SCA). Le CANVAS fait en effet également partie des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif ou préventif. Néanmoins, les experts ont souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez la personne symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance et une prise en charge précoce des manifestations cliniques qui peuvent être invalidantes.

6. Conditions de réalisation

6.1. Préambule : encadrement juridique français

La recherche de mutation par expansion de nucléotides étant :

- d'une part, un examen de génétique constitutionnelle, elle est soumise aux textes juridiques encadrant ces examens ;
- d'autre part un examen de biologie médicale, elle est soumise à l'accréditation des laboratoires de biologie médicale.

6.1.1. Rappel sur certaines modalités de mise en œuvre des examens de génétique constitutionnelle

En France, la réalisation des examens 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) modifié récemment par le décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 et le code civil (art. 16-10).

Ainsi, il est notamment rappelé que lorsque l'examen génétique est réalisé à des fins médicales au bénéfice d'une personne :

- pour un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique comme pour une personne asymptomatique, **l'examen génétique est prescrit dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire**, déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine, rassemblant des compétences cliniques et génétiques ; cette équipe est dotée d'un protocole de prise en charge (art. R1131-5 du CSP). Chez une personne asymptomatique, un examen génétique peut être prescrit notamment si celle-ci présente des antécédents familiaux ou partage un projet parental avec une personne porteuse d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave (art. R1131-5 du CSP)²¹ ;
- le **consentement exprès de la personne concernée** ou du titulaire de l'autorité parentale (mineurs) ou le représentant légal (majeurs protégés), doit toujours être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen 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. La personne est également informée que, le cas échéant, si elle y consent, l'examen peut révéler incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins (art. R1131-4 du CSP) ;

²¹ L'article R1131-5 du CSP prévoit également la possibilité de prescrire un examen génétique chez une personne asymptomatique qui fait don de ses gamètes à un bénéficiaire d'une assistance médicale à la procréation porteur d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave dans les conditions fixées à l'article [R. 1211-28-1](#) ; aux fins de confirmer un résultat obtenu dans le cadre d'un examen de ses caractéristiques génétiques somatiques ou d'un examen réalisé à des fins de recherche scientifique ; une personne asymptomatique qui fait don de ses organes, tissus ou cellules en application des articles [L. 1231-1](#) et [L. 1241-1](#), conformément aux règles de bonnes pratiques mentionnées à l'article R. 1131-3, dans son intérêt lorsqu'elle présente un facteur de risque contre-indiquant le don ou dans l'intérêt du receveur.

- la personne a le droit de savoir ou de ne pas savoir : elle **peut toujours refuser de connaître le résultat de son examen** génétique (art. L1131-1 du CSP) ;
- la personne est **tenue 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 leurs être proposées (art. L1131-1 du CSP) ;
- **chez le mineur ou chez** une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, 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 ou le représentant légal. En outre, le consentement du mineur ou du majeur protégé est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP).

Le médecin prescripteur communique le résultat à la personne concernée ou, le cas échéant, aux membres de sa famille potentiellement concernés, lors d'une consultation médicale individuelle et conformément aux règles de bonnes pratiques mentionnées à l'article R. 1131-3. La personne concernée peut, à tout moment, refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués (art. R1131-5-1 du CSP). Dans ce cas, et sous réserve des dispositions du quatrième alinéa de l'article L. 1111-2 du CSP, le refus est consigné par écrit dans le dossier de la personne.

L'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 précise le contenu d'un compte-rendu d'un examen de génétique constitutionnelle (voir annexe 12).

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, sa pratique en France est encadrée par les articles L2131-1 et R2131-1 à 2131-9-1 du CSP modifiés par le décret n° 2023-1038 du 13 novembre 2023 et les recommandations de bonne pratique annexées aux arrêtés du 25 janvier 2018 (modifié par l'arrêté du 6 mars 2018) (94) et du 1^{er} juin 2015 (95). Il est rappelé que :

- le diagnostic prénatal ne peut être pratiqué que dans les conditions suivantes :
 - dans le cas d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître et que dans les situations où l'embryon ou le fœtus présente un risque avéré d'être atteint d'une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de la grossesse ;
 - en lien étroit avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) ;
 - après consentement écrit de la femme enceinte préalablement informée ;
- le diagnostic prénatal doit respecter les principes d'autonomie de la femme enceinte et de confidentialité ;
- la femme enceinte garde la possibilité de ne pas connaître le résultat du test diagnostic ;
- la femme enceinte décide si les résultats peuvent être ou non communiqués à l'autre membre du couple.

En ce qui concerne le diagnostic préimplantatoire, sa pratique en France est encadrée par les lois de la bioéthique (dont la dernière révision date de 2021), le code de santé publique (CSP) (art. L2131-4, L2131-4-1, L2131-4-2, R2131-22-1 à 2131-40), le décret n° 2023-1038 du 13 novembre 2023 et les recommandations de bonnes pratiques annexées à l'arrêté du 1^{er} juin 2015 (95).

Le diagnostic préimplantatoire comprend le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation in vitro et les examens de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires.

Le diagnostic préimplantatoire ne peut être effectué, qu'« à titre exceptionnel », dans les conditions suivantes :

- chez un couple ou une femme « non mariée » ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Cette situation doit avoir été attestée par un médecin d'un CPDPN ;
- à condition que l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie ai(en)t été préalablement identifiée(s), chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats ;
- après information (sur les chances de succès, le risque de survenue de grossesses multiples, la santé des enfants nés après assistance médicale à la procréation) et recueil d'un consentement écrit du couple ou de la femme « non mariée » ;
- au sein d'établissements de santé spécifiquement autorisés pour cette activité²² et par des praticiens agréés par l'Agence de la biomédecine.

Ce diagnostic ne peut avoir pour objet que de rechercher cette affection et les moyens de la prévenir ou de la traiter.

L'indication de recourir à un diagnostic préimplantatoire est examinée au cas par cas et fait l'objet d'une concertation au sein d'un CPDPN.

6.1.2. Rappel sur l'obligation d'accréditation

Il est rappelé que les laboratoires de biologie médicale ont, en France, l'obligation d'être accrédités. L'arrêté du 12 juillet 2021 modifiant l'arrêté du 8 mars 2021 fixant les examens représentatifs et les compétences associées pour l'accréditation des lignes de portée des examens de biologie médicale. Il est rappelé que la détection de mutations par expansion de nucléotides fait partie de la ligne de portée d'accréditation BMGC04 (caractérisation d'anomalies moléculaires). Dans le cas où cet examen est présenté à l'accréditation, il fera l'objet d'une vérification ou d'une validation²³ par le Cofrac des performances analytiques de la méthode. Le « guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale - SH GTA 04 » du Cofrac précise les modalités de vérification/validation des performances analytiques des méthodes, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives²⁴ (96) ; le « guide technique d'accréditation en génétique - SH GTA 07 » précise les spécificités liées aux examens de génétique somatique et constitutionnelle (97).

6.2. Phase pré-analytique

Parmi les publications retenues pour l'évaluation de la détection de mutation par expansion de nucléotides, onze ont fourni des préconisations concernant la phase pré-analytique : elles concernent :

- la MH, avec le PNDS sur la MH (11), cinq consensus professionnels de l'*Asociación Española de Genética Humana* (16), de l'EMQN (21), de l'*European Huntington Disease Network* (22), de l'ACMG (15) et de l'HDSA (23), une RBP de l'EFNS (20) et un arbre décisionnel de l'ANPGM (24) ;
- les ataxies spinocérébelleuses, avec un consensus professionnel de l'EMQN (42) et un arbre décisionnel de l'ANPGM (43) ;
- les ataxies globalement, avec une RBP de *Ataxia UK* (39).

²² Six centres étaient autorisés en France en octobre 2023 par l'Agence de la biomédecine.

²³ La vérification concerne les méthodes « reconnues » adoptées, comme par exemple l'utilisation de réactifs marqués CE ; la validation concerne des méthodes adaptées ou développées en interne.

²⁴ Par exemple, le guide explicite les modalités de vérification de la répétabilité sur chacune des matrices, à au moins deux niveaux de concentration et sur une trentaine de déterminations.

Concernant le diagnostic préimplantatoire, compte-tenu des données limitées dans les publications sur la MH ou les ataxies, six recommandations générales sur le diagnostic préimplantatoire (98-103) (voir annexe 7) ont été analysées.

6.2.1. Diagnostic post-natal

6.2.1.1. Chez une personne symptomatique

Trois recommandations concernant la MH (20, 22, 23) et deux recommandations sur les ataxies héréditaires (39, 42), toutes non gradées, ont abordé les conditions de réalisation du diagnostic moléculaire post-natal de confirmation. Elles s'accordent sur l'importance, avant la réalisation du test génétique :

- d'un conseil génétique et d'une information du patient portant notamment sur les caractéristiques cliniques et l'évolution de la maladie, les aspects génétiques (mode de transmission, risque pour les apparentés, pénétrance, etc.), les implications du diagnostic de la maladie pour le patient et sa famille, les options en matière de procréation, les traitements disponibles, le soutien possible d'associations de patients (trois recommandations) (20, 22, 23) ;
- du recueil d'un consentement éclairé (cinq recommandations) (20, 22, 23, 39, 42) ;
- de la confidentialité des résultats : les résultats des tests ne doivent jamais être divulgués à un tiers sans le consentement écrit explicite du patient ou de ses représentants légaux (trois recommandations) (20, 22, 23).

Concernant le diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, les cinq recommandations ayant abordé cette question ont souligné l'importance avant de réaliser le test génétique :

- d'un conseil génétique et d'une information du patient (trois recommandations) ;
- du recueil d'un consentement éclairé (cinq recommandations) ;
- de la confidentialité des résultats (trois recommandations).

6.2.1.2. Chez une personne asymptomatique

Concernant le diagnostic présymptomatique de la MH, le PNDP sur la MH (11) et trois recommandations ont abordé cette question (21-23). Concernant le diagnostic des ataxies héréditaires chez les personnes asymptomatiques, seule une recommandation (sur les SCA) a abordé la question de la phase pré-analytique (42). Aucune recommandation n'est gradée.

Les recommandations concernant le diagnostic présymptomatique de la MH ont souligné l'importance :

- de l'autonomie de la personne : le diagnostic ne peut être réalisé que si la personne est elle-même demandeuse (trois recommandations) (11, 22, 23) ;
- de la confidentialité des résultats (quatre recommandations) (11, 21-23) ;
- du consentement éclairé (quatre recommandations) (11, 21-23) ;
- du conseil génétique et de l'information accompagnant la procédure de diagnostic présymptomatique (trois recommandations) (21-23). L'HDSA, de plus, a précisé le contenu du conseil génétique qui comporte (23) :
 - une description des antécédents familiaux, la confirmation du diagnostic familial et l'explication du risque de MH de la personne ;
 - une information sur la MH et sur l'examen génétique, y compris les bénéfices et les limites du test (comme la possibilité de résultats intermédiaires et l'impossibilité de prédire l'âge d'apparition de la maladie sur la base du seul nombre de répétitions) ;

- une exploration avec la personne de ses perceptions de la maladie, de ses attentes vis-à-vis du test, des implications possibles du test pour la personne et ses apparentés (nécessité d'un suivi et d'une évaluation à long terme en cas de test positif, impacts psychologiques, socio-économiques, etc.) ;
- d'un soutien psychologique tout au long de la procédure (deux recommandations) (22, 23) ;
- de la désignation d'une « personne de confiance » qui accompagnera la personne à toutes les étapes de la procédure (deux recommandations) (22, 23) ;
- de stabiliser les éventuels problèmes psychiatriques avant de réaliser l'examen (deux recommandations) (22, 23).

Concernant les SCA, seule l'EMQN a formulé des recommandations sur le sujet et rappelle que toute demande de diagnostic présymptomatique doit être précédée d'un conseil génétique (42).

Concernant le diagnostic présymptomatique de la MH, les recommandations, françaises et internationales, ont rappelé l'importance avant de réaliser le test génétique :

- du respect du principe d'autonomie de la personne (trois recommandations) ;
- du consentement éclairé (quatre recommandations) ;
- du conseil génétique et de l'information accompagnant la procédure de diagnostic présymptomatique (trois recommandations) ;
- d'un soutien psychologique tout au long de la procédure (deux recommandations) ;
- de la confidentialité des résultats (quatre recommandations) ;
- de la désignation d'une « personne de confiance » qui accompagnera la personne à toutes les étapes de la procédure (deux recommandations) ;
- de stabiliser les éventuels problèmes psychiatriques avant de réaliser l'examen (deux recommandations).

Concernant les SCA, une recommandation rappelle que toute demande de diagnostic chez une personne asymptomatique apparentée doit être précédée d'un conseil génétique.

6.2.1.3. Prélèvement des échantillons

Deux recommandations concernant la MH (15, 20) et une recommandation sur les SCA (42) ont apporté des informations sur ce sujet.

Les prélèvements à réaliser varient selon les recommandations :

- l'EFNS recommande de réaliser le diagnostic de la MH sur un échantillon de sang prélevé sur EDTA et adressé sans congélation préalable au laboratoire (20). L'ACMG confirme que le degré de mosaïcisme pour la MH n'est pas suffisamment important pour compromettre l'interprétation des tailles des expansions CAG déterminées à partir de l'ADN extrait des lymphocytes du sang périphérique (15) ;
- dans le cadre du diagnostic présymptomatique des SCA, l'EMQN recommande de réaliser le test sur deux extraits d'ADN provenant de deux échantillons indépendants prélevés à deux moments différents ; il est également recommandé de prélever des échantillons d'autres membres de la famille pour le diagnostic chez des personnes asymptomatiques (42).

L'EFNS souligne l'importance d'accompagner ce prélèvement des informations cliniques et notamment des antécédents familiaux (20).

Selon les recommandations ayant donné des informations sur cette étape de la réalisation :

- un prélèvement unique de sang sur EDTA est suffisant pour le diagnostic moléculaire de la mutation de la MH (deux recommandations) ;
- deux extraits d'ADN provenant de deux échantillons indépendants prélevés à des moments différents sont nécessaires pour le diagnostic présymptomatique de SCA (une recommandation).

Une recommandation rappelle l'importance d'accompagner le prélèvement des informations cliniques pertinentes.

6.2.2. Diagnostic prénatal

Quatre recommandations ont fourni des préconisations sur les conditions de réalisation du diagnostic prénatal. Elles concernent :

- la MH avec le PNDS sur la MH (11), et deux consensus professionnels (22, 23) ;
- les SCA avec un consensus professionnel de l'EMQN) (42) (recommandation non gradée).

Ces recommandations soulignent l'importance :

- d'une consultation génétique visant à répondre aux questions et aux préoccupations des parents, à les informer des bénéfices et risques encourus de la procédure de diagnostic prénatal, du déroulement de la procédure (22, 23, 42) ;
- d'explorer avec les parents dans le cadre d'un processus de décision partagée les options possibles en fonction du résultat du test (interruption de grossesse, ou sinon prise en charge de la grossesse et du nouveau-né si poursuite de la grossesse) (22, 23) ;
- de disposer d'échantillons des deux parents : un échantillon du parent (père ou mère) qui est affecté ou porteur de la mutation (en tant que contrôle positif familial), et un échantillon de la mère, qu'elle soit affectée / porteuse de la mutation ou non, afin d'exclure une éventuelle contamination maternelle (23, 42).

Le PNDS sur la MH et l'HDSA rappellent que le diagnostic moléculaire prénatal peut être réalisé de façon précoce sur un prélèvement échoguidé de villosités chorales (biopsie du trophoblaste) ou plus tardivement sur un prélèvement échoguidé de liquide amniotique (amniocentèse) (11, 23). Les délais recommandés pour le prélèvement de villosités chorales et l'amniocentèse sont plus courts pour le PNDS sur la MH (11)²⁵ que pour l'HDSA (23) (Tableau 20).

Tableau 20. Terme de la grossesse (en semaines de grossesse [SG]) préconisé pour la réalisation d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales

	Amniocentèse	Prélèvement de villosités chorales
PNDS, 2021 (11)	≥ 13 SG (non gradé)	≥ 9 SG (non gradé)
Huntington Disease Society of America, 2016 (23)	≥ 14 SG (non gradé)	≥ 10 SG (non gradé)

Quatre recommandations concernant la MH (trois recommandations) ou les SCA (une recommandation) ont abordé cette question. Elles ont souligné l'importance :

- d'une consultation génétique visant à informer les parents sur le déroulement, les bénéfices et les risques de la procédure de diagnostic prénatal (trois recommandations) ;

²⁵ Mêmes délais retrouvés dans des documents d'information du CNGOF, actualisés en 2021 (104) et la biopsie du trophoblaste entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (105).

- d'explorer avec les parents dans le cadre d'un processus de décision partagée les options possibles en fonction du résultat du test (deux recommandations) ;
- de disposer d'échantillons des deux parents et au minimum d'un échantillon de la mère afin d'exclure une éventuelle contamination maternelle (deux recommandations).

Le diagnostic moléculaire prénatal peut être réalisé de façon précoce sur un prélèvement échoguidé de villosités chorales (biopsie du trophoblaste) ou plus tardivement sur un prélèvement échoguidé de liquide amniotique (deux recommandations).

6.2.3. Diagnostic préimplantatoire

Parmi les onze publications traitant de la phase pré-analytique, seul le PNDS sur la MH a abordé ce sujet (11). Celui-ci précise que l'analyse génétique pré-implantatoire est réalisée, après fécondation in vitro, sur une à deux cellules prélevées sur l'embryon au stade huit cellules (3 jours après la fécondation). Seuls les embryons (en pratique un à deux) non porteurs de l'anomalie seront transférés dans l'utérus (11).

Faute d'autres recommandations et de revues systématiques spécifiques de la MH ou des ataxies héréditaires, en complément, ont également été inclus dans l'analyse cinq recommandations générales, non gradées, sur le diagnostic préimplantatoire : elles émanent de *l'European Society of Human Reproduction and Embryology* (100-102), de *l'International Society of Reproductive Genetics* (99) et *l'American Society of Reproductive Medicine* (103). Leurs préconisations sont décrites en annexe 7 et résumées dans l'encadré 1.

Encadré 1. Recommandations générales concernant la phase préanalytique du diagnostic préimplantatoire d'après *l'European Society of Human Reproduction and Embryology* (100-102), *l'International Society of Reproductive Genetics* (99) et *l'American Society of Reproductive Medicine* (103)

- Nécessité du conseil génétique, de l'information du couple (notamment sur les différentes modalités possibles de procréation, les modalités, l'efficacité et les risques du diagnostic préimplantatoire, l'examen génétique lui-même), de bien prendre en compte les arguments en faveur et en défaveur du diagnostic d'un point de vue éthique, du recueil du consentement oral et écrit du couple et de la proposition d'un soutien psychologique tout au long de la procédure.
- Recours préférentiel à l'ICSI comme la méthode de procréation médicalement assistée afin de minimiser le risque de contaminations.
- Possibilité de réaliser la biopsie 3 à 5 jours après fécondation.
- Possibilité de transférer les embryons frais ou après un ou plusieurs cycles de congélation (vitrification)-décongélation.
- Nécessité de disposer des échantillons sanguins provenant des deux parents, voire des apparentés proches.

6.3. Phase analytique

Parmi les publications retenues pour l'évaluation de la détection de mutation par expansion de nucléotides, dix-huit ont abordé la phase analytique : elles concernent :

- la MH : trois consensus professionnels de *l'Asociación Española de Genética Humana* (16), de l'EMQN (21) et de l'ACMG (15), une RBP de l'EFNS (20), un arbre décisionnel de l'ANPGM (24), une revue générale issue de *GeneReviews*® (30) ;
- l'ataxie de Friedreich : un PNDS (12), une revue générale issue de *GeneReviews*® (48) ;
- les ataxies spinocérébelleuses : un consensus professionnel de l'EMQN (42), un arbre décisionnel de l'ANPGM (43), six revues générales issues de *GeneReviews*® (49-54) ;
- les ataxies globalement : deux RBP de *Ataxie UK* (39) et de l'EFNS (40).

En outre, faute de recommandations spécifiques concernant la phase analytique du diagnostic préimplantatoire, quatre recommandations générales sur le diagnostic préimplantatoire ont été retenues (98-101).

Aucune recommandation n'est gradée.

6.3.1. Maladie de Huntington, Ataxie de Friedreich, SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

6.3.1.1. Choix de la méthode

Maladie de Huntington

Recours à la PCR

Quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue issue de GeneReviews® préconisent en 1^{ère} intention le recours à la PCR au locus, de la région encadrant la zone des répétitions CAG pour détecter une expansion de trinuécléotides CAG au niveau du gène HTT (15, 16, 20, 21, 24, 30).

Deux recommandations, l'ANPGM et la revue issue de GeneReviews® recommandent aussi l'utilisation de la TP-PCR (15, 21, 24, 30) :

- dans tous les cas (une recommandation) (15) ;
- seulement si une grande expansion CAG associée à la MH est suspectée dans les cas de formes juvéniles (deux recommandations) (15, 21) ;
- face à des génotypes apparemment homozygotes normaux (pour confirmer ou exclure l'homozygotie) (deux recommandations (15, 21), l'ANPGM (24) et la revue issue de GeneReviews® (30)).

Recours au Southern-blot

Le recours au Southern-blot est évoqué par deux recommandations (15, 16) et la revue générale issue de GeneReviews® (30). D'après ceux-ci, le Southern-blot est actuellement peu utilisé pour le diagnostic de la MH. Il peut être utile occasionnellement pour identifier les grandes expansions, généralement associées aux formes juvéniles de la MH et confirmer les résultats d'un génotypage apparemment homozygote normal.

Arbres décisionnels de l'ANPGM

En 2009, l'ANPGM a publié des arbres décisionnels concernant la mise en œuvre des différentes méthodes pour le diagnostic de confirmation de MH, le diagnostic présymptomatique et le diagnostic prénatal (voir annexe 10).

Quatre recommandations (dont trois consensus professionnels et une RBP) et un arbre décisionnel de l'ANPGM ont apporté des précisions sur la phase analytique dans le contexte de la MH.

Au total, il ressort de ces publications les points suivants :

- la PCR au locus est la méthode recommandée en 1^{ère} intention pour rechercher une mutation par expansion de nucléotides (quatre recommandations, un arbre de l'ANPGM) ;
- elle est complétée par une TP-PCR systématiquement (une recommandation) ou lorsqu'on suspecte une grande expansion (deux recommandations, un arbre de l'ANPGM) ;
- le Southern-blot peut être utile lorsqu'on suspecte une grande expansion dans les formes infantiles ou juvéniles ou en cas d'homozygotie normale apparente (deux recommandations).

Ataxie de Friedreich et SCA 1, 2, 3, 6, 7 et 17

Recours à la PCR

Trois recommandations (12, 40, 42), l'ANPGM (43) et l'ensemble des revues générales retenues (48-54) recommandent en première intention de rechercher une mutation par expansion de nucléotides par PCR en cas de suspicion d'ataxie héréditaire.

Concernant les ataxies spino-cérébelleuses, l'ANPGM (43) et quatre revues générales de *GeneReviews*® (SCA 1, 2, 3, 7) (49-51, 53) précisent le type de PCR :

- PCR au locus de la région encadrant la zone des répétitions pour rechercher une expansion de trinucéotides au niveau des gènes concernés (43, 49-51, 53) ; à noter que la présence de plusieurs tailles d'expansion distincte sur la PCR doit faire suspecter un mosaïcisme somatique (51, 53) ;
- lorsqu'on suspecte une grande expansion (au-delà de 100 répétitions de trinucéotides) dans les formes infantiles ou juvéniles ou en cas d'homozygotie apparente : RP-PCR (49, 51, 53) ou PCR *Long Range* (49).

Recours au Southern-blot

Quatre revues générales de *GeneReviews*® (49-51, 53) évoquent l'intérêt du *Southern-blot* lorsqu'on suspecte une grande expansion dans les formes infantiles ou juvéniles (49, 50) ou en cas d'homozygotie apparente (51, 53).

Recours au séquençage

Trois recommandations (12, 40, 42) et les revues *GeneReviews*® (48-54) positionnent le séquençage en 2ème intention après avoir recherché les mutations par expansion de nucléotides par PCR pour détecter d'autres types de mutation :

- en cas de résultat de PCR négatif (40) ;
- dans le contexte d'un diagnostic d'ataxie de Friedreich, en cas de suspicion de génotype hétérozygote composite (expansion pathologique sur un allèle, et mutation ponctuelle ou délétion sur l'autre allèle), notamment lorsqu'une seule expansion est mise en évidence (12).

Quatre recommandations (dont un PNDS, deux RBP et un consensus professionnel), un arbre décisionnel de l'ANPGM et sept revues générales issues de *GeneReviews*® ont apporté des précisions sur la phase analytique dans le contexte des ataxies héréditaires.

Au total :

- la PCR est la méthode recommandée en 1^{ère} intention pour rechercher une mutation par expansion de nucléotides (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM, sept revues générales) : PCR au locus de la région encadrant la zone des répétitions pour déterminer le nombre de trinucéotides au niveau des gènes concernés (arbre de l'ANPGM, quatre revues générales) ;
- +/- RP-PCR, PCR *Long Range* ou *Southern-blot* lorsqu'on suspecte une grande expansion ou en cas d'homozygotie apparente ;
- le séquençage est recommandé en 2^e intention après avoir recherché les mutations par expansion de nucléotides par PCR (trois recommandations, sept revues générales), notamment en cas de PCR négative (une recommandation). L'objectif est de rechercher des mutations autres que des expansions de nucléotides.

6.3.1.2. Caractéristiques de la méthode de détection de mutation par expansion de nucléotides

Quatre recommandations concernant la méthode de détection des mutations par expansion de nucléotides pour le diagnostic de la MH (15, 16, 21) ou des SCA (42) insistent sur la nécessité d'optimiser les conditions de réalisation de la méthode afin de garantir la détermination précise et sans ambiguïté du nombre de répétitions. Aucune recommandation n'a été identifiée concernant l'ataxie de Friedreich et le CANVAS. Aucune recommandation n'est gradée.

Choix des amorces pour la PCR

Pour la MH, trois recommandations (15, 16, 21) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (24) apportent des précisions concernant le choix des amorces : les trois consensus recommandent que les amorces n'incluent pas la séquence répétée CCG en 3' de la séquence CAG qui est une région polymorphe en routine (15, 16, 21). D'après l'EMQN, l'utilisation d'amorces amplifiant à la fois la répétition CAG et la répétition CCG peut parfois être utile dans le cas de deux allèles homozygotes normaux de MH, pour éliminer une fausse homozygotie (21). Pour la recherche de l'expansion sur le gène HTT, l'ANPGM préconise de réaliser une PCR CAG associée à une PCR CAG+CCG (24).

Aucune recommandation n'a été identifiée dans les publications analysées pour l'ataxie de Friedreich, les SCA ou le CANVAS.

Mode de séparation et d'analyse des fragments

Selon trois recommandations (dont deux concernant la MH (16, 21) et une concernant les SCA (42)), l'électrophorèse capillaire est préférable pour séparer et analyser les fragments (même si cela reste faisable sur électrophorèse en gel). La résolution de l'électrophorèse devrait être suffisante pour permettre la séparation des allèles présentant une différence d'une répétition (21).

Choix des contrôles

Quatre recommandations (dont trois concernant la MH (15, 16, 21) et une concernant les SCA (42)) recommandent de choisir des contrôles internes et externes appropriés comprenant une gamme de taille différente de répétitions CAG bien définies.

D'après l'EMQN, le nombre de répétitions dans les contrôles doit être de préférence déterminé par séquençage et/ou par étalonnage par rapport à un matériau de référence certifié (21, 42). Il est notamment souhaitable de déterminer avec précision le plus grand allèle anormal disponible et de l'inclure dans toute échelle allélique (42).

Il est recommandé d'utiliser :

- pour la MH : au moins un contrôle positif avec plus de 60 répétitions (15, 21) ;
- pour les SCA (42) :
 - un contrôle avec un nombre de répétitions dans l'intervalle des expansions de grande taille (utiles dans les cas de SCA juvéniles) ;
 - un contrôle avec un nombre de répétitions à la limite ou près des intervalles « normaux » ou « mutés » (utiles dans les cas de SCA d'apparition plus tardive) ;
 - des contrôles issus d'hétérozygotes normaux (de préférence avec des allèles différant d'une répétition dans leur taille), dans l'intervalle des allèles intermédiaires ou de petite taille ;
- pour la MH et les SCA : au moins un contrôle négatif (blanc sans matrice) (15, 21, 42).

Etendue de la mesure (limites de détection, quantification, linéarité)

Trois recommandations ont abordé ce point concernant la MH et recommandent que les laboratoires déterminent et précisent les limites de détection de leur test (15, 16, 21) :

- d'après l'EMGN, le test PCR doit avoir la capacité de détecter des allèles dans les valeurs de référence normales et correspondant à un allèle muté (jusqu'à 100 répétitions) (21) ;
- d'après l'ACMG, bien que la limite supérieure de détection ne soit pas connue, l'amplification d'allèles portant plus de 125 répétitions CAG ne semble pas reproductible (15).

La recommandation sur les SCA n'a pas précisé ce point (42).

Exactitude

Concernant les méthodes utilisées pour le diagnostic des SCA, d'après l'EMQN (42) :

- les laboratoires devraient connaître la séquence exacte de chaque mutation par expansion de nucléotides à l'origine de la SCA, y compris les répétitions interrompues et imparfaites, et devraient se baser sur la séquence publiée pour compter le nombre de répétitions pour chaque locus de SCA ;
- ces méthodes devraient permettre de mesurer avec précision le nombre de répétitions ;
- la conversion des paires de bases en nombre de répétitions peut ne pas être linéaire et les échelles de taille standard peuvent ne pas donner des résultats corrects ; il est préférable d'utiliser une échelle allélique.

Les recommandations sur la MH n'ont pas précisé ce point (15, 16, 21).

Incertitude de mesure

Quatre recommandations recommandent que les laboratoires précisent l'incertitude de mesure de leur PCR dans le cadre de la MH (15, 16, 21) ou des SCA (42), pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus (42).

L'incertitude « acceptable » :

- pour la MH : elle varie selon les recommandations :
 - pour l'ACMG et le consensus espagnol : ± 1 répétition pour les allèles avec un nombre de répétitions ≤ 43 , ± 2 pour les allèles avec un nombre de répétitions de 44-50, ± 3 pour les allèles avec un nombre de répétitions de 51-75 et ± 4 pour les allèles avec un nombre de répétitions de > 75 (15, 16) ;
 - pour l'EMQN : ± 1 répétition pour les allèles avec un nombre de répétitions ≤ 42 et ± 3 répétitions pour les allèles avec un nombre de répétitions > 42 (21) ;
- pour les SCA : elle était selon l'EMQN (42) de :
 - ± 1 répétition pour les allèles normaux de petite taille ;
 - ± 3 répétitions pour les allèles avec expansion pour la plupart des loci et de ± 1 répétition pour les expansions du SCA6.

Limites des méthodes de détection

Trois recommandations ont abordé la question des limites des méthodes de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène HTT de la MH (15, 16, 21).

Chez un faible pourcentage de patients adressés pour un test de détection de la mutation responsable de la MH, un polymorphisme dans la région encadrant la répétition CAG ou se trouvant à l'intérieur de celle-ci a été identifié et peut conduire à une quantification incorrecte du nombre de répétitions CAG d'après trois recommandations (15, 16, 21). Ces substitutions de nucléotides peuvent être généralement être classées en deux groupes : celles qui modifient les sites d'hybridation des amorces et celles qui entraînent la perte de l'interruption entre les chaînes CAG et CCG :

- le polymorphisme dans les sites d'hybridation des amorces peut entraîner un échec de l'amplification spécifique d'un allèle, conduisant à une « homozygotie apparente » avec deux allèles

en apparence normaux (15, 16, 21). Cette « homozygotie apparente » identifiée par PCR standard :

- doit être interprétée avec prudence (15, 16, 21) ;
- doit être confrontée avec l'âge de l'apparition des symptômes chez le patient et faire l'objet d'une discussion afin de déterminer si une forme juvénile (avec un nombre important de répétitions CAG) peut être exclue cliniquement (21) ;
- peut être confirmée ou non par différentes approches :
 - une analyse de ségrégation avec des marqueurs polymorphes si l'on dispose des échantillons sanguins des parents (21) ;
 - l'utilisation de paires d'amorces alternatives (15, 16) ou l'utilisation d'amorces encadrant la répétition CAG et la répétition CCG (21) ;
 - la réalisation d'une TP-PCR (15, 21), d'un *Southern-blot* (15, 21) ou du séquençage (15) ;
- le polymorphisme de la séquence CCG à l'extrémité 3' de la séquence CAG peut entraîner une détermination erronée du nombre de répétitions CAG (perte de l'interruption entre les chaînes CAG et CCG) (15, 16).

Une recommandation a précisé les limites des méthodes de détection de mutation par expansion de nucléotides utilisées pour le diagnostic des SCA (42) :

- le polymorphisme : il peut y avoir des variations de séquence qui pourraient entraîner la non-amplification d'allèles normaux ou étendus ;
- la PCR peut ne pas amplifier les très grandes expansions, comme ce peut être le cas lors de formes d'apparition très précoces (formes juvéniles, notamment dans le cas de SCA 2 ou 7). Aussi, les résultats montrant une homozygotie pour des allèles normaux de même taille (homoallélisme) doivent être confirmés par une méthode appropriée (par exemple, RP-PCR ou *Southern-blot*), en particulier dans les cas de survenue précoce (avant l'âge de 26 ans) ; il peut être utile d'obtenir des échantillons de parents ou d'autres membres de la famille. Si l'homoallélisme n'est pas confirmé par une technique complémentaire, la possibilité que le test ne détecte pas une expansion importante doit être envisagée et discutée dans le compte-rendu ;
- la présence de mosaïques peut compromettre la détermination du nombre de répétitions ;
- au niveau de certains loci, l'ataxie peut être liée à une mutation ponctuelle (par exemple SCA6) et non pas à une expansion.

D'une manière générale, l'EMQN recommande aux laboratoires d'échanger entre eux des procédures opératoires standardisées et de participer à des contrôles externes de qualité (42).

Les recommandations concernaient la MH et les SCA. Aucune recommandation n'a été identifiée concernant l'ataxie de Friedreich et le CANVAS. Pour ce qui est de la MH et des SCA, ces recommandations préconisent les caractéristiques suivantes :

- la nécessité d'optimiser les conditions de réalisation de la méthode de détection des mutations par expansion de nucléotides afin de garantir la détermination précise et sans ambiguïté du nombre de répétitions (quatre recommandations) ;
- l'utilisation préférentielle de l'électrophorèse capillaire pour séparer et analyser les fragments (trois recommandations) ;
- le choix de contrôles positifs et négatifs appropriés (trois recommandations) ;
- la nécessité de déterminer et préciser les limites de détection des méthodes (trois recommandations) ;

- la nécessité de déterminer et préciser l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus (quatre recommandations). L'incertitude « acceptable » variait selon l'intervalle de référence et les recommandations entre ± 1 trinuécléotides (pour les allèles normaux de petite taille) (quatre recommandations) et ± 4 trinuécléotides (pour les expansions les plus importantes) ;
- la nécessité de déterminer les limites possibles des méthodes, et notamment le risque de fausse homozygotie apparente liée à un polymorphisme des sites d'hybridation des amorces (quatre recommandations), ou à l'absence d'amplification de très grandes expansions (une recommandation).

6.3.2. CANVAS

Aucune recommandation, ni rapport d'évaluation technologique n'ont été identifiés.

La revue générale de Cortese (55) et 21 des 22 études observationnelles retenues ont précisé la méthode de détection de l'expansion pentanucléotidique au niveau de l'intron 2 du gène RFC1 (56-59, 61-70, 72-77).

Initialement, la méthode de détection de l'expansion pentanucléotidique a été décrite par l'étude observationnelle de Cortese *et al.* (76) (qui est la même méthode décrite dans la revue générale de GeneReviews® publiée par cet auteur). Elle associait :

- PCR et RP-PCR ciblant AAGGG, AAAGG et AAAAG. Une expansion anormale AAGGG était suspectée si :
 - aucune amplification de la région n'était observée en PCR standard fluorescente encadrant la région d'intérêt, suggérant une expansion de grande taille sur les deux allèles ;
 - la RP-PCR ciblant AAAGG et AAAAG était négative ;
 - la RP-PCR ciblant AAGGG était positive (profil en dents de scie « *saw-tooth* » caractéristique) ;
- en cas de positivité de la RP-PCR AAGGG :
 - un séquençage Sanger sur les produits de PCR *Long Range* pour confirmer la séquence ;
 - un *Southern-blot* pour confirmer l'expansion biallélique pathogène et déterminer le nombre de répétitions.

Dans l'étude de validation publiée en 2020 par ce même auteur, seules les étapes de PCR/RP-PCR et *Southern-blot* ont été réalisées (70).

Les autres études incluaient une étape de RP-PCR ciblant :

- AAGGG, AAAGG ou AAAAG (sans précision sur la séquence de réalisation) dans dix études (59, 61, 64-68, 71-73, 75) ;
- AAGGG seulement (deux études) (69, 77) ;
- AAGGG puis si négative AAAGG ou AAAAG (une étude) (62) ;
- AAAAG, AAAGG, AAGGG, ACAGG pour l'étude japonaise de Ando (58) et finlandaise de Kyttövuori (deux études) (63) ;
- AAAAG, AAAGG, AAGGG, AAGAG, AGAGG pour l'étude chinoise de Wan (une étude) (74) ;
- AAAAG, AAAGG, AAGGG, AGGGC, AAGGC, AGAGG pour l'étude de Dominik *et al.* (56) ;
- AAAAG, AAAGG, AAGAC, AAAGGG, AAGGG, ACAGG pour l'étude australienne de Scriba *et al.* (57).

Dans dix-huit études, la RP-PCR était couplée à :

- une PCR standard au locus encadrant la région d'intérêt dans treize études ; celle-ci précédait ou était associée à la RP-PCR (57-59, 61-65, 67-69, 71, 73) ;
- une PCR duplex (une étude) (72) ;
- une PCR *Long Range* dans quatre études (66, 71, 74, 75) ou extra *Long Range* dans une étude (63).

En cas de positivité de la RP-PCR, ont été réalisés :

- la confirmation de l'expansion biallélique pathogène et la détermination du nombre de répétitions par *Southern-blot* dans sept études (62, 64, 66, 68, 72-74), séquençage *long read* dans trois études (56, 57, 63) ou cartographie optique dans une étude (61) ; les autres études ne précisant pas la technique à réaliser ;
- le séquençage Sanger sur les produits de *Long Range* PCR pour confirmer le motif dans six études (59, 61, 71, 72, 74, 75).

D'après la revue générale de Cortese, les expansions de répétitions AAGGG pathogènes dans RFC1 ne peuvent pas être détectées par le séquençage de panels de gènes ou de l'exome mais peuvent être suspectées par séquençage du génome (avec confirmation nécessaire par PCR ou *Southern-blot*). En revanche, d'autres techniques, comme le séquençage *long read* pourraient permettre d'évaluer la présence, la taille et le motif des expansions répétées dans le gène RFC1 (55).

En ce qui concerne la phase analytique pour le CANVAS, 21 des 22 études observationnelles retenues ont précisé la méthode de détection de l'expansion pentanucléotidique au niveau de l'intron 2 du gène RFC1.

Les 21 études incluaient une étape de RP-PCR :

- ciblant principalement AAGGG, AAAGG ou AAAAG (douze études) ;
- précédée par ou associée à une PCR au locus (treize études).

En cas de positivité de la RP-PCR AAGGG, ont été réalisés :

- la confirmation de l'expansion biallélique pathogène et détermination du nombre de répétitions par *Southern-blot* dans (neuf études) ;
- le séquençage Sanger sur les produits de *Long Range* PCR pour confirmer le motif (six études).

6.3.3. Particularités du diagnostic prénatal

Outre l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux examens du diagnostic biologique prénatal (94), l'ANPGM (24) et trois recommandations sur la MH (15, 16, 21) ont fait des préconisations sur la phase analytique du diagnostic prénatal de la MH. Aucune des recommandations analysées dans le cadre des ataxies n'a abordé la phase analytique pour le diagnostic prénatal.

Concernant le choix de la méthode, le recours à une analyse indirecte (analyse de ségrégation de différents marqueurs polymorphes proches du gène HTT) pour le diagnostic prénatal de la MH est évoqué notamment face à une homozygotie apparente (arbre décisionnel de l'ANPGM) (24).

En France (24, 94) comme à l'international (15, 21), il est rappelé qu'il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contamination du tissu fœtal par des cellules maternelles et de prélever un échantillon sanguin chez la mère.

L'arrêté du 25 janvier 2018 rappelle également la nécessité d'utiliser des DMDIV marqués CE lorsqu'ils existent (94).

Le recours à une analyse indirecte peut être utile pour le diagnostic prénatal en cas d'homozygotie apparente (ANPGM, une recommandation sur la MH). Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contamination du tissu fœtal par des cellules maternelles (arrêté du 25 janvier 2018, ANPGM, deux recommandations sur la MH).

6.3.4. Particularités du diagnostic préimplantatoire

Concernant le diagnostic préimplantatoire, aucune des recommandations analysées dans le cadre de la MH et des ataxies n'a abordé la phase analytique.

Seules des recommandations générales, non gradées, sur le diagnostic préimplantatoire ont été identifiées : elles émanent de l'*American Society for Reproductive Medicine* (98), l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (100, 101) et l'*International Society of Reproductive Genetics* (99). Leurs préconisations sont présentées en annexe 7 et résumées dans l'encadré 2.

Encadré 2. Recommandations générales concernant la phase analytique du diagnostic préimplantatoire d'après l'*American Society for Reproductive Medicine* (98), l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (100, 101) et l'*International Society of Reproductive Genetics* (99)

- Analyser des échantillons sanguins provenant des deux parents +/- des apparentés proches.
- Recourir à une analyse directe +/- une analyse indirecte.
- Prévenir le risque de contaminations.
- Réaliser une analyse des résultats par deux observateurs indépendants.
- Proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal après transplantation de l'embryon compte-tenu du risque d'erreur.

6.4. Phase postanalytique

Parmi les publications retenues pour l'évaluation de la détection de mutation par expansion de nucléotides, huit recommandations ont abordé la phase post-analytique : elles concernent :

- la MH, avec un PNDS (11) et cinq recommandations (15, 16, 21-23) ;
- l'ataxie de Friedreich, avec un PNDS (12) ;
- les SCA, avec une recommandation (42).

Aucune recommandation concernant le CANVAS n'a été identifiée.

Aucune recommandation n'est gradée.

6.4.1. Interprétation et compte-rendu d'analyse

Parmi les huit recommandations traitant de la phase post-analytique, trois sur la MH (15, 16, 21) et une sur les SCA (42) ont fait des préconisations sur l'interprétation du résultat et le contenu du compte-rendu de la recherche de mutation par expansion de nucléotides. Aucune recommandation sur ce sujet n'a été identifiée dans les publications analysées pour l'ataxie de Friedreich ou le CANVAS.

Ces quatre recommandations soulignent l'importance de confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux (15, 16, 21, 42).

Elles préconisent de faire figurer dans le compte-rendu :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal/préimplantatoire) et le type de prélèvement (trois recommandations) (15, 16, 21) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et les limites de cette méthode (quatre recommandations) (15, 16, 21, 42) en précisant :
 - pour la méthode PCR :
 - la ou des paire(s) d'amorces, la méthode de séparation et d'analyse des fragments, les limites de détection (trois recommandations) (15, 16, 21) ;
 - la sensibilité de la PCR pour la détection de grandes expansions (deux recommandations) (15, 16) ;
 - pour le *Southern-blot* : les enzymes de restriction, la ou des sonde(s) utilisées (deux recommandations) (15, 16) ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique (quatre recommandations) (15, 16, 21, 42) en précisant :
 - le nombre de trinuécléotides pour chacune des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure (quatre recommandations) (15, 16, 21, 42) ;
 - concernant la MH, l'EMQN précise néanmoins que la communication du nombre précis de trinuécléotides CAG dépendait des pratiques locales. Une mention indiquant que l'allèle se situe dans la normale ou dans l'intervalle pathologique peut être suffisante. Cependant, il est important de préciser la taille réelle des allèles si cela est pertinent pour l'interprétation du résultat, par exemple dans le cas d'un allèle à pénétrance incomplète ou d'un allèle intermédiaire (une recommandation) (21) ;
 - concernant les SCA, l'EMQN souligne l'importance de mentionner les interruptions de l'expansion CAG par d'autres trinuécléotides CAT, CAA et/ou AAG (ATXN1, ATXN2, ATXN3 et ATXN17) ; ces interruptions peuvent avoir une incidence sur le caractère pathogène de la répétition. Par convention, ces nucléotides qui interrompent la séquence CAG sont pris en compte lors de la détermination du nombre total de répétitions (une recommandation) (42) ;
 - en cas de résultat homoallélique, l'EQMN recommande de préciser le risque d'avoir manqué une grande expansion, en particulier dans les formes juvéniles, si des méthodes complémentaires n'ont pas été utilisées ou n'ont pas été informatives (une recommandation) (42) ;
 - les intervalles de référence du nombre de trinuécléotides correspondant aux allèles normaux, intermédiaires, mutés (à pénétrance complète ou incomplète) utilisés par le laboratoire (quatre recommandations) (15, 16, 21, 42) ;
 - l'interprétation du nombre de trinuécléotides pour chaque allèle (confirmation du diagnostic, risque de survenue de la maladie, risque de transmission de la maladie) (trois recommandations) (15, 16, 21) :
 - trois recommandations préconisent de discuter dans le compte-rendu les implications des allèles intermédiaires ou mutés à pénétrance incomplète (15, 16, 21) ; une recommandation préconise de mentionner les risques d'instabilité et d'expansion notamment en cas de transmission de l'allèle muté par le père (42) ;
 - les quatre recommandations rappellent que le nombre de répétitions ne permet pas de prédire avec précision l'âge d'apparition des symptômes chez une personne et soulignent que l'âge d'apparition des symptômes ne doit pas figurer dans le compte-rendu (15, 16, 21, 42) ;

- 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 (trois recommandations) (15, 21, 42) ;
- 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 en précisant que des tests peuvent être réalisés chez d'autres membres de la famille (trois recommandations) (15, 21, 42).

Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, les recommandations internationales et européennes préconisent de mentionner en plus dans le compte-rendu la date et les modalités de biopsies embryonnaires, les analyses directe/indirecte réalisées (avec marqueurs polymorphes utilisés) (deux recommandations) (99, 101).

Trois recommandations sur la MH et une recommandation sur les SCA ont fait des préconisations sur l'interprétation du résultat et le contenu du compte-rendu de la recherche de mutation par expansion de nucléotides.

Selon les quatre recommandations, il est nécessaire de confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux pour interpréter les résultats.

Le compte-rendu devrait comporter :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal / préimplantatoire) (trois recommandations) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites (quatre recommandations) ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant :
 - le nombre de trinuécléotides pour chacune des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure (quatre recommandations) ;
 - les intervalles de référence du nombre de trinuécléotides correspondant aux allèles normaux, intermédiaires, mutés utilisés par le laboratoire (quatre recommandations) ;
 - l'interprétation du nombre de trinuécléotides pour chaque allèle (confirmation du diagnostic, risque de survenue de la maladie, risque de transmission de la maladie) (trois recommandations) ;
 - 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 (trois recommandations) ;
 - 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 (trois recommandations).

6.4.2. Communication des résultats du test / annonce du diagnostic

Parmi les huit recommandations traitant de la phase post-analytique, deux PNDS dont celui sur la MH (11) et celui sur l'ataxie de Friedreich (12) ainsi que quatre recommandations sur la MH (16, 21-23) ont abordé cette question. Aucune recommandation sur ce sujet n'a été identifiée dans les publications analysées pour les SCA ou le CANVAS.

Selon les PNDS sur la MH (11) et sur l'ataxie de Friedreich (12), l'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée :

- elle est faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique, avec l'intervention d'un psychologue clinicien si nécessaire (11, 12) ;

- la consultation comprend :
 - la délivrance de toute nouvelle information sollicitée par le patient à l'annonce de son résultat (11) ;
 - la planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera (11, 12) ;
 - l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées (11, 12).

A l'international, quatre recommandations ont fait des préconisations sur la communication des résultats du test diagnostique de la MH et l'annonce du diagnostic (16, 21-23). Ces publications rappellent :

- la nécessité que le résultat du test soit communiqué personnellement à la personne (quatre recommandations) (16, 22, 23). Un ami ou un membre de la famille qui n'est pas à risque peut accompagner la personne lors de la consultation d'annonce du résultat (deux recommandations) (22, 23) ;
- le droit pour la personne de décider à tout moment de ne pas connaître le résultat du test (deux recommandations) (22, 23) ;
- dans les suites du test, l'importance du conseil génétique (trois recommandations) (16, 21, 23), du suivi et de l'accompagnement, notamment au plan psychologique (deux recommandations) (16, 23).

Deux PNDS (sur la MH et sur l'ataxie de Friedreich) et quatre recommandations sur la MH ont abordé cette question.

Les deux PNDS rappellent que :

- 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 (deux recommandations) ;
- la consultation d'annonce du diagnostic comprend la délivrance de toute nouvelle information sollicitée par le patient à l'annonce de son résultat, la planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera, l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

Trois recommandations rappellent l'importance, dans les suites du test, du conseil génétique, du suivi et de l'accompagnement, notamment psychologique.

6.5. Position des experts consultés à titre individuel

En préambule, les experts ont souligné les éléments suivants :

- il est important de bien encadrer les conditions de réalisation de ces actes du fait de l'inscription sur la NABM et de la sortie de la liste complémentaire. Les experts ont souligné le risque d'inflation des volumes lié à un accès plus facile et la prescription par des non spécialistes en ville, ainsi qu'un risque inhérent de moins bonne prise en charge des malades si ceux-ci ne sont pas orientés vers une filière de soin et un centre de référence de la maladie dont ils sont atteints. Il est rappelé que les conditions réglementaires concernant la prescription d'examen de génétique constitutionnelle s'appliquent à tous, quel que soit le mode d'exercice public ou privé ;
- les nouvelles méthodes de séquençage du génome *long read* devraient à terme permettre de détecter les expansions et d'en déterminer le motif et la taille. A ce jour, les techniques de PCR restent nécessaires ;

- le diagnostic pré-implantatoire est particulier puisqu'il implique de nombreuses étapes, comme par exemple l'analyse de l'informativité du génome des parents en préalable. Il est donc nécessaire de prendre en compte ceci dans la future tarification.

6.5.1. Phase pré-analytique

En ce qui concerne le diagnostic post-natal, la discussion a porté principalement sur :

- la nécessité de bien encadrer les conditions de prescription (prescription par un médecin formé, information de la personne sur les filières/centres de référence/compétence et proposition de suivi en leur sein) ;
- l'accréditation de la détection des mutations par expansion de nucléotide. Il est rappelé que cet acte fait partie de la ligne de portée d'accréditation BMGC04 (caractérisation d'anomalies moléculaires) qui comporte d'autres types d'analyses. La méthode utilisée pour la détection d'expansion n'est donc pas évaluée systématiquement par le Cofrac (cf. arrêté du 12 juillet 2021 fixant les examens représentatifs et les compétences associées pour l'accréditation des lignes de portée des examens de biologie médicale). En revanche, il importe que la méthode soit systématiquement vérifiée/validée par le laboratoire ;
- l'impact de l'instabilité allélique sur les résultats de l'examen. Les experts s'accordaient sur le fait que cette instabilité n'avait pas d'impact en termes de résultat de l'examen sur ADN leucocytaire pour la MH (comme pour les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, l'ataxie de Friedreich ou le CANVAS) et ne nécessitait pas de réaliser l'examen sur plusieurs échantillons de sang indépendants ou sur d'autres tissus. En revanche, chez la personne asymptomatique, afin de réduire le risque d'erreur (erreur de prélèvement, contamination, etc.), il est recommandé de réaliser le test génétique sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements indépendants, soit deux échantillons de sang prélevés à des moments différents ou deux prélèvements de tissus différents (sang et cellules jugales, salive, etc.) qui peuvent être réalisés lors d'une seule consultation.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Le rappel que concernant le diagnostic postnatal, 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 du 2 août 2021 portant sur la bioéthique] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10).

Compte-tenu des conséquences négatives possibles de l'examen, les experts recommandent que :

- la prescription de l'examen soit réalisée par un médecin formé, tel que défini dans l'arrêté du 27 mai 2013 « 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 »²⁶ ;
- le prescripteur informe systématiquement le patient sur l'existence des filières, 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 (filière Brain-Team pour la MH) avec les centres de référence/compétence. Cela impose d'avoir un référencement des

²⁶ Arrêté du 27 mai 2013 précisant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

centres de référence et de leurs responsables, mis à jour régulièrement, que le médecin prescripteur transmettra au patient.

Il est rappelé que la prescription du test génétique chez des personnes asymptomatiques doit être réalisée par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques (art. R1131-5 du CSP)²⁷.

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, la discussion a porté principalement sur :

- la nécessité de prévoir une culture des cellules fœtales de sauvegarde, pour pallier le risque d'échec d'analyse sur le tissu frais (ADN extrait d'amniocytes non cultivés ou de villosités chorionales), compte-tenu du délai de réalisation de l'examen qui peut être allongé pour la recherche de ce type de mutations ;
- l'absence de données suffisantes à ce jour sur le diagnostic prénatal non invasif.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Concernant le diagnostic prénatal, ils ont rappelé que les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-1 et R2131-1 à 2131-2-2 du CSP et les recommandations de bonne pratique annexées aux arrêtés du 25 janvier 2018 (modifié par l'arrêté du 6 mars 2018) et du 1^{er} juin 2015.

Concernant le prélèvement :

- la réalisation de l'examen peut avoir lieu de façon précoce sur un prélèvement de villosités chorionales (biopsie du trophoblaste) ou plus tardivement sur un prélèvement échoguidé de liquide amniotique ;
- il convient de prévoir une culture des cellules fœtales, pour pallier le risque d'échec d'analyse sur le tissu fœtal avant mise en culture ;
- il est nécessaire de 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.

En ce qui concerne le diagnostic pré-implantatoire, la discussion a porté principalement sur le prélèvement qui peut être réalisé à 3 ou 4 jours (blastomère) ou 5 jours (trophectoderme). Les embryons étant transférés au 6^{ème} jour, pour ce type de mutations, leur transfert frais n'est possible que si le prélèvement est réalisé à 3 ou 4 jours²⁸.

Les experts ont rappelé que les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement devaient prendre en compte la réglementation prévue par les lois de bioéthique (dont la dernière révision date de 2021), le code de santé publique (CSP) (art. L2131-4, L2131-4-1, L2131-4-2, R2131-22-1 à 2131-2-2) et les recommandations de bonne pratique annexées à l'arrêté du 1^{er} juin 2015.

Concernant le diagnostic, il est réalisé en général par étude indirecte +/- étude semi-directe. Pour cela, il est nécessaire de disposer d'échantillons sanguins des deux parents et d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).

²⁷ L'article R1131-5 du CSP a été modifié par le décret n°2023-1426 du 30 décembre 2023

²⁸ Voir les précisions de la Société française de diagnostic préimplantatoire consultée en tant que partie prenante sur ce point.

6.5.2. Phase analytique

6.5.2.1. Maladie de Huntington

La discussion a porté principalement sur les points suivants :

- la PCR fluorescente est indiquée en 1^{ère} intention, avec la nécessité d'utiliser deux couples d'amorces différentes (par exemple PCR CAG et PCR CAG + CCG) pour s'affranchir d'une variation de séquence au niveau des sites d'hybridation des amorces (et parfois de confirmer le statut homozygote pour le nombre de triplets CAG). L'analyse des fragments est réalisée par électrophorèse capillaire ; l'électrophorèse sur gel d'acrylamide n'est plus utilisée ;
- la TP-PCR est indiquée lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille (formes infantiles ou juvéniles) ou en cas d'homozygotie normale apparente (un seul produit de PCR CAG et CAG+CCG qui pourrait correspondre à deux allèles normaux avec le même nombre de répétitions CAG) ; elle peut également être utile en cas de doute si on observe un triplet de différence entre les deux allèles normaux (du fait de l'incertitude de mesure) ;
- certains experts réalisent d'emblée une *Long Range* PCR associée à une TP-PCR pour limiter le risque d'erreur ;
- le *Southern-blot* n'est habituellement plus réalisé (long, difficile à réaliser, nécessite une grande quantité d'ADN) ;
- le séquençage peut être utile pour identifier des interruptions notamment dans le cas d'allèles de 34 à 36 triplets selon un expert ;
- dans les cas les plus complexes (par exemple très grandes expansions), il peut être utile de transférer l'échantillon à un laboratoire ayant l'habitude de ces situations ;
- concernant les caractéristiques requises des techniques, les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature. Ils ont insisté sur l'importance des contrôles internes lors de la validation des méthodes (notamment dans les zones de transition allèles normaux / inter-médiaires / pathogènes) et dans chaque série (contrôles positifs et négatifs).

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Le test génétique pour détecter la mutation responsable de la MH comporte une combinaison de deux PCR standards fluorescentes utilisant au mieux deux couples d'amorces différentes. L'analyse des fragments est réalisée par électrophorèse capillaire.

Une TP-PCR est indiquée lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille dans les formes infantiles ou juvéniles ou en cas d'homozygotie normale apparente (deux allèles normaux en apparence de même taille) ; elle peut aussi être utile en cas de doute si on observe un triplet de différence entre les deux allèles normaux (du fait de l'incertitude de mesure).

Les conditions de réalisation de l'examen doivent être optimisées afin de garantir la détermination précise du nombre de répétitions.

Il est nécessaire de déterminer :

- les limites de détection des méthodes (jusqu'à une centaine de répétitions pour les PCR au locus) ;
- l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus. Celle-ci doit être conforme aux recommandations citées dans le rapport. L'incertitude « acceptable » varie

entre ± 1 trinuécléotides (pour les allèles normaux de petite taille) et ± 4 trinuécléotides (pour les expansions les plus importantes²⁹) ;

- les limites possibles des méthodes (par exemple, délétion qui emporte les deux amorces).

La validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions dans les zones de transition allèles normaux / intermédiaires / pathogènes. L'utilisation de contrôles internes positifs et négatifs appropriés dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité.

Pour les cas les plus complexes, les experts recommandent que les LBM réalisant ces diagnostics échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires.

6.5.2.2. Ataxie de Friedreich

En ce qui concerne spécifiquement le choix des techniques, la discussion a porté principalement sur les points suivants :

- le risque de faux négatif lié aux variations de séquence au niveau des sites d'hybridation des amorces et aux expansions de taille parfois très importantes, ce qui doit conduire à associer au moins deux PCR avec des amorces différentes dont au moins une TP-PCR ; il est également important d'inclure des contrôles positifs et négatifs dans les séries ;
- le *Southern-blot* n'est plus utilisé ;
- si des interruptions sont suspectées sur le profil de TP-PCR, notamment dans la zone intermédiaire, un séquençage peut être utile ;
- chez les patients symptomatiques avec un seul allèle muté, il peut être indiqué de poursuivre l'examen génétique par une autre technique. Selon un expert, celle-ci peut-être :
 - un séquençage du gène entier (séquençage Sanger ou NGS) à la recherche de mutation ponctuelle ;
 - une recherche de délétion du gène FXN par qPCR ou MLPA.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Le test génétique pour détecter la mutation responsable de l'ataxie de Friedreich comporte deux PCR avec des amorces différentes dont au moins une TP-PCR. La mesure de la taille des allèles étendus doit être réalisée en *Long Range* PCR. L'analyse des fragments est réalisée par électrophorèse capillaire.

L'absence de mutation par expansion de nucléotide responsable de l'ataxie de Friedreich doit conduire à rechercher d'autres types de mutations responsables de l'ataxie.

Les caractéristiques requises pour les méthodes sont les mêmes que pour la MH.

6.5.2.3. SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17

En ce qui concerne spécifiquement le choix des techniques, la discussion a porté principalement sur les points suivants :

- l'importance de rechercher des interruptions (par PCR digestion ou séquençage) dans les cas de SCA 1 avec un allèle présentant 39 à 44 répétitions (de pathogénicité incertaine) ;
- le fait qu'une PCR standard au locus est généralement suffisante (pas de polymorphisme décrit au niveau des sites d'hybridation des amorces contrairement à la MH, faible nombre de répétitions). Elle doit être complétée par une TP-PCR en cas d'homozygotie normale apparente pour

²⁹ Dans les cas avec plus de 75 répétitions (15, 16).

identifier de grandes expansions notamment dans les cas de SCA 2 et 7 (formes juvéniles) ; en cas d'homozygotie apparente dans les cas de SCA 1, 3, 6 et 17, le recours à une TP-PCR peut être utile et est laissé à l'appréciation du biologiste ;

- le fait que le *Southern-blot* n'est plus utilisé.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Le test génétique pour rechercher les mutations responsables de SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 comporte une PCR standard fluorescente au locus et l'analyse des fragments par électrophorèse capillaire. Une TP-PCR est recommandée dans les cas de SCA 2 et 7 en cas d'homozygotie normale apparente dans les formes juvéniles (< 25 ans) ; elle peut être également utile dans ce cas pour les autres SCA.

L'identification des interruptions dans la mutation par expansion responsable de SCA1 est recommandée en présence d'un allèle entre 39 et 44 triplets (de pathogénicité incertaine).

Les caractéristiques requises pour les méthodes sont les mêmes que pour la MH et l'AF.

6.5.2.4. CANVAS

Les experts ont eu la même position que pour les maladies déjà débattues.

En ce qui concerne spécifiquement le choix des techniques, la discussion a porté principalement sur les points suivants :

- il n'a pas été observé jusqu'à présent de polymorphisme des sites d'hybridation dans la mutation du CANVAS ; une seule paire d'amorces est à ce jour suffisante pour la PCR standard ;
- il est important de ne pas méconnaître une variation ponctuelle en cas d'hétérozygotie chez un cas index avec une clinique compatible avec le CANVAS ;
- il existe un risque de méconnaître une expansion pathogène autre que AAGGG ;
- le séquençage des expansions (séquençage Sanger, WGS ou *long read sequencing*) peut être utile pour les cas complexe avec suspicion de nouveaux motifs pathogènes.

A l'issue de la discussion, la position des experts a été la suivante :

Le test génétique pour détecter les mutations par expansion responsables de CANVAS comporte une PCR standard fluorescente au locus avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire et trois RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG et AAGGG. En cas de suspicion d'expansion pathologique biallélique (AAGGG)_n, une confirmation par *Southern-blot* ou *Long Range PCR* avec révélation *Southern-blot* est nécessaire

La réalisation des analyses de biologie moléculaire du CANVAS et leur interprétation sont résumées dans le Tableau 21.

Tableau 21. CANVAS : séquence de réalisation des analyses et interprétation dans le contexte du CANVAS

PCR au locus	2 allèles	1 allèle	Neg	1 allèle	Neg	Neg
RP-PCRs (AAAAG) _n et (AAGG) _n	Neg	Pos (1 allèle)	Pos (1 ou 2 allèles)	Neg	Pos (1 allèle)	Neg
RP-PCR (AAGGG) _n	Neg	Neg	Neg	Pos (1 allèle)	Pos (1 allèle)	Pos (1 ou 2 allèles)
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Pas d'expansion pathologique (AAGGG) _n et au moins un allèle non pathologique			Une expansion pathologique (AAGGG) _n et au moins un allèle non pathologique		Pas d'allèles normaux et 1 ou 2 expansions pathologiques (AAGGG) _n
	⊥	⊥	⊥	⊥	⊥	↓↓↓
Confirmation par Southern-Blot ou LR-PCR + révélation Southern-Blot	Non nécessaire					Recommandée
	2 expansions pathologiques (AAGGG) _n					
	Patient non atteint de CANVAS dans la forme classique avec expansion bialléliques (AAGGG) _n		Patient non atteint de CANVAS dans la forme classique avec expansion bialléliques (AAGGG) _n mais porteur sain		Patient atteint de CANVAS	
	Pas de risque de transmission à la descendance		Risque de transmission de 50% d'un allèle morbide à la descendance		Risque de 50% présence d'un allèle morbide à la descendance ou à la fratrie Risque de 25% de 2 expansions pathologiques (AAGGG) _n à la fratrie	

6.5.2.5. Particularités du diagnostic prénatal

Selon les experts, le diagnostic prénatal est réalisé à l'aide des mêmes techniques directes utilisées pour le diagnostic post-natal sauf dans le cas du diagnostic d'exclusion où une analyse indirecte est nécessaire³⁰.

De plus, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contamination du tissu fœtal par des cellules maternelles (technique indirecte par analyse des microsatellites).

6.5.2.6. Particularités du diagnostic pré-implantatoire

Selon les experts, 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)³¹.

Lors de la consultation de conseil génétique, selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré (lié à un phénomène d'Allele Drop-Out, une contamination, une recombinaison, etc.), il peut être utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

6.5.3. Phase post-analytique

Ce point n'a été que partiellement abordée lors de la réunion (nécessité de proposer au patient une prise en charge, un accompagnement, un suivi au sein des filières maladies rares / centres de référence / compétence concernés).

Il est nécessaire de confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux pour interpréter les résultats.

³⁰ Ce point a été corrigé à la suite des commentaires de la Fédération française de neurologie consultée en tant que partie prenante qui a contesté la réalisation du diagnostic d'exclusion dans le cadre du diagnostic prénatal.

³¹ Voir les précisions de la Société française de diagnostic préimplantatoire consultée en tant que partie prenante sur ce point.

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 chacune 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.

7. Point de vue des organismes professionnels, des filières et centres de référence maladies rares associations de patients et institutions consultés à titre collectif

À l'issue de la période de consultation :

- Dix-neuf des 24 structures sollicitées ont donné leur point de vue sur la conclusion provisoire de l'évaluation :
 - onze des quinze CNP / sociétés savantes : Association française des conseillers en génétique, Association nationale des praticiens de génétique moléculaire, CNP de biologie médicale, CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, CNP de neurologie - Fédération française de neurologie, CNP d'otolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale, CNP de pédiatrie, Fédération française des psychologues et de psychologie, Société française de diagnostic préimplantatoire, Société française de neuropédiatrie ;
 - les deux filières maladies rares Brain-Team et Filnemus ;
 - les deux centres de référence Huntington³² et neurogénétique ;
 - les trois associations de patients : Association française de l'ataxie de Friedreich, Association Huntington France, association « Connaitre les syndromes cérébelleux » ;
 - le laboratoire SeqOIA ;
- le CNP cardiovasculaire, le CNP de gériatrie, le CNP de psychiatrie, le Collège de la médecine générale et le laboratoire Auragen ont indiqué ne pas souhaiter participer à la consultation.

L'Agence de la biomédecine n'a pas répondu à la sollicitation.

Le point de vue des dix-neuf structures ayant répondu figure en annexe 4.

En résumé : dix-sept des dix-neuf structures ayant répondu étaient en accord avec la conclusion provisoire formulée ; la Fédération française de neurologie et le centre de référence Huntington (qui répondaient d'une même voix) ont exprimé leur désaccord en raison d'une réserve sur le diagnostic d'exclusion en prénatal (voir ci-dessous).

Les remarques / commentaires ont porté principalement sur :

- l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington : la Fédération française de neurologie et le centre de référence Huntington se sont interrogés sur la réalisation du diagnostic d'exclusion dans le cadre du diagnostic prénatal pour des couples qui souhaitent savoir si l'enfant à naître est porteur de la mutation de la maladie de Huntington mais ne veulent pas être informés de leur propre statut. Selon la Fédération française de neurologie et le centre de référence Huntington, le diagnostic d'exclusion n'est pas réalisé en France dans le cadre du diagnostic prénatal (pour des raisons éthiques), mais il peut être proposé dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire ;

³² La même personne a répondu au nom de la Fédération française de neurologie et du centre de référence Huntington.

- l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de l'ataxie de Friedreich :
 - le CNP de biologie médicale a mentionné qu'il serait souhaitable que le seuil de pathogénicité et la zone grise soient définis préalablement au remboursement ;
 - l'Association française de l'ataxie de Friedreich a souligné qu'à sa connaissance, la détection de l'expansion dans le cadre du diagnostic préimplantatoire requerrait des méthodes différentes de celles réalisées en post-natal ;
- l'intérêt médical de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 : l'association « Connaitre les syndromes cérébelleux » a regretté que seules les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 soient abordées au cours de l'évaluation ;
- les conditions de réalisation :
 - intérêt du séquençage : le laboratoire SeqOIA a confirmé que le séquençage génomique (*short read*) permettait de détecter les expansions nucléotidiques mais qu'il était nécessaire de confirmer par une méthode autre (PCR/RP-PCR). Le Centre de référence Neurogénétique a précisé l'intérêt du séquençage *long read*, de plus en plus abordable, pour détecter toutes les expansions (y compris SCA36/NOP561 et SCA27B/FGF14), en mesurer précisément la taille, le nombre de motifs répétés et les interruptions ;
 - diagnostic prénatal : le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire a souhaité que soit précisée pour chaque maladie la nécessité de s'assurer de l'absence de contamination maternelle ;
 - diagnostic pré-implantatoire :
 - la Société française de diagnostic pré-implantatoire a précisé certains éléments techniques :
 - phase pré-analytique : l'examen peut être réalisé sur un prélèvement effectué au stade de clivage sur des blastomères (jour 3 ou jour 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (jour 5 à 7). Il est nécessaire de disposer d'échantillons sanguins des deux parents et, si possible, d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque) ; en l'absence d'apparenté atteint, le DPI reste possible car les haplotypes peuvent être déduits avec des analyses complémentaires sur spermatozoïdes isolés, sur les globules polaires ou sur les embryons ;
 - phase analytique : le recours à une analyse indirecte peut suffire ou être couplé à une analyse directe pour les expansions de petite taille ou semi-directe ;
 - actuellement en France, les embryons sont généralement transférés au 4^{ème} ou au 5^{ème} jour (pas au 6^{ème} jour) ; de ce fait, pour les mutations par expansion nucléotidiques, un transfert frais n'est possible que lorsque le prélèvement est réalisé au 3^{ème} ou 4^{ème} jour ;
- le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire a regretté que l'Association francophone de génétique clinique n'ait pas été consultée³³ ;
- le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale s'est inquiété du fait que l'inscription de certains actes de diagnostic prénatal et pré-implantatoire à la NABM pour certaines maladies « rendent ces indications plus « légitimes » que d'autres au prétexte de leur prise en charge » ; il a rappelé que les indications des tests génétiques dans un contexte prénatal ou

³³ Il est rappelé que lors de la réunion de cadrage, le représentant de l'Association francophone de génétique clinique a demandé à n'être sollicité que pour le volet 3 de l'évaluation concernant le X fragile.

pré-implantatoire reposait sur une expertise scientifique médicale et un colloque singulier avec les patients et se discutaient au sein des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

8. Synthèse et conclusion générale

Les conclusions de ce rapport de la HAS sont fondées sur :

- une analyse critique des recommandations de bonne pratique, consensus professionnels, revues systématiques et revues générales issues de la base GeneReviews® (ainsi que des études observationnelles pour le CANVAS) abordant les problématiques concernées, identifiés par une recherche systématique et sélectionnés par des critères explicites ;
- la position d'experts individuels (professionnels de santé et patients / usagers) réunis au sein d'un groupe de travail ;
- 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.

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

Les conclusions sont les suivantes :

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

8.1.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

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

- **postnatal :**
 - à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de MH : patients généralement adultes (mais des formes juvéniles ou plus tardives sont possibles), présentant des signes cliniques évocateurs de MH (association de troubles moteurs [mouvements choréo-dystoniques d'aggravation progressive], cognitifs et/ou psychiatriques), et des antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominant ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention ; l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation, dans ce cas, celle-ci est à réaliser après avoir écarté les diagnostics différentiels notamment métaboliques, auto-immuns, paranéoplasiques et vasculaires ;
 - à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, pour prévoir le risque de survenue/de transmission de la MH ;
- **prénatal**, si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents ;
- **pré-implantatoire**, si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

8.1.2. Utilité clinique

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

Diagnostic post-natal

- **Chez la personne symptomatique** : la MH est une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'y pas actuellement de traitement permettant d'en guérir. Néanmoins, la détection de la mutation par expansion de nucléotides chez une personne symptomatique permet d'exclure ou de confirmer le diagnostic et ainsi de :
 - réduire l'errance puis l'impasse diagnostique et les investigations inutiles ;
 - préserver le plus longtemps possible l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient ainsi que sa qualité de vie, en lui proposant une prise en charge spécifique et appropriée, aux plans :
 - médical : incluant la détection, le traitement pharmacologique/rééducatif et le suivi des manifestations cliniques et complications de la maladie ;
 - médico-social ;
 - psychologique ;
 - proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
 - proposer le soutien des associations de patients.
- **Chez la personne asymptomatique** : il n'y pas actuellement de traitement permettant de prévenir la MH. Néanmoins, la détection de la mutation par expansion de nucléotides chez une personne majeure asymptomatique à risque permet de :
 - proposer à la personne un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques de la maladie ;
 - mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, procréation, etc.) ;
 - proposer un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
 - proposer le soutien des associations de patients.

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

Diagnostic prénatal / pré-implantatoire

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

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

8.1.3. Conditions de réalisation

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

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.

8.1.3.1. Phase pré-analytique

Diagnostic post-natal

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par le code de santé publique (CSP) (articles L1131-1 [dernière révision issue de la loi de bioéthique du 2 août 2021] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10). Il est notamment rappelé que 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).

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

- la prescription de l'examen soit réalisée par un médecin formé, tel que défini dans l'arrêté du 27 mai 2013, soit un médecin « connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat [...] ». 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 »³⁴ ;
- le prescripteur informe systématiquement le patient sur l'existence des filières maladies rares, des centres de référence et de compétence et proposent à la personne, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ces filières avec les centres de référence / compétence. Cela impose d'avoir un référencement des centres de référence et de leurs responsables, mis à jour régulièrement, que le médecin prescripteur transmettra au patient ;
- la recherche se fasse à partir d'un prélèvement unique de sang sur EDTA pour la réalisation de l'examen chez les patients symptomatiques ; en revanche, chez les personnes asymptomatiques, il est recommandé de réaliser l'examen sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements indépendants (deux échantillons de sang prélevés à des moments différents ou deux prélèvements de tissus différents [par exemple, sang et cellules jugales]).

Diagnostic prénatal

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

³⁴ Arrêté du 27 mai 2013 précisant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

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

A l'issue de cette évaluation, il est 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).

8.1.3.2. Phase analytique

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

Diagnostic post-natal

Choix des techniques :

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

De manière générale, il est recommandé que :

- les conditions de réalisation soient optimisées afin de garantir la détermination précise du nombre de répétitions :
 - les limites de détection des méthodes (jusqu'à une centaine de répétitions pour les PCR au locus), l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence et pour chaque locus ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées³⁵ ;
 - la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions dans les zones de transition allèles normaux / intermédiaires / pathogènes. L'utilisation de contrôles internes positifs et négatifs appropriés dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité ;

³⁵ Par exemple polymorphisme des sites d'hybridation des amorces.

- 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 (étude directe, indirecte, voire combinaison des deux).

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 directe pour les expansions de petite taille ou 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.

8.1.3.3. Phase post-analytique

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

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

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

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

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

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

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

Résultat	Interprétation du résultat	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux (stables) ³⁶	Non compatible avec un diagnostic de MH	Non
Un allèle intermédiaire (instable) et un allèle normal (stable)	Non compatible avec un diagnostic de MH	Oui

³⁶ 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.

Résultat	Interprétation du résultat	Indication du conseil génétique
Au moins un allèle muté à pénétrance incomplète	Diagnostic de MH confirmé	Oui
Au moins un allèle muté à pénétrance complète	Diagnostic de MH confirmé	Oui

Le compte-rendu doit comporter :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal / pré-implantatoire) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant :
 - le nombre de répétitions nucléotidiques pour chacune des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure ;
 - 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 et d'un soutien psychologique ;
- l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

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

8.2.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

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

- **postnatal :**

- à des patients symptomatiques présentant des signes cliniques évocateurs d'AF pour confirmer ou exclure le diagnostic d'AF :
 - patients présentant une ataxie cérébelleuse et proprioceptive d'aggravation progressive, de survenue typiquement précoce (< 25 ans) mais parfois plus tardive, sans atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM, en présence d'éléments suggérant une transmission héréditaire autosomique récessive ; dans ce contexte, cette recherche est indiquée en 1^{ère} intention associée à la recherche d'autres maladies traitables (par exemple déficit en vitamine E, maladie de Wilson, syndrome de De Vivo, xanthomatose cérébrotendineuse, etc.) ;
 - chez l'adulte plus âgé ou dans un contexte sporadique, cette recherche est indiquée après avoir éliminé des causes acquises d'ataxie progressive (dont encéphalites dysimmunitaires / dégénératives, toxiques, atrophie multisystématisée) ;
- à des personnes asymptomatiques majeures, pour prévoir le risque de survenue/de transmission de l'AF. Il peut s'agir de :
 - personnes à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs ;
 - du (de la) conjoint(e) d'une personne porteuse d'un allèle muté (atteinte ou non) en cas de projet de grossesse ;
- **prénatal** : si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle muté ou d'un allèle intermédiaire sans interruption ;
- **pré-implantatoire** : si les deux parents sont porteurs (atteints ou non) d'un allèle muté ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

8.2.2. Utilité clinique

L'utilité clinique est la même que pour la MH (voir chapitre 8.1.2).

L'ataxie de Friedreich est également une maladie grave et invalidante pour laquelle le diagnostic génétique en post-natal chez la personne symptomatique ou asymptomatique peut permettre la mise en place d'une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques / complications de la maladie notamment cardiaques. De plus, chez la personne symptomatique, depuis novembre 2023, un médicament, le SKYCLARYS (omaveloxolone) a obtenu une autorisation d'accès précoce chez les adultes ou adolescents de 16 ans ou plus atteints d'ataxie de Friedreich.

Dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, la détection de la mutation peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie.

8.2.3. Conditions de réalisation

8.2.3.1. Phase pré-analytique

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

8.2.3.2. Phase analytique

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

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

8.2.3.3. Phase post-analytique

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

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

Tableau 24. Diagnostic de l'ataxie de Friedreich chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau de l'intron 1 du gène FXN

Résultat	Interprétation du résultat	Indication du conseil génétique
Deux allèles normaux ³⁷	Non compatible avec un diagnostic d'AF	Non
Un allèle normal et un allèle muté	Nécessité d'analyses complémentaires (recherche de variations ponctuelles ou de délétions sur l'allèle normal)	Oui
Un allèle intermédiaire et un allèle muté	Nécessité d'analyses complémentaires (recherche d'interruptions dans l'allèle intermédiaire)	Oui
Deux allèles mutés	Diagnostic d'AF confirmé	Oui

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

8.3.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

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

- **postnatal :**
 - à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de SCA : patients présentant une ataxie cérébelleuse progressive associée le plus souvent à une atrophie cérébelleuse à l'IRM, en présence d'antécédents familiaux suggérant une transmission héréditaire autosomique dominante ; dans cette indication, cette recherche est à réaliser en 1^{ère}

³⁷ 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.

intention ; l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la recherche de la mutation, dans ce cas, celle-ci est à réaliser après avoir écarté les causes acquises ;

- à des personnes asymptomatiques majeures à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle la maladie a été diagnostiquée, pour prévoir le risque de survenue / de transmission de SCA ;
- **prénatal** : si un allèle muté ou intermédiaire a été identifié chez l'un des deux parents ;
- **pré-implantatoire** : si un allèle muté a été identifié chez l'un des deux parents ou chez un ascendant immédiat ; la présence d'un allèle intermédiaire chez l'un des deux parents doit conduire à une discussion au cas par cas avec les centres et laboratoires de référence.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

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

8.3.2. Utilité clinique

L'utilité clinique est la même que pour la MH (voir chapitre 8.1.2). En effet, les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 font également partie des maladies graves et invalidantes pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif ou préventif. Néanmoins, il est souligné l'intérêt du diagnostic génétique chez la personne symptomatique ou asymptomatique pour mettre en place une surveillance et une prise en charge précoce des manifestations cliniques / complications de la maladie qui peuvent être invalidantes. La détection de la mutation dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut permettre d'éviter à un couple à risque d'avoir un enfant atteint de ces maladies.

8.3.3. Conditions de réalisation

8.3.3.1. Phase pré-analytique

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

8.3.3.2. Phase analytique

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

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

8.3.3.3. Phase post-analytique

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

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

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

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

Tableau 26. Diagnostic de SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 chez le patient symptomatique : interprétation des résultats de l'examen de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau des locus concernés

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

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

8.4.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

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

- à des patients symptomatiques pour confirmer ou exclure le diagnostic de CANVAS : patients adultes (habituellement âgés de plus de 35 ans) présentant :
 - un syndrome CANVAS, associant une ataxie cérébelleuse, une neuronopathie (ganglionopathie) sensitive (objectivée à l'électromyogramme (EMG)) et une aréflexie vestibulaire bilatérale, en présence d'éléments suggérant une transmission autosomique récessive ou dans un contexte sporadique ; dans ce cas, la recherche est à réaliser en 1^{ère} intention ;
 - une neuronopathie (ganglionopathie) sensitive mise en évidence lors d'un EMG, inexpliquée après élimination des causes génétiques (dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou

acquises non génétiques (par carence, toxique, métabolique, auto-immune, inflammatoire, infectieux, paranéoplasique...) ;

- deux atteintes parmi les suivantes : ataxie cérébelleuse, toux chronique, neuropathie sensitive, aréflexie vestibulaire. Dans ce cas, la recherche est à réaliser en 2^e intention après élimination des causes acquises ; la recherche préalable d'une ataxie de Friedreich peut également se discuter dans certains cas ;
- à des personnes asymptomatiques majeures, pour prévoir le risque de survenue/de transmission du CANVAS. Il peut s'agir de :
 - personnes à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée, notamment les frères et sœurs ;
 - du (de la) conjoint(e) d'une personne porteuse d'un allèle muté (atteinte ou non) en cas de projet de grossesse.

A ce jour, et sur la base de cette évaluation qui vise à rendre un avis sur l'inscription à la NABM, il n'y a pas encore d'éléments permettant d'identifier une pertinence médicale à la recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de CANVAS au niveau du gène RFC1 dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. En effet, aucune donnée concernant le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire du CANVAS n'a été identifiée dans la littérature et le nombre de demandes est nul selon les experts. De plus, de nouveaux motifs d'expansions pathogènes ont encore été récemment décrits. Enfin, la maladie peut être invalidante mais en général, sa gravité non suffisante pour justifier un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

Il est rappelé l'importance de la discussion des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

8.4.2. Utilité clinique

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

8.4.3. Conditions de réalisation

8.4.3.1. Phase pré-analytique

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

8.4.3.2. Phase analytique

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

- une PCR standard fluorescente avec analyse des fragments par électrophorèse capillaire et trois RP-PCR ciblant AAAAG, AAAGG et AAGGG sont recommandées³⁸ ;

³⁸ Seules ont été abordées dans le cadre de l'évaluation les formes classiques les plus fréquentes de CANVAS causées par des expansions (AAGGG)_n bi-alléliques. D'autres motifs pathogènes que AAGGG ont été découverts (en Asie, chez les Maoris) et continuent d'être rapportés dans la littérature. Les autres mutations / motifs récemment rapportés comme responsables de rares formes de CANVAS sont de description trop récente pour statuer et nécessitent la mise en œuvre d'autres techniques (séquençage de génome entier par NGS ou *long read sequencing*).

- en cas de suspicion d'expansion pathologique biallélique (AAGGG)_n, une confirmation par *Southern-blot* ou *Long Range PCR* avec révélation *Southern-blot* est recommandée.

8.4.3.3. Phase post-analytique

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

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

Tableau 27. CANVAS : séquence de réalisation des analyses et interprétation dans le contexte du CANVAS

PCR au locus	2 allèles	1 allèle	Neg	1 allèle	Neg	Neg
RP-PCRs (AAAAG) _n et (AAAGG) _n	Neg	Pos (1 allèle)	Pos (1 ou 2 allèles)	Neg	Pos (1 allèle)	Neg
RP-PCR (AAGGG) _n	Neg	Neg	Neg	Pos (1 allèle)	Pos (1 allèle)	Pos (1 ou 2 allèles)
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Pas d'expansion pathologique (AAGGG) _n et au moins un allèle non pathologique			Une expansion pathologique (AAGGG) _n et au moins un allèle non pathologique		Pas d'allèles normaux et 1 ou 2 expansions pathologiques (AAGGG) _n
	⊥	⊥	⊥	⊥	⊥	↓↓↓
Confirmation par Southern-Blot ou LR-PCR + révélation Southern-Blot	Non nécessaire					Recommandée
	2 expansions pathologiques (AAGGG) _n					
	Patient non atteint de CANVAS dans la forme classique avec expansion bialléliques (AAGGG)_n		Patient non atteint de CANVAS dans la forme classique avec expansion bialléliques (AAGGG)_n mais porteur sain		Patient atteint de CANVAS	
	Pas de risque de transmission à la descendance		Risque de transmission de 50% d'un allèle morbide à la descendance		Risque de 50% présence d'un allèle morbide à la descendance ou à la fratrie Risque de 25% de 2 expansions pathologiques (AAGGG) _n à la fratrie	

9. Perspectives

Le séquençage à visée de détection des mutations par expansion de nucléotides n'était pas inclus dans le champ de cette évaluation. Il a néanmoins été évoqué dans ce rapport en 2^e intention pour rechercher d'autres types de mutations (mutations ponctuelles, délétions, etc.) par exemple lors de la suspicion d'une hétérozygotie composite (Friedreich, CANVAS), pour déterminer le motif et notamment identifier des interruptions.

L'intérêt du séquençage est de pouvoir détecter plusieurs mutations en parallèle face à un tableau clinique donné. A 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. De nouvelles méthodes de séquençage à lecture longue sont en cours de développement 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. 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
2. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en cancérologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_acpa_onco_vd.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/rapport_acpa_postnatal.pdf
4. Hannan AJ. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease. *Nat Rev Genet* 2018;19(5):286-98.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.115>
5. Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: what have we learned and what are the remaining challenges? *Am J Hum Genet* 2021;108(5):764-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.03.011>
6. Chintalaphani SR, Pineda SS, Deveson IW, Kumar KR. An update on the neurological short tandem repeat expansion disorders and the emergence of long-read sequencing diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9(1):98.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40478-021-01201-x>
7. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018;147:105-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9>
8. Schwartz JL, Jones KL, Yeo GW. Repeat RNA expansion disorders of the nervous system: post-transcriptional mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2021;56(1):31-53.
<http://dx.doi.org/10.1080/10409238.2020.1841726>
9. Rohilla KJ, Gagnon KT. RNA biology of disease-associated microsatellite repeat expansions. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5(1):63.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40478-017-0468-y>
10. 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
11. Centre de Référence National. Maladie de Huntington. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Créteil: CRN; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_huntington_vf.pdf
12. Centre de Référence Neurogénétique. Ataxie de Friedreich. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Toulouse: Neurogène; 2021.
13. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Une nouvelle cible thérapeutique pour traiter les ataxies spinocérébelleuses ? Paris: INSERM; 2019.
<https://presse.inserm.fr/une-nouvelle-cible-therapeutique-pour-traiter-les-ataxies-spinocerebelleuses/35420/>
14. Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV, *et al.* Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(5):799-812.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01115-y>
15. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American College of Medical Genetics and Genomics standards and guidelines for clinical genetics laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med* 2014;16(12):e2.
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.146>
16. Ramos Arroyo MA, Trujillo-Tiebas MJ, Mila M, Grupo AC. [Recommendations of good practices for molecular diagnosis of Huntington disease]. *Med Clin* 2012;138(13):584-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.001>
17. 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
18. 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
19. Bachoud-Levi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, *et al.* International guidelines for the treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol* 2019;10:710.
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00710>
20. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, *et al.* EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009;16(7):777-85.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02646.x>
21. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE, *et al.* EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2013;21(5):480-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.200>
22. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, *et al.* Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83(3):221-31.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01900.x>

23. Huntington's Disease Society of America. Genetic testing protocol for Huntington's disease. New York: HDSA; 2016.
<http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>

24. Association des praticiens de génétique moléculaire, Cazeneuve C, Dürr A. Maladie de Huntington. Paris: ANPGM; 2009.
<https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisionnels/>

25. Chao TK, Hu J, Pringsheim T. Risk factors for the onset and progression of Huntington disease. *Neurotoxicology* 2017;61:79-99.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2017.01.005>

26. Oliveri S, Ferrari F, Manfrinati A, Pravettoni G. A systematic review of the psychological implications of genetic testing: a comparative analysis among cardiovascular, neurodegenerative and cancer diseases. *Front Genet* 2018;9:624.
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00624>

27. Mahmood S, Law S, Bombard Y. "I have to start learning how to live with becoming sick": a scoping review of the lived experiences of people with Huntington's disease. *Clin Genet* 2022;101(1):3-19.
<http://dx.doi.org/10.1111/cge.14024>

28. van der Zwaan KF, Mentink MDC, Jacobs M, Roos RAC, de Bot ST. Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;96:100-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.02.022>

29. Coustasse A, Pekar A, Sikula A, Lurie S. Ethical considerations of genetic presymptomatic testing for Huntington's disease. *J Hosp Mark Public Relations* 2009;19(2):129-41.
<http://dx.doi.org/10.1080/15390940903041583>

30. Caron N, Wright G, Hayden M. Huntington disease [Updated 2020 Jun 11]. Seattle : University of Washington; 1998.

31. National Health Service. Testing criteria for rare and inherited disease. National genomic test directory. V3.1. London: NHS; 2022.
<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>

32. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic préimplantatoire. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2020.

33. Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML, Lahlou-Laforêt K, Faudet A, Cohen D, *et al.* Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):165-71.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.146>

34. Chong SS, Almqvist E, Telenius H, LaTray L, Nichol K, Bourdelat-Parks B, *et al.* Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for

Huntington disease: evidence from single sperm analyses. *Hum Mol Genet* 1997;6(2):301-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/6.2.301>

35. Semaka A, Creighton S, Warby S, Hayden MR. Predictive testing for Huntington disease: interpretation and significance of intermediate alleles. *Clin Genet* 2006;70(4):283-94.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00668.x>

36. Genetic Modifiers of Huntington's Disease Consortium. CAG repeat not polyglutamine length determines timing of Huntington's disease onset. *Cell* 2019;178(4):887-900 e14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.036>

37. Findlay Black H, Wright GEB, Collins JA, Caron N, Kay C, Xia Q, *et al.* Frequency of the loss of CAA interruption in the HTT CAG tract and implications for Huntington disease in the reduced penetrance range. *Genet Med* 2020;22(12):2108-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0917-z>

38. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, *et al.* Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):415.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>

39. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):51.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>

40. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, *et al.* EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014;21(4):552-62.
<http://dx.doi.org/10.1111/ene.12341>

41. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, *et al.* EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol* 2010;17(2):179-88.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02873.x>

42. Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kamarainen O, Volpini V, *et al.* EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet* 2010;18(11):1173-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2010.8>

43. Association des praticiens de génétique moléculaire. Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes. Paris: ANPGM; 2009.
<https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisionnels/>

44. Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, *et al.* Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology* 2014;82(1):80-9.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c>

45. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42(3):174-83.
<http://dx.doi.org/10.1159/000358801>

46. de Mattos EP, Kolbe Muskopf M, Bielefeldt Leotti V, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Genetic risk factors for modulation of age at onset in Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):203-10.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-319200>
47. Rossi M, Hamed M, Rodriguez-Antiguedad J, Cornejo-Olivas M, Breza M, Lohmann K, *et al.* Genotype-Phenotype Correlations for ATX-TBP (SCA17): MDSGene Systematic Review. *Mov Disord* 2023;38(3):368-77.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.29278>
48. Bidichandani S, Delatycki M. Friedreich Ataxia. Updated: June 1, 2017. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>
49. Opal P, Ashizawa T. Spinocerebellar Ataxia Type 1. Updated 2023 Feb 2. Dans: *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1184/>
50. Pulst S. Spinocerebellar Ataxia Type 2. Updated 2019 Feb 14. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>
51. Paulson H, Shakkottai V. Spinocerebellar Ataxia Type 3. Updated 2020 Jun 4. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>
52. Casey H, Gomez C. Spinocerebellar Ataxia Type 6. Updated 2019 Nov 21. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1140/>
53. La Spada A. Spinocerebellar Ataxia Type 7. Updated 2020 Jul 23. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1256/>
54. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M. Spinocerebellar Ataxia Type 17. Updated 2022 Jul 28. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 2005.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1438/>
55. Cortese A, Reilly M, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. Dans: Adam M, Mirzaa G, Pagon R, ed. *GeneReviews* Seattle: University of Washington; 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/>
56. Dominik N, Magri S, Currò R, Abati E, Facchini S, Corbetta M, *et al.* Normal and pathogenic variation of RFC1 repeat expansions: implications for clinical diagnosis. *Brain* 2023.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awad240>
57. Scriba CK, Stevanovski I, Chintalaphani SR, Gamaarachchi H, Ghaoui R, Ghia D, *et al.* RFC1 in an Australasian neurological disease cohort: extending the genetic heterogeneity and implications for diagnostics. *Brain Commun* 2023;5(4):fcad208.
<http://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcad208>
58. Ando M, Higuchi Y, Yuan JH, Yoshimura A, Higashi S, Takeuchi M, *et al.* Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with RFC1 biallelic repeat expansions in Japan. *Front Neurol* 2022;13:952493.
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.952493>
59. Barghigiani M, De Michele G, Tessa A, Fico T, Natale G, Saccà F, *et al.* Screening for RFC-1 pathological expansion in late-onset ataxias: a contribution to the differential diagnosis. *J Neurol* 2022;269(10):5431-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11192-x>
60. Bogdan T, Wirth T, Iosif A, Schalk A, Montaut S, Bonnard C, *et al.* Unravelling the etiology of sporadic late-onset cerebellar ataxia in a cohort of 205 patients: a prospective study. *J Neurol* 2022;269(12):6354-65.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11253-1>
61. Ghorbani F, de Boer-Bergsma J, Verschuuren-Bemelmans CC, Pennings M, de Boer EN, Kremer B, *et al.* Prevalence of intronic repeat expansions in RFC1 in Dutch patients with CANVAS and adult-onset ataxia. *J Neurol* 2022;269(11):6086-93.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11275-9>
62. Huin V, Coarelli G, Guemy C, Boluda S, Debs R, Mochel F, *et al.* Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain* 2022;145(6):2121-32.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab449>
63. Kytovuori L, Sipila J, Doi H, Hurme-Niiranen A, Siitonen A, Koshimizu E, *et al.* Biallelic expansion in RFC1 as a rare cause of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8(1):6.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41531-021-00275-7>
64. Curro R, Salvalaggio A, Tozza S, Gemelli C, Dominik N, Galassi Deforie V, *et al.* RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain* 2021;144(5):1542-50.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab072>
65. Kontogeorgiou Z, Kartanou C, Tsirligkani C, Anagnostou E, Rentzos M, Stefanis L, *et al.* Biallelic RFC1 pentanucleotide repeat expansions in Greek patients with late-onset ataxia. *Clin Genet* 2021;100(1):90-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/cge.13960>
66. Montaut S, Diedhiou N, Fahrer P, Marelli C, Lhermitte B, Robelin L, *et al.* Biallelic RFC1-expansion in a French multicentric sporadic ataxia cohort. *J Neurol* 2021;268(9):3337-43.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10499-5>
67. Tagliapietra M, Cardellini D, Ferrarini M, Testi S, Ferrari S, Monaco S, *et al.* RFC1 AAGGG repeat expansion

- masquerading as chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268(11):4280-90.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10552-3>
68. Traschutz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, *et al.* Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic RFC1 disease. *Neurology* 2021;96(9):e1369-e82.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000011528>
69. Aboud Syriani D, Wong D, Andani S, De Gusmao CM, Mao Y, Sanyour M, *et al.* Prevalence of RFC1-mediated spinocerebellar ataxia in a North American ataxia cohort. *Neurol Genet* 2020;6(3):e440.
<http://dx.doi.org/10.1212/NXG.0000000000000440>
70. Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, *et al.* Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020;143(2):480-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awz418>
71. Fan Y, Zhang S, Yang J, Mao CY, Yang ZH, Hu ZW, *et al.* No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in RFC1 was found in patients with late-onset ataxia and MSA. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:1-2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.02.017>
72. Gisatulin M, Dobricic V, Zühlke C, Hellenbroich Y, Tadic V, Münchau A, *et al.* Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. *Neurology* 2020;95(21):e2912-e23.
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000010744>
73. Sullivan R, Yau WY, Chelban V, Rossi S, O'Connor E, Wood NW, *et al.* RFC1 intronic repeat expansions absent in pathologically confirmed multiple systems atrophy. *Mov Disord* 2020;35(7):1277-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.28074>
74. Wan L, Chen Z, Wan N, Liu M, Xue J, Chen H, *et al.* Biallelic intronic AAGGG expansion of RFC1 is related to multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2020;88(6):1132-43.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.25902>
75. Akcimen F, Ross JP, Bourassa CV, Liao C, Rochefort D, Gama MTD, *et al.* Investigation of the RFC1 repeat expansion in a Canadian and a Brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. *Front Genet* 2019;10:1219.
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.01219>
76. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, *et al.* Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51(4):649-58.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41588-019-0372-4>
77. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, *et al.* Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105(1):151-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.016>
78. Sequeiros J, Seneca S, Martindale J. Consensus and controversies in best practices for molecular genetic testing of spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet* 2010;18(11):1188-95.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2010.10>
79. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, *et al.* Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76(22):1903-10.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821d746e>
80. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, *et al.* Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1233:139-47.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06158.x>
81. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000215>
82. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avis de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament skyclarys 50 mg, gélule dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce en application du 2ème alinea du III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique. Saint-Denis: ANSM; 2023.
83. Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0410/DC/SEM du 16 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SKYCLARYS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
84. Ronco R, Perini C, Curro R, Dominik N, Facchini S, Gennari A, *et al.* Truncating variants in RFC1 in cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2023;100(5):e543-e54.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000201486>
85. Benkirane M, Da Cunha D, Marelli C, Larrieu L, Renaud M, Varilh J, *et al.* RFC1 nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues for an unsolved pathophysiology. *Brain* 2022;145(11):3770-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awac280>
86. Weber S, Coarelli G, Heinzmann A, Monin ML, Richard N, Gerard M, *et al.* Two RFC1 splicing variants in CANVAS. *Brain* 2023;146(3):e14-e6.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awac466>
87. Camdessanche JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, *et al.* The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain* 2009;132(Pt 7):1723-33.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp136>
88. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>

89. Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski B, Santos EJ, Schöls L. Differential stability of the (GAA)_n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet* 1997;99(6):834-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s004390050458>
90. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, *et al.* Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94(14):7452-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.14.7452>
91. Nethisinghe S, Kesavan M, Ging H, Labrum R, Polke JM, Islam S, *et al.* Interruptions of the FXN GAA repeat tract delay the age at onset of Friedreich's ataxia in a location dependent manner. *Int J Mol Sci* 2021;22(14). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22147507>
92. Park H, Jeon BS, Shin JH, Park SH. A patient with 41 CAG repeats in SCA17 presenting with parkinsonism and chorea. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:106-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.011>
93. Artech-López A, Avila-Fernandez A, Damian A, Soengas-Gonda E, de la Fuente RP, Gómez PR, *et al.* New Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome cases are caused by the presence of a nonsense variant in compound heterozygosity with the pathogenic repeat expansion in the RFC1 gene. *Clin Genet* 2023;103(2):236-41. <http://dx.doi.org/10.1111/cge.14249>
94. 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. *Journal Officiel* 2018;1er février 2018.
95. 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. *Journal Officiel* 2015;11 juin 2015.
96. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de biologie médicale. Paris: COFRAC; 2023. <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04-futur>
97. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation en génétique SH GTA 07 - Révision 00. Paris: COFRAC; 2022. <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-07>
98. American Society for Reproductive Medicine. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. *Fertil Steril* 2023;120(1):61-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.003>
99. Xu C-M, Lu S-J, Chen S-C, Zhang J-L, Xu C-J, Gao Y, *et al.* Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics. *Reprod Dev Med* 2022;7(1):3-11. <http://dx.doi.org/10.1097/rd9.0000000000000033>
100. Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, *et al.* ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-12. <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>
101. Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, Dreesen J, Gimenez C, Goossens V, *et al.* ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-18. <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa018>
102. Kokkali G, Cotichio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, *et al.* ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open* 2020;2020(3):1-12. <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>
103. American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109(6):989-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.003>
104. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Amniocentèse. Fiche d'information des patientes. Révision : 2021. Paris: CNGOF; 2002.
105. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Biopsie de trophoblaste. Fiche d'information des patientes. Révision : 2021. Paris: CNGOF; 2002.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

Conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :

- Association française des conseillers en génétique ;
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire ;
- CNP de biologie médicale ;
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ;
- CNP de gériatrie ;
- CNP de neurologie - Fédération française de neurologie ;
- CNP de pédiatrie ;

- Fédération française des psychologues et de psychologie ;
- Société française de diagnostic préimplantatoire ;
- Société française de neurologie pédiatrique.

Filières maladies rares :

- Filière Filnemus ;
- Filière Brain-Team.

Associations de patients / usagers :

- Association française de l'ataxie de Friedreich ;
- Association Huntington France ;
- Association « Connaitre les syndromes cérébelleux ».

Groupe de travail

Dr Maud Blanluet, biologiste médicale

Mme Mélanie Cloteau, conseillère en génétique

Dr Frédérique Fluchère, neurologue

Dr Vincent Huin, biologiste médical

Pr Michel Koenig, biologiste médical

Mme Laurence Lacoste, psychologue

Pr Christophe Philippe, généticien

Dr Pierre-Marie Roger, représentant de patients/usagers

Dr Christelle Rougeot-Jung, neuropédiatre

Pr Julie Steffann, biologiste médicale

Dr Aude Toulemonde, représentante de patients/usagers

Parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients) consultées pour donner leur point de vue à titre collectif

Conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :

- Association française des conseillers en génétique ;
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire ;
- 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 ;

- CNP d'otolaryngologie et chirurgie cervico-faciale ;
- Collège de la médecine générale ;
- Fédération française des psychologues et de psychologie ;
- Société française de diagnostic préimplantatoire ;
- Société française de neurologie pédiatrique.

Filières maladies rares ;

- Filière Filnemus ;
- Filière Brain-Team.

Centres de référence maladies rares (centres coordonnateurs) :

- Centre de référence Neurogénétique ;
- Centre de référence de la maladie de Huntington.

Associations de patients / usagers :

- Association française de l'ataxie de Friedreich ;

- Association Huntington France ;
- Association Connaitre les syndromes cérébelleux.

Plateformes de séquençage à très haut débit : Auragen et SeqOIA.

Les institutions suivantes ont été sollicitées :

Agence de la biomédecine

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

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

