



Neurogénétique

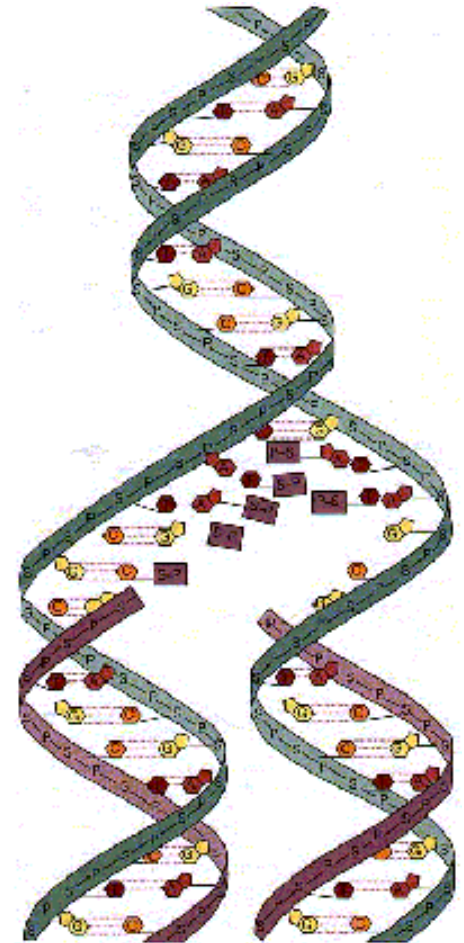
A Roubertie, Neuropédiatrie

Le génome

- Il regroupe l'ensemble de l'information génétique de la cellule
- Essentiellement contenu dans le noyau de la cellule
- Cette information génétique est portée par l' **ADN** (acide désoxyribonucléique)

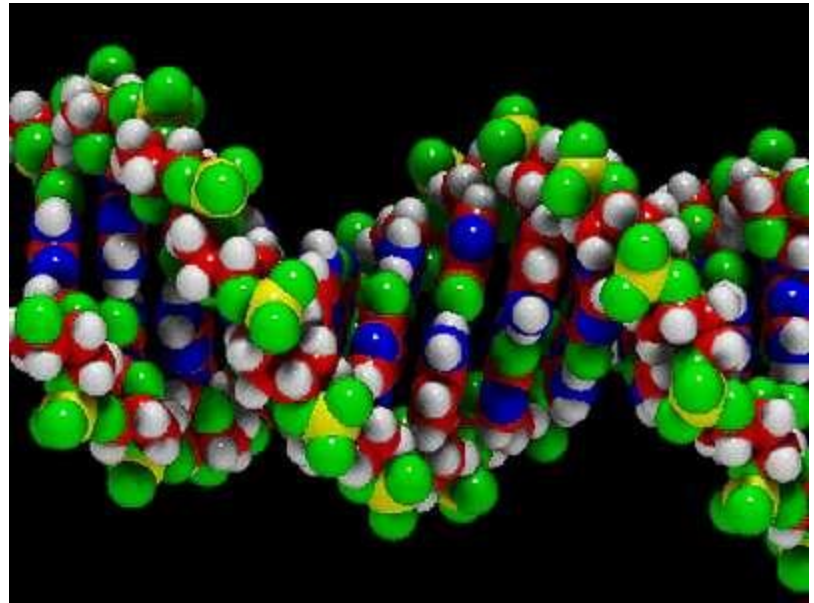
L'ADN

- Comporte l'information génétique sous forme d'un « code » à partir de 4 bases: adénine (A) forme toujours une paire avec la thymine (T), et la guanine (G) forme toujours une paire avec la cytosine (C).
- cette information
 - sert au fonctionnement de base de la cellule
 - sert au fonctionnement spécifique de certaines cellules (synthèse des neurotransmetteurs par les neurones, synthèse d'hormones, ..)
 - sera transmise aux cellules filles en cas de division
 - sera transmise à la descendance de l'individu par les gamètes (spermatozoïdes, ovocytes)



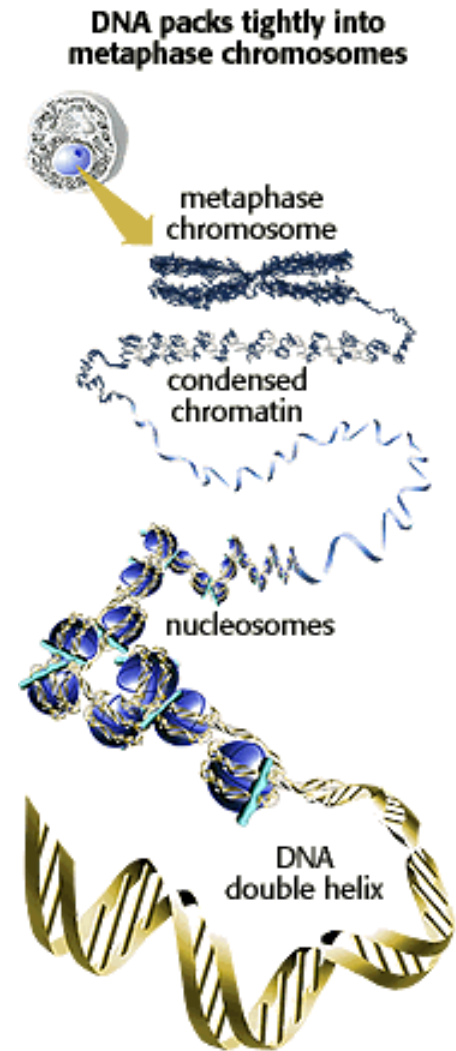
L'ADN

- Double hélice tridimensionnelle repliée et enroulée de façon très complexe (1953, Watson et Crick)
- Ficelle d'ADN: chromatine



L'ADN

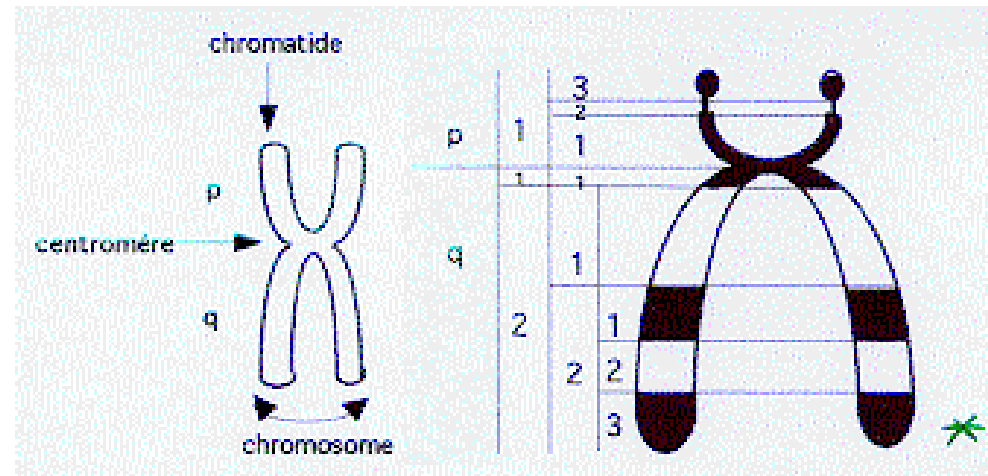
Lors de la division cellulaire (mitose, méiose), la double hélice se « compacte » en une structure appelée chromosome



Les chromosomes

- Chaque chromosome est constitué d'ADN
- Chaque chr contient de très nombreux gènes
- Le caryotype humain comporte **46 chromosomes**:

- 22 paires d'autosomes, l'un provenant du père, l'autre de la mère
- 1 paires de gonosomes ou chr sexuels:
XX ou XY



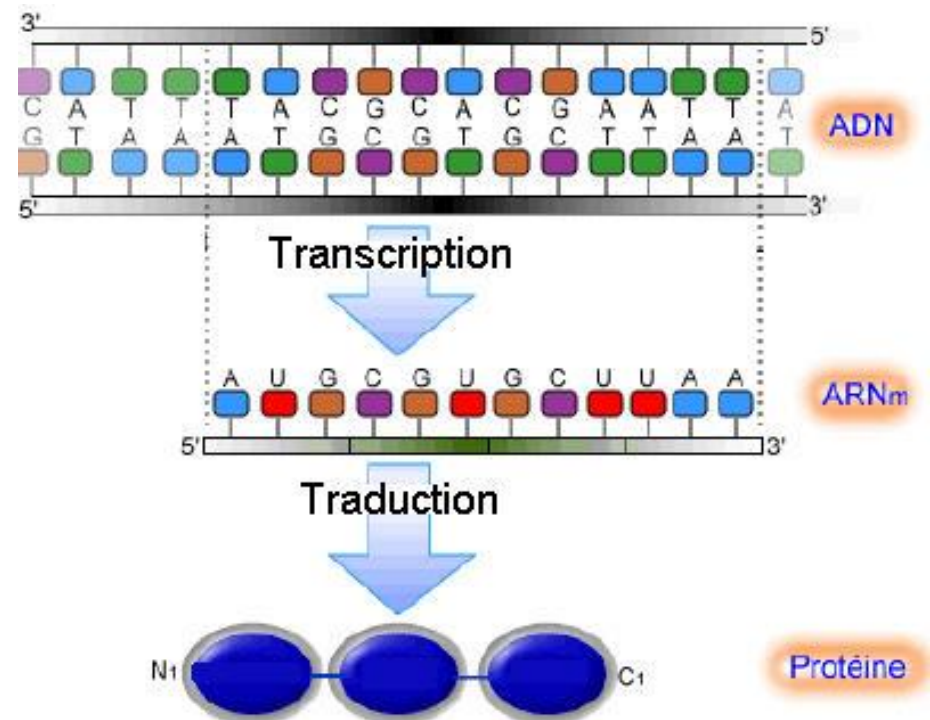
- Chat: 38, chien 78

Gène, génotype et phénotype

- Environ 24000 gènes chez l'homme:
 - mais tous ne sont pas connus
 - leur rôle n'est pas toujours connu
 - leur implication en pathologie n'est pas toujours identifiée
- Génotype: ensemble des gènes d'un individu
- Phénotype: manifestation apparente du patrimoine génétique d'une personne, modulé par les interactions environnementales

Les gènes

- Un gène: unité de l'information génétique, c'est à dire un petit morceau d'ADN
- Situé sur un chromosome, sa localisation est appelée **locus**
- L'information contenue dans le gène va permettre la production d'une molécule : **peptide, ARN**, servant au fonctionnement cellulaire



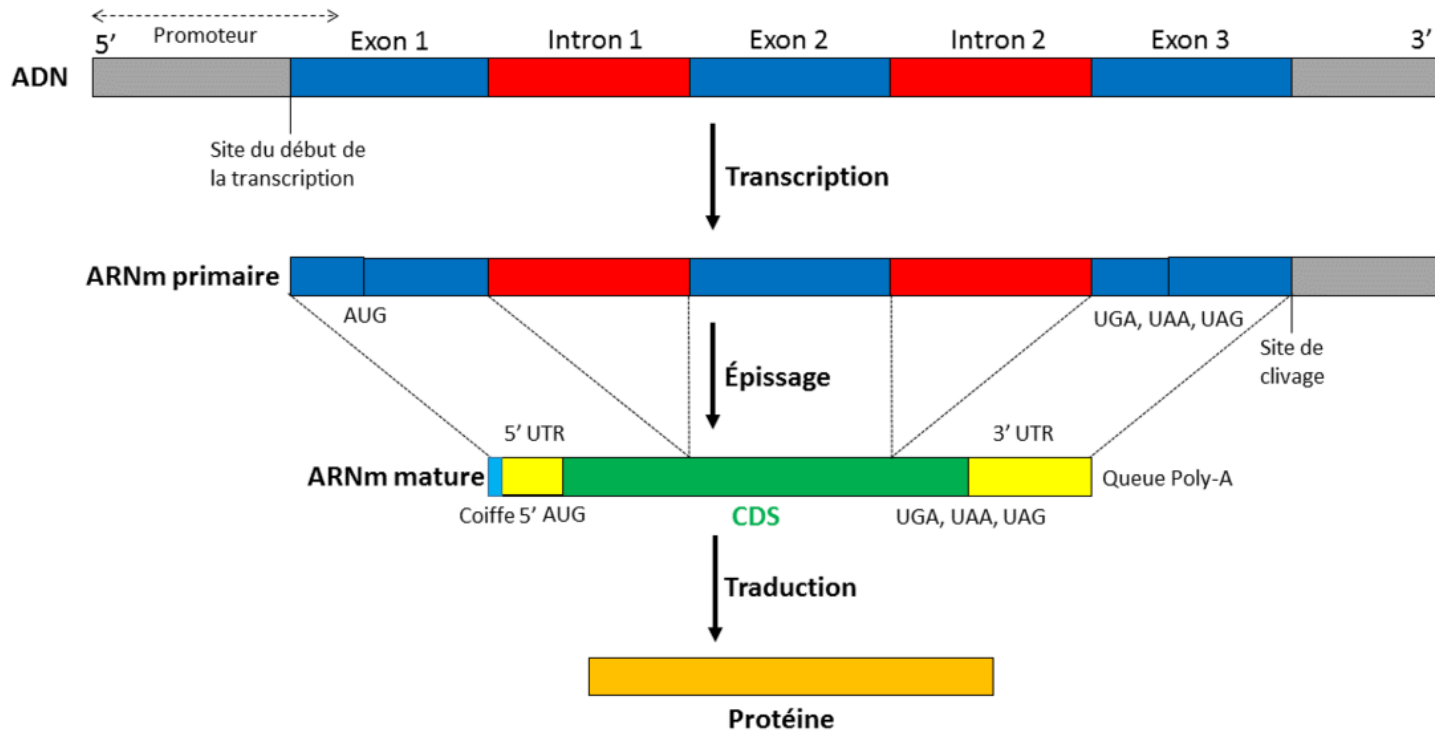
Gène

- Support de l'information génétique
- Information va être traduite
- Variation du code
 - polymorphismes non pathologiques sources de diversité
 - mutations pathogènes:
 - arrêt de lecture: pas de peptide
 - ou peptide anormal (trop court, ou pas fonctionnel)



Anomalies génétiques ou mutations de gène

Les gènes

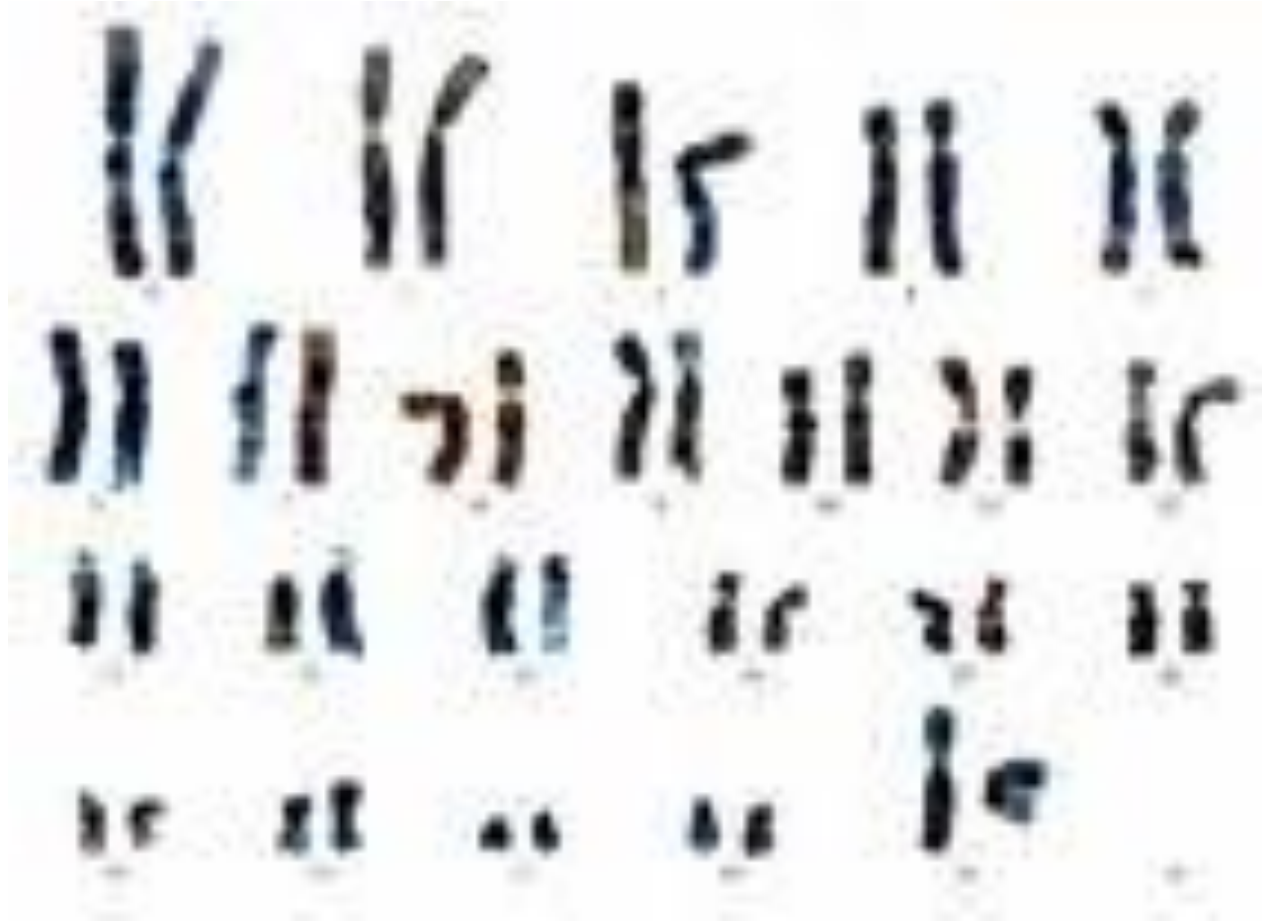


Les gènes

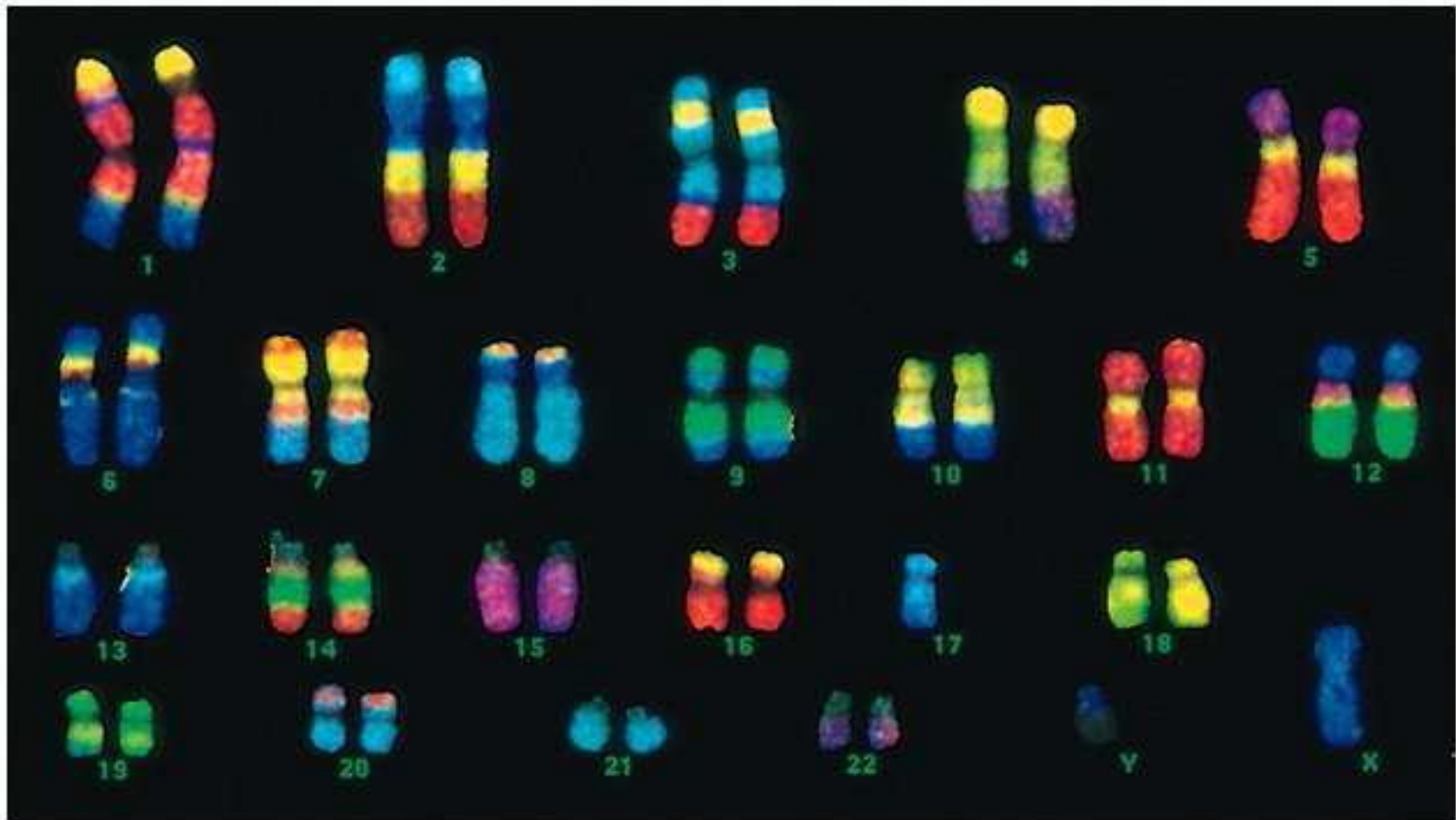
- Certains gènes sont plus grands que d'autres
- Tous les chromosomes ne contiennent pas le même nombre de gènes
- Les chr sont en double exemplaire, donc les gènes aussi, on appelle **allèle** un exemplaire d'un gène

Techniques d'exploration

- Anomalies chromosomiques:
 - Caryotype standard
 - Marquage fluorescent d'une région chromosomique d'intérêt (si on pense qu'elle est déléetée), ou simultanément de plusieurs régions: painting
 - Puce à ADN (CGH array)
- Anomalies génétiques (mutation d'un gène)
 - Recherche d'une mutation la plus fréquente
 - Séquençage

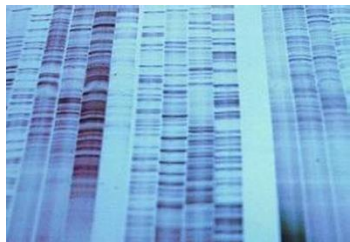


- Caryotype métagasique, homme

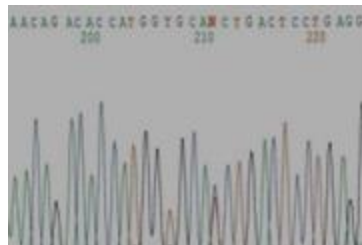


Méthodes de séquençage

Sanger sequencing

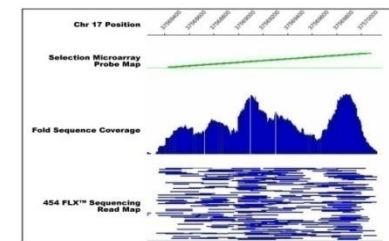


1980-1990
radioactive – gel
thousand bp/day



> 1990
fluorescent –
capillary million
bp/day

Next-generation sequencing



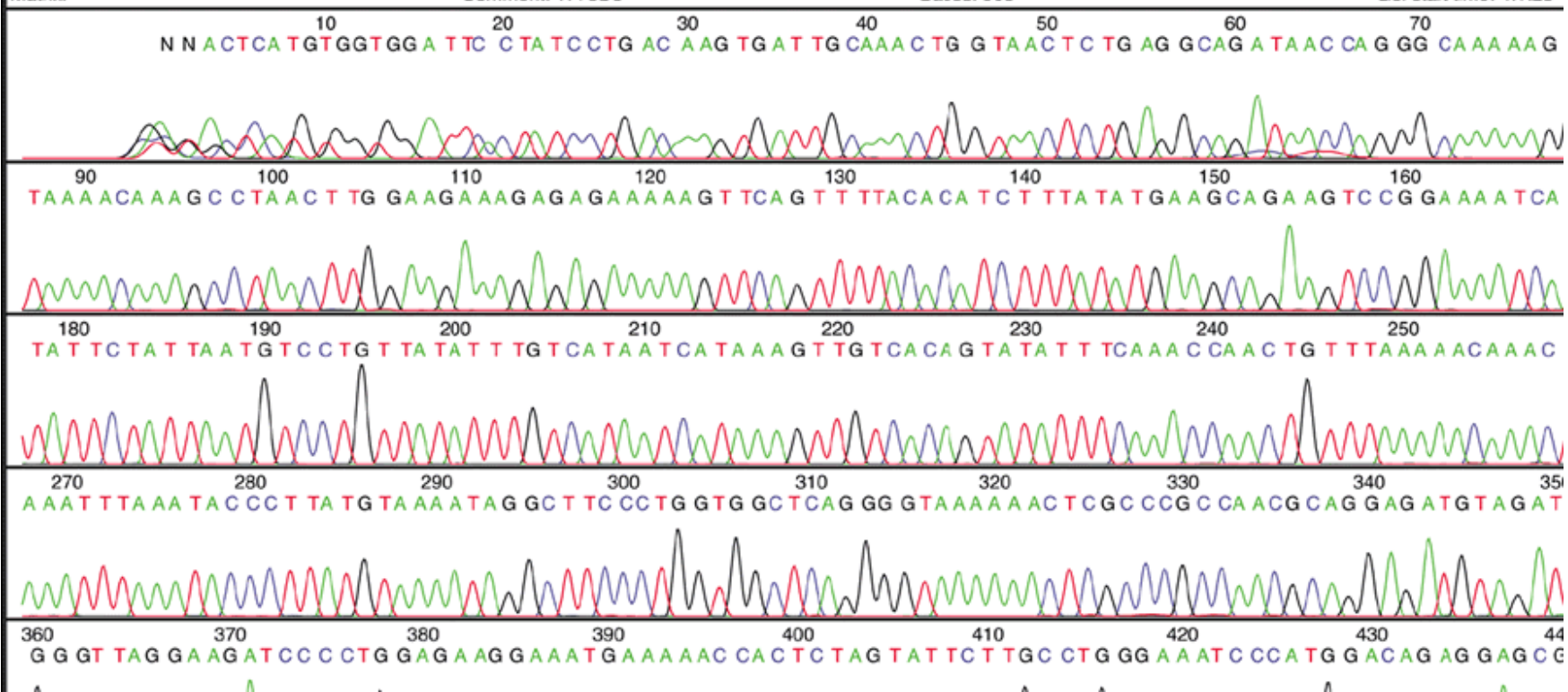
> 2008
next generation
billion bp/day

File: gvf11b11.y1
Machine: Cochise-1414-017
Matrix:

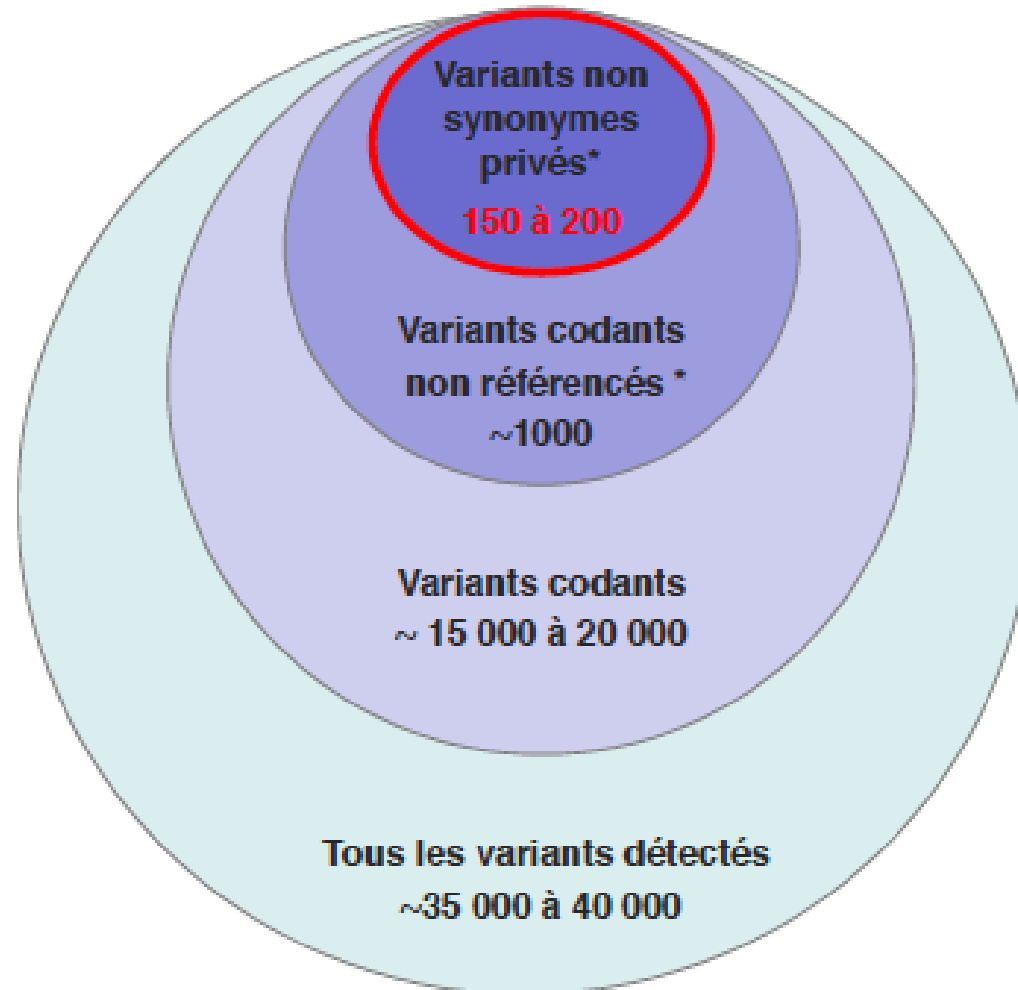
Lane: 93
Primer: DT3730POP7{BDv3}.mob
Comment: 1778D3

Spacing: 15.06
Signal: C: 1728 A: 3254 G: 2538 T: 2619
Bases: 903

Gel name:
Gel start date: 3 Jan 2007
Gel start time: 4:12:23




Séquençage d'exome/génomique: identification de variants





- 40 % des maladies monogéniques s'accompagnent d'une atteinte du système nerveux qui entraîne des anomalies du système nerveux central, du système nerveux périphérique, du muscle et/ ou un retard mental
- Il existe 2 types de maladies :
 - Maladies neurologiques existant uniquement sous une forme monogénique: amyotrophie spinale infantile, maladie de Duchenne ...
 - Maladies neurologiques communes dans lesquelles une petite proportion des patients sont atteints d'une forme héréditaire monogénique: maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson ...


- Stratégie diagnostique:
 - Interrogatoire concernant l'histoire du patient
 - Examen clinique du patient
 - Histoire familiale: arbre généalogique

Symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique

 Individu de sexe masculin

 Individu de sexe féminin

 Individu de sexe inconnu

 Grossesse en cours

  Individus sains

  Individus atteints


  Individus décédés

 Femme conductrice (maladies liées à l'X)


 —  Mariage

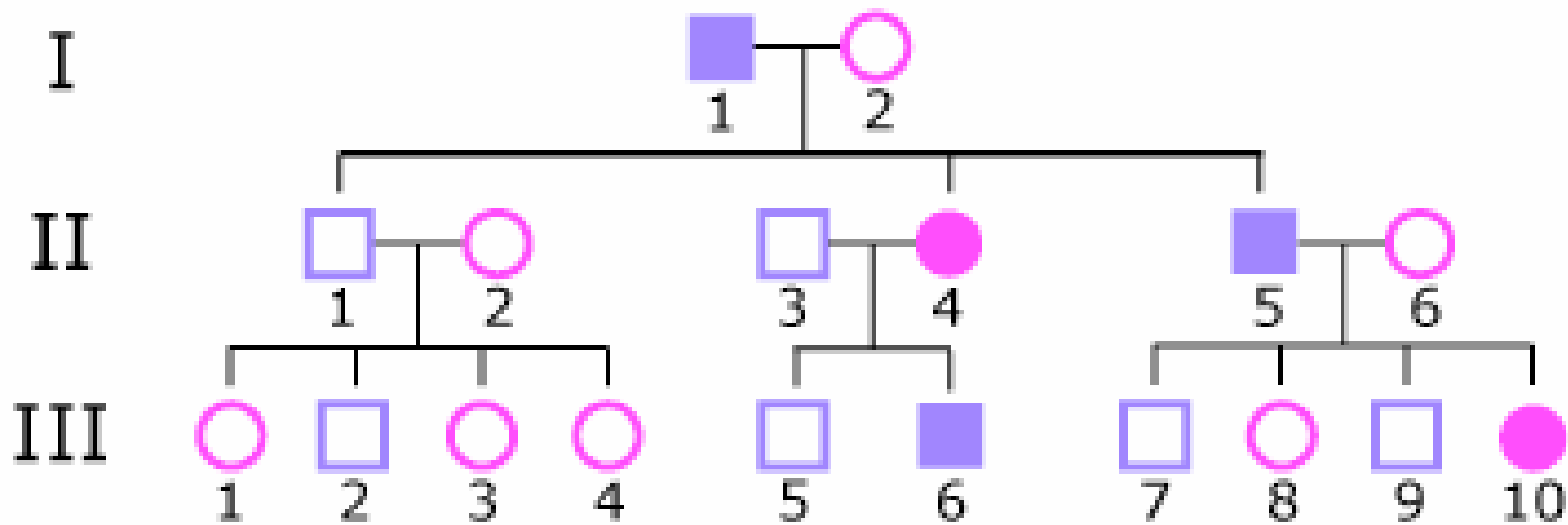
 =  Mariage consanguin

 Jumeaux

 Jumeaux monozygotes

 Fausse couche

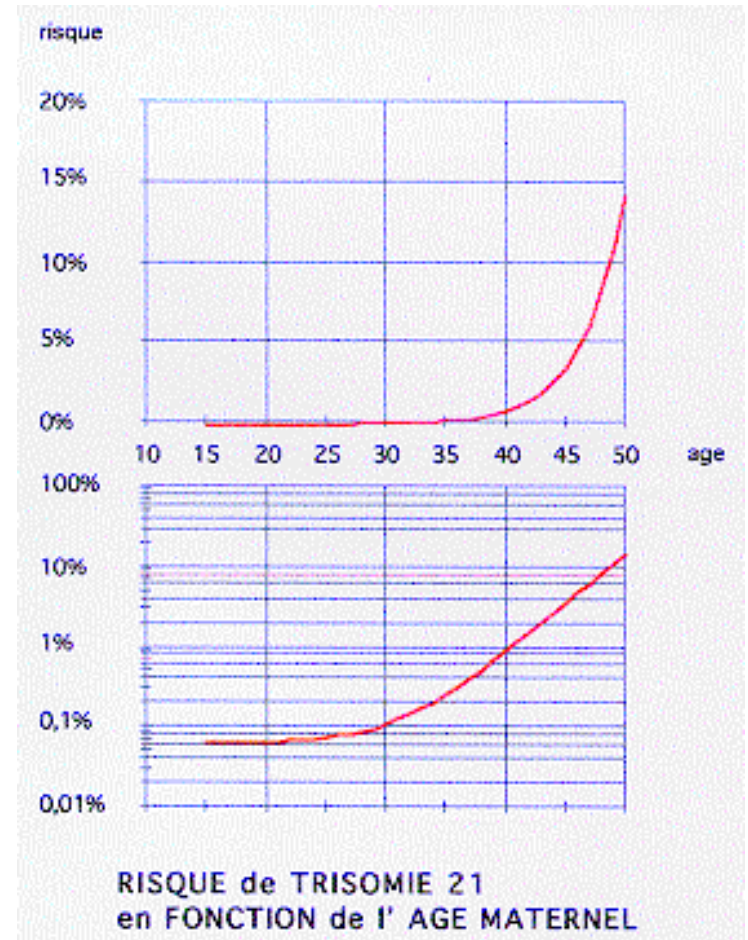
 Interruption médicale de grossesse



Anomalies chromosomiques

Trisomie 21 ou syndrome de Down

- Anomalie chr la plus fréquente: 1,2/1000 naissance vivante
- Risque augmente avec âge de la mère



Trisomie 21 ou syndrome de Down

- Dymorphie faciale: faciès lunaire, ensellure nasale aplatie, face et occiput plats; obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, hyperthélorisme, épicanthus, bouche ouverte, macroglossie, oreilles petites et basses implantées, pli palmaire unique
- Anomalies cardiaques 50%
- Anomalies digestives
- Retard mental constant avec hypotonie
- Comportement sociable
- Vieillesse précoce
- Caroytype 47 XX ou 47 XY, +21





1



2

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



X



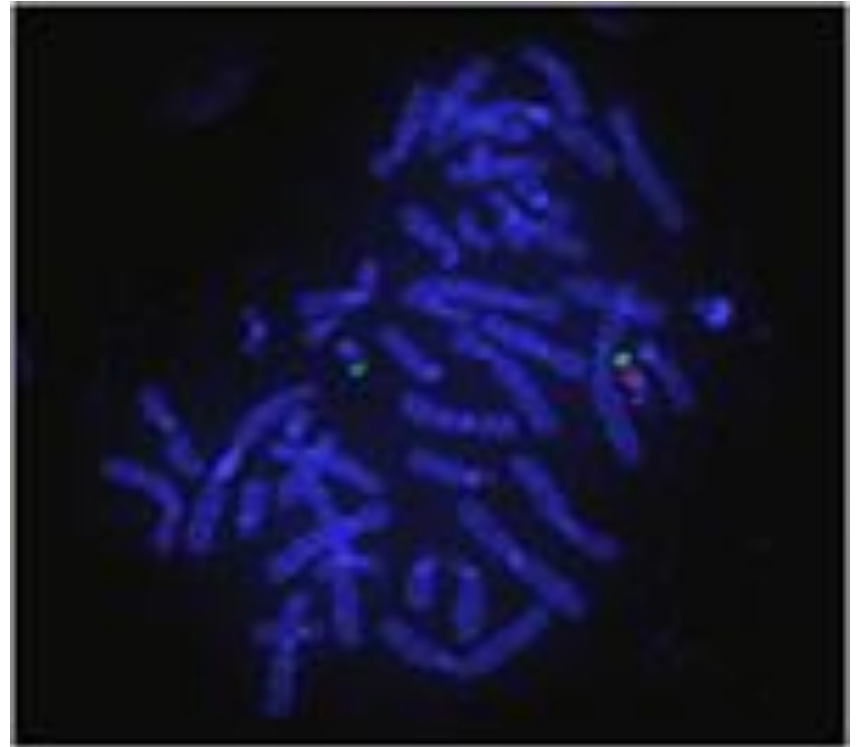
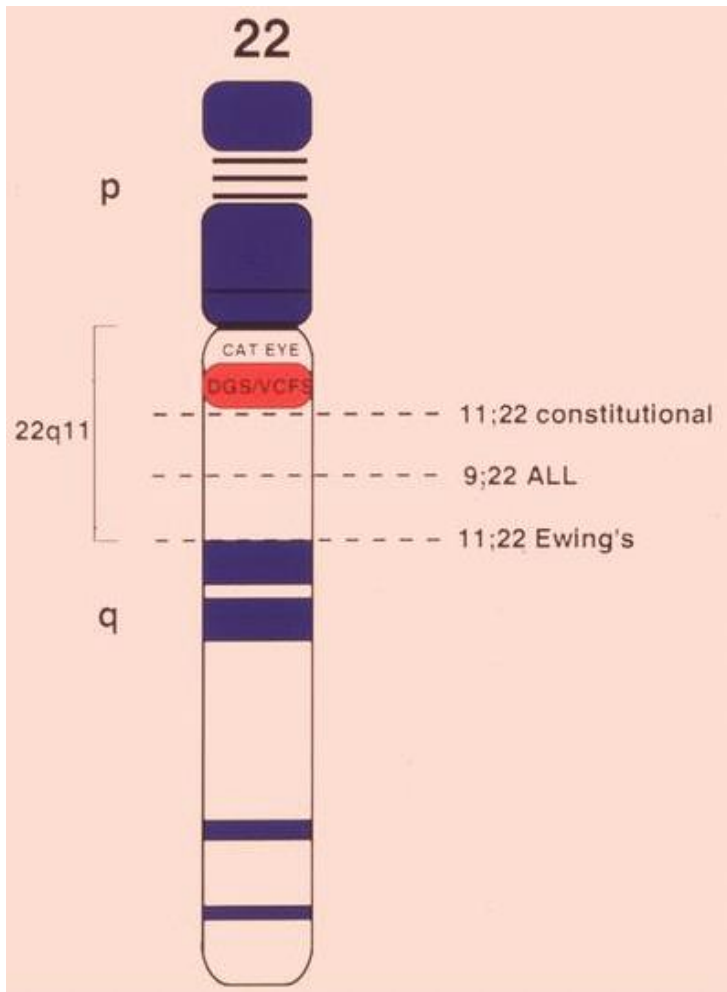
Y

Syndrome de DiGeorge ou délétion 22q11

- 1/4000-6000 naissances
- Dysmorphie: nez pseudo-bulbaire, long et droit, hypertrophie des os propres, hypoplasie des ailes du nez
- Oreilles asymétriques, décollées, bas implantées, en rotation postérieure
- Rétrognathie

Syndrome de DiGeorge ou délétion 22q11

- Anomalies cardiaques: 70%
- Anomalies palais: fente palatine; fente sous-muqueuse, voile court: voie nasonnée
- Anomalies d'alimentation dans les premiers mois de vie
- Troubles endocriniens: hypoparathyroïdie
- Déficit immunitaire
- Difficultés d'apprentissage chez 80%
- Retard de langage, troubles de l'articulation, insuffisance vélaire
- Troubles du comportement





Syndrome de Williams Beuren

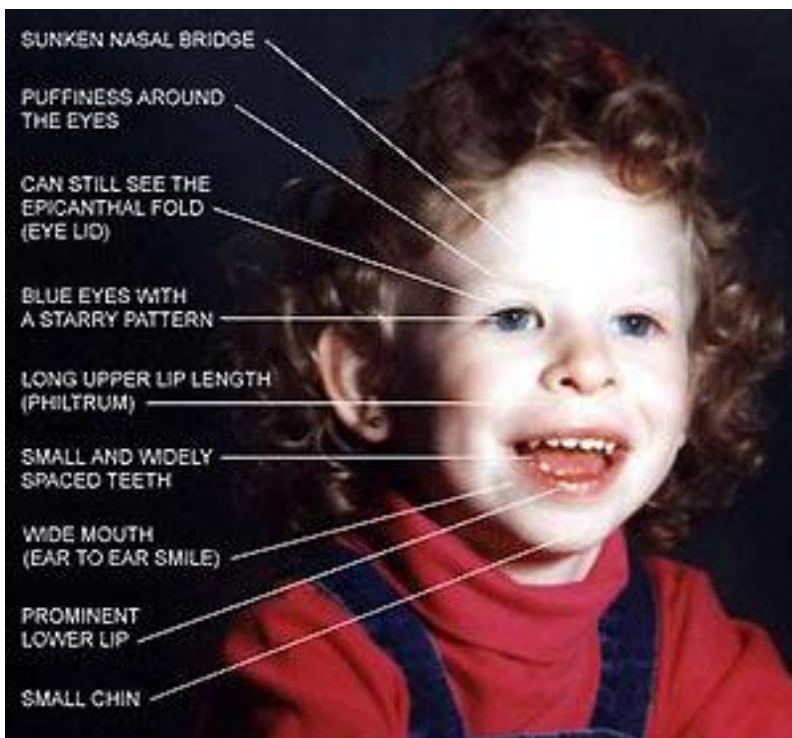
- 1/20000 enfants
- Microdélétion en 7q11.23 qui emporte plusieurs gènes
- Petit poids de naissance
- Racine du nez aplatie avec extrémité bulbeuse, grande bouche avec lèvre inférieure large et éversée, joues pleines, oedème périorbitaire, épicanthus et souvent des iris stellaires
- Traits deviennent plus grossiers

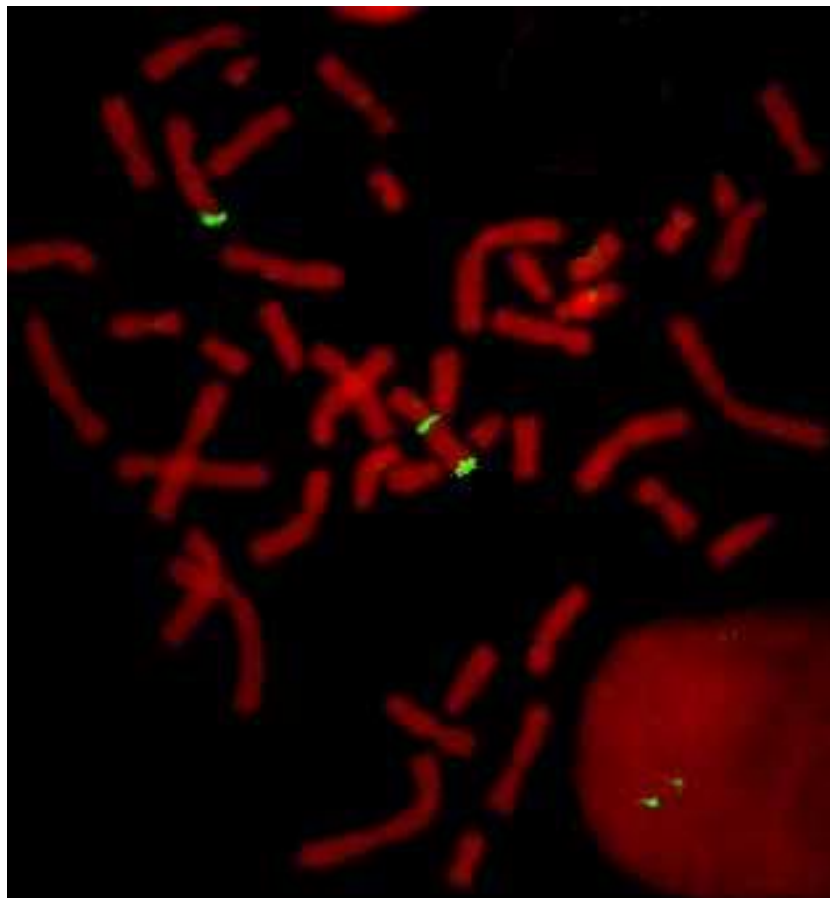
Syndrome de Williams Beuren

- Anomalies cardiaques
- Anomalies ophtalmologiques (iris en étoile), rénales
- Anomalies des dents
- Hypercalcémie
- Hypotonie avec retard moteur

Syndrome de Williams Beuren

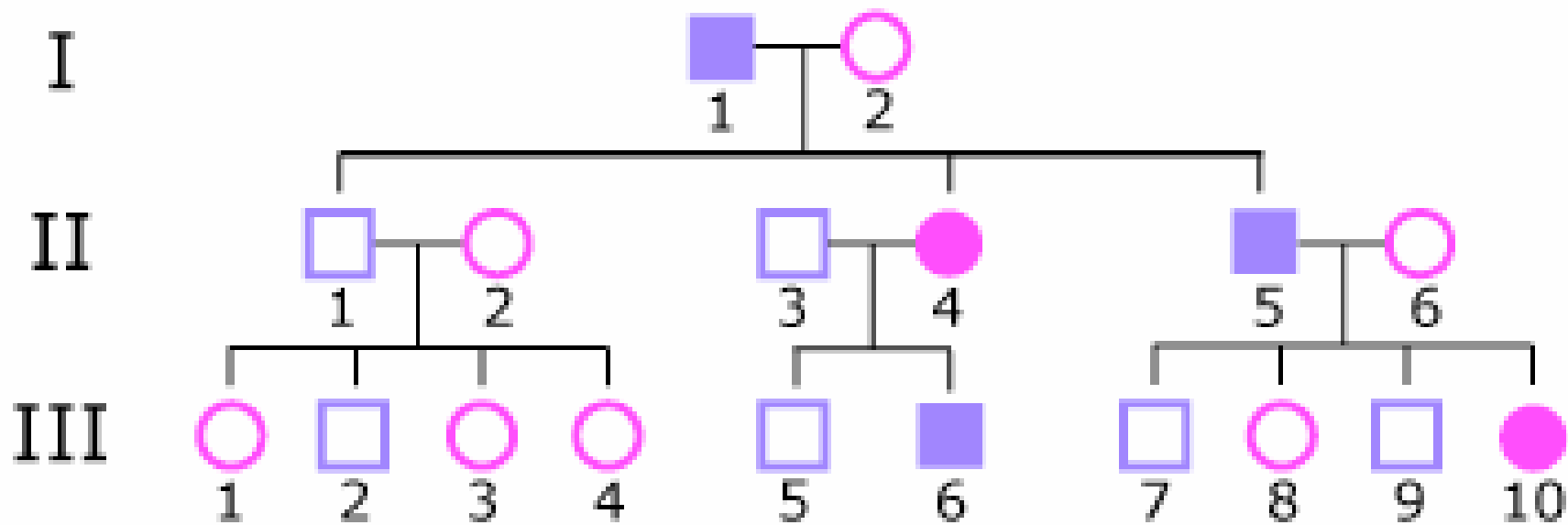
- Déficience avec Qi 50-85
- Défaut des repères visuo-spatiaux contrastant avec un langage correct
- Trouble de la concentration
- Comportement hypersociable: cocktail party syndrome





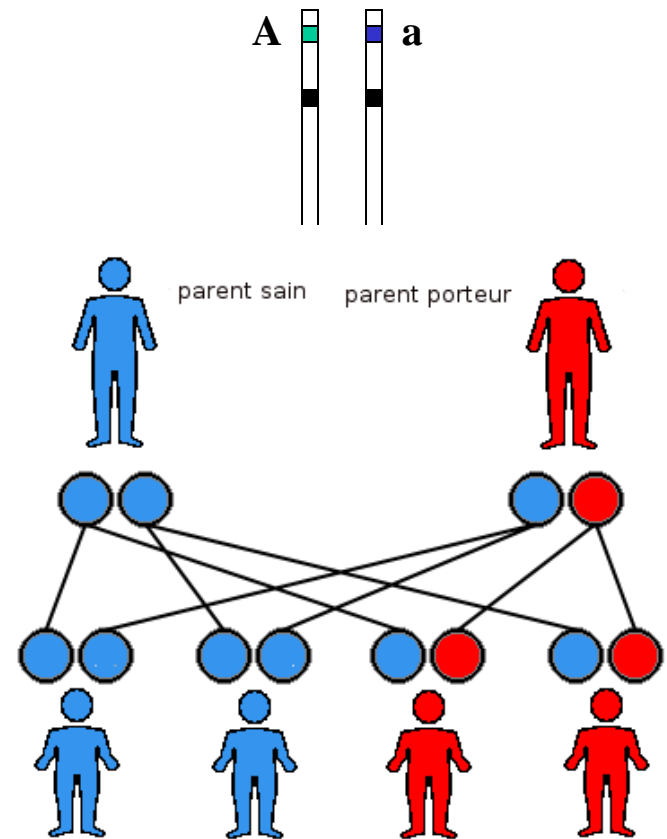
Fish délétion 7q11-Williams-Beuren

Anomalies géniques

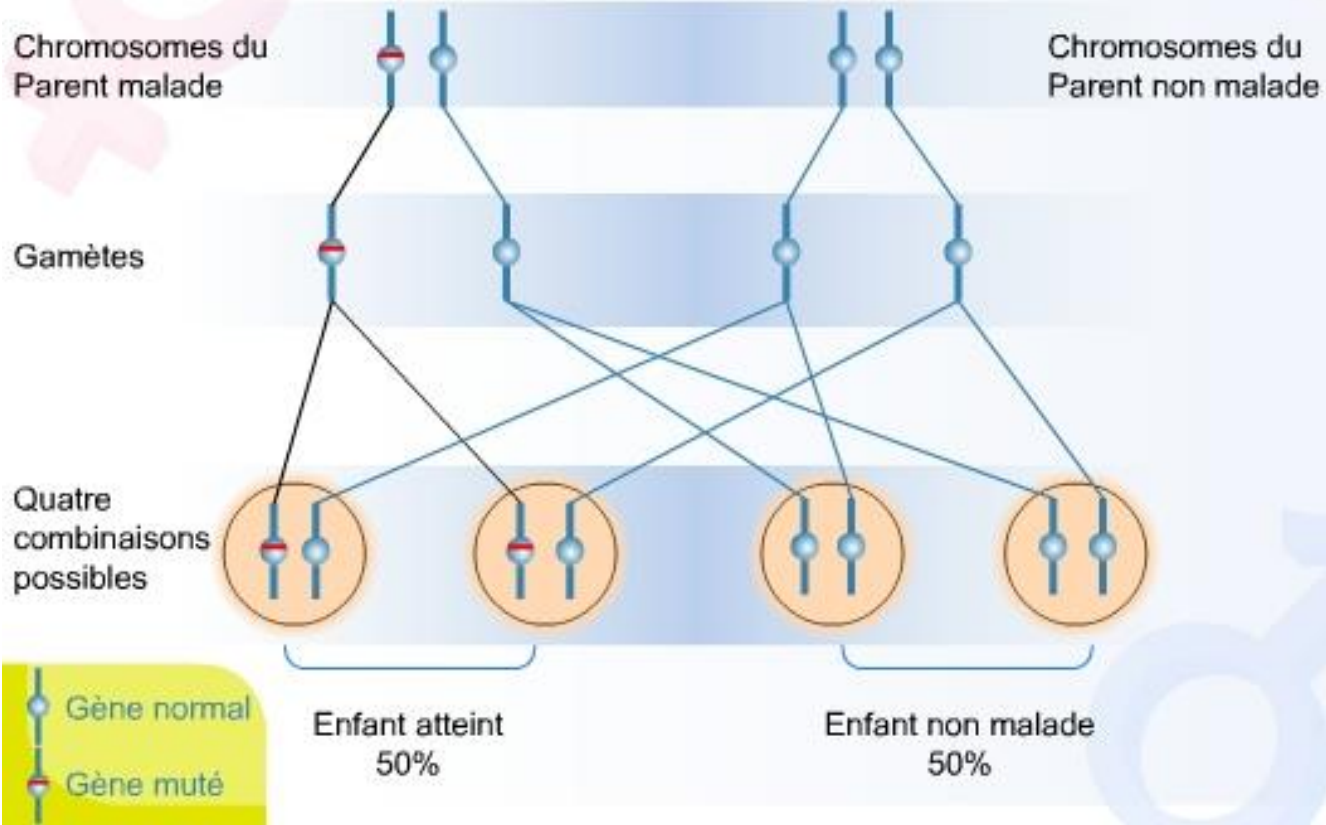


Modes de transmission monogénique: Caractère dominant

- $A > a$ un seul allèle est responsable du phénotype;
- En pathologie: un individu à 1/2 risque de transmettre à sa descendance, et donc d'avoir une descendance atteinte
- Exemple: hypercholestérolémie familiale, neurofibromatose de type 1



Maladie à transmission autosomique dominante

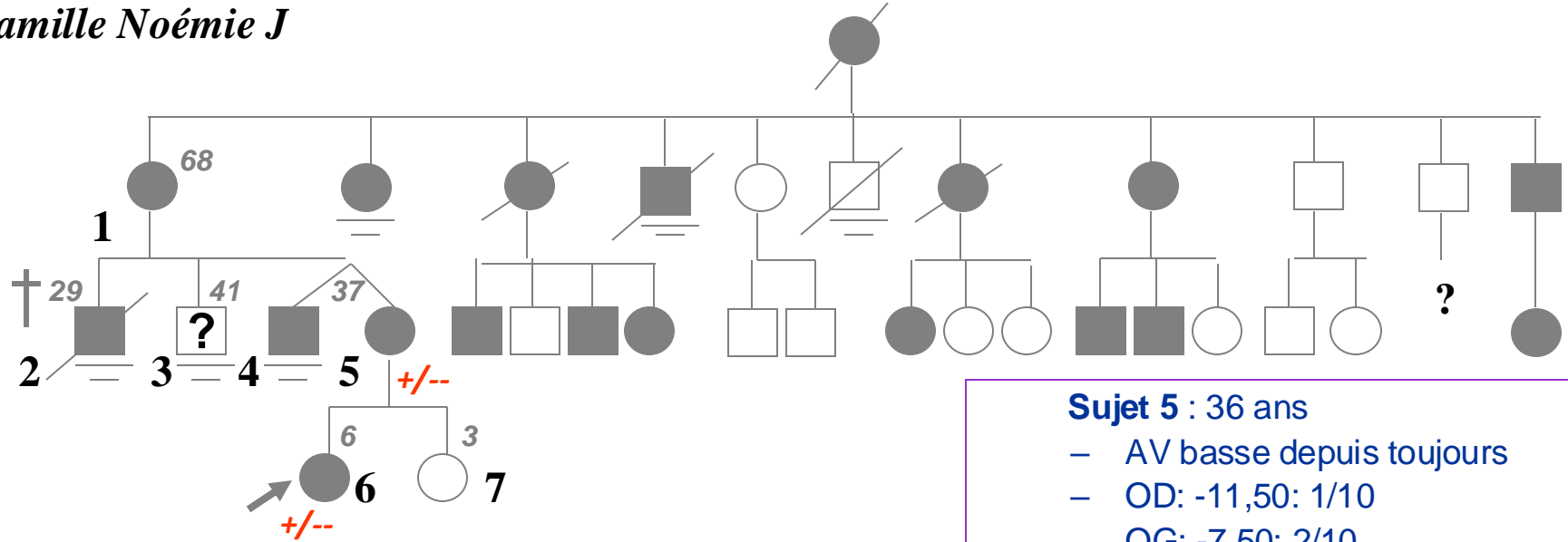


Pénétrance/expressivité

Pénétrance: portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant

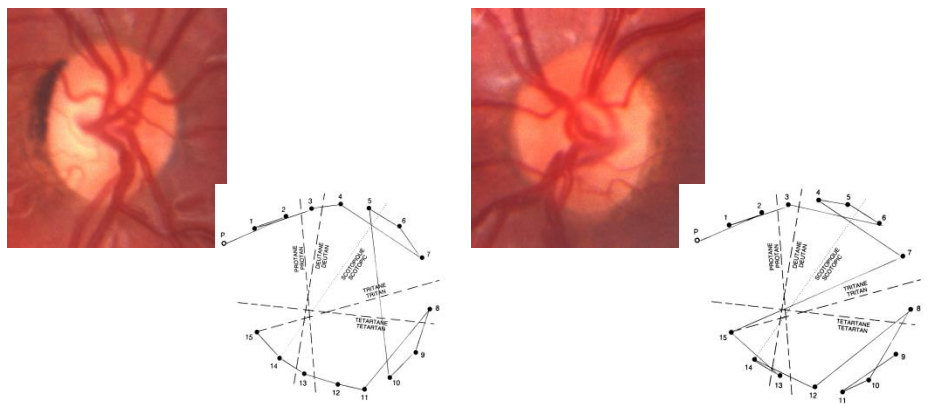
Expressivité: manifestation phénotypique de l'anomalie génétique ou chromosomique

Famille Noémie J



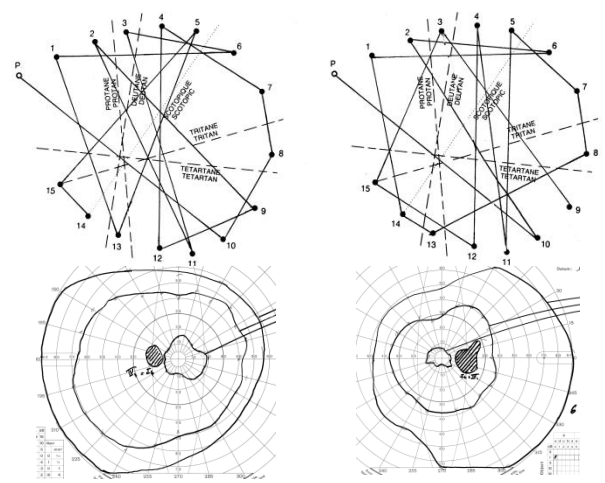
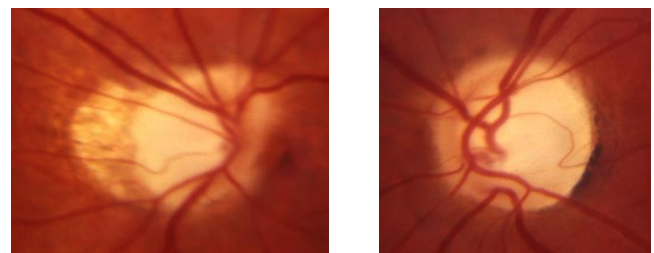
Sujet 6 : 7 ans

- u Esotropie alternante
- u 5 ans: OD: +2,00: 3/10; OG: +2,25: 4/10 f
- u 7 ans: OD: 1,5/10; OG: 2/10



Sujet 5 : 36 ans

- AV basse depuis toujours
- OD: -11,50: 1/10
- OG: -7,50: 2/10
- ERG normal



Neuropathie optique autosomique dominante

Neurofibromatose de type 1

- Tâches café au lait 90%
- Aspect en peau de chagrin 90%
- Neurofibromes 90%
- Nodules de lisch 90%
- Difficultés d'apprentissage 40%
- Macrocranie 27%
- Tumeurs du SNC < 10%



Variant *de novo*

- Variation *du gène apparaissant chez un individu* alors qu'aucun des parents ne la porte

Pathologie associée aux variants pathogènes du gène *CTNNB1*

Crises épileptiques/sursauts

Anomalies ophtalmologique

- Strabisme
- Vitréorétinopathie exsudative

Troubles moteurs

- Hypertonie
- Dystonie

Trouble du neurodéveloppement

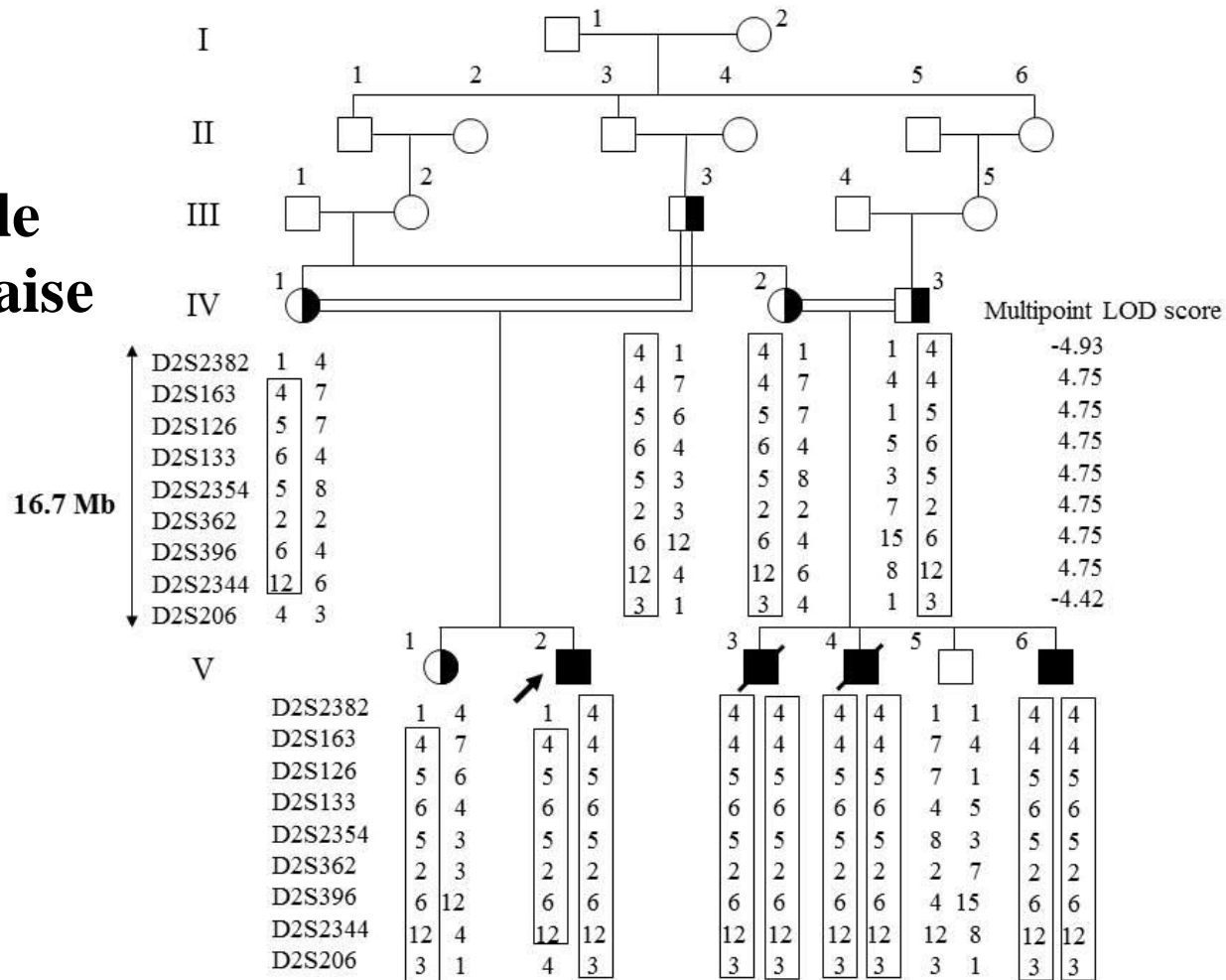
Troubles de l'alimentation
Troubles digestifs

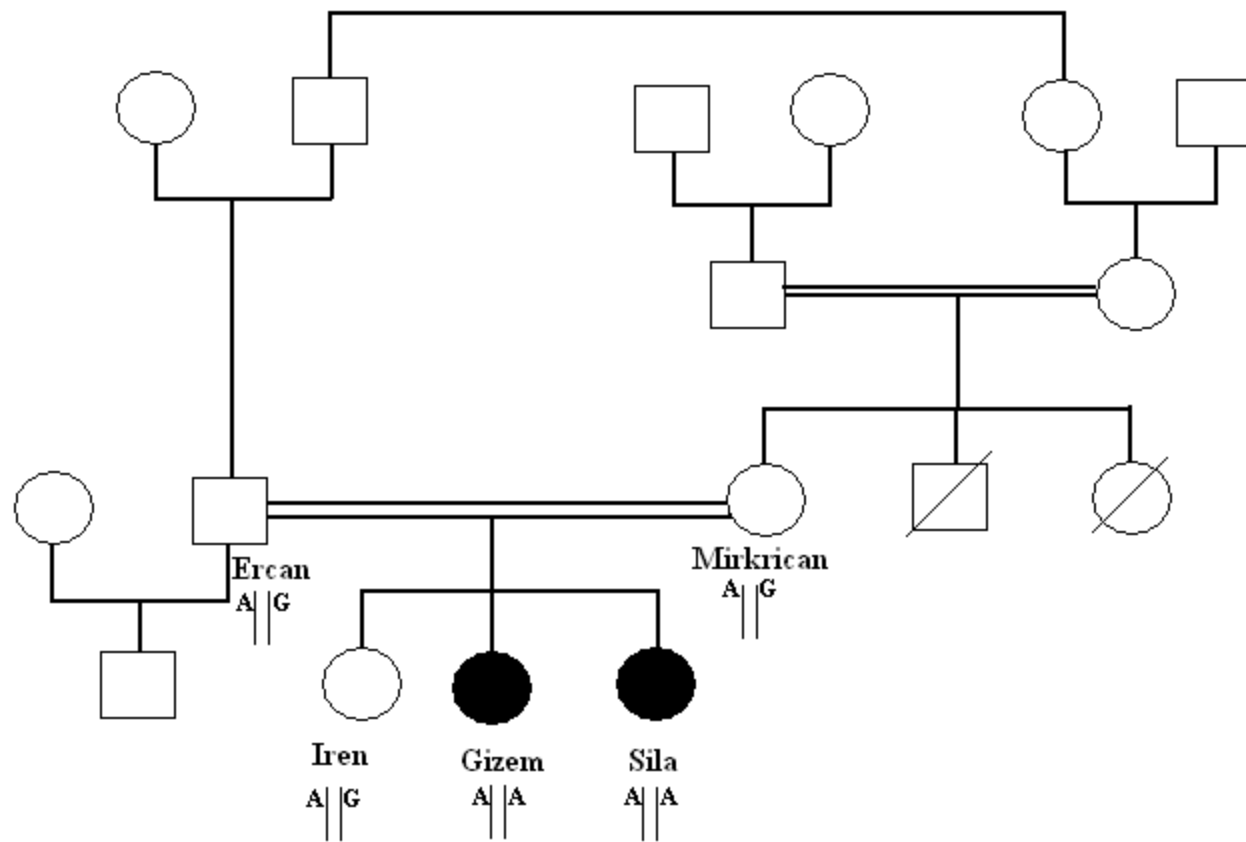
Éléments dysmorphiques

Troubles du comportement
Difficultés d'adaptation sociale

Anomalies morphologiques à l'IRM cérébrale

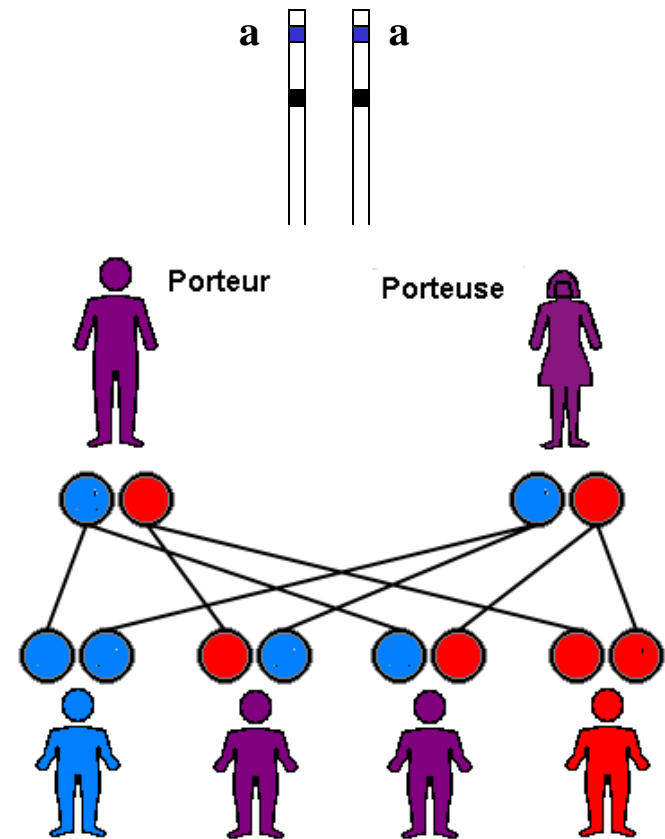
Famille japonaise



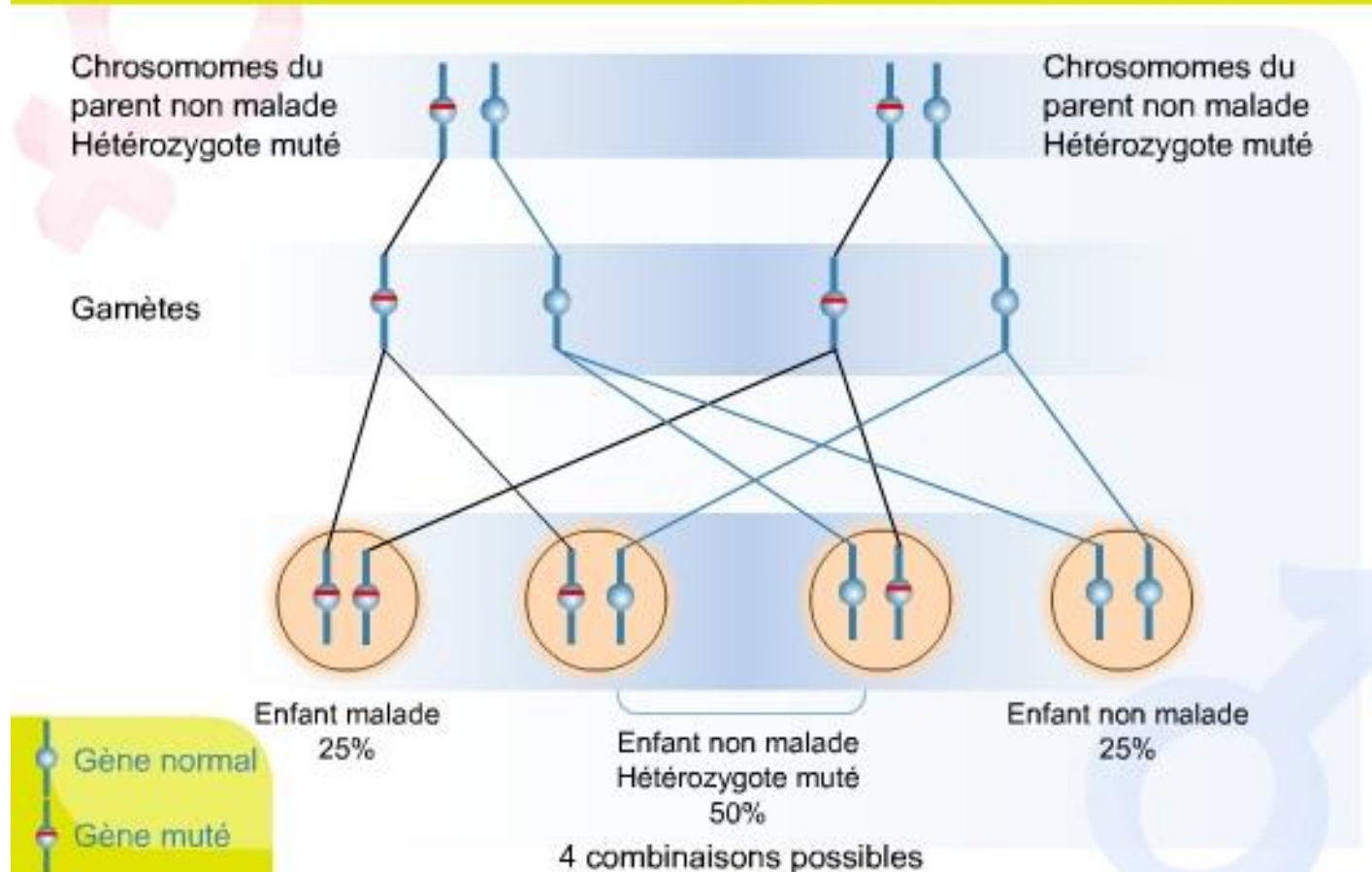


Modes de transmission monogénique: caractère récessif:

- Les 2 allèles doivent être mutés pour que le caractère (ou la maladie) s'exprime
- Parents sains, chacun porteur d'un allèle muté
- Risque de transmission de la maladie à la descendance: 25%
- Plusieurs enfants de la même fratrie
- Unions consanguines
- Exemple: mucoviscidose, phénylcétonurie,



Maladie à transmission autosomique récessive



c. Atteinte du motoneurone: amyotrophie spinale infantile (maladie de Werdnig-Hoffmann)

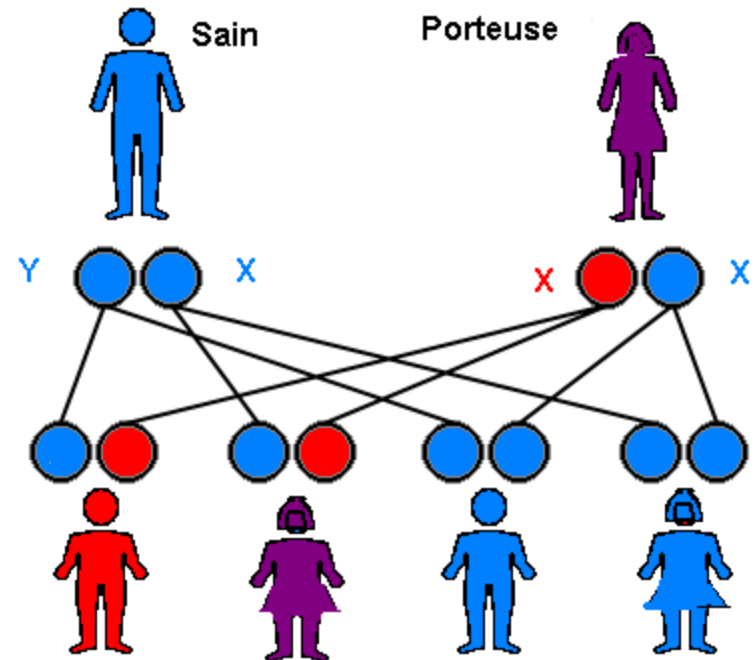
- Début précoce dès le 1er trimestre
- Déficit moteur sévère, prédominant aux racines des membres, avec membres flasques
- Abolition des ROT
- Amyotrophie (parfois difficile à voir)
- Faciès très expressif
- Fasciculations linguales
- Aggravation progressive avec troubles de la déglutition, troubles respiratoires

c. Atteinte du motoneurone: amyotrophie spinale infantile (maladie de Werdnig-Hoffmann)

- Diagnostic évident cliniquement
- Confirmé par l' électromyogramme, qui montre un atteinte sévère du motoneurone
- Diagnostic moléculaire: étude du gène SMN1 (survival motor neuron) sur le chr 5, autosomique récessif
- Incidence annuelle 1/6000
- Evolution fatale avant 12-18 mois

Modes de transmission monogénique lié à l'X: le plus souvent récessif

- Seuls les garçons seront atteints
- Anomalie transmise par une mère transmettrice saine
- Exemple: myopathie de Duchenne, hémophilie A



Myopathie de Duchenne

- 1/3500 garçons
- Peu de signe avant 3 ans
- Discret retard de marche
- Difficultés à se relever
- Gros mollets
- Marche dandinante
- Faiblesse musculaire progressive prédominant aux ceintures

Myopathie de Duchenne

- Perte de la marche 9-12 ans
- Déficience mentale
- Atteinte cardiaque
- Élévation des CPK

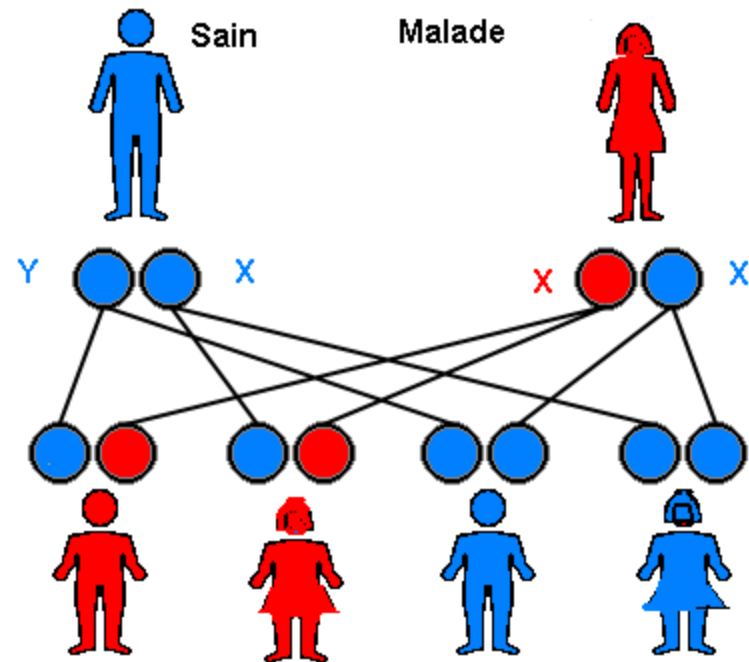
- Diagnostic moléculaire/biopsie musculaire





Modes de transmission monogénique lié à l'X: plus rarement dominant

- Les garçons seront plus sévèrement atteints voire léthal chez le garçon
- Exemple: syndrome de Rett, X fragile



Syndrome de Rett

- 1/15 000 filles
- Développement initial normal
- Régression fin de 1ere année de vie
- Perte des acquis moteur, apraxie
- Stéréotypies
- Bon contact oculaire
- Pas de langage
- Ataxie
- Déficience mentale sévère

Maladies par amplification de triplet

- Répétition de trinuécléotides qui s'amplifie au cours des générations
- Phénomène d'anticipation: le phénotype est plus sévère au fil et à mesure des génération et au fur et à mesure de l'allongement de l'amplification

X fragile

- 1/4000 garçons
- Mutation du gène FMR situé sur le chromosome X
- Allongement d' une partie du gène de façon plus ou moins importante (répétition d' un triplet CGG, malade > 50 répétition)

X fragile chez les garçons

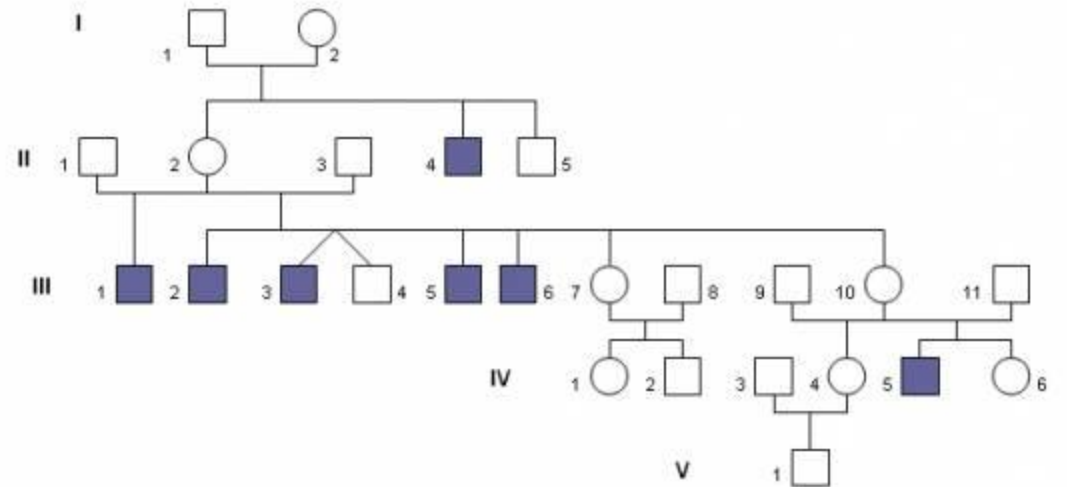
- Retard mental avec anomalies de développement précoce, troubles des interactions
- Dysmorphie, mais évolutive: visage allongé, grandes oreilles
- Macro-orchidie (mais absente chez les tous petits)

X fragile chez la fille

- Retard mental isolé



famille présentant un retard mental chez les garçons (syndrome de l'X fragile)



- > hommes atteints en bleu gris
- > en III ; 3 et 4 sont des jumeaux dizygotes
- > II et III ; II₂ et III₁₀ = femmes ayant eu 2 conjoints





Les maladies rares

< 1 personne sur 2000



Donc tous les praticiens sont amenés à suivre des patients atteints de maladies rares !

Avant 2004, il n'y avait aucune stratégie de prise en charge

**LES PLANS NATIONAUX**
La mobilisation des pouvoirs publics, des professionnels et des associations a permis la mise en place des PNMR

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES


MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

PNMR 1 

2004

2008

- Les MR deviennent un enjeu de santé publique
- Labellisation de 131 CRMR

PNMR 2 

2011

2014 (16)

- Structuration des FSMR
- Lancement des travaux pour la mise en place de la BNDMR

23 filiales de santé maladies rares

PNMR 3

2018

2022

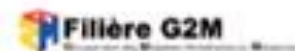
- Réduire l'errance diagnostique
 - Bases de données
 - Accroître le rôle des filières
 - Parcours de soins plus lisible
 - Encourager l'innovation
- Nouveaux dépistages néonataux
- Conforter le rôle moteur de la France dans la dynamique européenne

119 Centres de références, Centres de compétences

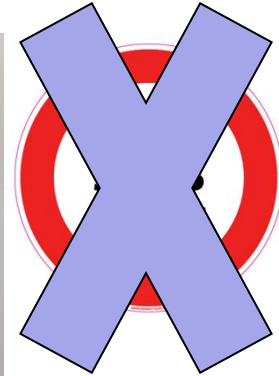


Journée organisée par la filière
de santé maladies rares FAVA-Multi

Avec la participation des filières de santé maladies rares :



Les maladies rares



Patients et familles

Département de Neuropédiatrie, Montpellier

