



Colloque ERHR Nouvelle Aquitaine
22/03/2018 Angoulême

Les maladies rares neurodégénératives : le rôle des causes génétiques

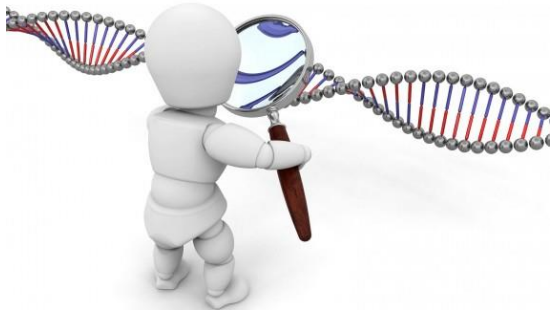
Cyril Goizet, MD, PhD

Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux
Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Université Bordeaux
Bordeaux, France

Introduction

- Liens anciens entre Neurologie et Génétique
- Augmentation récente des connaissances:
 - 1^{ère} révolution = liaisons génétiques, SANGER
 - 2^{ème} révolution = NGS

Séquençage = étude du code génétique



Sanger



NGS

Le code génétique

Première lettre	Deuxième lettre				Troisième lettre
	U	C	A	G	
U	UUU Phénylalanine	UCU Sérine	UAU Tyrosine	UGU Cystéine	U
	UUC Phénylalanine	UCC Sérine	UAC Tyrosine	UGC Cystéine	C
	UUA Leucine	UCA Sérine	UAA Non sens	UGA Non sens	A
	UUG Leucine	UCG Sérine	UAG Non sens	UGG Tryptophane	G
C	CUU Leucine	CCU Proline	CAU Histidine	CGU Arginine	U
	CUC Leucine	CCC Proline	CAC Histidine	CGC Arginine	C
	CUA Leucine	CCA Proline	CAA Glutamine	CGA Arginine	A
	CUG Leucine	CCG Proline	CAG Glutamine	CGG Arginine	G
A	AUU Isoleucine	ACU Thréonine	AAU Asparagine	AGU Sérine	U
	AUC Isoleucine	ACC Thréonine	AAC Asparagine	AGC Sérine	C
	AUA Isoleucine	ACA Thréonine	AAA Lysine	AGA Arginine	A
	AUG Méthionine	ACG Thréonine	AAG Lysine	AGG Arginine	G
G	GUU Valine	GCU Alanine	GAU Ac.aspartique	GGU Glycine	U
	GUC Valine	GCC Alanine	GAC Ac.aspartique	GGC Glycine	C
	GUA Valine	GCA Alanine	GAA Ac.glutamique	GGA Glycine	A
	GUG Valine	GCG Alanine	GAG Ac.glutamique	GGG Glycine	G

Introduction

- Liens anciens entre Neurologie et Génétique
- Augmentation récente des connaissances:
 - 1^{ère} révolution = liaisons génétiques, SANGER
 - 2^{ème} révolution = NGS
- Maladies neurogénétiques = atteinte SN
 - Développementales
 - Dégénératives
 - Frontière encore pertinente ?

Systeme nerveux (SN)

- Central, périphérique, autonome
- Plusieurs types de cellules
- Développement à partir de l'ectoderme,
 - se poursuit après la naissance
 - Ex : myélinisation
- Vieillessement progressif à l'âge adulte :
perte cellulaire progressive

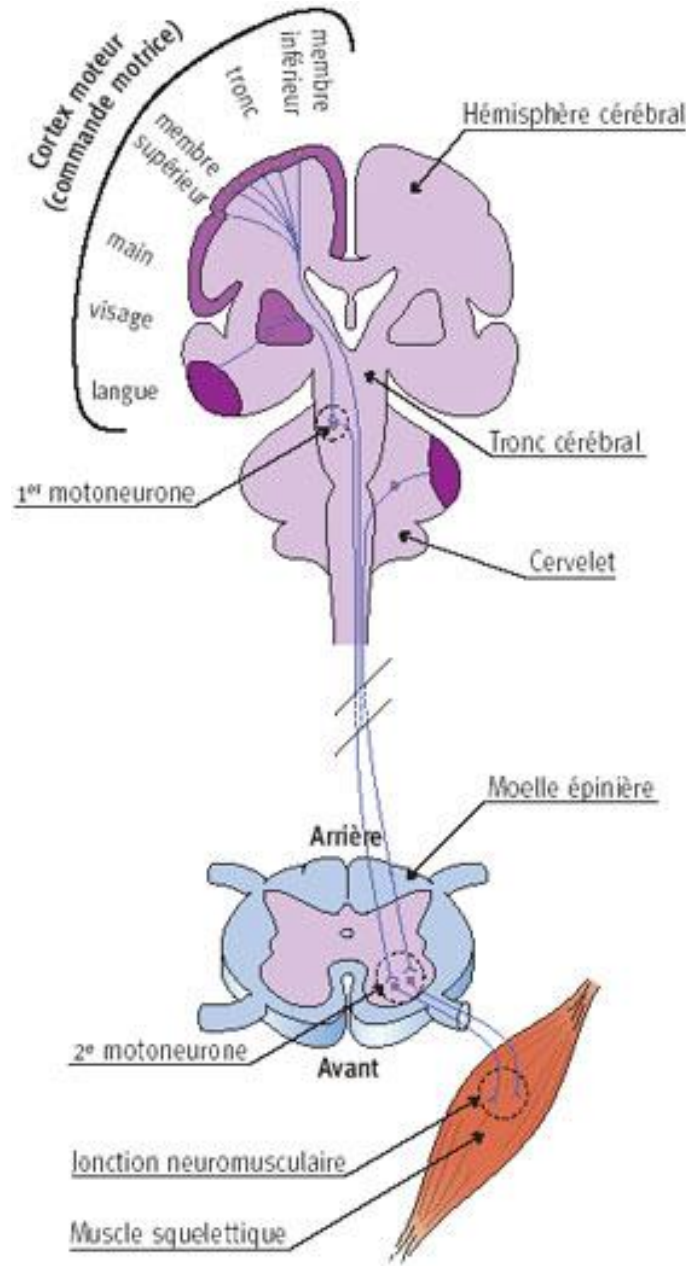
Malformations
corticales, DI,
encéphalopathies
Démences, Parkinson,
NBIA...

Ataxies héréditaires

Paraplégies spastiques
héréditaires
Ataxies spastiques

SLA, SMA, autres...

Synd myasthéniques
congénitaux



Hypoplasies olivo-ponto-
cérébelleuses

Ataxies congénitales

Myopathies, dystrophies
musculaires congénitales

Dystrophies musculaires

Maladies neurodégénératives

- Perte neuronale trop précoce et trop importante
- Mécanismes très variés aboutissant à de nombreuses maladies :
 - Alzheimer, DFT, autres démences...
 - Parkinson et apparentées
 - Ataxies cérébelleuses
 - Paraplégies spastiques héréditaires
 - SLA
 - CMT, myopathies.....

Maladies neurodégénératives

Signes communs. 1

- Début après un intervalle libre de vie normale
- Evolution **lentement progressive**
 - Enrichissement du tableau clinique
 - Aggravation progressive du handicap
 - Diminution de la qualité de vie
 - Augmentation du fardeau pour le malade et les aidants
 - Apparition de complications/co-morbidités
 - Perte d'autonomie

Maladies neurodégénératives

Signes communs. 2

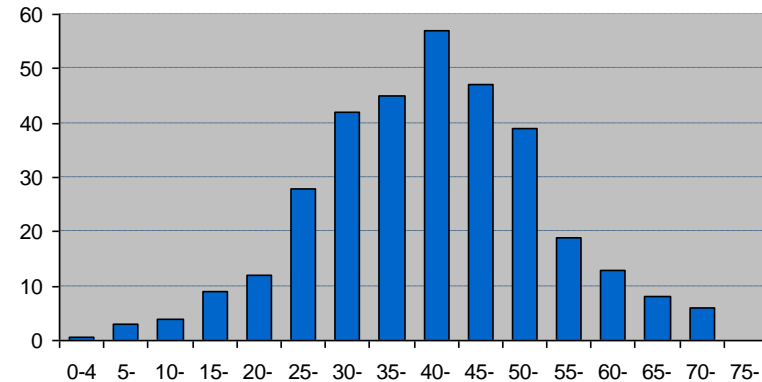
- Association de signes/symptômes :
 - **Signes moteurs** (mouvements anormaux)
 - Pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, mouvements stéréotypés, épilepsie...
 - **Signes cognitifs**
 - Frontaux, mnésiques, praxies, gnosies...
 - **Signes psychiatriques**
 - Anxiété, dépression, agressivité, toutes manifestations psychiatriques...
 - **Neurosensoriels**
- Présence et intensité très variables

Chorée héréditaire

- Maladie de Huntington (ou HD)
- Maladie de Huntington-like... (ou HD-like)
 - HDL1 = *PRNP*
 - HDL2 = *JPH3*
 - HDL3 = gène inconnu
 - HDL4 = *SCA17* = *TBP*
 - DRPLA, choréoacanthocytose, Mac Léod...
- Chorée bénigne
 - TITF1
 - ADCY5

Maladie de Huntington

- Age de début moyen = 35 ans
 - Extrêmes : 2 - 70 ans
 - Formes juvéniles = 10 %
- Durée d'évolution moyenne = 15-20 ans

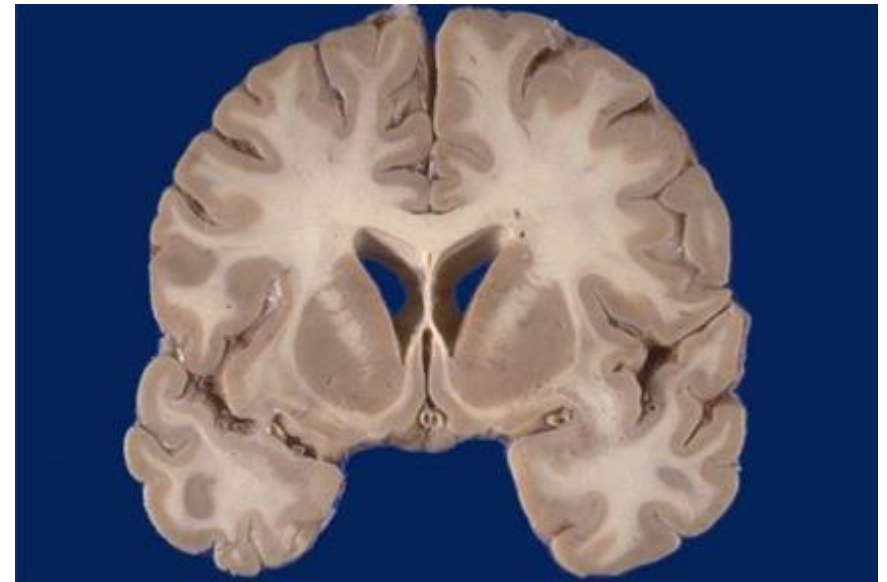


- Début insidieux, signes initiaux discrets
- Anosognosie au début
- Triade classique :
 - Chorée
 - Signes psychiatriques
 - Démence

Anatomopathologie



HD



WT

Histoire naturelle

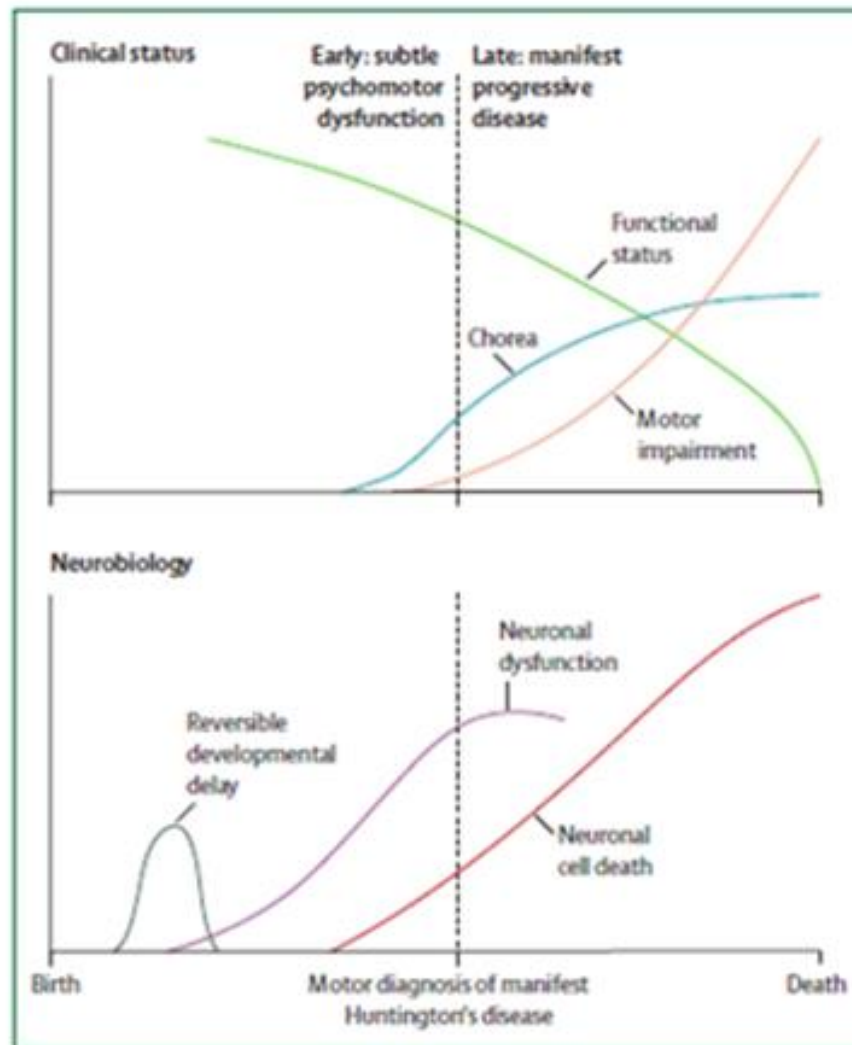


Figure 1: Progression of Huntington's disease over a patient's lifespan

Subtle signs and symptoms of Huntington's disease begin years before a motor diagnosis can be made, and correlate with neurobiological changes such as striatal atrophy, giving rise to the concept of a Huntington's disease prodrome. Chorea is often the earliest motor feature noted clinically, but motor impairment or bradykinesia and incoordination are more disabling. Early in the disease course, neuronal dysfunction is likely to be important, but later, neuronal cell death in vulnerable regions of the brain is predominant and correlates with motor impairment and functional disability.

Signes Cliniques. 1

- **Signes moteurs**

- **Chorée** = le plus fréquent

Mouvements spontanés, involontaires, brusques, irréguliers, distribués au hasard, majorés par les émotions et la concentration

- **Dystonie** = maintien de postures anormales
- Mouvements oculaires anormaux
- Dysarthrie
- Apraxie bucolingale
- Troubles de la marche
- Bradykinésie / akinésie ; rigidité

Signes Cliniques. 2

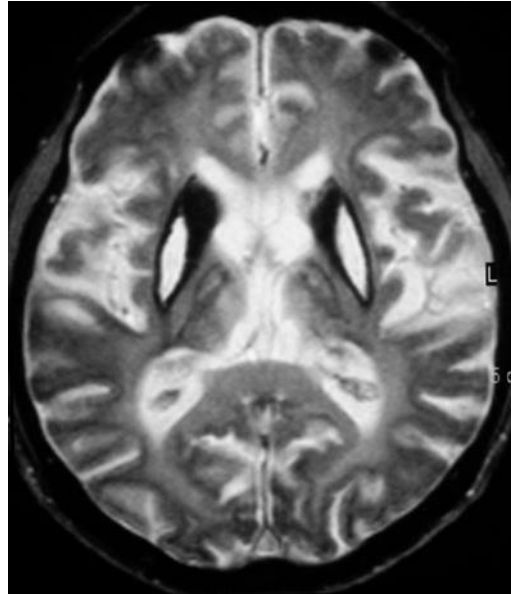
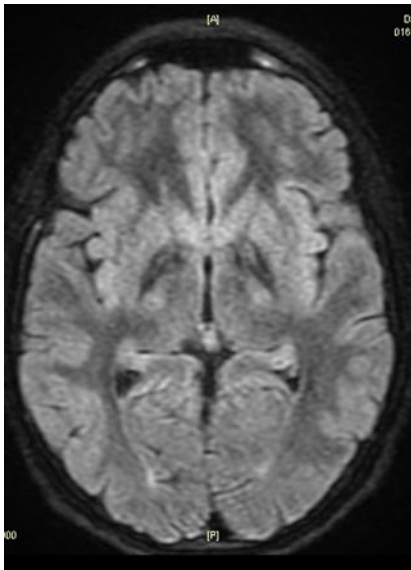
- **Signes psychiatriques**

- Troubles de l'humeur : Dépression +++ (9 à 44%); risque élevé de suicide
- Modification du caractère
- Troubles du comportement : agressivité, irritabilité
- Délires

- **Démence**

- Sous-corticale
- Frontale : fonctions exécutives +++

NBIA (*Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation*)

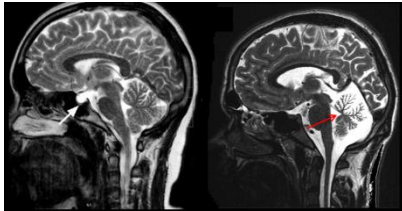


- 9 genes known to be involved
 - *ATP13A2, CP, DCAF17, FA2H, FTL, C19orf12, PANK2, PLA2G6, WDR45*
 - Important phenotypic overlap between different sub-types
Movement disorders, cognitive decline, psychiatric signs
- Different mutations in a same gene → different phenotypes

Dégénérescences spinocérébelleuses

- Maladies neurodégénératives rares
- Grande hétérogénéité :- clinique

Ataxies cérébelleuses
Paraplégies spastiques H
Ataxies spastiques



- neuropathologique

- génétique

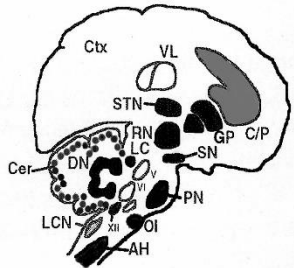
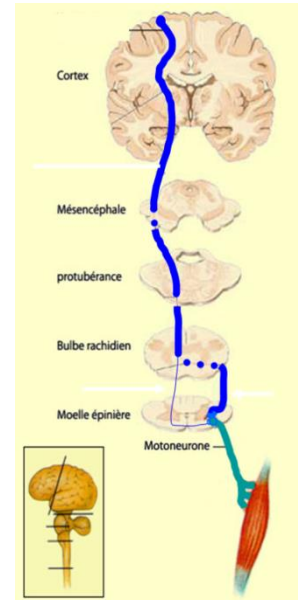
Autosomique dominante
> 80 gènes

Autosomique récessive
>150 gènes

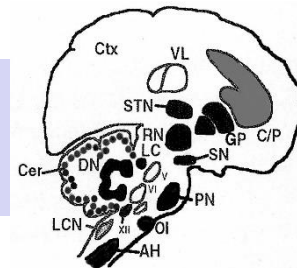
Liées à l'X
> 5 gènes

- pathophysiologique

- Développement axonal anormal
- Altération du transport axonal, trafic intra-cellulaire
- **Altérations mitochondriales**
- **Métabolisme anormal des lipides complexes**

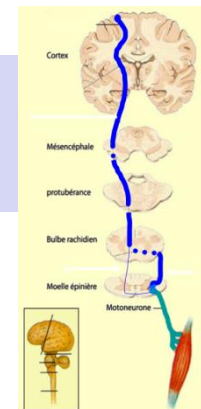


Ataxies. Clinique



- Age de début et évolution très variables
 - Début entre < 1ans et 70 ans
- Syndrome cérébelleux (= tr. de la coordination du mouvement)
 - ROTx pendulaires,
 - Ataxie statique (axe du corps)
 - Ataxie cinétique (membres)
 - Asthénie
- Associé ou non à d'autres signes/symptômes
 - Spasticité des membres inférieurs, troubles urinaires, neuropathie...
- Evolution lentement progressive

PSH. Clinique



- Age de début et évolution très variables
 - Début entre < 1ans et 70 ans
- Syndrome pyramidal des membres inférieurs
 - ROTx ↗, diffusés + signe de babinski +/- trépidation épileptoïde
 - Spasticité (= raideur accentuée par le mouvement)
 - Faiblesse musculaire
 - Asthénie
- Associé ou non à d'autres signes/symptômes
 - troubles urinaires, ataxie cérébelleuse, neuropathie...
- Evolution lentement progressive

Paraplégies spastiques héréditaires



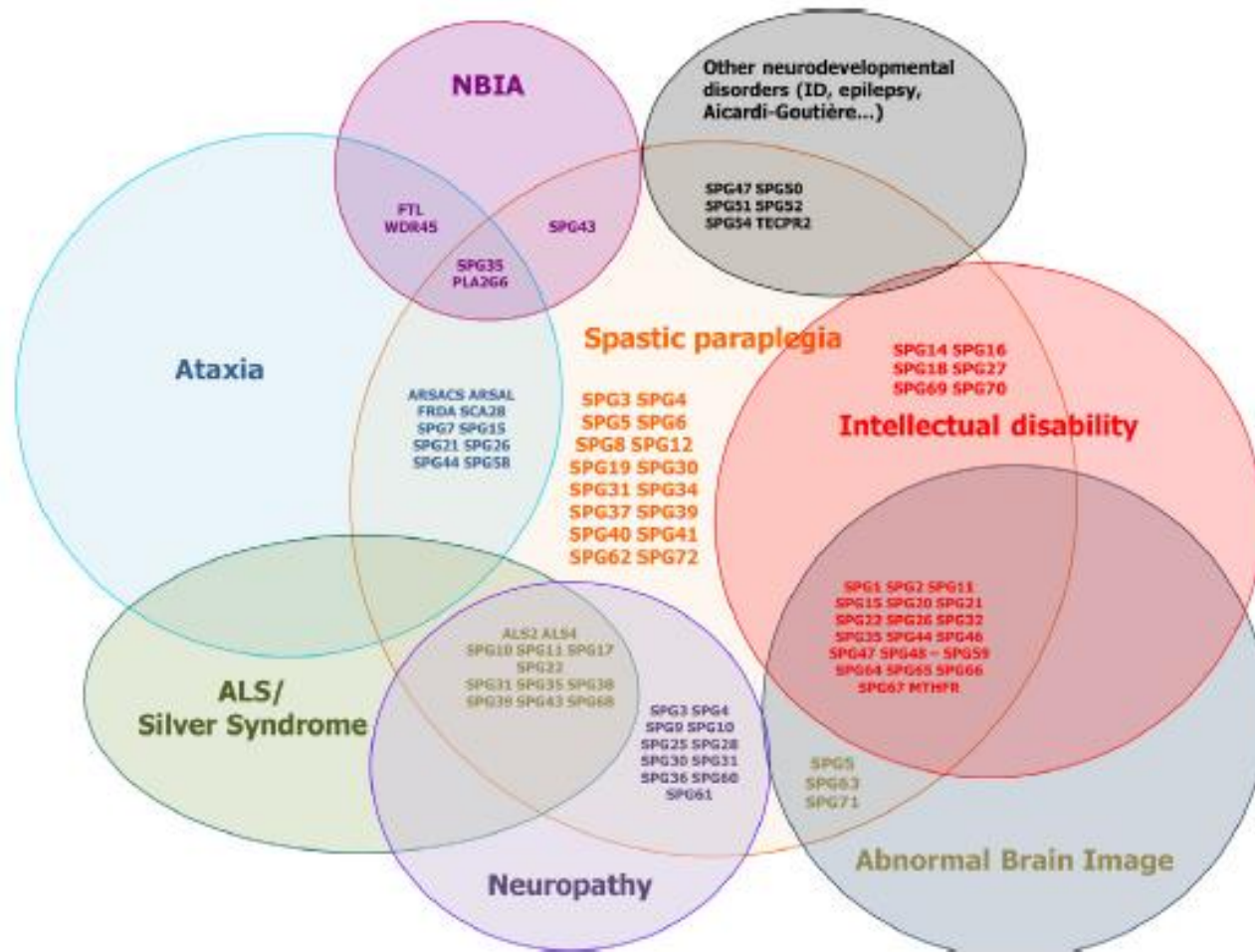


Fig. 1 – Overview of the clinical and genetic overlap between HSP and other neurodegenerative disorders. ALS: amyotrophic lateral sclerosis, ID: intellectual disability, NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation.

Maladie de Charcot-Marie-Tooth

- Neuropathie périphérique sensitivo-motrice
- Age de début et évolution très variables
 - lentement progressive
- Faiblesse et atrophie musculaire distale des MI
 - Pieds creux
 - « Mollets de coq »
 - Steppage
 - ROTx ↓ voire abolis
- Douleurs neurogènes et musculo-squelettiques

Prise en charge

- Multidisciplinaire ++++– Divers acteurs gravitant autour du malade et des aidants
 - Médico-social, sanitaire, libéraux
 - Coordination difficile
 - Acteurs multiples, faible densité / territoire
 - Compétences et expertises éclatées
 - » Peur de ces maladies
 - » ex = neurologues et psychiatres pour la MH !!!
 - Aucun temps dédié au niveau sanitaire (T2A !)
 - Sanitaire : neurogénétique = nouvelle activité dans un contexte de réduction drastique des dépenses

Prise en charge

- Ttt quasi-exclusivement symptomatiques
 - Baclofène, toxine, Dopa, anti-dououreux neuropathiques...
 - Ttt à visée psy
- Kinésithérapie, balnéothérapie, psychomotricité
- Orthophonie
- Relaxation
- Ateliers divers

Conclusion

- Immense diversité de ces maladies, de leurs mécanismes physiopathologiques et de leur présentation clinique
- Chevauchement entre toutes ces maladies avec certaines spécificités
 - Logique et bon sens clinique valent souvent mieux qu'une expertise spécifique pour une prise en charge optimale
- Prise en charge pluridisciplinaire indispensable
 - Mais qui coordonne, qui fait la synthèse ?
 - Décloisonnement entre sanitaire et médico-social