Vendredi 15 novembre 8h30

UE5 : Génétique

Ronéotypeuse : Domitille BROT

Ronéolectrice : Saskia Venverloo

**Cours n° 2 : Maladies autosomiques dominantes**

**Sommaire :**

Introduction

1. La chorée de Huntington
2. Maladie à triplets
3. Clinique
4. Bases moléculaires
5. Prise en charge
6. Tests génétiques : indications et précautions
7. La collagénopathie COL41
8. La maladie d’Alzheimer
9. Clinique
10. Forme autosomique dominante
11. Forme sporadique non héréditaire
12. La migraine hémiplégique familiale
13. Généralités et clinique
14. Cas cliniques
15. Gènes responsables
16. Tests moléculaires en pratique clinique

**Introduction :**

40% des maladies monogéniques s’accompagnent d’une atteinete du système nerveux. Il existe deux types de maladies neurologiques :

* Les maladies neurologiques qui existent uniquement sous forme monogénique (autosomiques dominantes). Elles sont rares. C’est le cas de la chorée de Huntington et des collagénopathies COL41
* Les maladies neurologiques fréquentes dans lesquelles une toute petite proportion de patients est atteinte d’une forme héréditaire monogénique, la plus grande partie de ces maladies étant de cause sporadique, non héréditaire, et alors moins grave que celles de cause héréditaire. C’est le cas de la maladie d’Alzheimer et de la migraine hémiplégique familiale.
1. **La chorée de Huntington**
2. **Une maladie à triplets**

C’est donc une maladie rare autosomique dominante à pénétrance complète de l’adulte appartenant au groupe des maladies à triplets.

Les maladies à triplets proviennent d’un type de mutation, identifié récemment (dans les 10 dernières années) ; qui consiste en la répétition de trinucléotides instables ou dynamiques, c’est à dire que leur nombre varie d’une génération à l’autre dans les familles. Le nombre de répétitions augmente d’une génération à une autre, ce qui est responsable du phénomène de l’anticipation : vu que le nombre de triplets augmente de génération en génération, la maladie survient de plus en plus tôt au fil des générations et avec une sévérité plus accrue. Il arrive donc parfois qu’un descendant développe la maladie plus tôt que son ascendant parce qu’il présente plus de répétitions de triplets. ; il arrive également que le patient décède sans avoir manifesté la maladie alors qu’il était pourtant porteur.



Sur cet arbre, même si la différence n’est pas flagrante, on remarque bien que les dernières générations développent la maladie plus précocément que les précédentes (aux alentours de 40 ans, alors que 2 générations au dessus, la maladie se développait après 50 ans)

Ces répétitions de triplets sont situées soit :

* dans les régions codantes ce qui va avoir pour conséquence une augmentation du nombre d’acides aminés de la protéine ( par exemple une répétition du triplet CAG entraine une répétition de l’acide aminé Glutamine)
* dans les régions non codantes, et la conséquence est alors une modification de la régulation du gène.

Quelques exemples de maladies à triplets :

Répétition de CTG= maladie de Steinert

Répétition de GAA= maladie de Friedreich

Répétition de CGG = maladie de l’X fragile

Répétition de CAG= chorée de Huntington

La maladie ou chorée de Huntington :

 C’est donc une maladie autosomique dominante neurodégénérative, rare ( 2/10 000 en Europe) qui se caractérise par une perte neuronale d’abord dans le striatum puis une perte diffuse qui entraine une atrophie cérébrale.

1. **Clinique :**

Le début est très insidieux, vers 40/ 50 ans le plus souvent mais il existe des formes juvéniles, avant 20 ans.

Elle se manifeste par des troubles du comportement, des modifications du caractère des problèmes de concentration des troubles de l’humeur, une dépression, des difficultés dans le milieu professionnel. *Le patient consulte en général chez son généraliste sous le conseil d’un conjoint ou d’une personne de son entourage qui remarque des différences de comportement.*

Il y a également une altération des fonctions supérieures évoluant vers une démence, ainsi que des mouvements involontaires caractéristiques dits choréiques de la face et des membres (parfois ils sont quasiment imperceptibles il faut être patient, parfois il est nécessaire d’observer le patient 15 min pour percevoir ces mouvements.)

L’arbre généalogique familial est également très important en clinique.

Dans la maladie de Huntington, le phénomène d’anticipation est bien présent, d’autant plus que l’expansion est transmise par le père du fait d’une instabilité beaucoup plus grande de l’amplification du CAG dans les méioses paternelles.

Attention : Même si il existe bien une corrélation entre le nombre de triplets CAG et l’âge de début de la maladie qui est indiscutable, lorsqu’on analyse un groupe de patients, il n’y a aucun moyen de prédire l’âge de début chez un sujet dont on connaît le nombre de CAG.

1. **Bases moléculaires :**

Le gène codant pour la huntingtine (protéine sur laquelle se produisent les répétitions CAG) est situé sur le chromosome 4. L’expansion de ce triplet CAG se fait dans le premier exon donc dans la région codante.

Taille des allèles normaux : 6 à 35 répétitions de CAG

Taille des allèles pathologiques : 36 à 180 répétitions de CAG.

Cette fourchette est très nette : au dessus de 35, même à 36 c’est pathologique en dessous ça ne l’est pas. Cependant les patients porteurs de 35 à 40 répétitions seront asymptomatiques jusqu’à un âge très avancé.



Le test de diagnostique positif se fait par amplification par PCR de l’exon 1 contenant la répétition CAG puis par électrophorèse sur un gel d’acrylamide qui permet d’estimer la taille des allèles et donc de détecter une éventuelle répétition.

On observe sur cette image :

Un patient tout à gauche porteur d’un allèle normal à l’état homozygote (une seule tache et courte)

Un patient au milieu porteur de 2 allèles normaux à l’état hétérozygote (2 taches courtes)

Un patient tout à droite qui est porteur d’un allèle sain (tache du bas) et d’un allèle de taille anormale (tache du haut) qui est donc porteur de la maladie de Huntington.

1. **Prise en charge :**

Il existe une certaine errance diagnostique liée à la difficulté du diagnostic au début. Il est donc très important de bien recueillir les antécédents familiaux par l’intermédiaire de l’arbre généalogique. Il n’existe pas de traitement éthiopathologique, seulement des traitements symptomatiques pour soigner les mouvements anormaux et la dépression.

Une prise en charge médico sociale est mise en place , ainsi que des aides à la familles et des contacts d’associations spécialisées.

1. **Tests génétiques : indications et précautions**

Leur but est de confirmer le diagnostic chez un sujet malade.

Il faut être très prudent pour les diagnostics pré symptomatiques : Si un patient apprend qu’il est atteint, ses frères et sœurs ont alors une chance sur 2 d’être atteints eux aussi. On doit alors être à leur disposition mais en aucun cas les convoquer pour faire des tests. Les tests pré symptomatiques ne peuvent être prescrits que par le généticien, chez des sujets adultes à risque cliniquement indemne et qui veulent connaître leur statut, dont les motivations ont été élaborées dans le cadre d’une consultation multidisciplinaire agréée au cours d’une procédure se déroulant sur plusieurs mois. Ces consultations multi disciplinaire permettent au patient d’acquérir des éléments et un temps de réflexion suffisant pour être sûr de vouloir être diagnostiqué. Ils abordent la génétique, la neurologie, la psychologie. Ces tests présymptomatiques n’ont aucun bénéfice chez le mineur.

Le diagnostique préimplantatoire :

Il consiste en un prélèvement d’ovules et de spermatozoides chez les parents, puis une fécondation in vitro. On regarde alors les embryons porteurs et non porteurs de la maladie et on réimplante dans l’utérus de la mère un embryon non porteur. Cela permet aux parents de ne pas savoir leur propre statut et d’être sûrs d’avoir un enfant sain.

Le diagnostique anténatal se fait normalement dans le cadre d’un risque de maladie sévère sans traitement, à début précoce, ce qui n’est pas le cas de la maladie de Huntington. Il peut cependant avoir lieu si les parents connaissent leur statut entre 8 et 12 semaines.

1. **La collagénopathie COL4A1.**

Il s’agit d’une maladie rare très variable dans son âge de début (du fœtus à l’âge adulte) et ses symptômes.

On peut avoir des tableaux cliniques très différents. :

* Tableau très sévère associant RCIU(= Retard de croissance intra utérin), microcéphalie, retard développement, hémorragies cérébrales, épilepsie +/- atteinte oculaire ( Mutations de novo ou héritées) chez certains enfants
* Hémiplégie congénitale premiers mois de vie / porencéphalie et leucoencéphalopathie avec ou sans signe extra neurologique associé
* Hémorragie intracérébrale et leucoaraiose avec ou sans signes extra-neurologiques associés chez l’adulte / anévrysmes cérébraux
* Signes associés: Œil: tortuosités artérielles rétiniennes / Anomalie de développement du segment antérieur de l’œil / Cataracte congénitale ou non / Glaucome / Microphtalmie / Rare atteinte rénale
* Aucun symptôme (mais leucoaraisose à l’IRM)

La sévérité est très variable au sein même d’une famille : on peut avoir un parents muté avec très peu ou pas de symptômes et un nouveau né très sévèrement atteint.

L’environnement joue un rôle dans la déclaration de la maladie (les anticoagulants ou les traumatismes par exemple peuvent aggraver les hémorragies cérébrales)

C’est une maladie à pénétrance incomplète, c’est a dire que parfois un enfant peut être atteint alors que les parents ne sont pas atteints mais les grands parents sont atteints. Un des parents est alors porteur mais ne développe pas la maladie.

Test génétique : Il est utile pour le diagnostique, il s’agit également d’une mesure préventive.

Les indications pour le test génétique sont les suivantes :

**- Adulte :** hémorragie cérébrale sans cause identifiée et leucoencéphalopathie, avec présence ou absence de signes associés évocateurs chez lui ou un de ses apparentés (tortuosités artérielles rétiniennes, cataracte, hématurie…)

**- Enfant / nouveau né / foetus**: Hémiplégie congénitale, porencéphalie et leucoaraiose chez l’enfant. AVC hémorragique du foetus / nouveau-né / enfant: indication aisée si associée avec RCIU / microcéphalie / cavité porencéphalique / aspect particulier de la paroi des ventricules / signes associés tels que cataracte congénitale / microphtalmie

Les paramètres à prendre en compte pour le conseil génétique :

* Risque d’hémorragie cérébrale anté, péri et post natale ++
* Risque de retard de développement ++
* Risque accru de saignement lors de l’accouchement par voie basse
* Il existe des formes très sévères
* Mais aussi des formes plus bénignes et une pénétrance incomplète
* Rôle des facteurs environnementaux
* Mesures préventives +++ (pas de sport violent ou de compétition de haut niveau / attention anticoagulants …)

Chez les sujets à risque, le diagnostique pré symptomatique peut être utile. La collagénopathie COL41 pouvant débuter très précocement, certains diagnostics ante natals sont parfois demandés.

1. **La maladie d’Alzheimer**

La forme commune de la maladie d’Alzheimer est la forme non héréditaire, sporadique, dans laquelle existent toutefois des facteurs de susceptibilité génétique.

Il existe des formes très rares ( < 1% des cas) autosomiques dominantes. Le risque pour les apparentés est alors très différent selon la forme de la maladie d’Alzheimer.

1. **Clinique**

Le plus souvent, elle débute après 60 ans et elle est présente chez 10 à 20 % de la population de plus de 80 ans. Elle se manifeste par un certain nombre de signes :

* troubles de la mémoire
* Aphasie (trouble du langage)
* Apraxie ( trouble des gestes)
* Agnosie ( trouble de la reconnaissance des objets)
* Troubles du comportement.
* Réduction progressive des capacités cognitives entrainant une perte d’autonomie et une démence.

L’examen neurologique est souvent normal, surtout au début. Les tests neuropsychologiques sont altérés.

Elle est caractérisée par une atrophie cérébrale avec une augmentation de la taille des ventricules cérébraux. En microscopie, on peut observer une perte neuronale surtout au niveau du cortex cérébral. On note également la présence de fibrilles dans les neurones ainsi que des dépôts extra cellulaires : les plaques séniles qui contiennent du peptide Aβ issu du gène APP, de la protéine Tau et Apo E.

Lorsque l’on suspecte une maladie d’ Alzheimer, il faut systématiquement faire un arbre généalogique. Dans la grande majorité des cas, on se rend compté qu’aucun autre sujet apparenté n’est atteint. Parfois un autre sujet peut être atteint. Le risque d’avoir un Alzheimer est alors un peu plus élevé. Cependant, ce n’est pas parce que 2 membres d’une même famille ont été touchés par la maladie d’Alzheimer que l’origine de la maladie est héréditaire. Cela peut être dû au hasard.

1. **Forme autosomique dominante :**

L’âge de début est plus précoce, avant 60 ans, vers 45 ans parfois plus tôt. Le risque d’un apparenté au premier degré d’un patient atteint de la maladie d’Alzheimer sous la forme autosomique dominante est de ½. Elle est sous la responsabilité de 3 gènes : c’est une maladie hétérogène génétiquement. : le gène PS1 situé sur le chromosome 14, le PS2 sur le chromosome 1 et le gène APP sur le chromosome 21. Quelque soit le gène muté, la mutation conduit à une accumulation du peptide amyloïde dans le cerveau. Il s’agit essentiellement de mutations faux sens

Le diagnostic moléculaire chez un sujet malade est basé sur le criblage des gènes ci dessus qui est techniquement possible et permet de confirmer le diagnostic chez un sujet malade qui est suspecté d’une forme autosomique dominante devant l’histoire familiale et l’âge de début précoce.

Le diagnostic moléculaire chez un sujet asymptomatique ou à risque doit être fait avec prudence. Il est fait chez des sujets adultes, il n’a aucun bénéfice chez un mineur, l’adulte est cliniquement indemne mais souhaite connaître son statut. Les mêmes procédures que pour le diagnostic de chorée de huntington sont mises en route (entretien multidisciplinaire sur plusieurs mois).

On ne fait pas de diagnostic prénatal puisque la maladie est à début tardif, il n’y a pas de traitement.

1. **Forme sporadique, non héréditaire.**

C’est la forme la plus fréquente. Il y a parfois une agrégation familiale avec deux cas de maladie d’Alzheimer de forme sporadique dans la même famille, ce qui laisse à penser qu’il y a une prédisposition à la maladie avec des facteurs de susceptibilité mais ces facteurs n’ont aucun intérêt diagnostique. Le risque conféré aux apparentés d’un sujet n’est que très peu augmenté ( à l’inverse de la forme héréditaire ou le risque est de 50%).

Parmis les facteur de susceptibilité génétique, il ya ApoE. Il existe 3 variants de ce gène dans la population : E3( 78% pop normale), E4( 15% pop normale) E2( 7% pop normale)

Dans la population de patients atteints de la maladie d’Alzheimer, 35 à 40 % des sujets ont le variant E4. Le risque de développer la maladie est multiplié par 3 chez les sujets porteurs de E4, cependant il y a quand même 15 % des sujets qui portent E4 mais qui ne sont pas atteints, E4 n’est donc ni nécessaire, ni suffisant pour développer la maladie d’Alzheimer. C’est uniquement un facteur de susceptibilité, Le criblage moléculaire de ApoE n’apporte rien au diagnostique.

1. **La migraine hémiplégique familiale.**
2. **Généralités et clinique.**

Il s’agit d’une forme rare de migraine qui débute dans l’enfance associés à des aura (= signes en plus des céphalées) incluant une hémiparésie, des troubles sensitifs, des troubles du langage, des troubles visuels qui durent une trentaine de minutes jusqu’à une heure. Les céphalées en elles même peuvent durer plusieurs heures. Les crises sont paroxystiques, mais sans séquelles. En dehors des crises, l’imagerie cérébrale ( IRM) est normale. Le diagnostic clinique est parfois très difficile car les crises peuvent être atypiques : les crises atypiques sont des cas sporadiques. Elles sont sévères avec des confusions, de la fièvre et un coma (qui sont des signes de méningite chez l’enfant), les aura sont parfois très longues, les paralysies peuvent durer plusieurs jours et ces crises atypiques sont associées à d’autres manifestations neurologiques comme la crise épileptique ou un retard mental.

Il existe un traitement de fond en plus du traitement de la crise, contrairement aux traitements de la chorée de Huntington qui sont uniquement symptomatiques.

C’est une maladie autosomique dominante ( dans sa forme la plus rare) à pénétrance incomplète et avec possibilités de mutations de novo.

1. **Cas cliniques :**

Migraine hémiplégique familiale atypique (1)

Jeune femme âgée de 33 ans

Aucun symptôme neurologique chez les parents

Naissance à terme RAS / retard à la station assise (2 ans) / incapable de marcher seule jusqu’à 7 ans / QI:40

 A 7, 8, 25 ans : épisodes récurrents avec fièvre à 39°C, hémiplégie gauche massive et coma pendant plusieurs jours / récupération en 3 semaines / LCR: méningite aseptique

A 31 ans: mêmes symptômes + crises épilepsie partielles

Mutation d’un des gènes impliqués dans la MHF.

Migraine hémiplégique familiale atypique. (2)

Fillette âgée de 7 ans

Naissance à terme RAS / Parents en bonne santé

3-4 mois: hypotonique, mauvaise tenue de sa tête

Retard développement

A partir de l’âge de 2 ans plusieurs épisodes caractérisés par une diminution ou une perte de conscience, une hémiparésie

Pas de crise d’épilepsie

Ataxie ( troubles de l’équilibre)

Mutation de novo d’un des gènes impliqués dans la MHF

1. **Gènes responsables**

Au moins 4 gènes sont responsables de la MHF dont 3 ont été clairement identifiés ( CACNA1A sur le chromosome 19, ATP1A2 sur le chromosome 1, SCN1A sur le chromosome 2, PRRT2 sur le chromosome16). Dans 50 % des familles atteintes de MHF, aucun de ces gène n’est muté, ce qui ne signifie pas que le problème n’est pas génétique, mais ce qui prouve qu’il y a au moins un autre gène qui est responsable de la MHF et qui n’a pas encore été identifié.

1. **Tests moléculaires en pratique clinique :**

Chez un sujet malade, ils n’ont peu ou pas d’intérêt dans les formes classiques autosomiques dominantes avec tableau typique. Cependant il a un intérêt majeur chez le sujet présentant une forme atypique de la MHF. Il n’a aucun intérêt chez le sujet asymptomatique. Il n’y a aucune indication de prénatal.

Les limites de ces tests :

* La sensibilité est incomplète puisque la mutation n’est identifiée que dans 50% des familles.
* Les polymorphismes rares non délétères posent problème
* Ils sont chers (2000 euros)
* La prescription d’un test doit être justifiée et utile

Pour avoir plus de renseignements sur la maladie, il faut s’adresser au centre de maladie rare concerné, regarder la fiche orphanet sur internet, contacter les labos labellisés pour le diagnostic.