

Ressource documentaire AnDDI-Rares

Gènes, éthique et maladies neurologiques

Auteur(s)	Equipe Bordeaux
Affiliation(s)	Centre de génétique, CLAD Sud Ouest, Bordeaux
Date de création	11/2013
Dernière mise à jour	-

- ★ Ce document pdf est mis à la disposition des utilisateurs du site de la filière de santé AnDDI-Rares (www.anddi-rares.org) dans un cadre professionnel et/ou d'enseignement.
- ★ Le contenu peut être utilisé, en partie ou en totalité, à condition que tout document incorporant du contenu issu de ce fichier PDF, **mentionne clairement sa source**, sous la forme :
« Auteur – Ressource documentaire AnDDI-Rares »
- ★ Toute autre utilisation de ce matériel sera considérée comme un plagiat et dénoncé comme tel.

Gènes, éthique et maladies neurologiques

SFN

8/11/13 - Marseille

Sommaire

1. Ce que permettent les techniques génétiques aujourd'hui - N. LEVY (dia 3)
2. Le DPI est-il plus acceptable que le DPN dans les maladies neurologiques de l'adulte? - N. PHILIP (dia 4)
3. Diagnostic des maladies neurologiques de révélation anténatale - P. CALVAS (dia 5)
4. Le test présymptomatique et prénatal des maladies neurologiques à révélation tardive avec une variabilité de l'expression - A. DURR (dia 6)
5. CG, DPN, DPI : problèmes éthiques posés par les mutations de l'ADNmt - V. PAQUIS (dia 7 à 9)
6. Spécificités de l'annonce du diagnostic d'une maladie neurologique évolutive chez l'enfant et chez l'adolescent - B. CHABROL (dia 10)
7. Enjeux psychologiques individuels et familiaux de l'annonce d'une maladie neurologique d'origine génétique - M. GARGIULO (dia 11)
8. Le diagnostic génétique de la FSHD : particularités et aspects éthiques - K. NGUYEN (dia 12-13)
9. Gènes de susceptibilité et gravité clinique de la SEP : quelle influence sur la prise en charge ? - B. FONTAINE (dia 14)
10. Tests génétiques dans les pathologies démentielles : quelle information, quel consentement? - P. MALZAC (dia 15)
11. Maladie d'Alzheimer : le conseil génétique aujourd'hui et demain - D. HANNEQUIN (dia 16)
12. Génétique, SLA et DFT : les difficultés de l'information et du conseil génétique - I. LE BER (dia 17 à 21)

Ce que permettent les techniques génétiques aujourd'hui

N. LEVY

- Explication des 3 techniques :
 - Séquençage haut débit (NGS)
 - Séquençage d'Exome (WES)
 - Séquençage génome entier (WGS)
- Intérêt pour maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes
- Limites :
 - Qualités des données du séquençage
 - Nécessité de caractériser les variants
 - Coût
 - Éthiques (découverte fortuite, stockage de données, consentement éclairé)

Le DPI est-il plus acceptable que le DPN dans les maladies neurologiques de l'adulte?

N. PHILIP

- Explication DPN et DPI et DPN non invasif
- Aspect éthique du DPI :
 - Sélection des couples (fertilité, % succès, liste d'attente...)
 - Risques additionnels (Risque maternel de PMA, Risque lié à la méthylation...)

Diagnostic des maladies neurologiques de révélation anténatale

P. CALVAS

- 3 cas cliniques rapportés:
 - Maladie de Steinert
 - Sclérose Tubéreuse de Bourneville
 - Maladie de Norrie

Le test présymptomatique et prénatal des maladies neurologiques à révélation tardive avec une variabilité de l'expression

A. DURR

- Le DPS dans MH (étude sur 20 ans):
 - 15% des personnes à risque le demandent
 - 65% de ceux qui débutent la démarche vont jusqu'au résultat
 - Seuls 18% font un DPN après un DPS
 - **Chez ceux qui ont fait le test, l'âge de début moteur est observé 6 ans plus tôt qu'estimé par rapport au nombre de CAG**

CG, DPN, DPI : problèmes éthiques posés par les mutations de l'ADNmt(1/3)

V. PAQUIS

1. Mutation d'un gène nucléaire (ex : SURF1) : DPN fiable
2. Mutation de l'ADNmt hétéroplasmique (ex : MELAS) :
Risque de récurrence ???
 - Risque de récurrence dépend de la nature de la mutation (lié au Bottle neck):
 - délétion unique : faible
 - 3243 : élevé
 - Gravité du phénotype lié à l'hétéroplasmie :
variabilité tissulaire, au cours du temps, effet seuil

CG, DPN, DPI : problèmes éthiques posés par les mutations de l'ADNmt(2/3)

V. PAQUIS

- DPN :
 - VC à 11 SA + LA à 16 SA + Sang cordon (détermination du % d'hétéroplasmie dans un maximum de tissus maternels)
 - Chez les femmes non porteuses de MELAS, pas de mutation en DPN et les enfants vont bien ; chez les femmes à 30-40% de cellules mutées, sur 3 grossesses, 1 avec mutation à 60% et 2 sans mutation
 - Applicable pour 3243A<G et 8893T>G
 - mutations de novo existent
 - Si foetus < 20%, bon pronostic; >60% : IMG, entre ??
 - Instabilité hétéroplasmie au cours de la grossesse ??? : plusieurs prélèvements
 - Autres mutations???

CG, DPN, DPI : problèmes éthiques posés par les mutations de l'ADNmt(3/3)

V. PAQUIS

- DPI :
 - Les différents blastomères d'un même embryon sont homogènes pour mutation mitochondriale
 - Sélection d'embryon masculin pour pas de transmission
- Perspectives :
 - Transfert nucléaire entre 2 embryons (problèmes éthiques) :
 - < 2% de mutation d'ADNmt
 - Anomalie liée à la PMA identique à ceux non énuclés

Spécificités de l'annonce du diagnostic d'une maladie neurologique évolutive chez l'enfant et chez l'adolescent

B. CHABROL

- Règles de bonnes pratiques d'annonce
- Le moment de l'annonce
- Le retentissement de l'annonce

- Parler à l'enfant / parler avec l'enfant
(remarque de M. GARGIULO)

Enjeux psychologiques individuels et familiaux de l'annonce d'une maladie neurologique d'origine génétique

M. GARGIULO

- Les possibilités prédictives de la génétique peuvent être à l'origine d'une « illusion informative » concernant notre rapport au futur, au corps, au temps, à la mort. Cette illusion se poursuit lorsque l'on croit que le résultat génétique livre une pure information scientifique sans prise en considération de la réalité psychique du consultant. Les découvertes scientifiques augmentent le savoir sur notre contingence, mais les informations supplémentaires qu'elles donnent restent du présent car aucun gène, quel qu'il soit ne peut être interprété comme l'écriture du destin.
- Rappel des enjeux individuels et familiaux de la révélation d'une maladie neurologique d'origine génétique

Le diagnostic génétique de la FSHD : particularités et aspects éthiques (1/2)

K. NGUYEN

- Contraction D4Z4 + 4qA : 95% des patients FSHD1
- Hypothèse : Contraction pathogène avec un polymorphisme en amont (haplotype spécifique) : signature moléculaire??? Hypothèse contredite
- Diagnostic moléculaire : contraction, 4qA pas systématique
- Pas de signature génétique, aucun haplotype 4q associé à la FSHD
- Pénétrance incomplète
- 12% des patients symptomatiques ont UR > 11
- A Marseille, ne recherche plus systématique l'haplotype; nouvelle technique : peignage moléculaire de l'ADN génomique



Diagnostic clinique

Le diagnostic génétique de la FSHD : particularités et aspects éthiques (2/2)

K. NGUYEN

- Pénétrance incomplète en faveur des facteurs modificateurs, épigénétiques ou environnementaux
- « Double trouble »? Digénisme? SMCHD1?
- Perspectives analyses :
 - Méthylation, facteur modulateur?
 - SMCHD1, facteur modulateur? Digénisme?
 - NGS : SMCHD1, DUX4, FAT1

Gènes de susceptibilité et gravité clinique de la SEP : quelle influence sur la prise en charge ?

B. FONTAINE

- Multifactorielle
- Locus majeur de prédisposition : HLA (2x plus présents chez patients SEP)
- Allèles protecteurs
- Chaque variant n'est ni nécessaire ni suffisant : variants fréquents ayant un effet faible
- GWAS : 3 gènes identifiés + liste de gènes candidats
- Les régions de prédisposition contiennent pour la majorité des gènes codants pour protéines immunitaires
- Approche par ethnie : le rôle de certains variants de risque peut avoir été masqué dans 1 ou plusieurs sous-populations
- Projet Immunochip : 97 SNP identifiés dans SEP dont 50% sont partagés avec affection auto-immune, 23% expliquent l'héritabilité de la SEP, HLA inclus

Tests génétiques dans les pathologies déméntielles : quelle information, quel consentement?

P. MALZAC

- Les principes :
 - Primauté de l'individu
 - Utilité clinique
 - Intérêt famille
 - Intérêt commun (recherche)

Maladie d'Alzheimer : le conseil génétique aujourd'hui et demain

D. HANNEQUIN

- Evolution des critères :
 - Biomarqueurs du LCR
 - Famille avec au moins 2 apparentés avant 65 ans (80% de mutations : 67% : PSEN1, 7% : PSEN2)
 - 1 MA avant 50 ans (15% de mutations : 10 PSEN1, 1 PSEN2, 1 APP)
- PHRC : 166 inclusions
- MA génétique : 50% débutent avec 40 ans
- Phase préclinique : plaque amyloïde dans cerveau 15 avant le début clinique
- Essai thérapeutique aux US chez apparentés à -15ans
- Nouvelles causes génétiques : gène SORL1
- Poids de APOE4/E4 : 30% à 75 ans, 60% à 85 ans; 2% de la population générale
- Essai en 2015 : traitement du génotype APOE4E4 asymptomatique

Génétique, SLA et DFT : les difficultés de l'information et du conseil génétique (1/4)

I. LE BER

- DFT : 15% ont une atteinte du motoneurone
- SLA : 20-50% ont une DFT/troubles cognitifs
- C9ORF72 : expansion dans le 1^{er} intron (≥ 30) :
 - 10-25 des DFT familiales
 - 30-45% des SLA familiales
 - 65% des DFT-SLA familiales
- C9ORF72 dans forme sporadique :
 - 10% des DFT
 - 10% des SLA
 - 15% des DFT-SLA

Génétique, SLA et DFT : les difficultés de l'information et du conseil génétique (2/4)

I. LE BER

- C9ORF72 : seuil minimal de l'expansion???
 - Allèles anormaux ≤ 24
 - Expansion pathologique > 30
 - Expansions intermédiaires ??? : + fréquentes dans syndrome Parkinsonien
- Instabilité et anticipation :
 - Plus précoce de 3 ans chez enfant / parent
 - Âge de décès : pas de différence enfant/parent ou en fonction du sexe du parent transmetteur
 - Pas de conclusion sur anticipation et instabilité
 - Glissement possible d'un parent à un enfant
 - Expressivité variable

Génétique, SLA et DFT : les difficultés de l'information et du conseil génétique (3/4)

I. LE BER

- Pénétrance quasi complète à 80 ans
- 10% débutent avant 40 ans
- Pas de corrélation taille / phénotype / âge de début
- Mosaïque : taille de l'expansion dans le sang < taille expansion dans le cerveau

Génétique, SLA et DFT : les difficultés de l'information et du conseil génétique (4/4)

I. LE BER

- Consortium italien (SLA) :
 - Évaluer atcd familiaux sur 3 générations
 - Recommandation de consultation génétique dans centre spécialisé pour les patients sporadiques
- Consortium DFT :
 - Évaluer atcd familiaux sur 3 générations
 - Possibilité d'effectuer test génétique chez patient sporadiques



Stockage prélèvement