

# Table des matières

CHAPITRE 1	
<b>Méthodes « conventionnelles » et méthodes innovantes de diagnostic moléculaire</b>	
	<i>Boris Keren, Damien Sternberg</i> ..... 1
I	Aperçu de la variabilité naturelle du génome humain, substrat des maladies et du diagnostic génétique ..... 2
II	Approches « conventionnelles » de diagnostic génétique, orientées par le phénotype pathologique, ciblant certains gènes ou mutations ..... 4
	A Criblage des mutations ponctuelles d'un gène précis ..... 4
	B Criblage des grands remaniements d'un gène précis ..... 5
III	Analyses pangénomiques non ciblées de diagnostic cytogénétique et génétique ..... 5
	A Caryotype ..... 6
	B Array-CGH ..... 6
	C Puces SNP ..... 8
	D Séquençage massivement parallèle ..... 8
IV	Questions légales et éthiques soulevées par l'évolution technologique en génétique moléculaire ..... 9
V	Coût des tests génétiques ..... 10

CHAPITRE 2	
<b>Génétique de la maladie d'Alzheimer</b>	
	<i>Lucie Guyant-Maréchal, Didier Hannequin, Dominique Campion</i> ..... 13
I	Formes mendéliennes de maladie d'Alzheimer ..... 13
	A Mutations du gène <i>APP</i> ..... 13
	B Mutations du gène <i>PSEN1</i> ..... 14
	C Mutations du gène <i>PSEN2</i> ..... 14
	D MA associée à quelques particularités phénotypiques ..... 15
II	Conséquences des mutations <i>APP</i> et <i>PSEN</i> ..... 16
III	Cascade amyloïde ..... 17
IV	Facteur <i>APOE</i> ..... 17
V	Quand y penser ? ..... 17

CHAPITRE 3

**Génétique des dégénérescences lobaires frontotemporales**

<i>Isabelle Le Ber</i> .....	21
I Gène de la progranuline .....	22
II Gène <i>MAPT</i> .....	23
III Gène <i>VCP</i> .....	24
IV Gène <i>CHMP2B</i> .....	25
V Aspects génétiques des DLFT-SLA.....	25
VI Corrélations entre génotype et neuropathologie.....	25

CHAPITRE 4

**Maladies à prions**

**Encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines**

<i>Jean-Philippe Brandel, Stéphane Haïk</i> .....	29
I Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique .....	30
A Epidémiologie.....	30
B Clinique .....	30
C Examens complémentaires .....	30
D Génétique: polymorphisme du codon 129.....	32
E Neuropathologie .....	33
F Biochimie .....	33
G Classification des cas .....	33
H Transmission à l'animal .....	34
I Formes cliniques.....	34
II ESST génétiques.....	35
A MCJ génétiques .....	35
B Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.....	37
C Insomnie fatale familiale.....	37
D Insertions .....	38
III ESST acquises.....	38
A MCJ iatrogènes.....	38
B Variante de la MCJ .....	40
IV Thérapeutique.....	42
V Conclusion .....	43

CHAPITRE 5

**Maladie de Huntington**

<i>Perrine Charles, Valérie Hahn Barma, Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Alexandra Dürr</i> .....	49
I Historique.....	49
II Clinique .....	50
A Mouvements choréiques.....	50

B	Dystonie .....	51
C	Impersistance motrice .....	51
D	Oculomotricité .....	51
E	Mouvements alternatifs rapides .....	51
F	Akinésie.....	51
G	Troubles de la marche .....	52
H	Formes juvéniles.....	52
I	Troubles du caractère .....	52
J	Troubles du sommeil.....	52
K	Troubles cognitifs.....	52
L	Formes évoluées.....	53
III	Diagnostic génétique .....	53
IV	Imagerie .....	54
V	Anatomopathologie .....	54
VI	Physiopathologie.....	54
VII	Modèles animaux.....	55
VIII	Diagnostics différentiels.....	55
IX	Traitements symptomatiques.....	55
A	Troubles de l'équilibre et de la marche, akinésie, rigidité.....	56
B	Mouvements anormaux.....	56
C	Anxiété et dépression.....	56
D	Troubles obsessionnels et compulsifs .....	56
E	Apathie .....	56
F	Troubles cognitifs.....	56
G	Perte de poids.....	58
H	Troubles du sommeil .....	58
I	Troubles psychiatriques.....	58
J	Traitements neuroprotecteurs .....	58
K	Stimulation intracérébrale profonde.....	58
L	Greffes intracérébrales .....	58
X	Perspectives .....	61

## CHAPITRE 6

### **Leucodystrophies de l'adulte**

<i>Pierre Labauge, Odile Boespflug-Tanguy .....</i>	65	
I	Leucodystrophies d'origine métabolique .....	65
II	Leucodystrophies sans atteinte enzymatique .....	66
A	Leucoencéphalopathie mégalencéphale avec kystes sous-corticaux .....	66
B	Leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle avec augmentation de lactate.....	67
C	Syndrome Nasu-Hakola.....	68
D	Leucodystrophie de l'adulte autosomique dominante .....	68
E	Maladie d'Alexander .....	69
F	Syndrome CACH/WM .....	70

## CHAPITRE 7

### **Maladies métaboliques du système nerveux central de l'adulte : explorations et stratégies diagnostiques**

<i>Frédéric Sedel, Fanny Mochel</i> .....	75
I Classification des MHM à expression neurologique .....	76
A « Intoxications » .....	76
B Troubles du métabolisme énergétique mitochondrial .....	76
C Troubles du métabolisme lipidique .....	77
D Troubles du métabolisme des neurotransmetteurs .....	78
E Troubles du métabolisme des métaux .....	78
II Orientation diagnostique .....	79
A Encéphalopathies/comas .....	81
B Mouvements anormaux .....	82
C Neuropathies périphériques .....	84
D Leucoencéphalopathies .....	85
E Epilepsie .....	85
F Troubles psychiatriques .....	87
G Paraparésie spastique .....	88
H Ataxie cérébelleuse .....	89
III Conclusion .....	90

## CHAPITRE 8

### **Maladies de surcharge intracérébrale en métaux**

<i>France Woimant, Jean-Marc Trocello, Sabrina Debruxelles</i> .....	91
I Maladie de Wilson .....	91
A Physiopathologie .....	91
B Principales manifestations cliniques .....	91
C Diagnostic de maladie de Wilson .....	93
D Traitement .....	96
E Suivi du patient wilsonien .....	97
F Conclusion .....	97
II Neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer .....	97
A Neurodégénérescence associée à un déficit en pantothénate kinase ( <i>Panhotenate Kinase Associated Neurodegeneration</i> ) .....	98
B Dystrophie neuroaxonale infantile et dystrophie neuroaxonale atypique ( <i>Infantile and Atypical Neuroaxonal Dystrophy</i> ) .....	100
C Neuroferritinopathie .....	101
D Acéruлоplasminémie .....	104
E Conclusion .....	105

## CHAPITRE 9

### Maladies mitochondriales

<i>Anne Lombès, Claude Jardel</i> .....	109
I Définition – Généralités .....	109
II Aspects biochimiques de la chaîne des OXPHOS .....	109
III Aspects génétiques de la chaîne des OXPHOS .....	110
IV Signes cliniques et paracliniques des maladies mitochondriales .....	112
A Atteintes d'organe .....	112
B Syndromes .....	113
C Déficits secondaires .....	114
V Altérations génétiques responsables de maladie mitochondriale .....	114
A Génome mitochondrial .....	114
B Gènes nucléaires .....	116
VI Diagnostic des maladies mitochondriales .....	119
A Investigations métaboliques .....	120
B Recherche d'altérations mitochondriales histologiques .....	120
C Mesure des activités de la chaîne des OXPHOS .....	121
D Investigations génétiques .....	122
VII Conseil génétique, DPN et DPI .....	122
VIII Traitement .....	123
IX Conclusion .....	123

## CHAPITRE 10

### Génétique des épilepsies humaines

<i>Stéphanie Baulac, Pierre Szepetowski</i> .....	127
I Syndromes épileptiques idiopathiques autosomiques dominants de la première année de vie .....	128
A Convulsions néonatales familiales bénignes .....	128
B Convulsions infantiles familiales bénignes .....	128
C Convulsions néonatales/infantiles familiales bénignes .....	129
D Convulsions fébriles et syndrome GEFS + .....	129
II Encéphalopathies épileptiques .....	129
A Syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) .....	130
B Syndrome d'Ohtahara .....	130
C Syndrome de West .....	131
D Epilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées .....	131
III Epilepsies avec malformations corticales .....	131
IV Epilepsies avec désordres métaboliques .....	132
V Epilepsies myocloniques progressives .....	132
A Maladie d'Unverricht-Lundborg .....	132
B Maladie de Lafora .....	132
C Céroïdes-lipofuscinoses neuronales et autres EPM .....	132
VI Epilepsies généralisées idiopathiques .....	133
A Epilepsie myoclonique juvénile .....	133
B Epilepsie absence de l'enfance .....	133

VII	Epilepsies à début focal.....	133
	A Epilepsie frontale nocturne autosomique dominante.....	133
	B Epilepsie latérale du lobe temporal autosomique dominante.....	134
	C Epilepsie familiale mésiale du lobe temporal.....	134
	D Epilepsie partielle familiale à foyer variable.....	134
	E Epilepsies rolandiques.....	134
VIII	Epilepsies et comorbidité.....	135
IX	Conclusion et perspectives.....	136

## CHAPITRE 11

### Formes monogéniques de la maladie de Parkinson

	<i>Suzanne Lesage, Mathieu Anheim, Alexis Brice</i> .....	141
I	Epidémiologie, histoires naturelles, présentation clinique des syndromes parkinsoniens.....	141
II	Formes monogéniques de la maladie de Parkinson.....	142
	A Formes familiales autosomiques dominantes de la maladie de Parkinson.....	146
	B Formes familiales autosomiques récessives de la maladie de Parkinson.....	151
III	Conclusion.....	156

## CHAPITRE 12

### Dystonie et autres affections des noyaux gris centraux

	<i>David Grabli, Emmanuel Roze, Fabienne Clot</i> .....	163
I	Dystonies : généralités.....	163
	A Définitions, classifications et épidémiologie.....	163
	B Classification moléculaire : données actuelles.....	164
II	Bases génétiques des dystonies primaires.....	166
	A DYT1 (dystonie de torsion idiopathique à début précoce ou <i>dystonia musculorum deformans</i> ).....	166
	B DYT6 (dystonie de torsion de type mixte).....	167
	C Autres loci associés à des formes primaires de dystonies.....	168
III	Syndromes <i>dystonia-plus</i> .....	168
	A <i>Myoclonus-dystonia</i> (DYT11, DYT15).....	168
	B Dystonies sensibles à la dopa.....	170
	C DYT12 (dystonie-Parkinson d'installation rapide).....	171
	D DYT16 (dystonie-Parkinson à début précoce).....	171
	E DYT3 (dystonie-Parkinson liée à l'X).....	172
IV	Mouvements anormaux paroxystiques.....	172
	A Dyskinésies paroxystiques kinésigéniques (DPK, DYT10 et DYT19).....	172
	B Dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques (DPNK).....	172
	C Dyskinésies paroxystiques induites par l'effort prolongé (DYT18/SLC2A1).....	173
	D Choréothétose paroxystique avec ataxie et spasticité (DYT9).....	173
V	Maladie de Gilles de la Tourette (MGDT).....	173
	A Aspects cliniques et physiopathologie.....	173
	B Hypothèses étiologiques : poids des facteurs génétiques.....	174
VI	Conclusion.....	175

## CHAPITRE 13

### Ataxies cérébelleuses héréditaires

<i>Mathieu Anheim, Cyril Goizet, Giovanni Stevanin</i> .....	183
I Ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.....	183
A ARCA spinocérébelleuses cordonales postérieures avec polyneuropathie sensitive.....	184
B ARCA avec ataxie cérébelleuse et polyneuropathie sensitive-motrice.....	189
C ARCA avec ataxie cérébelleuse pure.....	191
D Maladies métaboliques autosomiques récessives pouvant être caractérisées par une ataxie cérébelleuse .....	192
II Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes .....	192
A ADCA causées par des expansions de nucléotides CAG répétés codants .....	193
B ADCA causées par des expansions non codantes.....	199
C Mutations conventionnelles .....	199
III Ataxies épisodiques .....	201
IV Intérêt de l'approche moléculaire en pratique clinique et conclusion .....	202

## CHAPITRE 14

### Paraplégies spastiques héréditaires

<i>Giovanni Stevanin, Christel Depienne, Amir Boukhris, Cyril Goizet</i> .....	207
I Aspects cliniques .....	207
A Spectre phénotypique .....	207
B Diagnostic positif et différentiel .....	208
II Aspects génétiques.....	210
A Classification clinicogénétique .....	210
B Formes de PSH classées selon le mode de transmission et fréquences relatives.....	210
C Stratégie diagnostique et corrélations phénotype-génotype.....	220
III Conclusion .....	221

## CHAPITRE 15

### Génétique des maladies du motoneurone : sclérose latérale amyotrophique et amyotrophies spinales

<i>Stéphanie Millecamps, Danielle Seilhean, Vincent Meininger</i> .....	227
I Sclérose latérale amyotrophique.....	227
A Présentation clinique .....	227
B Présentation neuropathologique.....	227
C Aspects génétiques.....	228
II Amyotrophies spinales .....	236
A SMA de types I, II, III, IV.....	236
B DSMA1 (SMARD1).....	238
C Syndrome de Kennedy.....	238
III Métabolisme des ARN: un mécanisme altéré dans les maladies du motoneurone?.....	239

## CHAPITRE 16

### Neuropathies périphériques héréditaires

<i>Eric Leguern</i> .....	243
I Neuropathies héréditaires sensitivomotrices.....	243
A Maladie de Charcot-Marie-Tooth.....	243
B Neuropathies héréditaires focales et récidivantes.....	255
II Neuropathies sensitives et dysautonomiques héréditaires.....	258
A Classification.....	258
B Génétique moléculaire.....	259

## CHAPITRE 17

### Myopathies et syndromes myasthéniques d'origine génétique

<i>Bruno Eymard</i> .....	265
I Dystrophies musculaires progressives.....	266
A Maladie de Duchenne.....	267
B Dystrophies musculaires autosomiques dominantes.....	269
C Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives.....	273
II Myopathies rétractiles : Emery-Dreifuss, laminopathie, myopathie de Bethlem.....	276
III Myopathies congénitales et dystrophies musculaires congénitales.....	278
IV Myopathies distales.....	282
V Myopathies métaboliques, hyperthermie maligne.....	285
A Myopathies métaboliques.....	285
B Hyperthermie maligne (HM).....	285
VI Autres affections musculaires.....	289
VII Syndromes myasthéniques congénitaux.....	292
VIII Perspectives thérapeutiques et conclusions.....	294

## CHAPITRE 18

### Formes héréditaires d'accidents vasculaires cérébraux

<i>Dominique Hervé, Hugues Chabriat, Katayoun Vahedi, Lucie Guyant-Maréchal, Christian Denier, Pierre Labauge, Elisabeth Tournier-Lasserre</i> .....	303
I CADASIL.....	304
A Dans quelles situations faut-il évoquer le diagnostic de CADASIL?.....	304
B Mode de transmission.....	305
C Diagnostic de certitude.....	305
D Prise en charge.....	306
E Conseil génétique, diagnostic prénatal et préimplantatoire.....	306
II Collagénopathies causées par une mutation du gène <i>COL4A1</i> .....	306
A Manifestations cliniques.....	307
B Dans quelles situations faut-il évoquer le diagnostic?.....	308
C Facteurs de risque et prise en charge.....	309



	D Mode de transmission.....	309
	E Diagnostic de certitude.....	309
	F Conseil génétique, diagnostic prénatal et préimplantatoire.....	309
III	Angiopathies amyloïdes cérébrales héréditaires.....	309
	A Formes associées à la maladie d'Alzheimer, liées à l'accumulation du peptide A $\beta$ .....	310
	B Transthyrétine.....	311
	C ABRI et ADAN.....	311
	D Cystatine C, HCHWA-I ( <i>Hereditary Cerebral Hemorrhage with amyloidosis, Icelandic type</i> ).....	311
	E Gelsoline.....	311
	F Prion (PRNP).....	311
	G Dans quelles situations faut-il évoquer le diagnostic ?.....	312
	H Conseil génétique, diagnostic prénatal et préimplantatoire.....	312
IV	Syndrome CRMCC.....	312
	A Dans quelles situations faut-il évoquer le diagnostic ?.....	312
	B Mode de transmission.....	314
	C Diagnostic de certitude.....	315
V	Syndrome HERNS.....	315
	A Dans quelles situations faut-il évoquer une affection de type HERNS ?.....	315
	B Mode de transmission.....	317
	C Prise en charge.....	317
	D Diagnostic de certitude.....	317
VI	Formes héréditaires d'angiomes caverneux.....	317
	A Dans quelles situations faut-il évoquer le diagnostic ?.....	317
	B Evolution et pronostic des formes familiales.....	318
	C Mode de transmission et bases moléculaires.....	318
	D Conseil génétique, tests moléculaires, diagnostic présymptomatique et diagnostic prénatal.....	319
VII	Conclusion.....	320

## CHAPITRE 19

### Phacomatoses :

#### neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville

	<i>Laurence Valeyrie-Allanore, Pierre Wolkenstein</i> .....	323
I	Neurofibromatoses.....	323
	A Classification.....	323
	B Neurofibromatose 1.....	323
	C Neurofibromatose 2.....	326
	D Autres NF et diagnostics différentiels.....	327
II	Sclérose tubéreuse de Bourneville.....	327
	A Manifestations dermatologiques.....	327
	B Manifestations neurologiques.....	328
	C Autres manifestations cliniques.....	328
	D Diagnostic et prise en charge.....	328
III	Conclusion.....	320

**Anomalies de la migration neuronale**

<i>Nadia Bahi-Buisson</i> .....	331
I Rappels sur le développement cérébral .....	331
II Lissencéphalies .....	334
A Classification des lissencéphalies .....	335
B Génétique des lissencéphalies classiques et variantes .....	339
C Approche physiopathologique des lissencéphalies classiques et variantes .....	341
III Polymicrogyries : des formes isolées aux syndromes polymicrogyriques .....	341
A Syndromes polymicrogyriques .....	342
B Syndromes « polymicrogyriques plus » .....	345
IV Hétérotopies .....	346
A Hétérotopies laminaires sous-corticales .....	346
B Hétérotopies nodulaires périventriculaires .....	346
V Conclusion .....	350

**Exploration d'un retard mental chez l'adulte**

<i>Aurélia Jacquette, Delphine Héron</i> .....	353
I Introduction .....	353
A Définitions .....	353
B Epidémiologie .....	353
C Classification des DI .....	353
D Etiologies .....	354
E Intérêt du diagnostic étiologique .....	354
II Démarche diagnostique .....	355
A Examen clinique .....	355
B Examens complémentaires .....	359
C Stratégies diagnostiques .....	363
III Conclusion .....	366

**Maladies neuropsychiatriques**

<i>Stéphane Jamain, Marion Leboyer</i> .....	369
I Vulnérabilité génétique aux maladies psychiatriques .....	369
II Historique des études génétiques ces trente dernières années .....	370
III Découverte des premiers gènes impliqués dans des maladies psychiatriques .....	370
A Neuroligines et autisme : première mise en évidence d'une synaptopathie .....	370
B <i>DISC1</i> dans le trouble bipolaire et la schizophrénie .....	371
IV Etudes de liaison : une approche pangénomique sans hypothèse <i>a priori</i> .....	371
V Séquençage du génome humain : une révolution génétique .....	372

VI	Héritabilité des maladies psychiatriques .....	373
	A Composante polygénique à effet mineur .....	373
	B Anomalies structurales rares ou <i>copy number variations</i> .....	373
	C Effet de l'environnement et interaction gènes-environnement .....	374
VII	Autisme, schizophrénie et trouble bipolaire : des pathologies pas si différentes .....	374
VIII	Conclusion .....	375

## CHAPITRE 23

### **Conseil génétique dans les maladies neurogénétiques : approche multidisciplinaire du diagnostic prédictif**

	<i>Alexandra Dürr, Josué Feingold</i> .....	379
I	Conseil génétique .....	379
II	Diagnostic génétique .....	380
	A Diagnostic présymptomatique dans les maladies à révélation tardive .....	382
	B Règles de bonnes pratiques .....	382
	C Pourquoi faire le test ? .....	383
	D Qu'est-ce qui se passe après le résultat ? .....	383
	E Le test présymptomatique a-t-il des incidences sur les demandes de diagnostic prénatal et préimplantatoire ? .....	384
	F Situation particulière .....	384
III	Test génétique et maladies récessives .....	384

## CHAPITRE 24

### **Nouvelles approches thérapeutiques : de la chirurgie de l'ARN messager**

	<i>Luis Garcia, Patrick A. Dreyfus</i> .....	387
I	ARN messager : une cible thérapeutique issue des progrès de la génétique moléculaire .....	388
II	Rétablissement d'un cadre de lecture opérationnel d'un gène muté par l'approche de saut d'exon .....	388
III	Réhabilitation d'un ARNm par réinclusion d'exon .....	391
IV	Destruction sélective d'un ARNm délétère .....	393
V	Réparation d'un ARNm muté par l'approche de transépissage .....	394
VI	Conclusion .....	394

<b>Index</b> .....	399
--------------------	-----