

Génétique des hémiplésies alternantes, Comment aller plus loin...

Dr Marion GERARD
Neuropédiatre Généticienne

Hémiplégies alternantes de l'enfant, maladie génétique ??

OUI car :

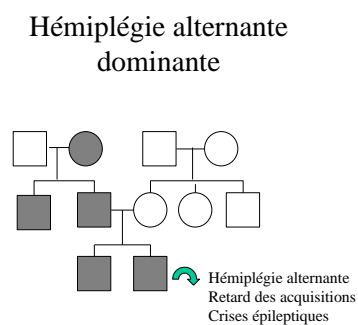
- **Symptomatologie stéréotypée :**
 - même âge de survenue
 - Évolution identique chez tous les enfants
- **Pas de facteurs d'exposition à des toxiques connu**
 - Métier à risque, non
 - Environnement durant la grossesse ou l'enfance, non, pas de relation de cause à effet
- **Rares formes familiales**
 - Dominance

Les formes familiales sont extrêmement rares : deux familles connues, dont une famille où l'on a pu remonter jusqu'à la grand-mère, atteinte d'hémiplégie alternante sous une forme très atténuée.

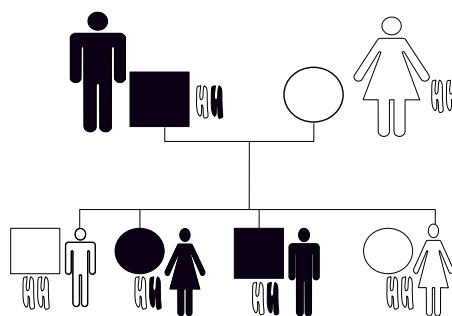
Le cas de jumeaux suédois (monozygotes) récemment connus et atteints tous les deux d'hémiplégie alternante. la conforte dans sa conviction : « c'est une maladie génétique ».

Autre maladie génétique du même type, OUI

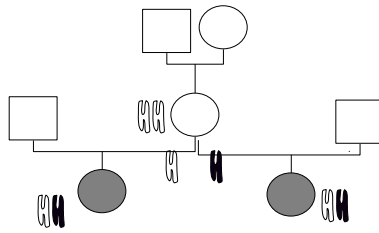
- **Syndrome de Rubinstein Taybic**
 - Stéréotypé
 - En général sporadique
- **Un seul cas dans une famille**
 - Rares histoires en dominance
 - Gène localisé grâce aux anomalies rares
- **Anomalie caryotypique rare**



Transmission dominante



Dominance avec mosaïcisme germinale



Dans les formes sévères : un gène s'est « cassé ».

Dans les formes atténuées : un gène s'est modifié, avec un risque de transmission à la descendance.

- On ne peut prédire la longévité des personnes atteintes.
- Comme dans beaucoup de maladies génétiques, on n'a aucune idée de l'évolution.

On retrouve dans une autre maladie génétique (« syndrome de Rubinstein ») les mêmes caractéristiques :

- très stéréotypée
- un seul cas par famille
- rares transmissions (dominance)
- gène localisé (anomalie caryotypique rare)
 - c'est une maladie génétique

Transmission dominante : retrouvée dans une seule famille, où l'on a pu remonter jusqu'à la grand-mère.

Dans une autre famille, où deux enfants, de deux pères différents, sont atteints d'hémiplégie alternante, la mère est porteuse de l'anomalie, mais n'est pas malade.

Il faut rechercher une anomalie du caryotype associée à une cassure chromosomique (translocation chromosome 3 et 9, au pied de la cassure du ch3 ou 9).

Recherche d'anomalies rares :

- Association à une anomalie du caryotype
- Famille en dominance
- Associé à une translocation $t(3;9)q26;34$
- Cassure chromosome 3
- Cassure chromosome 9

Autres associations à rechercher:

- Caryotype systématique
- Association de deux pathologies

L'étude génétique doit être très ciblée : il faut s'appuyer sur ceux dont on est certain qu'ils sont atteints pour chercher le problème, prouver qu'il s'agit bien d'une maladie génétique, et localiser le gène.

Exemple de l'association du Syndrome de Rett :

Les associations françaises, américaines, suédoises ont participé conjointement à des études internationales :

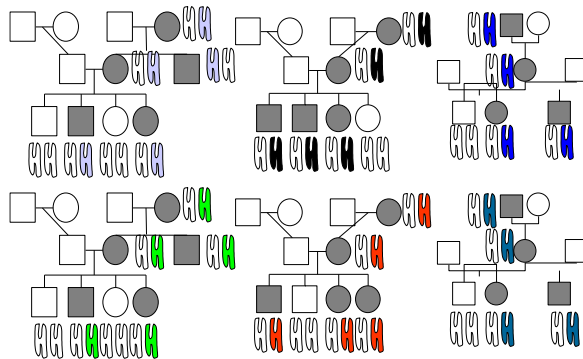
- En partant sur des critères cliniques communs
- En se partageant les tâches de recherche
- Pour aboutir à la découverte du gène responsable.

Une fois trouvée une famille à transmission dominante, on peut localiser le gène responsable.

Ce type de recherche génétique est un travail énorme, « pire que de chercher une aiguille dans une botte de foin » !

Type de recherche génétique

- Analyse des points de cassure
- Familles exceptionnelles
- Étude des points de jonction
- Collecte générale des échantillons
- Screening de gènes candidats
- Région chromosomique ?
- Gènes comparables à la migraine hémiplégique
- Gène CADASIL



Il faut analyser des points de cassure, trouver une famille « exceptionnelle », étudier les points de jonction, collecter les échantillons, etc. Une fois qu'on a localisé le gène défectueux dans la famille exceptionnelle, on vérifie que c'est bien ce gène dans les autres familles.

Banque D'ADN

Comment ?

- Collecte d'échantillons sanguins
- Extraction de l'ADN
- Programme génétique contenu dans le noyau cellulaire
- Besoin d'un consentement éclairé à la recherche

- Pas de bénéfices directs
- Encore que :
- Structure du gène et traitement vont de pair
- Maladie déjà sensible à une molécule chimique
- Longueur +++ de l'étude
- Années ...

Est-ce une pathologie de canal (channelopathie) ?

Oui : c'est une hypothèse sérieuse.

Passage défectueux d'une particule minérale dans une cellule.

Exemple : le Calcium : on connaît les migraines familiales hémiplegiques (transmission dominante). Le gène a été trouvé voilà deux ans, localisé sur le chromosome 19.

Autre exemple : le Potassium, en cause dans une maladie « paralysie périodique », à caractère dominant.

Dans le cas de l'hémiplégie alternante, un frère ou une sœur d'enfant porteur ne transmet pas la maladie. La personne porteuse a 1 risque sur 2 de transmettre la maladie (cas décrit dans une seule famille)

Les hypothèses expliquant la maladie :

- Channelopathie : plusieurs maladies ont été décrites ayant pour cause un dysfonctionnement, ou un fonctionnement variable des canaux neurologiques
- Mise en cause d'un gène comparable à celui de la migraine hémiplegique ; éventuellement comparable au gène « CASADIL »
- Dans le cas de l'hémiplégie alternante, il y a très peu de cas dominant.
- Il ne faut pas attendre de bénéfice direct pour l'évolution de la maladie de nos enfants
- L'étude est extrêmement longue : il ne faut pas attendre de résultats rapides ; il faut compter 5 ans en moyenne pour identifier le gène responsable. Une fois le gène trouvé, la confirmation va très vite.

Une fois le gène trouvé, quel traitement ?

On ne peut rien dire, il est possible qu'on fasse mieux que le traitement actuel, peut-être ... ?

- **Thérapie génique ?** désolé, ça ne marche pas : depuis 15 ans que les chercheurs s'y emploient, ils n'arrivent pas pour l'instant à chasser le gène qui ne fonctionne pas.

Il faut faire connaître la maladie :

- auprès des neurologues adultes
- auprès des neuropédiatres
- auprès des pédiatres