



Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous adresser la 18^{ème} Newsletter du réseau Centre de Référence/Centres de Compétence « Démences Rares ou Précoces ». Cette newsletter a pour objectifs de diffuser des informations, outils d'évaluation, proposer des projets collaboratifs sur les DLFT, etc... à l'ensemble des partenaires du réseau. N'hésitez pas à me contacter si vous souhaitez participer à la prochaine newsletter.

Mme Daisy Rinaldi, Ingénieur de Recherche Clinique daisy.rinaldi@aphp.fr

■ PROJET DE RECHERCHE ET APPEL A COLLABORATION | Etude de la variabilité et des facteurs génétiques influençant l'âge de début des symptômes dans les DFT avec mutation *C9ORF72* et *PGRN* | Mathieu BARBIER, PhD et Dr Isabelle LE BER – Paris

Depuis de nombreuses années, les travaux entrepris en recherche clinique ont permis de mettre en évidence plus d'une vingtaine de gènes dont les mutations peuvent entraîner à elles-seules l'apparition d'une DFT. A ce jour on estime que les gènes de DFT/SLA connus permettent d'expliquer une grande majorité de formes familiales avec notamment 2 gènes majeurs que sont *C9ORF72* et *PGRN*.

En revanche, la question de la variabilité phénotypique et, en particulier, la variabilité de l'âge de début des symptômes dans certaines formes génétiques est loin d'être élucidée. En effet, **les patients porteurs d'une mutation *C9ORF72* ou *PGRN* peuvent développer les premiers symptômes de la maladie à des âges très variables, allant de la trentaine pour les formes les plus précoces à plus de 80 ans pour les formes plus tardives**, et allant même parfois jusqu'à des cas de pénétrances incomplètes. Aucun facteur environnemental n'est connu à ce jour et les études recherchant des facteurs génétiques impactant l'âge de début dans une forme génétique donnée apportent des résultats contradictoires.

Le projet, mené par M. Mathieu Barbier, au sein de l'équipe du Dr Le Ber (ICM, Paris), consiste à évaluer précisément la contribution de facteurs génétiques sur l'âge de début. Dans une première étape, les données cliniques de 504 patients issus de 133 familles *C9ORF72* et 90 familles *PGRN*, ont été analysées. Ces familles ont été recrutées par le réseau français de recherche sur les DFT et DFT-SLA, ainsi que par le réseau des centres de compétence 'démences rares ou précoces'. **Cette première analyse a montré que la variabilité de l'âge de début des symptômes était hautement héritable en particulier dans les familles *C9ORF72* avec une héritabilité de plus de 50%**. De plus, l'analyse des corrélations intrafamiliales a permis d'émettre des hypothèses quant à la localisation de facteurs modificateurs génétiques (Barbier et al., in press).

La poursuite du projet est basée sur l'étude génétique de paires d'apparentés (majoritairement des fratries) avec des âges de début très proches (différence d'âge de début inférieure ou égale de 2 ans) ou plus éloignés (plus de 9 ans de différence d'âge de début). Les résultats préliminaires ciblent des *loci* prometteurs et non décrits jusqu'à présent. Néanmoins la taille réduite de nos cohortes ne permet pas d'atteindre des niveaux de significativité élevés. **L'objet de cet appel à collaboration est d'étendre la cohorte de patients et familles avec mutation des gènes *C9ORF72* et *PGRN* afin d'augmenter la puissance statistique des études en cours, et d'établir une cohorte de réplique indépendante.**

Les collaborateurs souhaitant contribuer à cette étude peuvent adresser les prélèvements génétiques de recherche des patients porteurs de mutation et de leurs apparentés à la banque ADN et de cellules de l'ICM. L'objectif est de réunir une vingtaine de paires supplémentaires pour les cohortes *C9ORF72* et *PGRN*.

Pour toute information complémentaire sur le projet ou sur les modalités de prélèvement, vous pouvez contacter M. Mathieu BARBIER mathieu.barbier@icm-institute.org ou Dr Isabelle LE BER isabelle.leber@upmc.fr

■ NOUVELLES PLAQUETTES DU CENTRE DE REFERENCE ET DES PATHOLOGIES ASSOCIEES | Version #3 de Juin 2017

Les nouvelles versions des plaquettes informatives élaborées par le centre de référence sont téléchargeables depuis le site du centre de référence et ci-dessous :

Centre de Référence :

https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/depliant_centres_maladies_rares_-_crdr_-_2017.pdf

DFT :

https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/depliant_centres_maladies_rares_-_dft-2017.pdf

APP :

https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/depliant_centres_maladies_rares_-_app-2017.pdf

PSP :

https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/depliant_centres_maladies_rares_-_psp_-_2017.pdf

DCB :

https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/depliant_centres_maladies_rares_-_dcb-2017.pdf

■ PROCHAINS EVENEMENTS

● Sept ateliers gratuits pour mieux connaître le fonctionnement d'un EHPAD

7 septembre – 19 octobre Hôpital Broca, Paris

<http://fr.calameo.com/read/00402182703a45ab39a45?authid=Ob3mbzYhn41t>

● International Research Symposium "Cure PSP"

26 – 27 octobre, San Francisco, Etats-Unis

<https://www.psp.org/event/rs2017/>

● 3ème Journée des Associations de Patients de la Filière BRAIN-TEAM

14 novembre, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

<https://cref-demrars.fr/3eme-Journee-des-Associations-de-Patients-de-la-Filiere-BRAIN-TEAM>

● Les 5èmes rencontres des maladies rares

20 – 21 novembre, Cité des sciences et de l'industrie, Paris

www.rare2017paris.fr

● Atypical dementias; from diagnosis to emerging therapies

21 – 23 novembre, Stazione Marittima Congress Centre, Trieste - Italie

<http://www.icgeb.org/AtypicalDementias2017.html>