



**Le Centre de Référence des Démences Rares  
vous adresse ses meilleurs vœux pour cette nouvelle année 2012.**

## ■ Symposium satellite des JNLF - Lundi 02 avril 2012 - Nice |

### **PSP : Quels outils diagnostiques en 2012 ?**

*Organisateurs* : Association « PSP France », Centre de Référence Démences Rares, Société « Eye-Brain »

*Comité d'organisation* : Mme Isabelle Le Gal, Pr Marc Verin, Dr Sophie Rivaud-Péchoux, M. Henri Allain, Mlle Vanessa Mourlon, Dr Isabelle Le Ber.

L'idée de ce symposium est née du constat qu'à l'heure actuelle encore beaucoup de neurologues rencontrent des difficultés à diagnostiquer une PSP, voire à l'évoquer.

Son objectif principal est donc de faire le point sur les outils diagnostiques disponibles en 2012 en confrontant les différentes approches et en montrant de quelle manière elles peuvent se répondre.

Le public visé est celui des neurologues praticiens « de terrain ». Les orateurs s'attacheront à être accessibles à tous, clairs et pratiques.

Chaque présentation sera, à dessein, courte et didactique laissant place aux questions des participants, et le symposium se clôturera par la présentation de cas cliniques vidéo interactifs.

**Inscriptions obligatoires en raison du nombre de places limitées.**

**Le programme et plus d'informations seront disponibles dans quelques jours...** <http://www.jnlf.fr/index.asp>

## ■ Mise en place du diagnostic moléculaire du gène VCP dans un cadre de diagnostic à l'UF de neurogénétique du GHPS |

**Dr Fabienne CLOT – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris**

Le gène *VCP* (Valosing-Containing Protein), localisé sur le chromosome 9, code une protéine appartenant à la superfamille des AAA-ATPases ayant des activités cellulaires variées telles que la dégradation des protéines, la biogenèse des organelles, le transport vésiculaire et la régulation du cycle cellulaire.

L'analyse moléculaire du gène *VCP* sera réalisée en routine dans un cadre de diagnostic à l'UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire du groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière à partir de Janvier 2012. Les mutations du gène *VCP* entraînent un phénotype complexe associant une DLFT, une myopathie à inclusions et une maladie de Paget des os. Ce gène sera analysé à l'UF de neurogénétique par séquençage si au moins deux des trois symptômes de la triade sont présents chez un même patient ou dans une même famille. La procédure est identique à celle déjà mise en place pour les gènes *MAPT* et *PGRN* : deux tubes 7 ml EDTA à adresser au Dr Clot, avec consentement de diagnostic, fiche clinique et prescription (BHN 3420). Ces documents peuvent être téléchargés sur le site Internet de l'UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire : <http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26>. L'analyse du gène *VCP* est également réalisée au CHU de Rouen, dans un cadre de recherche (Dr Hannequin et Dr Campion).

## ■ C9ORF72 : un nouveau gène majeur de DLFT et DLFT-SLA |

Dr Isabelle LE BER – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

En 2006, un locus a été identifié sur le chromosome 9 dans plusieurs familles atteintes de DFT-SLA autosomique dominante. Deux équipes viennent d'identifier une expansion anormale d'un hexanucléotide (GGGGCC) dans le premier intron du gène *C9ORF72* (Renton et al., 2011 ; DeJesus-Hernandez et al., 2011). Le nombre de répétitions GGGGCC est inférieur à 24 chez les contrôles et peut aller jusqu'à 1600 répétitions chez les patients. La fonction de la protéine codée par le gène *C9ORF72* n'est pour le moment pas connue.

L'expansion GGGGCC est localisée dans le premier intron du gène. Les introns sont des régions non-codantes des gènes qui ne sont pas présentes dans les protéines. L'expansion du gène *C9ORF72* est localisée dans une partie intronique du gène et n'est donc pas traduite au niveau de la protéine. DeJesus-Hernandez et collaborateurs (2011) ont montré que cette expansion pourrait entraîner deux conséquences au niveau de l'ARN : une diminution d'expression de l'ARN, ou la formation de foci d'ARN muté dans les noyaux des neurones corticaux et spinaux. Ces premiers résultats suggèrent que le(s) mécanisme(s) pathologique(s) sont une perte de fonction de la protéine *C9ORF72*, et/ou un gain de fonction toxique de l'ARN muté ou la coexistence de ces deux mécanismes.

Cette découverte est importante car le gène *C9ORF72* explique 12 % des formes familiales de DFT pure (sans SLA, DeJesus-Hernandez et al., 2011) ; 24-46% des formes familiales de SLA pure (sans démence, DeJesus-Hernandez et al., 2011 ; Renton et al., 2011) et plus de 80% des formes familiales de DFT-SLA (Gijssels et al., 2011). Ce gène doit donc être analysé prioritairement dans ces trois formes syndromiques si des antécédents familiaux sont présents.

Ce gène est également responsable de DFT et/ou SLA chez des patients qui n'ont pas d'histoire familiale de la maladie : 3% des formes sporadiques de DFT (DeJesus-Hernandez et al., 2011), alors que la fréquence des mutations varie de façon importante selon les études chez les patients ayant une SLA sporadique: 4% (DeJesus-Hernandez et al., 2011) à 20% (Renton et al., 2011). Ces fréquences, si elles sont confirmées dans des études ultérieures, suggèrent que l'analyse du gène *C9ORF72* peut être proposée aux patients même en l'absence d'histoire familiale de la maladie, en particulier chez ceux qui ont une DFT-SLA ou une SLA pure.

Les maladies à expansion, telles que les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes, la maladie de Huntington ou les dystrophies myotoniques, sont souvent caractérisées par une anticipation, c'est-à-dire un âge de début plus précoce et un phénotype plus sévère au cours des générations. Cette anticipation est due à l'instabilité de l'expansion, dont la taille peut augmenter au cours des générations. Les papiers actuellement publiés sur le gène *C9ORF72* n'apportent pour le moment pas de réponse claire sur la présence ou non d'une anticipation dans les familles mutées. La taille minimale de l'expansion pathologique, et la corrélation du nombre de répétitions avec le phénotype chez les patients mutés restent à établir dans des études ultérieures.

*Renton et al ; Neuron ; 2011 Oct 20 ; 72(2):257-68 / DeJesus-Hernandez et al ; Neuron ; 2011 Oct 20 ; 72(2):245-56*

### — | Prochains congrès | —

**11<sup>èmes</sup> Journées Francophones de la Maladie d'Alzheimer | Toulouse | 22 - 24 mai 2012**

Informations : <http://www.alztoulouse2012.com/>

**8th International Conference on Frontotemporal Dementias | Manchester | 5 - 7 septembre 2012**

Informations : [www.ftd2012.org](http://www.ftd2012.org)

*Nous vous invitons à nous faire part de tout article, événement, projet en cours que vous souhaitez diffuser à l'ensemble du réseau.*

*Pour apporter des précisions sur les pages de votre centre, par exemple des photographies de votre équipe ou la description de vos activités : [vanessa.mourlon@psl.aphp.fr](mailto:vanessa.mourlon@psl.aphp.fr)*

**CENTRE DE REFERENCE DES DEMENCES RARES**

| IMMA – Pavillon Lhermitte, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'hôpital | 75651 PARIS cedex 13 |  
| <http://www.cref-demreres.fr> | [centredereference\\_demreres@yahoo.fr](mailto:centredereference_demreres@yahoo.fr) |