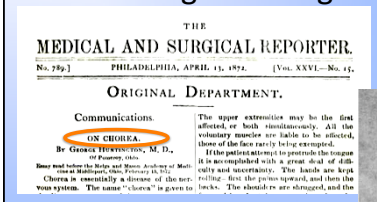
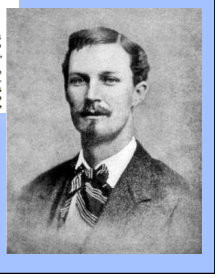
Maladies neurogénétiques

entre liberté humaine et déterminisme

Prof. Dr. med. Jean-Marc Burgunder
Universités de Berne
Sichuan (Chengdu), Central South (Changsha), Chine

George Huntington 1872


THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.
No. 789.] PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872. [Vol. XXVI.—No. 15.
ORIGINAL DEPARTMENT.
Communications.
ON CHOREA.
By George Huntington, M. D.,
of Pomeroy, Ohio.
Read before the Medical and Surgical Society of Medicine at Middleport, Ohio, February 15, 1872.
Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to
The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.
If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the



- Chorée (Dance)
- Troubles cognitifs
- Symptômes psychiatriques
- Forme héréditaire

La maladie de Huntington

- Troubles moteurs
- Troubles psychiatriques
- Troubles cognitifs

mouvements incontrôlés (chorée)
maladresse
perte d'équilibre
dysarthrie
troubles de la déglutition

La maladie de Huntington

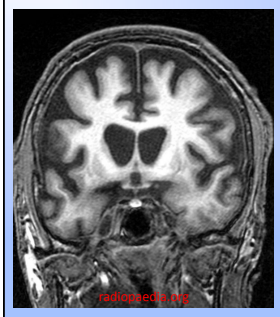
- Troubles moteurs
- Troubles psychiatriques
- Troubles cognitifs

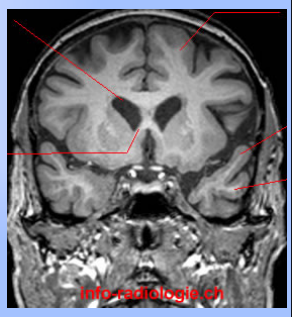
Dépression
Troubles de la personnalité
Irritabilité
Anxiété
Apathie
Comportement obsessif, compulsif
Manie
Délire, hallucinations

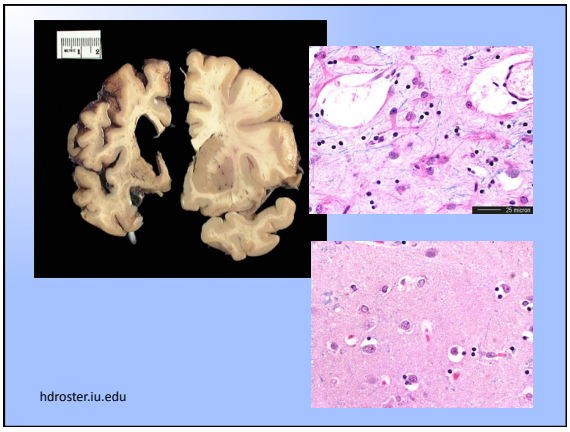
La maladie de Huntington

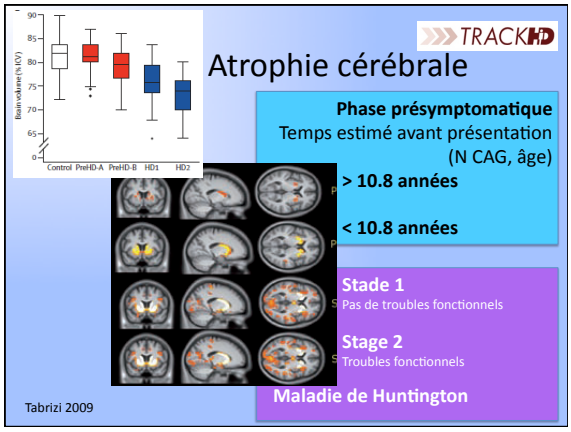
- Troubles moteurs
- Troubles psychiatriques
- Troubles cognitifs

Fonctions exécutives perturbées
Diminution de la mémoire
Ralentissement mental
Perte de flexibilité
Difficultés d'orientation

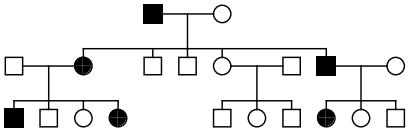




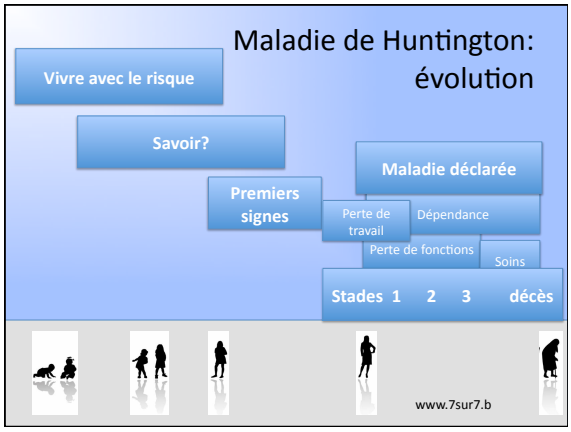




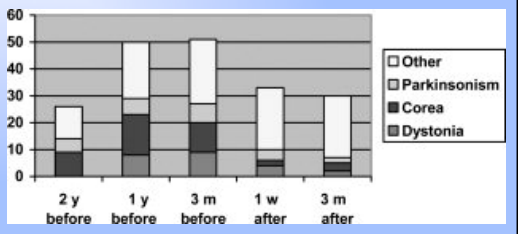
Maladie de Huntington: hérédité



Transmission autosomique dominante

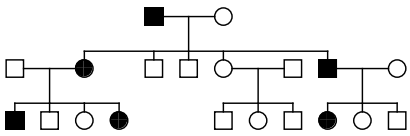


Effet d'une expérience religieuse intense sur la symptomatologie motrice dans la maladie de Huntington'



Movement Disorders
Volume 24, Issue 3, pages 473-474, 18 DEC 2008 DOI: 10.1002/mds.22405

Maladie de Huntington: hérédité



Transmission autosomique dominante

Marche à suivre pour un test génétique (personne à risque)

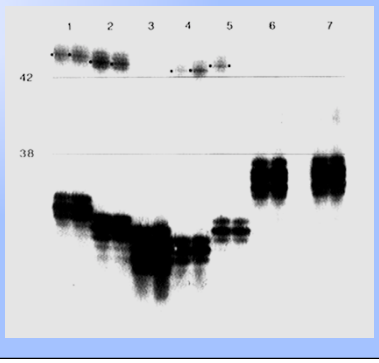
- **Première consultation**
  - discussion concernant la motivation
  - information sur la maladie
  - Exploration d'autres besoins
  - Support psychologique
- **Seconde consultation: prélèvement après**
  - Information
  - En cas de motivation claire
  - Ressources psychologiques face au stress
  - Consentement éclairé

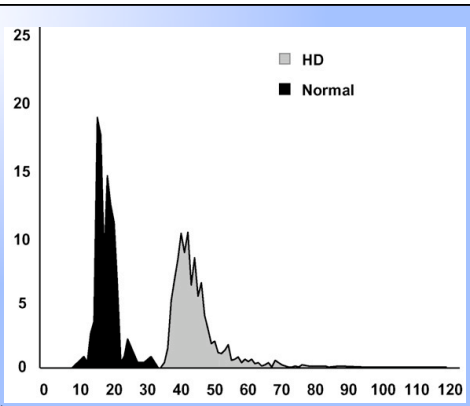
Marche à suivre pour un test génétique (personne à risque)

- **Troisième consultation: discussion du resultat**
  - Dernière possibilité de choix (savoir ou non)
- **Consultation ultérieure**
  - Discussion d'autres questions
  - Examen de l'état psychologique
- Le conseiller génétique est atteignable en tout temps

La maladie de Huntington

Mesure du nombre de répétitions CAG



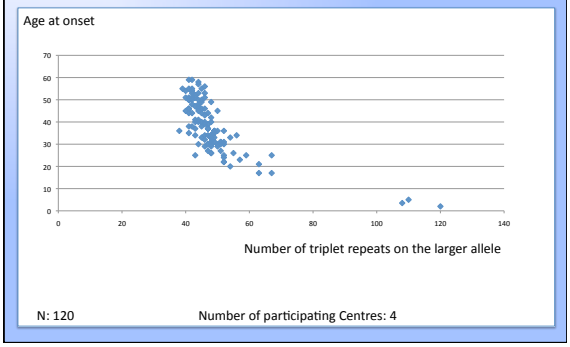


Gusella 2007

Nombre de CAG

non affecté		affecté	
normal	intermédiaire	pénétrance réduite	pénétrance complète
<26	26-35	36-39	>40

CAG repeat numbers in Chinese HD patients



Maladie de Huntington: futur?

- Augmentation de la durée de vie
- Probabilité d'arriver à l'âge de manifestation

- Augmentation de l'âge parental
- Augmentation du risque génétique?

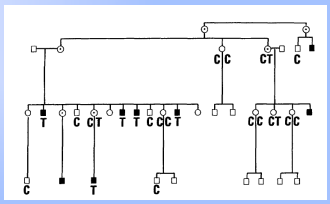
- Augmentation du nombre de CAG
  - Evolution
  - Age d'une population

Les bases de l'éthique biomédicale

- Respect de l'autonomie
- Justice
- Bienfaisance
- Non-malfaisance

Trouble grave du comportement

- Males
- Retard mental
- Homicide
- Agressivité
- Violence
- Trouble du sommeil
- Episodes



Déficit de monoamines
Mutation MAOA (C936T)

Health Care Anal (2007) 15:33–40
DOI 10.1007/s10728-006-0038-0

ORIGINAL ARTICLE

My Genes Made Me Do It? The Implications of Behavioural Genetics for Responsibility and Blame

Mairi Levitt · Neil Manson

Medical Hypotheses (2008) 70, 1092–1102

ELSEVIER

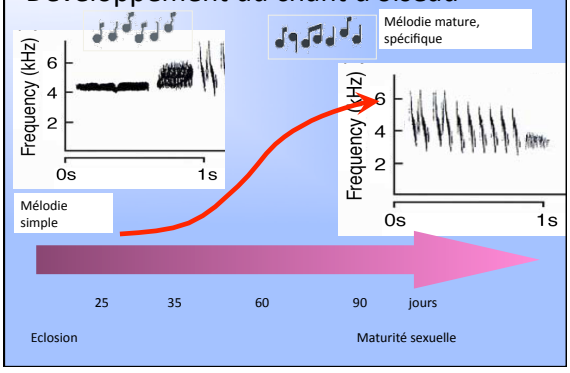
medical hypotheses

http://intl.elsevierhealth.com/journals/mehy

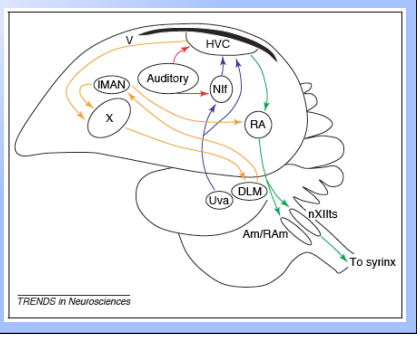
Editorial

Genetic evidence that Darwin was right about criminality: Nature, not nurture

Développement du chant d'oiseau

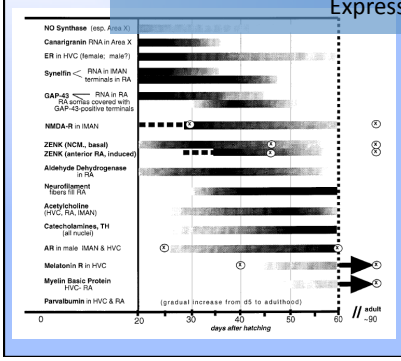


Les voies cérébrale contrôlant le chant chez l'oiseau



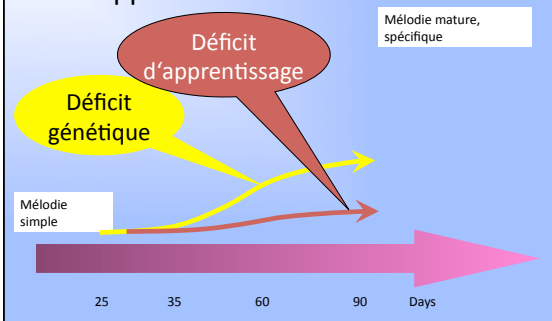
Brenowitz 2005

Morphogenese des régions liées au chant: Expression génétique

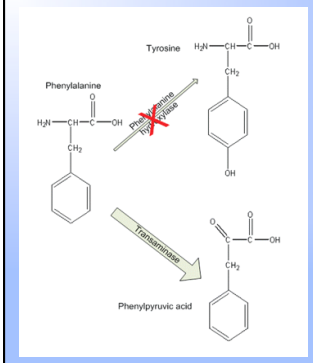


Clayton 1997

Développement du chant d'oiseau



Phénylketonurie



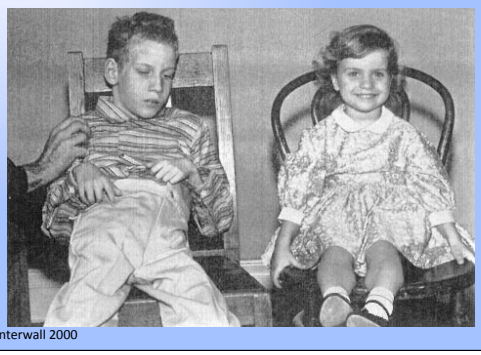
- Retardation mentale
- Hyperactivité
- Malformations
- Epilepsie
- Troubles du mouvement

Gonzales 2009

Test biochimique

Traitement: régime

Phenylketonurie

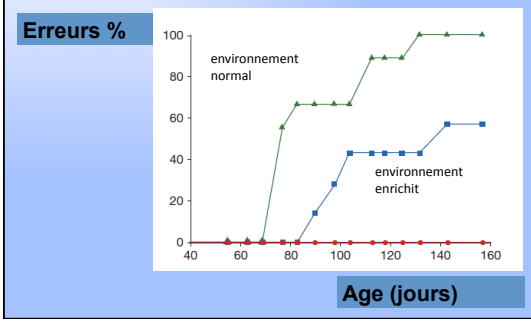


Centerwall 2000

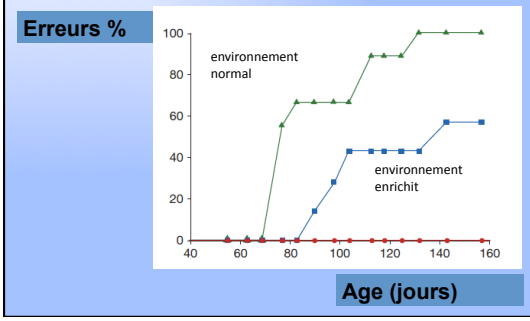
Souris en environnement enrichit

- souris males R6/1
- 4 semaines
- 2 groupes:
  - 1. Nourriture, paille
  - 2. Idem + carton, papier, objets plastique; changement tous les deux jours

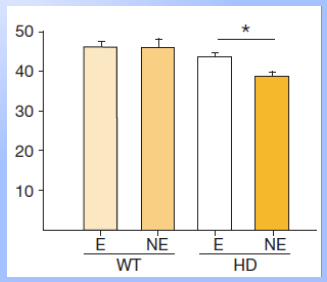
Le test de rotation



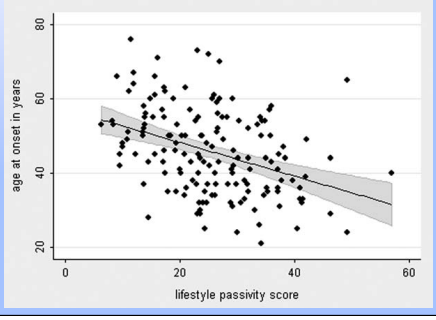
Le test de la pince de la patte



Volume cérébral préservé



Un vie active modifie l'âge de début de la maladie de Huntington



auto-transcendence chez les jumeaux

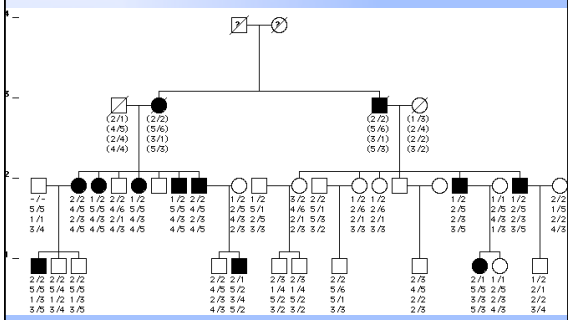
- 2200 paires, >50, Australie
- Questionnaire (Cloninger)
- Pas de correlation avec les mesures de santé psychologique et physique
- Heritabilité:
  - 0.37 chez les hommes
  - 0.42 ches les femmes

Kirk 1999

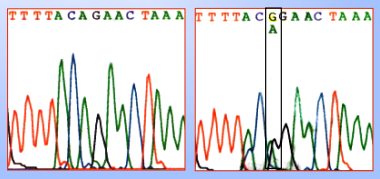
Liaison /// Association

- Etude de liaison (Linkage study)
  - Localisation génétique physique
  - Examination de familles informatives
  - Recherche d'une mutation spécifique
  - Etude des méchanismes moléculaires
- Etude d'association

Liaison à SPG4



Mutation du gène spastine

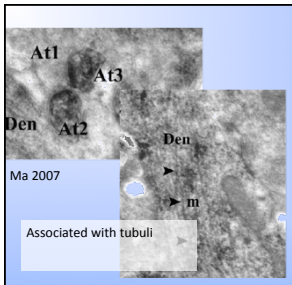


Control normal

Patient avec SPG

1813-2 a->g
(acceptor splice site)
Skipping of exon 16

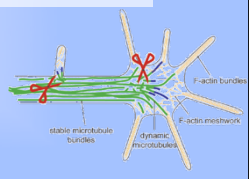
Spastin, SPG4



Ma 2007

Associated with tubuli

Cuts microtubules



Mutated spastin leads to disordered transport

Liaison /// Association

- Etude de liaison (Linkage study)
- Etude d'association
  - Un marqueur génétique présent de manière fréquente avec un trait
  - Comparaison
    - Groupe avec le trait
    - Groupe sans le trait

Le gène APOE

3 variations de sequence fréquente

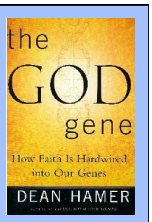
ε3	112 Cys 158Arg	75% Caucasiens
ε4	112 Arg 158Arg	15% Caucasiens
ε2	112 Cys 158Cys	10% Caucasiens

Polymorphisms APOE dans la maladie d'Alzheimer

ε4 40% des patients AD (C: 15%)
ε2 2% des patients AD (C: 10%)

ε4/ ε4 âge de début : <70 années
ε2/ ε3 âge de début : >90 années

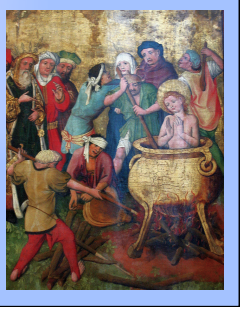
VMAT2 SNP associé avec auto transcendance



- Polymorphisme (33050), Chromosome 10
  - C dans 28 %
  - A dans 72 %
- Sujets avec C taux plus élevé
- Taux élevé:
  - 53 % C (C/C or C/A)
  - 47% AA

St. Guy

- Fils d'un payen sicilien
- Crescence: nourrice
- Précepteur: Modeste
- Fuite en Lucanie
- Nourri par un aigle, protégé des lions

St. Guy

- Intercesseur
- Guérison du fils de Dioclétien
- Accusé de sorcellerie
- Foi sans compromis
- Martyr 304