

Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

## Une nouvelle étude suggère que la 'petite' taille de CAG n'a finalement pas d'importance



La recherche récente suggère que c'est uniquement le grand nombre de CAG et non le petit qui détermine le début de HD

Par Dr Ed Wild le 21 avril 2012

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Pr Christine Verellen-Dumoulin

Initialement publié le 18 février 2012

---

*La maladie de Huntington survient quand une de nos deux copies du gène HD est plus grande que la normale. Beaucoup de discussions sur le rôle de la petite copie de CAG ont eu lieu. Une analyse récente d'un nombre important de données suggère que la petite 'taille de répétitions CAG' n'influence pas le début de la maladie*

### Que veut dire le nombre de répétitions ?

Lorsque l'anomalie génétique responsable de la maladie de Huntington a été découverte en 1993, ce qui a sauté aux yeux, c'est qu'il ne s'agissait pas d'une simple faute d'orthographe dans le gène.

La plupart des affections génétiques sont dues à des erreurs d'une seule lettre dans notre code génétique - juste une "base" chimique qui constitue notre ADN est modifiée, soit ajoutée soit enlevée.

Par contre, dans la maladie de Huntington, l'altération ressemble plus à un "bégaiement" chimique. Au début du gène HD, une séquence de lettres -CAG- est répétée plusieurs fois, habituellement entre dix et vingt fois. L'équipe qui a trouvé la mutation a remarqué que toutes les personnes atteintes de la maladie de Huntington possédaient un nombre inhabituellement important de répétitions CAG, - 36 et plus dans tous les cas.



### Chacun possède 2 gènes HD

En fait, nous avons tous **deux** copies du gène HD - une transmise par notre mère, l'autre transmise par notre père. Il suffit d'une seule copie avec une trop grande répétition pour développer la maladie. On appelle le nombre de CAG de chaque copie du gène HD la \*taille de la répétition CAG\* et chacun possède donc deux tailles de répétition CAG. La plupart des gens

ont deux tailles normales de répétition. La plupart des personnes atteintes de la maladie ou qui la développeront ont une taille normale et l'autre trop grande. Une toute petite minorité de patients a en fait deux tailles trop grandes.

## Le rôle de la taille

Avant de se pencher sur ce qu'il y a de neuf, regardons brièvement ce **qui n'a pas** changé.

Peu après la découverte du gène, les chercheurs ont remarqué que ceux qui développent la maladie à un plus jeune âge ont tendance à posséder une très grande taille de répétitions dans le gène responsable de la maladie. Après une étude approfondie, il est apparu que les répétitions de grande taille jouent un rôle majeur pour déterminer à la fois le début des symptômes et la vitesse de leur progression. Plus le nombre de CAG est élevé, plus tôt la maladie risque d'apparaître. Cette relation n'est cependant pas absolue de sorte que, pour la plupart des gens, la taille de la répétition ne peut être utilisée pour prédire l'âge du début des symptômes. Il y a toujours des variations significatives qui ne sont pas dues à la plus grande des deux tailles de répétitions CAG. Durant des années, nous avons essayé d'identifier les causes de ces variations. Est-ce l'alimentation, le style de vie, les médicaments ou l'effet d'autres gènes que celui du gène HD? A l'heure actuelle, nous n'avons pas encore de certitude.

## La répétition de petite taille

Les chercheurs se sont ensuite demandés si les différences entre "la plus petite" taille des deux répétitions CAG pouvait expliquer pourquoi des patients avec la même "grande" taille commençaient leurs symptômes à des âges différents. Lorsque différentes équipes ont étudié l'effet de la petite taille de répétition CAG, elles ont obtenu des résultats différents.

En 2009, une équipe des Pays-Bas a analysé les données d'environ mille patients participant à la grande étude REGISTRY. Comme attendu, elle a trouvé que la répétition de plus grande taille était le facteur majeur qui déterminait le moment où une personne développait les symptômes. Pas de surprise ici!

Mais quand elle a examiné l'effet de la petite taille de répétitions, elle a trouvé quelque chose de curieux. Pour la plupart des gens, posséder une petite taille de répétitions particulièrement petite semblait plus favorable pour le cerveau. Mais pour ceux qui avaient une 'grande taille' particulièrement élevée, l'inverse était vrai: il valait mieux que la petite taille de répétitions soit à la limite supérieure de la normale.

Ainsi, si quelqu'un avait une grande répétition de CAG à 41, il valait mieux avoir l'autre taille à 12 plutôt qu'à 20. Mais si la grande taille était très élevée - disons à 60 ou 70 - alors il semblait mieux avoir 20 plutôt que 12.

Etrange - mais il semblait évident que les deux tailles de CAG étaient importantes.



Nous revenons à une situation simple: le plus grand nombre de CAG modifie le début mais le plus petit n'a pas d'importance.



## Pas si vite!

Si vous vous prenez la tête avec ces petites et grandes tailles, calmez-vous! Parce que grâce à une nouvelle étude qui vient de paraître dans la revue *Neurology*, tout semble plus facile à comprendre.

Un groupe de chercheurs a réalisé une étude encore plus grande sous la conduite du Prof Jim Gusella du Massachusetts General Hospital à Boston, impliquant plus de 4000 personnes faisant partie des études REGISTRY, COHORT et PREDICT. Cette nouvelle étude reprend toutes les valeurs depuis 2009 et inclut un grand nombre de nouvelles valeurs.

Gusella voulait revenir au point de départ de sorte que son équipe a remis en question tous les modèles statistiques utilisés auparavant.

Ce qu'ils ont trouvé est un peu subtil mais très intéressant. Lorsque les experts en statistique analysent les données, ils doivent faire certaines hypothèses afin de pouvoir utiliser des formules mathématiques pour faire des prédictions. Habituellement, cela fonctionne car la majorité des données tendent à se comporter comme prévu.

Mais dans ce cas, ils ont trouvé qu'une hypothèse qu'ils avaient faite n'était pas juste. En particulier, ils ont constaté qu'un seul patient exceptionnel - avec une très grande répétition de 120 CAG et une très petite taille de répétitions de 11 - était à blâmer pour l'effet global apparent de la petite taille de CAG! Lorsqu'ils ont analysé à nouveau les données en retirant ce patient particulier, ils n'ont **pas trouvé d'effet** de la petite taille de CAG. L'unique facteur responsable du moment de l'apparition des symptômes est la taille de la grande répétition de CAG.

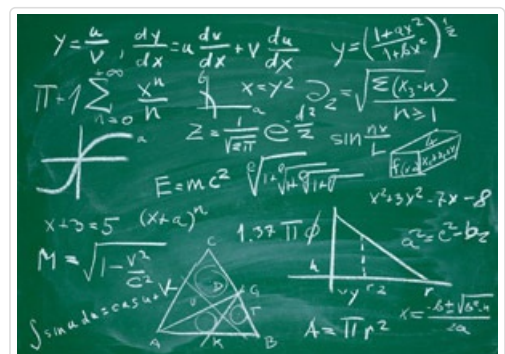
## Partir de zéro

Comme une seule personne avait eu un résultat aussi trompeur sur un échantillon d'environ mille sujets, l'équipe de Gusella a créé pour analyser leur grand ensemble de données un meilleur modèle statistique moins sensible aux cas extrêmes isolés.

Ce qu'ils ont trouvé est réellement très rassurant. Il n'y a pas d'effet de la petite taille de répétitions CAG ni aucune évidence d'une interaction entre la petite et la grande taille.

Même chez les dix patients avec deux tailles de CAG anormalement grandes, le seul facteur modifiant l'âge du début a été la plus grande des deux tailles. Nous sommes

donc à nouveau face à une situation relativement simple: la taille de la grande répétition est à mettre en relation avec l'âge du début mais pas au point de pouvoir prédire cet âge chez une personne particulière. En attendant, la petite taille de répétitions ne semble pas avoir d'importance.



L'équipe de Gusella est repartie à zéro pour produire de nouveaux moyens fiables pour étudier l'effet des facteurs génétique sur la maladie de Huntington

## Recul ou avancée?

Cette nouvelle étude pourrait être ressentie comme une déconvenue: quelque chose que nous croyions vraie ne l'est plus. Mais nous voyons les choses différemment. Nous pensons que trouver la vérité sur la cause de la maladie de Huntington est la chose la plus importante, même si cela nécessite de remettre en question nos suppositions de base.

En fait, la suggestion de 2009 de l'interaction entre la petite et la grande taille de répétitions CAG était un peu embarrassante et était assez difficile à expliquer au vu de nos connaissances sur la protéine huntingtine mutante.

Maintenant, nous savons donc que la petite répétition retrouve son état original, à l'ombre et nous avons une raison de moins de nous inquiéter inutilement. Nous savons aussi que les statistiques qui soutiennent notre connaissance sont solides. Une autre avancée de cette étude est de nous donner de nouveaux modèles mathématiques plus fiables pour étudier l'effet des variantes génétiques déterminant le début des symptômes.

Comme de grandes recherches explorant l'entièreté du génome humain pour les gènes qui influencent la maladie de Huntington sont en cours, ces méthodes seront probablement très précieuses dans un futur proche.

Ceci est un bon exemple de ce que nous avons déjà dit: la science est cumulative. Chaque jour, nous connaissons un peu plus à propos de la maladie de Huntington. Chaque jour, un traitement efficace se rapproche d'un jour.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

### Glossaire

**Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.

**répétition CAG** Le segment d'ADN, situé au début du gène HD, qui contient la séquence CAG répétée de nombreuses fois, anormalement longue chez les personnes qui développeront la MH

**génom** Le nom donné à l'ensemble des gènes, contenant les instructions complètes pour "confectionner" une personne ou un autre organisme

---

© HDBuzz 2011-2017. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web [site\\_address hdbuzz.net](http://site_address_hdbuzz.net)

Cré le 12 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/073>