

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

Quelle bonne longueur ? Révision de la 'zone grise' de la maladie de Huntington



Un nombre 'intermédiaire' de répétitions CAG dans le gène de la M.H. occasionne-t-il des changements ?

Edité par Dr Ed Wild le 4 septembre 2013

Par Dr Peter McColgan; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 19 août 2013

Dans le cadre de la maladie de Huntington, le test génétique consiste à compter le nombre de CAGs au début du gène MH. Certains résultats sont dans une 'zone grise' – plus grande que la normale mais plus petite que la chaîne provoquant la MH. Or, en étudiant attentivement des personnes ayant des nombres de CAG dans la chaîne intermédiaire, l'étude PHAROS a constaté quelques différences subtiles s'agissant de l'humeur et du comportement. Ces résultats ne signifient pas que les nombres intermédiaires de CAG causent la MH, mais suggèrent que ceux-ci pourraient avoir des effets sur le cerveau, nécessitant d'être étudiés plus en détail.

Les répétitions CAG et la zone grise

Nos gènes sont constitués d'ADN, lequel, à son tour, est composé de quatre blocs de constructions chimiques dénommés A, C, G et T. Il s'agit de l'Adénine, de la Cytosine, de la Guanine et de la Thyminine. Ces produits chimiques constituent les 'lettres' de notre code génétique, lesquelles sont utilisées comme instructions pour produire des protéines – les machines moléculaires effectuant toutes les choses importantes dans nos cellules.

Le gène responsable de la maladie Huntington est appelé le gène **huntingtin**. Il possède une étendue intéressante près du début, composée des lettres C-A-G, répétées plusieurs fois. La maladie de Huntington apparaît chez les personnes ayant un trop grand nombre de ces **répétitions CAG** dans le gène.

La plupart des gènes huntingtin ont entre 10 et 26 répétitions CAG et cette chaîne ne cause jamais la maladie de Huntington. Mais les personnes ayant 40 répétitions, ou plus, dans le gène huntingtin développeront la maladie de huntingtin à un certain moment de leur vie.



Petit, moyen ou grand ? Les résultats des tests génétiques MH dans les chaînes 'intermédiaire' ou 'à pénétrance réduite' peuvent prêter à confusion.

Au milieu - parfois appelé la **zone grise** - les choses deviennent un peu plus compliquées. Les personnes avec 36-39 répétitions **peuvent** ou non avoir la maladie de Huntington – il est impossible de le savoir avec certitude. Si elles l'ont, leurs symptômes débiteront généralement tard dans la vie. 36-39 est appelé la chaîne 'à pénétrance réduite'.

La chaîne intermédiaire de répétitions CAG

Cela laisse un écart, entre 27 et 35 répétitions CAG, à examiner. C'est ce qu'on appelle la chaîne 'intermédiaire', sur laquelle porte le présent article. Environ 1% des personnes de la population générale ont un gène huntingtin dans cette chaîne intermédiaire.

Selon nos connaissances actuelles, une longueur de répétition CAG dans la chaîne intermédiaire **ne** cause pas la maladie de Huntington ou certains de ses symptômes.

Attendez une minute ! Si la chaîne intermédiaire ne cause pas la MH, pourquoi est-elle différente de la chaîne normale ? La différence réside dans ce qui peut arriver lorsque des gènes de longueur intermédiaire sont transmis du parent à l'enfant. Lorsque cela se produit, il existe un risque accru qu'un gène intermédiaire soit étendu, avec un nombre élevé de CAG, causant la MH. Le risque exact que cela se produise est très faible cependant, et dans la plupart des cas, les personnes ayant des gènes d'une 'chaîne intermédiaire' **n'ont** pas d'enfants ayant des gènes causant la maladie.

Mais, même si cela se produit, la personne ayant un nombre intermédiaire de CAG ne sera jamais elle-même atteinte de la MH.

Récapitulons

Alors ... 26 ou moins de répétitions CAG est normal, tandis que 40 ou plus causent la MH. 36-39 répétitions CAG pourraient causer la MH tardivement dans la vie. Et la chaîne intermédiaire, entre 27 et 35, ne cause pas la MH mais comporte un petit risque de transmission d'un plus grand nombre de répétitions, peut-être un gène huntingtin nocif pour les enfants.

C'est du moins notre compréhension **actuelle** de la situation.

Une façon un peu extrême de présenter cela serait de déclarer : « les personnes ayant des longueurs intermédiaires de répétitions CAG n'ont pas de différences cérébrales avec ceux ayant des gènes de longueur normale ».

Mais les chercheurs sont des gens curieux, et ils se sont naturellement demandé si cette simple déclaration était **réellement** vraie. Après tout, si beaucoup de choses sont mauvaises, n'est-il pas possible qu'une quantité moyenne soit un petit peu mauvaise ?

L'étude PHAROS

L'étude **PHAROS** est l'abréviation de « Prospective Huntington's At Risk Observational Study (soit Etude Prospective Observationnelle des Risques Huntington). 43



Ces subtils changements annoncent-ils un stade réellement très précoce

centres médicaux à travers l'Amérique y sont impliqués, incluant 1001 personnes.

Les personnes recrutées au sein de l'étude ont un parent, un frère ou une sœur atteinte de la maladie de Huntington, mais elles n'ont pas effectué le test génétique elles-mêmes jusqu'à leur participation à l'étude. PHAROS a testé tous les participants, mais les résultats du test n'ont été révélés ni aux participants, ni au personnel de l'étude – les résultats ont été gardés secrètement et ont été utilisés uniquement à des fins de recherche. Bien entendu, les participants ont donné leur permission pour ce test « en aveugle ».

Chaque participant à l'étude PHAROS a été examiné par un neurobiologiste tous les neuf mois pendant quatre ans. Cette évaluation incluait un nombre de tests moteurs, de pensées et de comportement ; tout ce qui peut être affecté dans le cadre de la maladie de Huntington. Dans le cadre de cette étude, la plupart des personnes avait un nombre de répétitions CAG nettement normal (26 ou moins) ou étendu (36 ou plus). Mais une cinquantaine de participants avaient un nombre de CAG dans la chaîne intermédiaire.

Dans un article récemment publié dans la revue *Neurology*, les chercheurs de l'étude PHAROS ont rapporté ce qu'ils avaient constaté chez cette cinquantaine de personnes ayant le gène intermédiaire.

Comme prévu, le groupe 'intermédiaire' ressemblait à celui avec un nombre de répétitions CAG 'normal' lors des évaluations motrices, de pensée et de fonctionnement au jour le jour. Ce qui fait chorus avec l'idée actuelle selon laquelle les répétitions intermédiaires de CAG ne causent pas les symptômes MH.

De subtiles différences ?

Cependant, lors d'une série de tests, l'équipe PHAROS a constaté quelques différences inattendues. Il s'agissait d'échelles 'comportementales' qui posent des questions au sujet de choses comme l'humeur, la motivation, l'irritabilité, l'agression et les pensées suicidaires. Ce sont des aspects du fonctionnement du cerveau souvent perturbés dans le cadre de la maladie de Huntington.

Lors de l'étude PHAROS, les échelles comportementales ont révélé que les personnes ayant un nombre intermédiaire de répétitions CAG avaient des taux de motivation plus faibles, et ont rapporté plus de pensées suicidaires que chez les personnes ayant un nombre de répétitions CAG normal. D'autres aspects du comportement n'ont pas été significativement modifiés, et sur une période de quatre ans, il n'y avait pas eu d'aggravation de ces symptômes.

Ces différences ont été constatées en comparant tous ceux ayant une longueur intermédiaire de CAG à ceux ayant un nombre de CAG normal. Dans les deux groupes, il y avait beaucoup de variations.

de la maladie de Huntington ? C'est une déclaration très audacieuse, et qui ne peut être, de toute façon, actuellement prouvée.



Dans l'article du journal *Neurology*, les chercheurs de l'étude PHAROS suggèrent que ces changements comportementaux subtilement modifiés pourraient signifier que les cerveaux des personnes ayant un nombre intermédiaire de CAG possèdent certaines caractéristiques communes avec ceux des personnes ayant un gène huntingtin entièrement expansé. Ils évoquent la possibilité selon laquelle les différences comportementales pourraient même annoncer les tous premiers symptômes de la MH.

Qu'est-ce que cela signifie ?

Le constat selon lequel la faible motivation et l'augmentation des pensées suicidaires sont plus fréquentes chez les personnes ayant un nombre intermédiaire de CAG – même lorsque ces personnes ne connaissent pas leurs résultats de test - est certainement intéressant, car il suggère que le gène normal légèrement plus long pourrait être la cause des subtils changements dans le fonctionnement du cerveau. Et si l'un de ces changements est l'augmentation des pensées suicidaires, alors les personnes ayant des gènes intermédiaires pourraient avoir besoin d'être davantage soutenues que les personnes dont le résultat du test est définitivement négatif.

Mais, ces subtils changements annoncent-ils un stade réellement très précoce de la maladie de Huntington ? C'est une déclaration très audacieuse, et **qui ne peut être, de toute façon, actuellement prouvée.**

Si des répétitions intermédiaires de CAG pourraient causer la MH, nous pourrions nous attendre à ce que les personnes, ayant un nombre de CAG vers l'extrémité supérieure de la chaîne intermédiaire, présentent davantage de problèmes comportementaux, mais cela n'a pas été constaté dans le cadre de l'étude PHAROS.

D'autres explications possibles

Une autre chose à garder à l'esprit : parfois, des résultats intéressants, comme ceux-ci, peuvent se produire par hasard. Si vous lancez une pièce dix fois, vous pourriez obtenir cinq ou six faces d'affilée, mais cela ne signifie pas que la pièce est anormale. C'est la même chose avec la science – plus vous évaluez des choses, plus il y a de chance pour que vous puissiez trouver quelque chose qui semble anormale.

Dans le cadre de l'étude PHAROS, les chercheurs ont étudié onze aspects différents du comportement, ainsi qu'un certain nombre de tests moteurs, de pensées et de fonctionnement, mais ils ont constaté des différences 'statistiquement significatives' uniquement dans deux évaluations comportementales chez les personnes ayant des nombres intermédiaires de CAG. Il est possible que ces deux différences soient apparues par hasard. Il est certainement difficile

CAG	
10-26 Normal	
27-35 Intermediate	
36-39 Reduced penetrance	HD
40+ Full penetrance	

Un tableau récapitulatif des différents résultats possibles d'un test génétique prédictif MH. Cet article porte sur des personnes ayant un nombre 'intermédiaire' de CAG, entre 27 et 35.

d'expliquer comment des personnes ayant un gène intermédiaire pourraient avoir une augmentation des pensées suicidaires mais ne pas avoir des scores d'humeur nettement inférieurs à ceux des personnes ayant des gènes de longueur normale.

Dernière chose à se rappeler ici : cet article porte sur un petit nombre de personnes ayant des longueurs intermédiaires de CAG, au sein d'un grand groupe global. C'est pourquoi, il est possible qu'une ou deux personnes ayant de graves problèmes puissent fausser les résultats pour l'ensemble du groupe, même si leurs problèmes n'étaient pas liés avec le fait d'avoir une répétition intermédiaire de CAG.

Cette recherche peut-elle aider concrètement ?

Actuellement, les personnes chez lesquelles on constate un CAG intermédiaire sont avisées qu'elles ne présentent pas de risque de développer la maladie de Huntington et elles ne reçoivent généralement pas de soins médicaux continus. **C'est encore notre compréhension**, mais de nouveaux résultats évoquent la possibilité selon laquelle elles pourraient être sujettes à ces subtils problèmes comportementaux.

En donnant leurs résultats, les chercheurs impliqués dans cette étude suggèrent que les personnes avec un nombre intermédiaire de répétitions CAG devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite, et d'un traitement si ces symptômes se développent. Cela semble être un conseil judicieux. Pendant ce temps, les recherches en cours dans l'ensemble du spectre des longueurs CAG vont nous permettre de comprendre si les problèmes repérés dans cette étude sont réellement causés par un nombre intermédiaire de répétitions CAG.

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

Glossaire

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

© 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://hdbuzz.net)

Cré le 30 juin 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/133>