

## EuroBuzz 2014 : Premier jour

Grandes lignes de la journée d'ouverture du meeting 2014 du réseau européen de la maladie de Huntington à Barcelone



Par Dr Ed Wild

11 octobre 2014

Edité par Dr Jeff Carroll

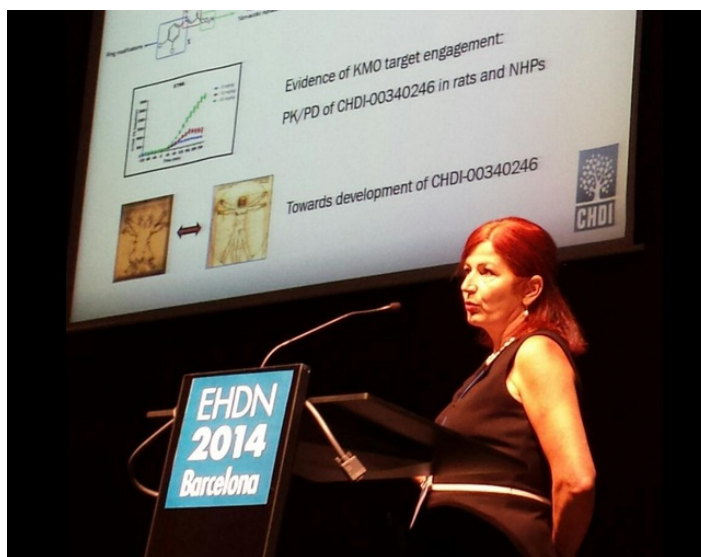
Traduit par Julie-Anne Rodier

Initialement publié le 19 septembre 2014

**R**etrouvez Jeff et Ed qui tweetent en direct depuis Barcelone sur la conférence de l'European Huntington's Disease Network (EHDN) 2014 ! De la science passionnante nous attend !

**Prof. Bernhard Landwehrmeyer** ouvre la conférence du réseau européen de la Maladie de Huntington 2014.

EHDN est un immense réseau de scientifiques, cliniciens et de membres de familles concernés par la maladie de Huntington à travers l'Europe. Cette année est le 10ème anniversaire de l'EHDN !



*Letitia Toledo-Sherman, de la fondation CHDI décrit le développement du nouveau traitement inhibiteur de la KMO développé par CHDI : CHDI246.*

La journée commence avec une conférence donnée par le **Prof. Sarah Tabrizi** qui nous rappelle que nous devons surtout comprendre la MH chez les humains, pas seulement chez les mouches et les souris.

Les essais cliniques d'observation comme PREDICT-HD, TRACK-HD et ENROLL-HD nous aident à comprendre comment les symptômes progressent chez les personnes atteintes par la MH.

Tabrizi : Le but est d'intervenir assez tôt pour prévenir complètement Huntington. "J'espère atteindre ce but au cours de ma vie professionnelle."

Les études d'observation clinique ont révélé que la réduction de parties très spécifiques du cerveau prédisent quand les personnes développeront les symptômes de la MH.

Tabrizi : Mais d'autres changements observables chez les personnes qui portent la mutation, notamment un niveau élevé d'apathie, prédisent le début des symptômes.

Tabrizi : Les porteurs de la mutation, même avant d'avoir des symptômes, ont des difficultés à reconnaître les émotions faciales négatives.

Tabrizi : Nous ne devrions pas ignorer les symptômes comme l'apathie et la difficulté à reconnaître les émotions du fait qu'ils peuvent causer des problèmes majeurs.

Tabrizi : Une étude appelée TRACK-ON a été conçue pour étudier comment les différentes parties du cerveau communiquent entre elles vis à vis de la MH.

Tabrizi : Le 'diagramme de connexions' montre l'altération des connexions entre les régions du cerveau qui sont vulnérables dans la MH. Cela pourrait aider à expliquer les symptômes observés chez les patients.

Tabrizi : Grâce à des maths de haut niveau, des chercheurs ont examiné les données TRACK-ON d'imagerie de cerveaux et ont montré que le nombre de connexions est réduit dans un cerveau MH.

Tabrizi : De nouvelles données suggèrent que lorsqu'une partie du cerveau 'tombe malade', d'autres régions augmentent leur activité afin de compenser.

Tabrizi : Une question majeure à laquelle il faut encore répondre est : Pourquoi certains patients atteints par la maladie de Huntington ont une progression plus ou moins rapide ?

**Prof. Roger Barker** de l'Université de Cambridge fait une récapitulation des modèles animaux utilisés pour la MH.

Barker : Les modèles animaux sont utiles mais il ne faut pas oublier qu'ils ne sont pas humains lorsque l'on interprète ce qu'ils nous disent.

Barker: Si vous n'aviez qu'une chose à retenir de ma présentation, c'est que "les animaux ne peuvent pas parler !". Donc, ils ne peuvent pas décrire leurs symptômes comme le font les patients de la MH.

Barker : Pour qu'ils montrent des signes de la MH, les modèles animaux ont de très nombreuses 'répétitions de CAG', certains bien plus grandes que celles que l'on voit chez de réels patients.

Barker a créé une piscine en réalité augmentée afin de pouvoir reproduire chez les patients, un test communément utilisé chez les souris.

Barker : La maladie de Huntington est une pathogénie humaine, mais comparer les modèles

animaux aux humains peut nous aider à mieux comprendre la MH.

**Bernhard Landwehrmeyer** de nouveau, fait le point sur l'étude ENROLL-HD ( <http://enroll-hd.org>).

Landwehrmeyer : ENROLL-HD a été développé parce que 'nous avons besoin de rapidité'.

BL : ENROLL-HD est une étude d'ampleur mondiale avec de grandes ambitions, qui a pour but d'étudier 25 000 personnes !

BL : Pourquoi certaines personnes déclarent leurs symptômes de la MH tôt alors que pour d'autres ils commencent tard ? Quels facteurs peuvent expliquer cela ?

BL : Une étude de plus de 4 000 volontaires effectuée sur plusieurs années suggère l'existence d'un nouveau gène qui pourrait modifier l'âge du début des symptômes.

BL : Ces résultats expliquent pourquoi nous avons besoin d'un énorme nombre de volontaires pour les études d'observation de la MH comme ENROLL-HD.

BL : ENROLL-HD a 102 sites actifs dans le monde, avec plus de 3 000 participants.

BL : Pas besoin d'effectuer un test de la MH pour participer à l'étude ENROLL-HD, tout le monde peut participer.

BL : Nous espérons que le grand group de patients de l'étude ENROLL-HD pourra rapidement aider à remplir les études de traitements avec les bons participants.

L'excitation pour la prochaine session sur les "modificateurs" de la MH monte : la collaboration internationale sur les Modificateurs Génétiques a fait une grande découverte.

Le premier interlocuteur, **Jan Frich** qui vient d'Oslo, parle des modificateurs environnementaux de la MH.

Frich : Un modificateur environnemental est tout ce qu'une personne peut faire, rencontrer, et qui altère la façon dont la MH l'affecte.

Faire de l'exercice, fumer, le régime alimentaire, la pollution et le métier sont des exemples de 'modificateurs environnementaux' potentiels.

Frich a réalisé une étude d'un an qui consistait à faire faire, de manière intense, des activités quotidiennes afin d'améliorer des symptômes de la MH.

Ce qu'il faut retenir : L'activité physique aide de nombreux aspects de la maladie de Huntington.

**Jong-Min Lee**, de l'hôpital général du Massachusetts, parle au nom du groupe international. Il présente les travaux qui ont été réalisés sur les modificateurs génétiques.

Les différences génétiques entre les gens peuvent affecter le moment où les symptômes vont commencer. On appelle cela les 'modificateurs génétiques'.

Le plus gros 'modificateur génétique' est le nombre de CAG du gène de la MH lui-même. Mais des différences dans d'autres gènes pourraient aussi affecter la MH.

Si l'on arrive à trouver quels sont ces gènes, ils pourraient nous indiquer où cibler nos efforts de développement d'un traitement.

«Tabrizi : Le but est d'intervenir assez tôt pour empêcher complètement la maladie. J'espère achever ceci au cours de ma carrière professionnelle. »

Les progrès en technologie génétique nous permettent de chercher des différences entre des milliers de personnes afin de voir ce qui influence la vitesse de la MH.

C'est grâce à des efforts comme les études EHDN Registry que nous avons assez d'échantillons et de données pour faire ces importantes études de grande ampleur.

Une si grande étude se fait grâce à de nombreuses années de travail intense : cette étude a commencé en 2008 et examinait 8 millions de différences génétiques !

Il est intéressant de noter que les chercheurs ont trouvé des modificateurs qui sont associés au commencement de la maladie plus ou moins tôt.

Quand vous testez 8 millions de variations génétiques chez plus de 4000 personnes, les maths deviennent tout de suite plus compliquées !!

Toutes les informations générées seront disponibles gratuitement pour les chercheurs du monde entier.

**Leslie Jones** de l'université de Cardiff présente des données intéressantes sur les modificateurs génétiques.

Jones parle des efforts faits afin de comprendre comment les changements de tracés génétiques modifient en fait, la façon dont les gènes fonctionnent.

Les nouveaux résultats génétiques suggèrent que quelque chose ne marche pas correctement lors de la relecture de l'ADN que font les cellules afin de rester en forme.

C'est une bonne nouvelle puisque des travaux précédemment réalisés chez les souris suggèrent que ce processus de relecture de l'ADN est important dans le cadre de la MH.

Ed : La session scientifique suivante est sur la ' kynurénine mono-oxygénase' (KMO).

Ed : La KMO est un machine moléculaire qui détermine l'équilibre entre les molécules chimiques nuisibles et utiles dans le cerveau.

Ed : Il a été montré que la KMO est impliquée dans la maladie de Huntington chez les levures, les mouches et les souris.

Ed : Bloquer l'activité de la KMO devrait protéger les cerveaux atteints par la MH de certains dommages.

Ed : Vous pouvez en apprendre plus sur la KMO et de précédents succès avec un traitement inhibiteur de la KMO ici : <http://fr.hdbuzz.net/032>

Ed : **Laci Mrzljak** de la fondation CHDI présente les derniers efforts de développement de leur traitement inhibiteur de la KMO, appelé CHDI246.

Mrzljak : Traiter des souris avec CHDI246 renforce les connexions entre les cellules du cerveau et les aide à fonctionner correctement.

Mrzljak : Le traitement par CHDI246 améliore aussi l'activation cérébrale lorsque l'on fait un scan IRM de souris atteintes de la MH.

**Letitia Toledo-Sherman**, 'créatrice de médicaments' à CHDI, continue l'histoire de la KMO.

LTS : CHDI a développé de nouvelles méthodes de mesure de molécules chimiques liées à la KMO dans le fluide céphalo-rachidien des patients.

Ed : La chef du service médical à CHDI, **Christina Sampaio** parle maintenant des étapes à réaliser pour amener CHDI246 jusqu'aux essais cliniques.

Sampaio : Pour amener CHDI246 en essais cliniques, nous avons besoin de biomarqueurs, c'est-à-dire de façons de voir si le traitement fonctionne.

Sampaio : CHDI est en train de mettre en place un grand projet de collecte de fluide céphalo-rachidien, dans le but d'effectuer des mesures sur l'équilibre entre molécules chimiques nocives et celles qui sont utiles...

Sampaio : ...Ce projet sera mené par un jeune et courageux chercheur nommé Ed Wild.

Sampaio : CHDI a des projets détaillés pour mener CHDI aux essais cliniques et montrer s'il marche.

**Alexandra Durr** de Paris : Entre 1992 et 2013, 1 705 tests prédictifs de la MH ont été réalisés à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Durr : Seuls 5 à 25% des personnes à risque font le test.

Durr : Parmi les personnes qui font le test, 63% vont jusqu'au bout du processus et reçoivent leur résultat.

Durr : Depuis 2000, il n'y a pas d'augmentation notable de demande de test dans cet hôpital, malgré le fait que plus d'information soit disponible.

Durr : En moyenne, l'âge à laquelle le test est demandé est d'environ 35 ans, et très rarement par de très jeunes patients.

Durr : Environ 70 à 80% des patients qui obtiennent leur résultat de test disent qu'ils font plus attention à l'apparition de possibles symptômes de la MH.

Durr : Nous devrions essayer de faire des essais cliniques sur des patients pré-symptomatiques qui viseraient à empêcher l'apparition de symptômes.

**Elizabeth McCusker** se demande si des critères de diagnostics de la maladie devraient être modifiés.

McCusker : Il n'y a pas de moyen formel qui permet de déterminer le début de la MH, mais plutôt des pratiques cliniques qui se sont développées au cours des années.

McCusker : Le diagnostic de la maladie de Huntington est fait dans un environnement complexe, avec des possibles conséquences sur la famille, sociales ou autres.

McCusker : Du point de vue de la recherche, le diagnostic formel de la maladie pourrait bien arriver trop tard.

McCusker : Le diagnostic de la maladie aide-t-il les patients ? Il y a au moins quelques avantages dont les patients peuvent bénéficier lorsqu'ils ont un diagnostic clair.



*Jong-Min Lee présente d'excitantes nouvelles sur les différences génétiques liées à un début plus ou moins tardif de la MH. Celles-ci pourraient nous aider à cibler nos efforts sur le développement de médicaments.*

McCusker : Tous les porteurs de la mutation qui ont été étudiés avant que les symptômes apparaissent, font partie des 5 à 20% des patients se faisant tester.

McCusker : Les problèmes qui se posent lors d'un diagnostic de la MH sont complexes et quelque peu unique à chaque situation.

**David Craufurd** s'adresse à l'assemblée sur la question de si les patients atteints par la MH, ou bien les porteurs pré-symptomatiques devraient effectuer des bilans de santé.

Craufurd : Les symptômes comportementaux sont souvent plus bouleversants que les symptômes moteurs et cognitifs pour les familles.

Craufurd : Les traitements symptomatiques pour la MH se sont dramatiquement améliorés lors des

dernières dizaines d'années.

Craufurd : Les symptômes de la MH sont une 'cible en mouvement' parce que, chez un individu donné, les symptômes changent à mesure que la maladie progresse.

Craufurd : Traiter la maladie de Huntington peut être difficile, en partie parce que les patients peuvent ne pas être conscients de leurs propres symptômes ou bien être apathiques.

Craufurd : Nous devrions avoir un programme pour les patients atteints de la MH qui aiderait à s'assurer qu'ils reçoivent les traitements nécessaires à leurs symptômes.

Craufurd : Les porteurs de la mutation devraient-ils voir des professionnels médicaux régulièrement ?

Craufurd : Certains symptômes, comme l'irritabilité et la dépression, ont l'air d'apparaître longtemps avant le diagnostic formel de la MH.

Craufurd : Ils pourraient trouver des inconvénients, aussi bien que des avantages, à être suivi régulièrement par des cliniques MH.

Craufurd : Certaines personnes font dace à la maladie par le déni, ils évitent d'y penser, et ces personnes-là pourraient avoir des difficultés à se trouver en clinique spécialisée.

Ceci dit, Craufurd pense que c'est bénéfique pour les porteurs de la mutation, aussi bien que pour les patients atteints de la MH, d'être suivis en clinique.

La dernière session de la journée se concentre sur le développement de 'biomarqueurs' pour la recherche sur la MH.

Les biomarqueurs sont des caractéristiques qui peuvent être quantifiés chez les gens, comme par exemple par imagerie du cerveau ou des marqueurs sanguins.

Nous aimerions avoir des choses facilement mesurables chez les gens, qui nous permettraient de suivre la progression de la maladie avec plus de précision.

Après des années de travail, des études comme TRACK et PREDICT ont fourni un grand nombre de potentiels biomarqueurs de la MH.

**Blair Leavitt** discute de la façon dont TRACK et PREDICT nous donnent déjà des infos sur le développement d'essais de nouveaux traitement.

Leavitt : Si nous suivons des patients atteints de la MH pendant au moins 2 ans, il y a des changements clairs qui peuvent nous informer sur les essais cliniques.

Leavitt s'intéresse à une technique appelée spectroscopie par résonance magnétique, qui mesure les niveaux de molécules spécifiques dans le cerveau.

L'équipe de Leavitt développe ces techniques dans le but d'observer ces molécules dans les cerveaux de patients de la MH.

Des molécules cérébrales spécifiques voient leur niveau augmenter au fil du temps, alors que d'autres, au contraire, diminuent.

Certains de ces changements sont même observés dans les cerveaux de porteurs de la mutation qui n'ont pas encore déclaré les symptômes.

L'équipe de Leavitt a aussi observé les taux de certaines molécules du sang, et qui indiquent une inflammation dans la MH.

Leavitt : Les biomarqueurs proposés devraient être mesurés par plus d'un labo, afin de s'assurer que les mesures sont reproductibles avant d'être utilisées en essai clinique.

Pour finir, **Beth Borowsky**, de la fondation CHDI, revient sur les défis posés par l'usage des biomarqueurs en essai clinique.

BB : Le but des biomarqueurs, c'est que nous fournir des informations utiles en cliniques, que ce soit à propos de la maladie, ou alors à propos des effets d'un traitement.

BB : Certains biomarqueurs montrent comment la maladie progresse au cours du temps.

BB : D'autres vous permettent de mesurer l'effet d'un traitement, comme par exemple, est-ce que le traitement agit à l'endroit voulu ?

BB : Le développement de traitement est un processus très long et coûteux, même après que le travail de base en labo ait été réalisé.

BB : Chaque essai peut se terminer de 3 manières différentes : positivement, négativement ou bien de façon peu concluante. Comment pouvons-nous éviter ce dernier cas ?

BB : Grâce à des années d'étude des patients de la MH, nous avons dorénavant un nombre impressionnant d'outils à notre disposition. Lesquels sont les plus utiles ?

BB : Dans le cas d'autres maladies, des choses que l'on croyait être des biomarqueurs se sont révélés ne pas fonctionner en essai clinique. Nous devons être prudents.

BB : Parmi les biomarqueurs proposés pour la MH, nous ne saurons pas lesquels nous informent bien de la progression de la maladie avant d'avoir fait plus d'essais cliniques.

BB : La validation de biomarqueurs est un peu un problème de l'oeuf et de la poule : nous ne pouvons pas prouver qu'ils marchent avant d'avoir des traitements qui fonctionnent !

BB : Des essais en cours, ou qui auront bientôt lieu, devraient inclure le tests de biomarqueurs dans leurs projets.

BB : Les essais de silençage génique, qui reposent sur une distribution invasive, ont besoin de bons marqueurs pour prouver que les traitements sont bien arrivés à destination.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt [Pour plus d'informations sur notre politique](#)*



## GLOSSAIRE

**Résonance magnétique** Une technique utilisant des champs magnétiques puissants pour produire des images détaillées du cerveau des êtres humains et des animaux

**silencage génique** Une approche pour traiter la MH, utilisant des molécules ciblant les cellules pour leur intimer de ne pas produire la protéine huntingtine nuisible

**Essai clinique** Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

**inflammation** L'activation du système immunitaire, supposée être impliquée dans le processus de la MH

**Kynurénine** Une substance chimique similaire à l'acide kynurénique (KYNA)

**KMO** Kynurénine mono-oxygénase, une enzyme qui contrôle l'équilibre entre les substances chimiques nocives et les substances protectrices qui entraînent la destruction des protéines.

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](#)

Cré le 21 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/174>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.