

Gènes et maladies

Maladie de Huntington : le nombre de triplets détermine (vraiment) l'âge de début

La maladie de Huntington est liée à la présence, dans la région codante en 5' d'un gène appelé IT15 situé sur le bras court du chromosome 4, d'une répétition anormale de triplets CAG codant pour une chaîne polyglutaminique (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 488) [1]. Une relation inverse entre le nombre de triplets et l'âge de début avait été indiquée par de nombreuses études. Ce résultat était toutefois resté peu probant en raison de l'inclusion, dans ces cohortes, de patients atteints de formes dites « juvéniles » (qui débute avant 20 ans) chez lesquels ce nombre est extrêmement élevé par rapport à celui enregistré dans les formes de l'adulte qui sont, de très loin, les plus nombreuses. La répétition de triplets CAG normale pouvant atteindre 30, la plupart des formes adultes sont, en effet, comprises entre 40 et 50 alors que les formes juvéniles peuvent présenter 100 triplets répétés et plus. Ce biais était d'autant plus gênant que le regroupement des âges de début d'une cohorte de patients sur un même graphe faisait apparaître, entre 40 et 50 triplets, un nuage de points plutôt qu'un alignement [2, 3].

Michael Hayden et ses collaborateurs (*University of British Columbia*, Vancouver, Canada) apportent aujourd'hui une confirmation éclatante de cette hypothèse grâce à une analyse statistique très pointue portant sur une très large cohorte de familles ($n = 473$) dans lesquelles ils ont pu valablement inclure 728 patients et 321 individus à risque portant une répétition de triplets CAG supérieure à 28 [4]. Ce nombre très élevé d'individus a permis d'étudier sur une population statistiquement significa-

tive la relation existant entre un nombre donné de triplets et une répartition des âges de début clinique. Les résultats (résumés sous forme de graphe dans la *figure 1*) sont, de cette façon, extrêmement clairs. Pour chaque nombre de triplets, en effet, la probabilité cumulative d'apparition des signes cliniques suit une progression caractérisée, spécifiquement, par une médiane (définie comme l'âge auquel 50 % des porteurs sont atteints) et une limite supérieure (âge auquel 100 % des porteurs sont atteints). Ces deux paramètres diminuent de façon linéaire en fonction inverse du

nombre de triplets. Un individu porteur de 50 triplets sera ainsi systématiquement atteint cliniquement à 35 ans, alors que 50 % seulement des porteurs de 46 triplets le seront et 2 % des porteurs de 40 triplets.

Les résultats de ce travail – qui restreignent aussi la « zone d'ombre » qui jusque-là s'étendait entre 30 et 40 triplets, puisque aucun des 86 individus étudiés porteurs de moins de 36 triplets (membres de familles à risque) ne présentaient de signes cliniques – sont d'une importance considérable pour le conseil génétique et les essais thérapeutiques. Ils donnent en effet un cadre solide, même s'il est statis-

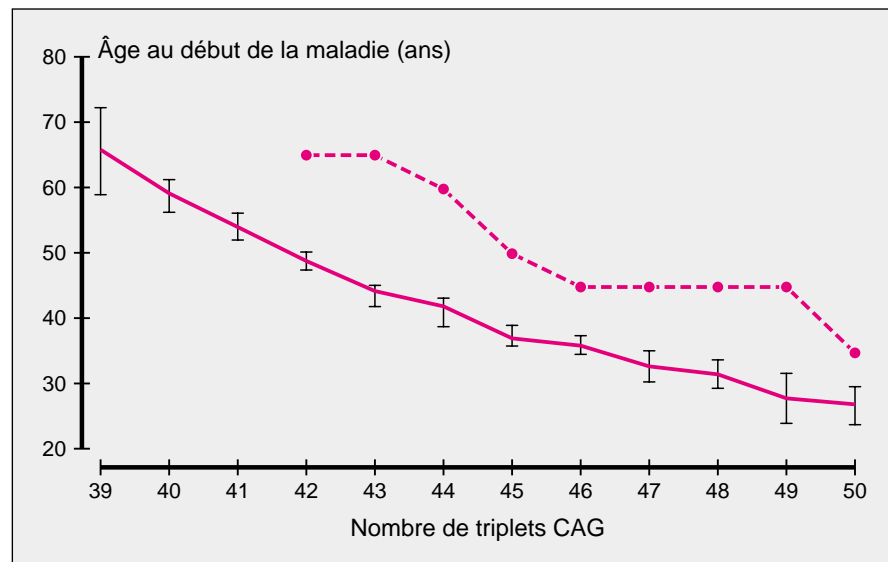


Figure 1. **Âge de présentation des premiers signes cliniques de maladie de Huntington (en ordonnée) en fonction du nombre de triplets CAG dans le gène IT15 (en abscisse).** La courbe pleine indique l'âge auquel 50 % des patients porteurs d'un nombre de triplets donné étaient cliniquement atteints (les barres d'erreur indiquent l'espace de confiance à 95 %). La courbe en pointillés indique l'âge auquel 100 % des porteurs étaient atteints. (D'après les résultats de [4].)

tique, aux réponses que les médecins des centres de test génétique pré-symptomatique sont amenés à donner aux patients testés positivement que tarade la méconnaissance des échéances. Ils permettent également de définir d'une façon beaucoup plus précise les cohortes de patients cliniquement atteints impliqués dans les essais thérapeutiques – qui se développent aujourd'hui – et celles,

que l'on espère pouvoir inclure bientôt, de patients pré-symptomatiques pour lesquels une action préventive serait entreprise.

M.P.

1. Huntington Disease Collaborative Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993 ; 72 : 971-83.

2. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, Starr E, et al. The relationship between trinucleotide repeat (CAG) length and clinical features of Huntington disease. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 398-403.

3. Mandel J. Maladies monogéniques et dysfonctions du système nerveux : progrès et perspectives. *Med Sci* 1996 ; 12 (suppl n° 10) : 100-8.

4. Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 1202-10.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Ataxie de Friedreich : une accumulation de fer dans la mitochondrie ?** La mise en évidence d'une amplification de triplets GAA au sein du gène *X25* (chromosome 9) de la frataxine [1] a profondément modifié notre approche de l'ataxie de Friedreich (FA). La forme classique de cette affection autosomique récessive touchant une personne sur 50 000, associe une ataxie, une dysarthrie, des réflexes ostéotendineux absents, une atteinte de la sensibilité profonde avec, au cours de l'évolution, l'apparition fréquente d'une cardiomyopathie, d'un diabète, d'une scoliose, d'une atrophie optique, d'une atteinte auditive. Un colloque récent organisé à Montréal par Massimo Pandolfo (29 mai-1^{er} juin 1997) a permis de faire un premier bilan de notre nouvelle compréhension de la maladie et d'envisager, déjà, son possible traitement. Un siècle de neurologie a permis de distinguer de multiples formes cliniques, et en particulier deux variantes, à la forme classique : la maladie avec conservation des réflexes tendineux (FARR pour *FA with retained reflexes*) et la forme de début tardif (LOFA pour *late-onset FA*). En fait, aucune différence génétique ne permet d'expliquer ces différences cliniques. La majo-

rité des individus normaux présente moins de 12 répétitions GAA, 17 % de la population normale en possède de 12 à 34, une infime minorité peut avoir jusqu'à 100 répétitions, sans symptôme, tandis que les malades ayant de 100 à 1 700 répétitions inactivent l'expression du gène *frataxine*. Parmi les malades, 5 % n'ont qu'un gène atteint par l'expansion. Quelques mutations ponctuelles sont rapportées sur le second allèle, mais de nombreux cas restent inexplicables. Enfin, si l'ampleur de la répétition semble diriger l'âge de début, comme pour les répétitions de CAG dans les ataxies dominantes (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1463*), il n'existe pas de tendance à l'expansion. Les faits les plus nouveaux concernent la protéine frataxine elle-même. Elle est synthétisée dans tous les tissus, avec une abondance supérieure dans la moelle épinière et le cœur. On note une bonne corrélation entre la diminution des concentrations de frataxine et la taille de l'expansion, au moins pour les courtes expansions. Il existe, par ailleurs, chez la levure une protéine, *YFH1*, homologue de la frataxine. Cette protéine est localisée dans la mitochondrie où elle participe à la modulation du transport du fer. L'inactivation du gène *YFH1* induit

une accumulation de fer et la mort des levures par augmentation de la production de radicaux libres toxiques [2]. Or, une accumulation de fer dans les cellules cardiaques des patients atteints d'ataxie de Friedreich a été rapportée depuis longtemps. Il existe, en outre, une autre ataxie héréditaire récessive, cliniquement voisine de l'ataxie de Friedreich, liée à un déficit en vitamine E (AVED pour *ataxia with vitamin E deficit*). Cette carence est liée à une mutation du gène de la protéine de transfert de l'alpha-tocophérol, situé sur le chromosome 8 (*m/s n° 3, vol. 11, p. 472*). Encore un long chemin reste, bien sûr, à parcourir entre cette observation et le traitement de l'ataxie de Friedreich, par exemple par des chélateurs du fer associés à un anti-oxydant comme la vitamine E. Un réseau international s'est immédiatement mis en place pour analyser les stratégies possibles et les modèles animaux disponibles pour les essais, avant d'envisager leur extension à l'homme.

[1. Koenig M, et al. *Med Sci* 1996 ; 12 : 431-5.]

[2. Babcock M, et al. *Science* 1997 ; 276 : 1709-12.]