

Répétitions trinuécléotidiques CAG dans les cas de chorée de Huntington : une vaste enquête mondiale

La chorée de Huntington est une maladie neuro-dégénérative transmise de façon dominante autosomique, caractérisée par des troubles moteurs et cognitifs ainsi que par des perturbations d'ordre psychiatrique. Elle affecte à peu près un individu sur 10 000 en Europe, et les symptômes caractéristiques de la maladie apparaissent généralement au cours de la quatrième décennie de la vie [1]. Le gène responsable de la maladie, localisé par analyse de liaison sur la bande chromosomique 4p16.3 il y a une dizaine d'années, a été l'an dernier cloné et séquencé (*m/s n°4, vol. 9, p. 488*) : il code pour deux transcrits de 10,4 et 13,5 kb, présents de façon abondante et relativement uniforme au niveau de diverses régions du système nerveux central (mais aussi dans d'autres tissus) ; une répétition trinuécléotidique (CAG)_n, dont le nombre est augmenté dans les chromosomes choréiques, y est présente et responsable - à partir d'un certain nombre de répétitions - de l'apparition de la maladie (*m/s n°4, vol. 10, p. 472*).

Une étude de grande ampleur [2],

sous la direction de M. Hayden (de Vancouver), vient de préciser les limites des nombres de répétitions CAG entre chromosomes choréiques et normaux (*figure 1*). Pour ce faire, le nombre de triplets (CAG)_n a été dénombré par PCR de façon très précise, en excluant de l'analyse ceux d'une autre séquence répétée CCG voisine (précédemment incluse dans l'amplifiat lors de la détermination de sa taille, et polymorphe dans la population générale avec une variation de 7 à 12 triplets). L'étude a porté sur 995 patients, provenant de 565 familles choréiques indépendantes, originaires de 43 pays, ou groupes ethniques, distincts. L'expansion des répétitions CAG dans les chromosomes choréiques est comprise entre 36 et 121 triplets (avec une valeur médiane de 44) ; chez un patient, probablement homozygote, ont été trouvées 37 et 43 répétitions (CAG)_n sur chacun de ses chromosomes 4. Plusieurs études ont montré une forte corrélation inverse entre le nombre de triplets CAG et l'âge d'apparition des premiers symptômes de la ma-

ladie, les valeurs élevées de répétition (>50) correspondant aux formes juvéniles et infantiles de la maladie [3]. Cette répartition des expansions (CAG)_n pour les chromosomes comportant la mutation a été comparée à celle de chromosomes normaux, provenant, d'une part d'individus témoins (600 chromosomes) et, d'autre part, des 995 chromosomes normaux chez les malades : 99 % des chromosomes normaux présentent des valeurs comprises entre 10 et 29 triplets CAG ; les classes les plus abondamment représentées sont celles à 17 et 19 répétitions.

Des valeurs entre 30 et 35 répétitions (CAG)_n ont été trouvées dans cette étude dans 12 des 1 595 chromosomes normaux (soit 0,75 %). De tels allèles, qualifiés d'« intermédiaires » par analogie à ce qui avait déjà été décrit dans le cas d'autres maladies causées par des expansions de triplets, sont d'une grande importance potentielle car ils ont également été mis en évidence chez l'un des parents des rares malades ayant une chorée de Huntington sporadique due à une néomuta-

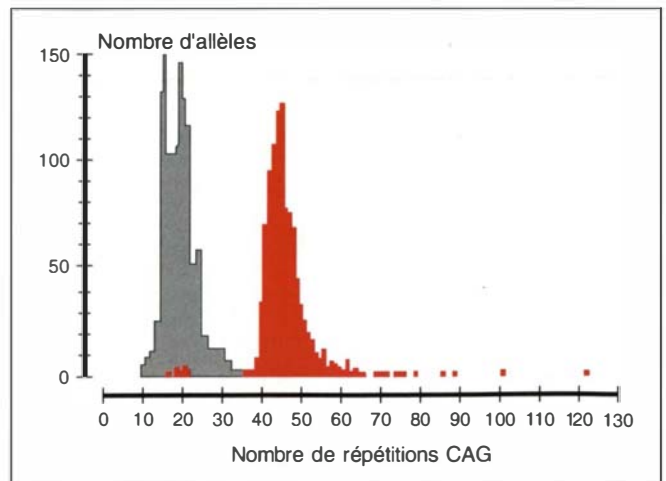


Figure 1. **Distribution du nombre de répétitions CAG des chromosomes normaux (gris) et choréiques (rouges).** La valeur de 36 (donc marge très étroite) représente, dans cette étude, la limite séparant les deux types de distributions.

tion. Une valeur de 39 triplets CAG a été trouvée lors de l'étude dans l'un des chromosomes 4 d'un individu considéré comme non atteint jusqu'au moment où l'analyse a été réalisée.

L'étude a aussi porté sur la détermination du nombre des triplets CAG chez des patients présentant des maladies neuropsychiatriques autres que la chorée de Huntington : 113 patients au total, atteints de maladie d'Alzheimer, de schizophrénie, de dépression majeure, de forme sénile de chorée ou de chorée héréditaire bénigne, etc. Dans tous les cas les nombres de triplets CAG sont clairement normaux.

Un dernier point important concerne les cas de chorée de Huntington initialement diagnostiqués comme tels, mais montrant des nombres de répétitions (CAG)_n situés dans les valeurs normales [4] ; il ne s'agit pas d'une situation rarissime, puisqu'elle concerne 30 malades sur les 1022 étudiés (soit 2,9% de l'ensemble). L'examen approfondi de ces trente malades a montré qu'il s'agissait d'erreurs de diagnostic ou d'étiquetage pour dix-huit d'entre eux ; pour les douze autres, il peut s'agir de phénocopies (dans quatre de ces cas la région 4p16.3 a été exclue par analyse de liaison). Pour les huit cas restants, l'hypothèse d'une mutation du gène autre que celle de l'expansion CAG n'a pu être éliminée. Sept de ces malades présentent toutefois des particularités atypiques pour la chorée de Huntington.

G. L.

1. Chesselet M. La chorée de Huntington. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 492-9.
2. Kremer H, Goldberg Y, Andrews S, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1401-6.
3. Telenius H, Kremer H, Theilmann J, et al. Molecular analysis of juvenile Huntington disease. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1535-40.
4. Andrew S, Goldberg Y, Kremer H et al. Huntington disease without CAG expansion. *Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 852-63.

m/s n° 11, vol. 10, novembre 94

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La disomie uniparentale du chromosome 7 provoque un retard de croissance.

Les disomies uniparentales (quand deux chromosomes homologues dérivent d'un même parent) commencent à être bien connues des lecteurs de *m/s* (n° 10, vol. 10, p. 1006). On les détecte cependant rarement en l'absence de manifestations pathologiques précises (par exemple dans le syndrome de Prader-Willi). C'est pourquoi il est assez remarquable que l'on ait identifié à ce jour quatre cas de disomie uniparentale du chromosome 7. Les deux premiers ont été trouvés chez deux sujets atteints de mucoviscidose, qui avaient hérité de deux copies du même 7 maternel, porteur de la tare, sans contribution paternelle ; le troisième était, pour la même raison, homozygote pour une mutation du gène *COL1A2* (*m/s* n° 3, vol. 9, p. 333). Tous trois présentaient à la fois une petite taille et une disomie maternelle. La question se posait donc de savoir si l'absence de contribution paternelle était ou non responsable de ce retard de croissance. La question paraît pouvoir être tranchée grâce à une quatrième observation, faite par un groupe de San Francisco, CA, USA. Il s'agissait d'une petite fille, qui, à 27 mois, mesurait 76 cm, sans retard intellectuel. A l'examen cytogénétique, les chromosomes 7 normaux étaient remplacés par ce qui semble être des isochromosomes 7p et 7q (jonction des bras courts, d'une part, des bras longs d'autre part). L'analyse par polymorphisme des microsatellites démontra une homozygosité complète de tous les loci du chromosome 7 ; le bras court (7p) dérivait uniquement du génome paternel, le bras long (7q) du génome maternel. Il paraît certain que cette enfant ne pourra être fertile, puisqu'elle transmettra uniquement des bras courts ou des bras longs du 7. En conclusion, quatre observations concordantes tendent à établir que l'absence des gènes paternels portés par le bras long du chromosome 7 a pour

conséquence un retard général de croissance.

[Eggerding FA, et al. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 253-65.]

■■■ Expansion oligoclonale de lymphocytes T CD8 lors de la primo-infection par le VIH.

Parce qu'ils tuent les cellules infectées, les lymphocytes T cytotoxiques représentent l'arme principale de lutte contre la majorité des virus. La primo-infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH-1) s'accompagne très souvent de symptômes liés à l'ampleur de la virémie. Cette multiplication virale intense est rapidement mais incomplètement contrôlée. Récemment, six patients souffrant d'une primo-infection par le VIH-1 ont été suivis jusqu'à ce qu'une réduction de la virémie apparaisse. Parallèlement à cette réduction, une expansion oligoclonale de lymphocytes T CD8 (définie par la nature des segments V β du récepteur de l'antigène) est observée. Ces lymphocytes semblent, pour certains au moins, exercer une activité cytotoxique spécifique du VIH-1. Les conséquences de ce type de réponse sont inconnues mais deux hypothèses peuvent d'ores et déjà être retenues. Le répertoire limité de la lutte précoce antivirale pourrait permettre au virus d'échapper plus aisément à la surveillance immunologique. Alternativement, l'expansion subite et mal contrôlée de familles entières de lymphocytes pourrait provoquer l'élimination, par épuisement du système immunitaire, de certaines spécificités antivirales. La reproduction *in vitro* des premières étapes de la primo-infection par le VIH-1 ou par d'autres virus apporterait, sans aucun doute, des éléments importants pour la compréhension de ce phénomène.

[Pantaleo G, et al. *Nature* 1994 ; 370 : 463-7.]