

La neurotoxicité du 3-nitropropionate chez le primate confirme l'hypothèse d'un mécanisme excitotoxique « indirect » dans l'étiologie de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative se déclarant chez des individus jeunes (30-40 ans). Ses signes principaux sont des atteintes cognitives de type frontal et des mouvements anormaux (mouvements choréiques, dyskinésies, et dystonies). D'un point de vue anatomopathologique, la maladie se caractérise par une atrophie sévère du striatum (noyau caudé et putamen) chez les patients qui sont symptomatiques depuis plusieurs années. Le mécanisme pathologique de cette maladie est encore inconnu [1].

L'anomalie génétique responsable de cette affection héréditaire dominante a été identifiée en 1993 (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 488) [2]. Il s'agit d'une répétition anormale d'un triplet de base CAG (codant pour une glutamine) au début d'un gène appelé *IT15*. La structure et la fonction de la protéine codée par ce gène, la « huntingtine », sont inconnues. La protéine est normalement présente dans la MH mais son nombre anormal de résidus glutamine lui conférerait une fonction délétère (gain de fonction). Quel scénario pourrait expliquer que cette nouvelle fonction aboutisse préférentiellement à la mort des neurones du striatum? Les études génétiques n'ont pas encore apporté de réponse. La neurologie expérimentale, de son côté, a contribué à l'élaboration d'une hypothèse de travail à la fin des années 1970, l'hypothèse « excitotoxique », proposant que la dégénérescence striatale observée dans la

MH résulterait de l'activation excessive des récepteurs du glutamate, en particulier des récepteurs de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). En effet, il avait été observé que l'injection intrastriatale d'un agoniste de ces récepteurs, le quinolinat, repro-

duisait (en partie) la neuropathologie de la MH (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 400) [3]. Récemment, l'hypothèse « excitotoxique » a été affinée en proposant qu'une atteinte énergétique primaire conduirait progressivement à l'activation indirecte des récepteurs

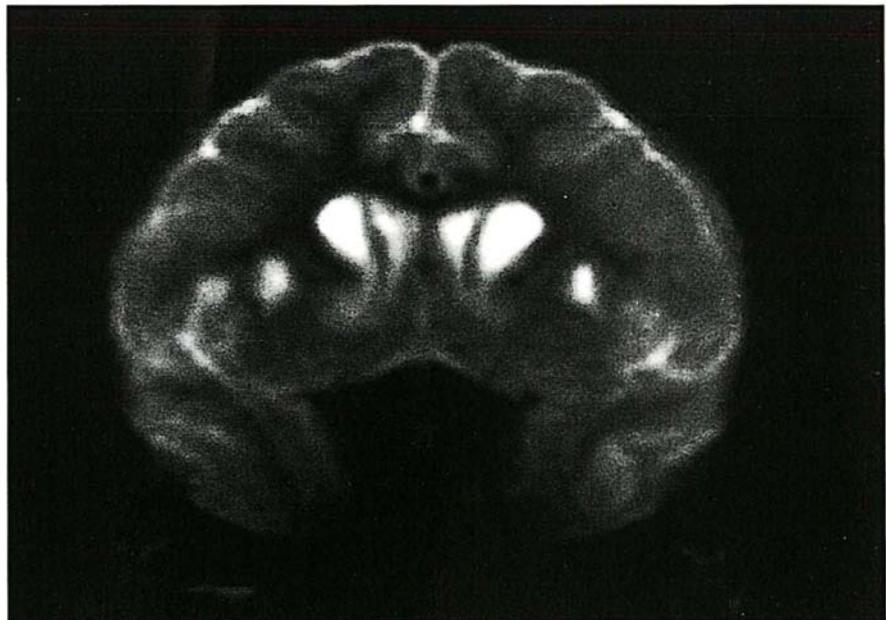


Figure 1. Lésions sélectives du noyau caudé et du putamen chez un primate infra-humain (*Papio anubis*) après traitement chronique par le 3-nitropropionate. Cette image représente une coupe frontale obtenue par résonance magnétique nucléaire. L'animal présentait des mouvements anormaux spontanés (dystonie, dyskinésie).

glutamatergiques de type NMDA [4]. Cette hypothèse (dite « d'excitotoxicité indirecte ») procède de plusieurs observations: *in vitro*, une atteinte énergétique partielle conduit à une diminution significative du potentiel de membrane, ce qui produit une libération du blocage des récepteurs NMDA par le magnésium, blocage dépendant du potentiel; le résultat est la mort neuronale excitotoxique, même en présence de concentrations physiologiques de glutamate. Par ailleurs, plusieurs études biochimiques réalisées *post-mortem* ou *in vivo* ont mis en évidence une atteinte précoce du métabolisme énergétique dans la MH. Les plus convaincantes de ces études ont été réalisées par Bruce Jenkins au Massachusetts General Hospital (Boston, MA, USA). La mesure des concentrations de lactate *in vivo* par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) a permis de détecter une nette altération du métabolisme oxydatif dans le cortex cérébral et le striatum de patients possédant le gène de la MH [5, 6]. Parallèlement à ces études cliniques, l'hypothèse d'excitotoxicité indirecte a été étudiée chez l'animal en observant les effets comportementaux et histologiques d'un déficit général du métabolisme oxydatif induit expérimentalement par l'administration sous-cutanée d'une toxine mitochondriale, le 3-nitropropionate (3-NP - inhibiteur irréversible de la succinate déshydrogénase). Le groupe de Beal (Boston, MA, USA) a montré que cette toxine, délivrée à faible dose chez le rat durant plusieurs semaines, produisait indirectement des lésions excitotoxiques du striatum [7, 8]. Cependant, chez le rongeur, ce nouveau modèle de MH présente certaines limites anatomiques et comportementales. Une étude chez le primate était donc nécessaire pour explorer plus avant l'hypothèse d'excitotoxicité indirecte [9]. Les travaux des chercheurs de l'URA CEA-CNRS 1285 (Orsay, France) montrent qu'une atteinte chronique du métabolisme oxydatif induite par administration de faibles doses de 3-NP permet de reproduire chez le primate infra-humain (*Macaca nemestrina* et babouins *Papio anubis*) non seulement les lésions anatomo-pathologiques caracté-

ristiques de la MH mais également sa symptomatologie [10]. Après quatre à six semaines d'intoxication, aucune lésion majeure du striatum n'est décelable en imagerie par RMN et aucun mouvement anormal spontané n'est visible. Cependant, l'administration d'un agent dopaminergique (apomorphine) provoque chez ces animaux des mouvements anormaux (dystonie, dyskinesie oro-faciale et dyskinesie des membres, et des mouvements explosifs choréiques). L'analyse informatisée d'enregistrements vidéo de leur activité locomotrice après administration d'apomorphine a confirmé que ces animaux étaient hyperactifs. Un phénomène similaire avait été observé après un traitement par la L-DOPA (précurseur de la dopamine) chez les patients génétiquement prédisposés à développer la MH mais non symptomatiques. Ce type d'intoxication par le 3-NP permet donc d'obtenir chez le primate un modèle « pré-symptomatique » de la MH. Des travaux plus récents montrent qu'à ce stade, les performances cognitives de ces animaux sont significativement altérées (Palfi *et al.*, soumis). L'étude publiée récemment montre que lorsque le traitement par le 3-NP est prolongé pendant plusieurs mois, des mouvements anormaux spontanés (sans apomorphine) apparaissent. Des dystonies et des dyskinesies spontanées des membres inférieurs sont nettement visibles, signe qu'aucun modèle de lésion aiguë du striatum n'avait pu reproduire jusqu'à présent. L'analyse histologique des cerveaux de ces animaux a été réalisée en collaboration avec le groupe de Ferrante (Boston, MA). Les lésions des animaux traités par le 3-NP affectent préférentiellement la partie dorsale du noyau caudé et du putamen. Dans les zones où une perte neuronale et une gliose sont nettement visibles, les interneurons cholinergiques et les interneurons à somatostatine sont particulièrement préservés ainsi que les afférences dopaminergiques. Un gradient dorso-ventral de perte des neurones épineux de taille moyenne a été mis en évidence par analyse immunohistochimique. Une autre modification histologique remarquable a été observée chez ces animaux : les dendrites des neurones GABAergiques du striatum montrent des anomalies morpho-

logiques. Ces neurones présentent une augmentation de la densité de leurs épines dendritiques, des segments distaux anormalement recourbés et une prolifération des branches dendritiques secondaires, anomalies qui sont typiques de la MH. Une autre des caractéristiques particulièrement intéressantes de la toxicité du 3-NP, démontrée initialement chez le rat [7], a pu être également vérifiée chez le primate, sa dépendance vis-à-vis de l'âge. En effet, plus les animaux sont âgés, plus ils sont vulnérables à cette toxine. Cela est à rapprocher du fait que la MH ne se développe pas dès la naissance mais que sa probabilité d'expression augmente en fonction de l'âge.

Les caractéristiques histologiques des lésions produites par une intoxication chronique par le 3-NP chez le singe sont typiquement celles des lésions striatales observées dans la MH. Les anomalies comportementales (motrices et cognitives) qui leur sont associées sont également très proches de celles observées chez les patients atteints de la MH. Ce nouveau modèle de la MH présente plusieurs avantages par rapport aux modèles de lésions striatales par excitotoxicité directe. Il tient compte de l'ensemble des observations cliniques faites à ce jour concernant l'atteinte précoce du métabolisme énergétique dans la maladie. Il reproduit non seulement la symptomatologie et l'anatomopathologie de la MH, mais aussi le décours progressif de la neurodégénérescence. En outre, il mime l'évolution clinique (pré-symptomatique puis symptomatique) et la dépendance vis-à-vis de l'âge de la maladie. Les études expérimentales concernant la neurotoxicité du 3-NP renforcent donc l'hypothèse qu'une atteinte primaire du métabolisme énergétique pourrait être à l'origine de la dégénérescence et des troubles neurologiques qui caractérisent la MH. Cependant, une question demeure : comment l'anomalie génétique de la huntingtine s'associe-t-elle à une atteinte du métabolisme énergétique ? Bien que cette question soit actuellement sans réponse, il est probable que ce nouveau modèle primate de la MH pourra aider à mieux comprendre les bases neurophysiolo-

giques de la maladie et être utilisé pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

E.B.
S.P.
P.H.

1. Chesselet M. La chorée de Huntington. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 492-9.
2. The Huntington's Disease Collaborative Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. *Cell* 1993 ; 72 : 971-83.
3. Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, Mazurek MF, Swartz KJ, Martin JB. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* 1986 ; 321 : 168-71.
4. Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative diseases? *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 119-30.
5. Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF, Rosen BR. Evidence for impairment of energy metabolism *in vivo* in Huntington's disease using H-1 NMR spectroscopy. *Neurology* 1993 ; 43 : 2689-95.
6. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. *In vivo* neurochemical abnormalities in Huntington's disease: evidence for a metabolic deficit? *Soc Neurosci Abstr* 1994 ; 20 : 1077.
7. Beal MF, Brouillet E, Jenkins B, Ferrante RJ, Kowall NW, Miller JM, Storey E, Srivastava R, Rosen BR, Hyman BT. Neurochemical and histologic characterization of striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 4181-92.
8. Brouillet E, Jenkins B, Hyman BT, Ferrante RJ, Kowall NW, Srivastava R, Roy DS, Rosen B, Beal MF. Age dependent vulnerability of the striatum to the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Neurochem* 1993 ; 60 : 356-9.
9. Hantraye P. Maladie de Huntington et greffes intrastriales de neurones embryonnaires chez le primate infra-humain. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 852-3.
10. Brouillet E, Hantraye P, Ferrante RJ, Dolan R, Leroy-Willig A, Kowall NW, Beal MF. Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 7105-9.

■■■ Et si l'expérience de Jenner pouvait aider à lutter contre le SIDA ? L'humanité vient de se débarrasser d'un de ses grands fléaux, la variole (*m/s n° 2, vol. 10, p. 226*), grâce à la découverte d'un médecin anglais du XVIII^e siècle, Edward Jenner, qui avait observé que les laitiers qui contractaient la vaccine, maladie peu sévère, étaient protégés des ravages de la variole. Le progrès décisif date de 1798, lorsque Jenner montra que l'inoculation à l'homme de la vaccine de la vache le protégeait contre la variole : c'était la première « vaccination ». Un phénomène analogue vient d'être rapporté pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui pourrait être utile aux chercheurs développant un vaccin contre le SIDA [1, 2]. Une équipe américano-sénégalaise, dirigée par Phyllis Kanki et Souleymane Mboup, a réalisé le suivi médical pendant neuf ans de 756 prostituées de Dakar [2]. Cette équipe a, notamment, recherché l'infection par le VIH1, le virus le plus communément responsable du SIDA, ainsi que par le VIH2 qui est proche génétiquement du VIH1 et qui partage avec lui des déterminants antigéniques et un récepteur cellulaire. Alors que l'épidémie du VIH1 est mondiale, le VIH2 est largement confiné à l'Afrique de l'Ouest. Les voies de contamination par les deux virus sont identiques, mais les taux de transmissions sexuelle et périnatale sont significativement plus faibles pour le VIH2 que pour le VIH1. En outre, l'incubation du VIH2 est plus longue que pour le VIH1 (il faut en moyenne vingt-cinq ans au VIH2 pour entraîner un SIDA symptomatique, soit plus du double du temps moyen observé avec le VIH1), la maladie associée au VIH2 est bien moins sévère et la survie plus prolongée que lors de l'infection par le VIH1. Les chercheurs ont montré que sur 618 femmes initialement exemptes d'infection par l'un des deux types de VIH, 61 ont été infectées par le

VIH1. Mais, sur les 187 femmes qui ont été infectées par le VIH2 avant ou pendant l'étude, seules 7 ont ensuite été infectées par le VIH1. On peut donc parler de protection contre le VIH1 par le VIH2 : l'infection par le VIH2 diminuerait de 70 % le risque d'infection par le VIH1. Les auteurs ont montré que cette baisse de l'infection par le VIH1 n'était pas due au fait que les prostituées, se sachant infectées par le VIH2, utilisaient des préservatifs, car le taux de blennorrhagie, une autre maladie sexuellement transmissible, n'a pas diminué chez ces femmes. De là à proposer un vaccin contre le SIDA en utilisant une souche atténuée de VIH, il n'y a qu'un pas que beaucoup se refusent cependant à franchir devant le nombre de questions non résolues. Les rétrovirus peuvent entraîner des cancers quand leur matériel génétique est inséré dans la cellule hôte et leur taux de mutation est tel qu'un virus « inoffensif » pourrait devenir pathogène avec le temps. Rappelons qu'il a été montré récemment par l'équipe de Ruth Ruprecht travaillant sur le macaque (Boston, MA, USA) qu'un vaccin contre le SIDA préparé à partir d'un virus atténué, inoffensif et protecteur chez les animaux adultes, entraînait un SIDA chez les nouveau-nés [3, 4]. Le groupe de Kanki procède actuellement à des études immunitaires pour déterminer précisément quelle réponse immunitaire protège ces femmes du VIH1. Si de telles données devenaient disponibles, de nouvelles voies seraient incontestablement ouvertes pour la vaccination contre le SIDA [1].

- [1. Cohen J. *Science* 1995 ; 268 : 1566.]
- [2. Travers K, *et al. Science* 1995 ; 268 : 1612-5.]
- [3. Baba TW, *et al. Science* 1995 ; 267 : 1820-5.]
- [4. Schlienger K, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 985-93.]