



Du gène à la maladie : la mort neuronale dans la maladie de Huntington

Emmanuel Brouillet
Marc Peschanski
Philippe Hantraye

E. Brouillet, P. Hantraye : URA CEA Cnrs 2210, Service hospitalier Frédéric-Joliot, 4, place du Général-Leclerc, 91401 Orsay Cedex, France. M. Peschanski : Inserm U. 421, Neuroplasticité et thérapeutique, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarail, 94010 Créteil Cedex, France.

► La maladie de Huntington, maladie neurodégénérative d'origine génétique, est depuis 25 ans au cœur des recherches neurobiologiques sur les mécanismes de la mort neuronale. Toutes ces recherches reposent sur des interactions soutenues entre biologistes cellulaires et moléculaires, physiologistes et pharmacologues spécialistes des modèles animaux et chercheurs cliniciens, et les retombées en ont été, à chaque étape, déterminantes. La maladie de Huntington n'est pas encore vaincue mais les pistes thérapeutiques ouvertes par la définition de systèmes cellulaires impliqués dans la mort neuronale, validées par les expériences de thérapie expérimentale chez des modèles animaux, sont aujourd'hui empruntées par les équipes de recherche clinique en Europe et aux États-Unis. ◀

La maladie de Huntington (MH, dite « chorée de Huntington ») est, depuis 25 ans, un des modèles privilégiés d'étude des mécanismes de la mort neuronale. L'histoire des recherches associées à cette maladie s'articule en effet, de façon très étroite, avec celle des hypothèses élaborées par les neurobiologistes pour expliquer comment un neurone peut, en l'absence d'une affection aiguë ou d'un traumatisme, être conduit à la mort. Le but ultime de toutes ces recherches sur modèles animaux ou maladie humaine est la mise au point d'un traitement contre la MH. La MH est une maladie neurodégénérative d'origine génétique dont les conséquences cliniques sont effroyables [1], et qui ne bénéficie, encore aujourd'hui, d'aucune thérapie efficace. L'atteinte pathologique se traduit par une dégénérescence du striatum (ganglions de la base du cerveau) qui subit une atrophie sévère. L'atteinte porte sélectivement sur les neurones dits Golgi de type II (ou « *épineux de taille moyenne* ») qui forment l'essentiel des voies de sortie du striatum et 95 % du total des neurones striataux. Les signes cliniques débutent à tout âge mais, préférentiellement, autour de 30-

40 ans, c'est-à-dire que la MH frappe des adultes en pleine activité professionnelle et qui ont souvent de jeunes enfants à élever. Elle provoque inexorablement, à partir du déclenchement des signes cliniques, une détérioration intellectuelle, des désordres moteurs (mouvements choréiques*, bradykinésie**) et des troubles psychiatriques sévères. L'issue de la maladie est fatale en 10 à 20 ans, le malade s'éteignant – souvent par cachexie – dans un tableau de rigidité posturale et de démence totale [2]. Cette maladie, peu fréquente, n'est toutefois pas rare. La prévalence, si l'on compte les malades cliniquement identifiés, qui sont les seuls que l'on puisse valablement compter, est comprise entre 6 et 10 pour 100 000 dans la plupart des pays européens et ceux peuplés par émigration à partir de l'Europe. La MH est une maladie génétique autosomique dominante à pénétrance complète, donc tout porteur d'un allèle muté développera la maladie. Or, l'âge moyen de début étant de 35 ans et la durée moyenne de l'atteinte clinique de 17 ans, on doit

* *Mouvements involontaires* (« chorée » : danse).

** *Ralentissement des mouvements volontaires.*

considérer qu'il y a trois fois plus de porteurs du gène que de malades, ce qui conduit – sans compter les néo-mutations que l'on considère comme très rares – au chiffre non négligeable de 2 à 3 naissances pour 10000 (soit entre 12000 et 18000 personnes en France).

Recherche à but cognitif, ancrée dans les concepts et les méthodologies les plus fondamentaux, et recherche clinique à but thérapeutique se rencontrent ainsi, depuis 25 ans, autour des modèles animaux de la MH, dans une histoire qui a commencé, aussi bizarrement qu'il y paraisse, par une interrogation sur la composition des soupes de bébé.

De l'excitotoxicité directe...

En effet, c'est en découvrant la neurotoxicité du glutamate, un acide aminé excitateur qui est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et était un adjuvant fréquemment rencontré dans les aliments pour nourrissons de l'Amérique des années 1970, que James Olney formula l'hypothèse dite « excitotoxique » pour la dégénérescence des cellules nerveuses, qui déclencha une énorme vague de recherches dont les retombées sont encore très sensibles aujourd'hui [3]. Selon cette hypothèse, le glutamate, et de façon plus générale ses analogues structuraux, induisent une mort sélective des neurones en interagissant de façon hautement spécifique avec des récepteurs membranaires situés sur la face externe de certaines populations neuronales, en particulier les neurones striataux épineux de taille moyenne, cibles de l'atteinte dans la MH. L'activation excessive de ces récepteurs glutamatergiques, et plus particulièrement d'une sous-classe reconnue par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA), conduit à l'ouverture du canal calcique associé, ce qui produit une entrée massive de calcium dans l'espace intracellulaire. L'élévation non contrôlée du calcium intracellulaire et l'activation des nombreuses voies biochimiques qui en résulte (figure 1), conduit finalement à la mort neuronale par un mécanisme complexe d'activations enzymatiques en série, appelé cascade excitotoxique.

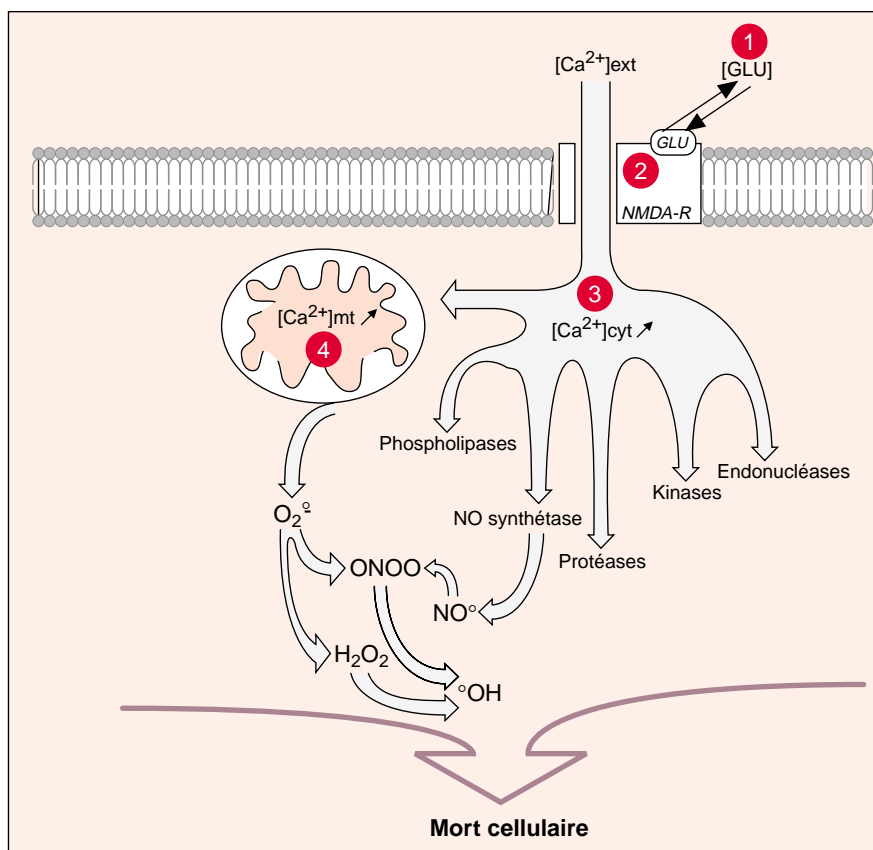


Figure 1. **Hypothèse d'excitotoxicité directe.** Lorsque le glutamate ① est présent dans le milieu extracellulaire à des concentrations anormalement élevées, les canaux ioniques ② couplés aux sites de liaison spécifiques de ce neurotransmetteur s'ouvrent, produisant une élévation persistante de la concentration intracellulaire de calcium ③. Pour simplifier, seul le sous-type NMDA de récepteurs glutamatergiques est représenté ②. Bien que l'ensemble des récepteurs du glutamate ait été impliqué dans les mécanismes de lésion excitotoxique, la sous-classe NMDA paraît préférentiellement mise en jeu dans les mécanismes neurodégénératifs associés à la MH. L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium stimule en série différentes enzymes participant activement à la destruction de la cellule. En parallèle, l'augmentation de la production de molécules oxygénées ($O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}) et nitrées (NO, ONOO) très réactives (radicaux libres) collabore à la dégénérescence des neurones. Enfin, l'élévation des concentrations intracellulaires en calcium perturbe gravement l'activité mitochondriale et le fonctionnement de la chaîne de phosphorylation oxydative, ce qui conduit progressivement à un arrêt de la production d'ATP, fatal pour la cellule.

Cette hypothèse trouva sa première illustration précise comme mécanisme potentiel à l'origine de maladies neurodégénératives, en 1976, au travers de l'étude de modèles animaux de la MH chez le rongeur. Indépendamment, deux équipes nord-américaines démontrèrent que l'administration intrastriatale d'un analogue du glutamate, l'acide kainique, provoquait des lésions excitotoxiques caractérisées

par une dégénérescence neuronale sélective accompagnée d'une gliose réactionnelle en l'absence de toute atteinte des fibres de passage [4, 5]. Un peu plus tard, on découvrit qu'un autre analogue, l'acide quinolinique, reproduisait encore mieux l'atteinte de la MH puisque la lésion ne touchait que les neurones épineux de taille moyenne et préservait les interneurons striataux [6].

La comparaison des caractéristiques anatomiques des lésions excitotoxiques chez l'animal et des lésions striatales observées *post-mortem* chez les sujets atteints de la MH a été directement à l'origine de l'hypothèse excitotoxique de la MH selon laquelle la dégénérescence striatale progressive observée dans cette maladie serait liée à une anomalie du système glutamatergique [7]. Cette hypothèse ne trouva, toutefois, pas de bases substantielles lors de multiples études cliniques et biochimiques entreprises dans les années 1980 pour rechercher une hyperactivité des voies de neurotransmission glutamatergiques dans le cerveau des malades choréiques. L'absence d'indices montrant clairement une anomalie de la transmission glutamatergique chez les patients atteints de la MH sonna (temporairement) le glas de l'hypothèse excitotoxique et, du même coup, des espoirs thérapeutiques qu'elle portait.

... à l'excitotoxicité indirecte

Alors même que s'éteignait cette première flamme, des observations réalisées par Richard Henneberry et son équipe sur un modèle d'excitotoxicité *in vitro* relançaient l'hypothèse excitotoxique de la MH sur une autre base. Ils montrèrent en effet qu'une atteinte partielle du métabolisme énergétique de neurones en culture, insuffisante par elle-même pour tuer ces cellules, pouvait induire une « sensibilisation » des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, suffisante pour que des concentrations physiologiques de glutamate deviennent excitotoxiques [8]. L'hypothèse « excitotoxique indirecte » était ainsi formulée, et immédiatement appliquée à la MH car elle permettait de réconcilier les données expérimentales des lésions excitotoxiques directes chez l'animal et les observations cliniques. De plus, elle permettait d'intégrer des données relativement anciennes qui affirmaient l'existence d'un déficit énergétique chronique dans la MH [9], en particulier une diminution précoce de la consommation régionale de glucose au niveau striatal, associée à un déficit de la chaîne de phosphorylation mitochondriale et du cycle de Krebs

au niveau de l'enzyme succinate déshydrogénase (SDH). Ces modèles animaux allaient permettre de donner une certaine validité à cette hypothèse. De nombreux laboratoires purent rapidement mettre en évidence qu'une atteinte énergétique partielle mais entretenue pendant des durées relativement longues était à elle seule capable d'induire des lésions centrales, tout à fait semblables à celles caractéristiques de la MH [10].

Plus surprenante fut la découverte que l'inhibition généralisée de la SDH, obtenue par administration systémique d'inhibiteurs-suicides de cette enzyme, pouvait induire la dégénérescence sélective des neurones striataux épineux de taille moyenne. De plus, les lésions produites par ces inhibiteurs mitochondriaux (tels que le malonate et l'acétylaminooxyacétate) pouvaient être sensiblement réduites par des antagonistes des récepteurs NMDA, comme

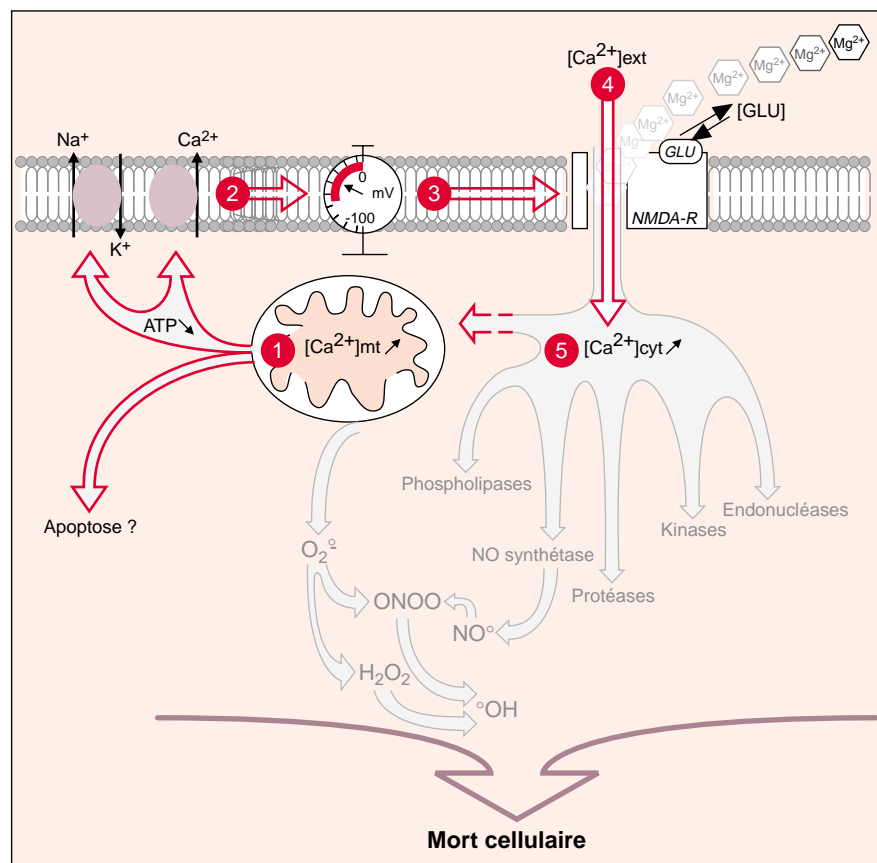
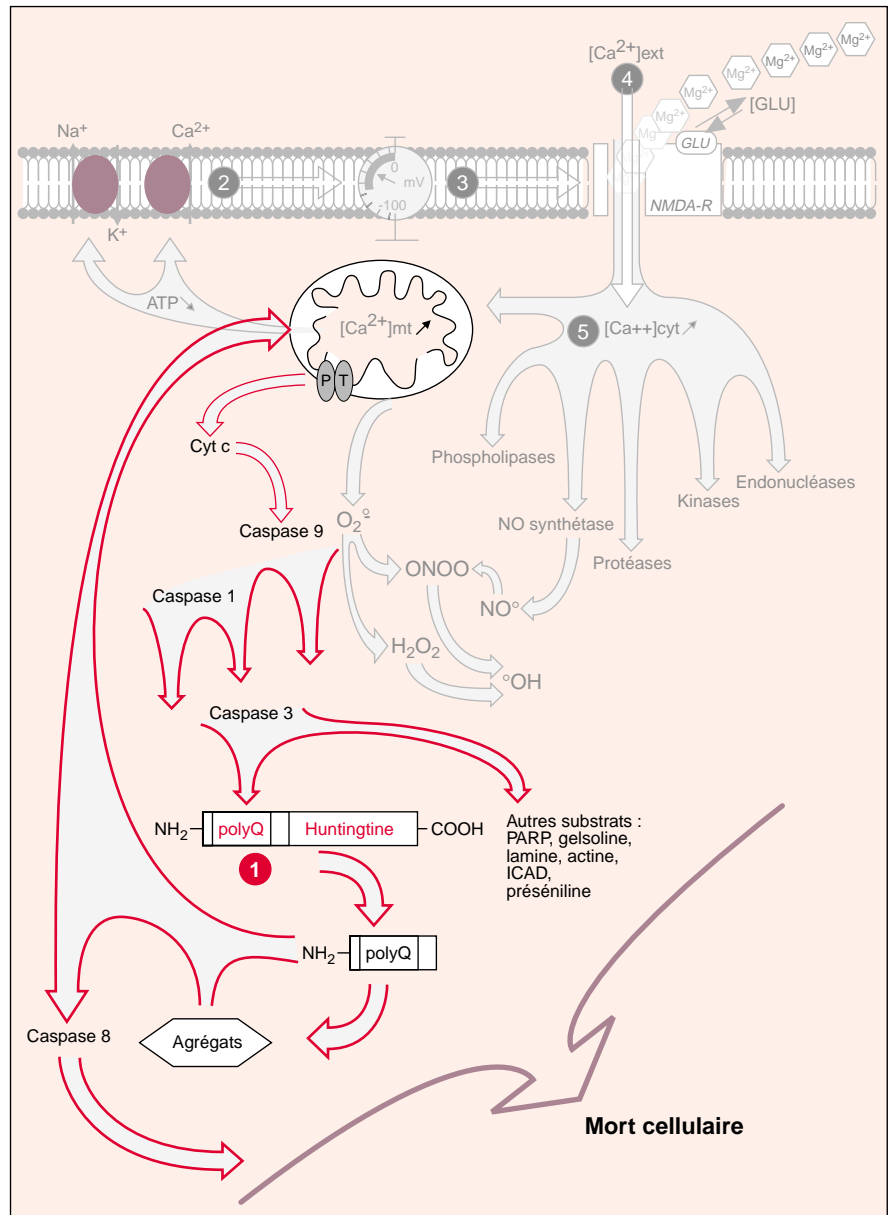


Figure 2. **Hypothèse d'excitotoxicité indirecte.** Cette hypothèse permet de rendre compte de la mise en jeu d'un mécanisme excitotoxique dans la MH pour laquelle aucune augmentation anormale du glutamate extracellulaire n'a été mise en évidence. C'est l'atteinte mitochondriale et le déficit métabolique qui en découle qui déclenchent la cascade excitotoxique. Le déficit énergétique chronique induit en effet une dépolarisation partielle de la membrane du neurone et l'activation du canal calcique associé aux récepteurs NMDA par un mécanisme faisant intervenir la levée du blocage de ce canal par le magnésium. Selon ce mécanisme excitotoxique indirect, l'atteinte mitochondriale ①, limitant le fonctionnement des pompes ATPasiques (Na^+/K^+ et Ca^{2+}), produit une dépolarisation partielle du neurone ②. Cette dépolarisation membranaire entraîne une levée du blocage par le Mg^{2+} du canal calcique associé au récepteur NMDA ③. L'activation du canal calcique déclenche alors la « cascade » excitotoxique ④⑤ précédemment décrite (voir figure 1). Cette cascade excitotoxique entraîne à son tour une aggravation de l'atteinte mitochondriale et l'apparition d'un mécanisme auto-entretenu de dégénérescence. Le mécanisme d'excitotoxicité indirecte entraîne l'activation de plusieurs voies biochimiques également empruntées lors de l'apoptose.

Figure 3. **Hypothèse d'un mécanisme apoptotique induit par la huntingtine (HTT) mutée.** Le mécanisme de toxicité de la HTT mutée reste mal connu, bien que certains éléments cellulaires intervenant dans ce mécanisme aient été identifiés. Parmi les hypothèses proposées, la mutation de la protéine HTT stimulerait sa dégradation par la caspase 3, protéase à cystéine jouant un rôle important dans les mécanismes de mort par apoptose. Le fragment amino-terminal de l'huntingtine, contenant le segment polyglutaminique (poly-Q) ainsi libéré par la caspase 3 ①, entraînerait l'activation en cascade de différentes caspases (cascade apoptotique), le clivage de nombreuses protéines substrats ainsi que l'activation d'autres protéines comme les endonucléases directement responsables de la dégradation de l'ADN. Une autre hypothèse suggère que les fragments amino-terminaux de la HTT mutée, libérés par l'action de la caspase 3, s'accumuleraient progressivement sous forme d'agrégats nucléaires ou neuritiques. Tout comme dans le cas de la cascade excitotoxique, un dysfonctionnement mitochondrial et le déficit métabolique chronique qui lui est associé sont couramment impliqués dans les mécanismes de mort par apoptose. Ainsi, l'ouverture des pores de transition (PT), la perte du potentiel transmembranaire mitochondrial, la libération de facteurs mitochondriaux dans le cytosol (cytochrome c) et la production de radicaux libres sont autant de phénomènes nécessaires à la mise en jeu de la cascade apoptotique. Les deux hypothèses neurotoxiques proposées pour la MH se trouvent donc réconciliées au sein d'une troisième



alternative: celle du déclenchement d'une cascade apoptotique par la protéine HTT mutée dont les effets délétères pourraient être aggravés par le dysfonctionnement mitochondrial chronique induit par l'activation des caspases.

le MK801, démontrant ainsi leur caractère excitotoxique. Dans l'hypothèse excitotoxique indirecte, l'atteinte mitochondriale et le déficit métabolique qui en découle déclenchent donc la cascade excitotoxique en induisant une dépolarisation partielle de la membrane du neurone et l'activation anormale du canal calcique associé aux récepteurs NMDA par un mécanisme qui fait intervenir la levée du blocage par le magnésium de ce canal (figure 2).

Ce sont les études fondées sur l'utilisation de l'acide 3-nitropropionique

(3NP – un inhibiteur de la SDH) qui ont largement renforcé l'hypothèse selon laquelle une atteinte précoce du métabolisme oxydatif pourrait être impliquée dans le processus dégénératif de la MH. En effet, l'administration systémique prolongée de 3NP chez le rat reproduit les principales caractéristiques histologiques et biochimiques de la maladie [11]. Chez le primate, l'administration prolongée (plusieurs mois) de doses modérées de 3NP induit progressivement des mouvements anormaux dyskinétiques et dystoniques, des déficits cognitifs

(de type frontal) et des lésions bilatérales du noyau caudé et du putamen [12].

L'après-gène éclaire la pathologie

L'identification du gène responsable de la MH, localisé en 1984 sur le bras court du chromosome 4 puis cloné en 1993 (*m/s* 1993, n°4, p. 488) [13], a ouvert de nouvelles voies de recherches sur la MH, fondées sur l'utilisation de modèles animaux, chez lesquels son expression est géné-

tiquement modifiée. Le gène sauvage code pour une protéine huntingtine (HTT) de haut poids moléculaire (350 kDa) et de fonction encore inconnue (pour revue, voir [14]). La mutation de la MH consiste en une expansion anormale de triplets CAG codant pour une séquence polyglutaminique située dans la partie aminoterminal de la protéine mutée. Les recherches portant sur les liens entre cette extension d'une répétition de triplets et l'atteinte des neurones striataux sont diverses et nombreuses. La création de souris transgéniques – sur-exprimant une partie de l'huntingtine mutée – depuis 1995 [15], bien qu'elle ne s'effectue pas sans problèmes (voir *m/s* 1999, n°2, p. 287), a d'ores et déjà révélé de nombreux aspects physiopathologiques intéressants. La découverte la plus fructueuse, à ce jour, a été celle d'agrégats nucléaires et/ou neuritiques, qui ont été retrouvés dans le cerveau des malades et des animaux transgéniques [16]. Ces agrégats contiennent de grandes quantités d'une fraction amino-terminale de la HTT mutée. D'autres travaux suggèrent cependant que l'HTT mutée pourrait être toxique en l'absence même de la formation d'agrégats nucléaires [17]. Dans ce cas, l'expansion du segment polyglutaminique conférerait à l'HTT (probablement par un changement de conformation) un gain de fonction, hautement délétère pour les neurones striataux. Ainsi, dans la maladie, le processus de mort cellulaire pourrait résulter d'une perte (ou d'un gain) d'interaction de l'HTT avec une (ou plusieurs) protéine(s) partenaire(s) [14].

Retour sur les mécanismes pathologiques : la mitochondrie à la croisée des chemins excitotoxiques et apoptotiques

Parmi les différentes protéines dont l'interaction avec l'HTT est nettement modifiée par la mutation, la caspase 3 (protéase à cystéine appelée aussi CPP32) pourrait être directement impliquée dans la mort neuronale striatale. Des expériences réalisées dans différents systèmes cellulaires montrent que l'HTT est un bon sub-

strat de la caspase 3 et que l'augmentation du segment polyglutaminique accroît la capacité de la caspase 3 de cliver l'HTT [18]. Deux autres enzymes, la caspase 8 (FLICE) et la caspase 1 (ICE) interviendraient également dans la mort cellulaire induite par la mutation de l'HTT [19]. Ces trois enzymes jouent un rôle déterminant dans le contrôle et l'amorçage des mécanismes intracellulaires impliqués dans la mort cellulaire programmée (apoptose). Comme l'attestent de nombreux travaux récents (pour revue, voir [20]), la mitochondrie est au cœur des mécanismes apoptotiques : l'ouverture des pores de transition, la perte du potentiel transmembranaire mitochondrial, l'augmentation de la production de radicaux libres issus de la chaîne respiratoire et la libération de facteurs « pro-apoptotiques » dans le cytosol, tel que le cytochrome c, sont autant d'étapes importantes pour la phase d'amorçage de la cascade apoptotique.

Ainsi, indépendamment des études sur le mécanisme d'excitotoxicité indirecte, les recherches génétiques pointent à nouveau en direction de la mitochondrie en lui attribuant un rôle important dans le déclenchement de différentes voies intracellulaires conduisant à la mise en jeu de mécanismes excitotoxiques et/ou apoptotiques (figure 3). Certaines données cliniques *post-mortem* indiquent d'ailleurs la présence d'indices histologiques caractéristiques d'atteintes excitotoxiques et apoptotiques, coexistants dans le cerveau des malades atteints de MH.

Conclusions et perspectives... thérapeutiques

Les recherches sur la mort neuronale dans la MH ont donc conduit à élaborer, progressivement, un schéma de plus en plus riche de systèmes de signalisation intra- et extracellulaires potentiellement impliqués dans le déclenchement du processus pathologique. Néanmoins, même si les concepts évoluaient nettement, les éléments apportés par les études précédentes n'ont pas été remis en cause. Ce consensus autour de mécanismes potentiellement impliqués dans la pathologie a permis à des équipes de recherche clinique,

depuis le milieu des années 1990, d'élaborer des stratégies thérapeutiques réalistes et de créer les organisations nécessaires pour les mettre en œuvre.

Deux grandes organisations, aux objectifs différents, se sont ainsi constituées. La première, qui fonctionne en Europe, est appelée NECTAR (*Network of European CNS Transplantation and Restoration*), et s'intéresse plus particulièrement aux approches neurochirurgicales (introduction par thérapie génique de facteurs trophiques à potentiel neuroprotecteur et greffes neuronales [21]). La seconde, basée en Amérique du Nord, et appelée HSG (*Huntington Study Group*), s'appuie plus directement sur les recherches biologiques rapportées ci-dessus pour organiser des essais cliniques de grande échelle autour de médicaments susceptibles d'interférer spécifiquement avec l'une des cascades moléculaires qui conduisent à la mort neuronale. La figure 4 présente le schéma de travail sur lequel s'appuie actuellement l'HSG, et autour duquel travaillent de nombreux laboratoires académiques et industriels. Huit cibles moléculaires potentielles y sont indiquées, dont les quatre premières sont déjà visées dans des essais cliniques multicentriques. Le blocage (partiel) de la libération du glutamate peut ainsi être obtenu grâce à la lamotrigine ou au riluzole (voir *m/s* 1994, n°6-7, p. 730) dont l'action pharmacologique antiglutamate semble, en aigu, provoquer une diminution des mouvements choréiques chez les animaux modèles de MH comme chez les patients [22], même si un effet neuroprotecteur n'est pas évident chez tous les modèles animaux. Le HSG se prépare à lancer, avec le riluzole, l'essai RID-HD (*riluzole dosing in Huntington disease*). L'inhibition du récepteur NMDA du glutamate par le rémacémide [23] est actuellement en cours d'étude dans l'essai CARE-HD du HSG (*coenzyme Q10 and remacemide in Huntington disease*), associé au CoQ [24] qui, lui, est susceptible d'intervenir comme substrat énergétique au niveau mitochondrial et/ou comme « piègeur » de radicaux libres (troisième et quatrième sites d'intervention dans la figure 4) et semble diminuer l'atteinte énergétique chez les

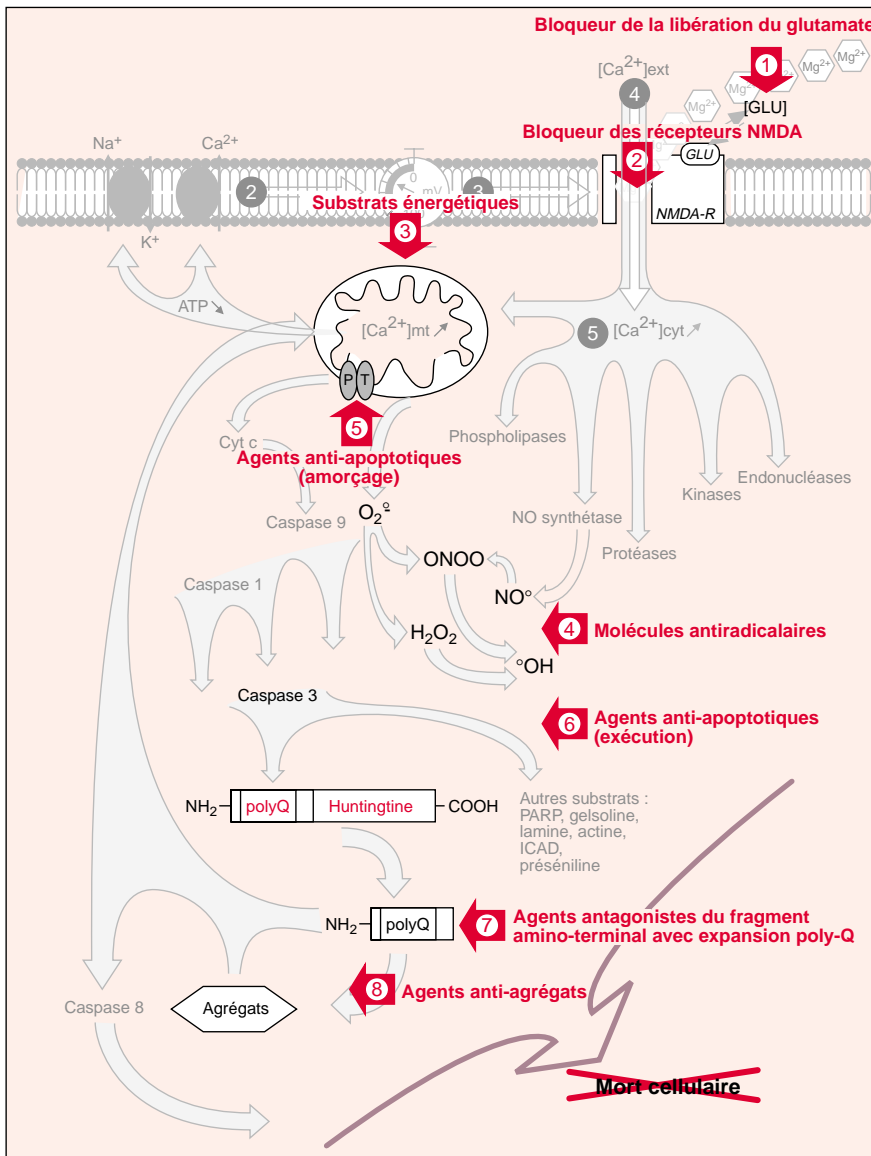


Figure 4. Cibles thérapeutiques potentielles pour la maladie de Huntington (MH). Plusieurs cibles thérapeutiques ont été proposées et, pour certaines d'entre elles, testées in vivo chez des modèles animaux. Certaines sont à l'heure actuelle en cours d'évaluation chez un nombre limité de patients. En accord avec les hypothèses excitotoxique et excitotoxique indirecte, plusieurs approches peuvent être envisagées: ① diminuer la libération présynaptique de glutamate avec des composés comme le riluzole ou la lamotrigine. Le riluzole est efficace chez certains modèles animaux de dégénérescence striatale. Testé chez un groupe limité de patients atteints de MH, le riluzole diminue nettement certains symptômes moteurs, sans que son efficacité en termes de neuroprotection n'ait encore pu être démontrée; ② limiter la probabilité d'ouverture du canal calcique, associé aux récepteurs NMDA. Certaines molécules, comme le rémacémide, sont capables de bloquer le canal calcique associé au récepteur NMDA. Testé en essai clinique pour son innocuité, l'efficacité thérapeutique de ce composé reste à démontrer; ③ fournir des substrats énergétiques à la mitochondrie ou augmenter l'efficacité de la chaîne respiratoire. Dans ce cadre, plusieurs molécules comme le co-enzyme Q10 semblent posséder des propriétés neuroprotectrices intéressantes. La créatine est un autre composé apparemment très efficace chez des modèles animaux de la maladie. Son mode d'action proposé consisterait à augmenter les stocks cérébraux en phosphocréatine, permettant le

stockage de liaisons phosphate à haute énergie afin de restaurer rapidement des stocks d'ATP; ④ limiter la production de radicaux libres ou leurs actions en les « séquestrant » à l'aide de molécules réactives dites scavengers. Diverses molécules de ce type ont montré des effets bénéfiques dans différents modèles de lésions excitotoxiques. Ainsi, l'apport de co-enzyme Q (ou ubiquinone), composé endogène assurant le transfert efficace des électrons dans la chaîne respiratoire, permet de diminuer la sévérité des lésions striatales chez certains modèles animaux de la MH. Le traitement des patients par le co-enzyme Q est bien toléré et semble pouvoir corriger certains désordres métaboliques cérébraux, par exemple l'élévation régionale des concentrations en lactate. Le co-enzyme Q10, en association avec le rémacémide, est actuellement en cours d'évaluation clinique. Les cibles thérapeutiques ⑤ et ⑥ représentées sur le schéma demeurent expérimentales. Plusieurs molécules ont été testées dans des modèles cellulaires d'apoptose. Il existe notamment des agents pouvant s'opposer à l'ouverture des pores de transition mitochondriaux (par exemple, la ciclosporine A) et des peptides de synthèse permettant d'inhiber efficacement l'activité de différentes caspases. Ainsi, l'injection intracérébrale d'un inhibiteur de la caspase 1, chez des souris transgéniques exprimant la partie amino-terminale de la HTT mutée, a permis de ralentir l'apparition des symptômes moteurs et de diminuer les anomalies neurochimiques. Une autre possibilité d'intervention thérapeutique est représentée par l'utilisation de facteurs protéiques possédant des propriétés neurotrophiques/neuroprotectrices sur les neurones striataux in vitro et in vivo. Dans ce contexte, le CNTF (ciliary neurotrophic factor) apparaît particulièrement prometteur au vu des premiers résultats précliniques. Les molécules pouvant agir sur les cibles ⑦ et ⑧ en sont encore au stade du concept. Ainsi, il est possible d'envisager des molécules capables ⑦ de bloquer l'interaction de la HTT mutée avec les protéines qui, très en amont des mécanismes excitotoxiques et apoptotiques, sont responsables de l'atteinte dégénérative observée dans la maladie. De même, des composés permettant ⑧ d'inhiber la formation des agrégats nucléaires et neuritiques de protéine HTT mutée pourraient être développés.

patients atteints de la MH. Un autre produit « piégeur » de radicaux libres, l'OPC14117 a été évalué pour son innocuité dans la MH [25]. Les quatre autres cibles sont, pour l'instant encore, du domaine expérimental et des molécules spécifiques utilisables chez l'homme ne sont pas disponibles, mais elles représentent des pistes de recherche très actives. En conclusion, l'histoire de 25 ans de quête d'un traitement contre la maladie de Huntington est exemplaire des retombées que permettent les études moléculaires, notamment celles qui découlent de la « révolution du génome », lorsque celles-ci sont intégrées dans un cadre multidisciplinaire qui implique des physiologistes spécialistes des modèles animaux et, au-delà, des pharmacologues et des chercheurs cliniciens. Nul ne sait encore laquelle (ou lesquelles) de ces approches thérapeutiques procurera le bénéfice nécessaire aux patients. Toutefois, nul ne doute plus aujourd'hui, au contraire de ce qui prévalait encore il y a moins de 10 ans, que cet objectif est à notre portée ■

RÉFÉRENCES

1. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *Med Sci* 1988; 4: 492-9.
2. Harper PS. Huntington's disease. In: Harper PS, ed. London: WB Saunders Company Ltd, 1991.
3. Olney J, Sharpe LG. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 166: 386-8.
4. Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurons with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976; 263: 244-6.
5. McGeer EG, McGeer PL. Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acid. *Nature* 1976; 263: 517-9.
6. Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, et al. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* 1996; 321: 168-71.
7. DiFiglia M. Excitotoxic injury of the neostriatum is a model for Huntington's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13: 286-9.
8. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 1988; 451: 205-12.
9. Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? *Ann Neurol* 1992; 31: 119-30.
10. Brouillet E, Condé F, Beal MF, Hantraye P. Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Prog Neurobiol* 1999; 59: 427-68.
11. Beal MF, Brouillet E, Jenkins B, et al. Neurochemical and histological characterization of the striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxins 3-nitropropionic acid. *J Neurosci* 1993; 13: 1481-92.
12. Brouillet E, Hantraye P, Ferrante RJ, et al. Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7105-9.
13. The Huntington's 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.
14. Wellington CL, Brinkman RR, O'Kursky JR, Hayden MR. Toward understanding the molecular pathology of Huntington's disease. *Brain Pathol* 1997; 7: 979-1002.
15. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, et al. Exon 1 of the HD gene with expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 1996; 87: 493-506.
16. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997; 277: 1990-3.
17. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg M. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55-66.
18. Goldberg YP, Nicholson DW, Rasper DM, et al. Cleavage of huntingtin by apoptosis, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nat Genet* 1996; 13: 442-9.
19. Ona VO, Li M, Vonsattel JP, et al. Inhibition of caspase 1 slows disease progression in a mouse model of Huntington's disease. *Nature* 1999; 399: 263-7.
20. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
21. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 1995; 68: 273-85.
22. Rosas HD, Koroshetz WJ, Jenkins BG, et al. Riluzole therapy in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 326-30.
23. Kiebertz K, Feigin A, McDermott M, et al. A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 273-7.
24. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997; 41: 160-5.
25. The Huntington study group. Safety and tolerability of the free-radical scavenger OPC-14117 in Huntington's disease. *Neurology* 1998; 50: 1366-73.

MS2000

Summary

Toward understanding the molecular pathology of Huntington's disease

Huntington disease is an autosomal dominant disease with complete penetrance that affects clinically young adults. It comprises various clinical features including psychiatric disorders, motor disturbances (chorea, bradykinesia, dystonia) and cognitive impairment. Within less than twenty years, the patient evolves toward total dementia and dies from intercurrent affections. Over the past twenty-five years, Huntington disease has been at the center of a major basic and clinical research effort that has led to several subsequent hypotheses of neuronal death. This endeavor has been based upon the constitution of wide interactions between cell and molecular biologists, physiologists and pharmacologists specialized in animal experimental models, and clinical researchers. This interactive scientific effort has led to the opening of therapeutic trials that are currently under examination in various centers in Europe and North America.

TIRÉS À PART

E. Brouillet.