



Université de Strasbourg
Faculté de pharmacie

**THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Maladie de Huntington : État des lieux et perspectives
thérapeutiques**

PRESENTE PAR

Théo FRANCK

TUTEUR

LEHMANN Maxime, PhD

Soutenue le 4 octobre 2024

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther BELLEBERGIER
Directeurs adjoints	Julien CODET Séverine HORTAULT Emilie SOX
Directeur adjoint étudiant	LÉA FERRERA-HOUDEMA
Responsable administrative	Sacha HRODZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Kathale BOULANGER	Parasitologie
Lina BOUCEL	Chimie thérapeutique
Rosalie DIDEZ	Neurologie
Saïd CHAMANE	Chimie analytique
Valérie ESTERNOU	Microbiologie
Philippe GIBBOLD	Bactériologie, Virologie
Séverine HORTAULT	Pharmacie galénique
Esther BELLEBERGIER	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MACCROBE	Chimie analytique
Sacha METZ-WEITMANN	Pharmacologie
François MISGALIC	Droit et économie pharm.
Yves MEY	Physiologie et Biochimie
Jean-Yves MAROT	Droit économie pharm.
Françoise HENO	Toxicologie
Valérie SCHWABERGER	Pharmacologie
Florence TOTTI	Pharmacologie
Thierry YAKHANEK	Biophysique
Catherine MONTIRON	Pharmacogénétique
Rosalie MORAULT	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien CODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marie LEBLANC	Bactériologie
Bruno MOHIC	Pharm, clinique santé publique
Pauline EDUARD-SPEAUC	Immunologie
Geneviève LEBEAUD-ELJOUK	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandre CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Mathieu TOHIER	Pharmacie d'officine
Philippe SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe NADE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie Supplémentaire
Caroline BATOOL	Bactériologie
Marine BERGANTJÉ	Chimie analytique
Elisa BONHAFKA	Biophysique
Aurélien BOUNDEBOUC	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Viologie et Microbiologie
Véronique BRUNAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIFFO	Pharmacie Supplémentaire
Gillaume COMBATI	Pharmacie galénique
Marcelle DE GORDI	Pharmacochimie
Serge GARNOT	Biologie cellulaire
Grégoire HAAN-BOUYRON	Sciences médicinales
Cécile VACQUIER	Chimie analytique
Julie KASTENKO	Pharmacochimie
Mathilde KLEBERHOFFEN	Pharmacologie
Sergio SOTIL AGUIRRE	Pharmacologie
Sylvie PERROTIN	Parasitologie
Anton PERINCH	Chimie en flux
Frédéric MOUTELLA	Biostatistiques
Yolande SOUJAN	Microbiologie
Eleonore BEA	Bactériologie
Andreas REICH	Biophysique
Ludvine BEFFAULT-VALDES	Analyse du médicament
Carole RONJAN	Toxicologie
Emilie SOX	Pharmacologie
Yacine SOUABOU	Pharmacologie
Marie-Affonso STACCOA	Chimie thérapeutique
Jérôme TEBBAND	Myopathologie
Reynard TOURS	Chimie physique
Aurélien URBAN	Pharmacocinétique
Bruno VAN OVERBEEK	Physiologie
Marie ZEROU	Chimie analytique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Sely ESTIVAL-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Vincent GRY	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Alexandra BENDJANS	Production de médicaments antitumoraux
Maxime PETIT	Pharmacochimie
Sarah BELTA	Bactériologie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

L'accomplissement de cette thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie me permet de conclure mon cursus d'études de pharmacie, réalisé dans les Universités de Strasbourg, Paris et de Montréal. Ces années étudiantes ont été riches en nouvelles connaissances, en nouvelles rencontres et ont permis de façonner au mieux mon projet professionnel. Je remercie également tous les membres du jury d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

Je remercie Monsieur Maxime Lehmann, d'avoir accepté avec enthousiasme le rôle de Directeur de Thèse. Votre encadrement et votre bienveillance m'ont permis de préparer au mieux cette thèse et vos commentaires lors de la rédaction du mémoire m'ont poussée à explorer le sujet en profondeur.

Je tenais à remercier toutes les personnes formidables que j'ai pu rencontrer dans ce cursus de pharmacie, en commençant par mes copains de promo ; Adrien, Alexia, Charlotte, Ehssan, Florian, PTM, Sylvie, Victor. À tous ces moments de rires, de galères, de révisions, toutes ces soirées passés ensemble merci à vous.

Merci à toi Luc, ta folie et ta bonne humeur m'ont fait passé des premières années de pharmacies incroyable. Le RU avait meilleur gout avec toi.

Merci à toi Charlotte, duo dès la première année et jusqu'à la dernière, je n'ai pas fini de t'entendre. Courage en Australie.

Merci à Benoit, qui a passer la majorité de la période Covid sur mon canapé à faire des échecs, à dormir lors de toutes mes soirées. J'espère qu'on remettra cette excursion au Saint Houblon et que je te ferai encore souffrir à l'acropole des draveurs. Pour tous ces moments qu'on a passés merci.

Une mention honorable à Vincent et Teyfik, copain de boisson, de romabite et de faille. J'ai perdu quelques années d'espérance de vie avec vous mais c'était très bien rentabilisé.

Merci à Clément Levin, rencontré lors de mon premier stage à Paris, une rencontre comme on en fait peu, ces discussions partagés dans l'amour de la science sont sans égal.

Merci à toute l'équipe de l'IRIC à Montréal et plus particulièrement à Deanne qui m'ont accueilli et m'ont inculqué énormément de connaissances. Je ne continuerai pas l'aventure avec vous néanmoins, Je me souviens.

Merci à Florian, mon pote de toujours, pas besoin d'en dire plus.

Merci à Farah, tu as toujours été là, tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours soutenu. Je te rendrai la pareille pour très très longtemps.

Enfin, merci à mes parents et à mes deux frères qui ont toujours cru en moi même dans les moments les plus durs. Merci pour vos conseils ainsi que votre soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser ce que je voulais.

Tables des matières

Remerciements	4
Tables des matières	5
Abréviations et acronymes :	7
Introduction.....	9
La maladie de Huntington	10
I. Définition	10
II. Épidémiologie.....	10
III. Symptomatologie	12
1. Symptômes précoces	12
2. Symptômes latents	12
a. Une altération de l'état général	12
b. Les symptômes cognitifs	12
c. Les symptômes psychiques.....	13
d. Les symptômes moteurs	13
3. Complications et mortalité liées à la Maladie de Huntington.....	13
IV. Diagnostic	14
1. Le test diagnostic préimplantatoire (DPI).....	15
2. Le diagnostic Prénatal (DPN).....	16
V. Étiologie.....	16
VI. Modèles animaux.....	18
VII. Pathogénie.....	19
1. Rôle de la Huntingtine et perte de fonction	20
2. Agrégats protéiques	22
3. Dérégulation transcriptionnel	24
4. Changement dans le transport axonal et dans le dysfonctionnement synaptique	24
5. Excitotoxicité	25
6. Dysfonctionnement mitochondrial	26
7. Dysfonctionnement autophagique	27
VIII. Impacts socio-économiques	28
1. Impact psychologique sur le patient	28
2. Impact psychologique sur l'entourage	28
3. Impact économique sur le patient et sur le système de soin	29
Traitements actuels	29
I. Traitement pharmacologiques des grands symptômes de la MH	30
1. La chorée de Huntington	30

a.	Tetrabenazine.....	30
b.	Anti-psychotiques	33
i.	Halopéridol	33
ii.	Benzamide	33
iii.	Antipsychotiques atypiques	34
2.	Dystonie bruxisme et hypersalivation	34
3.	Rigidité, bradykinésie et akynésie	35
4.	Myoclonies	35
5.	Dépression	36
	Traitements novateurs et perspectives thérapeutiques.....	38
I.	Thérapies à ADN	38
1.	Les thérapies CRISPR/ Cas9	38
2.	Facteurs de transcriptions à doigt de zinc	40
3.	Thérapies à Transcription Activator-like Effector Nuclease (TALEN)	41
II.	Thérapies ciblant l'ARN.....	42
1.	ARNi et vecteurs viraux	42
2.	ASO	44
III.	Thérapies ciblant les protéines mutées	45
1.	Aptamères	45
2.	Thérapies à anticorps	46
a.	Anticorps ciblant la HTT intracellulaire	46
b.	Domaine N terminal	47
c.	Agrégats de qqqHTT	48
d.	Domaine PolyQ	48
e.	Domaine PolyP	48
f.	Anticorps ciblant la HTT extracellulaire	49
IV.	Thérapies ciblant les conséquences de l'accumulation de la qqqHTT.....	49
1.	Pridopidine.....	49
2.	Tréhalose.....	50
V.	Thérapies cellulaires	51
1.	Cellules souches pluripotentes induites	51
2.	Cellules souches mésenchymateuses	52
	Conclusion	53
	Bibliographie	54

Abréviations et acronymes :

ARNg: ARN à guide unique

ARNi: ARN interférent

ASO: Oligonucléotides Alléle-Spécifiques

BDNF: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CAG: Cytosine-Adénine-guanine

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CS: Cellules souches

CSM: Cellules souches mésenchymateuses

D2R: Récepteur D2 de la dopamine

DPI: Diagnostique pré implantatoire

DPN: Diagnostique pré natal

DT: Dyskinésie tardive

GABA: Acide gamma-aminobutyrique

HDAC : Histone-désacétylase

HSP: Heat-shock Protein

HTT: Huntingtine

iPSCs : Cellules souches pluripotentes induites

IT15: Interesting transcript 15

MH: Maladie de Huntington

MHL: Maladie de Huntington Latente

MHJ: Maladie de Huntington juvénile

NMDA: Acide N-méthyl-D-aspartique

PCR: Réaction en chaîne par polymérase

qqqHTT: Huntingtine mutée

SIRT: Sirtuine

SNP: Single Nucléotide Polymorphisme

TBZ: Tetrabenazine

TALEN: Transcription Activator-Like Effector Nuclease

VH: Chaîne lourde

VL: Chaîne légère

ZFP-TFs: facteurs de transcriptions à doigt de zinc

5HTx: récepteur de la sérotonine de type x

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Prévalence estimée de la MH pour 100 000 habitants dans différents pays du globe.	11
Figure 2 : Schéma explicatif de la méthode de TP-PCR permettant la détection de la MH.....	15
Figure 3 : Schéma représentant la répétition excessive de séquence nucléotidique CAG chez un porteur sain contre un porteur de la MH tiré de [19].....	17
Figure 4 : Schéma localisant les ganglions basaux.....	20
Figure 5 : Schéma d'une coupe transversale comparant un cerveau sain à gauche à un cerveau de patient atteint de la MH	20
Figure 6 : Structure tridimensionnelle tertiaire de la protéine Huntingtine.....	21
Figure 7 : Schéma explicatif de l'agrégation de HTT.	23
Figure 8 : Transport de vésicules contenant du BDNF dans une synapse de personne saine ou de personnes atteinte de MH.	25
Figure 9 : Figure schématisant le fonctionnement normal de l'autophagie comparé à un dysfonctionnement autophagique dans une cellule contenant de la qqqHTT activant alors les voies autophagiques via mTOR	27
Figure 10 : Mécanisme d'action de la Tétrabénazine.....	32
Figure 11 : Comparaison de la molécule de Tétrabénazine, et celle de Deutetribenazine.....	32
Figure 12 : Schéma représentant le sommaire des traitements novateurs	38
Figure 13 : Schéma de la technologie d'édition du génome CRISPR/Cas9.	40
Figure 14 : Mécanisme d'action d'études sur les thérapies à doigt de zinc.....	41
Figure 15 : Représentation et explication du complexe RISC.....	43
Figure 16 : Inhibition du gène de la HTT par thérapie à ASO.	44
Figure 17 : Mode d'action des aptamères sur les qqqHTTs.....	46
Figure 18 : Différentes régions représentant le code de la qqqHTT possiblement ciblées par les intrabodies.....	47
Figure 19 : Molécule de Tréhalose.	51
Tableau 1 : Phénotypes de la MH et leurs causes génétiques correspondantes	14
Tableau 2 : Risque de développement de la maladie en fonction du nombre de répétition.	18
Tableau 3 : Résumé pharmacologique et non pharmacologique des traitements de la MH pour les différentes classes de symptômes	37

Introduction

La maladie de Huntington (MH), aussi appelée chorée de Huntington, est une maladie génétique neurodégénérative du système nerveux central. Elle est causée par l'expression d'une protéine ubiquitaire mutante, la huntingtine (HTT), s'accumulant spécifiquement dans les neurones et les astrocytes. C'est une maladie autosomique dominante, ce qui signifie que la mutation d'un seul allèle suffit à l'expression de la maladie et que l'allèle mutant se situe sur un chromosome non sexuel.

Son nom lui vient du Dr. George Huntington, qui a découvert cette maladie en 1872. Dans son article original publié dans la revue médicale de chirurgie de Philadelphie, Dr Huntington souligne la présentation typique de la chorée, décrivant ainsi la tendance à la folie et au suicide des patients, sa manifestation à l'âge adulte et son caractère héréditaire.

La maladie se déclare le plus souvent à l'âge adulte, entre 30 et 50 ans, mais il existe d'autres formes de MH débutant à des âges extrêmes (appelés respectivement MH juvénile ou MH latente). La maladie évolue sur une vingtaine d'années avec une détérioration progressive menant très souvent à une mort due à des complications liées à la dégénérescence cérébrale.

Le tableau clinique de la maladie est très varié, les symptômes les plus courants et évocateurs de la maladie sont une chorée caractéristique se manifestant par des mouvements anormaux, brusques et saccadés ainsi qu'un syndrome dépressif.

Les causes les plus fréquentes de décès sont liées à cette dégénérescence, nous retrouvons les troubles infectieux, les chutes, les fausses routes et le suicide.

Il s'agit d'une maladie génétique à expansion de triplets CAG (cytosine-adénine-guanine), codant pour l'acide aminé glutamine. La mutation, identifiée en 1993, est située dans l'exon 1 du gène IT15 (Interesting transcript 15) situé sur le chromosome 4, codant pour la Huntingtine. Les rôles de cette protéine sont de mieux en mieux connus, et plusieurs hypothèses suggèrent une toxicité liée à un gain de fonction de cette expansion de triplets. La maladie est définie par un nombre de triplets supérieur à 36.

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. Les seuls traitements en place sont des traitements symptomatiques.

Dans ce sujet de thèse, nous nous intéresserons à un état des lieux de la maladie ainsi qu'aux différentes perspectives thérapeutiques en cours de développement afin de soigner la MH.

La maladie de Huntington

I. Définition

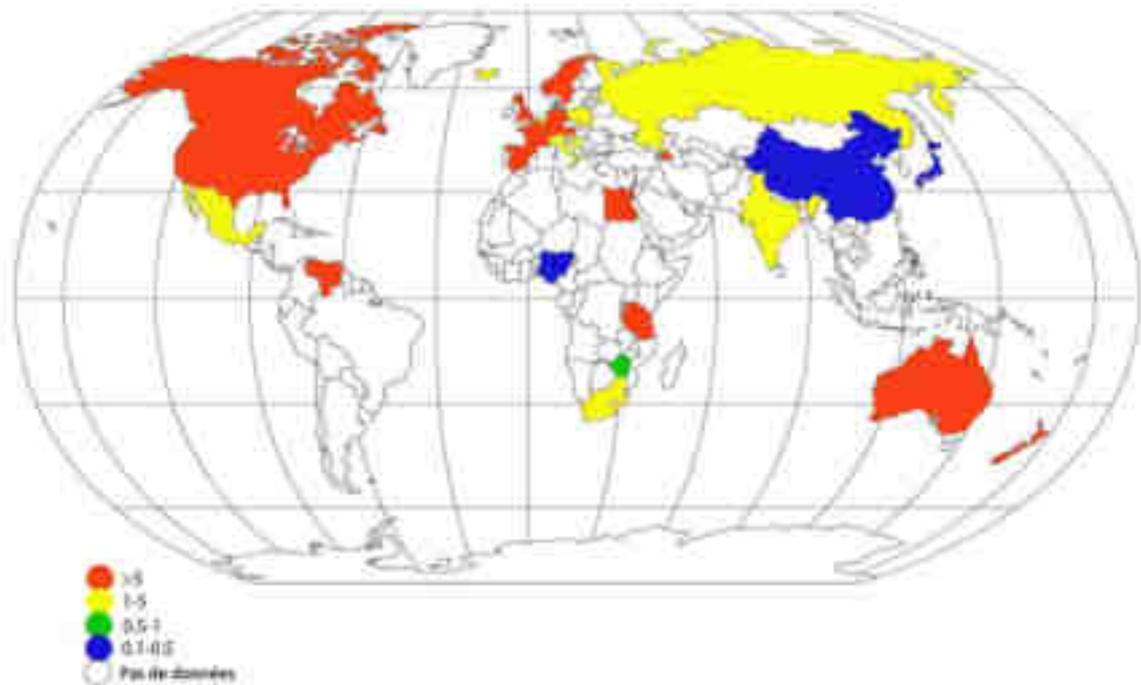
La maladie de Huntington est une affection neurologique qui s'accompagne d'une détérioration progressive des neurones situés dans une partie spécifique du cerveau, le striatum. Cette zone est responsable du contrôle des mouvements volontaires ainsi que des processus comportementaux et cognitifs. La maladie de Huntington est une affection génétique transmise par hérédité. Cela se manifeste par une mutation d'un gène qui produit une protéine anormale nommée huntingtine mutée (qqqHTT). Cette mutation provoque la mort des neurones, car la mutation affecte les fonctions de la HTT et que la huntingtine altérée s'accumule et s'agrège à l'intérieur de ces derniers. Le gène muté se transmet de génération en génération: un parent atteint aura 50% de chance de transmettre la maladie à chacun de ses enfants (*i.e.* transmission dominante) [1].

II. Épidémiologie

La MH étant une maladie génétique, la prévalence varie entre les différentes régions du monde. Cette différence peut être simplement expliquée par les variations régionales des haplotypes de la HTT (groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensembles).

Une prévalence beaucoup plus faible est retrouvée en Asie et en Europe du Nord et de l'est. Nous aurions tout d'abord pu penser que cette prévalence plus faible pouvait résulter d'erreurs ou de non-diagnostic de la maladie. En effet, le gène de la HTT n'a été découvert qu'en 1993, une sous-estimation et un non-diagnostic ont diminué l'estimation de diagnostic de 24% [2]. Néanmoins, différentes études réalisées sur des immigrants indiens au Royaume-Uni indiquent que la prévalence est identique à celle retrouvée en Asie [3] (figure 1). Cette variation de la prévalence d'un facteur 100 entre le continent asiatique et caucasien/américain reste encore mal comprise. L'hypothèse la plus probable est que des facteurs évolutifs ou de sélection naturelle indépendant du gène ont influencé la distribution des allèles dans les différentes populations au fil du temps.

Figure 1: Prévalence estimée de la MH pour 100 000 habitants dans différents pays du globe. Adapté de [2]



Il est intéressant de voir que les études les plus récentes montrent un taux de prévalence bien plus élevé. La prévalence pour 100 000 habitants estimée en 2017 est de 12.6 pour les femmes et 13.4 pour les hommes états-uniens [4] contre une prévalence de 7.33 pour les états-uniens avant 1990. Dans ce cas, les chiffres diffèrent par l'utilisation de meilleurs outils diagnostiques dans les différentes populations étudiées.

Quant à la différence de prévalence observée entre les hommes et les femmes (*i.e.* ratio 1.06 homme/femme), elle peut être expliquée par de nouvelles mutations du codon expansif CAG, qui est instable et a une tendance à augmenter de taille entre les générations, particulièrement du côté paternel (phénomène d'anticipation) [5].

La MH dans certaines circonstances, peut apparaître avant l'âge de 21 ans. On l'appelle alors maladie de Huntington juvénile (MHJ) et représente 4 à 10% des cas de MH. Elle est alors très compliquée à diagnostiquer à cause des changements morphologiques du cerveau bien plus sévères [6] (voir pathogénie).

D'autre part, la MH peut également débiter à un âge plus tardif. On l'appelle alors maladie de Huntington latente (MHL). Elle représente une proportion quasi égale à la MHJ, soit entre 4 à 11% des cas [7]. Comme la MHJ, elle est plus compliquée à diagnostiquer, cette fois ci du fait de sa progression lente et insidieuse. Le tableau clinique de la MHL est large et varié, faisant de cette forme une maladie très hétérogène.

III. Symptomatologie

La maladie de Huntington a une symptomatologie très hétérogène variant en fonction du nombre de répétitions des motifs polyglutamines. Les symptômes proviennent de la perte des neurones épineux de taille moyenne, et à un moindre degré de la perte neuronale dans le cortex cérébral, le thalamus, l'hippocampe et l'hypothalamus. Ces symptômes apparaissent en moyenne entre l'âge de 30 et 50 ans et s'aggravent progressivement avec l'avancée de la maladie. Dans les premiers stades de la maladie, la concentration de dopamine est élevée, contrairement aux études post-mortem de patients atteints de MH avancée où la dopamine est significativement réduite, expliquant ainsi les symptômes moteurs. Le mécanisme par lequel la transmission dopaminergique augmente au stade précoce de la maladie reste inconnu [8].

1. Symptômes précoces

Les symptômes précoces de la maladie sont relativement peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic très difficile à ce stade.

Les premiers symptômes sont des difficultés à se concentrer, des pertes de mémoire, un syndrome dépressif incluant une mauvaise humeur, un manque d'intéressement général et un sentiment de désespoir. Des changements d'humeur, de l'irritabilité et de premiers symptômes moteurs, tels que des trébuchements et de la maladresse, peuvent aussi se déclarer [9].

2. Symptômes latents

Les symptômes latents peuvent être regroupés en quatre grands groupes [10]: les symptômes cognitifs, psychiques, moteurs et de détérioration de l'état général.

a. Une altération de l'état général

Au cours du développement de la MH, l'état général du patient est altéré. Le plus souvent, on observe une perte de poids, une fonte musculaire (*i.e.* sarcopénie), une fatigue, des douleurs et déformations articulaires, des troubles sphinctériens (*i.e.* incontinence ou au contraire constipation).

b. Les symptômes cognitifs

Le premier signe est une difficulté dans les tâches complexes, comme le travail. Par exemple, le patient peut avoir du mal à s'organiser ou à se concentrer. Les personnes malades sont souvent contraintes d'être mises en arrêt de travail. Par la suite, le patient peut éprouver des difficultés à réaliser des tâches de la vie courante : se laver, s'habiller, préparer son repas... etc. Des symptômes habituellement retrouvés dans

la maladie d'Alzheimer peuvent être également observés, tels que l'amnésie, une pensée lente, une difficulté à comprendre et à communiquer.

c. Les symptômes psychiques

Le patient peut présenter une dépression, de l'anxiété, des obsessions, des symptômes psychotiques (*e.g.* idées délirantes et plus rarement hallucinations), des troubles du sommeil, des troubles obsessionnel-compulsif – pensées intrusives et comportements répétitifs, une suractivité, un comportement impulsif, diminution de la pudeur et estime de soi exagérée ou encore différents troubles bipolaires.

La dépression est un symptôme récurrent chez les patients MH. En effet environ 40% des malades présentent des symptômes dépressifs. Xin Du et al. ont mis en évidence des comportements dépressifs chez des souris transgéniques r6/1 [11]. Il s'avère que celles-ci ont développé des comportements dépressifs, étayant donc le fait que des corrélats moléculaires et cellulaires dans la MH joueraient un rôle prépondérant dans la dépression.

d. Les symptômes moteurs

Les symptômes moteurs sont les plus visuels et caractéristiques de la maladie. L'ensemble des mouvements involontaires se nomme chorée. Cette chorée est quasiment toujours présente dans la MH. Elle est décrite par la World Fédération of Neurology comme « une succession de mouvements spontanés, excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers ».

On retrouve d'autres symptômes moteurs : des mouvements lents, une difficulté à déclencher le mouvement, une rigidité musculaire, des postures anormales, des troubles de la mastication et de la déglutition (qui vont engendrer une perte de poids et des fausses routes), des difficultés respiratoires et un discours saccadé (*i.e.* difficulté à parler) ; des blépharospasmes (*i.e.* fermeture involontaire de la paupière), des pertes d'équilibre/ chutes et des troubles de la marche.

3. Complications et mortalité liées à la Maladie de Huntington

Les principales complications résultent de l'affaiblissement progressif du patient. Le décès est souvent causé par des infections pulmonaires, un étouffement par « fausse route », des troubles cardiovasculaires, tels que des maladies coronariennes ou des infarctus.

Les personnes présentant une MH ont des chances accrues de troubles respiratoires, de maladie gastrointestinale (notamment de cancer du pancréas), ou de suicide [11].

IV. Diagnostic

Le diagnostic se pose lors de l'apparition des symptômes moteurs de la MH, combinés avec un historique familial. Il est confirmé par un test génétique témoignant de la longueur des répétitions CAG. Certains cas n'ayant pas d'historique familial, un index de suspicion est mis en place pour comparer le tableau clinique.

De plus, l'imagerie médicale peut intervenir dans le diagnostic lorsqu'aucun historique familial n'est retrouvé. En effet, lorsque la maladie progresse, les scans montrent un rétrécissement dans certaines parties du cerveau et un élargissement des ventricules qui seront remplis de liquide céphalo-rachidien (figure 5) [12].

Environ 1% des patients qui sont diagnostiqués avec la MH sont en réalité faussement positifs avec une pathologie différente. Ces patients peuvent avoir différentes mutations génétiques sous-jacentes, se manifestant alors comme le tableau clinique de la MH. On les appelle alors des phéncopies de la maladie de Huntington. Ces phéncopies sont résumées dans la table 1.

Tableau 1 : Phéncopies de la MH et leurs causes génétiques correspondantes

Maladie	Mutation
Sclérose amyotrophique latérale (ALS) et démence frontotemporale	C0orf72 – répétition expansion dans le chromosome 9 de l'ORF 72
Huntington disease like syndrome 1 (HDL1)	PRNP – insertion d'un octapeptide dans le gène codant la protéine
HDL2	JPH3 – répétition de triplet dans le gène codant pour la junctophiline-3
HDL3	Mutation encore inconnue
Ataxie cérébrospinale (SCA)	TBP - Répétition du triplet codant pour la binding protéine TATA-box
Atrophie dentatorubral-pallidoluysienne	ATXN - Répétition du triplet dans le gène codant pour la protéine atrophine 1
Syndrome de McLeod	XK – mutation du chromosome X sur la protéine de l'antigène Kell des globules rouges
Chorée – acanthocytose	VSP13A - Mutation dans le gène de la choerin

nombreux ovules mûrissent en même temps, et non pas un seul. Les ovules sont alors récoltés et fertilisés dans une boîte de Pétri avec le gamète mâle de son partenaire. Lorsque les embryons atteignent environ le stade des huit cellules, ils sont testés pour détecter la présence ou l'absence de la mutation. Seuls les embryons qui ne sont pas atteints sont réintroduits dans l'utérus de la femme. Cette procédure garantit aux parents d'avoir leurs propres enfants biologiques qui n'auront aucun risque de développer la MH à l'avenir sans avoir à envisager une interruption de grossesse. Seuls 5 centres pratiquent le DPI en France et tous ne réalisent pas de DPI pour MH. Les chances de grossesse avec cette technique sont de 30% en 2 ans [15].

Le DPI ainsi que la FIV concomitante sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie, suivant l'article L2131-4 du code de la santé publique [16].

2. Le diagnostic Prénatal (DPN)

Le (DPN) est une procédure permettant d'identifier l'anomalie moléculaire responsable de certaines maladies génétiques, telles que la MH. Cette démarche ne peut être entreprise que lorsqu'il est clairement établi que lorsque le diagnostic est posé, et qu'au moins l'un des parents de l'enfant à naître est porteur de cette anomalie. Le DPN offre aux couples une option importante s'ils souhaitent éviter la naissance d'un enfant porteur de la mutation génétique, qui serait alors susceptible de développer la maladie à l'avenir. Ils peuvent choisir de recourir au DPN pour prendre des décisions éclairées concernant leur grossesse (interruption volontaire de grossesse).

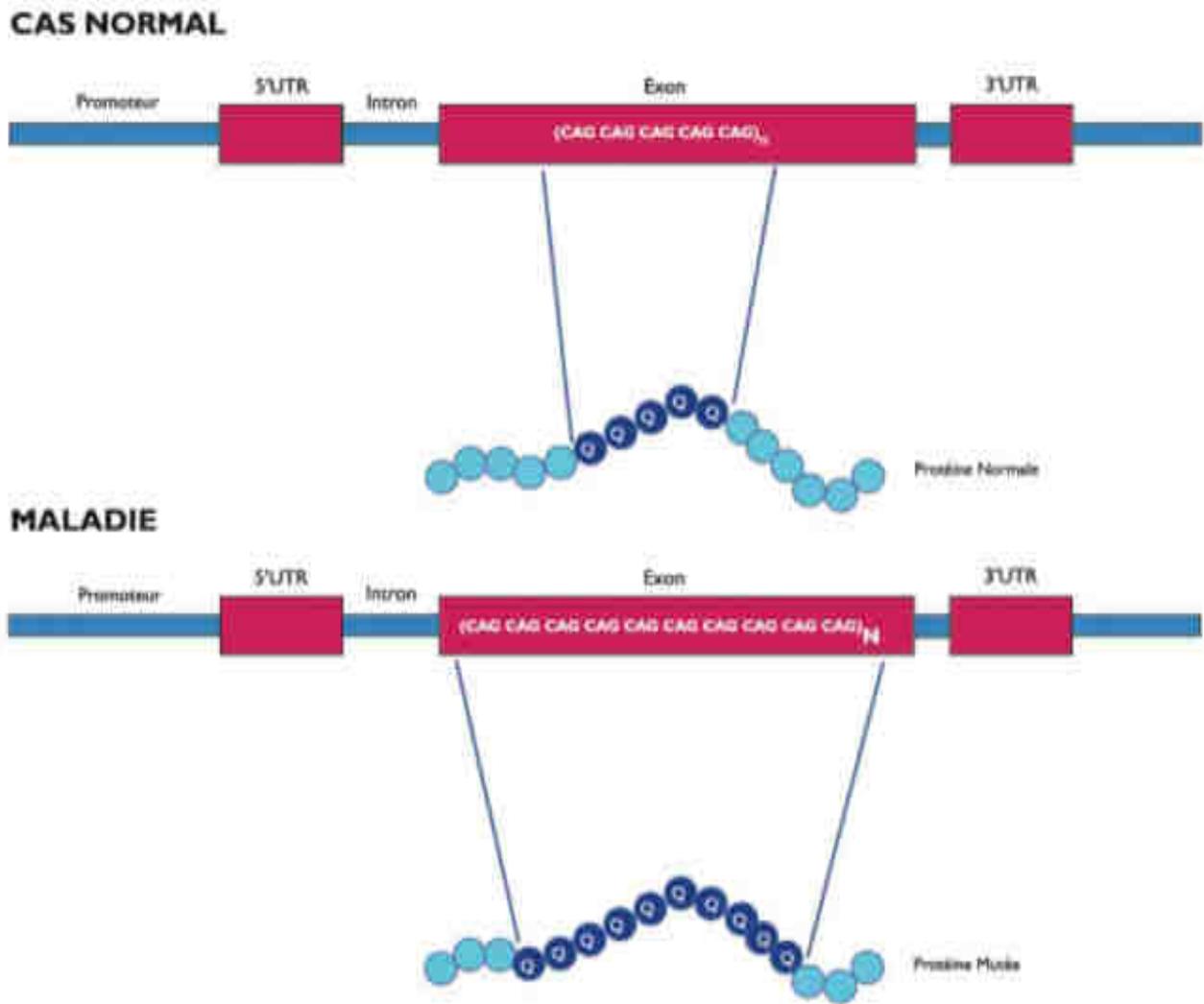
Le DPI et le DPN sont à ce jour les seules procédures qui permettent d'éviter la transmission de la MH. Leur existence doit être signalée et leurs modalités doivent être transmises aux sujets concernés qui en émettraient le souhait, à quelque moment que ce soit de leur prise en charge diagnostique ou thérapeutique.

V. Étiologie

Comme énoncé auparavant, la MH est une maladie autosomique dominante. Elle est causée par l'élongation de codon CAG répétés sur le bras court du chromosome 4p16.3 du gène codant pour la HTT [17]. En terme d'acides aminés, cette répétition correspond à une élongation de polyglutamines qui commence à partir du dix-huitième acide aminé dans la partie N-terminale de la protéine.

Les personnes saines présentent un allèle HTT avec une répétition de CAG allant de 6 à 36. Les personnes ayant un nombre de répétitions entre 27 et 35 ne seront pas sujettes à la maladie, ils seront néanmoins plus sensibles à l'instabilité de la répétition de ces CAG et pourraient transmettre leurs gènes à leur descendance. Au-delà de 36 répétitions, les patients sont considérés comme ayant la MH (figure 3) (table 2). Les patients ayant la MH juvénile ont souvent une répétition supérieure à 60 et pouvant aller jusqu'à 180 répétitions [18]

Figure 3 : Schéma représentant la répétition excessive de séquence nucléotidique CAG chez un porteur sain contre un porteur de la MH, tiré de [19].



Il existe une corrélation inverse entre la longueur des répétitions et l'âge de début de la maladie (*i.e.* début de la symptomatologie motrice). Un effet dit "d'anticipation" est souvent retrouvé chez les patients ayant un grand nombre de répétitions CAG (table 2). Ce phénomène d'anticipation génétique est défini par le fait que l'âge de début d'une maladie autosomique dominante sera déclarée de plus en plus jeune au fil des générations [20]. Cela est dû à une instabilité allélique accrue lors de la transmission des séquences polyglutamines à la descendance, résultant en une tendance prépondérante des enfants à acquérir une proportion de répétition plus grande et, donc, de développer une MH et une MHJ. A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'estimer le risque exact de l'expansion de répétitions CAG dans le cadre de la transmission de gènes parents/enfants [21].

Tableau 2 : Risque de développement de la maladie en fonction du nombre de répétition.

Nombre de répétition CAG	< 35	de 36 à 49	> à 40	> à 55
Risque de développer la maladie	Pas de risque	Risque incertain	Risque certain	Risque de forme juvénile

VI. Modèles animaux

Les premiers modèles animaux sur la maladie de Huntington étaient réalisés en induisant une dégradation neuronale par l'acide quinolinique (excitotoxique) ou l'acide 3 nitropropionique (modèle d'inhibition du bon fonctionnement mitochondrial par excitotoxicité extrinsèque). Bien que ces modèles aient été fiables sur certains aspects spécifiques de la MH, ces derniers ne présentent aucune association claire avec la MH et sa cause génétique. Par la suite, avec l'avancée des biotechnologies et la découverte de la mutation de la HTT, des modèles animaux établis par génie génétique ont été développés pour la MH permettant ainsi de mieux appréhender les différents traitements possibles ainsi que la maladie.

La HTT murine est similaire à la HTT humaine à hauteur de 95%. Néanmoins, la HTT murine ne peut être utilisée du fait de sa différence au niveau des résidus 468-470, qui contribuent à la toxicité de la qqQHTT lorsque celle-ci est clivée. La HTT humaine sera donc privilégiée dans ces modèles animaux. [23]

Les deux grandes catégories de modèles différents de souris utilisés sont les souris transgéniques (où le gène humain muté est inséré aléatoirement dans le génome) et le knock-in (insertion de la séquence humaine avec la répétition de triplet dans le gène de la HTT murine).

La souris R6/2 est le modèle transgénique le plus utilisé dans la recherche de la MH. Le modèle est constitué par l'insertion aléatoire du gène humain de la HTT avec un nombre de répétition de 144 polyglutamines humaines. Le gène sera inséré aléatoirement dans le génome et exprimera donc 3 copies du gène HTT (deux gènes WT murin et le gène humain muté) [24]. Le gène mutant est exprimé dans toutes les cellules de la souris et à 75 % du niveau du gène de type sauvage. Le grand nombre de répétitions dans le modèle R6/2 correspond à une apparition juvénile des symptômes de la MH chez l'homme. Ce modèle présente un phénotype comportemental très agressif. Certaines souris R6/2 sont connues pour développer des symptômes dès l'âge de 4 semaines, bien que l'âge moyen d'apparition des symptômes soit de 9 à 11 semaines. L'âge moyen de la mort est de 10 à 13 semaines, et les animaux survivent rarement au-delà de 14 semaines [25, p. 1].

Un second modèle utilisé est la souris R6/1. Elle est en tout point similaire à la R6/2 à l'exception que le nombre de répétitions est moins important : 116 répétitions. Cela s'exprimera par un phénotype moins agressif. Ce modèle étant moins utilisé, il est moins bien compris que la R6/2.

Un troisième modèle utilisé est la souris YAC 128. Son nom provient de l'insertion d'un chromosome artificiel de levure (YAC) contenant la HTT humaine dans la souris transgénique. Il contient 128 répétitions de CAG et présente donc un phénotype agressif.

Les modèles knock-in sont considérés comme les plus précis pour la MH d'un point de vue génétique. La création de ces souris implique le remplacement d'une partie du gène de la HTT de la souris par une copie humaine mutante contenant une région CAG plus longue. Ces souris ne possèdent donc que deux copies du gène codant pour la HTT - un allèle de type sauvage murin et un allèle mutant humain. Bien que ce modèle soit le plus proche de la maladie, les premières études sur les souris knock-in ont été décevantes, car elles ne présentaient pas la neuropathologie ou les symptômes manifestes observés chez les souris transgéniques. Cependant, des examens plus approfondis ont révélé des changements subtils chez les souris présentant un plus grand nombre de répétitions. Ces modèles sont moins utilisés du fait de leur long temps de latence avant l'apparition de la maladie, et du phénotype peu démonstratif de la maladie [24], [26].

VII. Pathogénie

La dégénération des neurones spinaux dans le ganglion basal (figure 4 et figure 5) provoque la base de la chorée. L'addition de la délétion de la substance P des neurones spinaux médiaux entraîne le développement de la dystonie et de l'akinésie. Pendant longtemps, le monde scientifique pensait que la dégénération neuronale venait exclusivement d'un gain de fonction de la qqqHTT (cytotoxicité). Ce consensus a été réfuté, et on sait maintenant qu'il s'agit d'un gain de fonction mais aussi d'une perte de fonction de la HTT. Dans ce chapitre, nous allons voir le rôle physiologique de la HTT ainsi que plusieurs théories de la pathogénie de la MH venant du gain de fonction de la qqqHTT, ces théories pouvant coexister au même moment.

Figure 4 : Schéma localisant les ganglions basaux (colorés en rose), zone la plus touchée dans la MH.

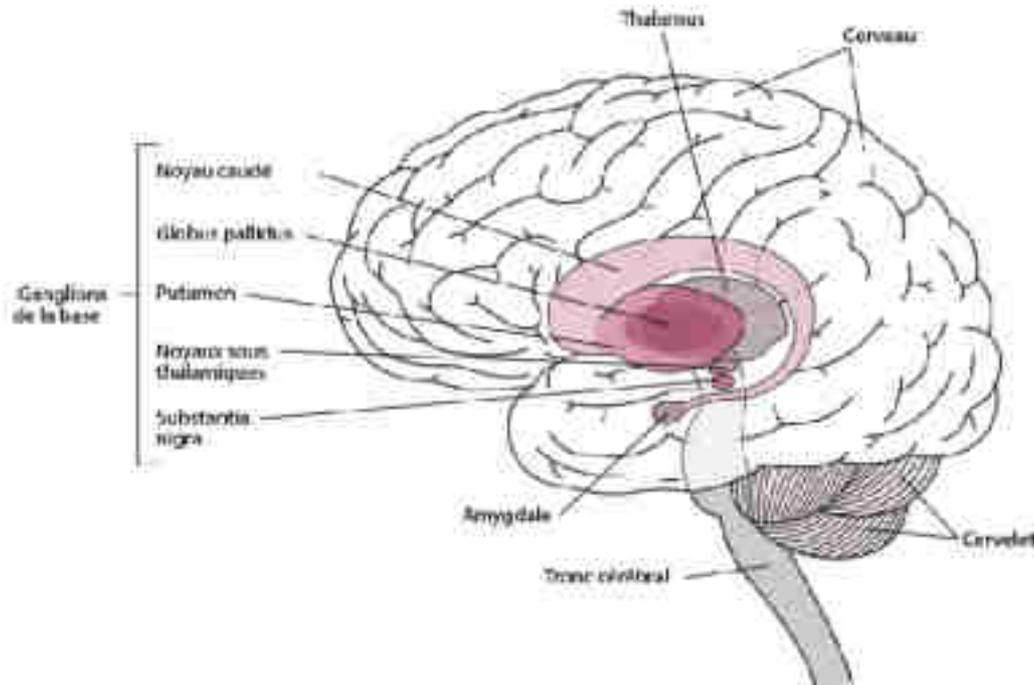
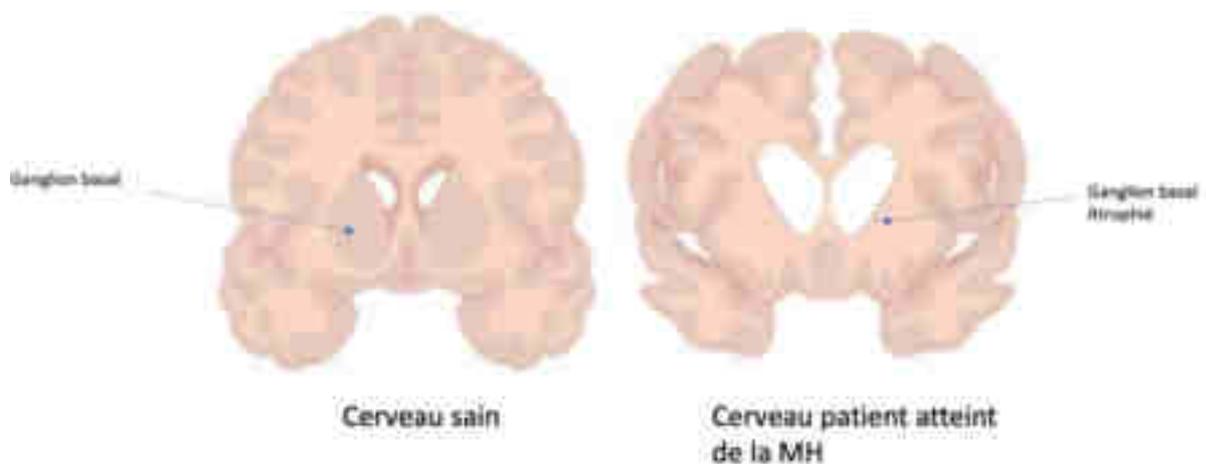


Figure 5 : Schéma d'une coupe transversale comparant un cerveau sain à gauche à un cerveau de patient atteint de la MH à droite. Nous remarquons un élargissement des ventricules droit et gauche (canaux centraux), une atrophie des ganglions basaux (représentés par la flèche sous le ventricule), ainsi qu'une atrophie du cortex cérébral chez le patient MH, adapté de 1

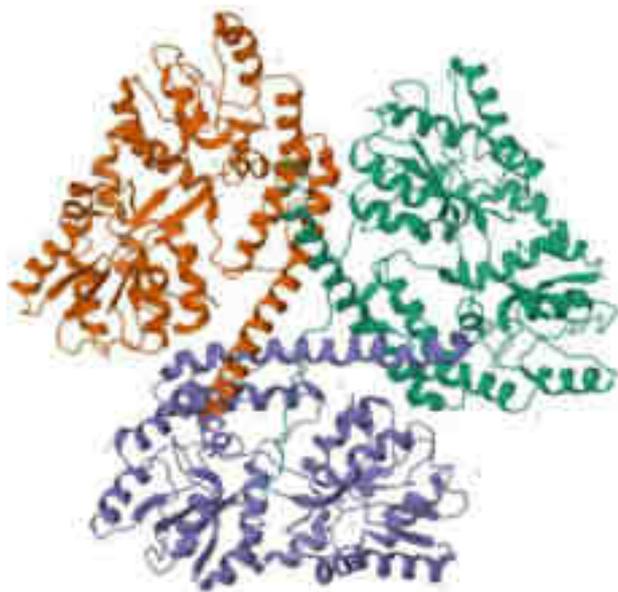


1. Rôle de la Huntingtine et perte de fonction

La HTT est une protéine constituée de 3144 acides aminés et faisant une taille de 350 kDa (figure 6). Bien que la HTT soit une protéine ubiquitaire, elle est majoritairement retrouvée dans le cerveau et dans les testicules [27]. A l'intérieur de nos cellules, elle est localisée dans le cytoplasme, mais peut aussi être retrouvée dans les noyaux. La HTT, tout comme la majorité des protéines est responsable de différents rôles

dans nos cellules. Nous allons voir dans ce chapitre les différents rôles de la HTT sauvage [28] et les répercussions de l'expression de la qqqHTT.

Figure 6 : Structure tridimensionnelle tertiaire de la protéine Huntingtine tiré de [29]



Un des premiers rôles de la HTT expliquant sa nécessité au sein du cerveau est son rôle de transport. Les cellules neuronales ont en effet besoin d'un transport actif lié aux microtubules afin de transporter sur de longues distances les molécules et organites nécessaires à leur bon fonctionnement. La dynéine est une protéine permettant le transport rétrograde, de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur [30]. Lors de la MH, ces transports microtubulaires et plus spécifiquement ceux liés à la dynéine sont inhibés. La HTT est impliquée dans la régulation du trafic des vésicules, y compris l'endocytose et l'exocytose. Le rôle de la HTT dans ces deux phénomènes serait médié par la protéine HIP 1, protéine présente dans un complexe plus important comprenant AP-2, ADAM10 et la synapsine 1 nécessaire à l'endocytose (figure 8). La HTT pourrait alors réguler la quantité de neurotransmetteurs libérés, ainsi que le taux de vésicules d'exocytoses relâchées dans certaines cellules exocrines. La HTT sauvage s'associe indirectement via la protéine HAP1 avec la dynéine afin de permettre ce transport. Cette association avec la dynéine va permettre entre autres, le transport du BDNF, facteur neurotrophique nécessaire et essentiel à la survie et à la différenciation neuronale. Lors de la MH, l'expansion polyglutaminiq ue de la qqqHTT va empêcher le bon fonctionnement (encombrement stérique) de la dynéine, et ainsi empêcher le transport du BDNF [31].

De plus la HTT aurait un lien avec une activité anti-apoptotique en agissant sur la caspase 3. La caspase 3 est une molécule pro apoptotique, elle est le dernier maillon de la chaîne de l'apoptose. Une étude de Yu Zhang et al. démontre qu'une sur-activation de la HTT provoque une inhibition de la caspase 3, et

inversement, une déplétion de la HTT provoque une augmentation de la mort cellulaire [32]. La HTT séquestre les molécules pro-apoptotiques telles que HIP1-Hippi résultant alors en une survie cellulaire [33].

La HTT présente un rôle dans la dynamique du cytosquelette en étant impliquée dans la formation et le maintien des neurites et des synapses. Elle interagit avec divers composants du cytosquelette, notamment l'actine, les microtubules et les filaments intermédiaires, pour réguler leur assemblage et leur organisation [34].

L'autophagie est un processus cellulaire essentiel pour le maintien de l'homéostasie en dégradant et recyclant les composants cellulaires endommagés ou inutiles. La HTT régule des protéines clés de l'autophagie. Elle influence notamment la protéine p62 (récepteur d'autophagie), et ULK1 (kinase initiant l'autophagie), facilitant ainsi le recrutement des vésicules autophagiques autour des éléments cellulaires à dégrader [35].

La HTT est en plus de cela nécessaire dans le développement embryonnaire. Les embryons de souris transgéniques dépourvues du gène codant pour la HTT présentent une mortalité aux alentours du jour 8 après la fécondation, avant l'émergence du système nerveux [36]. Des études récentes révèlent que la HTT joue un rôle crucial dans la neurogenèse, elle est nécessaire au maintien des cellules souches neuronales primitives au cours du processus d'induction neuronale [37].

Enfin, la HTT aurait un lien de régulation dans la balance d'acétylation et de désacétylation des histones, en interagissant avec les histone acétyltransférases (HATs) et les histones désacétylases (HDACs). Ces enzymes ajoutent ou retirent des groupes acétyle sur les histones, modifiant ainsi la structure de la chromatine et régulant l'accessibilité de l'ADN à la machinerie transcriptionnelle. Un sous-groupe particulier d'HDACs, les sirtuines (SIRT), sont des déacétylases dépendantes du NAD⁺. La HTT est impliquée dans la régulation de l'activité de ces sirtuines SIRT1 et SIRT3 [38] : SIRT1, principalement nucléaire, régule la transcription de gènes liés à la survie cellulaire et à la réponse au stress (e.g. BDNF). SIRT3, principalement mitochondrial, influence les gènes impliqués dans la biogenèse mitochondriale et la gestion du stress oxydatif. La HTT empêche la surexpression de ces sirtuines, évitant ainsi une désacétylation excessive des histones qui pourrait réprimer des gènes essentiels [39, p. 1].

La déformation spatiale provoquée par la répétition de glutamine engendrera un repliement et donc une structure tri-dimensionnelle différente. La protéine perd alors ses fonctions physiologiques, ce qui impactera totalement ou partiellement les différents points vus ci-dessus.

2. Agrégats protéiques

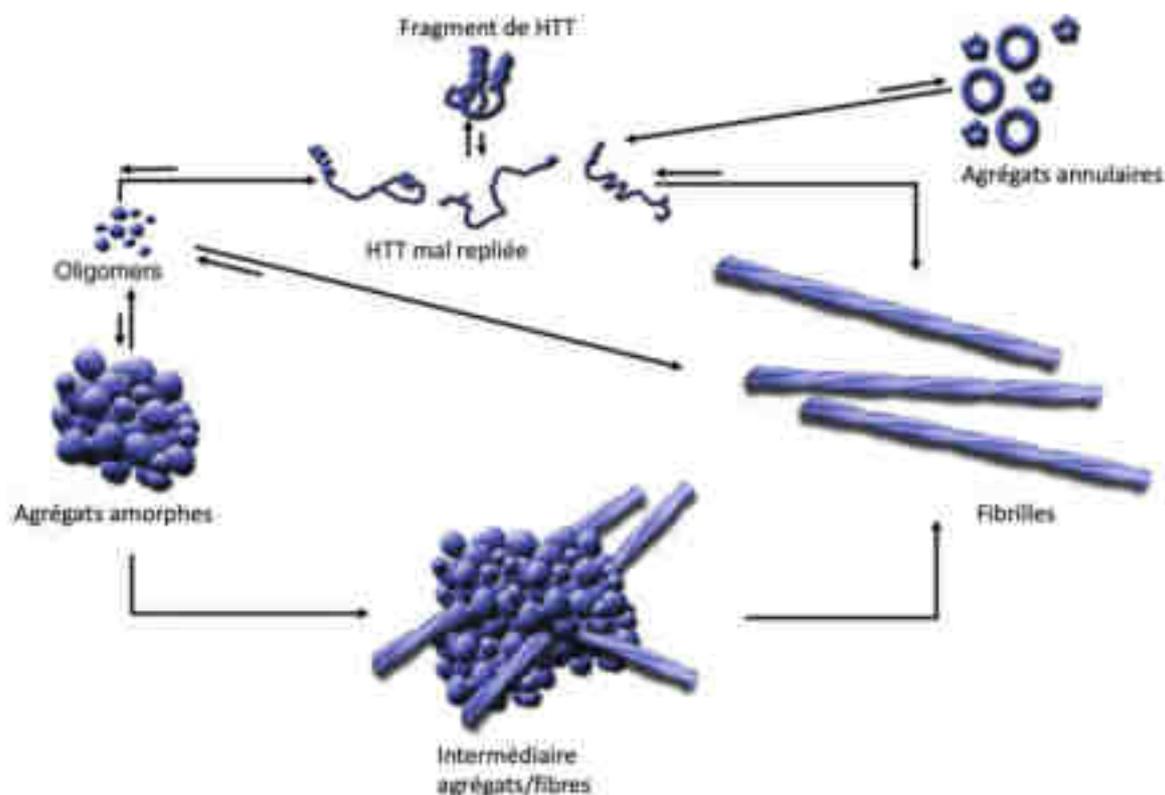
Sur le plan histologique, la caractéristique principale retrouvée dans le cerveau post mortem de patients MH est la présence d'agrégats protéiques. Ces agrégats ont dans un premier temps été considérés comme

cruciaux dans le développement de la maladie. Comme pour d'autres protéines contenant de la polyglutamines, l'agrégation de la qqqHTT se fait par polymérisation, ce qui conduit à la formation de brins de polyglutamines formant un feuillet β maintenu par des liaisons hydrogène, ce qui donne une structure amyloïde [40] (figure 7). Ces agrégats peuvent être éliminés par autophagie, mais ce mécanisme n'est pas suffisant pour éliminer ces derniers. On observe de fait qu'*in vitro* sur cellules de souris knock-out MH, la vitesse de production de ces agrégats est plus rapide que leur dégradation par autophagie [41].

Les agrégats en fonction de leur localisation, cytoplasmique ou nucléoplasmique, n'auront pas la même toxicité. Il se trouverait que les seuls agrégats périnucléaires auraient un effet cytotoxique sur les neurones [42] [43]. L'équipe de Kuan-Yu indique que les facteurs influençant la formation d'agrégats restent inconnus mais que le contact des agrégats périnucléaires avec la membrane nucléaire provoquent la rupture de cette dernière menant ainsi à la mort cellulaire [42].

Il se pourrait de plus que la qqqHTT ait également une action potentielle en dehors de la cellule (i.e. extracellulaire). Elle pourrait en effet être relâchée par des cellules affectées et pourrait alors propager la pathologie aux cellules alentours, aggravant et propageant la toxicité aux tissus voisins [44].

Figure 7 : Schéma explicatif de l'agrégation de HTT. Le monomère natif peut avoir différentes conformations distinctes mal repliées. S'en suit une agrégation de certains monomères, résultant en des oligomères pouvant former soit des fibrilles, soit des agrégats amorphes. Adapté de [45]



3. Dérégulation transcriptionnel

Les dérégulations transcriptionnelles de la qqqHTT peuvent avoir lieu de manière direct ; les domaines d'activation de nombreux facteurs de transcription sont composés de régions riches en glutamine. De ce fait la qqqHTT interagit directement avec des régulateurs de la transcription, tels que p53, la protéine CREB (cAMP response element-binding) et la protéine CBP (CREB-binding protein), impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire.

Ces dérégulations peuvent aussi être indirect. L'épigénétique (carboxylation des histones) permet de contrôler quelle partie du génome sera exprimé. Deux des déacétylases, la SIRT1 et la SIRT3 sont spécifiquement réprimés par la HTT. En perdant son rôle de suppresseur, la qqqHTT va alors indirectement dérégulé les gènes liées aux stress oxydatifs (ROS) via SIRT3 mais aussi du BDNF (brain derived neurotrophic factor) facteurs nécessaire à la survie neuronale via SIRT1.

En plus de la dérégulation transcriptomique du BDNF, la qqqHTT sera aussi impliquée dans la dérégulation du transport du BDNF [46].

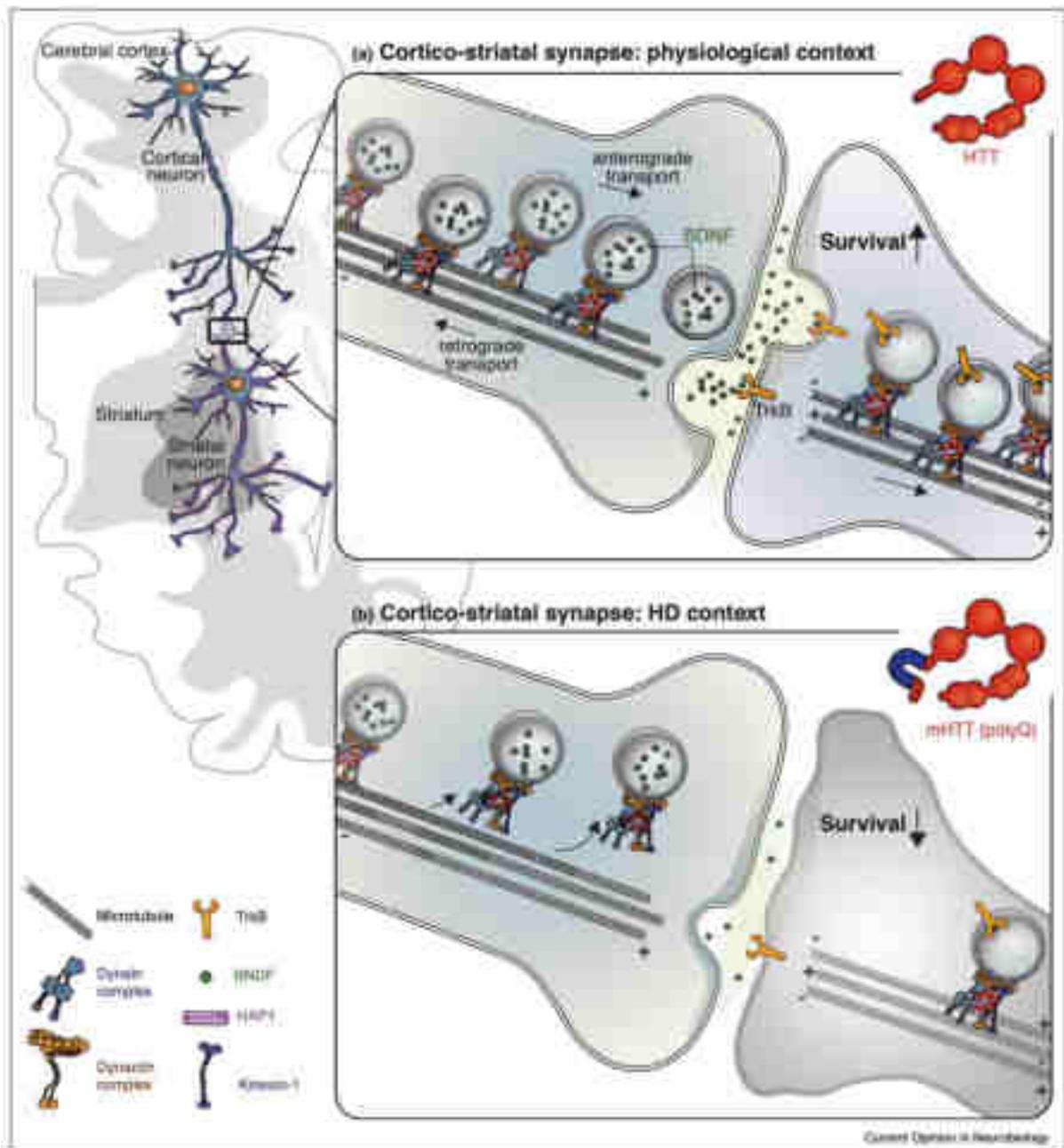
4. Changement dans le transport axonal et dans le dysfonctionnement synaptique

Le BDNF est produit dans le cortex et doit être délivré dans le striatum via un transport axonal.

Néanmoins, la diminution de la quantité de HTT, liée à une diminution de la synthèse (i.e. un seul allèle normal) et à la séquestration de la protéine normale dans des agrégats, entraîne une diminution de sa fonction d'activation du transport vésiculaire axonal bidirectionnel. De plus, la formation d'agrégats de qqqHTT dans les neurites et la congestion stérique qu'ils génèrent, provoquent le blocage mécanique de la circulation des vésicules et d'organites de transport dans les neurones [47].

L'altération du transport intra neuronal en situation pathologique engendre une diminution de la quantité de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs en bout de chaîne, et une diminution de la quantité de neurotrophines, entraînant ainsi une diminution de la fonction des neurones ainsi que leur mort cellulaire (figure 8) [48].

Figure 8 : Transport de vésicules contenant du BDNF dans une synapse de personne saine (a) ou de personnes atteinte de MH (b). Les vésicules de BDNF sont moins bien transportées lors de la MH, notamment dû à un détachement des microtubules [48].



5. Excitotoxicité

L'excitotoxicité est un phénomène regroupant une cascade d'événements cellulaires aboutissant à la mort neuronale sous l'effet de l'action toxique du glutamate (*i.e.* acide aminé excitateur). Cela correspond soit à une exposition excessive des neurones au glutamate, soit à une hypersensibilité à la stimulation glutamatergique.

Cette hypothèse d'excitotoxicité est basée sur l'observation que des injections intrastriales d'agonistes des récepteurs du glutamate induisent une perte neuronale et reproduisent des symptômes similaires à ceux observés dans la MH. Lors de l'activation des récepteurs NMDA présents sur la face externe de la membrane

cellulaire par le glutamate et la glycine, une entrée d'ions sodium potassium et calcium a lieu. Il s'en suit alors une dépolarisation de la membrane mitochondriale due à une surcharge calcique, menant à une augmentation d'espèces réactives de l'oxygène pouvant mener à la mort cellulaire. *In vitro*, les neurones striataux et corticaux des souris R6/2 sont plus sensibles à la mort cellulaire induite par les récepteurs NMDA que les souris témoins [49]. Dans les neurones mutants exprimant la qqqHTT, une toxicité élevée du glutamate peut être induite par l'élévation des concentrations intracellulaires de Ca²⁺ et par la protéolyse des caspases impliquées dans les cascades apoptotiques.

Il est important de garder à l'esprit que le GABA (*i.e.* neurotransmetteur inhibiteur) est également un acteur clé dans le striatum et le cortex. Des changements importants dans le système NMDA sont susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition des symptômes et la progression de la maladie. On sait depuis longtemps que la teneur en GABA est réduite dans le striatum des patients atteints de la MH en raison de la perte des neurones spinaux. Cependant, une étude récente a rapporté que l'expression des récepteurs GABA-A et GABA-B est augmentée à tous les stades de la maladie chez les patients MH, suggérant des mécanismes compensatoires à la perte des terminaux GABA [50].

6. Dysfonctionnement mitochondrial

L'altération de la fonction mitochondriale, qui se traduit par des défauts dans la production d'ATP, la capacité de tamponnement du Ca⁺⁺ et l'apoptose et est associée à la neurodégénérescence dans la MH.

Premièrement, le surplus de Ca⁺⁺ intracellulaire provoqué par l'activation des récepteurs NMDA résulte en une diminution du potentiel membranaire de la mitochondrie, ouvre les pores mitochondriaux et relâche ainsi le calcium stocké dans la mitochondrie. Cela mène ainsi à la mort cellulaire par la voie des caspases.

De plus certaines données suggèrent que la qqqHTT peut interagir avec la membrane mitochondriale externe, ce qui entraîne des anomalies du calcium mitochondrial.

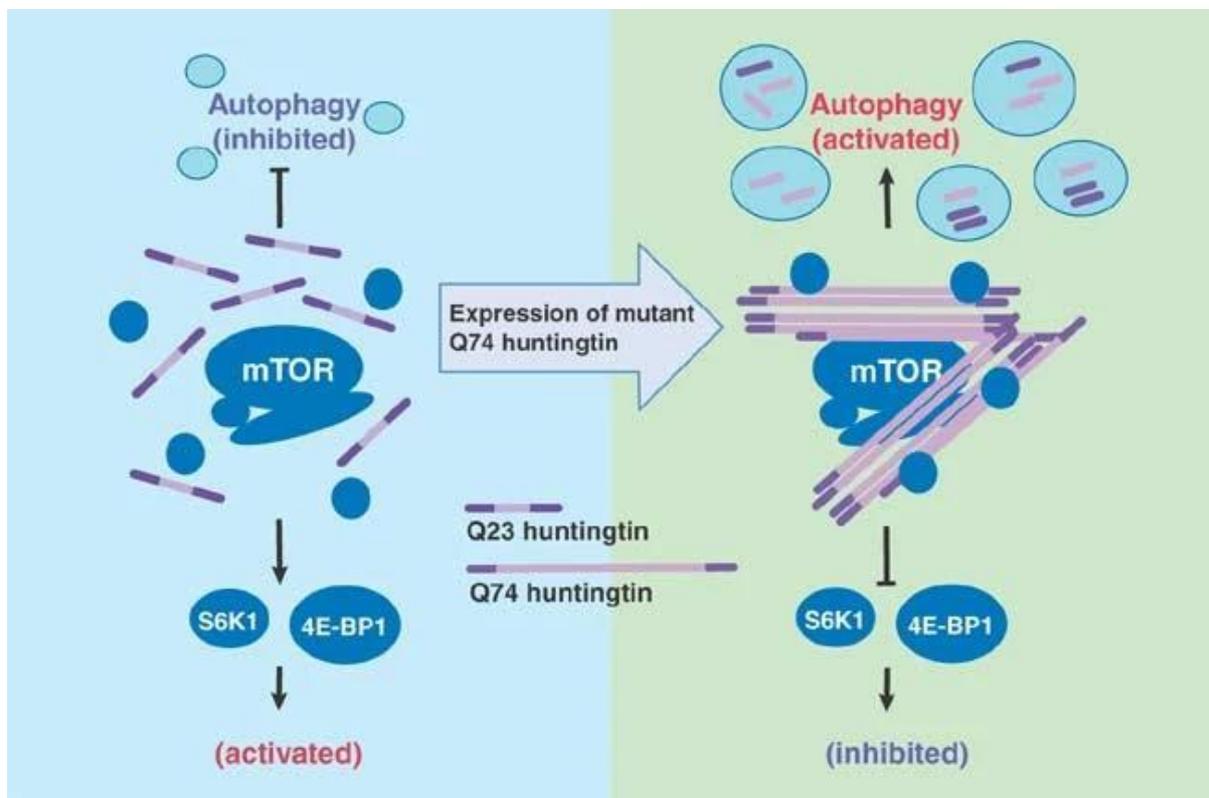
Les mitochondries sont des organites dynamiques qui subissent des cycles de fusion-fission en réponse à des exigences métaboliques. Le mauvais fonctionnement de la mitochondrie conduit à l'activation des caspases et à l'apoptose. La qqqHTT interfère aussi avec la dynamique mitochondriale et interagit notamment avec un régulateur central de la fission des mitochondries, la protéine 1 liée à la dynamine (DRP1), augmentant son activité enzymatique et la fragmentation mitochondriale.

Une conséquence du dysfonctionnement mitochondrial est la production aberrante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui à leur tour causent davantage de dommages aux mitochondries. Le cerveau post-mortem des patients atteints de la MH et les modèles expérimentaux de la maladie de Huntington montrent des signes de dommages oxydatifs [43], [51].

7. Dysfonctionnement autophagique

Bien que la HTT puisse être dégradée à la fois par le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie lorsque la protéine est mutée, elle subit des modifications post-transcriptionnelles qui en font une cible plus appropriée pour la voie autophagique. Cependant, au fur et à mesure que la maladie progresse et que la HTT mutée s'accumule sous forme d'agrégats, les voies normales de clairance sont incapables d'éliminer et de dégrader ces agrégats. En outre, il a été démontré que le régulateur négatif de la macroautophagie, mTOR, est séquestré (et par la suite inhibé) dans les agrégats de qqqHTT, ce qui résulte en une augmentation des niveaux de macroautophagie (figure 9). Les autophagosomes qui en résultent ont une capacité réduite à reconnaître leur cible cytosolique et restent relativement vides, ce qui entraîne un déséquilibre net entre la dépense énergétique et la dégradation des protéines. Ces altérations de la macroautophagie conduisent également à une accumulation de lipofuscine intralysosomale (pigment cellulaire insoluble composé de fragments de cellules non digérables, marqueur de vieillesse et/ou de dégénérescence [52]), qui interfère avec la capacité des lysosomes à éliminer la cargaison autophagique [53].

Figure 9 : Figure schématisant le fonctionnement normal de l'autophagie comparé à un dysfonctionnement autophagique dans une cellule contenant de la qqqHTT activant alors les voies autophagiques via mTOR. Tiré de [54].



VIII. Impacts socio-économiques

Les symptômes de la MH peuvent entraîner une incapacité à travailler, ce qui peut avoir un impact négatif sur le revenu familial. La MH peut également engendrer des frais médicaux élevés et nécessiter des soins de longue durée. Un impact psychologique sur les personnes atteintes et leur famille seront évalués.

1. Impact psychologique sur le patient

Une revue récente de la littérature, comparant 8 études, a examiné l'impact psychologique du test de prédiction de mutation présymptomatique pour les individus à risque de MH [55]. Trois études avec un suivi jusqu'à 10 ans après le test ont mis en évidence une différence significative entre les individus ayant un statut porteur et ceux ayant un statut non-porteur [56]. Dans les études où les niveaux de base pour les mesures psychologiques ont été pris en compte, une seule étude a révélé un niveau significativement plus faible de dépression chez les non-porteurs par rapport aux porteurs, 2 ans après le test. Aucune différence significative des pensées ou des comportements suicidaires n'a été observée entre les porteurs et les non-porteurs. De plus aucune différence significative du niveau de détresse, un an après le test, n'a été constaté entre les non-porteurs et les porteurs asymptomatiques.. Les porteurs symptomatiques avaient des niveaux de détresse plus élevés que les non-porteurs, mais aucune différence significative entre les porteurs asymptomatiques et les non-porteurs, suggérant que les difficultés psychologiques étaient plus le résultat de l'apparition des symptômes que du statut génétique [57].

2. Impact psychologique sur l'entourage

Des recherches antérieures ont montré que les partenaires des patients soumis à un test génétique pour la MH subissent les mêmes épreuves que les porteurs du gène. Les partenaires des porteurs du gène muté ont présenté des niveaux de détresse psychologique significativement plus élevés une semaine, six mois et trois ans après la révélation du résultat. Les partenaires des porteurs du gène muté ont présenté des scores considérablement plus élevés sur toutes les mesures de résultats psychologiques à court et à long terme, par rapport aux partenaires des non-porteurs. Richardson et Williams ont examiné à la fois les couples soumis et non soumis au test et ont constaté que les couples testés ont subi des effets négatifs sur leur relation peu de temps après le test, mais que cet effet semble se résorber avec le temps. Il est intéressant de montrer que dans cet échantillon, les couples de non-porteurs ont montré une plus grande détérioration de leur relation par rapport aux couples de porteurs [58].

3. Impact économique sur le patient et sur le système de soin

Environ 18 000 personnes sont touchées par la MH en France, ce chiffre compte les porteurs n'ayant pas encore développé de symptômes de la MH. Vivre avec une maladie à un coût, le cout des soins, mais aussi du confort et de l'adaptation de son quotidien à la maladie.

Les couts se répartissent en 3 catégories et sont toujours fluctuants en fonction du stade de la maladie (début de la MH ou à un stade avancé de la MH). Les deux premières catégories seront entièrement prise en charge par la sécurité sociale française. Le dernier point comprend les arrêts de travail aussi pris en charge par la sécurité sociale, mais aussi les dépenses nécessaires à la réhabilitation du quotidien qui sont à la charge du patient mais peuvent être en partit pris en charge par une mutuelle santé.

- Les soins directs ; allant de 9,220 euros jusqu'à 18,985 à un stade plus avancé

- Les couts indirects liées aux soins ; transport médical et thérapies alternatives ; allant de 2,275 euros à 4,180 euros

- Les couts indirects ; les soins sont liés au manque de productivité (arrêt du travail) mais aussi aux besoins du matériel informel nécessaire au maintien d'un bon confort de vie. Le cout des besoins indirects varie de 35,859 à 56,947 euros [59].

Traitements actuels

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif à la maladie de Huntington. Cependant des traitements symptomatiques existent et donne aux patients une condition de vie plus tolérable. La prise en charge des patients repose sur des traitements pharmacologiques, rééducatifs et sur la mise en place d'un cadre médico-social approprié. Une approche multidisciplinaire (e.g. kinésithérapeute, physiothérapeute) est recommandée pour améliorer ou maintenir la mobilité et une bonne condition physique [60].

Le réseau européen de la MH a commissionné un groupe international nommé le Réseau Européen de la maladie de Huntington (15 experts européens et 73 experts internationaux de la MH) pour fournir des recommandations pour la pratique clinique quotidienne du traitement de la maladie de Huntington. Les objectifs de ces lignes directrices sont de standardiser au niveau européen le régime thérapeutique pharmacologique, chirurgical et non pharmacologique et d'améliorer les soins et la qualité de vie des patients MH. Un consensus formalisé, adapté des recommandations de la Haute Autorité de Santé a été utilisé dans ce chapitre [61].

Il existe une large variété de symptômes pour la MH. Nous résumerons ici uniquement les traitements pharmacologiques pour les symptômes les plus récurrents. Un tableau plus exhaustif des symptômes, récapitulatif de la partie et comprenant les traitements non pharmacologiques sera présentés en fin de partie (table 3).

I. Traitement pharmacologiques des grands symptômes de la MH

1. La chorée de Huntington

La chorée se caractérise par des mouvements anormaux, involontaires, spontanés, incontrôlables, irréguliers, intermittents, non rythmiques et sans but affectant le tronc, le visage et les membres. Un traitement médicamenteux doit être envisagé si la chorée est source de détresse ou d'inconfort pour le patient.

Le traitement de première intention pour la chorée de Huntington est la Tetrabénazine (TBZ) (à moins que le patient ne souffre d'une dépression mal gérée ou de pensées suicidaires, dans ce cas il sera alors traité avec des neuroleptiques de deuxième génération). La monothérapie pour traiter la chorée est préférée car la polythérapie augmente le risque d'effets indésirables et peut compliquer la prise en charge des symptômes non-moteurs.

En présence d'une chorée gênante, des mesures de protection appropriées (en particulier pendant les repas et l'exécution des tâches ménagères) doivent être mises en place. Pour éviter les lésions traumatiques ou les étouffements, des spécialistes de la réadaptation peuvent aider le patient avec des techniques de positionnements appropriés ou proposer des dispositifs technologiques d'assistance.

a. Tetrabenazine

Le traitement de première intention pour traiter la chorée sans psychose ou dépression est la TBZ ainsi que la Deutetrabénazine (DBTZ) à l'étranger. Ces deux molécules sont des dérivés synthétiques de la benzylquinolizine. La DBTZ n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

Ces deux molécules sont contre-indiquées lorsque le patient souffre de dépression mal gérée ou de pensées suicidaires.

La posologie usuelle de la TBZ est de 75mg par jour 3 fois par jour per os. La dose initiale de 12,5mg par semaine sera augmentée hebdomadairement et réévaluée afin de trouver la dose adaptée à la pathologie du patient.

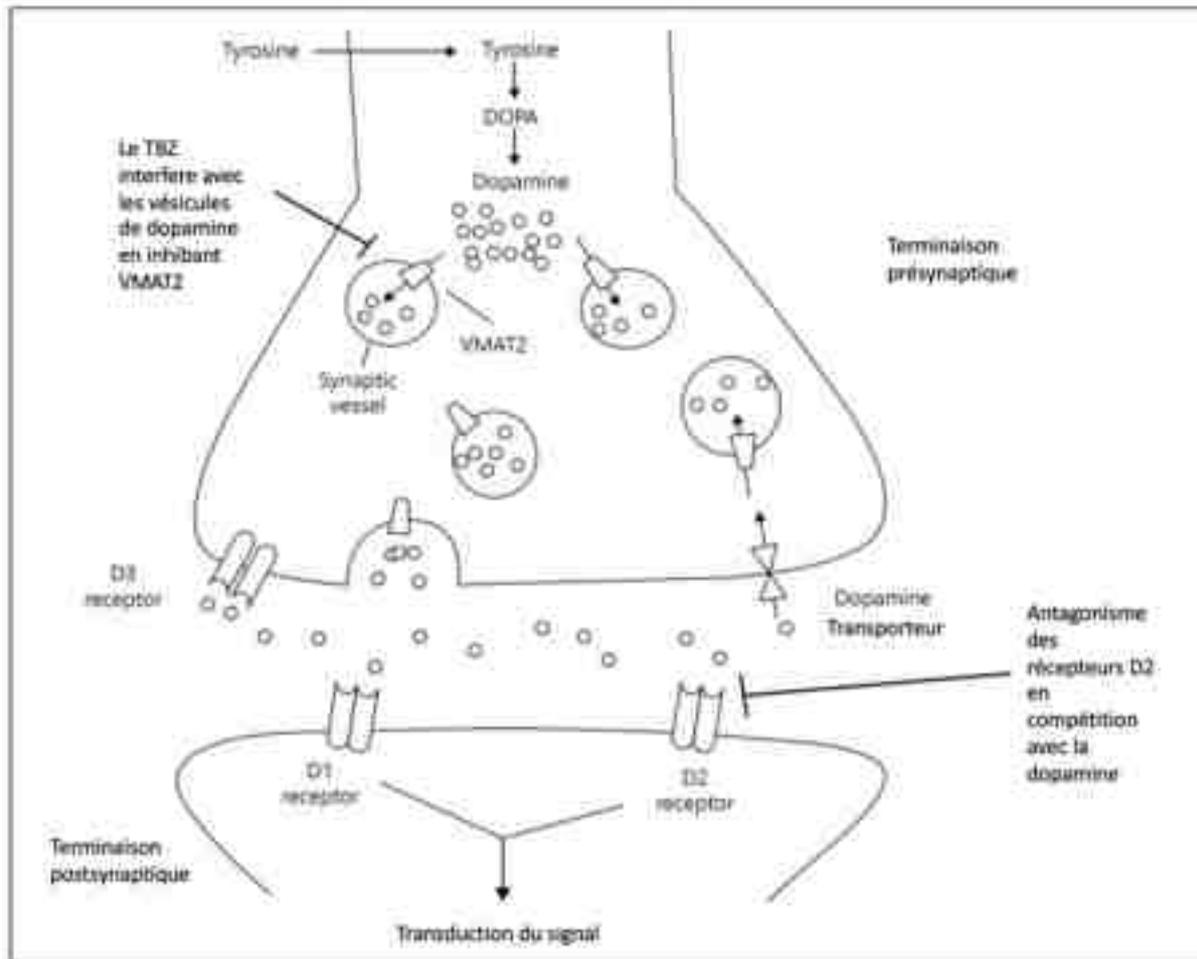
Le mécanisme d'action de la TBZ est peu connu. Il agit comme un inhibiteur réversible de haute affinité de la recapture des monoamines dans les vésicules présynaptiques à faible dose. La TBZ joue aussi un rôle dans le blocage des récepteurs post-synaptiques à la dopamine à forte dose. La TBZ épuise les trois monoamines centrales (noradrénaline, sérotonine, dopamine), mais ciblant principalement la dopamine (figure 10) [62]. Dans une étude d'autopsie de patients atteints de la MH, ceux qui avaient reçu la TBZ ont montré une déplétion globale plus importante des monoamines que les patients non exposés au TBZ, principalement dans le caudate, mais aussi, dans l'amygdale, l'hippocampe et le lobe temporal [63].

En tant qu'inhibiteur de la recapture de monoamines, la TBZ augmente la concentration synaptique des monoamines et ainsi augmente la neurotransmission. Cela explique son effet thérapeutique. En tant que bloqueur des récepteurs D2, le TBZ diminue la neurotransmission, expliquant ses effets secondaires, bien qu'il ne soit pas clair pourquoi cet effet serait si important dans le caudate et nulle part ailleurs [64].

Les effets secondaires de la TBZ sont un parkinsonisme (bloqueur des récepteurs D2), une dyskinesie tardive (DT), des troubles de l'humeur (agressivité colère) ainsi qu'une dépression.

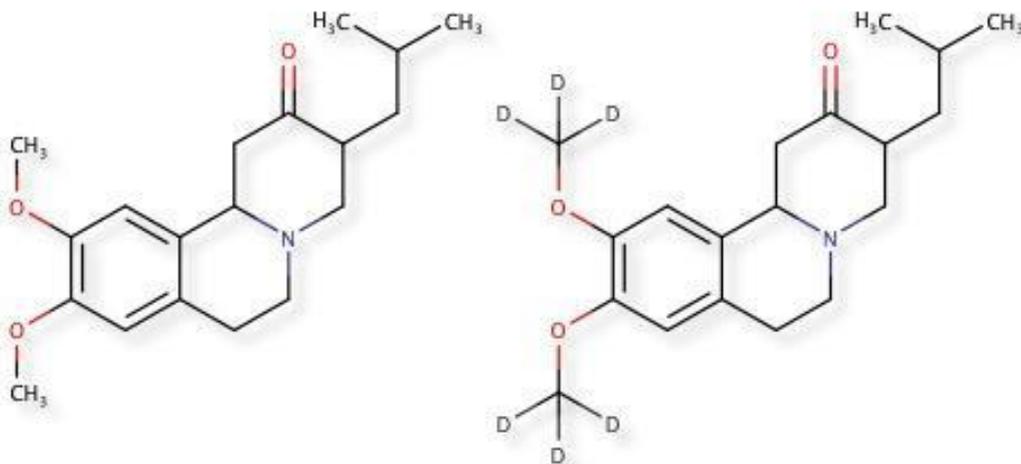
L'un des principaux avantages de la TBZ par rapport aux autres neuroleptiques est sa sécurité relative, illustrée par le fait que la TBZ n'a jamais été documenté comme ayant provoqué une DT. C'est un avantage majeur de la TBZ par rapport aux autres neuroleptiques indiqués en seconde intention, car entre 25 % et 40 % des patients traités chroniquement par des neuroleptiques de seconde intention développent une DT [65].

Figure 10 : Mécanisme d'action de la Tétrabénazine



La DTBZ quant à elle a le même mécanisme d'action que la TBZ. Il s'agit d'un isomère isotopique du TBZ où 6 atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de deutérium, augmentant donc son temps de demi-vie (Figure 11). Il n'existe aucune différence significative dans l'efficacité et toxicité des deux médicaments [66].

Figure 11 : Comparaison de la molécule de Tétrabénazine, et celle de Deutetrabénazine.



b. Anti-psychotiques

Les antipsychotiques sont indiqués dans le traitement des symptômes moteurs et psychiatriques de la MH avec dépression et/ou psychoses. Ils seront de seconde intention dans le traitement de la chorée de Huntington et proposé si le patient souffre de symptômes psychotiques ou de dépression.

Les principales cibles pharmacologiques sont les récepteurs de la dopamine de type 2 (D2) et les récepteurs de la sérotonine de type 2A (5HT2A). Ils sont aussi associés à une activité muscarinique, histaminergique et adrénergique plus faible.

Les principaux défis des antipsychotiques typiques sont les effets secondaires neurologiques significatifs, en particulier les symptômes extrapyramidaux comprenant le parkinsonisme, l'akathisie, les dystonies aiguës et les dyskinésies tardives qui ont une incidence plus élevée à des doses plus élevées. Parmi les autres effets indésirables des antipsychotiques figurent les troubles de l'équilibre, la sédation, l'apathie, la dysphorie, les difficultés de déglutition et le déclin cognitif, ce qui fait qu'il n'est pas facile de distinguer les effets indésirables des signes de progression de la maladie [67],[68].

i. Halopéridol

Il s'agit d'un antipsychotique typique de la classe des butyrophénones, avec une forte affinité pour les récepteurs D2. Il a été utilisé pour la première fois dans les années 1960 et est devenu l'un des agents antipsychotiques les plus largement utilisés pour contrôler les manifestations psychotiques de la schizophrénie et d'autres psychoses. Outre ses propriétés anti-dopaminergiques, il agit également comme antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques, des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2, des récepteurs sigma (*i.e.* opioïdes), des récepteurs muscariniques et des récepteurs H1 de l'histamine. Les posologies usuelles sont de 2 à 80 mg par jour en 2 prises par voie orale ou 50 à 300 mg en intra musculaire (IM) en libération prolongée (LP) [69].

ii. Benzamide

Les benzamides sont des antagonistes sélectifs des récepteurs D2. La famille des benzamides est composée de l'amisulpride, du sulpiride (plus ancien) et du tiapride. Contrairement à d'autres antipsychotiques typiques, ils ont une action antipsychotique plus faible. En outre, ils ont une liaison antagoniste avec les récepteurs sérotoninergiques 5HT3 et 5HT4 [68].

-Tiapride

Le tiapride est un antagonisme sélectif des sous-types D2 et D3 avec une faible affinité pour d'autres récepteurs (limite les effets secondaires). Le dosage usuel est de 100 à 300 mg par jour, répartie en 2 ou 3 prises par voie IM, ce dosage peut être augmenté jusqu'à un maximum de 800mg/jour. Il s'agit d'un agent antipsychotique faible, généralement bien toléré, avec un faible risque d'effets indésirables

extrapyramidaux. Malgré une bonne tolérance globale du composé, une sédation significative et des signes extrapyramidaux sont des effets secondaires courants, et aucun impact sur l'anxiété, l'irritabilité, l'insociabilité et la dépression n'a été observé. [67].

-Amisulpride

Bien qu'il soit également un antagoniste des récepteurs D2/D3, l'amisulpride a un spectre plus large, agissant également sur les symptômes psychotiques et dépressifs. Cependant, il a une plus grosse tendance à provoquer des effets secondaires extrapyramidaux à doses élevées comparés au Tiapride.

iii. Antipsychotiques atypiques

La quétiapine est l'antipsychotique "le plus atypique" en raison de son antagonisme D2 beaucoup plus faible que celui des antipsychotiques de la même classe ; elle se lie préférentiellement aux récepteurs H1 et 5HT2A, mais aussi aux récepteurs muscariniques et alpha-1.

Son effet sur le système histaminergique est probablement responsable de son efficacité sur les troubles du sommeil. Des doses intermédiaires sont utilisées pour la dépression bipolaire ou unipolaire : cette propriété est strictement liée au blocage de la recapture de la noradrénaline médié par le métabolite actif de la quétiapine. La quétiapine peut être choisie sa meilleure tolérance par rapport aux autres antipsychotiques, en particulier en ce qui concerne les effets secondaires extrapyramidaux (comme la rigidité musculaire et les tremblements).

Dans la seule étude étudiant la quétiapine dans la MH, la posologie a été débutée à 25-50 mg/jour et augmentée lentement (250-500 mg par semaine) jusqu'à ce qu'elle soit efficace pour contrôler les accès d'agitation (150-600 mg/jour) [70], [71].

2. Dystonie bruxisme et hypersalivation

La toxine botulique agit en bloquant l'acétylcholine dans la fente synaptique au niveau des jonctions neuromusculaires, entraînant ainsi une dégénérescence des fibres nerveuses, et, donc une paralysie du muscle, empêchant sa contraction involontaire [61], [72]. Une injection doit être renouvelée tous les 3 à 6 mois.

L'injection de toxine botulique en cas de dystonie focale (*i.e.* contractions involontaires et soutenues des muscles (spasmes musculaires) d'une région particulière du corps) peut être réalisé notamment au niveau cervicale, de blépharospasme ou oromandibulaire.

La toxine peut aussi être utilisée dans l'hypersalivation en bloquant l'innervation des glandes salivaires

Lors du bruxisme, une injection direct dans le muscle masséter permet un relâchement de la mâchoire.

3. Rigidité, bradykinésie et akynésie

La bradykinésie et la rigidité compliquent les stades avancés de la MH et sont beaucoup plus fréquentes dans la forme juvénile. Ces symptômes sont souvent masqués par la présence concomitante de mouvements hyperkinétiques, tels que la chorée ou la dystonie.

La lévodopa est le traitement de première intention des rigidités et pourra permettre une amélioration partielle et transitoire. Elle peut fournir un soulagement partiel et temporaire des symptômes akinétiques rigides de la MH, en particulier dans les formes juvéniles.

Le traitement par la lévodopa doit être débuté graduellement [73] et à une dose plus faible que lors de la maladie de Parkinson. Bien qu'aucune posologie soit standardisée, le traitement habituel est de 100 mg de levodopa associée à 25 mg de carbidopa (inhibiteur de la décarboxylase) trois fois par jour pouvant être augmenté afin de soulager ces symptômes.

La lévodopa étant un précurseur de la dopamine, il devra être associé à un inhibiteur de dopa décarboxylase (e.g. carbidopa, bensérazide) en périphérie afin d'éviter les effets secondaires périphériques, mais aussi de maximiser sa concentration centrale. La lévodopa se transforme ensuite en dopamine à la fois dans le SNC. Une fois convertie en dopamine, elle active les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques et compense la diminution de la dopamine endogène [74].

4. Myoclonies

Les myoclonies se réfèrent aux contractions musculaires soudaines, courtes et involontaires, axiales, des extrémités ou généralisées, similaires aux spasmes et aux secousses dans les crises épileptiques, mais non liées à l'épilepsie. Le site d'origine de la myoclonies aidera à guider le traitement, les molécules les plus utilisées sont néanmoins cités ci-dessous.

Le valproate de sodium fait partie des médicaments anticonvulsivant. Il agit en inhibant la GABA transaminase (dégradeur du GABA) augmentant donc les concentrations de GABA synaptiques. Il va aussi inhiber les canaux sodiques voltage dépendant empêchant les dépolarisations neuronales excessives [75]. Il va être indiqué en première intention dans les myoclonies corticales et peut être associé en combinaison avec le clonazépam [76].

Le clonazépam est un anxyolitique, agissant sur tous les types de myoclonies. Le clonazépam agit principalement en augmentant l'effet du neurotransmetteur GABA. Il se lie aux récepteurs GABA-A et

augmente l'affinité du récepteur pour le GABA. Cela amplifie l'effet inhibiteur du GABA diminuant ainsi l'excitabilité neuronal et donc les myoclonies.

Le lévétiracétam est une alternative thérapeutique pour la même indication en cas d'échec thérapeutique des deux précédents [16]. En cas de myoclonie d'origine corticale qui n'est pas associée à des crises épileptiques, le piracétam a une autorisation de mise sur le marché pour cette indication [77]. Il faut tout de même rester vigilant vis-à-vis des effets indésirables tels que la somnolence et l'augmentation des chutes, et du risque de dépendance à ces médicaments.

5. Dépression

La dépression est l'un des symptômes psychiatriques les plus courants observés dans la MH (environ 40% des patients MH) avec un impact négatif significatif sur la qualité de vie. Elle peut affecter les patients à n'importe quel stade de la maladie, même avant la manifestation motrice [78].

Il est recommandé d'utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) tel que la fluoxétine. Le traitement initial est de 20 mg par jour, la dose peut être augmentée si nécessaire après quelques semaines, généralement jusqu'à 40 mg par jour et avec un maximum de 60 mg par jour. Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou d'autres ISRS peuvent être mis en place en cas d'échec thérapeutique [61]. En cas de dépression récurrente, un traitement à long terme par stabilisateur de l'humeur (e.g. lithium) peut être introduit en complément du traitement de l'épisode actuel pour prévenir les rechutes.

En cas de dépression résistante ou de dépression associée à des symptômes psychotiques, une thérapie par électrochoc (ECT) peut être suggérée sous la direction d'un psychiatre [79].

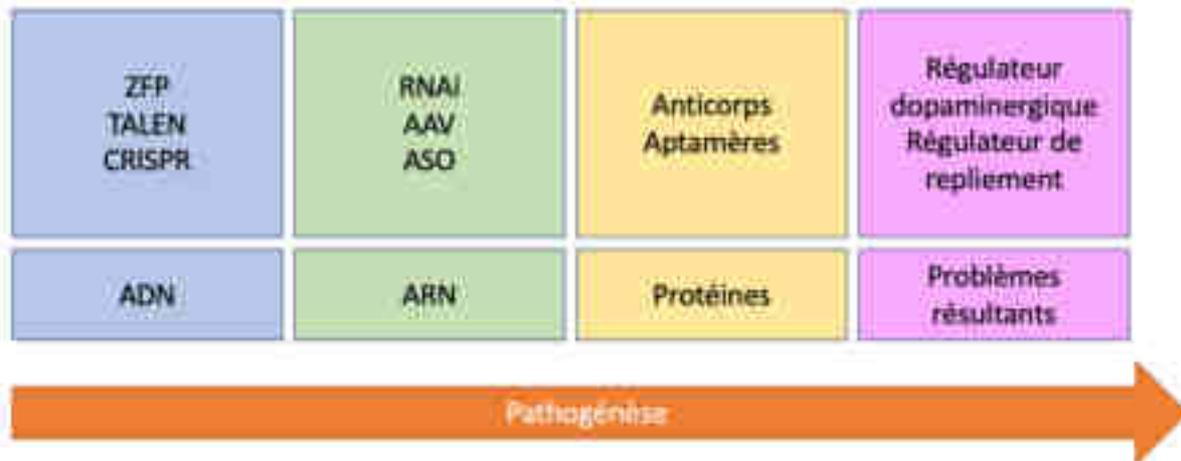
Tableau 3 : Résumé pharmacologique et non pharmacologique des traitements de la MH pour les différentes classes de symptômes

Catégories de symptômes	Traitements non médicamenteux	Traitements médicamenteux	Posologie usuelles (/jour)	Posologies maximum (/jour)	Principaux effets secondaires
Chorée	Kinésithérapie, rééducation motrice	Tétrabénazine	25mg	100mg	Sédation, parkinsonisme, hypotension, dystonie
		olanzapine	2.5–5mg	15–20mg	Sédation, parkinsonisme, hypotension, dystonie
		Tiapride	100-300mg	800mg	Sédation, parkinsonisme, hypotension, dystonie
		Halopéridol	0.5–1mg	6–8mg	Sédation, parkinsonisme, hypotension, dystonie
Troubles psychiatriques	Thérapie cognitivo-comportementale (TCC), soutien psychologique	Halopéridol	0.5–2.5mg	20–30mg	Sédation, parkinsonisme, dystonie
		Quétiapine	25–50mg	500–750mg	Moins parkinsonisme et de dystonie
		Rispéridone	0.5–1mg	4–6mg	Moins parkinsonisme et de dystonie
Irritabilité, agressivité	Soutien psychologique, aménagement de l'environnement	Valproate	250mg	500–2000mg	Tremor, toxicité hépatique, troubles GI
		Carbamazepine	100–200mg	1200–1600mg	sédation, ataxie, vertiges
Troubles cognitifs	Réhabilitation cognitive, stimulation cognitive	Aucun traitement			
Troubles du sommeil	Hygiène du sommeil, relaxation	Zolpidem	2.5-10mg	10mg	Somnolence diurne, cauchemars
		Mélatonine	1-5mg	10mg	Somnolence diurne, cauchemars
Troubles de l'humeur	Soutien psychologique, thérapies familiales	Venlafaxine	25–37.5mg	225mg	HTA, nausées
		Fluoxétine	10–20mg	60–80mg	Insomnie, perte de poids, irritabilité
Troubles de la déglutition et nutrition	Orthophonie, consultations diététiques	Complément nutritionnel oral	Spécifique à la dénutrition		Troubles GI

Traitements novateurs et perspectives thérapeutiques

Dans cette troisième partie, nous traiterons des différents traitements novateurs en étude de phase clinique. Nous traiterons succinctement les traitements en fonction de leurs échelles d'actions (figure 12).

Figure 12 : Schéma représentant le sommaire des traitements cette partie ; de gauche à droite : de la mutation primaire aux problèmes résultants.



I. Thérapies à ADN

La thérapie génique consiste à remplacer, réparer ou contrôler de manière sélective l'expression de gènes mutants (ici le gène de la HTT) par le transfert de matériel génétique aux cellules cibles responsables de la maladie.

1. Les thérapies CRISPR/ Cas9

Cas9 (protéine 9 associée à CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) est une nucléase impliquée dans la défense antivirale chez certaines bactéries (e.g. *Streptococcus pyogenes*), qui a été développée comme outil d'édition du génome au cours de la dernière décennie. Crispr quant à elle est une courte répétition de séquence palindromique regroupées et répétées. Cas9 fonctionne par l'intermédiaire d'un ARN à guide unique (ARNg) présentant 42 nucléotides constant liés à crispr et d'une vingtaine de nucléotides spécifiques de la séquence d'ADN que l'on veut cibler. Cette séquence doit être suivie par une séquence NGG ou NGA appelée PAM qui permettra de lier la CAS9 au brin d'ADN cible. La nucléase va alors réaliser une cassure double brin après homologation de l'ARNg avec la séquence cible. Les cassures double brin sont ensuite réparées par la jonction des extrémités non homologues (NHEJ). Ce système est néanmoins sujet aux erreurs, pouvant provoquer des décalages de trame qui peuvent nuire à l'expression des gènes (figure 13) [80, p. 9].

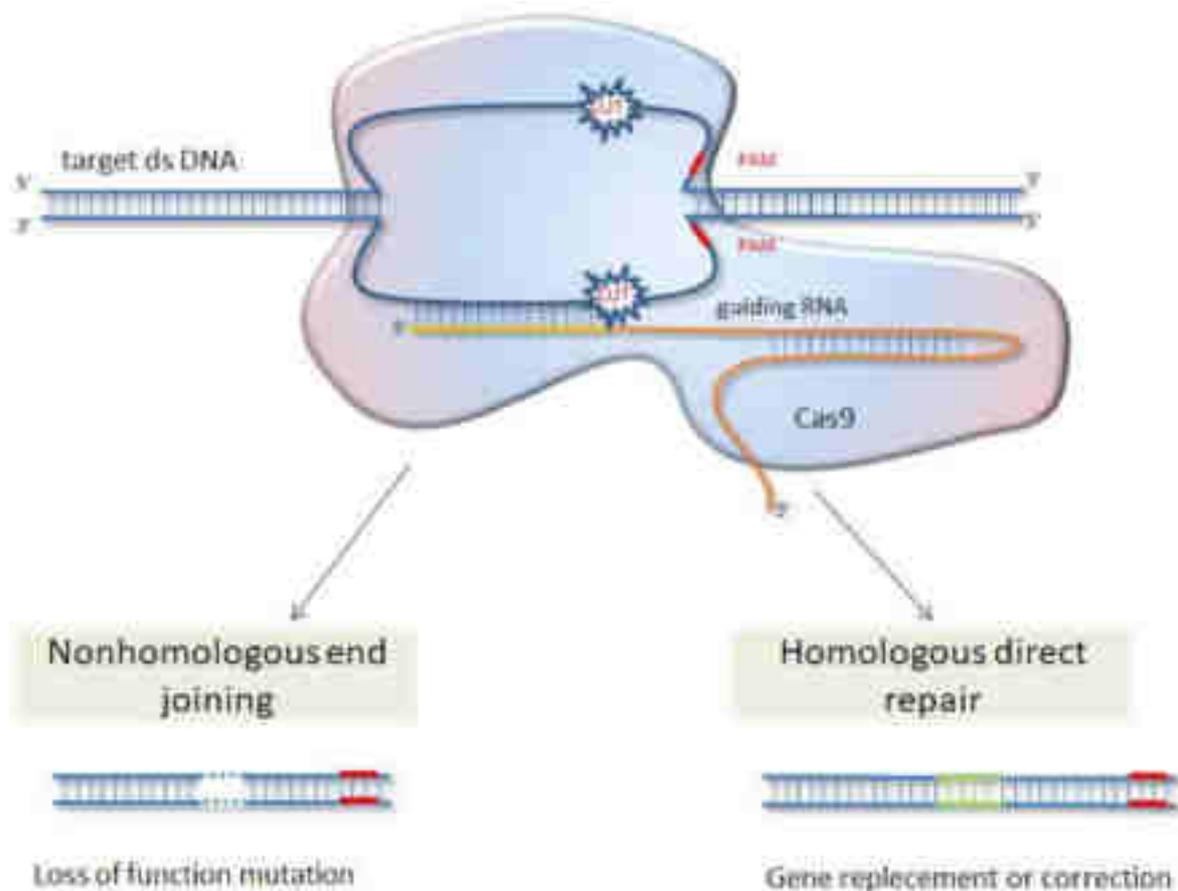
Toutes les approches CRISPR cas 9 utilisées en thérapie préclinique sur modèle murins sont délivrées par injection intracrânienne. Dans le cadre de la thérapie de la MH, les thérapies CRISPR/Cas9 peuvent supprimer les répétitions CAG étendues pour corriger les allèles défectueux de la MH, inactiver les allèles associés à la MH ou cibler le gène HTT lui-même, réduisant ainsi le taux de qqqHTT.

L'efficacité de CRISPR/Cas9 a tout d'abord été évaluée dans des lignées cellulaires. Une stratégie Cas9 avec nickase appariée (i.e. CAS9D10A-) a excisé avec succès les répétitions CAG étendues dans l'exon 1 du gène HTT dans 3 lignées distinctes de fibroblastes dérivées de patients atteints de MH, réduisant la taille de la qqqHTT [81]. Les nickases provoquent des ruptures de brin unique, ce qui réduit les effets hors cible grâce à une spécificité accrue. Chaque lignée cellulaire traitée avec les caspases Cas9D10A-nickase présentait des longueurs de répétition CAG différentes et a montré une réduction d'environ 70 % de la répétition de polyglutamine sur la HTT. Une stratégie utilisant CRISPR-Cas9 et un vecteur doté de transposons (i.e PiggyBac) a également été couronnée de succès dans des cellules souches pluripotentes humaines induites dérivées de fibroblastes de patients MH, corrigeant l'allèle qqqHTT et modifiant les défauts phénotypiques médiés par la MH [82].

Une approche CRISPR/Cas9 basée sur un SNP (Single Nucleotide Polymorphique) pourrait cibler spécifiquement le gène atteint. En effet certains SNP peuvent apparaître dans la séquence mutée, changeant alors ainsi le PAM (e.g. "NGG" en "NAG ou en une autre séquences reconnue par CRISPR/Cas9). Il serait alors possible de sélectionner spécifiquement l'allèle pathologique grâce à la technologie CRISPR/Cas9 laissant ainsi un allèle sain unique. Dans des lignées cellulaires dérivées de patients atteints de MH, l'excision des répétitions CAG a été réussie [83].

Certains groupes de chercheurs ont étudié le potentiel de l'approche CRISPR/CAS9 dans des modèles R6/2. La délétion du domaine polyglutamine de la qqqHTT, réalisée à l'aide d'une stratégie CRISPR/Cas9 non spécifique d'un allèle, a permis de réprimer l'expression de la qqqHTT humaine dans le striatum des souris modèles. Cette approche a réduit l'expression de la qqqHTT, les agrégats de qqqHTT, la réactivité des astrocytes et a amélioré les symptômes moteurs [84].

Figure 13 : Schéma de la technologie d'édition du génome CRISPR/Cas9. L'ARN guide, dirigé par les séquences PAM situées près du gène ciblé, amène la nucléase Cas9 à l'ADN modifié à l'emplacement souhaité. Les ruptures double brin sont réparées soit par les mécanismes de NHEJ (non-homologous end joining) soit par HDR (homology-directed repair) en présence d'un modèle donneur, ce qui entraîne soit une délétion ou une insertion, soit une inactivation du gène. Tiré de [85]



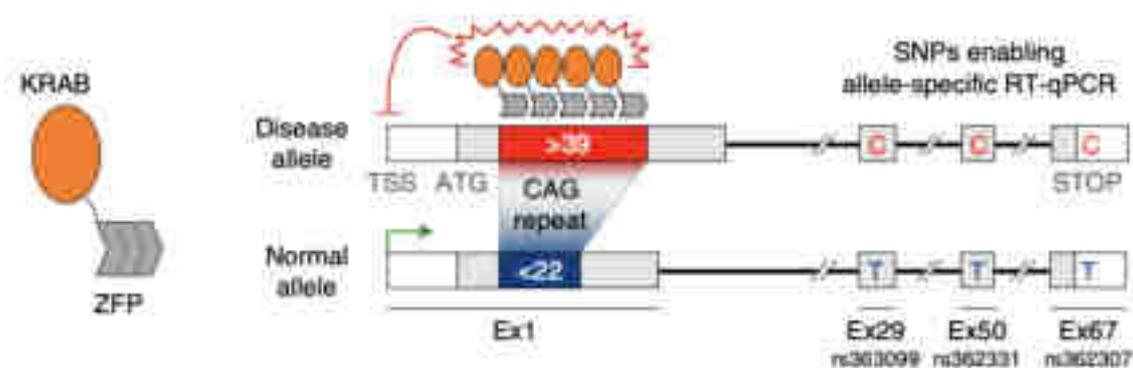
2. Facteurs de transcriptions à doigt de zinc

Les doigts de zinc sont des petits motifs structuraux trouvés dans les protéines et capables d'ordonner en complexe un ou plusieurs ions zinc pour stabiliser la forme tridimensionnelle du complexe. Ces derniers sont capables de se lier à l'ADN et de réguler la transcription de nombreux gènes via un répresseur transcriptionnel (i.e KRAB) dans notre exemple.

Plusieurs équipes ont conçu des facteurs de transcription à doigt de zinc pour pouvoir spécifiquement cibler la répétition de polyglutamines pathogènes et ainsi réduire sélectivement la quantité de qqqHTT. En utilisant des fibroblastes et des neurones différenciés à partir de cellules souches reprogrammées de patients, l'équipe de Bryan Zeitler a démontré que les facteurs de transcriptions à doigt de zinc (ZFP-TFs) répriment sélectivement plus de 99% des allèles causant la MH sur une large gamme de doses tout en préservant l'expression de 86% des allèles normaux in vitro. Les autres gènes contenant des répétitions CAG sont peu affectés, et les ZFP-TFs délivrés par vecteur viral sont actifs et bien tolérés dans les neurones

MH pendant plus de 100 jours de culture et pendant au moins neuf mois dans le cerveau de souris R6/2. En utilisant trois modèles de souris MH, des améliorations ont été notées dans des paramètres moléculaires, histopathologiques, électrophysiologiques et fonctionnels [86].

Figure 14 : Mécanisme d'action d'études sur les thérapies à doigt de zinc. Le ZGP-Tfs va se lier en amont des séquences CAG afin de permettre à KRAB (répresseur transcriptionnel) d'agir, empêchant la transcription de la qqqHTT. Nous retrouvons sur le côté droit les exons permettant d'identifier l'allèle muté ou non à des fins de quantification par PCR. Tiré de [86]



3. Thérapies à Transcription Activator-like Effector Nuclease (TALEN)

La transcription activator-like effector nuclease (TALEN) possède un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de clivage de l'ADN endonucléase "FokI". Il va être utilisé afin de réduire spécifiquement le gène qqqHTT. Les domaines de liaison à l'ADN sont constitués de monomères contenant des répétitions en tandem de 34 acides aminés et deux d'entre eux (sur les 12^{ème} et 13^{ème} positions) sont hautement variables (repeat variable diresidue, RVD) et responsables de la reconnaissance des nucléotides. Il existe des RVD tels que l'asparagine et l'isoleucine (NI), asparagine et Glycine (NG), deux asparagine (NN), Histidine et acide aspartatique (HD) qui se lient aux nucléotides A, T, G, C respectivement dans le site d'ADN cible. Le premier acide aminé est nécessaire pour stabiliser la conformation spatiale et le deuxième acide aminé interagit avec un nucléotide spécifique. Les domaines de liaison à l'ADN des deux sous-unités sont associés à des chaînes d'ADN opposées à une distance de 12-24 pb (séquence d'espacement) et les domaines FokI C-terminaux se dimérisent et clivent le site d'ADN cible. Bien que cet outil démontre une efficacité et une spécificité plus élevées que les ZFN, les TALEN requièrent une thymine à l'extrémité 5' de la cible qui limite les options de séquences cibles [87].

Tous les TALEN en développement pour la thérapie de la MH sont en phase préclinique ou de programme de découverte de nouveaux médicaments. Leurs impacts sur le phénotype, la toxicité et un système d'administration efficace n'ont pas encore été établis. Les TALEN n'ont pas encore été étudiés sur des

modèles animaux non plus. Cependant, ils sont capables de supprimer les répétitions CAG étendues dans des cellules de levure en induisant des cassures double brin, ce qui entraîne une diminution des répétitions polyglutamines. Ceci n'a pas augmenté le taux de mutations ni provoqué de réarrangements génomiques [88], [89].

Une réduction de l'expression du gène HTT muté et de l'agrégation des protéines a également été obtenue dans des fibroblastes dérivés de patients atteints de MH en utilisant un effecteur de type activateur de transcription TALEN et un SNP spécifique (TALE-SNP). Le TALE-SNP empêche la transcription du gène qqqHTT en ciblant les SNP qui lui sont associés, laissant l'expression du gène HTT sauvage inchangée. Les résultats ont montré que certains des TALEN-SNP réduisaient l'expression du gène qqqHTT jusqu'à 20 % sans altérer l'expression normale du gène HTT, ce qui constitue une preuve de concept [90].

II. Thérapies ciblant l'ARN

De nombreuses d'approches thérapeutiques à base de petites molécules visent le pré-ARNm afin d'inclure ou d'exclure des exons cibles, ce qui conduit à une protéine modifiée. Elles peuvent être administrées par voie orale dans certains cas, ce qui est avantageux par rapport à d'autres méthodes d'administration plus invasives. Cependant, cela augmente également le risque d'effets indésirables en raison de leur distribution systémique et de leur manque de spécificité (les polyglutamines étant ubiquitaires dans les protéines). Toutes les petites molécules thérapeutiques ciblant l'ARN de la HTT sont actuellement en phase préclinique ou en phase 1 d'essais cliniques (mais aucune donnée publiée à ce jour).

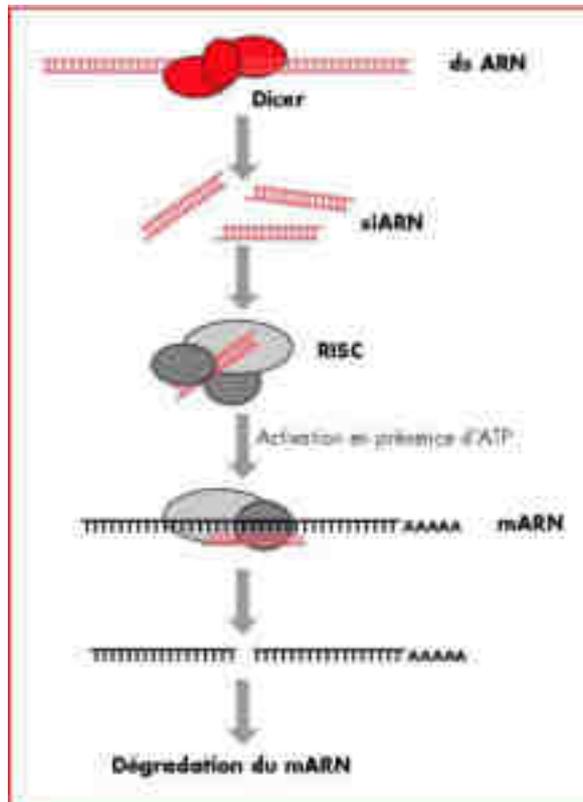
1. ARNi et vecteurs viraux

Une thérapie génique basée sur l'utilisation d'un virus adéno-associé (AAV) contenant un microARN (miARN) est en cours de développement à Unique, appelée AMT-130. Le vecteur viral adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) est délivré par une chirurgie du cerveau de souris en une seule opération, entraînant une réduction permanente de l'expression de HTT du fait de l'insertion épisomale. L'AAV5 est injecté dans le parenchyme cérébral à l'aide d'une technologie IRM nommée Thérapie par ultrasons à haute focalisation guidée par résonance magnétique (MRgFUS) [91]. Le miARN sera transcrit dans le noyau de la cellule et seront exportés vers le cytoplasme. Ces miARNs se lieront à l'ARNm de la HTT, le marquant pour permettre sa dégradation ou sa dérégulation via formation d'un complexe RNA-induced silencing complex RISC [92] (figure 15). Le complexe RISC se lie en fonction de la complémentarité entre le miARN et l'ARNm cible. Une fois lié, trois mécanismes sont possibles :

- 1- dégradation de l'ARN si la complémentarité est parfaite.

- 2- Si la complémentarité est partielle, une répression de la traduction de l'ARNm en inhibant sa traduction.
- 3- Il peut aussi déstabiliser l'ARNm en dé-adénylant l'ARNm (perte de la queue poly A)⁹³.

Figure 15 : Représentation et explication du complexe RISC. tiré de [94]



En théorie, la procédure est censée être irréversible. Il s'agit d'un miRNA peu sélectif de la HTT ciblant les personnes aux premiers stades de la MH. Des études *in vivo* menées sur des modèles de souris MH utilisant la méthode chirurgicale d'injection d'AAV5 décrite ci-dessus ont révélé une diminution moyenne significative et dose-dépendante de la protéine qqqHTT allant jusqu'à 39 % dans le striatum et jusqu'à 13 % dans le cortex [95]. Une étude actuelle sur l'AMT-130-01, qui est aussi un miARN porté par un AAV est actuellement en phase phase I/II. 26 patients recevront en double aveugle prochainement un traitement par chirurgie cérébrale [96].

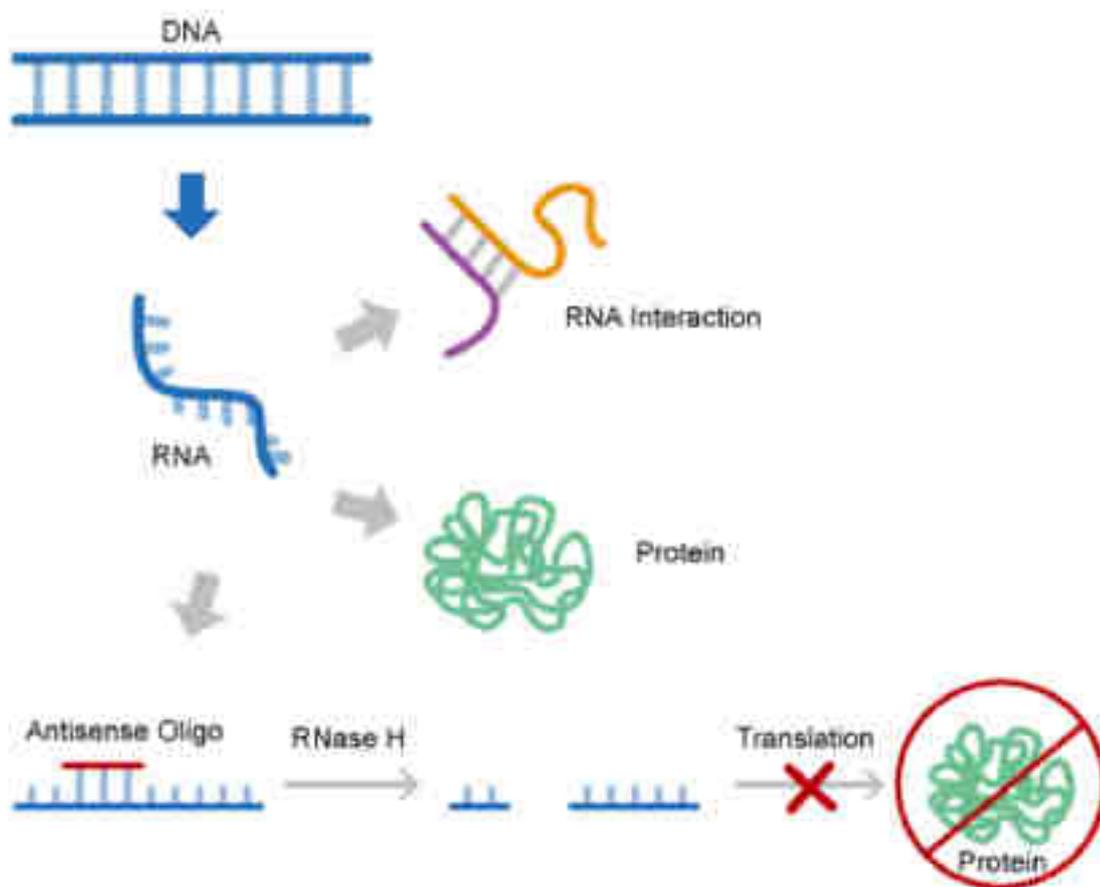
D'autre part, il existe d'autres types de thérapies par ARN interférence, notamment via les shRNA (small hairpin RNA ou petit ARN en épingle à cheveux) mais ceux-ci sont à des stades moins avancés et ne seront pas développés dans cette thèse.

2. ASO

Les Oligonucléotides AntiSens (ASO) sont des acides nucléiques courts et monocaténaire qui se lient par complémentarité à l'ARNm par appariement de bases. Ils réduisent spécifiquement le taux de Huntingtine de façon transitoire par 3 manières différentes : soit en dégradant l'ARN messager à l'aide d'une RNase H, soit en bloquant la traduction ou bien en modulant l'épissage alternatif [97] (figure 16). Pour garder un taux suffisamment faible de Huntingtine, des injections d'ASOs répétées sont nécessaires, rendant leur utilisation difficile en clinique comparé aux différents vecteurs viraux combinés à l'ARNi [98].

Différents ASOs sont d'ores et déjà en essais cliniques, notamment l'ASO RO7234292 de Roche en phase III d'essai clinique [99]. Le but principal de cet essai était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du RO7234292, il regroupe plus de 800 personnes. L'équipe de Tabrizi utilisant cet ASO de Roche a notamment réussi à réduire d'environ 40% les taux de Huntingtine mutée dans le fluide cérébrospinal de patients MH à l'aide de 4 injections intrathécale de 120mg de ce produit. Cet effet a été maintenu pendant une période de suivi de 2 mois, remplissant donc tous les critères requis aux tests de phase III.

Figure 16 : Inhibition du gène de la HTT par thérapie à ASO. Le brin monocaténaire d'ARN sera hybridé par un ASO, s'en suit alors un appariement avec l'ARN. L'ARN sera alors coupé par la RNase H, empêchant la traduction en protéine. Tiré de [100]



III. Thérapies ciblant les protéines mutées

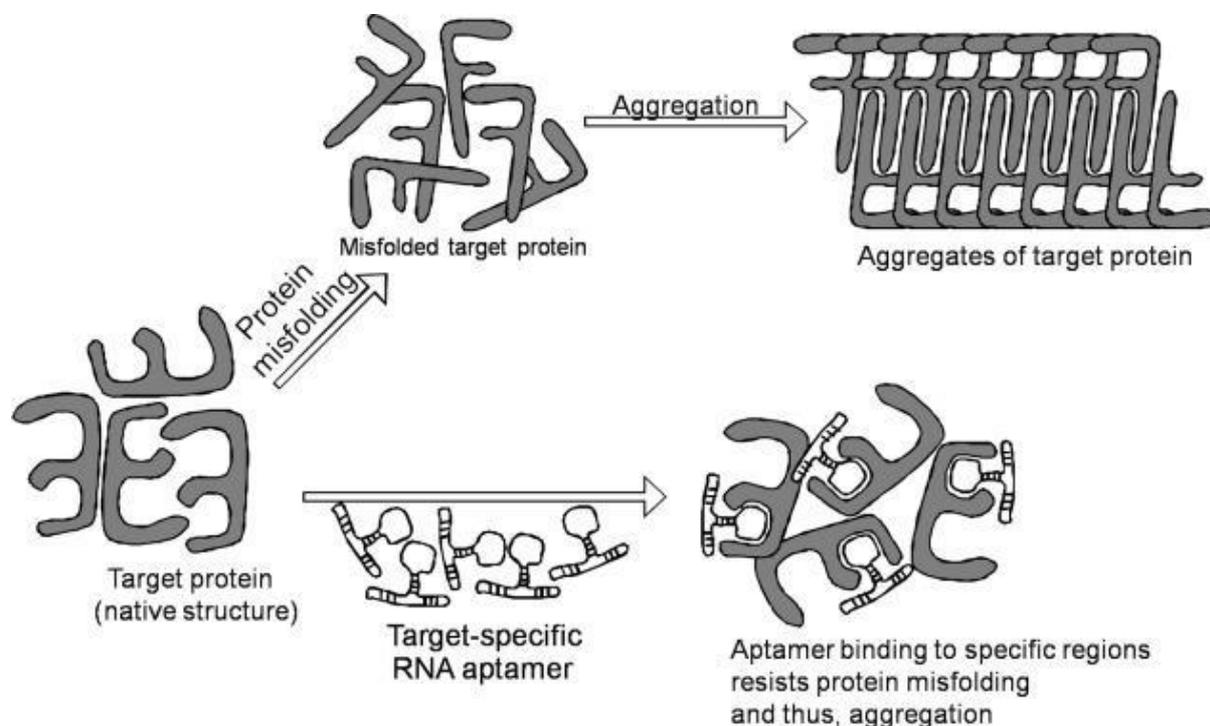
1. Aptamères

Les aptamères sont des oligonucléotides d'ARN ou d'ADN simple brin ayant la capacité de se fixer sur un ligand spécifique. Ces molécules sont similaires aux anticorps dans le fait qu'elles reconnaissent et se lient à des cibles spécifiques, mais présentent plusieurs avantages : leur petite taille et leur faible immunogénicité. Le choix des aptamères se fait généralement par une technique appelée SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) où grâce à une bibliothèque d'ADN ou d'ARN, les aptamères se liant sélectivement à la cible sont amplifiées afin d'obtenir des aptamères de plus en plus spécifiques [101].

La fixation de ces aptamères sur la qqqHTT pourrait permettre la non-agrégation de la qqqHTT mais aussi empêcher celle-ci de se fixer sur différentes protéines pour ainsi préserver leur rôle physiologique (figure 17).

Certains aptamères ADN ont la capacité de se lier spécifiquement à la qqqHTT à proximité des lysines K2932 et K2934 dans le domaine C-terminal de la protéine [102]. Cette liaison va modifier la structure tridimensionnelle de la qqqHTT et ainsi inhiber son agrégation ou bien sa fixation à d'autres protéines. Il est notamment connu que la qqqHTT a un rôle indirect dans la répression transcriptionnelle en agissant sur le complexe PRC2 [103]. Il a été reporté par l'équipe de Baehyun Shin que la HTT mutante possède une affinité croissante pour PRC2 avec la longueur de la polyglutamine associée. Leurs tests sur lignées cellulaires ont en effet montré une diminution significative dans ces cellules MH de la liaison entre qqqHTT et PRC2 après utilisation de leurs aptamères réduisant ainsi les effets découlant de la mutation polyglutamines.

Figure 17 : Mode d'action des aptamères sur les qqqHTTs. Sans aptamères, les protéines cibles (e.g. HTT) prennent des conformations tridimensionnelles anormales et s'agrègent entre elles, formant ainsi un complexe insoluble et toxique. En utilisant des aptamères spécifiques de certaines régions comme thérapie, les protéines cibles ne s'agrègent plus. Tiré de [104]



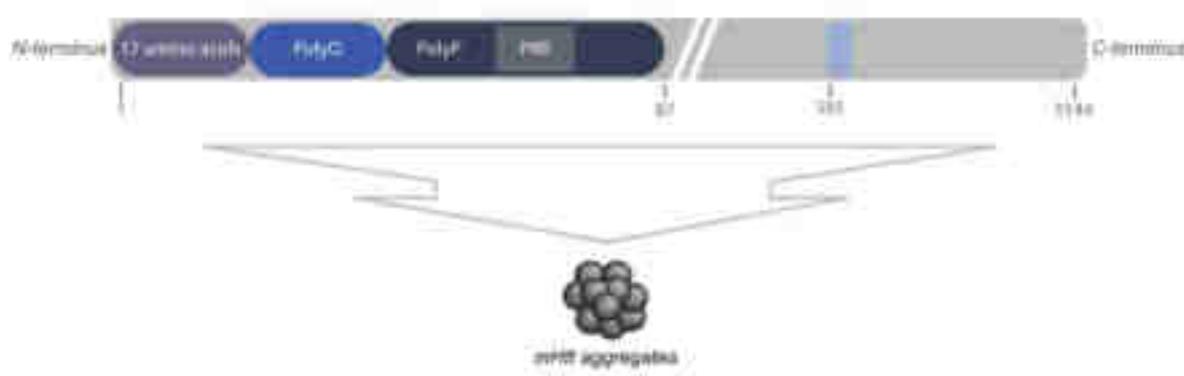
2. Thérapies à anticorps

a. Anticorps ciblant la HTT intracellulaire

Les premiers anticorps intracellulaires ont été développés dans les années 90 et ont été, par conséquent, beaucoup étudiés. Conçus comme une approche génétique où les anticorps recombinants (*i.e.* le fragment de liaison à l'antigène) sont exprimés dans différents compartiments intracellulaires afin d'interférer avec les protéines mutantes, les "intrabodies" sont des versions plus petites et simplifiées des anticorps. L'information génétique est transmise aux cellules par un vecteur viral, principalement des virus adéno-associés (AAV), qui fabriquent ensuite des fragments d'anticorps intracellulaires fonctionnels pour cibler des protéines spécifiques. Leurs modes d'action sont d'interférer directement avec la protéine cible, soit en l'empêchant d'interagir avec d'autres protéines, de la neutraliser directement, ou bien de la rediriger vers d'autres compartiments cellulaires.

Ces intrabodies peuvent cibler différentes parties de la protéine (e.g. PolyQ, polyP, C-terminale, N-terminale), certaines fonctionnant mieux que d'autres en termes d'efficacité.

Figure 18 : Différentes régions représentant le code de la qqqHTT possiblement ciblées par les intrabodies. Tiré de [105]



b. Domaine N terminal

Le tout premier intrabody développé pour la MH était un anticorps dirigé contre le domaine 17aa N terminal exon 1 de la qqqHTT, désigné scFv-C4. scFv fait référence à "fragment variable à chaîne unique". Il s'agit d'un type de fragment d'anticorps constitué uniquement des régions variables de la chaîne lourde (VH) et de la chaîne légère (VL) d'un anticorps, reliées par un court peptide. Il a été démontré qu'il inhibait la formation d'agrégats et réduisait ainsi la toxicité sur lignée cellulaire. De plus, un traitement avec cet anticorps a permis une augmentation significative de la durée de vie dans un modèle MH de drosophile, avec une diminution sous-jacente de la formation d'agrégats [106], [107]. Le scFv-C4 a aussi été testé dans le modèle de souris R6/1, où il a été administré dans le striatum à différents stades de la maladie, correspondant à la phase de prédégénération ou lorsque la neurodégénération avait commencé. Les résultats ont révélé que l'administration de scFv-C4 au stade prédégénératif avait les effets les plus intéressants. Le nombre de cellules survivantes sans agrégats nucléaires était significativement plus élevé et l'accumulation de qqqHTT agrégée était retardée [108].

Dans une nouvelle étude, afin d'éliminer la protéine pathologique, l'intrabody scFv-C4 a été fusionné à un peptide signal protéosomale afin de diriger la protéine vers le protéasome pour la dégrader dans un modèle de souris R6/1. Les résultats indiquent une réduction de 80 à 90 % d'agrégats, par rapport à l'anticorps seuls dans des lignées cellulaires MH [108].

En revanche, les effets rapportés de l'étude testant la région 20aa de la forme soluble de l'intrabody ciblant la Huntingtine mutée ont été moins positifs. Un intrabody nommé VL12.3 a été administré *in vivo* à l'aide de vecteur lentiviral dans différents modèles de rongeurs. Alors que le traitement par VL12.3 a amélioré le comportement et la neuropathologie dans le modèle lentiviral de MH, il n'a eu aucun effet dans les modèles transgéniques murins. Il a même entraîné une détérioration des performances motrices et une réduction de la durée de vie dans un des modèles. Ce résultat souligne le fait que le même traitement testé dans un modèle n'a pas nécessairement les mêmes effets dans un autre modèle, même si le traitement est administré

à un stade similaire de la maladie. Ces différences radicales dans les résultats pourraient aussi être dues aux différences fondamentales dans la façon dont les modèles génétiques sont créés ainsi qu'à leurs fonds génétiques respectifs [109], [110].

c. Agrégats de qqqHTT

La majorité des anticorps ciblent la forme soluble de la qqqHTT. Or une autre approche possible est de cibler les agrégats protéiques eux-mêmes. C'est pour cela que des recherches plus récentes ont inclus la génération d'un intrabody appelé W20 qui cible spécifiquement les protéines agrégées. W20 est un anticorps spécifique des oligomères amyloïdes. Des souris R6/2 avec W20 ont montré une réduction de toutes les formes de qqqHTT (*i.e.* soluble, insoluble, oligomérique et agrégée), qui s'est accompagnée d'une diminution de la neuroinflammation conduisant à des améliorations des déficiences motrices et mnésiques. Cependant, différentes études utilisant scFv-6E, un autre intrabody spécifique à la HTT sous forme fibrillaire ont montré des résultats totalement différents. Il a en effet été signalé que lorsque scFv-6e est exprimé dans des cellules ST14A (cellule de rats ayant des propriétés de neurones), celui-ci induit une agrégation et un stress oxydatif conduisant à la mort cellulaire [111]. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si le ciblage de la forme agrégée de la qqqHTT est vraiment pertinent pour la pathologie. Ainsi, les facteurs importants à prendre en compte lors de la conception d'un intrabody pour le traitement de la MH doivent inclure une sélection minutieuse de l'épitope ciblé et de la forme de la protéine (*i.e.* fibrillaire ou oligomérique).

d. Domaine PolyQ

Le domaine PolyQ a été le premier à être visé par des intrabodies. Néanmoins, leur action était plus néfaste que positif (*i.e.* augmentation de l'agrégation ainsi que de la mort cellulaire). Le ciblage de ce domaine a donc très rapidement été oublié [112].

e. Domaine PolyP

Il a été démontré que MW7, un intrabody scFv dirigé contre le domaine polyP de la forme soluble de la qqqHTT, diminue la formation d'agrégats, et augmente le catabolisme de la qqqHTT avec une augmentation conséquente sur la survie cellulaire. Cependant, il a été observé que l'anticorps MW7 manquait de spécificité et avait une capacité à se lier aux autres protéines contenant des polyP [112] entraînant une mort cellulaire plus importante. Ces résultats ont été un frein pour le ciblage du domaine PolyP, bien que d'autres anticorps aient été développés afin d'améliorer la spécificité au domaine polyP, aucun anticorps n'a eu de résultats encourageants.

f. Anticorps ciblant la HTT extracellulaire

Bien que la majorité des thérapies ciblant la HTT s'intéressent à la forme intracellulaire et que la cytotoxicité ait été reliée à la forme intracellulaire, la qqqHTT est aussi retrouvée dans le milieu extracellulaire, notamment dans la matrice extracellulaire ainsi que dans le liquide cerebrospinal [113]. De plus en plus d'études remettent en cause l'effet intracellulaire unique de la qqqHTT. La qqqHTT peut se propager et disperser la pathologie de façon extracellulaire. En tant que telle, la qqqHTT extracellulaire représente une cible attrayante étant donné sa facilité de ciblage thérapeutique. C'est une cible qui a été plutôt négligée dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans la MH.

C'est pour cela que plusieurs anticorps ciblant la HTT extracellulaire ont commencé à être étudiés. C'est notamment le cas de l'anticorps nommé C6-17 de AFFiRiS AG qui se lie la qqqHTT extracellulaire. Des tests *in vitro* ont montré une forte liaison aux HTT extracellulaires, mais aussi une prévention de transmission de la qqqHTT entre cellules. Des tests *in vivo* sur souris YAC128 ont montré une diminution générale des taux de qqqHTT dans le foie et dans le plasma de ces mêmes souris après injection de cet anticorps [114], rendant ces résultats extrêmement prometteurs pour un futur passage en tests pré-cliniques.

IV. Thérapies ciblant les conséquences de l'accumulation de la qqqHTT

Divers traitements permettant de cibler les conséquences de la qqqHTT ont été recherchés au cours des dernières décennies, la plupart du temps sans succès. Des traitements permettant de toucher les effets physiopathologiques tel que le Riluzole, molécule utilisée dans le traitement de la sclérose amyotrophique latérale et jouant un rôle dans le système glutamatergique, permettent de diminuer l'excitotoxicité et ont eu des résultats prometteurs en pré-clinique, mais aucuns résultats significatifs en clinique dans la MH [115]. Nous pouvons citer d'autres molécules tel que le coenzyme Q10 ciblant les dysfonctionnement mitochondriaux ou bien les inhibiteurs d'histones désacétylases ciblant les dysfonctionnements transcriptionnels, mais aucune de ces molécules n'a eu d'apports bénéfiques en clinique. Il n'en reste pas moins que d'autres molécules sont encore en cours d'études notamment la pridopidine ainsi que le tréhalose.

1. Pridopidine

La pridopidine fait partie d'un groupe de molécules découvert en 1998. Elle s'appelle aussi S-3-3-methanesulfonyl-phenyl-1-propyl-piperidine. Il s'agit d'une substance appartenant à la classe de médicaments des dopidines, qui intéressent les chercheurs depuis environ deux décennies pour ses effets possibles sur la MH et la sclérose amyotrophique latérale.

La dopamine est perturbée dès les premiers stades de la HTT, entraînant des changements comportementaux et cognitifs. La pridopidine, un antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine (D2R),

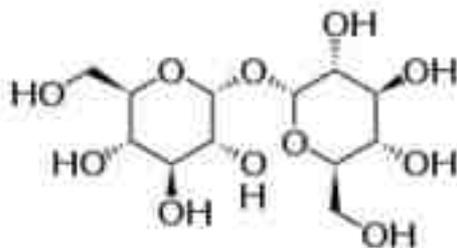
agit sur ce circuit dopaminergique en régulant les dérégulations. Bien que son activité *in vitro* sur le récepteur D2 soit faible, elle présente un avantage : sa faible affinité pour ce récepteur permet une dissociation rapide, ce qui limite les risques de troubles extrapyramidaux souvent observés avec d'autres antagonistes dopaminergiques. La pridopidine influence à la fois la voie indirecte par son antagonisme sur le D2R et la voie directe par son effet stimulant sur le D1R. Elle augmente également l'activité neuronale dans les souris R6/2 et la transmission de la dopamine dans le cortex frontal, puis dans le striatum, impactant indirectement les deux voies et contribuant à atténuer les troubles moteurs causés par la dégénérescence neuronale. La pridopidine a également montré une activité antipsychotique bénéfique [116], [117].

Dans la MH, le relargage excessif de glutamate contribue à une hypersensibilité des récepteurs NMDA, ce qui joue un rôle crucial dans la progression de la maladie. Ce déséquilibre dans la signalisation entre les récepteurs NMDA synaptiques (neuroprotecteurs) et extrasynaptiques (pro-apoptotiques) favorise l'activation des récepteurs extrasynaptiques, augmentant ainsi les risques de neurodégénérescence. Bien que la pridopidine n'agisse pas directement sur les récepteurs NMDA, elle semble influencer indirectement cette voie en augmentant l'expression du gène *Arc*, une protéine jouant un rôle clé dans la plasticité cérébrale [118]. Cette modulation peut potentiellement améliorer la signalisation NMDA synaptique, contribuant à un effet neuroprotecteur dans le cadre de la MH [119].

2. Tréhalose

Le tréhalose est une molécule qui a été décrite comme ayant des effets neuroprotecteurs et antioxydantes dans des modèles animaux de diverses maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la MH. C'est un disaccharide non réducteur composé de deux molécules de glucose (liées dans une configuration α, α -1, 1) (figure 19) et qui est abondamment présent dans les micro-organismes, les plantes et les invertébrés. Les propriétés physiques et chimiques du tréhalose découlent de sa propriété de sucre non réductrice (*i.e.* pas de groupements aldéhyde ou cétone), qui entraîne une stabilité chimique, une hydrophilie élevée et une forte résistance à l'hydrolyse acide et au clivage par les glucosidases [120]. Chez l'homme, 99,5 % du tréhalose oral est métabolisé par voie enzymatique dans l'épithélium de l'intestin grêle (e.g. tréhalase) et n'est pas facilement absorbé sous forme de molécule intacte. Pour atteindre des concentrations sanguines appropriées, il est donc nécessaire d'utiliser des doses plus élevées de tréhalose, ce qui pourrait provoquer des symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée et la flatulence. En alternative, on a proposé l'administration intraveineuse, qui pourrait permettre d'obtenir des concentrations tissulaires plus élevées de tréhalose. Récemment, on a réalisé des tests sur l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du tréhalose intraveineux (13,5 g ou 27 g par semaine). Dans les études animales, aucun décès n'a été observé après l'administration intraveineuse, bien que des diarrhées soient sporadiquement survenues. Le tréhalose est absorbé de la même manière que le glucose, que ce soit par voie orale ou intraveineuse [121].

Figure 19 : Molécule de Tréhalose.



Le tréhalose aurait plusieurs effets bénéfiques pour les cellules. Il jouerait tout d'abord un rôle dans l'autophagie, dans la prévention des espèces réactives de l'oxygène (ROS) mais aussi dans le bon repliement des protéines [122]. Ses effets positifs sur le repliement des protéines ont notamment été validés sur lignées cellulaires, mais aussi *in vivo* sur modèle de souris R6/2 [123], [124]. Différentes études cliniques ont déjà été réalisées sur la tréhalose dans d'autres pathologies non neurodégénératives sans soulever de problèmes de toxicité [122]. Une première étude sur la maladie d'Alzheimer est en phase 2 mais aucune étude clinique pour la MH n'a encore été lancée [125].

V. Thérapies cellulaires

Les cellules souches (CS) sont capables de se diviser indéfiniment et de donner naissance à des cellules différenciées. Cela les rend potentiellement très utiles dans le traitement de la maladie de Huntington, car la perte de neurones due à la pathologie de la MH pourrait être corrigée par des thérapies à base de cellules souches fournissant des neurones ou des cellules gliales saines, non-impactées par la qqqHT. Cependant, il existe un risque fort de rejet et de tératogénicité.

La thérapie de remplacement par cellules souches fœtales a commencé à être étudiée il y a plus de 20 ans et les premières études ont montré que cette approche était sûre, mais qu'elle manquait d'efficacité à long terme [126]. De plus le défaut génétique devrait être corrigé en amont de la thérapie cellulaire dans le cas de transfert de CS autologues (i.e. CRISPR Cas9, ZFN). Un essai clinique évaluant la sécurité et l'efficacité des CS stromales autologues dans diverses maladies neurodégénératives (NCT03297177), sponsorisé par Regeneris Medical Inc, a débuté en janvier 2020 mais n'est pas encore achevée.

1. Cellules souches pluripotentes induites

Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) sont des cellules somatiques adultes reprogrammées capables de se différencier en n'importe quel type de cellules et plus spécifiquement ici en cellules neuronales et du SNC.

L'injection d'iPSC de souris dans le striatum de souris YAC 128 a entraîné la différenciation des iPSC en neurones et en cellules gliales, avec une récupération partielle du volume striatal et une amélioration de

l'apprentissage et de la mémoire. D'autre part les iPSC humaines transplantées dans le striatum ont réduit l'inflammation, remplacé certaines cellules neurales et favorisé la neurogenèse dans un modèle R6/2 avec immunosuppression [127]. De plus, l'injection d'iPSC de souris saines dans le striatum de souris MH a entraîné la différenciation des cellules souches en cellules neurales, suivie d'une augmentation de la survie cellulaire et d'une amélioration de la motricité [128].

Bien que ces cellules pluripotentes soient intéressantes, la complexité et le long processus nécessaire à la différenciation ainsi que leurs risques tératogènes plus grand du fait de leurs pluripotences les rendent moins contrôlables.

2. Cellules souches mésenchymateuses

Parmi les approches thérapeutiques à base de CS, la thérapie cellulaire utilisant des cellules souches mésenchymateuses (CSM) présente une sécurité relative comparé aux iPSC. En effet les CSM étant uniquement multipotentes, elles seront plus stables et présenteront un risque tumorale ainsi qu'immunogénique plus faible. Elles expriment une faible quantité de marqueurs HLA en plus de sécréter des facteurs immunosuppresseurs, rendant les réactions immunitaires contre le greffon très faibles. Les CSM peuvent aussi être prélevées du cordon ombilical, de la moelle osseuse ou du tissu adipeux du patient lui-même. On les nommera donc CSM autologues et aucun traitement immunosuppresseur est donc théoriquement nécessaire en utilisant des CSM autologues [129].

Des CSM provenant de la pulpe dentaire humaine (i.e autologues), mise au point par la société brésilienne Cellavita, en est au stade le plus avancé. Elles sont auto-renouvelables et capables de libérer des facteurs neurotrophiques. Dans un essai clinique de phase 1 (NCT02728115/SAVE- DH), 6 patients atteints de MH ont reçu 3 doses de 1 ou 2 millions de cellules/kg par voie intraveineuse, espacées chacune de 30 jours. Les patients ont été suivis pendant 5 ans pour vérifier la sécurité, la tolérance et l'efficacité. Les résultats préliminaires rapportés après 2 ans de suivi n'ont soulevé aucune inquiétude et ont justifié la demande d'un essai clinique de phase 2 (NCT03252535- Dose-response Evaluation of the Cellavita HD Product in Patients with Huntington's Disease (ADORE-HD)), qui a débuté en 2018 et a recruté 35 participants. L'étude consistait en 3 cycles d'administration mensuelle par voie intraveineuse de 1 ou 2 millions de cellules pendant 3 mois, les cycles étant répétés tous les 120 jours [130]. Son objectif principal était d'identifier la dose optimale pour obtenir la meilleure réponse clinique. L'étude s'est terminée en mars 2021, et aucun résultat probant n'a été obtenu mettant fin aux recherches de cette équipe [131], [132].

Conclusion

La maladie de Huntington est comme nous l'avons vu une maladie incurable avec une survie moyenne de 20 à 30 ans après diagnostique. Les symptômes tels que la chorée peuvent être traités par des traitements symptomatiques mais aucun traitement curable n'est pour le moment est disponible sur le marché. Si la mutation du gène à l'origine de la maladie de Huntington est connue depuis longtemps, la pathogenèse (*i.e.* du gène mutant à l'agrégation aberrante, la neurotoxicité, les dysfonctionnements métabolique et neuroimmunologique) est complexe et n'est pas entièrement comprise. Nous avons passé en revue les traitements actuels ainsi que les nouveaux traitements potentiels qui ciblent les différentes étapes connues de la pathogénie, du gène à l'ARN en passant par les voies protéiques. L'objectif ultime de ces nouvelles thérapies est d'améliorer la survie, la fonction et la qualité de vie, et potentiellement de guérir la maladie de Huntington. Les thérapies géniques sont très prometteuses pour corriger l'expansion polyglutaminique anormale sous-jacente au niveau de l'ADN, ce qui empêcherait théoriquement toutes les voies aberrantes en aval. Les thérapies dirigées au niveau de l'ARN sont également prometteuses afin de prévenir l'activation de la toxicité des HTT mutantes en aval. Les limites thérapeutiques communes aux thérapies ciblant les niveaux de l'ADN et de l'ARN comprennent une administration invasive (*i.e.* nécessitant souvent une administration intraparaphrénique ou intra-thécale directe), ainsi que des effets hors cible potentiels, avec une régulation négative par inadvertance de gènes ou de transcrits non liés à la HTT. Les thérapies ciblant d'importantes voies en aval comprennent celles qui réduisent l'atrophie des neurones spinaux et la neuroinflammation. Les nouvelles techniques en cours de développement préclinique utilisant des cellules souches pour régénérer les neurones striataux et l'immunisation contre la protéine HTT pourraient s'avérer particulièrement importantes pour les patients souffrant d'une maladie avancée, car une thérapie ciblant les niveaux d'ADN ou d'ARN pourrait ne pas inverser la neurotoxicité antérieure. Ensemble, ces stratégies thérapeutiques innovantes ont fait naître l'espoir que les thérapies modificatrices de la maladie de Huntington pourraient bientôt devenir une réalité.

Bibliographie

- [1] P. C. Nopoulos, « Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum », *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 18, n° 1, p. 91-98, mars 2016.
- [2] S. C. Warby *et al.*, « HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia », *Eur J Hum Genet*, vol. 19, n° 5, Art. n° 5, mai 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.229.
- [3] R. S. Shiwach et R. H. Lindenbaum, « Prevalence of Huntington's disease among UK immigrants from the Indian subcontinent », *Br J Psychiatry*, vol. 157, p. 598-599, oct. 1990, doi: 10.1192/bjp.157.4.598.
- [4] A. Exuzides, V. Crowell, S. R. Reddy, E. Chang, et G. Yohrling, « Epidemiology of Huntington's Disease (HD) in the US Medicare Population (670) », *Neurology*, vol. 94, n° 15 Supplement, avr. 2020, Consulté le: 5 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/670
- [5] « Dynamic mutation in Dutch Huntington's disease patients: increased paternal repeat instability extending to within the normal size range. - PMC ». Consulté le: 5 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1016631/>
- [6] H. S. Bakels, R. A. C. Roos, W. M. C. van Roon-Mom, et S. T. de Bot, « Juvenile-Onset Huntington Disease Pathophysiology and Neurodevelopment: A Review », *Movement Disorders*, vol. 37, n° 1, p. 16-24, 2022, doi: 10.1002/mds.28823.
- [7] S. S. Chaganti, E. A. McCusker, et C. T. Loy, « What do we know about Late Onset Huntington's Disease? », *J Huntingtons Dis*, vol. 6, n° 2, p. 95-103, doi: 10.3233/JHD-170247.
- [8] C. Cepeda, K. P. S. Murphy, M. Parent, et M. S. Levine, « The role of dopamine in Huntington's disease », *Prog Brain Res*, vol. 211, p. 235-254, 2014, doi: 10.1016/B978-0-444-63425-2.00010-6.
- [9] R. Ghosh et S. J. Tabrizi, « Clinical Features of Huntington's Disease », in *Polyglutamine Disorders*, vol. 1049, C. Nóbrega et L. Pereira de Almeida, Éd., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1049. , Cham: Springer International Publishing, 2018, p. 1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1.
- [10] R. A. C. Roos, « Huntington's disease: a clinical review », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 5, p. 40, déc. 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-40.
- [11] X. Du, T. Y. Pang, C. Mo, T. Renoir, D. J. Wright, et A. J. Hannan, « The influence of the HPG axis on stress response and depressive-like behaviour in a transgenic mouse model of Huntington's disease », *Exp Neurol*, vol. 263, p. 63-71, janv. 2015, doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.009.
- [12] O. K. Solberg, P. Filkuková, J. C. Frich, et K. J. B. Feragen, « Age at Death and Causes of Death in Patients with Huntington Disease in Norway in 1986–2015 », *J Huntingtons Dis*, vol. 7, n° 1, p. 77-86, doi: 10.3233/JHD-170270.
- [13] « Huntington's Disease: Hope Through Research | National Institute of Neurological Disorders and Stroke ». Consulté le: 15 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/hope-through-research/huntingtons-disease-hope-through-research>
- [14] P. Ciotti, E. Di Maria, E. Bellone, F. Ajmar, et P. Mandich, « Triplet Repeat Primed PCR (TP PCR) in Molecular Diagnostic Testing for Friedreich Ataxia », *J Mol Diagn*, vol. 6, n° 4, p. 285-289, nov. 2004.
- [15] M. C. Van Rij *et al.*, « Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Huntington's disease: the experience of three European centres », *Eur J Hum Genet*, vol. 20, n° 4, p. 368-375, avr. 2012, doi: 10.1038/ejhg.2011.202.

- [16] « Protocole national de diagnostic et de soins Maladie de Huntington ». Centre de référence nationale, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_huntington_vf.pdf
- [17] L. A. Barboza et N. C. Ghisi, « Evaluating the current state of the art of Huntington disease research: a scientometric analysis », *Braz J Med Biol Res*, vol. 51, n° 3, p. e6299, janv. 2018, doi: 10.1590/1414-431X20176299.
- [18] A. Ajitkumar et O. De Jesus, « Huntington Disease », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 13 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>
- [19] M. A. Aldred et N. W. Morrell, « Waiting in Anticipation », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 186, n° 9, p. 820-821, nov. 2012, doi: 10.1164/rccm.201209-1666ED.
- [20] « Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease - PMC ». Consulté le: 30 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2705129/>
- [21] D. E. Ehrnhoefer, S. L. Butland, M. A. Pouladi, et M. R. Hayden, « Mouse models of Huntington disease: variations on a theme », *Dis Model Mech*, vol. 2, n° 3-4, p. 123-129, 2009, doi: 10.1242/dmm.002451.
- [22] S. Ramaswamy, J. L. McBride, et J. H. Kordower, « Animal Models of Huntington's Disease », *ILAR Journal*, vol. 48, n° 4, p. 356-373, janv. 2007, doi: 10.1093/ilar.48.4.356.
- [23] L. Mangiarini *et al.*, « Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice », *Cell*, vol. 87, n° 3, p. 493-506, nov. 1996, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81369-0.
- [24] V. C. Wheeler *et al.*, « Long glutamine tracts cause nuclear localization of a novel form of huntingtin in medium spiny striatal neurons in HdhQ92 and HdhQ111 knock-in mice », *Hum Mol Genet*, vol. 9, n° 4, p. 503-513, mars 2000, doi: 10.1093/hmg/9.4.503.
- [25] J. Schulte et J. T. Littleton, « The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's Disease pathology », *Curr Trends Neurol*, vol. 5, p. 65-78, janv. 2011.
- [26] A. B. Young, « Huntingtin in health and disease », *J Clin Invest*, vol. 111, n° 3, p. 299-302, févr. 2003, doi: 10.1172/JCI200317742.
- [27] J. L. Ross, K. Wallace, H. Shuman, Y. E. Goldman, et E. L. F. Holzbaur, « Processive bidirectional motion of dynein-dynactin complexes in vitro », *Nat Cell Biol*, vol. 8, n° 6, p. 562-570, juin 2006, doi: 10.1038/ncb1421.
- [28] L. R. Gauthier *et al.*, « Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules », *Cell*, vol. 118, n° 1, p. 127-138, juill. 2004, doi: 10.1016/j.cell.2004.06.018.
- [29] Y. Zhang *et al.*, « Huntingtin inhibits caspase-3 activation », *EMBO J*, vol. 25, n° 24, p. 5896-5906, déc. 2006, doi: 10.1038/sj.emboj.7601445.
- [30] F. G. Gervais *et al.*, « Recruitment and activation of caspase-8 by the Huntingtin-interacting protein Hip-1 and a novel partner Hipp1 », *Nat Cell Biol*, vol. 4, n° 2, Art. n° 2, févr. 2002, doi: 10.1038/ncb735.
- [31] A. S. Taran, L. D. Shuvalova, M. A. Lagarkova, et I. B. Alieva, « Huntington's Disease—An Outlook on the Interplay of the HTT Protein, Microtubules and Actin Cytoskeletal Components », *Cells*, vol. 9, n° 6, Art. n° 6, juin 2020, doi: 10.3390/cells9061514.

- [32] Y.-N. Rui, Z. Xu, B. Patel, A. M. Cuervo, et S. Zhang, « HTT/Huntingtin in selective autophagy and Huntington disease: A foe or a friend within? », *Autophagy*, vol. 11, n° 5, p. 858-860, mai 2015, doi: 10.1080/15548627.2015.1039219.
- [33] S. Zeitlin, J. P. Liu, D. L. Chapman, V. E. Papaioannou, et A. Efstratiadis, « Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue », *Nat Genet*, vol. 11, n° 2, p. 155-163, oct. 1995, doi: 10.1038/ng1095-155.
- [34] G. D. Nguyen, S. Gokhan, A. E. Molero, et M. F. Mehler, « Selective roles of normal and mutant huntingtin in neural induction and early neurogenesis », *PLoS One*, vol. 8, n° 5, p. e64368, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0064368.
- [35] S. G. Gray, « Targeting Huntington's disease through histone deacetylases », *Clin Epigenetics*, vol. 2, n° 2, p. 257-277, févr. 2011, doi: 10.1007/s13148-011-0025-7.
- [36] R. Nogueiras *et al.*, « SIRTUIN 1 AND SIRTUIN 3: PHYSIOLOGICAL MODULATORS OF METABOLISM », *Physiol Rev*, vol. 92, n° 3, p. 1479-1514, juill. 2012, doi: 10.1152/physrev.00022.2011.
- [37] M. F. Perutz et A. H. Windle, « Cause of neural death in neurodegenerative diseases attributable to expansion of glutamine repeats », *Nature*, vol. 412, n° 6843, p. 143-144, juill. 2001, doi: 10.1038/35084141.
- [38] A. Yamamoto, M. L. Cremona, et J. E. Rothman, « Autophagy-mediated clearance of huntingtin aggregates triggered by the insulin-signaling pathway », *Journal of Cell Biology*, vol. 172, n° 5, p. 719-731, févr. 2006, doi: 10.1083/jcb.200510065.
- [39] K.-Y. Liu *et al.*, « Disruption of the nuclear membrane by perinuclear inclusions of mutant huntingtin causes cell-cycle re-entry and striatal cell death in mouse and cell models of Huntington's disease », *Human Molecular Genetics*, vol. 24, n° 6, p. 1602-1616, mars 2015, doi: 10.1093/hmg/ddu574.
- [40] M. Jimenez-Sanchez, F. Licitra, B. R. Underwood, et D. C. Rubinsztein, « Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies », *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 7, n° 7, p. a024240, juill. 2017, doi: 10.1101/cshperspect.a024240.
- [41] « Huntingtin Co-Isolates with Small Extracellular Vesicles from Blood Plasma of TgHD and KI-HD Pig Models of Huntington's Disease and Human Blood Plasma - PMC ». Consulté le: 22 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9147436/>
- [42] J. R. Arndt, M. Chaibva, et J. Legleiter, « The emerging role of the first 17 amino acids of huntingtin in Huntington's disease », *Biomol Concepts*, vol. 6, n° 1, p. 33-46, mars 2015, doi: 10.1515/bmc-2015-0001.
- [43] E. M. Gatto, N. G. Rojas, G. Persi, J. L. Etcheverry, M. E. Cesarini, et C. Perandones, « Huntington disease: Advances in the understanding of its mechanisms », *Clin Park Relat Disord*, vol. 3, p. 100056, mai 2020, doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100056.
- [44] S. Gunawardena *et al.*, « Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila* », *Neuron*, vol. 40, n° 1, p. 25-40, sept. 2003, doi: 10.1016/s0896-6273(03)00594-4.
- [45] H. Vitet, V. Brandt, et F. Saudou, « Traffic signaling: new functions of huntingtin and axonal transport in neurological disease », *Curr Opin Neurobiol*, vol. 63, p. 122-130, août 2020, doi: 10.1016/j.conb.2020.04.001.
- [46] M. S. Levine *et al.*, « Enhanced sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease », *J Neurosci Res*, vol. 58, n° 4, p. 515-532, nov. 1999.

- [47] « Insights into GABAergic system alteration in Huntington's disease - PMC ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303784/>
- [48] « Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts - PMC ». Consulté le: 30 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955166/>
- [49] O.-D. Ilie *et al.*, « Mini-Review on Lipofuscin and Aging: Focusing on The Molecular Interface, The Biological Recycling Mechanism, Oxidative Stress, and The Gut-Brain Axis Functionality », *Medicina (Kaunas)*, vol. 56, n° 11, p. 626, nov. 2020, doi: 10.3390/medicina56110626.
- [50] C. J. Cortes et A. R. La Spada, « The many faces of autophagy dysfunction in Huntington's disease: from mechanistic pathways to therapeutic opportunities », *Drug Discov Today*, vol. 19, n° 7, p. 963-971, juill. 2014, doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.014.
- [51] C. C. Thoreen et D. M. Sabatini, « Huntingtin aggregates ask to be eaten », *Nat Genet*, vol. 36, n° 6, p. 553-554, juin 2004, doi: 10.1038/ng0604-553.
- [52] S. Crozier, N. Robertson, et M. Dale, « The psychological impact of predictive genetic testing for Huntington's disease: a systematic review of the literature », *J Genet Couns*, vol. 24, n° 1, p. 29-39, févr. 2015, doi: 10.1007/s10897-014-9755-y.
- [53] R. H. Myers, « Huntington's disease genetics », *NeuroRx*, vol. 1, n° 2, p. 255-262, avr. 2004, doi: 10.1602/neurorx.1.2.255.
- [54] A. Tibben, « Predictive testing for Huntington's disease », *Brain Res Bull*, vol. 72, n° 2-3, p. 165-171, avr. 2007, doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.10.023.
- [55] M. Caillaud, « Cognition sociale dans la maladie de Huntington: etude cognitive et par imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle », p. 273.
- [56] I. Rodríguez-Santana *et al.*, « Economic burden of Huntington disease in Europe and the USA: Results from the Huntington's Disease Burden of Illness study », *European Journal of Neurology*, vol. 30, n° 4, p. 1109-1117, 2023, doi: 10.1111/ene.15645.
- [57] U. Jones, D. A. Kegelmeyer, A. D. Kloos, et EHDN Physiotherapy Working Group, « Implementing Physiotherapy Huntington's Disease Guidelines in Clinical Practice », *J Huntingtons Dis*, vol. 11, n° 3, p. 307-311, 2022, doi: 10.3233/JHD-220532.
- [58] A.-C. Bachoud-Lévi *et al.*, « International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease », *Front Neurol*, vol. 10, p. 710, juill. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00710.
- [59] N. Kaur, P. Kumar, S. Jamwal, R. Deshmukh, et V. Gauttam, « Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review », *Ann Neurosci*, vol. 23, n° 3, p. 176-185, sept. 2016, doi: 10.1159/000449184.
- [60] S. J. Pearson et G. P. Reynolds, « Depletion of monoamine transmitters by tetrabenazine in brain tissue in Huntington's disease », *Neuropharmacology*, vol. 27, n° 7, p. 717-719, juill. 1988, doi: 10.1016/0028-3908(88)90080-9.
- [61] M. de Tommaso, C. Serpino, et V. Scirucchio, « Management of Huntington's disease: role of tetrabenazine », *Ther Clin Risk Manag*, vol. 7, p. 123-129, 2011, doi: 10.2147/TCRM.S17152.
- [62] D. Paleacu, « Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease », *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 3, n° 5, p. 545-551, oct. 2007.
- [63] F. B. Rodrigues, G. S. Duarte, J. Costa, J. J. Ferreira, et E. J. Wild, « Tetrabenazine Versus Deutetrabenazine for Huntington's Disease: Twins or Distant Cousins? », *Mov Disord Clin Pract*, vol. 4, n° 4, p. 582-585, mars 2017, doi: 10.1002/mdc3.12483.

- [64] E. Unti, S. Mazzucchi, G. Palermo, U. Bonuccelli, et R. Ceravolo, « Antipsychotic drugs in Huntington's disease », *Expert Rev Neurother*, vol. 17, n° 3, p. 227-237, mars 2017, doi: 10.1080/14737175.2016.1226134.
- [65] « Cours de madame Bourel ».
- [66] S. Rahman et R. Marwaha, « Haloperidol », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 2 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560892/>
- [67] J. S. Maan, M. Ershadi, I. Khan, et A. Saadabadi, « Quetiapine », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 2 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459145/>
- [68] A. Videnovic, « Treatment of Huntington Disease », *Curr Treat Options Neurol*, vol. 15, n° 4, p. 424-438, août 2013, doi: 10.1007/s11940-013-0219-8.
- [69] C. Anandan et J. Jankovic, « Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update », *Toxins (Basel)*, vol. 13, n° 1, p. 42, janv. 2021, doi: 10.3390/toxins13010042.
- [70] I. H. Kwak, N. H. Kim, H. Ma, et Y. E. Kim, « Huntington's Disease Presenting as Adult-Onset Parkinsonism », *J Clin Neurol*, vol. 18, n° 1, p. 87-89, janv. 2022, doi: 10.3988/jcn.2022.18.1.87.
- [71] K. R. Gandhi et A. Saadabadi, « Levodopa (L-Dopa) », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 9 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>
- [72] M. Rahman, A. O. Awosika, et H. Nguyen, « Valproic Acid », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
- [73] C. Saft, T. Lauter, P. H. Kraus, H. Przuntek, et J. E. Andrich, « Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series », *BMC Neurol*, vol. 6, p. 11, févr. 2006, doi: 10.1186/1471-2377-6-11.
- [74] P. Genton, R. Guerrini, et C. Remy, « Piracetam in the treatment of cortical myoclonus », *Pharmacopsychiatry*, vol. 32 Suppl 1, p. 49-53, mars 1999, doi: 10.1055/s-2007-979237.
- [75] E. A. Epping et J. S. Paulsen, « Depression in the early stages of Huntington disease », *Neurodegener Dis Manag*, vol. 1, n° 5, p. 407-414, oct. 2011, doi: 10.2217/nmt.11.45.
- [76] A. J. N. Na, G. E. et B. D., « Electroconvulsive Therapy (ECT) for Refractory Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease: A Case Series and Review of the Literature », *Journal of Huntington's disease*, vol. 8, n° 3, 2019, doi: 10.3233/JHD-190361.
- [77] M. Redman, A. King, C. Watson, et D. King, « What is CRISPR/Cas9? », *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, vol. 101, n° 4, p. 213-215, août 2016, doi: 10.1136/archdischild-2016-310459.
- [78] M. Dabrowska, W. Juzwa, W. J. Krzyzosiak, et M. Olejniczak, « Precise Excision of the CAG Tract from the Huntingtin Gene by Cas9 Nickases », *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00075.
- [79] X. Xu *et al.*, « Reversal of Phenotypic Abnormalities by CRISPR/Cas9-Mediated Gene Correction in Huntington Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells », *Stem Cell Reports*, vol. 8, n° 3, p. 619, mars 2017, doi: 10.1016/j.stemcr.2017.01.022.
- [80] J. W. Shin *et al.*, « PAM-altering SNP-based allele-specific CRISPR-Cas9 therapeutic strategies for Huntington's disease », *Mol Ther Methods Clin Dev*, vol. 26, p. 547-561, sept. 2022, doi: 10.1016/j.omtm.2022.08.005.
- [81] S. Yang *et al.*, « CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease », *J Clin Invest*, vol. 127, n° 7, p. 2719-2724, 2017, doi: 10.1172/JCI92087.

- [82] J. Gracz-Bernaciak, O. Mazur, et R. Nawrot, « Functional Studies of Plant Latex as a Rich Source of Bioactive Compounds: Focus on Proteins and Alkaloids », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, n° 22, Art. n° 22, janv. 2021, doi: 10.3390/ijms222212427.
- [83] B. Zeitler *et al.*, « Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease », *Nat Med*, vol. 25, n° 7, p. 1131-1142, juill. 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0478-3.
- [84] « TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing - PMC ». Consulté le: 30 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547402/>
- [85] G.-F. Richard, D. Viterbo, V. Khanna, V. Mosbach, L. Castelain, et B. Dujon, « Highly specific contractions of a single CAG/CTG trinucleotide repeat by TALEN in yeast », *PLoS One*, vol. 9, n° 4, p. e95611, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0095611.
- [86] S. J. Tabrizi, R. Ghosh, et B. R. Leavitt, « Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease », *Neuron*, vol. 101, n° 5, p. 801-819, mars 2019, doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.039.
- [87] K. D. Fink *et al.*, « Allele-Specific Reduction of the Mutant Huntingtin Allele Using Transcription Activator-Like Effectors in Human Huntington's Disease Fibroblasts », *Cell Transplant*, vol. 25, n° 4, p. 677-686, 2016, doi: 10.3727/096368916X690863.
- [88] Z. Noroozian *et al.*, « MRI-Guided Focused Ultrasound for Targeted Delivery of rAAV to the Brain », *Methods Mol Biol*, vol. 1950, p. 177-197, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-9139-6_10.
- [89] « Contrôle de l'expression des gènes par les micro-arn nucléaires - thèse de Raphaël MATEGOT - 2018 ». Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01981590/document>
- [90] Q. Carradec, « Mécanismes et fonctions de la voie d'ARN interférence induite par ARN double brin chez *Paramecium tetraurelia* ».
- [91] « John Libbey Eurotext - Hématologie - Inactivation fonctionnelle des gènes par ARN interférence ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/inactivation_fonctionnelle_des_genes_par_arn_interference__261961/article.phtml
- [92] N. S. Caron *et al.*, « Potent and sustained huntingtin lowering via AAV5 encoding miRNA preserves striatal volume and cognitive function in a humanized mouse model of Huntington disease », *Nucleic Acids Res*, vol. 48, n° 1, p. 36-54, janv. 2020, doi: 10.1093/nar/gkz976.
- [93] F. B. Rodrigues et E. J. Wild, « Huntington's Disease Clinical Trials Corner: April 2020 », *Journal of Huntington's Disease*, vol. 9, n° 2, p. 185-197, janv. 2020, doi: 10.3233/JHD-200002.
- [94] A. Jurcau et M. C. Jurcau, « Therapeutic Strategies in Huntington's Disease: From Genetic Defect to Gene Therapy », *Biomedicines*, vol. 10, n° 8, p. 1895, août 2022, doi: 10.3390/biomedicines10081895.
- [95] S. Byun, M. Lee, et M. Kim, « Gene Therapy for Huntington's Disease: The Final Strategy for a Cure? », *J Mov Disord*, vol. 15, n° 1, p. 15-20, janv. 2022, doi: 10.14802/jmd.21006.
- [96] J. L. McBride *et al.*, « Preclinical safety of RNAi-mediated HTT suppression in the rhesus macaque as a potential therapy for Huntington's disease », *Mol Ther*, vol. 19, n° 12, p. 2152-2162, déc. 2011, doi: 10.1038/mt.2011.219.
- [97] P. Lubroth, « Defensibility Through Execution: Building the Next Generation of Bio Platforms », *Medium*. Consulté le: 21 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pablolubroth.medium.com/defensibility-through-execution-building-the-next-generation-of-bio-platforms-cac2c9318bd8>

- [98] S. Y. Lam, H. L. Lau, et C. K. Kwok, « Capture-SELEX: Selection Strategy, Aptamer Identification, and Biosensing Application », *Biosensors (Basel)*, vol. 12, n° 12, p. 1142, déc. 2022, doi: 10.3390/bios12121142.
- [99] B. Shin *et al.*, « Novel DNA Aptamers that Bind to Mutant Huntingtin and Modify Its Activity », *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, vol. 11, p. 416-428, juin 2018, doi: 10.1016/j.omtn.2018.03.008.
- [100] I. S. Seong *et al.*, « Huntingtin facilitates polycomb repressive complex 2 », *Human Molecular Genetics*, vol. 19, n° 4, p. 573-583, févr. 2010, doi: 10.1093/hmg/ddp524.
- [101] R. K. Chaudhary, K. A. Patel, M. K. Patel, R. H. Joshi, et I. Roy, « Inhibition of Aggregation of Mutant Huntingtin by Nucleic Acid Aptamers In Vitro and in a Yeast Model of Huntington's Disease », *Mol Ther*, vol. 23, n° 12, p. 1912-1926, déc. 2015, doi: 10.1038/mt.2015.157.
- [102] H. L. Denis, L. S. David, et F. Cicchetti, « Antibody-based therapies for Huntington's disease: current status and future directions », *Neurobiology of Disease*, vol. 132, p. 104569, déc. 2019, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104569.
- [103] W. J. Wolfgang *et al.*, « Suppression of Huntington's disease pathology in Drosophila by human single-chain Fv antibodies », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, n° 32, p. 11563-11568, août 2005, doi: 10.1073/pnas.0505321102.
- [104] J.-M. Lecerf *et al.*, « Human single-chain Fv intrabodies counteract in situ huntingtin aggregation in cellular models of Huntington's disease », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, n° 8, p. 4764-4769, avr. 2001, doi: 10.1073/pnas.071058398.
- [105] D. C. Butler et A. Messer, « Bifunctional Anti-Huntingtin Proteasome-Directed Intrabodies Mediate Efficient Degradation of Mutant Huntingtin Exon 1 Protein Fragments », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 12, p. e29199, déc. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0029199.
- [106] A. L. Southwell, J. Ko, et P. H. Patterson, « Intrabody Gene Therapy Ameliorates Motor, Cognitive, and Neuropathological Symptoms in Multiple Mouse Models of Huntington's Disease », *J. Neurosci.*, vol. 29, n° 43, p. 13589-13602, oct. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4286-09.2009.
- [107] L. P. de Almeida, C. A. Ross, D. Zala, P. Aebischer, et N. Déglon, « Lentiviral-Mediated Delivery of Mutant Huntingtin in the Striatum of Rats Induces a Selective Neuropathology Modulated by Polyglutamine Repeat Size, Huntingtin Expression Levels, and Protein Length », *J. Neurosci.*, vol. 22, n° 9, p. 3473-3483, mai 2002, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03473.2002.
- [108] E. Kvam, M. R. Sierks, C. B. Shoemaker, et A. Messer, « Physico-chemical determinants of soluble intrabody expression in mammalian cell cytoplasm », *Protein Engineering, Design and Selection*, vol. 23, n° 6, p. 489-498, juin 2010, doi: 10.1093/protein/gzq022.
- [109] A. Khoshnan, J. Ko, et P. H. Patterson, « Effects of intracellular expression of anti-huntingtin antibodies of various specificities on mutant huntingtin aggregation and toxicity », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, n° 2, p. 1002-1007, janv. 2002, doi: 10.1073/pnas.022631799.
- [110] N. S. Caron *et al.*, « Cerebrospinal fluid mutant huntingtin is a biomarker for huntingtin lowering in the striatum of Huntington disease mice », *Neurobiology of Disease*, vol. 166, p. 105652, mai 2022, doi: 10.1016/j.nbd.2022.105652.
- [111] S. Bartl *et al.*, « Inhibiting cellular uptake of mutant huntingtin using a monoclonal antibody: Implications for the treatment of Huntington's disease », *Neurobiology of Disease*, vol. 141, p. 104943, juill. 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2020.104943.
- [112] G. B. Landwehrmeyer *et al.*, « Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study », *Ann Neurol*, vol. 62, n° 3, p. 262-272, sept. 2007, doi: 10.1002/ana.21181.

- [113] « Pridopidine, a dopamine stabilizer, improves motor performance and shows neuroprotective effects in Huntington disease R6/2 mouse model - PubMed ». Consulté le: 6 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094900/>
- [114] S. Waters, J. Tedroff, H. Ponten, D. Klamer, C. Sonesson, et N. Waters, « Pridopidine: Overview of Pharmacology and Rationale for its Use in Huntington's Disease », *J Huntingtons Dis*, vol. 7, n° 1, p. 1-16, 2018, doi: 10.3233/JHD-170267.
- [115] L. Yang *et al.*, « NMDA Receptor-Arc Signaling Is Required for Memory Updating and Is Disrupted in Alzheimer's Disease », *Biol Psychiatry*, vol. 94, n° 9, p. 706-720, nov. 2023, doi: 10.1016/j.biopsych.2023.02.008.
- [116] G. E. Hardingham et H. Bading, « Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders », *Nat Rev Neurosci*, vol. 11, n° 10, p. 682-696, oct. 2010, doi: 10.1038/nrn2911.
- [117] « Mechanism of neuroprotection by trehalose: controversy surrounding autophagy induction | Cell Death & Disease ». Consulté le: 8 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0749-9>
- [118] E. Emanuele, « Can trehalose prevent neurodegeneration? Insights from experimental studies », *Curr Drug Targets*, vol. 15, n° 5, p. 551-557, mai 2014, doi: 10.2174/1389450115666140225104705.
- [119] M. Khalifeh, G. E. Barreto, et A. Sahebkar, « Therapeutic potential of trehalose in neurodegenerative diseases: the knowns and unknowns », *Neural Regen Res*, vol. 16, n° 10, p. 2026-2027, févr. 2021, doi: 10.4103/1673-5374.308085.
- [120] M. A. Fernandez-Estevez *et al.*, « Trehalose Reverses Cell Malfunction in Fibroblasts from Normal and Huntington's Disease Patients Caused by Proteasome Inhibition », *PLOS ONE*, vol. 9, n° 2, p. e90202, févr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090202.
- [121] C.-R. Yang et R. K. Yu, « Intracerebral Transplantation of Neural Stem Cells Combined with Trehalose Ingestion Alleviates Pathology in a Mouse Model of Huntington's Disease », *J Neurosci Res*, vol. 87, n° 1, p. 26-33, janv. 2009, doi: 10.1002/jnr.21817.
- [122] Neuroscience Trials Australia, « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Treatment Effects and Safety of SLS-005 (Trehalose Injection, 90.5 mg/mL for Intravenous Infusion) in Participants With Alzheimer's Disease (AD) », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05332678), Clinical trial registration NCT05332678, nov. 2022. Consulté le: 7 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05332678>
- [123] A. Bachoud-Lévi *et al.*, « Safety and tolerability assessment of intrastriatal neural allografts in five patients with Huntington's disease », *Exp Neurol*, vol. 161, n° 1, p. 194-202, janv. 2000, doi: 10.1006/exnr.1999.7239.
- [124] S. M. Holley *et al.*, « Therapeutic effects of stem cells in rodent models of Huntington's disease: Review and electrophysiological findings », *CNS Neurosci Ther*, vol. 24, n° 4, p. 329-342, mars 2018, doi: 10.1111/cns.12839.
- [125] E. Li *et al.*, « Neural stem cells derived from the developing forebrain of YAC128 mice exhibit pathological features of Huntington's disease », *Cell Prolif*, vol. 53, n° 10, p. e12893, oct. 2020, doi: 10.1111/cpr.12893.
- [126] F. Ye, S. Lecourt, A. Vernochet, et A. Durrbach, « Utilisation des Cellules Souches Mésoenchymateuses en transplantation d'organe. », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 199, n° 4, p. 515-523, avr. 2015, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30924-0.
- [127] Azidus Brasil, « Dose-Response Evaluation of the Investigational Product Cellavita HD After Intravenous Administration in Patients With Huntington's Disease », clinicaltrials.gov, Clinical

trial registration NCT03252535, oct. 2022. Consulté le: 21 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03252535>

- [128] C. Estevez-Fraga, S. J. Tabrizi, et E. J. Wild, « Huntington's Disease Clinical Trials Corner: August 2023 », *J Huntingtons Dis*, vol. 12, n° 2, p. 169-185, doi: 10.3233/JHD-239001.
- [129] C. V. Wenceslau *et al.*, « Restoration of BDNF, DARPP32, and D2R Expression Following Intravenous Infusion of Human Immature Dental Pulp Stem Cells in Huntington's Disease 3-NP Rat Model », *Cells*, vol. 11, n° 10, p. 1664, mai 2022, doi: 10.3390/cells11101664.



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

Thèse d'Exercice :
Maladie de Huntington : État des lieux et perspectives thérapeutiques

Théo FRANCK

Résumé :

La maladie de Huntington est incurable, les traitements actuels sont symptomatiques. Bien que la mutation du gène soit connue, la pathogenèse reste complexe, rendant les recherches sur la maladie compliquée. Néanmoins la recherche avance et plusieurs essais cliniques sont en cours. Les thérapies géniques comprenant les thérapies CRISPR/Cas9, les TALENs ainsi que les facteurs de transcriptions à doigt de zinc permettent de modifier directement le gène défectueux. Les thérapies à ARN visant à inhiber l'expression de la Huntingtine via ARNi ou ASO ainsi que les thérapies ciblant les protéines mutées ciblent directement les résultantes du gènes. D'autres thérapies, telles que les thérapies cellulaires à base de cellule souche sont aussi en expérimentation, permettant de remplacer les neurones défectueux. Les recherches se poursuivent essayant de trouver enfin une thérapie curative à la maladie de Huntington.

Abstract:

Huntington's disease is incurable, and current treatments are symptomatic. Although the gene mutation is known, the pathogenesis remains complex, making research on the disease challenging. Nevertheless, research is progressing, and several clinical trials are underway. Gene therapies, including CRISPR/Cas9 therapies, TALENs, and zinc finger transcription factors, allow direct modification of the defective gene. RNA-based therapies aiming to inhibit the expression of huntingtin through RNAi or ASO, as well as therapies targeting mutated proteins, directly address the gene's outcomes. Other therapies, such as stem cell-based therapies, are also being experimented with, offering the potential to replace defective neurons. Research continues in the hope of finally finding a curative therapy for Huntington's disease.