

**Résumés de la Journée française 2013 de la maladie de Huntington
“Les voies participatives de la recherche et de la médecine”**

Christian NERI (christian.neri@inserm.fr) et avec le comité d'organisation : Anne-Catherine BACHOUD-LEVI, Perrine CHARLES, Alexandra DURR, Sandrine HUMBERT, Karine MERIENNE, Anselme PERRIER, Yvon TROTTIER et Katia YOUSOV et les Orateurs.

Sous l'égide du Conseil Scientifique de l'Association Huntington France et du Centre de Référence pour la maladie de Huntington, et avec le soutien de l'Institut Curie, la journée française 2013 de la maladie de Huntington a réuni les chercheurs, les structures de prise en charge, les acteurs institutionnels, les associations et les familles touchées par cette maladie pour informer sur les progrès de la recherche et de la médecine et pour renforcer la mobilisation autour de démarches participatives.

Au cours de cette journée qui s'est tenue le *11 Octobre 2013* et à laquelle ont participé 200 personnes, 15 experts ont fait point sur les différents mécanismes pathologiques à l'origine de cette maladie depuis la découverte du gène en 1993. Les orateurs ont mis en lumière les avancées conceptuelles et les nouvelles approches qui pourraient permettre de mieux lutter contre cette maladie. Avec les progrès accomplis et la validité générale des concepts issus de la recherche sur cette maladie, qui pourraient de surcroît permettre de lutter contre les maladies neurodégénératives plus complexes et plus fréquentes comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, l'industrie bio-pharmaceutique y compris les grandes compagnies se tournent très sérieusement vers la maladie de Huntington. Plusieurs pistes sont actuellement étudiées pour permettre un diagnostic précoce, mieux encadrer les patients, améliorer leur qualité de vie et traiter la maladie.

Trouver des marqueurs de la maladie, étudier les phases précoces, lutter contre la maladie en comprenant la dynamique des mécanismes pathologiques et des facteurs environnementaux, stimuler la capacité des neurones à résister à la pathologie en comprenant la longévité cérébrale ou encore améliorer la qualité des essais cliniques font partie des priorités des chercheurs et des cliniciens.

Cette journée a permis de faire un état des lieux sur la structuration des recherches sur la maladie de Huntington en France et en Europe, structuration qui s'organise autour du Centre national de Référence - maladie de Huntington, des centres de compétences qui s'y sont rattachés, du Réseau Huntington de Langue Française (RHLF), ainsi que du réseau Européen Euro-HD (EHDN) et des grands projets 'maladies rares' qui voient le jour à l'échelon national et européen depuis quelques années.

Faire connaître la maladie, favoriser le dialogue et améliorer la qualité de la prise en charge à tous les stades de la maladie sont des enjeux importants qui concernent à la fois les familles et les professionnels. Le débat s'est accordé sur la nécessité d'une plus grande visibilité vis-à-vis des pouvoirs publics, d'une meilleure coordination des actions associatives et de la création de documents de synthèse sur cette maladie dont l'étude fait référence dans la lutte contre les pathologies liées à la dégénérescence neuronale.

Ces informations peuvent être retrouvées sur <http://www.huffingtonpost.fr/christian-neri/la-maladie-de-huntington-b-4135423.html> et sont détaillées dans les résumés ci-après.

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

Session du matin:

Modérateur: Sandrine Humbert, Institut Curie, Orsay

La session du matin était consacrée aux aspects structurels, organisationnels et sociétaux des recherches sur la maladie, avec pour but d'informer les patients et les familles sur les grandes tendances de la structuration des recherches sur la maladie de Huntington et plus largement sur les maladies rares ou les maladies neurodégénératives.

Paysage évolutif de la recherche sur la maladie de Huntington

Christian Neri, Institut de Biologie Paris-Seine, CNRS UMR 8256, 75005 Paris

Le Dr Christian Neri a présenté une vue globale du paysage de la recherche sur la maladie de Huntington qui s'organise aujourd'hui sous formes de réseaux de chercheurs nationaux (Centre de Référence) et internationaux (Euro-HD, RD-Connect, Neuromix). Ces réseaux sont fortement structurés et inter-connectés, s'intéressent souvent à plusieurs maladies neurodégénératives, et se recomposent au gré de l'évolution des connaissances et des technologies. Ces réseaux agissent en fonction des recommandations et des appels d'offres émis par les grandes organisations de coordination et de financement de la recherche en France (ANR) ou en Europe (Horizon 2020, IRDIRC, JPND). Très orientés sur la recherche translationnelle, le "big data" et la "médecine systémique", une tendance forte dans tous les pays, ces réseaux reposent de plus en plus sur l'étude de la maladie chez l'homme et à l'aide d'approches innovantes (tests quantitatifs, imagerie cérébrale à haute résolution, génotypage haut-débit de l'ADN, analyse de profils moléculaires comme le 'transcriptome' à partir d'échantillons sanguins, étude des co-morbidités, modélisation et stratification des "big data") en vue d'accélérer l'identification de "signatures" des différents stades de la maladie chez le patient, ce qui pourrait faciliter l'identification de traitements neuroprotecteurs. Dans ce contexte très intégré, la voix des patients et des familles gagne à se placer au niveau international, d'où l'importance accrue de la recherche participative, de la communication de qualité et des réseaux d'associations.

Le Centre de Référence huntington

Pr Anne-Catherine Bachoud Levi, Inserm U955, Faculté de Médecine, Créteil

Le centre de référence maladie rare (CRMR) national – maladie de Huntington labellisé par décret ministériel en 2004 est conçu pour prendre en charge tous les aspects de la maladie de Huntington. Il regroupe 4 sites: Henri Mondor (prise en charge et coordination), la Salpêtrière (diagnostic génétique), Trousseau (prise en charge des enfants), et Albert Chenevier (prise en charge des formes avancées). Environ 800 patients y sont vus chaque année pour une démarche diagnostique, un suivi régulier, un avis ponctuel (tous peuvent recevoir une information à jour sur la maladie, les dispositifs d'aide et la recherche). Le CRMR impulse et développe des projets de recherche sur l'ensemble du territoire. Il constitue la structure ressource sur laquelle s'appuient les professionnels en France pour faire progresser les soins et la recherche sur la maladie de Huntington. A ce titre, il coordonne le Réseau Huntington de Langue Française (18 équipes cliniques et 7 équipes de recherche) et représente la France au sein du Comité Directeur de l'étude de suivi de cohorte Registry. Il coordonne certains

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

projets de recherche (greffes de neurones, biomarqueurs prédictifs dans la maladie de Huntington, comparaison de neuroleptiques, ...) et en soutien d'autres (cystéamine, caféine...). Depuis 2008, est lié par une charte à 13 centres de compétence répartis sur toute la France afin de prendre en charge les patients atteints de la maladie de Huntington au plus près de leur domicile. Le CRMR assure également une activité de formation et d'information pour les intervenants professionnels sur toute la France et il a déjà établi une convention de collaboration avec 9 établissements (soins de suite et réadaptation ou maisons d'accueil spécialisées) pour lesquelles il propose des formations et des avis spécialisés. Ce réseau de lieux de vie temporaires ou permanents ne cesse de s'étendre. Il a mis en place des groupes de parole pour les familles et une aide médico-sociale dédiée à la maladie. Le CRMR développe aussi, en lien avec les associations de patients, des documents grand public accessibles sur son site Internet <http://huntington.aphp.fr/>. Il est désormais à l'origine d'une filière proposée à la DGOS (Huntington Ressource) qui devrait, si elle est créditée, offrir à tous les professionnels et aux associations de patients, une plate-forme d'interaction inédite leur permettant d'accélérer leur concertation aussi bien en recherche, qu'en soin et en formation. Cette plateforme devrait également faciliter l'accès à l'information pour tous les patients et leurs familles.

Retour d'expérience sur une offre de soins nouvelle développée depuis 2009 à l'hôpital Marin de Hendaye en service de soins de suite et réadaptation spécialisée (SSR)

Dr Brigitte Soudrie (brigitte.soudrie@hnd.aphp.fr), Praticien Hospitalier Chef du pôle SSR Handicaps lourds et maladies rares neurologiques

Les séjours SSR de répit-rééducation développés depuis 2009 sous l'impulsion du centre de référence national pour la maladie de Huntington (Pr Bachoud-Levi CHU Henri Mondor Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentent une offre de soins nouvelle dont les objectifs ont été définis avec précision dans une charte de collaboration. La prise en charge est pluridisciplinaire, ciblée pour chaque stade de la maladie associant à des degrés divers kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, diététique, soins culturels et psychologiques.

Le concept : aider au maintien à domicile, durée optimale 4 à 6 semaines, 1 à 2 fois par an.

Les séjours SSR peuvent se révéler justifiés dans plusieurs circonstances :

- aggravation de la maladie,
- augmentation des symptômes (trouble de la coordination, troubles de la déglutition)
- difficultés fonctionnelles rendant le quotidien difficile,
- amaigrissement,

ces séjours de rééducation peuvent sur une période de 4 semaines aborder :

- un traitement global,
- un traitement spécifique centré sur un symptôme
- une prise en charge diététique,
- une réadaptation aux outils du quotidien
- une prise en charge sportive adaptée

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

Le séjour SSR va permettre d'octroyer un répit physique et psychologique à l'entourage familial et aux aidants, un suivi social sur plusieurs années. A ce jour 169 patients en ont bénéficié. L'hôpital Marin de Hendaye situé dans un environnement exceptionnel offre un certain dépaysement bénéfique au patient.

Un film pédagogique réalisé en juillet 2013 par le service audio visuel de l'Assistance Publique de Paris a été présenté lors de la journée qui retrace le partenariat fonctionnel entre le centre de référence national Huntington et le service de rééducation de l'hôpital Marin de Hendaye. La motivation des équipes soignantes, le site thérapeutique exceptionnel, la satisfaction exprimée par les patients en font un documentaire de référence pour alimenter la réflexion sur la prise en compte des besoins de répit et de rééducation dans l'accompagnement des malades Huntington.

Vous pouvez retrouver ce film sur kioskap à l'adresse suivante :

<http://kioskap.aphp.fr/kiosk/index.php?id=59&media=678>

Coordination de la recherche sur les maladies rares en France et en Europe

Daria Julkowska, Fondation maladies rares

FRANCE: Créée dans le cadre du 2^{ème} Plan National Maladies Rares (2011-2014), la Fondation maladies rares est née de la volonté conjointe de tous les acteurs impliqués dans la Recherche et la prise en charge des maladies rares : l'Inserm, l'Association Française contre les Myopathies, l'Alliance Maladies Rares, la Conférence des Directeurs Généraux de Centres Hospitaliers Universitaires et la Conférence des Présidents d'Université.

La Fondation maladies rares est une fondation de coopération scientifique, personne morale de droit privé à but non lucratif. Elle est soumise aux règles relatives aux fondations reconnues d'utilité publique. Sa **mission** est de réunir tous les domaines de la Recherche sur les maladies rares afin de fédérer les compétences et de créer des synergies favorisant l'émergence de nouvelles thérapeutiques. Elle opère comme centre:

- de coordination de la recherche,
- de financement de projets,
- de mise en relation des acteurs de la Recherche et du Soins.

Son champ d'action couvre la transition entre recherche fondamentale et recherche clinique et la Recherche dans le domaine des Sciences humaines et sociales et de l'éthique.

ACTIONS ET SERVICES: Sous l'impulsion de son Président, le Pr Jean-Pierre Grünfeld, de son Conseil d'Administration et de son Conseil Scientifique, la Fondation maladies rares rassemble toutes les expertises nécessaires au développement et à la continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique suivant six axes prioritaires :

- **Favoriser l'accès des équipes de recherche à des technologies innovantes:** En facilitant l'accès des chercheurs aux plateformes technologiques grâce à des partenariats adaptés.

- **Favoriser la collecte nationale de données cliniques et biologiques:** En identifiant et en stabilisant un socle de données standardisé, indispensable pour définir l'histoire naturelle des maladies rares.

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

- **Etudier l'impact individuel et sociétal des maladies rares:** En finançant des projets qui permettront d'améliorer la prise en charge des malades dans leur globalité afin de favoriser une meilleure connaissance de l'impact d'une maladie rare sur les différents aspects de la vie quotidienne des patients.

- **Faciliter la mise en place d'essais thérapeutiques:** En mettant à la disposition de la communauté scientifique et médicale, l'expertise de professionnels spécialistes de la recherche clinique et du développement des essais thérapeutiques dans les maladies rares : OrphanDev.

- **Assurer la promotion de la Recherche française au niveau européen et international:** En favorisant la réponse d'équipes françaises à des appels à projets européens ou internationaux. Par ailleurs, la Fondation représentera la France, aux côtés des autres acteurs du domaine, dans des projets internationaux sur les maladies rares.

- **Fournir des indicateurs utiles au pilotage en santé publique:** la Fondation maladies rares s'appuiera sur les bases de données constituées dans le cadre de ses missions et fournira aux acteurs du domaine des chiffres consolidés indispensables à une vision prospective de la prise en charge et à la mise en place d'actions pertinentes dans le cadre de la politique nationale de soins.

Ces objectifs ne sauraient être atteints sans le développement de partenariats avec les industriels pour permettre de nouvelles avancées scientifiques et médicales au bénéfice des malades. Cette alliance des acteurs de la recherche et du soin au cœur de la Fondation maladies rares contribuera au rayonnement de la recherche translationnelle ainsi qu'au maintien de la France au 1^{er} rang scientifique dans ce domaine.

Située au cœur de la Plateforme Maladies Rares, la Fondation contribuera activement à la coordination des efforts de recherche et au maintien des maladies rares à un niveau de priorité indispensable à l'accélération de la mise à disposition de nouveaux traitements pour les malades et leurs familles.

EUROPE: La Commission Européenne soutient activement la recherche sur les maladies rares depuis 1998. Au total 206 projets de recherche ont été financés pour un montant de 794 M€ entre 1998 et 2012. 50 M€ ont été investis plus spécifiquement sur des projets concernant la maladie de Huntington ou des maladies neurologiques « proches ». En 2009 la Commission a publié des recommandations d'actions dans le domaine des maladies rares engageant la responsabilité des pays membres à développer (avant l'an 2013) et soutenir des plans nationaux sur les maladies rares. La Commission finance aussi les instruments de coordination qui facilitent la coopération et le développement de activités communes par les pays membres. Ces projets de coordination couvrent plusieurs domaines étroitement liés à la thématique des maladies rares : la réglementation (projet EUROPLAN et EUCERD), les réseaux (EURORDIS) et la recherche (les Programmes Conjoints - JPI et les réseaux de recherche - ERA-Net).

Parmi les programmes conjoints, « La programmation conjointe sur les maladies neurodégénératives » (JPND), réunit 23 pays dans le but d'améliorer la compréhension des causes de ces maladies pour développer des outils de diagnostic précoce et une meilleure prévention, ainsi que de nouveaux traitements ciblés. En ce qui concerne les réseaux de recherche (ERA-Net) deux sont particulièrement proches des maladies neurodégénératives et rares : l'ERA-Net « NEURON » dédié aux neurosciences et l'ERA-Net « E-Rare » dédié aux financement de la recherche sur toutes les maladies rares.

« E-Rare » est aujourd'hui reconnu comme un des principaux financeurs de la Recherche sur les maladies rares. Le Consortium d'E-Rare est composé de dix-sept agences de financement incluant : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, l'Espagne, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Italie, l'Israël, le Pays Bas, le Portugal, la Roumanie et la Turquie (avec la

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

Pologne comme observateur) qui travaillent ensemble afin de capitaliser la synergie du financement conjoint de la recherche. Depuis 2007 E-Rare a lancé 4 appels à projet transnationaux ouverts aux nombreuses thématiques dans le champ des maladies rares. 475 projets multinationaux mobilisant plus de 1900 équipes de recherche européennes et des pays associés, ont été déposés. Les agences de financement de 6 (2007) puis de 10 (2009, 2011, 2012) pays participants ont financées 53 consortia pour un budget total de 37,5 M€. Il est important de souligner que le 4^{ème} AAP d'E-Rare (JTC 2012) a été spécifiquement dédié aux projets de recherche menés par des jeunes chercheurs. Le but de cet AAP était d'encourager les jeunes chercheurs ambitieux à s'impliquer dans la recherche sur les maladies rares via la collaboration transnationale.

INTERNATIONAL: En Avril 2011 la Commission Européenne en collaboration avec les Instituts Nationaux de la Santé (NIH) des Etats-Unis a inauguré la création du Consortium International de la Recherche sur les Maladies Rares (IRDiRC). Très rapidement ce consortium a été rejoint par l'Italie et l'Espagne. Aujourd'hui IRDiRC regroupe 31 membres dont les agences de financement, l'industrie pharmaceutique, des représentants des associations de malades et des organismes régulateurs, tous réunis dans le but de développer 200 nouveaux traitements et des outils diagnostiques pour la majorité des maladies rares d'ici l'an 2020.

Proposition d'un livre blanc dans la maladie de Huntington

Pr Cyril Goizet, CHU et Université Bordeaux.

D'immenses progrès ont été accomplis ces 20 dernières années dans les connaissances sur la maladie de Huntington. Ces progrès concernent l'identification du déterminisme génétique de la maladie, l'organisation de la recherche en réseau au niveau national et international, ou encore de la prise en charge des malades via la création d'un Centre de Référence Maladies Rares dans le cadre du plan Maladies Rares N°1 en France. Beaucoup a été accompli... mais tant reste à faire ! En particulier pour faciliter l'accès des malades aux soins spécialisés, leur permettre de connaître les acteurs de cette prise en charge et de bénéficier d'un parcours simplifié de soins, et également d'accéder aux soins dans un environnement adapté lorsque la maladie est avancée en terme de progression, par exemple dans une MAS ou à l'occasion d'ateliers mémoires ou de groupes de paroles pour les aidants. Or, le nombre de structures de type MAS adaptées à la prise en charge complexe, neurologique et psychiatrique, des malades Huntington est largement insuffisant.

La proposition de rédaction d'un livre blanc rentre dans le cadre d'un état des lieux exhaustif et précis de la situation vécue en France par les malades Huntington, les aidants et les soignants. Il s'agit d'une étape clé dans la quête de reconnaissance de leurs difficultés de la part des pouvoirs publics. Une telle démarche est en effet indispensable pour positionner la maladie de Huntington dans les priorités de santé publique des pouvoirs publics. Une méthodologie spécifique à la rédaction d'un livre blanc existe et a déjà été utilisée, par exemple dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, s'inscrivant dans de véritables « Etats Généraux » sur une maladie donnée.

- La 1^{ère} phase consiste à réaliser des réunions publiques régionales, nécessitant l'investissement la plus large possible de tous les acteurs afin que la représentativité soit indiscutable. Cette phase nécessite une organisation lourde ne pouvant se concevoir sans l'implication d'une association de malades représentative au niveau national (ou de plusieurs associations de malades). Ces réunions sont à mener à

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

travers toute la France, en mobilisant malades et aidants, tous les acteurs associatifs, afin de proposer un espace de débats, d'expression pour tous, sans confrontation ni intervention d'expert. Tous les témoignages, échanges, questions, besoins, attentes, critiques et avis sont recueillis pour être analysés, synthétisés et faire émerger les problématiques majeures (en général au nombre de 10).

- La 2^{ème} phase consiste en des ateliers/débats thématiques avec les malades, les aidants et des experts invités en fonction de chacune des thématiques. Ces experts peuvent être des médecins traitants, des spécialistes, infirmières, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, auxiliaires de vie, acteurs médico-sociaux, représentant des assurances...
- Enfin, la 3^{ème} et dernière phase consiste à la rédaction du livre blanc avant de le remettre aux autorités de santé. Il s'agit d'une montée en puissance des paroles recueillies sous la forme d'une formalisation de l'état des lieux, du processus de réflexion et des propositions détaillées pour l'amélioration de la prise en charge globale : humaine, médicale, structurelle, financière, administrative...

Session de l'après-midi

Modérateur: Yvon Trottier, IGBMC, Strasbourg

La session de l'après-midi était consacrée aux aspects scientifiques des recherches sur la maladie de Huntington, avec pour but d'informer les patients et les familles sur les grands axes de recherche, les avancées et les espoirs. Cette session couvrait la recherche fondamentale, la recherche clinique et les essais thérapeutiques.

Le point sur les essais cliniques

Pr Christophe Verny, CHU Angers

Plus de 30 essais cliniques à visée thérapeutique ont été entrepris ces dernières années dans la maladie de Huntington sans qu'aucun ne soit à ce jour concluant. Il faut noter un regain d'intérêt ces toutes dernières années de l'industrie pharmaceutique avec plusieurs projets sur le point de démarrer.

Actuellement, les essais en cours en France sont les suivants :

- Neuro-HD dont l'objectif est de comparer les bénéfices et les risques de trois neuroleptiques (OLANZAPINE, TETRABENAZINE, TIAPRIDE). 180 sujets doivent être inclus, les inclusions sont toujours en cours.
- MIG HD greffes de neurones fœtaux dont l'objectif est de substituer les neurones dégénérés par des neurones fœtaux dans une partie du cerveau du malade. Le protocole se termine et les résultats sont attendus en 2014.
- CYST-HD est une étude multicentrique en double aveugle cystéamine versus placebo ayant débuté en octobre 2010, 96 patients ont été inclus, les résultats de l'analyse intermédiaire de la phase en double aveugle sont attendus au printemps 2014.
- Plusieurs essais dans le domaine des sciences sociales débutent actuellement en France.
 - Il faut noter également plusieurs projets paramédicaux notamment infirmiers, orthoptistes, kinésithérapeutes.

Les équipes françaises prévoient de passer en 2014 du réseau européen de suivi (REGISTRY) au réseau mondial (ENROLL). Conjointement au suivi de cohortes et aux recherches de bio marqueurs, des sous-études sont en cours concernant les modes

Journée Française 2013 de la maladie de Huntington

de vie des personnes pré-symptomatiques, les formes précoces de maladie de Huntington ou la qualité de vie des patients et de leurs aidant.

Actuellement sont en cours aux Etats-Unis:

- Un essai multicentrique randomisé en double aveugle utilisant la créatine.
- Deux essais avec le co-enzyme Q10 chez les patients symptomatiques et pré-symptomatiques.
- L'essai SEN0014196 d'un inhibiteur de SIRT1: Essai de sécurité/tolérance.
- L'essai HDAC: inhibiteur d'histone déacétylase: Essai de sécurité/tolérance
- PBT2: Rôle liaisons métal-protéine dans les agrégats intra-neuronaux, essai sécurité-tolérance.
- Plusieurs essais en imagerie PET:
- mGLU5: metabotropic glutamate receptor 5 pluri pathologie
- PDE4: rolipram phosphodiesterase type IV inhibitor,
- Des essais de stimulation cérébrale profonde sont actuellement en cours.

Des essais de thérapie génique sont en projet aux Etats-Unis :

- Small interfering RNAs (siRNA)
- Antisense oligonucleotides (ASO)

ainsi que des projets de thérapie cellulaire à partir de cellules souches.

Prochamment deux essais vont débuter en Europe

- ACR16: Essai randomisé double aveugle (Europe-USA). Efficacité sur la motricité. 250 patients.
- APACHE : PDE10 essai de tolérance contre placebo.

Maladie de Huntington et troubles comportementaux

Dr Laurent Cleret, Inserm U955, Faculté de Médecine, Créteil.

La maladie de Huntington (MH) est une maladie rare neurodégénérative autosomique dominante. Elle débute vers 35-45 ans et associe des troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs. Elle évolue vers la démence, la grabatisation puis la mort en 15-20 ans. Même si l'on insiste souvent sur les troubles moteurs, ce sont surtout les troubles cognitifs et psychiatriques qui sont responsables de la désinsertion familiale et sociale des patients. Les troubles de la personnalité et du comportement se distinguent des troubles psychiatriques proprement dits. Ces derniers (dépression (9-41%), manie et états hypomanes 10%, dysthymie (5-9%), psychose (6-25%), hallucinations (1,6%), troubles obsessionnels compulsifs (20-30%)) sont présents dès le début de la maladie dans 1/3 des cas. Les troubles de la personnalité sont plus spécifiques: impulsivité, irritabilité, inflexibilité, personnalité antisociales et surtout apathie grevant l'activité des patients bien au-delà de leurs déficits instrumentaux. Ces troubles répondent à plusieurs mécanismes: (1) une projection péjorative de l'avenir et/ou un contexte éducatif délétère; les patients ayant assisté au déclin de leurs parents; (2) des troubles dysexécutifs illustrés par la désinhibition, la perte de contrôle ou encore les troubles de l'attention aussi bien à soi qu'aux autres; (3) des troubles de l'organisation temporelle partiellement à l'origine de l'impatience. (4) L'addiction ou les auto et hétéro-conduites agressives sont particulièrement complexes car plus marqués chez les patients que chez les patientes. (5) Finalement, le trouble de la relation à autrui s'explique aussi bien par un trouble de la perception des émotions d'autrui que par un trouble de l'empathie ou encore parce que les émotions des patients sont mal perçus par autrui. Ainsi, les

troubles neurocomportementaux de la MH ne peuvent être réduits à un seul mécanisme physiopathologique et requièrent une recherche spécifique.

Le point sur les stades présymptomatiques de la maladie de Huntington

Alexandra Durr

Département de génétique et Institut du cerveau et de la moelle épinière - Hôpital de la Salpêtrière - Paris- France

Le test présymptomatique pour la maladie de Huntington existe depuis 20 ans en France. Une réflexion internationale a conduit à l'élaboration de règles qui encadrent les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington. Ces règles de bonnes pratiques ont été révisées récemment (McLoed et al 2012) et sont appliquées dans le monde entier. En France et depuis 2000 la prescription des tests présymptomatiques est limitée à l'intervention d'équipes pluridisciplinaires, rassemblant les compétences médicales nécessaires dans une consultation déclarée au ministère compétent. Cette pratique a permis de proposer des études de suivi aux porteurs et non porteurs de la mutation pour comprendre la mise en place de la pathologie avant l'apparition de signes cliniques. L'étude «phare» est TRACK HD (2008-2011) et suivie de TRACKON (2012-2014) qui inclut 4 centres, Londres, Leiden, Paris et Vancouver (Tabrizi et al, 2011, 2012 et 2013). Il s'agit d'identifier les facteurs prédictifs de l'apparition des signes et des modificateurs de progression. Cette étude incluant 366 participants, vise à déterminer la combinaison de mesures biologiques et cliniques les plus sensibles pour la détection des changements dans la phase présymptomatique.

Le suivi des porteurs de la mutation causale a permis de déterminer les événements qui précèdent le début moteur de la maladie, et ceci va changer notre pratique médicale. L'étude de la phase présymptomatique a ainsi identifié des marqueurs cliniques, d'imagerie cérébrale et plasmatiques de la phase pré-motrice qui permettront de déterminer la fenêtre optimale pour un traitement préventif et le suivi de son efficacité.

Le point sur le métabolisme

Dr Fanny Mochel, MCU-PH, Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris.

Plusieurs mécanismes sous-tendent un déficit énergétique dans la maladie de Huntington (MH). Ces mécanismes correspondent surtout à des gains de fonction toxiques de la huntingtine mutée tels que (i) une action inhibitrice directe sur le complexe II de la chaîne respiratoire (ou succinate déshydrogénase), (ii) un défaut d'homéostasie calcique mitochondriale, (iii) une altération du transport mitochondrial et/ou (iv) des interférences transcriptionnelles avec des facteurs impliqués dans la régulation de la bioénergétique intracellulaire. En particulier, il a été montré que la huntingtine mutée interfère significativement avec la transcription de PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor co-activator- 1alpha) notamment au niveau du striatum de patients et de souris MH. PGC-1 α est un coactivateur transcriptionnel qui joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique mitochondrial, à la fois cérébral et périphérique.

Notre première étude du métabolisme énergétique dans la MH s'est attachée à comprendre la perte de poids que présentent les patients à un stade très précoce de la

maladie. Cette étude prenait en compte l'ensemble des facteurs intervenant dans la régulation de la balance pondérale en association avec une approche métabolomique par spectroscopie RMN du plasma. Au laboratoire, nous avons mis en évidence l'existence d'un profil métabolique permettant de distinguer les patients atteints de MH en fonction de leur stade clinique, ainsi que les individus présymptomatiques des contrôles. Ce profil métabolique consistait en une diminution des taux plasmatiques d'acides aminés ramifiés (AAR), valine, leucine et isoleucine. L'oxydation des AAR aboutit à la production de deux intermédiaires clés du cycle de Krebs, le succinyl-CoA et l'acétyl-CoA. Nous avons fait l'hypothèse que la baisse plasmatique des AAR que nous avons observée constituait un mécanisme de compensation visant à augmenter le pool périphérique de substrats énergétiques à destination du cycle de Krebs cérébral. L'utilisation de thérapies anaplérotiques, permettant la synthèse de ces intermédiaires du cycle de Krebs à la fois au niveau central et périphérique, semblait donc une voie thérapeutique prometteuse dans la MH.

Une étude de phase II utilisant la triheptanoïne a permis de vérifier la tolérance clinique et biochimique des patients atteints de MH. Afin d'évaluer l'efficacité à court-terme de cette approche anaplérotique sur le métabolisme énergétique, nous avons utilisé les techniques de spectroscopie RMN au phosphore 31 (31P-SRM). Les mesures de pH intramusculaire ont révélé une acidose musculaire post-exercice chez certains patients, laquelle a été corrigée après administration de triheptanoïne. Ces résultats ont souligné que la 31P-SRM peut donner accès à des biomarqueurs pertinents pour l'étude du métabolisme énergétique dans la MH.

Plus récemment, nous avons adapté les techniques de 31P-SRM pour étudier le métabolisme énergétique cérébral dans la MH. Nous avons couplé des techniques non invasives de 31P-SRM avec un paradigme de stimulation visuelle afin de mesurer les concentrations en ATP, phosphocréatine (PCr) et phosphate inorganique (Pi), avant, pendant et après activation occipitale – région particulièrement enrichie en mitochondries. Chez les témoins, nous avons observé une augmentation du ratio Pi/PCr correspondant à une augmentation des concentrations en ADP et donc de la synthèse en ATP. Après stimulation, le ratio Pi/PCr est revenu à l'état de repos chez les témoins. Chez les patients atteints de MH à un stade précoce de la maladie, nous n'avons pas observé de modification du profil énergétique pendant et après la stimulation visuelle, traduisant une altération de la bioénergétique cérébrale mitochondriale. Nous sommes en train de finaliser une étude visant à évaluer la reproductibilité et la stabilité du profil d'activation cérébrale chez des patients atteints de MH et des individus présymptomatiques. Ce biomarqueur dynamique et non-invasif pourrait être très utile pour évaluer le potentiel d'approches thérapeutiques visant à améliorer le métabolisme cérébral tel que la triheptanoïne.

Le **Dr Jocelyne Caboche** (Institut de Biologie Paris-Seine, 75005 Paris) a expliqué que les **dérégulations géniques** dans la Maladie de Huntington (MH) constituent des événements clés dans les processus neurodégénératifs, et la physiopathologie. Ces dérégulations ont lieu précocement, sont majoritairement observées dans les neurones du striatum (la structure cérébrale principalement affectée dans la pathologie) et touchent de nombreux gènes impliqués dans des fonctions vitales. Les avancées de la recherche indiquent que des thérapies visant à rétablir ces dérégulations géniques sont envisageables. Elles touchent les processus moléculaires qui facilitent la transcription (mécanisme moléculaire qui préside la régulation de l'expression des gènes), comme par exemple le remodelage de la chromatine. Il s'agit de faciliter la transcription en

modifiant les histones, leur acétylation (inhibiteurs d'Histone Déacétylase (HDACi) ou leur phosphorylation (expression de MSK-1). Des essais précliniques chez des modèles murins ont prouvé l'efficacité de ces approches. En outre les avancées récentes indiquent que les micro-ARN (de petites séquences nucléotidiques qui régulent l'expression de nombreuses protéines) pourraient constituer des cibles intéressantes, l'enjeu majeur étant de déréguler spécifiquement l'expression de la Huntingtine mutée sans affecter la Huntingtine normale.

Le **Dr Anselme Perrier** (I-stem, Evry) a expliqué que les **cellules souches pluripotentes humaines** (hPSC) sont des cellules à la fois capables de s'auto-renouveler et de se différencier dans toutes les cellules de l'organisme. Les technologies développées autour de ce type de cellules sont devenues des nouveaux atouts pour la recherche scientifique et biomédicale. Comme pour d'autres maladies neurodégénératives d'origine génétique, l'étude et le développement de nouvelles thérapies pour la maladie de Huntington (HD) peuvent certainement bénéficier du développement de technologies associées aux cellules souches pluripotentes humaines issues ou non de patients affectés par cette maladie. Dans cette direction, l'équipe Inserm/UEVE UMR861 du Dr Anselme Perrier à l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem) à Evry utilise les hPSC d'origine embryonnaire ou artificielle (reprogrammé) de trois manières différentes : 1) Les hPSC porteuses de la mutation causale de HD (HD-hPSC) sont utilisées comme modèle cellulaire de la maladie ; les mécanismes pathologiques de la maladie sont en particulier étudiés dans les types cellulaires les plus affectés par la maladie (e.g les neurones striataux ou corticaux). Ce nouveau type de modèle cellulaire de HD permet également de valider l'activité fonctionnelle de thérapies expérimentales pharmacologiques comme géniques sur des cellules humaines pertinentes. 2) Les hPSC sont également utilisées comme substrat biologique d'expériences de criblage à haut débit dont le but est d'identifier des nouvelles molécules « têtes de séries » possédant une activité thérapeutique sur HD. 3) Le potentiel thérapeutique d'une population cellulaire striatale produite à partir de hPSC est enfin évalué dans un contexte de thérapie cellulaire expérimentale de HD chez le rongeur et le macaque.

Role de la protéine Huntingtine dans le contrôle du transport intracellulaire **Laboratoire du Dr. Frédéric Saudou, Institut Curie, Inserm U1005, CNRS UMR3306.**

Les neurones sont des cellules qui sont caractérisées par leur forme unique. Ils sont constitués par un corps cellulaire et des prolongements, appelés axones qui s'étendent sur de très longues distances. Ces extensions sont extrêmement importantes car elles transmettent l'information et permettent la communication entre neurones. Cette information est contenue dans des vésicules qui sont transportées à l'intérieur des axones. Les signaux transportés au sein de ces vésicules peuvent être positifs, permettant aux cellules voisines de vivre, ou négatifs, induisant un signal de mort à la cellule voisine. Le bon équilibre entre tous ces signaux est vital pour permettre la survie et le bon fonctionnement des différentes cellules du cerveau.

Au cours des dernières années, le groupe de F. Saudou a identifié le rôle de la huntingtine, la protéine qui lorsque mutée conduit à la maladie de Huntington, dans le transport de vésicules dans les axones. Ils ont pu montrer que huntingtine facilite ce transport en augmentant la vitesse des vésicules. Au contraire, dans la situation

pathologique, quand la huntingtine est mutée, ce transport devient moins efficace. Cependant, le contenu des vésicules transportées par la huntingtine n'est pas encore clairement défini. Mieux connaître la nature des signaux transportés est d'une importance cruciale, afin de mieux comprendre les défauts qui conduisent à la mort cellulaire. Un des projets du laboratoire de F. Saudou est d'identifier le "transporteome": les protéines qui sont transportées dans des projections neuronales chez des souris normales, afin de les comparer avec le "transporteome" de souris modèles de la maladie de Huntington. Ceci permettra d'identifier des molécules dont le transport est altéré et de mettre ainsi en évidence de nouvelles voies thérapeutiques.

Réponse au stress cellulaire et longévité neuronale dans la maladie de Huntington **Dr Christian Neri**, Institut de Biologie Paris-Seine, CNRS UMR8256, 75005 Paris.

La réponse au stress cellulaire est un des grands mécanismes au centre du développement et de la maintenance de tous les organismes vivants. Ce mécanisme d'adaptation se décline sous différentes formes en fonction du contexte cellulaire (développement, cellule souche, cellule germinale, cellule adulte). L'efficacité de la réponse au stress varie au cours du temps et semble variable d'un individu à l'autre en fonction de facteurs qui pourraient être génétiques, épigénétiques et environnementaux. Le stress cellulaire chronique est intrinsèque au fonctionnement de la cellule et des organes. Il est notamment lié à la production d'énergie, qui génère un stress oxydant, à la production de protéines mal conformées à cause de mutations comme celle de la huntingtine ou à cause du vieillissement avec le déclin des systèmes de contrôle qualité des protéines cellulaires, ainsi qu'à des facteurs environnementaux (choc thermique, polluants chimiques, activité physique chez les grands sportifs).

Plusieurs voies de signalisation intracellulaires ont pour rôle de compenser le stress cellulaire. Ces voies de signalisation sont plus ou moins spécialisées dans la réponse à certains types de stress, et il est remarquable que certaines de ces voies comme la voie FOXO peuvent moduler la durée de vie des organismes. De plus, ces réseaux de signalisation intracellulaire protègent les neurones dans des conditions normales et dans les maladies neurodégénératives. On parle alors de '**longévité neuronale**' ou de '**longévité cérébrale**'.

Cependant, nous ne connaissons pas bien le comportement dynamique des systèmes de longévité neuronale dans les maladies dégénératives comme la maladie de Huntington. Une question importante concerne la capacité de ces systèmes à compenser la toxicité de la huntingtine lors des phases présymptomatiques ou des phases précoces de la maladie. Dans ce contexte, un des projets de notre groupe vise à comprendre la dynamique de la réponse au stress cellulaire dans les phases précoces de la maladie et à tester si ces réseaux de réponse au stress influencent l'apparition et la progression de la maladie. Plusieurs données suggèrent que ces mécanismes ne fonctionnent pas de façon optimale dans les maladies neurodégénératives et que leur efficacité variable d'un individu à l'autre pourrait influencer l'âge d'apparition ou la progression des symptômes. L'espoir est que ces mécanismes de protection puissent être stimulés pharmacologiquement de façon à ralentir la progression de la maladie, et toutes les recherches autour des molécules 'anti-stress' ou 'anti-vieillessement' vont dans ce sens.
