

MALADIE DE HUNTINGTON ET DEFICIT ENERGETIQUE CEREBRAL

Marie-Pierre Luton (1), Fanny Mochel (1,2,3)

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France.

(2) APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Paris, France.

(3) Centre de Référence Neurométabolique Adulte, Paris, France.

La maladie de Huntington (MH) est une maladie génétique associée à un déficit énergétique cérébral. Plusieurs équipes de recherche en France et à l'étranger travaillent sur les mécanismes impliqués dans cette dysfonction énergétique, y compris afin de tester l'efficacité de molécules thérapeutiques pouvant améliorer le fonctionnement énergétique du cerveau. En France, 2 essais thérapeutiques TRIHEP3, avec la triheptanoïne, et REVHD, avec le resvératrol, visent à améliorer les fonctions énergétiques dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie de Huntington à un stade précoce de la maladie.

L'hypothèse est que ces molécules pourraient :

- Diminuer la perte de volume d'une région cérébrale (le noyau caudé) particulièrement atteinte dans la maladie de Huntington,
- Améliorer le profil énergétique cérébral mesuré par spectroscopie RMN,
- Améliorer certains paramètres cliniques.

Pour ce faire, les analyses suivantes sont effectuées:

- L'atrophie cérébrale par la technique d'IRM volumétrique sur le noyau caudé ;
- Le profil énergétique par la spectroscopie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Cette technique a été validée il y a quelques années lors d'une étude comparant 15 participants et 15 témoins: ce marqueur a permis de mesurer le déficit énergétique cérébral dans la maladie de Huntington ;
- Des tests cognitifs, des questionnaires neuropsychologiques et des échelles motrices d'évaluation de la sévérité de la maladie.

TRIHEP3 est une étude franco-hollandaise testant la triheptanoïne, composé de synthèse qui se présente sous la forme d'une huile inodore et incolore. Elle est constituée en grande partie de lipides dont la composition chimique permet une action originale sur le métabolisme énergétique.

Une étude préliminaire avec 6 participants ayant suivis pendant une semaine un régime enrichi en triheptanoïne (étude TRIHEP1) a montré que ce composé serait capable de corriger le déficit en énergie au niveau du muscle. Suite à ces résultats encourageants sur le plan musculaire, l'étude TRIHEP2 a montré que la prise de triheptanoïne pendant un mois améliore le fonctionnement énergétique du cerveau.

A présent, le but de l'étude TRIHEP3 est de tester l'efficacité de la triheptanoïne sur le métabolisme énergétique cérébral chez un plus grand nombre de personnes (100 sur deux centres : Paris et Leiden aux Pays-Bas), plus longtemps, et d'évaluer les capacités de la triheptanoïne à améliorer certains paramètres cliniques et marqueurs métaboliques.

L'étude dure un an et se déroule en deux phases de 6 mois chacune :

- Pendant la première phase, la moitié des participants, désignée au hasard et à l'insu de l'investigateur, reçoit le traitement par triheptanoïne. L'autre moitié reçoit une huile contrôle (ou placebo).
- Pendant la deuxième phase de l'étude, tous les participants reçoivent le traitement par triheptanoïne.

Pendant ces 12 mois, une visite tous les 3 mois est planifiée à l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM) de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Pour assurer un suivi global tout au long de l'étude, une infirmière passe une fois par mois au domicile, et une diététicienne est en contact régulier avec les participants pour les aider à associer l'huile à l'alimentation quotidienne. A ce jour un premier groupe de 50 patients dans les deux centres participants (Paris et Leiden) est en train de terminer les 12 mois de l'étude. Le deuxième groupe de patients sera inclus jusque fin décembre 2017 .

REVHD est une étude française multicentrique testant le resvératrol en double aveugle, un complément alimentaire aux propriétés anti-oxydantes. Il s'agit d'un produit naturel présent dans plusieurs fruits (ex : raisin). Le composé n'a subi aucune modification chimique artificielle et ne présente pas de risque de toxicité, il est sous forme de gélules.

Plusieurs études dans des modèles animaux et cellulaires montrent que le resvératrol améliore le fonctionnement énergétique cellulaire, à la fois dans les tissus périphériques mais aussi dans le cerveau. En particulier, le resvératrol augmente la production d'une molécule qui a un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique cérébral et qui est anormalement abaissée dans la maladie de Huntington.

Cent deux personnes à un stade précoce de la maladie seront incluses dans les services de neurologie et/ou de génétique des hôpitaux situés à Angers (CHU), Bordeaux (Hôpital Pellegrin), Marseille (Hôpital de la Timone), Montpellier (Hôpital Gui de Chauliac) et Paris (Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière - GHPS).

L'effet du resvératrol est évalué à Paris, comme dans l'étude TRIHEP3, par la réalisation d'une IRM cérébrale, des tests cliniques et des prélèvements sanguins avant et après un an de traitement. Un suivi tous les trois mois est également réalisé dans le centre investigateur situé près de chez les participants. A ce jour, sur les 61 personnes ayant participé 32 ont terminé l'étude. Dans chaque centre les inclusions continuent jusqu'en décembre 2017.

Une troisième étude, **HDeENERGY** a pour but d'évaluer de nouveaux biomarqueurs du métabolisme énergétique cérébral afin de mieux comprendre la dysfonction énergétique dans la maladie de Huntington.

Le métabolisme n'est pas un processus statique, ce qui signifie qu'il ne cesse de changer au cours du temps. Par conséquent, la mesure de la concentration de métabolites à un moment donné peut ne pas exactement refléter ce qui se passe dans le tissu. Afin de mieux comprendre les processus métaboliques dans leur ensemble, plusieurs techniques par résonance magnétique nucléaire (même principes que l'IRM) ont été mises en place pour suivre les changements rapides d'activité dans le cerveau en réponse à l'activité métabolique cérébrale et à des facteurs environnementaux tels qu'une stimulation visuelle. Une de ces techniques permet de comprendre le fonctionnement d'une enzyme clé de la régulation énergétique, la créatine-kinase, et comment celle-ci affecte la concentration de métabolites énergétiques dans le cerveau.

Pour cette recherche, il est prévu d'inclure 80 personnes comprenant des volontaires, des personnes atteintes de la maladie de Huntington ne présentant pas de signes et des personnes atteintes de la maladie de Huntington présentant quelques signes de la maladie, qui effectueront un examen de spectroscopie RMN à l'Institut du Cerveau et de la Moëlle (ICM) à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.