

Récupération cognitive après greffes neuronales dans un modèle de maladie de Huntington chez le primate

La maladie de Huntington (dite « chorée de Huntington ») est une maladie d'origine génétique qui atteint le cerveau. Elle provoque inexorablement, à partir du déclenchement des signes cliniques, une détérioration intellectuelle, des désordres moteurs et des troubles psychiatriques sévères [1, 2]. Elle atteint des adultes jeunes, en pleine activité professionnelle et qui ont souvent de jeunes enfants à élever. L'issue de la maladie est fatale en 10 à 20 ans, le malade s'éteignant – souvent par cachexie – dans un tableau de rigidité posturale et de démence totale. La prévalence des malades cliniquement identifiés est voisine de 1 pour 10 000 (près de 6 000 malades en France). Pour chaque malade, on doit compter en plus une moyenne de 2 porteurs du gène qui n'ont pas encore développé cliniquement la maladie, mais vont le faire inéluctablement, soit au total 3 pour 10 000. Si l'on prend en compte, en plus de ces chiffres, le drame vécu par les conjoints et les familles, la tragédie créée par la maladie de Huntington concerne, dans notre pays, plus de 100 000 personnes.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement de cette maladie. La recherche en génétique ouvre, bien sûr, l'espoir d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la chorée (voir *m/s* 1996, n° 4, p.535; 1997, n° 8-9, p.1037; n° 10, p.1215) mais il n'y a encore aucune certitude que cette connaissance débouche sur une thérapeutique appropriée.

Depuis une quinzaine d'années, de nombreux travaux expérimentaux chez le rat, et plus récemment chez le singe, ont permis de suggérer l'utilité thérapeutique de greffes de neu-

rones fœtaux dans le cerveau de ces patients [3]. La maladie de Huntington est en effet marquée par la dégénérescence progressive d'une population de cellules nerveuses situées dans le striatum. Cette région du cerveau est essentielle pour le contrôle de l'exécution de tous les programmes élaborés dans le cortex cérébral (en particulier dans sa région frontale) qui gèrent l'organisation du mouvement aussi bien que les fonctions intellectuelles, en particulier l'idéation. Les travaux expérimentaux avaient démontré, jusqu'à présent, que les désordres moteurs (hyperactivité, déséquilibre des mouvements, ralentissement) provoqués par la destruction du striatum pouvaient être corrigés par l'implantation, dans la région lésée, de neurones provenant du striatum de fœtus qui se développaient dans le cerveau adulte et y rétablissaient les connexions appropriées. Rien n'avait pu être démontré, en revanche, en ce qui concerne le rétablissement de fonctions cognitives qui représentent, chez les patients, l'élément le plus dramatique de la symptomatologie puisque ceux-ci évoluent vers la démence. Cela tenait en grande partie à l'absence d'un modèle expérimental adapté à l'étude de ces fonctions cognitives.

C'est la mise au point d'un tel modèle expérimental chez le singe [4], fondé sur l'action d'une toxine spécifique des neurones, l'acide 3-nitropropionique, qui nous a permis d'apporter une réponse décisive à la question de la récupération de fonctions intellectuelles grâce à la réalisation de greffes neuronales [5]. Les singes traités par cette toxine développent progressivement, en quelques mois, une sympto-

matologie voisine de celle présentée par les malades et, en particulier, une atteinte profonde et irrécupérable de fonctions intellectuelles liées à l'activité du cortex frontal. Les singes sont incapables, notamment, de créer de nouvelles stratégies lorsqu'ils sont mis en présence d'un problème qui ne leur a pas encore été présenté. Ils tentent alors d'y répondre, de façon répétée, à l'aide de stratégies anciennes, inadéquates, ce qui reproduit parfaitement un des aspects les plus caractéristiques de la symptomatologie des patients (« syndrome frontal »). Nous avons suivi l'évolution de ce syndrome frontal grâce au test dit ORDT (*object retrieval detour task*) qui explore la capacité des animaux à récupérer un aliment situé dans une boîte de Plexiglas dont l'ouverture unique peut être déplacée à volonté, chaque déplacement requérant de la part du singe l'adaptation de la stratégie utilisée jusque-là pour introduire sa main dans la boîte. Avant toute lésion, les six macaques étudiés, comme les douze singes témoins, réussissaient à prendre l'aliment sans heurter une paroi dans près des deux tiers des essais. Après administration du 3-NP pendant 8 mois, la performance tombait pour atteindre le plancher du tiers des cas « faciles », c'est-à-dire ceux dans lesquels l'ouverture se situait strictement en face de l'animal. Ce déficit d'adaptation stratégique, caractérisé par une répétition des « chocs de barrière » (le singe persistant à vouloir atteindre l'aliment en passant au travers de la paroi de Plexiglas qui lui faisait face), s'était maintenu de façon stable pendant les 4 à 9 mois séparant la fin du traitement et la greffe. L'introduction de neurones issus de striatum de fœtus de singes obtenus par césarienne, grâce à de multiples trajectoires

d'aiguilles dans le noyau caudé et le putamen par voie neurochirurgicale stéréotaxique (figure 1), a induit une récupération complète de ces fonctions chez les trois singes implantés mais pas chez les trois singes lésés, témoins. Les performances cognitives des singes greffés appréciées par l'ORDT se sont révélées parfaitement comparables, 5 mois après la greffe, à celle des singes témoins, non lésés.

Ces résultats complètent, tout d'abord, les expérimentations sur lesquelles on peut appuyer une stratégie thérapeutique par greffes de neurones fœtaux chez des patients atteints de maladie de Huntington. On peut en effet en attendre – si les modèles animaux se révèlent prédictifs de résultats chez l'homme – non seulement un bénéfice moteur mais également une amélioration de fonc-

tions supérieures. Ensuite, nos résultats démontrent que les circuits cérébraux responsables de l'exécution de programmes gérant des fonctions intellectuelles peuvent, lorsqu'ils sont interrompus, être reconstruits en substituant aux relais neuronaux adultes perdus des neurones fœtaux. Ces résultats ont une portée générale pour notre compréhension des mécanismes cérébraux car ils indi-

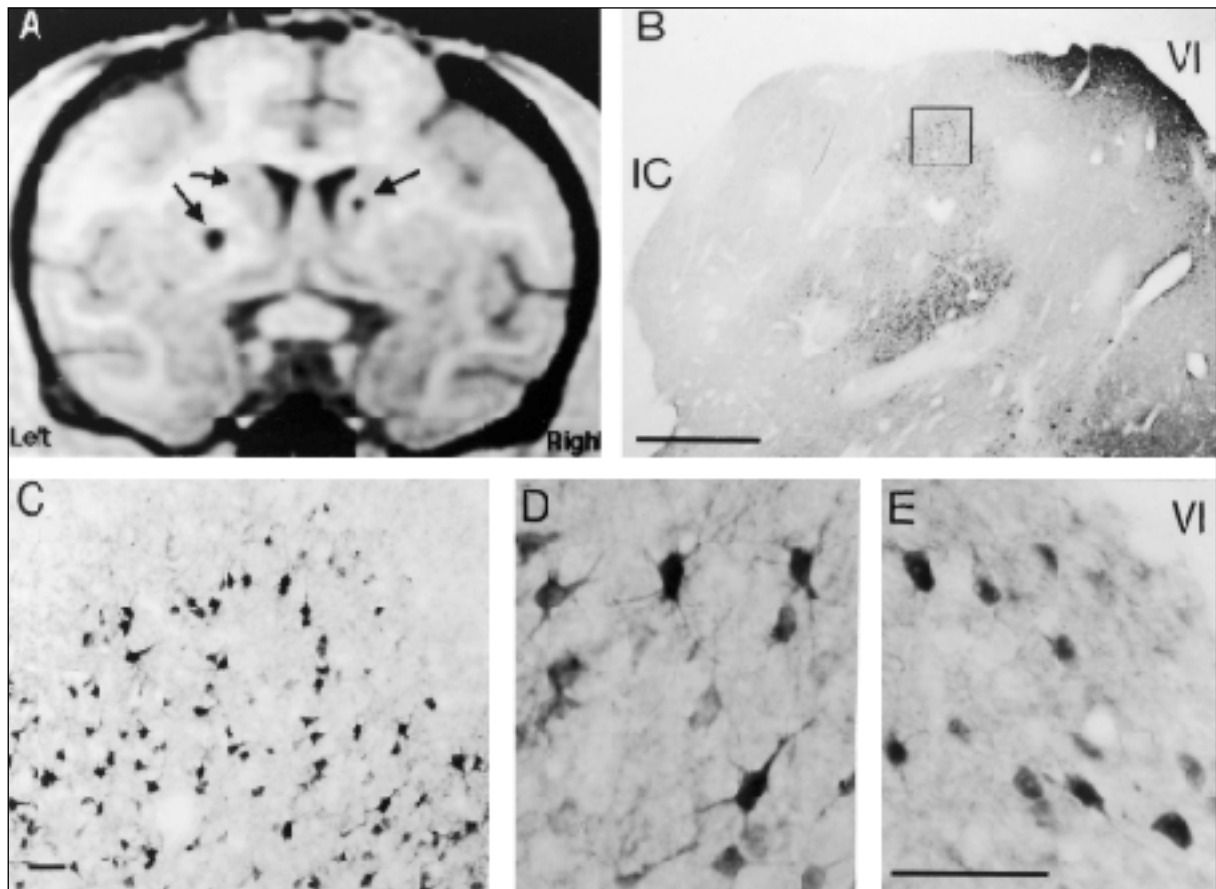


Figure 1. **A.** Image IRM coronale pondérée en T1 obtenue chez un des macaques greffés, 4 mois post-implantation. Les sites d'implantation (flèches noires) apparaissent sous la forme d'hyposignaux localisés dans le noyau caudé (bilatéralement à ce niveau) et dans le putamen gauche. La flèche dans le noyau caudé gauche pointe sur la greffe neuronale représentée en B, C et D. **B.** Représentation microphotographique à faible grossissement des structures immunoréactives pour la calbindine (un marqueur de certains neurones GABAergiques striataux, calb-IR) dans le noyau caudé (niveau précommissural) du macaque greffé représenté en A. On peut noter dans la partie centrale de la structure, la présence d'une forte densité de cellules greffées calb-IR entourée d'une zone lésée, largement déplétée en calb-IR. Dans les parties médiane et ventrale du noyau caudé, la densité de cellules calb-IR est voisine de la normale. IC: capsule interne, Ve: ventricule latéral. **C.** Représentation photomicrographique à plus fort grossissement de la région encadrée en B. **D.** Représentation photomicrographique de cellules calb-IR dans le tissu greffé et **(E)** dans la région médio-dorsale (non lésée) du striatum du receveur. On peut noter que, dans le cas des cellules greffées, le corps cellulaire et les extensions neuritiques sont fortement immunoréactives pour la calbindine (D), tandis que l'immunoréactivité calbindine des neurones de l'hôte est principalement localisée dans le corps cellulaire (E). (Échelles: B: 500 μ m; C, D et E: 100 μ m.)

quent que des neurones *a priori* « naïfs » peuvent se substituer à des neurones adultes, même dans des circuits neuronaux dont l'établissement dépend à l'évidence très largement d'interactions sociales et culturelles, alors qu'ils n'ont pas été intégrés dans ces circuits lorsque ceux-ci ont subi les apprentissages qui ont permis l'établissement de la fonction ■

Remerciements

Ce travail a été rendu possible grâce à l'aide du CEA, du Cnrs, de l'Inserm et de l'Association Française contre les Myopathies, et grâce au Service Commun Inra/Inserm de Jouy-en-Josas et, particulièrement, à G. Germain, C. Jouy, C. Genty et D. Mauchand.

RÉFÉRENCES

1. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *Med Sci* 1988; 4: 492-9.
2. Grandmougin T, Bourdet C, Gurruchaga JM. De la danse de Saint-Guy à la chorée de Huntington : rappels sur l'émergence d'un concept médical. *Med Sci* 1997; 13: 850-4.
3. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 1995; 68:273-85.
4. Palfi S, Ferrante RJ, Brouillet E, et al. Chronic 3-nitropropionic acid treatment in baboons replicates the cognitive and motor deficits of Huntington's disease. *J Neurosci* 1996; 16: 3019-25.
5. Palfi S, Condé F, Riche D, et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington's disease. *Nat Med* 1998; 4 : 963-6.

**Stéphane Palfi
Philippe Hantraye**

URA CEA-Cnrs 2210, service hospitalier Frédéric-Joliot, DRM, CEA-DSV, 4, place du Général-Leclerc, 91401 Orsay Cedex, France.

Marc Peschanski

Inserm U. 421, IM3, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France.

TIRÉS À PART

P. Hantraye.



INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

b.m.

Paris Île-de-France

MÉTHODES ET STRATÉGIES DE LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

Responsable Scientifique : Michel Raymondjean (Inserm U. 129-ICGM, Cochin, Paris)

Personnes ciblées

Chercheurs, Ingénieurs, Techniciens

Pré-Requis

Connaissances en Biologie-Moléculaire

Dates

Module 1 :
Actualisation des connaissances de bases
12 et 13 octobre 1998

Module 2 :
Présentation des méthodes et des stratégies
19 et 20 octobre 1998

Les dossiers d'inscription

**Date limite d'inscription
15 SEPTEMBRE 1998**

Objectifs

- ◆ Faire un point des connaissances actuelles sur la Régulation Transcriptionnelle
 - ◆ Pouvoir élaborer une stratégie d'étude
 - ◆ Pouvoir interpréter des résultats

Programme

- ◆ (Re)mise en mémoire des connaissances sur les différents éléments intervenant dans la Régulation Transcriptionnelle
 - ◆ Présentation des connaissances actuelles et des stratégies d'études employées

Moyens Cours Théoriques
Séminaires

Équipe Scientifiques de l'Inserm, du Cnrs...

Sujets abordés Différenciation cellulaire : carcinogenèse, k.o. transgénèse ; intégration de signaux hormonaux...

Sont à retirer auprès du Correspondant Formation de votre Unité

Lieu

CHU Pitié-Salpêtrière – 91, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris, France

RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTIONS

Agnès FOURNIER - Formation Permanente INSERM
CHU Pitié-Salpêtrière – 91, bd de l'Hôpital – 75634 Paris Cedex 13 – Tél. : 01 44 23 74 77 – Fax : 01 45 86 35 78 ou 01 44 06 70 56
Email:fournier@lovelace.infobiogen.fr