

## La greffe de neurones fœtaux : un premier espoir de traitement de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (dite « chorée de Huntington ») est une maladie génétique, autosomique dominante à pénétrance complète, qui atteint le cerveau [1]. Elle provoque inexorablement, à partir du déclenchement des signes cliniques, une détérioration intellectuelle (portant sur toutes les fonctions cognitives, mémoire, attention, stratégie, langage, etc.), des désordres moteurs (ralentissement des mouvements volontaires, apparition de mouvements involontaires, la « chorée » – ou danse – qui a donné son nom à la maladie) et des troubles psychiatriques sévères (dépression, anxiété, irritabilité). Elle atteint des adultes jeunes, puisque l'âge moyen de début est de 35 ans, quoi qu'il existe une certaine variabilité. L'issue de la maladie est fatale en 10 à 20 ans, le malade s'éteignant – souvent par cachexie – dans un état de démence totale. La prévalence des malades cliniquement identifiés est voisine de 1 pour 10 000 (6 000 malades en France). Elle est en réalité de 3 pour 10 000 si on compte que, pour chaque malade, il existe 2 porteurs du gène qui n'ont pas encore développé cliniquement la maladie. Si l'on prend en compte en plus de ces chiffres le drame vécu par les conjoints et les familles [2], la maladie de Huntington concerne, dans notre pays, plus de 100 000 personnes. Le gène atteint est localisé sur le bras court du chromosome 4 et code pour la huntingtine, et le défaut moléculaire révélé en 1993 est une multiplication d'une séquence répétée CAG. Malgré des recherches très actives (pour revue voir [3]), on ne connaît encore ni la fonction de cette protéine normale, ni le dysfonctionnement induit par la protéine anormale.

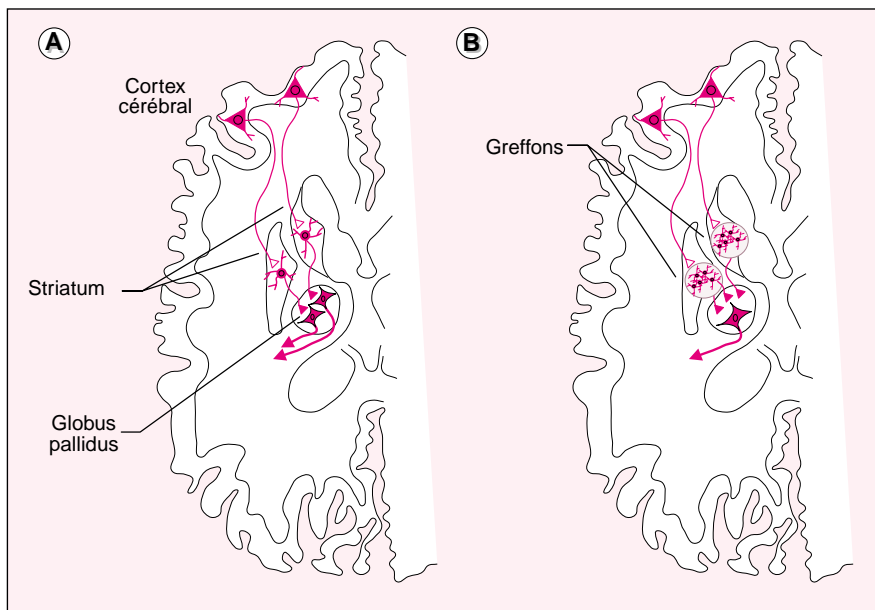
La recherche d'une thérapeutique de la maladie de Huntington s'est donc essentiellement appuyée, depuis une quinzaine d'années, sur deux caractéristiques physiopathologiques princeps de la maladie de Huntington que l'on peut résumer de la manière suivante : (1) les signes cliniques sont liés, d'abord, à une perte localisée de neurones situés dans le striatum, une région sous-corticale essentielle au transfert et au contrôle d'informations provenant du cortex cérébral ; (2) cette perte est progressive, évoluant sur de très nombreuses années après l'apparition des premiers signes cliniques. A partir de ces deux constats, deux types de stratégies peuvent être envisagés, une thérapie cellulaire « substitutive », qui vise au remplacement fonctionnel et anatomique des neurones perdus, et une thérapie « neuroprotectrice » qui cherche à protéger les neurones encore présents.

Si cette seconde voie, neuroprotectrice, plus récente car sa mise en œuvre nécessite une approche de thérapie génique, n'en est qu'aux premières étapes cliniques [4], l'article que nous publions ce mois-ci dans *The Lancet* [5] rapporte en revanche les résultats cliniques d'une étude pilote, portant chez cinq patients, qui viennent à l'appui de l'approche substitutive. Nous montrons, en effet, que l'implantation intra-cérébrale de neurones fœtaux peut apporter un bénéfice clinique à des patients atteints de la maladie de Huntington.

### Des fondements expérimentaux solides

Notre démarche s'est appuyée sur trois types de données scientifiques [6] : (1) les données neuropa-

thologiques, cliniques et d'imagerie indiquent que la chorée de Huntington est, d'abord, une atteinte localisée, dans le striatum, d'une population neuronale précise (neurones dits *medium-spiny*). Une greffe intracérébrale « substitutive » n'est en effet envisageable que si l'on peut compenser dans un site précis la perte d'une population neuronale bien définie ; (2) un très grand nombre de données expérimentales, obtenues chez le rat et, plus récemment, chez le singe [7, 8] démontrent que des neurones embryonnaires striataux implantés localement s'intègrent dans les circuits nerveux d'un hôte adulte, et peuvent ainsi amender les troubles induits par une lésion expérimentale du striatum. La dégénérescence striatale entraîne l'interruption de circuits nerveux qui commencent, notamment, dans le cortex cérébral et, après relais dans le striatum, passent normalement en aval dans le pallidum et la substance noire (*figure 1*). La mort des neurones striataux coupe cette chaîne, les informations provenant du cortex cérébral, liées à la programmation du mouvement, des émotions et de l'idéation, ne peuvent plus atteindre leurs cibles en aval du striatum. Pour que le circuit fonctionne à nouveau, il faut que la chaîne soit reconstituée *in toto*. La tâche confiée aux neurones greffés, prélevés dans la région du fœtus qui, au cours du développement, aurait donné le striatum, est de remplacer entièrement leurs homologues dégénérés. Cela veut dire qu'ils doivent, au niveau de leur corps cellulaire et de leurs dendrites, accueillir les afférences provenant des neurones en amont du striatum (notamment du cortex cérébral), et au niveau des terminaisons de leurs



**Figure 1. Présentation schématique du rôle attendu d'un greffon dans la maladie de Huntington.** A. Les neurones GABAergiques « moyen-épineux » qui forment les voies de sortie du striatum sont placés en relais sur des circuits neuronaux qui permettent aux ordres provenant du cortex cérébral, notamment frontal, d'atteindre des noyaux nerveux dans lesquels s'effectuent la mise en œuvre de ces programmes, après « contrôle » au niveau du striatum. La dégénérescence des neurones striataux, lors de la maladie de Huntington, interrompt totalement le passage de ces informations. B. Pour qu'une récupération fonctionnelle soit possible, il faut que le flux d'informations provenant du cortex cérébral puisse retrouver un relais au niveau du striatum. Les neurones greffés doivent recevoir les contacts synaptiques des neurones corticaux et faire pousser un axone jusqu'aux neurones-cibles situés dans le globus pallidus (ou dans la substance noire reticulata, non représentée ici).

axones, faire passer cette information aux neurones cibles du striatum. C'est cette capacité de reconstruction de circuits nerveux fonctionnels qu'ont démontré les expériences réalisées chez l'animal ; (3) enfin, l'expérience acquise dans les greffes neuronales à but thérapeutique chez des malades parkinsoniens [8] a permis de définir les conditions d'un tel geste chez les patients choréiques.

### Un gros problème d'évaluation clinique

Le lancement de l'essai clinique pilote de greffe neuronale chez les patients atteints de maladie de Huntington a nécessité, par ailleurs, la solution d'un problème d'évaluation clinique et paraclinique qui n'avait pas encore été pleinement abordé, le déroulement de la maladie étant mal connu

du fait, notamment, de l'absence jusqu'alors de thérapeutiques même potentielles. Le protocole que nous avons défini utilise les critères élaborés, parallèlement mais en grande partie indépendamment, par deux comités d'experts internationaux, l'UHDRS (*Unified Huntington Disease Rating Scale*), qui est un score composite permettant une apprécier globale des symptômes classés en quatre grandes catégories (motrice, cognitive, psychiatrique, fonctionnelle), et le CAPIT-HD (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation in Huntington Disease*), qui établit un certain nombre de règles dont le but est de rendre interprétables des résultats obtenus lors d'essais portant sur de petits nombres de patients évalués de façon très détaillée, à l'aide de tests cliniques et d'examen paracliniques, notamment en imagerie.

L'essai clinique que nous avons réalisé consistait en une première greffe par voie neurochirurgicale stéréotaxique de neurones fœtaux, provenant de fœtus de 8 semaines post-conception environ, obtenus au décours d'interruptions volontaires de grossesse. Cette implantation pratiquée dans le striatum droit, a été suivie un an plus tard d'une greffe du côté opposé. L'évaluation, réalisée lors d'une hospitalisation de cinq jours, a été pratiquée annuellement, trois fois avant la première intervention et au moins deux fois après la seconde. Ce protocole nous a permis de définir dans la période pré-opératoire, pour chaque patient et pour chaque symptôme, une pente de déclin. Après greffe, le changement éventuel de ces pentes d'évolution a pu être examinée à distance de l'acte chirurgical. L'examen de l'activité métabolique cérébrale par tomographie en émission de positons (PET-scan utilisant le  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose), l'imagerie par résonance magnétique nucléaire et l'étude du fonctionnement des circuits neuronaux par électrophysiologie complétaient l'étude clinique.

### Des résultats cohérents et prometteurs

Au terme du protocole, trois patients sur les cinq impliqués semblent avoir bénéficié du traitement. Ces bénéfices touchent l'ensemble des grandes catégories de symptômes. Ainsi, le bilan neuropsychologique montre une nette amélioration, ou un maintien à des niveaux stables au cours du temps, de la plupart des capacités cognitives. Au contraire, l'état des deux derniers patients s'est nettement aggravé, comme c'est le cas chez des patients non traités [9]. De la même façon, le bilan moteur s'est nettement amélioré chez les trois premiers patients avec, notamment, une régression très nette des mouvements involontaires (chorée) et une amélioration de la vitesse des mouvements volontaires. Ces constatations contrastent avec celles faites chez les deux autres patients et chez des patients non traités. Ainsi, le score calculé par référence à l'échelle UHDRS motrice augmente

presque de façon linéaire au cours du temps dans ce groupe, alors que chez les trois patients « répondeurs », il est en diminution ou stabilisé. Du point de vue fonctionnel, la vie de ces trois patients a aussi subi des transformations importantes. Tous déclarent pouvoir de nouveau réaliser des tâches qu'ils n'avaient pu faire depuis des années, comme rouler à vélo, nager, s'occuper des devoirs des enfants, faire du bricolage (même délicat), jouer de la guitare... l'un d'entre eux travaille à mi-temps, alors que sa maladie évolue maintenant depuis plus de 8 ans. Ces résultats cliniques accompagnent une modification de la pente d'évolution de l'activité métabolique mesurée par le PET-scan qui, au lieu du déclin de 7 % à 10 % enregistré annuellement chez des malades non traités, révèle une amélioration ou une stabilité chez ces trois patients. Les deux patients chez lesquels aucune amélioration clinique n'a été observée ont évolué comme les malades non traités. L'alignement des images obtenues par résonance magnétique nucléaire, montrant des « hyposignaux » dans les régions striatales dans lesquelles se développent les greffons, et de celles obtenues au PET-scan ont par ailleurs permis de montrer que l'activité métabolique de certaines greffes est même plus importante que l'activité du noyau cérébral dans lequel elles sont situées. Il est intéressant de signaler qu'une équipe américaine, travaillant sur un essai voisin du nôtre, s'apprête à publier [10] le résultat d'une autopsie qui démontre la viabilité de greffons striataux dans le cerveau d'un patient atteint de maladie de Huntington, jusqu'à 18 mois après l'implantation. Chez deux patients sur les 5 de notre série, la greffe n'a donc, pourtant, pas eu d'effet durable. Dans l'un des cas, une nette amélioration motrice et fonctionnelle avait été notée au bout d'un an et se poursuivait 5 mois plus tard. A ce moment, pour des raisons inconnues, peut-être vasculaires, les greffons jusqu'alors visibles à l'IRM sont devenus indétectable et un kyste liquidien s'est formé au même endroit. Simultanément, l'état du patient a régressé au niveau pré-opératoire et il a depuis continué de

décliner. Dans l'autre cas, les greffes sont présentes à l'IRM sans qu'une consommation de glucose ne soit décelable, ce qui suggère l'absence d'intégration des neurones transplantés dans les circuits nerveux.

### Conclusions

Au total, cette longue étude clinique pilote nous a permis de montrer que des greffes intracérébrales de neurones, prélevés dans le striatum de fœtus humains, pouvaient induire un bénéfice clinique et une amélioration du fonctionnement cérébral chez des patients atteints de maladie de Huntington.

Ces résultats apparaissent comme un espoir de traitement de la maladie de Huntington, et il s'agit du tout premier. Leur valeur est toutefois limitée par le petit nombre de patients impliqués. Le pas suivant est donc l'organisation d'un essai à beaucoup plus grande échelle (chez plusieurs dizaines de patients), multicentrique et contrôlé, qui permettra de confirmer, ou non, les promesses de cette thérapie cellulaire substitutive. A terme, cependant, il est très probable que cette thérapeutique ne fera que retarder – en espérant bien sûr que ce soit le plus longtemps possible – l'évolution de la maladie car les greffes neuronales sont substitutives, pas forcément protectrices, du moins au long cours. Le développement parallèle de traitements neuroprotecteurs est donc une nécessité, et la thérapeutique la plus adaptée passera sans doute, au bout du compte, par la combinaison des deux approches ■

### Remerciements

Le travail présenté dans cet article a été réalisé par un réseau de laboratoires et de services de Créteil et d'Orsay, coordonné par les auteurs, qui incluait P. Rémy, J.P. Nguyen, P. Brugières, J.P. Lefaucheur, C. Bourdet, S. Baudic, V. Gaura, P. Maison, B. Haddad, M.F. Boissé, T. Grandmougin, R. Jény, P. Bartolomeo, G.F. Dalla Barba, J.D. Degos, F. Lisovoski, A.M. Ergis, E. Pailhous, P. Cesaro et P. Hantraye. Il a été spécifiquement financé par l'Inserm, le Ministère de la Santé (PHRC) et l'Association Française contre les Myopathies.

### RÉFÉRENCES

1. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *Med Sci* 1988; 4: 492-9.
2. Terrenoire G. Maladies héréditaires, prise en charge collective et respect de la personne: le cas de la maladie de Huntington. *Sciences Sociales et Santé* 1988; 6: 5-24.
3. Brouillet E, Peschanski M, Hantraye P. Du gène à la maladie: la mort neuronale dans la maladie de Huntington. *Med Sci* 2000; 1: 57-63.
4. Bachoud-Levi AC, Deglon N, Nguyen JP, et al. Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease using a polymer encapsulated BHK cell line engineered to secrete human CNTF. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 1723-9.
5. Bachoud-Lévi AC, Rémy P, Nguyen JP, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease following neural transplantation. *Lancet* 2000; 356 (sous presse).
6. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 1995; 68: 273-85.
7. Kendall AL, Rayment FD, Torres EM, Baker HF, Ridley RM, Dunnett SB. Functional integration of striatal allografts in a primate model of Huntington's disease. *Nat Med* 1998; 4: 727-9.
8. Palfi S, Conde F, Riche D, et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat Med* 1998; 4: 963-6.
9. Peschanski M, Defer G, Nguyen JP, et al. Bilateral motor improvement and alteration of L-dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of fetal ventral mesencephalon. *Brain* 1994; 117: 487-99.
10. Bachoud-Lévi AC, Maison P, Bartolomeo P, et al. Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early Huntington's disease. *Neurology* 2001 (sous presse).
11. Freeman TB, Cichetti F, Hauser RA, et al. Transplanted fetal striatum in Huntington's disease: phenotypic development and lack of pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 (sous presse).

### Anne-Catherine Bachoud-Lévi

Département de Neurosciences médicales, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

### Marc Peschanski

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

### TIRÉS À PART

M. Peschanski.