



© PATRICK ALLARD/REA

# HUNTINGTON

## L'espoir de la greffe de neurones

Quarante-cinq patients atteints de la maladie de Huntington ont bénéficié de greffes intracérébrales de neurones. Alors que les résultats sont en cours d'analyse, Anne-Catherine Bachoud-Lévi, coordinatrice de l'essai clinique, revient sur les promesses qu'ils suscitent et les enseignements déjà nombreux qu'ils apportent.

Les chirurgiens introduisent les greffons guidés par un cadre stéréotaxique.

### Essai phase II

Étude faite chez des malades pour déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus

### Neuroleptiques

Médicaments utilisés pour combattre les troubles mentaux

\* Voir S&S n° 16, Grand Angle « Essais cliniques. Pourquoi ils sont incontournables », p. 22-33

\*\* Voir S&S n° 18, Grand Angle « Imagerie médicale, une [r]évolution continue », p. 22-33

Bachoud-Lévi. *Tout a été enregistré, nous sommes en cours d'analyse des premiers résultats.* » Ce qui vaut l'enthousiasme de la chercheuse de l'Institut Mondor de recherche biomédicale, ce sont les informations récoltées au cours d'un vaste essai clinique\* multicentrique de phase II (¶). Débuté en 2001, il a consisté à greffer des neurones prélevés sur des fœtus - donc jeunes - dans le cerveau de patients qui souffraient de la maladie de Huntington. Se déclarant généralement aux alentours de 35-45 ans, cette terrible affection génétique est provoquée par la destruction de neurones, situés principalement dans le striatum, une zone du cerveau dévolue à l'exécution des mouvements et à certaines fonctions cognitivo-comportementales, comme l'attention, la mémoire, la motivation.

Cette dégénérescence des cellules nerveuses provoque la chorée (mouvements désordonnés) et des troubles cognitifs qui conduisent peu à peu à la démence, puis à la mort. En 2000, un essai clinique pilote, mené sur 5 patients, avait donné des résultats encourageants, ouvrant la voie à celui qui vient de se terminer. « Pour 3 d'entre eux, il y avait eu une amélioration durable de leur état. L'un d'eux a même arrêté de prendre des neuroleptiques (¶) ! » Ainsi, avec MIG-HD pour *Multicentric Intracerebral Grafting in Huntington's Disease* (Étude multicentrique de greffe intracérébrale de neurones foetaux pour le traitement

« Des milliers de données, s'exclame Anne-Catherine

de la maladie de Huntington), les chercheurs espèrent confirmer à plus grande échelle l'existence d'un bénéfice clinique après la greffe intracérébrale de neurones homologues à ceux détruits par la maladie et provenant de fœtus. « Pour les 45 patients, les transplantations se sont faites en deux temps, avec un délai minimum de 2 semaines entre deux interventions. »

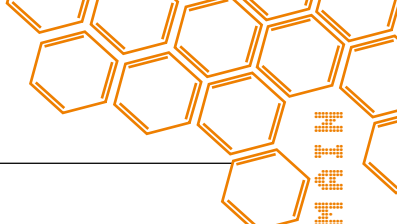
Mais comment le succès est-il estimé ? Par l'amélioration de la coordination des mouvements, mesurée à l'aide d'un score spécifique à la maladie de Huntington. Des tests cognitifs et psychologiques accompagnent aussi cette évaluation motrice, ainsi que des contrôles par deux types d'imagerie : l'imagerie par résonance magnétique\*\*, qui permet d'observer la présence des greffes, et le TEP-

scan (¶), qui met en évidence leur activité. « En effet, rappelle Anne-Catherine Bachoud-Lévi, dans le cas de la maladie de Huntington, contrairement à celle de Parkinson, il s'agit de reconstruire des circuits neuraux, et pas

« L'objectif du traitement est de reconstruire des circuits neuraux »

seulement de faire produire un neurotransmetteur. » Les observations réalisées lors du premier essai avaient ainsi montré, chez les patients qui répondaient bien au traitement, une augmentation du métabolisme au niveau du cortex frontal. « À distance de la greffe, dans le striatum, le circuit semble donc avoir été rétabli. »

Si les résultats de MIG-HD ne sont pas encore publiés, l'essai est riche en données, puisque les 45 patients, dans les 5 centres français et le centre belge, ont été évalués tous les 3 mois, pendant 5 ans. Les informations enregistrées devraient permettre de comprendre pourquoi



© PATRICK ALLARD/REA



**Les cellules à greffer sont encapsulées (solution rose à droite) pour être ensuite introduites dans le cerveau du patient (à gauche).**

certains réagissent positivement et d'autres pas. Avant de répondre à cette question essentielle, Anne-Catherine Bachoud-Lévi rappelle que « la greffe dépend en partie de la qualité du geste chirurgical, paramètre difficile à évaluer ». Il se pourrait aussi qu'il existe une fenêtre thérapeutique au-delà de laquelle elle est sans effet. « Chez l'un des patients greffés tardivement dans l'essai pilote, elle n'a pas tenu, sans doute du fait d'un problème de vascularisation des greffons. » Une étude menée par Francesca Cicchetti, de l'université de Laval, à Québec, sur des patients américains, opérés en 2002, a montré que les astrocytes [9], ces autres cellules du cerveau dont le rôle auprès des neurones se révèle de plus en plus important, semblent ne pas avoir été activés dans le cas des greffes qui ont mal fonctionné.

Un autre paramètre relève de l'immunologie. « Contrairement à ce qu'on pensait, il peut y avoir un rejet de greffe provoqué par des anticorps dirigés contre le greffon. » Un dogme établissait en effet qu'il ne pouvait y avoir de réaction d'alloimmunisation dans le cerveau, autrement dit, qu'il ne pouvait se produire de réaction immunitaire de défense contre le corps étranger que constituent les neurones injectés. « Lors de MIG-HD, nous avons pourtant observé ce rejet. L'imagerie par TEP-scan montrait d'ailleurs qu'il n'y avait pas d'activité cérébrale détectée au point d'injection. Cependant, le rejet a pu être inversé grâce à l'administration de corticoïdes, ce qui n'est pas possible avec les greffes d'organes traditionnelles. »

Mais, à la fin de cet essai un problème majeur a été soulevé : « L'impossibilité, à l'avenir, de faire appel à des neurones fœtaux. En 12 ans, nous n'avons pu greffer que 45 patients, c'est peu. » En cause ? La difficulté, éthique, à relier un geste thérapeutique, l'interruption de grossesse volontaire nécessaire pour obtenir les cellules nerveuses, et la greffe, qui relève de l'expérimentation. « Il faut en effet que l'avortement intervienne à une certaine période de la grossesse et que les résultats de sérologie des donneuses soient compatibles avec ceux du patient pour que l'on puisse prélever ces neurones. Et en parallèle, le patient doit être prêt. Ces conditions sont rarement réunies. »

**« L'avenir est à la combinaison des traitements et d'une prise en charge globale »**

Mais ces travaux ne sont pas perdus car une solution se dessine : le recours aux cellules souches. Derrière ce terme se cache le formidable potentiel de cellules à se transformer en différents types cellulaires comme les neurones. Or, il est désormais possible, à partir de cellules adultes, d'induire cette pluripotence. « Il y a peu, au Japon, une femme de 70 ans a été greffée avec ses propres cellules pour soigner une DMLA, c'est un formidable espoir ! » De plus, avec ces cellules souches différenciées, il sera plus facile pour les chercheurs de contrôler la maturité des neurones à injecter.

« Cependant, souligne Anne-Catherine Bachoud-Lévi, quel que soit le type de cellules greffées, le gène muté sera toujours présent. L'avenir est donc à la combinaison des traitements et d'une prise en charge globale, alliant thérapie génique, neuroprotection [9]... et greffe. » Que les neurones proviennent de fœtus ou de cellules souches, leur transplantation reste prometteuse ! ■

Julie Coquart

**Un fardeau psychologique**

Décrite pour la première fois en 1972 par le médecin américain George Huntington, la maladie éponyme est provoquée par une mutation génétique dominante : il suffit de posséder une seule copie mutée du gène pour développer la maladie. Ainsi, les personnes qui en souffrent ont un risque sur deux de transmettre l'affection à leurs enfants. Sauf que la maladie se déclare généralement après l'âge où l'on fait des enfants, d'où l'intérêt du test génétique qui permet de vérifier, en cas d'antécédent familial, l'existence de la mutation. Mais savoir, lorsque l'on possède le gène muté, que l'on va développer, à coup sûr, la maladie, conduit seulement 15 % des personnes à risque à vouloir connaître leur statut génétique en l'absence de symptômes.

**TEP-scan (Tomographie par émission de positons)**

Méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en 3 dimensions l'activité métabolique d'un organe

**Astrocytes**

Cellules gliales en forme d'étoiles qui assurent le support et la protection des neurones.

**Neuroprotection**

Protection du cerveau en bloquant la protéine mutée

A.-C. Bachoud-Lévi et al. *Lancet*, 9 décembre 2000 ; 356 (9246) : 1975-9  
G. Sisbani et al. *Brain*, février 2013 ; 136 (Pt 2) : 433-43