



Transplantation in Parkinson disease: Realities of today and dreams for the future

Transplantation et maladie de Parkinson: Réalités d'aujourd'hui et rêves pour le futur

*Résumé de la conférence donnée par le Professeur Patrik Brundin
le 15 octobre 2009 à 18h30*

à la Faculté de médecine de l'Université de Genève (Centre Médical Universitaire).

Médecin et biologiste formé à l'Université de Lund, le prof. Patrik Brundin est l'un des investigateurs du projet PROMETHEUS. Il fut parmi les premiers experts au monde à avoir procédé, dès 1987, à des greffes de cellules nerveuses dans un cerveau humain et à avoir co-signé la première étude réellement clinique dans le cadre de la maladie de Parkinson. Le prof. Brundin a reçu plusieurs récompenses internationales pour ses travaux. Il coordonne plusieurs réseaux de recherche nationaux et internationaux et a plus de 250 publications à son actif. Patrik Brundin est actuellement professeur de neurosciences à l'Université de Lund en Suède, et chef du Département des Sciences médicales expérimentales où il dirige l'Unité de Survie neuronale.



La maladie de Parkinson est une affection dégénérative d'évolution progressive qui se caractérise cliniquement par un tremblement, une raideur et une lenteur des mouvements. Ces troubles de la motricité résultent d'une dégénérescence des neurones de la substance noire entraînant une réduction de la dopamine au niveau du striatum. L'approche thérapeutique par transplantation vise donc à remplacer des neurones dopaminergiques perdus.

Une telle approche, est-elle possible ? Les expériences de transplantation chez des rongeurs présentant des symptômes ressemblant à une maladie de Parkinson ont montré qu'environ 10% des cellules greffées survivaient très bien chez le receveur, qu'elles présentaient les caractéristiques enzymatiques de neurones produisant de la dopamine (en particulier la présence de tyrosine hydroxylase), qu'elles présentaient une activité électrique similaire à celle de ces neurones, qu'elles faisaient des connections synaptiques fonctionnelles avec les neurones du striatum, dont elles pouvaient en moduler le signal, et qu'elles-mêmes recevaient une innervation afférente du cerveau hôte. Enfin, les animaux transplantés présentaient une importante amélioration de leur motricité.

Qu'en est-il chez l'homme ? Les études cliniques pratiquées à Lund depuis la fin des années 80 utilisent des neurones dopaminergiques fœtaux. L'intervention se déroule en condition stéréotaxique et les patients sont traités avec un cocktail de trois immunosuppresseurs pour éviter un éventuel rejet. A ce jour, 18 patients ont été opérés selon cette procédure. Environ un tiers se sont très nettement améliorés ; les deux autres tiers présentent une réponse thérapeutique plus modeste voire nulle. Il est intéressant de remarquer que lorsqu'un bénéfice était obtenu, celui-ci se maintenait sur plusieurs années, au moins 6 ans.

En 2001 et 2003, deux vastes études américaines randomisées contre placebo (c'est-à-dire au moyen d'une chirurgie simulée) n'ont pas confirmé ces résultats, vraisemblablement en raison d'importantes différences entre les protocoles de recherche, notamment pour ce qui concerne le concept d'étude, la sélection des patients, les paramètres de mesure, la qualité du tissu des donneurs, l'utilisation ou non d'immunosuppresseurs, la technique de transplantation et les considérations éthiques. Ces études américaines ont toutefois eu le mérite de mettre en évidence une complication particulière de la transplantation, à savoir le développement de mouvements anormaux involontaires appelés dyskinésies greffe-induites. Ces dyskinésies ont ultérieurement été aussi retrouvées chez les patients opérés à Lund dans la moitié des cas, mais elles n'ont jamais été considérées comme gênantes.

La question qui se pose désormais est donc la suivante: comment aller de l'avant ?

1. Une première approche consiste à analyser en détail les effets secondaires de la transplantation et à mettre en place des stratégies pour les éviter. Par exemple, on a pu montrer expérimentalement que des rats ayant des dyskinésies produites par le traitement de lévodopa avant l'intervention tendaient à présenter des dyskinésies greffe-induites après transplantation, suggérant que l'exposition préalable à la lévodopa (priming) pouvait entraîner une sensibilisation particulière à cette complication. La solution à ce problème chez l'homme pourrait donc être de transplanter les patients avant qu'ils n'aient commencé de développer des dyskinésies.
2. Une seconde approche pourrait être basée sur la transplantation d'autres types de cellules, notamment les cellules souches, en raison de leur capacité à se multiplier indéfiniment en laboratoire et ensuite à se différencier en n'importe quelle cellule d'un organisme, par exemple en neurone dopaminergique. Il y aurait plusieurs avantages à utiliser des cellules souches par rapport à des cellules fœtales : les cultures de cellules souches sont plus reproductibles, les problèmes éthiques sont moins compliqués, la logistique est plus simple, on peut fabriquer des cellules souches personnalisées aux besoins du patient et les problèmes immunologiques de rejet peuvent être évités.

Il existe plusieurs types de cellules souches.

- Par exemple, on trouve des cellules multipotentes dans le système nerveux central qui, sous l'action de divers agents tels que la neurogénine 2 ou les facteurs Lmx1, Msx1 ou Pitx3, peuvent se différencier en neurones dopaminergiques mésencéphaliques durant l'embryogénèse. Ces facteurs de transcription pourraient être artificiellement surexprimés chez les patients après modifications génétiques utilisant des rétrovirus. Malheureusement, les études expérimentales n'ont, pour l'instant, pas permis d'arriver à ces résultats.
- Un autre type de cellule souche appelée cellule souche pluripotente semblent mieux se prêter à la différenciation en neurones dopaminergiques, ce qui a d'ailleurs déjà été réalisé par plusieurs équipes de recherche. En revanche, cette approche présente également des problèmes qu'il faudra résoudre, tel que le risque de développement

tumoral, par exemple de tératomes qui se forment à un stade précoce de la différenciation cellulaire, avant le 23^e jour chez le rat.

- Finalement, un troisième type de cellules souches attire actuellement beaucoup l'attention. Il s'agit de cellules souches pluripotentes induites (les iPS), dont le principe totalement novateur pourrait, selon le Professeur Brundin, permettre à son concepteur d'aspirer à un prix Nobel dans un futur proche. Le principe des iPS repose sur la dé-différenciation des fibroblastes du donneur (que l'on obtient aisément par simple biopsie cutanée par exemple) en cellules souches qui elles-mêmes peuvent ensuite être redifférenciées en n'importe quelles cellules, par exemple des neurones, et transplantées.

Un autre aspect intéressant de la transplantation cellulaire dans la maladie de Parkinson repose sur des observations faites très récemment dans le cerveau de patients transplantés qui sont décédés plusieurs années après la greffe. En effet, on a découvert que le tissu greffé – rappelons qu'il s'agit de tissu fœtal - peut présenter des corps de Lewy, inclusions cellulaires typiques de la maladie de Parkinson dont on pense qu'elles jouent un rôle crucial dans la dégénérescence de la substance noire. Tout se passe comme si ces structures protéiques anormales avaient gagné le tissu transplanté par un mécanisme de type réplication permissive, similaire à ce que l'on observe dans les maladies à prions. Cette extension de la pathologie de Lewy au tissu greffé semble être un phénomène lié au temps car la proportion de corps de Lewy trouvée dans le greffon augmente avec l'âge de celui-ci. Pourtant, cette problématique doit être relativisée et ne doit pas compromettre la recherche dans ce domaine car le nombre de neurones greffés présentant des corps de Lewy reste très faible, de l'ordre de quelques pourcents plus d'une décennie après la transplantation. Cela signifie que la présence de ces quelques corps de Lewy ne devrait pas perturber sérieusement le fonctionnement des neurones dopaminergiques transplantés. En revanche, ces observations peuvent nous fournir des informations précieuses relatives au développement et à l'extension de la pathologie de Lewy dans le cerveau des patients parkinsoniens.

Les approches décrites ci-dessus ne sont donc pas encore suffisamment évoluées pour envisager des études cliniques chez l'homme. Dans l'intervalle, et en guise de conclusion, le Professeur Brundin annonce qu'un nouveau projet d'envergure est en train de se mettre en place dans le domaine de la thérapie cellulaire appliquée à la maladie de Parkinson. Il s'agit du projet TRANSEURO basé sur la transplantation de tissu neural pour lequel les investigateurs, qui proviennent de trois sites européens distincts, ont reçu un soutien à hauteur de 11 millions d'euros pour 5 ans. Il est prévu de procéder à une transplantation chez des patients à un stade relativement précoce de la maladie pour éviter la survenue des dyskinésies. Dans une première partie, 20 patients seront opérés selon un protocole ouvert puis, en fonction de l'évolution, 60 patients seront inclus dans une étude avec randomisation contre placebo. Cette étude devrait commencer en 2011.

Rapporté par Pierre Burkhard

Professeur associé au Département de biologie structurale et bioinformatique de la Faculté de médecine de l'UNIGE

Médecin adjoint agrégé au Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève