



Greffer des neurones

Dans la maladie de Parkinson, remplacer les cellules détruites par la maladie constitue une des principales voies thérapeutiques d'avenir

Par **Laetitia Rouleau** Photos **Thierry Girard** et **Dominique Bordier**

Le laboratoire de Physiopathologie des troubles neurodégénératifs et adaptatifs de l'Université de Poitiers est une équipe jeune qui regroupe des enseignants chercheurs, des chercheurs et ingénieurs de recherche, des techniciens, des étudiants en thèse. Un chercheur de l'Inserm, le premier de la région, a par ailleurs été recruté récemment pour mettre en œuvre, faciliter et valoriser l'ancrage des

politiques de recherche à visée clinique. Le laboratoire développe ses travaux autour de la grande thématique des maladies neurodégénératives et dispose d'une expérience particulière dans la maladie de Parkinson. Il est partie intégrante de l'UMR CNRS 6187 de l'Université de Poitiers et est dirigé par le professeur Mohamed Jaber.

La maladie de Parkinson est la deuxième affection neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. La première description a été faite en 1817 par James Parkinson, médecin britannique qui décrit des patients présentant une démarche particulière à petits pas accélérés, des tremblements de repos et une diminution de la force motrice. Il appela cette entité «paralysie agitante». En 1872, Charcot identifie la rigidité musculaire cara-

téristique des patients et propose alors son nom actuel à la maladie. La maladie de Parkinson se manifeste par un tremblement de repos, des troubles du tonus avec une perte des réflexes posturaux et une akinésie (lenteur d'initiation des mouvements), diversement associés. Elle affecte également l'élocution et le « langage corporel ». Comme nombre d'autres troubles neurologiques, la maladie de Parkinson est chronique, évolutive et pour le moment incurable. Son origine est inconnue.

EN FRANCE, 8 000 NOUVEAUX CAS ET 3 500 DÉCÈS PAR AN

Si cette pathologie débute généralement entre 55 et 65 ans, elle peut néanmoins atteindre certains patients dès l'âge de 30 ans. En Europe, sa prévalence globale est estimée à 2 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En France, elle touche près de 100 000 personnes avec environ 8 000 nouveaux cas et 3 500 décès par an. Aussi, en raison du vieillissement de la population, l'importance de la maladie de Parkinson comme problème de santé publique devrait s'accroître.

L'examen par microscopie de cerveaux atteints a aidé à préciser le processus lésionnel et sa localisation systématique dans les ganglions de la base dans une zone appelée substance noire au centre du cerveau. Les techniques de biochimie ont quant à elles permis de faire le lien avec un déficit en dopamine, un messager chimique qui permet entre autres le contrôle du mouvement. Depuis les années 1960, l'approche majeure dans le traitement de la maladie de Parkinson a donc consisté en l'utilisation de la L-Dopa, précurseur de la dopamine, afin de pallier ce déficit. Cependant, malgré les dernières avancées médicales, il n'existe encore aucun traitement curatif de la maladie. C'est dans ce contexte que se sont développées les thérapies cellulaires ces trente dernières années. Dans la maladie de Parkinson, l'objectif de la thérapie cellulaire est de restaurer un apport de dopamine dans le cerveau en y implantant des neurones capables de synthétiser cette molécule.

Dans les modèles animaux, la très grande majorité des transplantations de cellules embryonnaires a été réalisée au sein du striatum, la structure cible des neurones dopaminergiques, et non au niveau de la substance noire, la structure où ces neurones dégèrent. Il était en effet largement admis que le système nerveux central adulte ne permettait pas la repousse axonale de neurones embryonnaires à longue distance.

Les premiers essais chez l'homme ont été décrits en 1988 et, depuis, plus de 400 patients ont bénéficié de cette approche. Il a été observé que les greffons survivent longtemps au sein du striatum de l'hôte, reinnervent celui-ci, libèrent la dopamine et améliorent certains comportements moteurs. Cependant, plusieurs études cliniques ont montré que la transplantation dans le striatum n'est pas toujours bénéfique et dans certains

cas, il a même été rapporté des mouvements involontaires anormaux après la greffe. D'autres études doivent donc être conduites afin d'améliorer la procédure de transplantation qui, bien qu'elle ne soit pas encore optimale, demeure une piste thérapeutique sérieuse.

BIENTÔT DES ESSAIS SUR DES PRIMATES NON HUMAINS

« Depuis plus de quatre ans, les travaux réalisés par notre équipe visent à améliorer les techniques de thérapie cellulaire dans le traitement de la maladie de Parkinson, précise Afsaneh Gaillard, maître de conférences au laboratoire. Notre travail a ceci de spécifique qu'il aborde la transplantation du greffon non pas dans la structure cible c'est-à-dire le striatum comme c'est actuellement réalisé, mais dans la structure lésée, c'est-à-dire la substance noire. Nos recherches sont réalisées dans un modèle animal murin de la maladie de Parkinson. Les cellules utilisées pour la transplantation sont prélevées chez des embryons de souris transgéniques exprimant une protéine fluorescente. L'utilisation des cellules fluorescentes a été un atout majeur de nos recherches. Cela nous a permis de distinguer le greffon de l'hôte et de suivre ses projections. »

Grâce à cette approche, les chercheurs ont pu démontrer que deux mois après transplantation, les cellules embryonnaires greffées (immatures) se sont différenciées en neurones dopaminergiques (matures), rétablissant des projections entre le greffon et les structures cibles lésées du striatum. L'augmentation des niveaux de dopamine dans ces dernières permet une amélioration clinique des souris transplantées.

Prochaine étape : la transposition de cette technique chez le singe avant d'envisager une application chez l'homme. *« L'utilisation de primates non humains, qui ont un cerveau plus proche du nôtre, pour valider nos résultats chez la souris, est une étape essentielle avant de procéder à l'application de greffe intra-nigrale chez l'homme, où il s'agira de prélever des cellules sur un embryon, après une interruption volontaire de grossesse par exemple, pour tenter de les greffer sur un cerveau adulte. »* Il faudra donc encore quelques années de recherche avant de pouvoir appliquer ces travaux à l'être humain mais ces résultats sont un immense espoir pour les malades. ■

Afsaneh Gaillard collabore avec l'Université libre de Bruxelles, l'Université de Bordeaux II et le centre de primatologie du CNRS près de Marseille. Avec ses collaborateurs, elle a récemment publié les résultats de ses travaux dans la prestigieuse revue scientifique *Nature*.



Dominique Bordier