

Paris, le 30 novembre 2000

DOSSIER DE PRESSE

Greffe de neurones fœtaux : premiers résultats et premier espoir de traitement de la maladie de Huntington

Contacts Presse

AP-HP

Thierry Girouard

tél : 01 40 27 37 22

fax : 01 40 27 57 01

thierry.girouard@sap.ap-hop-paris.fr

Inserm

Séverine Ciancia

tél : 01 44 23 60 86

fax : 01 45 70 76 81

ciancia@tolbiac.inserm.fr

AFM

Emmanuelle Guiraud

tél : 01 69 47 28 28

fax : 01 69 47 29 56

equiraud@afm.genethon.fr

CEA

Corinne Borel

tel : 01 40 56 18 35

fax : 01 40 56 28 92

corinne.borel@cea.fr

Greffe de neurones fœtaux : premiers résultats et premier espoir de traitement de la maladie de Huntington

Les premiers résultats de la greffe intracérébrale de neurones fœtaux réalisés chez cinq patients atteints de la maladie de Huntington, viennent d'être publiés par des chercheurs de l'Inserm, associés à des médecins de l'Assistance publique-Hôpitaux

de Paris et du Cea/Cnrs: l'équipe de Marc Peschanski (Unité 421 Inserm) et d'Anne-Catherine Bachoud-Lévi (Unité 421 Inserm/CHU Henri-Mondor de Créteil). L'équipe a reçu le soutien de l'AFM, grâce aux dons du Téléthon. Trois ans après la greffe, trois patients présentent une nette amélioration de leurs capacités intellectuelles et motrices. Ils peuvent à nouveau réaliser des tâches qu'ils n'avaient pu faire depuis des années, comme rouler à bicyclette, nager, faire du bricolage ou jouer de la guitare. Ces résultats, qui paraissent dans la revue « The Lancet » *, montrent pour la première fois, qu'il est possible, de restaurer les fonctions cérébrales déficientes de ces patients, pour lesquels aucun traitement n'est, à ce jour, disponible.

La maladie ou « chorée » de Huntington est une maladie génétique sévère caractérisée par une dégénérescence des neurones du *striatum*, une région cérébrale essentielle au contrôle et au transfert des informations du cortex.

Les cinq patients suivis pendant plus de cinq ans, et dont l'âge était compris entre 31 et 48 ans au début de l'essai, ont subi chacun, deux interventions chirurgicales, au cours desquelles leur ont été greffés des neurones fœtaux dans les régions lésées du cerveau. Une évaluation précise de l'état de santé de chaque patient, fondée sur des tests neurologiques, neurophysiologiques et psychiatriques, a été réalisée avant et après ces deux greffes opérées à un an d'intervalle – dans le cerveau droit, puis dans le gauche.

L'évolution des signes de la maladie chez ces cinq patients, a été comparée à celle de 22 patients non traités, suivis en parallèle.

Cette thérapie cellulaire « substitutive » qui vise au remplacement fonctionnel et anatomique des neurones perdus au cours de la progression de la maladie, a été envisagée depuis de nombreuses années. Aujourd'hui, cette approche prometteuse vient donc d'obtenir, au travers des recherches dues à l'équipe de Marc Peschanski, ses premiers résultats cliniques.

Au terme du protocole, soit trois ans après le début du suivi, trois patients sur les cinq semblent avoir bénéficié du traitement. Ces bénéfices touchent l'ensemble des grandes catégories de symptômes (moteurs et cognitifs). Les patients présentent en effet une régression des mouvements involontaires et un accroissement de la vitesse des mouvements volontaires, ainsi que la préservation ou l'amélioration des capacités d'attention et de planification chez ces malades. L'un d'entre eux travaille même à mi-temps, alors que sa maladie évolue maintenant depuis plus de huit ans.

Par ailleurs, l'activité cérébrale, enregistrée par tomographie à émission de positons deux ans après la greffe, est soit stable, soit même augmentée chez deux de ces trois patients, alors que les malades non traités perdent en moyenne 7% d'activité par an.

Ces résultats apparaissent comme un espoir de traitement de la maladie de Huntington, et il s'agit là du premier. Leur valeur est toutefois encore limitée en raison du petit nombre de patients impliqués.

Deux des cinq patients suivis ont en effet présenté une évolution moins favorable de leurs symptômes. Le premier a montré une amélioration nette mais transitoire de son état, interrompue dix-huit mois après la première greffe, au moment où l'élimination de ses greffons a été observée, tandis que la greffe n'a pas eu d'effets bénéfiques sur le second malade.

Au vu de ces premières données, Marc Peschanski et ses collaborateurs envisagent maintenant de mettre en place un essai à plus grande échelle, multicentrique, qui permettra de confirmer les promesses de cette thérapie cellulaire substitutive. Cet essai, auquel seront associées quatre autres équipes françaises et une belge, inclura, en tout, 60 patients, et sera également « contrôlé » grâce à un mode d'inclusion des patients suivis adapté. En clair, il sera possible, à tout moment, au cours de l'essai, de comparer deux à deux des patients greffés et non greffés suivis exactement de la même façon. Les premiers résultats sont attendus d'ici 4 à 5 ans.

* The Lancet, vol. 356, n°9246, 9 décembre 2000

La chorée, une maladie rare et invalidante :

La maladie de Huntington est une maladie d'origine génétique qui atteint le cerveau. Elle provoque, à partir du déclenchement des signes cliniques, une détérioration intellectuelle, portant sur les fonctions cognitives, la mémoire, l'attention, le langage, et des désordres moteurs, avec l'apparition de mouvements involontaires, la « chorée » – ou danse – qui a donné son nom à la maladie. Elle induit aussi des troubles psychiatriques sévères (dépression, anxiété, irritabilité). La « chorée », qui frappe des adultes jeunes, est fatale, en dix à vingt ans.

La prévalence de la maladie parmi la population est de 1 sur 10 000. En France, 6 000 personnes sont atteintes de cette pathologie. De plus, on estime que les porteurs du gène responsable de la « chorée » mais qui n'ont pas encore développé la maladie, sont deux fois plus nombreux, ce qui porte le nombre de cas potentiels de malades à 18 000.

Le gène, dont le dysfonctionnement est à l'origine de la maladie, a été identifié en 1993. Il contrôle la production d'une protéine appelée « huntingtine ». Malgré des recherches très actives sur la physiologie cellulaire et moléculaire de la maladie, on ne connaît encore ni la fonction normale de cette protéine, ni le dysfonctionnement induit par la protéine de conformation anormale.

• Pour en savoir plus :

Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's Disease following neural transplantation

Anne Catherine Bachoud-Lévi (1), Philippe Rémy (2), Jean-Paul Nguyen (1), Pierre Brugières (1), Jena-Pascal Lefaucheur (1), Catherine Bourdet (3), Sophie Baudic (9), Véronique Gaura (8), Patrick Maison (4), Bassam Haddad (5), Marie-Françoise Boissé (4), Thierry Grandmougin (3), Roland Jény (6), Paolo Bartolomeo (7), Ginafranco Dalla Barba (7), Jean-Denis Degos (4), Fabrice Lisovoski (9), Anne-Marie Ergis (4), Edwige Pailhous (3), Pierre Cesaro (1), Philippe Hantraye (8), Marc Peschanski (9)

(1) Unité Inserm 421/CHU Henri Mondor, Créteil

(2) CHU Henri Mondor, Créteil (AP-HP)/Cea/Cnrs Ura 2210, Service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay

(3) Hôpital Albert Chenevier

(4) CHU Henri Mondor, Créteil (AP-HP)

(5) Centre intercommunal de Créteil

(6) Hôpital Esquirol

(7) Unité Inserm 324

(8) Cea, Cnrs Ura 2210, Service hospitalier Joliot, Orsay

(9) Unité Inserm 421

The Lancet , vol 356, n°9246, 9 décembre 2000

• Contacts :

Marc Peschanski, coordinateur de l'essai, directeur Unité 421 Inserm « Neuroplasticité et thérapeutique », Faculté de médecine 94010 Créteil

Tel : 01 49 81 36 82

Fax : 01 49 81 37 09

e-mail : peschanski@im3.inserm.fr

Anne-Catherine Bachoud-Lévi, responsable du suivi clinique

Tel : 01 49 81 43 01

Fax : 01 49 81 23 26

e-mail : bachoud@lscp.ehess.fr

Les partenaires et les financeurs

Cette étude a été lancée dans le cadre du réseau européen NECTAR (Network of European CNS Transplantation and restauration) créé en 1991 et financé en partie par la Communauté européenne. L'équipe de M. Peschanski fait partie des fondatrices de ce réseau qui réunit toutes les équipes européennes de transplantation intracérébrale depuis dix ans.

NECTAR a créé entre 1993 et 1996 un réseau spécifiquement dédié à l'étude de la maladie de Huntington, NEST-HD (Network for the experimental study of neural transplantation in Huntington Disease), lui aussi soutenu par un contrat européen.

Ce cadre a permis des interactions essentielles tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique. En particulier, NEST-HD a été à l'origine du Core Assessment Program for Intracerebral transplantation in Huntington's Disease (CAPIT-HD), programme intégré d'évaluation des patients, qui a servi de base à l'essai clinique français.

Un outil complémentaire d'évaluation clinique a en outre été apporté par le Huntington Study Group (HSG), réseau essentiellement nord-américain.

En plus des salaires et dotations de recherches accordées aux équipes participantes par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, le Commissariat à l'énergie atomique (dans le cadre d'une unité mixte avec le Cnrs), trois sources de financement spécifiques de l'essai ont contribué aux résultats actuels :

- **L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)**, promoteur de l'essai, qui a accordé à deux reprises des financements nécessaires à l'aménagement de la salle de neurochirurgie stéréotaxique.
- **Le Ministère de la Santé, au travers du Programme hospitalier de recherche clinique**, qui a couvert les surcoûts hospitaliers et financé les vacataires impliqués dans l'évaluation.
- **L'Association française contre les myopathies (AFM)**, qui a chaque année, renouvelé son soutien à la recherche expérimentale et permis le développement d'outils expérimentaux d'évaluation.

Correction du déficit et prévention de la maladie : les perspectives

La correction de la dégénérescence des neurones du *striatum*, visée par l'approche développée ici, n'est sûrement pas le but ultime à atteindre, dans le cas de la maladie de

Huntington. La prévention, par blocage des mécanismes qui conduisent à l'atteinte de ces neurones, est en effet, une thérapie complémentaire qui reste très attirante. Deux approches potentiellement préventives ont atteint aujourd'hui le stade de l'essai clinique, même si leurs résultats ne sont pas attendus avant plusieurs années.

Tout d'abord le Huntington Study Group (nord-américain) et un réseau européen mènent indépendamment plusieurs essais de médicaments potentiellement capables d'interférer avec les mécanismes pathologiques qui conduisent à la mort neuronale. Des médicaments comme le Récacémide, le coenzyme Q10, le Riluzole, voire simplement la créatine, sont actuellement donnés à des patients atteints de la maladie de Huntington, dans le cadre d'essais contrôlés.

L'autre axe de recherche poursuivi fait appel à la thérapie génique. L'introduction, par thérapie génique, de facteurs protéiques dits « neurotrophiques », à l'intérieur du cerveau des malades, est une des voies actuellement envisagées. Les travaux cliniques menés sur ce thème, par l'équipe de Marc Peschanski et celle du CHU Vaudois de Lausanne, dirigée par Patrick Aebischer, sont encore très préliminaires. Il s'agit, dans un premier temps, pour les chercheurs, de vérifier l'inocuité du geste. La seconde phase de ces études, dont le commencement est prévu d'ici deux ans, devrait permettre de mieux apprécier l'intérêt d'une approche, qui, chez l'animal, s'est révélée très efficace.