

L'ÉCHO DES SOURIS

Du stimulateur cérébral à la thérapie cellulaire substitutive

Des essais sur des primates font apparaître de nouvelles options dans le traitement de la maladie de Parkinson

Au cours des 50 dernières années, Hans-Peter Ludin, 77 ans, ancien médecin chef en neurologie à l'hôpital cantonal de Saint-Gall, a été le témoin des petits et des grands progrès enregistrés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Dans les années 1950 et 1960, des essais d'interventions stéréotaxiques, d'abord maladroits, ont été effectués pour maîtriser la maladie: dans certaines zones du cerveau, des tissus étaient coagulés (détruits) avec un courant électrique, de la chaleur ou du froid, ce qui permettait de stopper le tremblement controlatéral. Au début des années 1970, une grande avancée a été réalisée: le lancement de la L-dopa, précurseur de la dopamine, a constitué la base d'un traitement médicamenteux efficace de la maladie de Parkinson. Dans les années 1980 et 1990, la stimulation cérébrale profonde, ciblant des zones spécifiques du cerveau, s'est peu à peu imposée, pour devenir aujourd'hui un traitement standard, tout particulièrement chez les patients dont la maladie est avancée. Des progrès considérables ont donc été réalisés au cours des dernières décennies dans la lutte contre le syndrome parkinsonien. Cette réussite revêt une importance toute particulière pour une société dont les individus avancent toujours plus en âge, comme le souligne le Professeur Ludin: «La maladie de Parkinson va continuer de progresser, parce que l'espérance de vie ne cesse d'augmenter. La société se trouve là face à un grand défi, d'autant plus que nous savons que les parkinsoniens présentent un risque cinq fois plus élevé de souffrir de démence.»

Une précision extrême pour assurer la réussite du traitement

Dans la pratique clinique actuelle, la maladie de Parkinson fait essentiellement l'objet d'un traitement médicamenteux durant les premières années. Lorsque l'affection est avancée, on a recours à la stimulation profonde du cerveau et ce, chez environ



Fig. 1 Introduction des électrodes

15 à 20% des patients selon les experts. Le Dr Thomas Funk, médecin chef à la Klinikum Frankfurt/Oder GmbH, est l'un des pionniers de cette méthode. Les stimulateurs cérébraux qu'il utilise sont constitués d'une électrode quadripolaire de 1 mm de diamètre. Cette dernière est placée dans le noyau sous-thalamique lors d'une intervention chirurgicale. Avec une tension de près de 2 volts et une fréquence de 180 hertz, elle stimule un groupe de cellules qui ne fonctionnent plus correctement et provoquent un tremblement chez les parkinsoniens. Les cellules hyperactivées sont ramenées à un niveau d'activité



Fig. 2 Contrôle intraopératif des électrodes par le convertisseur d'image.



Fig. 3 Test intraopératif des effets et des effets secondaires

normal par la stimulation électrique, un équilibre «sain» entre contraction et décontraction musculaires étant rétabli. L'électrode reçoit les impulsions électriques d'un stimulateur généralement implanté au niveau des muscles thoraciques ou de l'abdomen.

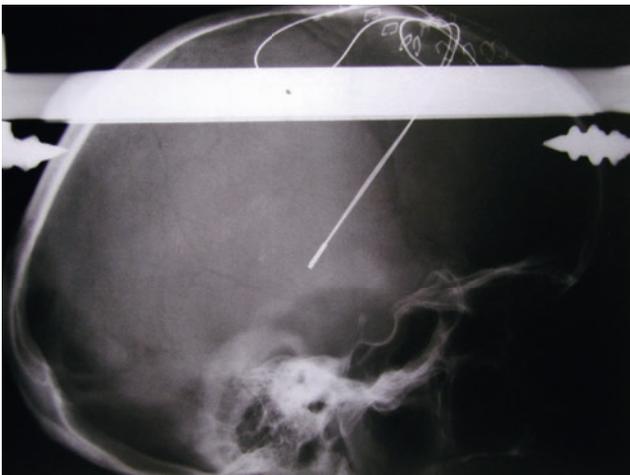


Fig. 4 Contrôle latéral intraopératif final de la position des électrodes

Le stimulateur cérébral entraîne une amélioration chez plus de 90% des patients. «Cette intervention fait gagner dix ans aux malades. Nous les ramenons dix ans en arrière pour ce qui est de l'état d'avancement de leur maladie», déclare Funk. Le succès n'est pleinement au rendez-vous, avec un minimum d'effets secondaires, que si le chirurgien positionne l'électrode correctement, au millimètre près. Dans le cas contraire, le patient risque de souffrir de troubles de la motricité ou du langage. Pour déterminer les cibles adéquates, des recherches importantes ont été nécessaires au cours des dernières décennies. Avec des essais menés sur des patients. «La plupart des problèmes peuvent être résolus grâce à des expérimentations sur des rongeurs (rats, souris), mais des affections complexes telles que la maladie de Parkinson soulèvent certaines questions rendant

nécessaire le recours à des singes», déclare le Professeur Andreas Kupsch, neurologue à la clinique universitaire de Magdebourg, qui a fortement contribué au développement de la méthode de 1990 à 2010.

Kupsch fait référence à des essais du début des années 1990 portant sur le rôle du noyau sous-thalamique, essais sans lesquels le stimulateur cérébral n'aurait pu s'imposer dans les années qui ont suivi. Pour lui, les expérimentations impliquant des primates sont indispensables dans les recherches sur la maladie de Parkinson. «Les circuits neuronaux sont bien plus proches entre le singe et l'homme qu'entre le rongeur et l'homme. Dans certains cas, il est donc nécessaire de recourir à des essais sur des primates non humains, c'est-à-dire des singes. Pour comprendre par exemple comment survient une dystonie (trouble moteur) au niveau de la main, impossible de prendre pour modèle d'étude la patte d'un rat. On a ici besoin de singes, car le singe et l'homme présentent de plus grandes similitudes au niveau du fonctionnement de la main», déclare Kupsch. Entre temps, la stimulation cérébrale profonde a permis des avancées bien au-delà de la maladie de Parkinson. La méthode est utilisée pour traiter des affections toujours plus nombreuses, la dystonie notamment, mais aussi la dépression, les troubles obsessionnels ou l'alcoolisme. On cherche aussi à l'exploiter pour la maladie d'Alzheimer.

Des cellules du tissu conjonctif transformées en cellules nerveuses

Depuis quelques années, c'est un nouveau chapitre qui s'ouvre dans l'histoire des recherches sur la maladie de Parkinson. Le maître mot est ici thérapie cellulaire substitutive. Les chercheurs s'engagent à nouveau en terre inconnue avec une nouvelle forme de traitement. Il s'agit là aussi d'interventions complexes au niveau du cerveau humain, ce qui comporte inévitablement des risques. Avant que la thérapie cellulaire substitutive ne soit exploitable chez des patients, des essais complets doivent être réalisés sur des modèles animaux. «A l'heure actuelle, je considérerais des essais chez l'homme comme très critiques et contraires à l'éthique, car nous ne savons pas encore si ce traitement a vraiment une grande chance d'atténuer ou de guérir la maladie», déclare le Professeur Rüdiger Behr, biologiste spécialisé dans les cellules souches au DPZ (Deutsches Primatenzentrum – centre allemand de primatologie) de Göttingen. La maladie de Parkin-

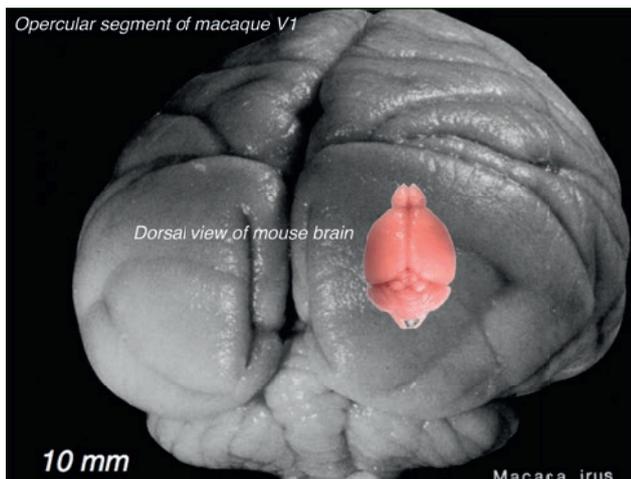


Fig. 5 Comparaison de taille entre le cerveau d'un macaque et celui d'une souris

son n'est pas une affection menaçant de manière aigüe le pronostic vital, si bien que des garde-fous éthiques plus importants que pour des maladies mortelles devraient s'appliquer avant qu'un nouveau traitement puisse être testé chez des patients», souligne Behr.

De nombreux chercheurs dans le monde travaillent au développement d'une thérapie cellulaire substitutive. L'idée de base repose sur un principe simple: régénérer le tissu cérébral lésé des parkinsoniens – à savoir les cellules nerveuses produisant la dopamine dans la substance grise (substantia nigra) du mésencéphale – par la transplantation de cellules de substitution saines. Des recherches actives sont aujourd'hui menées sur la culture de cellules de remplacement appropriées. A la base de ces recherches, on trouve un processus primé par le Nobel de médecine en 2012: des cellules du tissu conjonctif (fibroblastes) sont prélevées sur la peau du patient; grâce à des facteurs de transcription, ces fibroblastes peuvent être ramenés à un état quasi embryonnaire; les cellules souches pluripotentes qui en résultent ont la capacité de se développer en n'importe quelle cellule de l'organisme, ce qui est tout bonnement fascinant. Les chercheurs espèrent à présent convertir ces cellules souches à tout faire en cellules nerveuses pouvant remplacer le tissu cérébral lésé des parkinsoniens.

Un modèle animal fiable pour la maladie de Parkinson

La thérapie cellulaire substitutive reste une promesse d'avenir. Les chercheurs estiment qu'il faudra

des années, voire des dizaines d'années, avant qu'un traitement efficace et sûr ne soit mis à la disposition des patients. Des travaux complets sont nécessaires, avec des recherches sur des cultures de cellules, d'abord animales, puis humaines. Avec cet objectif à long terme en ligne de mire, des scientifiques travaillent à l'élaboration d'un modèle animal fiable, c'est-à-dire d'un processus qui permettra à l'avenir de contrôler l'efficacité et l'innocuité de ce nouveau traitement sur des primates. Un tel projet de recherche passe par les étapes suivantes: dans un premier temps, une substance adéquate déclenche la maladie de Parkinson chez des singes. Durant trois à quatre mois, on observe alors l'évolution des symptômes chez ces animaux – troubles moteurs, troubles du sommeil. Des tests de motricité fine portant sur la préhension sont réalisés et le comportement sommeil/veille des animaux est analysé.

La deuxième étape consiste à cultiver des cellules de substitution des primates. Elles sont produites selon le processus décrit précédemment à partir du tissu conjonctif des singes et peuvent être transplantées dans les zones adéquates du cerveau des animaux. Différents tests comportementaux permettent ensuite de contrôler l'efficacité du traitement – avec un groupe témoin (non traité par des cellules de substitution). Les neurologues estiment aujourd'hui qu'une thérapie cellulaire substitutive ne sera judicieuse que dans la phase précoce de la maladie de Parkinson. Il serait donc important, dans les expérimentations correspondantes, que les animaux soumis aux essais ne présentent que des symptômes très modérés de la maladie de Parkinson, correspondant à la phase précoce de l'affection chez l'homme.

Trois études avec des cellules substitutives sur des primates

De nombreuses études sur la thérapie cellulaire substitutive ont déjà été réalisées avec des souris et des rats. Quant aux primates, on n'y a jusqu'à présent eu recours que de manière isolée. Selon Behr, chercheur au DPZ, trois études sur le sujet ont été publiées – en 2005, en 2007 et en 2012. Dans deux de ces études, les cellules de substitution transplantées venaient de sujets humains. Dans la troisième, ce sont des cellules souches embryonnaires de singes qui avaient été utilisées. Behr tire un bilan très prudent des essais jusqu'à présent

réalisés sur des primates: «Aucune étude ne s'est déroulée de manière optimale, mais tous les auteurs déclarent avoir observé une atténuation des symptômes chez les animaux.» Le scientifique met en garde contre tout optimisme prématuré. Selon lui, aucune amélioration à long terme résultant de la transplantation n'est pour l'heure avérée. «C'est justement cela qu'il s'agit d'établir avant de soumettre des patients à une intervention relativement lourde.»

Avant même que la thérapie cellulaire substitutive ne soit à l'ordre du jour, des primates étaient déjà utilisés pour étudier la maladie de Parkinson. Jusqu'à présent, on utilisait le MPTP, substance connue depuis longtemps pour induire, chez l'homme et l'animal, des symptômes de la maladie de Parkinson. Le MPTP est administré non pas localement dans le cerveau, mais simplement via la circulation sanguine. Cette substance présente cependant des inconvénients: les symptômes ne surviennent pas de manière stable et les animaux peuvent guérir spontanément, ce qui limite la fiabilité de ce modèle animal. Des chercheurs tels que Rüdiger Behr sont convaincus de pouvoir surmonter ce problème avec le modèle 6-OHDA, qui s'appuie sur la 6-hydroxydopamine. Cette substance est administrée localement et peut agir de manière ciblée. De plus, les symptômes sont plus stables, ce qui représente un aspect important lorsqu'il s'agit de contrôler l'efficacité d'un traitement. Les trois études précédemment citées utilisaient le modèle MPTP.

En plus des modèles pharmacologiques (modèle MPTP, modèle 6-OHDA), les chercheurs travaillent aussi à des modèles génétiques. Là, la maladie de Parkinson n'est pas déclenchée par des substances chimiques, mais par des gènes ayant un effet inducteur. Jusqu'à présent, on a ici eu recours à des rongeurs tels que des rats et des souris. Les chercheurs souhaitent à l'avenir également utiliser cette méthode avec des primates. Il n'existe pour le moment pas de modèle génétique appliqué à des primates.

Risques de tumeurs et de réactions de rejet

Au premier abord, il peut sembler étonnant que les chercheurs travaillant sur la maladie de Parkinson aient recours à des primates alors que cette affection ne touche pas ces derniers (sauf si elle est induite chimiquement ou génétiquement). Cependant, les chercheurs soulignent la nécessité de ces expérimentations animales: les risques liés aux nouvelles méthodes de traitement doivent d'abord

être étudiés sur des animaux et ce, pour des raisons éthiques. Font notamment partie des risques de la thérapie cellulaire substitutive les tumeurs pouvant survenir en cas de croissance incontrôlée des cellules implantées. De plus, comme pour d'autres transplantations, les cellules de substitution peuvent provoquer des réactions de rejet du système immunitaire. «Nous avons besoin des primates, dont la durée de vie est plus longue que celle des rongeurs, pour pouvoir contrôler l'innocuité et l'efficacité à long terme, c'est-à-dire sur plusieurs années, des nouveaux traitements», déclare Behr, chercheur au DPZ. Le Professeur Hansjörg Scherberger, lui aussi chercheur au DPZ, juge également indispensables les essais sur les primates dans le cadre des recherches sur la maladie de Parkinson. «Aujourd'hui, nous ne savons toujours pas précisément pourquoi la stimulation cérébrale profonde fonctionne. Les expérimentations sur les primates servent à étudier cette question.»

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Auteure: Dr. Benedikt Vogel

Rédaction: Astrid Kugler, Directrice

Droit d'image:

Fig. 1-4: Dr. Thomas Funk

Fig. 5: Fotomontage aus folgenden beiden Publikationen:

Foto Makakenhirn: Valverde, F. (1985) The organizing principles of the primary visual cortex in the monkey. In Cerebral Cortex, Vol 3, ed. A. Peters and E. Jones. Plenum Press: New York, Fig. 2A

Foto Maushirn: Airey DC, Lu L, Williams RW (2001) Genetic control of the mouse cerebellum: identification of quantitative trait loci modulating size and architecture. J Neurosci. 21:5099-5109, fig 1