

N Unité 421-IM3

Neuroplasticité et thérapeutique

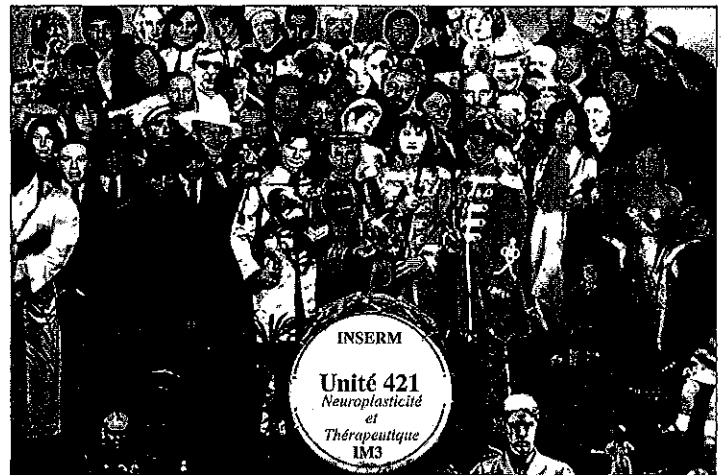
par MARC PESCHANSKI, directeur

L'unité INSERM U. 421-IM3 (Institut Mondor de médecine moléculaire-IFR), existe depuis le 1^{er} janvier 1995 au CHU Henri-Mondor de Créteil. Elle est née toutefois une demi-douzaine d'années plus tôt, dans l'esprit de ses fondateurs biologistes et cliniciens, autour de l'association d'un concept qui a révolutionné la neurobiologie - la neuroplasticité - et d'un objectif précis, la thérapeutique des maladies neurodégénératives. La neuroplasticité est (schématiquement) la capacité que possèdent les neurones à modifier leur contenu moléculaire et à façonner leur structure tout au long de la vie. La neuroplasticité est un élément-clé lorsque l'on s'intéresse à la pathologie : des neurones perdant des afférences accueillent d'autres connexions ; des cellules privées de cibles en contactent de nouvelles ; des facteurs impliqués dans le développement réapparaissent chez l'adulte etc... On peut donc envisager d'utiliser ce potentiel pour accentuer des mécanismes compensateurs ou pour remplacer des systèmes défaillants.

La définition de voies thérapeutiques nouvelles à partir de l'étude de la neuroplasticité constitue l'axe central de notre recherche. Autour de cet axe s'articulent quatre équipes qui abordent, chacune, un domaine placé le long d'un continuum qui va de l'étude des mécanismes de la plasticité jusqu'à la recherche clinique, en passant par la caractérisation de modèles expérimentaux de maladies neurodégénératives et la mise au point de nouveaux traitements.

Définir les cibles

L'idée de base sur laquelle nous fondons notre travail est que les mécanismes qui assurent la neuroplasticité dans un cerveau adulte soumis à une agression pourraient servir de points d'appui pour de nouvelles thérapeutiques, et nous nous attachons particulièrement aux facteurs neurotrophiques et aux relations neurones/glie.



Les facteurs neurotrophiques, qui jouent un rôle essentiel lors du développement, sont présents chez l'adulte à des taux faibles. Dans des situations pathologiques, l'expression de gènes codant pour certains d'entre eux est accrue et nous recherchons les mécanismes ainsi mis en jeu. Nous avons observé que l'hyperstimulation de neurones hippocampiques par un analogue du glutamate provoque, grâce à la synthèse d'une neurotrophine, le BDNF, la reprise d'un programme développemental chez l'adulte. Dans d'autres conditions, chez des souris mutantes wobbler ou mdf, nous avons montré que la souffrance motoneuronale s'accompagne de la synthèse d'un autre facteur trophique, le TGF α , qui pourrait jouer un rôle dans la mobilisation de cellules astrogliales voisines.

Les cellules astrogliales constituent un autre centre d'intérêt de notre laboratoire. Nous avons observé que l'activation astrocytaire semble réduire l'effet de neurotoxines. A l'inverse, on sait que des astrocytes activés bloquent la repousse d'axones lésés. En fonction des cas, il est donc nécessaire, soit d'induire une activation astrocytaire, soit de la réduire. Nous

études le CNTF dont nous avons montré qu'il induit une activation astrocytaire persistante. Réciproquement, nous bloquons l'activation gliale en inhibant la synthèse de filaments intermédiaires par des ARN antisens. Dans les deux cas, il semble que la manipulation du phénotype des cellules astrocytaires ait une incidence importante sur les capacités de survie ou de régénération neuronales.

Mettre au point de nouveaux outils thérapeutiques

Une maladie neurodégénérative se caractérise par une perte progressive de neurones. Nous envisageons deux types de traitement : une thérapeutique «conservatrice», visant à préserver ce qui peut encore l'être et une thérapeutique «substitutive», visant à remplacer ce qui a été perdu.

Notre recherche d'une thérapeutique conservatrice repose sur les propriétés neuroprotectrices de facteurs neurotrophiques ; elle vise à définir les voies d'apport dans le cerveau ou dans le système neuromusculaire et à évaluer l'effet neuroprotecteur obtenu. La solution que nous avons retenue est le transfert de gène et, après des essais divers, nous avons opté pour deux techniques :

- la transduction in situ de cellules nerveuses par un vecteur adéno-viral recombinant pour obtenir la sécrétion du facteur dans le parenchyme cérébral ;
- la transduction ex vivo de cellules souches hématopoïétiques qui, une fois introduites chez l'hôte par greffe de moelle, donnent naissance à des monocytes circulants capables de «cibler» naturellement les zones de lésion et d'y délivrer les agents thérapeutiques.

En ce qui concerne la thérapeutique substitutive, nous travaillons depuis des années sur les greffes intracérébrales de neurones fœtaux. Nous avons contribué à démontrer, grâce à des allogreffes chez le rat, que des neurones fœtaux homologues étaient capables de remplacer anatomiquement et fonctionnellement des neurones adultes détruits. Nous avons conduit ensuite une série de xéno-greffes de tissu fœtal humain chez le rat pour établir les caractéristiques d'espèce des greffons. Dans le cadre d'une recherche pré-clinique, spécifiquement ciblée sur la maladie de Huntington, nous étudions actuellement - en collaboration avec l'équipe de Philippe Hantraye (SHFJ-CNRS, Orsay) - les effets thérapeutiques d'allogreffes chez le primate soumis à une intoxication par l'acide 3-nitropropionique.

Réaliser l'expérimentation clinique

Notre recherche clinique porte, jusqu'à présent, sur l'expérimentation des greffes de neurones fœtaux dans deux affections, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington.

La maladie de Parkinson est une affection idiopathique qui touche surtout la personne âgée et qui se traduit par des désordres moteurs. On observe, en parallèle, une dégénérescence de neurones du tronc cérébral qui fournissent la dopamine à des régions cérébrales contrôlant le mouvement. Cette maladie possède un excellent traitement pharmacologique, la L-DOPA. Celui-ci induit toutefois des désordres secondaires qui justifient la recherche d'autres approches. Nous avons réalisé, chez huit patients à ce jour, des transplantations de neurones dopaminergiques issus de fœtus humains. La réinnervation dopaminergique obtenue - vérifiée en tomographie par émission de positrons par l'équipe d'Yves Samson (SHFJ, Orsay) - s'accompagne d'une nette amélioration des capacités motrices des patients. L'optimisation des techniques de greffe, recherchée actuellement, devrait nous permettre de proposer bientôt un protocole thérapeutique applicable par les centres de neurochirurgie stéréotaxique.

La maladie de Huntington est une affection monogénique qui touche des adultes d'âge moyen. Elle se traduit par des désordres moteurs et, surtout, une détérioration intellectuelle rapide. Ces troubles sont, pour l'essentiel, liés à la dégénérescence de neurones striaux situés en relais des voies de sortie du cortex cérébral. Il n'existe à ce jour aucun traitement. Nous lançons, en ce moment, un protocole d'expérimentation clinique de greffes de neurones striaux fœtaux. Si l'objectif est atteint, à savoir la reconstitution d'un relais striatal, il faudra toutefois à terme compléter ce traitement par une approche conservatrice car la maladie continuera à tuer les neurones du patient. Le transfert de gène à visée neuroprotectrice pourrait être une réponse à cette question.

En conclusion, l'unité 421 se situe explicitement en situation charnière entre recherche fondamentale et recherche clinique, plaçant au cœur de ses préoccupations le transfert des résultats de la paille au malade.

INSERM U. 421 - IM3
Faculté de médecine
8, rue du Général Sarrail
94010 Créteil Cedex
Tél. : 49 81 36 82
Télécopie : 49 81 37 09