

Maladie de Huntington

La stimulation cérébrale profonde semble efficace sur les troubles moteurs

Le traitement d'un patient atteint de maladie de Huntington par stimulation cérébrale profonde a été tenté pour la première fois en 2003, au CHU Gui-de Chauliac, à Montpellier. Les résultats obtenus chez ce patient, et chez deux autres malades opérés par la suite, montrent que la stimulation cérébrale profonde permet de réduire les mouvements choréiques. Le bénéfice sur les troubles psychiatriques et cognitifs de la maladie reste à déterminer.

UN ENTRETIEN AVEC LE Dr BRIGITTE BIOLSI*

LE QUOTIDIEN - Quels arguments ont conduit à proposer la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Huntington ?

Dr BRIGITTE BIOLSI - Cette approche est déjà utilisée dans la maladie de Parkinson, ainsi que dans les dystonies, grâce au travail pionnier du Pr Philippe Coubes, qui a opéré la première patiente voici dix ans. Ces expériences ont montré une efficacité de la stimulation sous-pallidale sur les dyskinésies dopa-induites, dont la sémiologie ressemble beaucoup à celle de la chorée de Huntington. La même constatation a été faite dans certaines dystonies généralisées de l'enfant qui associent signes dystoniques et choréiques. Par ailleurs, sur le plan physiopathologique, la stimulation du pallidum est cohérente dans la maladie de Huntington. Enfin, argument qui a aussi son importance : on reste très dépourvu face à cette maladie. La thérapie cellulaire, très prometteuse en théorie, en est à ses premiers pas. Quant à la tétrabénazine, médicament non spécifique utilisé depuis plusieurs années dans le traitement des mouvements anormaux, ses effets indésirables peuvent limiter son utilisation. Pour toutes ces raisons, nous avons proposé ce traitement chez un patient présentant une maladie de Huntington.

La première intervention a été réalisée en janvier 2003 par le Pr Philippe Coubes. La technique chirurgicale utilisée à Montpellier permet de proposer le traitement par stimulation cérébrale profonde à des sujets fragiles et âgés, tels les patients atteints de maladie de Huntington.

Pouvez-vous décrire ce premier cas et les résultats obtenus ?

Chez ce patient, la maladie était apparue à la cinquantaine. Sur le plan moteur, il existait un syndrome choréique sévère, avec un retentissement fonctionnel majeur, après échec d'un traitement médicamenteux par tétrabénazine. Il s'agit donc d'une forme tardive, qui ne comportait aucun signe psychiatrique ou cognitif au moment de l'intervention. Sur une symptomatologie limitée aux mouvements anormaux, donc, l'amélioration a été considérable, rapide, elle s'est manifestée dès les deux premières semaines, et durable, puisqu'elle se maintient aujourd'hui, avec un recul de quatre ans. A ce jour, le patient reste indemne d'atteinte psychiatrique. Sur le plan cognitif, il présente une atteinte sous-corticale mineure. Les signes psychiatriques ou cognitifs étant habituellement modérés, voire absents, dans les formes tardives de maladie de Huntington, on ne peut tirer aucune conclusion quant à l'efficacité du traitement sur ces manifestations.

Après l'expérience de 2003, d'autres patients ont-ils été opérés ?

Deux autres patients ont été opérés à Montpellier. L'un d'eux était atteint d'une forme tardive, limitée à des symptômes moteurs, et l'autre d'une forme classique, apparue à l'âge de 38 ans et comportant une démence sous-corticale. Dans les deux cas, le retentissement fonctionnel de la maladie était majeur et le traitement médical inefficace. La réduction des mouvements choréiques par le traitement a été confirmée chez ces deux patients. Aucune évolution n'a été constatée sur les autres symptômes cardinaux de la maladie avec six mois de recul. Le suivi du patient atteint de la forme classique sera évidemment capital pour préciser l'impact éventuel du traitement sur les troubles psychiatriques et cognitifs. En France, toujours, une étude pilote de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Huntington a été lancée au CHU de Lille il y a un peu moins de deux ans. Quant aux patients opérés à l'étranger, on connaît un cas opéré en 2004 par une équipe canadienne et un second patient opéré aux Etats-Unis. Les résultats canadiens confirment l'amélioration des symptômes moteurs. Le cas américain, lui, est très peu documenté sur le plan de la maladie ; il s'agit essentiellement d'un article technique. Les reculs sont de huit et six mois, respectivement.

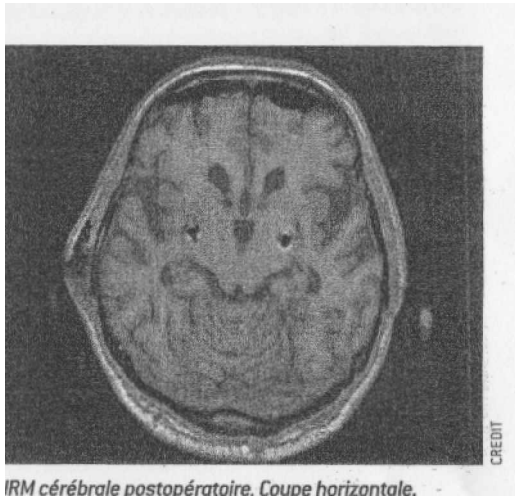
Le diagnostic moléculaire précoce de la maladie de Huntington soulève des difficultés éthiques considérables en l'absence de véritable traitement. Peut-on imaginer une efficacité préventive de la stimulation ?

Pour le moment, le bénéfice constaté est purement symptomatique et se limite aux manifestations motrices de la maladie. Chez le patient opéré en 2003, un test d'arrêt du stimulateur a été effectué récemment. Il s'est soldé par la réapparition de mouvements anormaux à un niveau supérieur à celui des symptômes initiaux. *A priori*, la stimulation n'arrête donc pas l'évolution de la maladie. Dans la maladie de Parkinson, l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur de la stimulation a été évoqué, mais non prouvé. Dans la maladie de Huntington, le seul argument dont nous disposons en faveur d'un effet neuroprotecteur - qui engloberait les manifestations cognitives et psychiatriques - provient d'un modèle de rat transgénique. En 2006, des améliorations à la fois motrices et cognitives ont en effet été rapportées chez cet animal traité par stimulation. Pour le moment toutefois, ces observations ne sont pas confirmées par la clinique.

Comment envisagez-vous l'avenir de la stimulation cérébrale dans la maladie de Huntington ?

La question à laquelle il faut répondre est celle des indications. Faut-il implanter des patients présentant des troubles psychiatriques et cognitifs majeurs ? L'amélioration motrice constitue naturellement un bénéfice, y compris pour la famille. L'intervention reste néanmoins difficile à envisager chez des patients atteints de démence, qui méconnaissent leur état. A moins bien sûr que la démonstration soit faite d'une amélioration ou d'un ralentissement de la stimulation sur l'évolution de ces symptômes. Pour le moment, à Montpellier, nous estimons souhaitable d'en savoir plus sur l'évolution des trois patients opérés avant de poursuivre dans cette voie.

> PROPOS RECUEILLIS PAR VINCENT BARGOIN



* Unité de neurochirurgie fonctionnelle, Pr Philippe Coubes, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier.

Greffe cérébrale à un stade précoce

Des premiers résultats encourageants

A condition de recourir aux greffes cérébrales à un stade peu avancé de la maladie, on obtient une stabilisation de la symptomatologie des patients durant plusieurs années. Maintenant que l'on sait les greffes faisables, se pose la question de déterminer si l'intervention peut être proposée à plus large échelle et dans quelles conditions. Les explications du Dr Anne-Catherine Bachoud-Lévi.

Pour les 6 000 patients atteints de maladie de Huntington en France et les 12 000 porteurs du gène de la maladie, la greffe cérébrale de cellules fœtales représente un véritable espoir. En effet, cette maladie génétique autosomique dominante dégénérative, qui se manifeste autour de 35-40 ans, altère considérablement la qualité de vie du fait d'une symptomatologie très riche (chorée, dystonie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, troubles du langage, troubles de l'humeur fluctuants, voire dépression, psychose, etc.) et aboutit au décès en quinze à vingt ans. Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir cette maladie, mais il y a moyen de stabiliser les patients pour plusieurs années, voire d'obtenir la régression de certains symptômes, à condition de les prendre correctement en charge (kinésithérapie, orthophonie, neuroleptiques, antidépresseurs, etc.). Ainsi, l'idée reçue selon laquelle on ne peut rien faire en cas de maladie de Huntington, est fausse.

Deux voies de recherche. Les traitements déterministes sont fondés sur les mécanismes physiopathologiques de dégénérescence neuronale ; ils tentent d'agir sur la cascade d'éléments conduisant à la mort neuronale. Cependant, jusqu'à présent, cette voie de recherche n'a pas démontré d'efficacité malgré des essais portant sur plusieurs centaines de patients.

Les traitements pragmatiques s'appuient, eux, sur le fait que la maladie commence par une atteinte du striatum ; ils visent à restaurer de façon non spécifique l'atrophie de cette structure en proposant, soit des greffes intracérébrales (neuroreconstruction), qui représentent la voie la plus avancée, soit des facteurs neurotrophiques pour empêcher la dégénérescence neuronale (neuroprotection). Un essai a été réalisé en 2004 avec des capsules contenant des polymères contenant des cellules de hamsters génétiquement modifiées pour produire un facteur trophique, le Ciliary Neurotrophic Factor (Cntrf). Implantées dans les ventricules de six patients par stéréotaxie (capsules remplacées tous les six mois pendant deux ans), elles ont permis d'obtenir une relative stabilisation. D'autres études fondamentales sont en cours pour trouver un support capable de délivrer de façon plus durable le Cntrf dans le cerveau, mais la faisabilité de cette technique n'a pas encore été établie, contrairement aux greffes intracérébrales.

Plusieurs essais concluants. Un essai sur cinq patients (équipes des Drs Bachoud-Lévi et Peschanski) 4 hommes, dont 1 au stade avancé de la maladie, et 1 femme ont bénéficié d'une greffe intracérébrale. Une efficacité à cinq ans sur le plan moteur et à six ans sur le plan cognitif a été observée chez trois d'entre eux. L'équipe a montré que cette efficacité était liée à une récupération de l'hypométabolisme frontal en rapport avec la présence de la greffe, tandis qu'une aggravation de l'hypométabolisme autour des greffons était observée. Chez le patient au stade avancé, la greffe a pris pendant dix-huit mois, puis elle s'est nécrosée et le patient a reperdu en quinze jours tous les bénéfices qu'il en avait tirés. L'hypothèse avancée est qu'à un stade trop évolué de la maladie la greffe n'arrive pas à se connecter au reste du cerveau, trop atrophié. Quant à la greffe réalisée chez la patiente, le PET scan a montré qu'elle n'était pas active et donc pas connectée non plus au reste du cerveau, peut-être en raison d'un phénomène d'alloimmunisation (elle présentait des anticorps anti-HLA dont on ne peut exclure qu'ils soient dirigés contre le greffon). Dans un essai pilote américain portant sur sept patients à un stade avancé de la maladie, la survenue d'hématomes sous-duraux a conforté l'idée selon laquelle la greffe intracérébrale devait être réservée aux patients à un stade précoce de la maladie. Cette étude a néanmoins permis d'améliorer la procédure chirurgicale.

Un essai multicentrique franco-belge en cours a inclus 57 patients dont 36 greffés (équipe du Dr Bachoud-Lévi). Pour éviter tout rejet, les patients greffés reçoivent un immunosuppresseur pendant au moins dix huit mois. Cet essai doit, entre autres, déterminer quels immunosuppresseurs utiliser et pendant combien de temps, car il ne fait aujourd'hui plus aucun doute que cette immunosuppression est indispensable (un cas de rejet est survenu dans cet essai, alors que l'on pensait le cerveau « à l'abri » de ce phénomène). Cet essai doit également permettre d'établir des procédures applicables à d'autres centres. Il doit enfin résoudre un problème pratique: celui de la récupération des fœtus entre neuf et douze semaines (exclusivement après avortement), alors que les procédures des avortements et celles des greffes sont totalement indépendantes. Conséquence, jusqu'à la moitié des greffes sont annulées le jour J, faute de cellules fœtales à greffer. Les conclusions de cet essai sont attendues pour 2010 et devraient permettre une plus large diffusion de cette technique en Europe.

> Dr NATHALIE SZAPIRO

D'après un entretien avec le Dr Anne-Catherine Bachoud-Lévi, neurologue, coordinatrice du centre de référence pour la maladie de Huntington à Créteil et directrice de l'unité Inserm U841 de neuropsychologie interventionnelle.

Un vrai travail d'équipe

Une coordination européenne entre Français, Allemands, Suisses et Italiens est en train de se mettre en place afin d'uniformiser les pratiques, de partager les connaissances et sans doute de mieux définir les zones du cerveau à greffer en fonction des symptômes. Les patients sont très demandeurs, même s'ils savent que, la **greffe intracérébrale a un** effet limité dans le temps (environ cinq ans) et qu'elle ne permet donc pas la guérison.

Plus d'informations : centre de référence national pour la maladie de Huntington - Tél. 01 49 81 37 93