

Chapitre V: Thérapie cellulaire, Maladie de Parkinson

Plan

- I. Descriptions médicales de la maladie
- II. Evolution de la maladie
- III. Traitements de la maladie
- IV. Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson

Plan

- I. Descriptions médicales de la maladie

Descriptions médicales de la maladie

- Maladie dégénérative qui résulte de la mort lente et progressive de neurones du cerveau
- La zone atteinte joue un rôle important dans le contrôle des mouvements involontaires ainsi qu'au tonus musculaire (moins de sécrétion de Dopamine)
- Le contrôle des mouvements est difficile en particulier les mouvements automatiques (clignement des yeux, marche, ...)
- Les troubles apparaissent entre 50 et 70 ans

Descriptions médicales de la maladie

Début de la maladie

- Début insidieux
- Réduction de l'activité
- Fatigabilité anormale
- Douleurs mal localisées
- Difficultés d'écriture
- Tremblement d'une main
- Raideur fluctuante
- N'affecte pas les capacités intellectuelles

Descriptions médicales de la maladie

Signes principaux de la maladie

- Tremblement de repos
- Raideur des muscles = rigidité
- Lenteur des mouvements = bradykinésie / akinésie

Descriptions médicales de la maladie

Signes principaux de la maladie

Akinésie

- Retard au démarrage, lenteur des mouvements semi-automatiques ou mouvements fins, difficultés à faire plusieurs choses à la fois, aspect figé.

Descriptions médicales de la maladie

Signes principaux de la maladie

Bradykinésie

- Une lenteur des mouvements volontaires elle est susceptible d'entraîner une akinésie dans la mesure où la personne va appréhender la réalisation d'un geste qu'elle ne maîtrise pas bien.

Descriptions médicales de la maladie

Signes principaux de la maladie

Rigidité ou hypertonie

- Raideur des articulations et de la colonne vertébrale, épaules, hanches.
- La rigidité contribue à la gêne motrice et à l'attitude semi-fléchie.

Descriptions médicales de la maladie

Posture caractéristique



*Posture caractéristique
du patient parkinsonien :*

- ① *Masque étonné et figé
(hypomimie)*
- ② *Attitude soudée avec
tronc incliné*
- ③ *Absence de balancement
des bras à la marche*
- ④ *Raccourcissement des
pas et pieds traînants*

- Tête et tronc légèrement inclinés en avant
- Bras fléchis
- Genoux légèrement replié
- marche à petits pas et traîne les pieds
- absence balancement des bras
- difficulté à maintenir son équilibre

Plan

- II. Evolution de la maladie

Evolution de la maladie

- Plus ou moins lente, dépend des malades
- Points essentiels:
 - Variabilité des symptômes d'un jour à l'autre
 - L'intensité du tremblement, de la lenteur ou de la raideur est fluctuante en fonction des moments de la journée

Evolution de la maladie

Tremblement

- Tremblements rythmiques non contrôlables des mains, de la tête et des jambes
- Se manifestent au repos, en état de relaxation (sauf pendant le sommeil)
- Augmente quand émotion forte ou effort de concentration

Evolution de la maladie

Raideur des muscles

- Mouvements rigides, saccadés et incontrôlables.
- Résistance involontaire à la mobilisation
(qui disparaît et réapparaît par à-coups au cours du mouvement)

Evolution de la maladie

Lenteur des mouvements (1)

- Les mouvements sont rares, lents et difficile à initier (conséquence de la rigidité des muscles)
- Parfois incapacité totale à réaliser un mouvement
- Touche la marche :
 - Démarrage difficile
 - Piétine sur place, petits pas « collés » au sol
 - Bras immobiles, dos courbé en avant

Evolution de la maladie

Lenteur des mouvements (2)

- Visage avec des traits figés, peu expressifs, regard fixe
- Perte des mouvements automatiques, inconscients : le patient doit commander consciemment tous les mouvements

Evolution de la maladie

Signes « associés »

- Instabilité posturale, perte d'équilibre (chutes fréquentes en arrière)
- Grande fatigue
- crampes, fourmillements, céphalées (car raideur de la nuque)
- Parfois mouvements anormaux involontaires

Evolution de la maladie

Perturbations végétatives

- Salivation et transpirations excessives
- La production de sébum augmente : impression d'huile sur le visage
- Troubles digestifs (constipations), urinaires (urgences mictionnelles)

Evolution de la maladie

Perturbations psychiques

- Trouble de la parole :
 - Voix basse, sans intonation, de faible volume
 - Difficulté à articuler
 - Impression de tristesse absolue
- Conscience des difficultés → dépression, anxiété, gêne relationnelle
- Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
- Troubles intellectuels (très tardifs) : confusion, pertes de mémoire

Plan

- III. Traitements de la maladie

Traitements de la maladie

- On ne guérit pas la maladie mais on diminue les symptômes;
- Importance de donner les médicaments à heure fixe et d'attendre leurs effets.
- Importance de la prise en charge :
 - D'entretenir sa mobilité
 - Soutien psychologique

Traitements de la maladie

Principes du traitement

- Traitement substitutif :
 - soit apport de dopamine,
 - soit on stimule avec des agonistes dopaminergiques,
 - soit on empêche la dégradation de la dopamine par une enzyme : inhibiteurs de la COMT (enzyme du métabolisme de la dopamine et de la L-dopa) ou de la MAO-B (intervenant dans le catabolisme des monoamines).

Traitements de la maladie

Traitements non médicamenteux

- Kinésithérapie : travail de coordination, d'enchaînement de séquences motrices, correction des troubles posturaux, entretien de la force musculaire.
- Le patient peut continuer seul ce travail entre les séances.
- L'orthophonie : dans les stades évolués, il existe une dysarthrie par ralentissement des muscles phonatoires. La rééducation de la parole et du souffle devient utile.

Plan

- IV. Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson

- La thérapie cellulaire consiste à restaurer les fonctions d'un organe défaillant en implantant des cellules, modifiées ou non, au sein de l'organe ou du tissu lésé.
- La greffe de cellules permet ainsi de remplacer les cellules dégénérées, dysfonctionnelles ou absentes. Ceci est différent des greffes classiques où des organes ou bien des tissus entiers sont remplacés. Les greffes de cellules peuvent être utilisées :
 - - Dans un but de remplacement : une structure lésée ou non fonctionnelle.
 - - Dans un but de régénération : une structure défaillante est remplacée et se développer pour former une néo structure fonctionnelle. Dans le cas de la régénération sont généralement utilisées des cellules souches.

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson

Afin d'obtenir des cellules différenciées et fonctionnelles à utiliser en thérapie cellulaire, plusieurs types de cellules souches sont utilisées :

- Les cellules souches embryonnaires (CSE);
- Les cellules mésenchymateuses (CSMs);
- Les cellules précurseurs neurales (CPN);

Ces différentes cellules souches possèdent la capacité de s'auto-renouveler en illimité et de se différencier en plusieurs types cellulaires. Utilisées dans la maladie de Parkinson, elles permettent l'apport d'une source biologique de matériel pouvant être greffée suite à l'application de modification permettant ainsi d'obtenir des cellules dopaminergiques.

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches embryonnaires

Les CSE au stade blastocyte, issues d'embryons âgés de quelques jours, possèdent la capacité de se multiplier de façon illimitée mais aussi de se différencier en tous types cellulaires de l'organisme.

Il s'agit de cellules **pluripotentes** qui représentent par conséquent un outil de choix pour le développement de stratégies thérapeutiques basées sur le remplacement cellulaire.

La différenciation *in vitro* des CSE humaines ou murines en cellules du SNC : neurones, oligodendrocytes et astrocytes, (figure 1) ont abouti à de nombreux travaux grâce à leur éimplantation dans le cerveau animal.

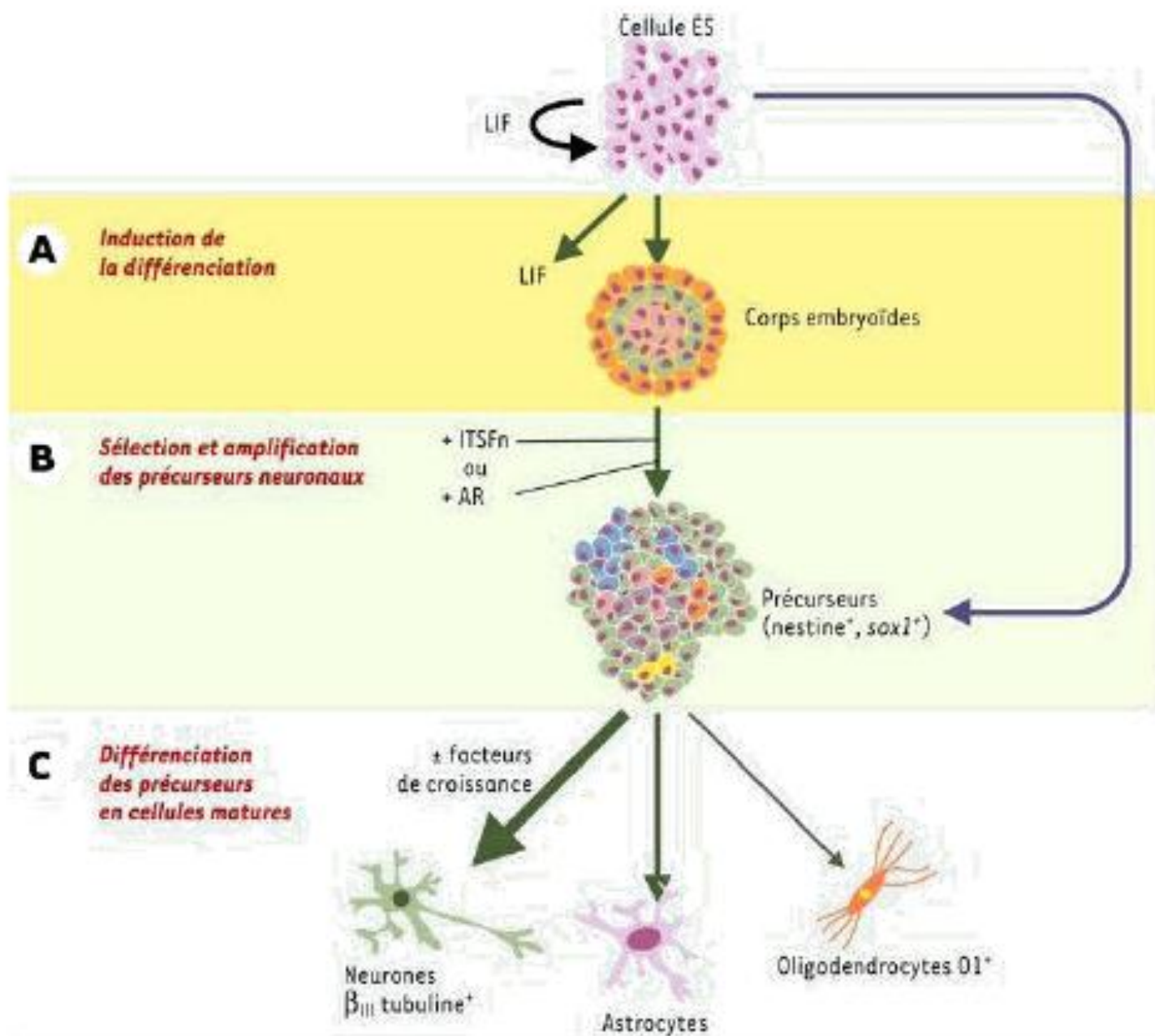


Figure 1: Principales étapes de la différenciation des cellules ES de souris en cellules du système nerveux (Fluckiger et al., 2003).

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches embryonnaires

- Une étude effectuée chez les rats a démontré que les neurones provenant des cellules greffées possèdent les mêmes caractéristiques et fonctions que les neurones endogènes. De même pour les astrocytes et les oligodendrocytes possèdent une morphologie et une distribution spatiale comparables à celles des cellules de l'hôte (Fluckiger et al., 2003).

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches embryonnaires

Les chercheurs ont pensé à différencier les CSE avant de les greffer dans le cerveau de l'hôte. La transplantation de CSE différenciées en neurones dopaminergique *in vitro* provenant de CSE de souris et de singes, survivent dans le cerveau des souris et des primates non-humains en provoquant une amélioration motrice significative. Mais 8 semaines après la greffe apparaissent des tumeurs neuroépithéliales (Arenas, 2010).

Ainsi, l'utilisation de CSE dans les études précliniques n'est pas fiable en terme de sécurité. Des stratégies sont en cours d'études pour améliorer la différenciation des CSE, améliorer la survie *in vivo* des neurones dopaminergiques et éliminer *in vitro* les cellules indifférenciées à l'origine des cellules tumorales (Arenas, 2010).

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches neurales

- Les cellules souches neurales (CSN) ou encore appelées cellules précurseurs neurales sont présentes au niveau du cerveau embryonnaire mais aussi à certains endroits du cerveau adulte tel que la zone sous-ventriculaires des ventricules latéraux (ZSV) et la zone sous-granulaire de l'hippocampe (ZSG) où la neurogénèse y est encore active (Perrier and Studer, 2003).
- Ces cellules sont **multipotentes**. En effet leur différenciation après isolation puis prolifération aboutit aux différents types cellulaires du SNC : neurones et cellules gliales.

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches neurales

- Une étude a permis le prélèvement d'échantillons de tissus corticaux et sous corticaux suite à une intervention chirurgicale. Les CSN ont ensuite été isolées et expansées *in vitro* pendant plusieurs mois. Une fois cette étape terminée, les cellules autologues différenciées et contenant les neurones dopaminergiques ont été microinjectées unilatéralement chez un patient atteint de la maladie de Parkinson avancée. 36 mois suivant l'intervention, une amélioration motrice significative a été observée grâce à l'échelle UPDRS, mais qui a totalement disparu cinq ans après la greffe (Levesque et al., 2008).

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches mésenchymateuses

- Les CSM sont issus de la moelle (MO) osseuse. Les CSM d'origine humaine sont faciles à isoler et peuvent être utilisées à long terme sans problème de manipulations ni d'éthiques. Ces cellules **multipotentes** sont capables dans des conditions appropriées de se différencier en myocytes squelettiques, en chondrocytes et en neurones. Mezey et son équipe ont démontré que des CSM issus de la MO adulte, transplantées en intra péritonéale chez des souris, ont migré dans le cerveau et se sont différenciées en cellules exprimant des antigènes spécifiques des neurones (Mezey et al., 2000).

Thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson: cellules souches mésenchymateuses

Ainsi, la différenciation des CSM en neurone dopaminergique a été réalisée en utilisant des facteurs de différenciations et des conditions adéquates, ce qui représente un intérêt important en thérapie cellulaire cérébrale.

Les CSM peuvent être une source potentielle de thérapie cellulaire pour cette maladie.

En effet, ces cellules offrent une excellente opportunité en raison de la facilité d'approvisionnement et de leur potentielle de différenciation en neurones. Cependant, le faible nombre d'essais précliniques concernant l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le cadre de la maladie, ne peut nous informer quant à la sécurité d'emploi de ces cellules.

Bibliographie

- A. C. Fluckiger, C. Dehay, and P. Savatier, “Cellules souches embryonnaires et thérapies cellulaires du système .,” *Medecine/Sciences*, vol. 19, no. November, pp. 699–708, 2003.
- E. Arenas, “Towards stem cell replacement therapies for Parkinson’s disease.,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 396, no. 1, pp. 152–156, 2010.
- E. Mezey, K. J. Chandross, G. Harta, R. a Maki, and S. R. McKercher, “Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow.,” *Science*, vol. 290, no. 5497, pp. 1779–1782, 2000.
- A. L. Perrier and L. Studer, “Making and repairing the mammalian brain—in vitro production of dopaminergic neurons,” *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 14, no. 3, pp. 181–189, 2003.
- M. F. Levesque, T. Neuman, and M. Rezak, “Therapeutic microinjection of Autologous Adult Human Neural Stem Cells and differentiated neurons for parkinson’s disease.,” vo l. 38, no. 8, pp. 26–27, 2008.