

Avis sur les greffes de cellules nerveuses dans le traitement de la maladie de Parkinson. Rapport.

N° 16 - 16 octobre 1989

Sommaire

Avis

[Problèmes liés à l'état actuel des connaissances](#)

[Problèmes liés au recours à des embryons](#)

Rapport

[Description de quelques expériences de greffes chez l'animal](#)

[Bilan des effets thérapeutiques de greffes dans la maladie de Parkinson](#)

[Problèmes d'éthique concernant l'opportunité de pratiquer en France des greffes chez les parkinsoniens](#)

Avis

Les problèmes éthiques sont de deux ordres :

1. Les uns liés à l'état actuel des connaissances ;
2. Les autres au recours à des embryons.

Problèmes liés à l'état actuel des connaissances

Le Comité a été informé des résultats de ces greffes, pratiquées dans plusieurs pays étrangers depuis quelques années. Sauf rares exceptions (non confirmées), ces greffes n'ont entraîné que des améliorations minimales, généralement transitoires, et de surcroît chez une minorité de parkinsoniens seulement. Ces améliorations sont disproportionnées avec le danger que les interventions chirurgicales nécessitées par les transplantations font courir aux malades (fréquentes complications post-opératoires graves ; décès).

C'est pourquoi le Comité recommande que, pour le moment tout au moins, ces tentatives thérapeutiques ne soient pas entreprises en France. Il lui paraît, en effet, qu'il est indispensable de connaître les résultats des recherches actuellement poursuivies, notamment chez les primates, pour savoir si de telles interventions à risque sont éthiquement acceptables. Ces recherches portent sur la nature des éléments à greffer (fragments de médullo-surrénale, tissu mésencéphalique de foetus humains ou éventuellement cellules dopaminergiques en culture), sur la biologie des greffes et sur les effets à long terme des différents types de greffes dans le parkinsonisme expérimental.

Problèmes liés au recours à des embryons

Au sujet de l'éventuel recours à des tissus d'embryons humains, le Comité rappelle que dans un avis précédent (1984) il avait recommandé que l'utilisation de ces tissus à des fins thérapeutiques soit exceptionnelle afin d'éviter qu'elle ne constitue une pression en faveur de l'avortement. Cette recommandation reste valable, d'autant que l'expérimentation animale a montré que les neurones embryonnaires, pour pouvoir s'insérer dans les structures nerveuses de l'hôte, doivent être greffés à un stade déterminé de leur développement, ce qui pourrait entraîner des avortements planifiés.

La région du système nerveux central d'embryons humains, utilisée pour ces transplantations, ne contient que très peu de cellules dopaminergiques. Il n'est donc pas sûr

que le recours à des greffons si pauvres en éléments potentiellement bénéfiques pour les parkinsoniens, constitue la solution technique qui offre les plus grandes chances de succès. Des implantations portant seulement sur des cellules dopaminergiques devraient être plus efficaces, et c'est pourquoi l'on envisage de préparer des cultures de ces cellules.

Dans la double éventualité où les difficultés techniques de préparation de ces cultures seraient surmontées et où la greffe de ces cellules entraînerait une amélioration appréciable et durable du parkinsonisme expérimental chez les primates, les objections d'ordre éthique mentionnées ci-dessus perdraient de leur pertinence. De toute manière, un fœtus ne pourrait être utilisé comme source de cellules dopaminergiques que dans les limites des recommandations faites par le Comité dans son avis de 1984.

Rapport

Depuis une quinzaine d'années, de nombreuses expériences de transplantation de cellules nerveuses embryonnaires sont pratiquées dans diverses régions du système nerveux central (SNC) d'animaux adultes, presque toujours des rongeurs. Elles montrent que les greffons ne se comportent pas comme des corps étrangers, mais peuvent s'insérer dans les réseaux nerveux de l'hôte. Chez des animaux dont certaines régions du SNC ont été lésées, ces greffons parviennent à compenser des déficits fonctionnels. Des restaurations anatomiques complètes ont même été obtenues chez des animaux dépourvus, par défaut génétique, d'un type particulier de neurones ou de gaines de myéline qui entourent certaines fibres nerveuses.

Il existe des différences considérables entre ces modèles expérimentaux et les affections dégénératives du SNC de l'homme, notamment la maladie de Parkinson. Néanmoins, certaines expériences ont conduit à pratiquer des greffes de neurones (ou de cellules neurosécrétoires) chez des malades atteints par cette affection pour tenter d'améliorer leur condition.

Cet exposé comportera trois parties :

1. description de quelques expériences de greffes chez l'animal (rongeurs) ;
2. bilan des effets thérapeutiques de greffes dans la maladie de Parkinson ;
3. problèmes d'éthique concernant l'opportunité de pratiquer en France des greffes chez les parkinsoniens.

Description de quelques expériences de greffes chez l'animal

Quelques remarques préliminaires :

a) La grande majorité des transplantations de tissus nerveux a porté sur des neurones dont l'activité "module" celle de larges populations de neurones dits "intégrateurs". Ceux-ci font partie de structures qui traitent des informations spécifiques (par exemple, neurones des voies sensorielles qui aboutissent au cortex cérébral, neurones des formations sous-corticales qui participent à l'élaboration des signaux de commande de l'appareil locomoteur). Les neurones modulateurs qui sont situés dans le mésencéphale sont essentiellement des neurones aminergiques (dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques) et cholinergiques. De nombreuses affections neurologiques et psychiatriques résultent de leur dysfonctionnement ou de leur dégénérescence.

b) Les greffes neuronales ne se développent dans le SNC des animaux receveurs que si neurones greffés et neurones des formations cérébrales où sont effectuées les transplantations sont appariés.

c) Les réactions de rejet des greffes dans le SNC sont faibles et relativement bien contrôlables parce que les cellules immunocompétentes circulantes, macrophages et lymphocytes, ne pénètrent qu'en très petit nombre dans le SNC. Néanmoins, ces réactions existent, probablement parce que certaines cellules gliales ont des propriétés d'immunocompétence ; à terme, elles sont susceptibles de compromettre la survie des greffons.

A. Greffes suivies de récupérations fonctionnelles

- La transplantation, chez le rat, de cellules dopaminergiques embryonnaires dans les corps striés, privés d'une partie de leurs afférences dopaminergiques par section d'une voie nigrostriée, fait disparaître les troubles moteurs et posturaux consécutifs à cette section (Björklund).

- Chez des rats paraplégiques, après section transversale de la moelle épinière dans sa partie thoracique basse, la greffe de neurones noradrénergiques embryonnaires dans la moelle sous-jacente fait réapparaître des réactions locomotrices, et celle de neurones sérotoninergiques des réactions vésicales et génitales (Privat).

- Les déficits de mémorisation et d'apprentissage observés après section des fibres cholinergiques septohippocampiques sont réduits après transplantation de neurones embryonnaires cholinergiques dans l'hippocampe (Gage).

- La greffe de neurones hypothalamiques dans l'éminence médiane rétablit la fécondité de souris stériles par absence de gonadolibérines hypothalamiques d'origine génétique.

B. Greffes conduisant à des restaurations anatomiques

- Par défaut génétique, les cellules de Purkinje (neurones situés dans le cortex du cervelet) d'une certaine souche de souris dégénèrent complètement après la naissance, ce qui entraîne une ataxie locomotrice. Chez ces souris, la greffe de cellules cérébelleuses embryonnaires est suivie de leur migration dans le cortex cérébelleux, de leur maturation complète et de la reconstitution de circuits interneuronaux spécifiques ayant des synapses fonctionnelles (Sotelo, Crepel).

- Chez des souris dont la gaine de myéline de certaines fibres nerveuses est anormale ou même absente, soit par défaut génétique, soit après administration de lysolécithine, les gaines de myéline sont reconstituées après transplantation de tissus embryonnaires ou de cellules gliales (oligodendrocytes) en culture (Gumpel, N. Bauman). Des greffes de tissus provenant du système nerveux périphérique ont également été pratiquées, par exemple greffe de nerf sciatique favorisant la repousse de fibres nerveuses d'un nerf optique sectionné (Aguayo). Des greffes de cellules musculaires embryonnaires, faites dans des muscles striés lésés, sont capables de reconstituer des fibres musculaires normales (Fardeau).

Bilan des effets thérapeutiques de greffes dans la maladie de Parkinson

A ma connaissance, jusqu'à maintenant, des greffes n'ont été pratiquées chez des parkinsoniens que dans certains pays étrangers. Dans la grande majorité des cas (sans doute quelques centaines), on a cherché à compenser le déficit en dopamine des corps striés résultant de la dégénérescence de neurones nigrostriés (neurones situés dans la substance noire qui innervent les corps striés) par la transplantation dans les corps striés de fragments de médullo-surrénale prélevés sur les patients eux-mêmes. Ce n'est que dans un petit nombre de cas (quelques dizaines), que des cellules embryonnaires dopaminergiques provenant du mésencéphale de fœtus humains ont été greffées. La transplantation de fragments de médullo-surrénale a été beaucoup plus souvent pratiquée parce que ces

autogreffes n'entraînent pas de réactions de rejet et aussi parce qu'elles ne posent pas de problèmes d'éthique aussi graves que ceux que pose le recours à des tissus de foetus humains.

Les cellules chromaffines de la médullo-surrénale, quand elles sont activées par les neurones préganglionnaires qui les innervent, libèrent de la noradrénaline et en quantité variable suivant les espèces, de l'adrénaline. Ces amines, par voie sanguine, agissent sur un très grand nombre d'organes. Les cellules chromaffines sont potentiellement susceptibles de libérer, en très faibles quantités, de la dopamine, précurseur de la noradrénaline. L'hypothèse (peut-être un peu simpliste et qui n'a pas été soumise à une expérimentation préalable), était que des cellules chromaffines greffées dans les corps striés de parkinsoniens libéreraient assez de dopamine, même en l'absence de toute innervation afférente. Le recours à ces cellules pouvait se justifier par le fait que les troubles moteurs et posturaux observés, chez le rat, après section des neurones nigrostriés d'un seul côté, sont assez bien corrigés par la transplantation de fragments de médullo-surrénale dans les corps striés.

Les premières greffes furent faites en Suède en 1982 (Backlund, Björklund et Olson) sur quatre patients. Parkinsoniens depuis plusieurs années, ils présentaient des périodes *on* et des périodes *off*, c'est-à-dire des périodes au cours de l'état de veille, pendant lesquelles les médications antiparkinsonniennes (principalement L-DOPA) sont respectivement efficaces et inefficaces. Les sites d'implantation étaient la tête du noyau caudé (deux cas) et le putamen (deux cas). Les améliorations observées furent très modestes : augmentation, pendant quelques semaines, de la durée des périodes *on* et possibilité de diminuer pendant quelques temps les doses de L-DOPA ; ces résultats passèrent inaperçus du grand public.

Ce fut la publication, en 1987, dans le *New England Journal of Medicine*, d'observations faites au Mexique par J. Madrazo et coll., qui éveilla un intérêt considérable chez les neurologues et suscita de grands espoirs chez les parkinsoniens. Il était en effet rapporté dans cet article que deux parkinsoniens traités par transplantation de fragments d'une de leurs médullo-surrénales dans le noyau caudé droit avaient présenté une nette amélioration clinique quelques jours seulement après la greffe ; cette amélioration progressa rapidement de sorte que la rigidité et l'akinésie avaient presque disparu quelques mois après l'intervention et que le tremblement avait considérablement diminué.

On tenta d'expliquer la discordance entre les résultats des équipes suédoise et mexicaine par les différences d'âge entre malades (beaucoup plus jeunes au Mexique qu'en Suède) et de technique opératoire (en Suède, injection stéréotaxique dans le striatum de suspension de cellules ; au Mexique microchirurgie "à ciel ouvert" permettant d'insérer des fragments de médullo-surrénale dans une cavité de la tête du noyau caudé, de sorte que le greffon était au contact du liquide céphalo-rachidien intraventriculaire).

L'annonce d'un traitement efficace de la maladie de Parkinson par greffes -très largement relayée par les médias- suscita un grand espoir chez les parkinsoniens qui souvent insistèrent eux-mêmes pour être opérés. C'est ainsi que de nombreuses équipes chirurgicales, notamment aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Chine, en Espagne, en Italie et à Cuba, se mirent à pratiquer des autogreffes médullo-surrénaliennes à l'instar des chirurgiens mexicains. Malheureusement, les résultats spectaculaires rapportés par ces neurochirurgiens ne furent pas confirmés et la déception succéda rapidement aux espérances initiales.

Le bilan, fondé sur une cinquantaine de cas, fait au cours du dernier congrès international sur la maladie de Parkinson, (Jérusalem, 1988) est mauvais : chez un tiers seulement des malades opérés, un allongement des phases *on*, accompagné parfois d'une légère diminution de la quantité de L-DOPA administrée, a été observé, mais ces effets bénéfiques n'ont généralement pas persisté au-delà de quelques mois ; les deux tiers des malades n'ont présenté aucune amélioration. Par contre, ces interventions ont entraîné d'assez nombreuses complications postopératoires (cérébrovasculaires, pulmonaires, abdominales, neurologiques telles que dyskinésie et confusion mentale) ainsi que quelques décès.

Tout récemment (1989), les résultats d'une étude faite dans plusieurs centres nord-américains sur 19 parkinsoniens (Goetz et coll.) traités par greffes médullo-surréaliennes viennent d'être publiés. Ces groupes de neurochirurgiens et de spécialistes de la maladie de Parkinson s'étaient explicitement donné comme but de comparer leurs résultats aux premiers résultats de l'équipe mexicaine, en utilisant une technique opératoire identique. Les malades opérés étaient des parkinsoniens de tous âges, dont quelques-uns âgés de moins de quarante ans. Un allongement significatif des périodes *on* a été observé mais les doses de médicaments antiparkinsoniens n'ont pu être diminuées. L'activité motrice au cours des périodes *on* n'a pas présenté d'amélioration significative ; toutefois les mouvements choréiques étaient atténués. Ces auteurs, tout en estimant leurs résultats encourageants, concluent qu'ils sont quantitativement très différents de ceux rapportés par l'équipe de Madrazo, car ils n'ont pas constaté " d'excellentes améliorations de la plupart des signes cliniques"... Dans cette série opératoire, il y eut aussi un nombre assez élevé de complications postopératoires et un décès.

L'examen *postmortem* de cerveaux de parkinsoniens greffés a montré que les greffons de médullo-surréale sont le plus souvent atrophiés et sclérosés en totalité, incapables par conséquent d'exercer sur le striatum l'effet dopaminergique escompté. Dans quelques cas, un bourgeonnement de collatérales axonales a été observé au voisinage du greffon. Si ce bourgeonnement se produit à partir de fibres nigrostriées encore intactes et en supposant, en outre, qu'il s'accompagne d'une libération accrue de dopamine par chacune de ces fibres, on pourrait lui attribuer les légères améliorations constatées. Il faudrait aussi savoir si ce bourgeonnement résulte d'une action trophique liée spécifiquement à la nature du greffon.

Les résultats des transplantations de tissus embryonnaires de fœtus humains, prélevés dans la partie ventrale du mésencéphale qui renferme les corps cellulaires des neurones nigrostriés, n'ont pas été publiés *in extenso*, à ma connaissance ; mais les quelques informations préliminaires dont on dispose ne diffèrent guère de celles qui concernent les autogreffes surréaliennes. Il convient néanmoins d'attendre plus longtemps pour apprécier leur action, au cas où une réinnervation des neurones striés se développerait à plus longue échéance.

En l'état actuel des choses, une grande prudence à l'égard des greffes de médullo-surréales ou de tissus embryonnaires paraît donc s'imposer, d'autant plus que l'on sait que l'état de certains parkinsoniens peut spontanément s'améliorer pendant des périodes plus ou moins longues et que des effets de type placebo sont toujours difficiles à exclure.

Problèmes d'éthique concernant l'opportunité de pratiquer en France des greffes chez les parkinsoniens

A ma connaissance, il ne semble pas que des greffes intracérébrales aient été pratiquées, en France, chez des parkinsoniens, l'attitude réservée des biologistes et cliniciens français, spécialistes du système nigrostrié, n'étant sans doute pas étrangère à cet état de fait.

C'est pourquoi il me semble que deux questions pourraient être soumises au Comité national d'éthique : l'une qui demande une réponse rapide, l'autre qui n'a peut-être pas la même urgence.

1. Dans l'immédiat, et bien qu'on n'ait pas demandé son avis au Comité sur cette question, ne conviendrait-il pas que le Comité -si cela n'excède pas sa compétence-recommande que des tentatives thérapeutiques de Parkinson par greffes ne soient pas entreprises, pour le moment au moins, dans notre pays? En effet, si l'on met en balance les risques postopératoires sérieux que font courir aux malades ces interventions avec leur bénéfice aléatoire, faible et généralement transitoire, on ne peut que partager l'opinion de la plupart des équipes médico-chirurgicales étrangères qui ont déjà l'expérience de ces greffes, à savoir qu'il ne convient pas, en l'état actuel de nos connaissances sur la biologie des greffes, de poursuivre ces tentatives thérapeutiques.

Cette attitude ne signifie nullement que les greffes de cellules nerveuses embryonnaires n'ont aucun avenir dans le traitement de la maladie de Parkinson, (ou d'autres affections du système nerveux), mais seulement qu'il est, actuellement, contraire à l'intérêt des malades de pratiquer des greffes de médullo-surrénales ou de tissu mésencéphalique embryonnaire.

Les résultats de recherches expérimentales pratiquées chez l'animal sur la biologie des greffes, afin de déterminer leur survie, leur mode d'action (direct ou indirect, spécifique ou non spécifique), leur capacité restauratrice, devront être connus avant que ces tentatives thérapeutiques soient éventuellement entreprises ou reprises. De telles recherches sont possibles, notamment en étudiant les effets de longue durée de greffes dans le parkinsonisme expérimental de primates, consécutif à la destruction des neurones dopaminergiques nigrostriés par une substance neurotoxique, la méthyl-phényltétrahydropyridine (MPTP). Les premières observations sont encourageantes (Redmont et Roth), mais des observations de longue durée sont indispensables.

2. Si des recherches de ce type, ainsi que des observations cliniques de longue durée de parkinsoniens chez qui des tissus embryonnaires humains ont déjà été transplantés, devaient montrer l'efficacité de ces greffes, la seconde question sur laquelle le Comité aurait à se prononcer -et que l'on peut évidemment étudier dès maintenant- est de savoir si l'utilisation courante de tissus nerveux provenant d'embryons humains soulève ou non des objections d'ordre éthique. En 1984, dans un avis donné par le Comité national d'éthique, il était précisé : " Les utilisations de tissus embryonnaires à des fins thérapeutiques (greffes) sont justifiées dès lors que ces utilisations présentent un caractère exceptionnel et sont contrôlées par un Comité d'éthique. Le caractère exceptionnel s'impose afin d'éviter que l'utilisation ne constitue une pression en faveur d'avortements massifs et ne devienne une technique de routine généralisée ".

En Suède, l'opinion semble prévaloir que des fragments de cerveau prélevés sur des foetus, dans des conditions légalement définies, peuvent être transplantés avec l'autorisation des femmes qui ont décidé d'interrompre leur grossesse ou qui ont spontanément avorté.

En Grande-Bretagne, le Ministère de la Santé vient d'autoriser les recherches sur les tissus foetaux provenant d'avortements provoqués et insiste sur le fait que l'on doit bien distinguer le consentement à l'avortement donné par la mère et le consentement à l'utilisation ultérieure des tissus prélevés sur le foetus.

Aux États-Unis, les participants à une réunion tenue en 1986 à la Case Western Reserve University, considérant que " la transplantation de tissu foetal tiendra sans doute ses promesses et rendra de grands services aux victimes de désordres neurologiques graves", ont conclu que la récupération (*retrieval*) de tissu foetal est comparable aux prélèvements d'organes sur des cadavres humains adultes, à des fins thérapeutiques. Toutefois, reconnaissant que les situations ne sont pas identiques, ils ont recommandé qu'il y ait une complète séparation entre les décisions concernant l'acquisition de tissus foetaux et celles concernant leur transplantation ; que l'anonymat entre donneur et receveur soit absolument respecté ; que soient exclues toutes relations familiales entre donneurs et receveurs ; qu'une information approfondie soit fournie sur le bien-fondé des projets d'utilisation et que les malades soient informés des risques encourus.

Aux États-Unis (où le gouvernement fédéral a interdit, provisoirement au moins, toute recherche financée par les National Institutes of Health sur des tissus de foetus humains) l'utilisation de foetus non viables, après avortement spontané, est envisagée pour des transplantations thérapeutiques ; cette source potentielle de tissus embryonnaires est peu importante et de plus elle est difficilement compatible avec la planification qu'exigent ces transplantations.

En effet, l'expérimentation animale a montré que les neurones embryonnaires ne poursuivent leur développement normal au sein du système nerveux de receveurs adultes que s'ils sont déjà différenciés sans être complètement développés, c'est-à-dire avant

qu'apparaisse leur arborisation dendritique et que soit amorcée la genèse de leur axone. Dans le cas des neurones dopaminergiques du mésencéphale ventral de l'embryon humain, l'époque où ces cellules passent par cette phase se situe aux alentours de la 9^e semaine de la vie embryonnaire.

Les prélèvements de tissus doivent donc être faits sur des foetus d'âge déterminé et l'on voit sans peine les conséquences possibles de cette contrainte : grossesses planifiées et avortements provoqués à des dates appropriées.

Avant même de prendre une position d'ordre éthique sur des prélèvements faits dans de telles conditions, il faut savoir que dans le mésencéphale ventral embryonnaire (ou se trouvent les cellules dopaminergiques) *moins de deux pour cent seulement* des cellules sont dopaminergiques et que l'efficacité de greffes d'un tissu embryonnaire aussi pauvre en cellules dopaminergiques est loin d'être démontrée.

Pour des raisons d'efficacité technique, il semblerait préférable d'essayer d'obtenir des cultures de cellules embryonnaires dopaminergiques. Si la greffe de ces cellules au stade approprié pour qu'elles puissent se développer dans le cerveau de l'hôte se montrait efficace dans le parkinsonisme expérimental du singe, on pourrait envisager la création de banques de cellules dopaminergiques humaines préparées à partir de prélèvements faits sur des foetus humains. Leur utilisation, me semble-t-il, ne poserait pas les mêmes difficultés d'ordre éthique que la greffe de tissus prélevés sur des embryons humains d'âge déterminé.

En conclusion, ne conviendrait-il pas que le Comité :

1. recommande aux neurochirurgiens français de ne pas entreprendre d'autogreffes médullo-surrénales ou de greffes de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez des malades atteints de la maladie de Parkinson en raison du danger de ces interventions, disproportionné avec le bénéfice douteux et aléatoire que l'on peut en attendre ?

(Il serait explicitement précisé que cette recommandation n'a peut-être qu'un caractère provisoire. Si des progrès sont faits sur la nature des éléments à greffer et la biologie des greffes et, surtout, s'il est démontré, sur des modèles de parkinsonisme proches de la maladie de Parkinson, que certaines greffes peuvent être efficaces, il est évident que cette recommandation serait annulée).

2. réaffirme sa position sur les aspects éthiques d'interventions fondées sur l'utilisation d'embryons humains ?

Il pourrait le faire dès maintenant ou seulement après que d'éventuels progrès techniques auront montré l'utilité pour les parkinsoniens de greffes de cellules dopaminergiques provenant d'embryons humains (tissu mésencéphalique de foetus d'environ neuf semaines, ou éventuellement culture de cellules embryonnaires).

Document préparé par Y. Laporte qui a bénéficié des informations que lui ont fournies Y. Agid, N. Bauman, P. Cesaro, J. Glowinski, A. Nieoullou, O. Rascol et C. Sotelo.