

Transplantations neuronales : le NIH d'un extrême à l'autre

Marc Peschanski

L'une des premières mesures prises par le Président nouvellement élu Clinton fut de lever l'interdiction qui pesait depuis quatre ans sur l'utilisation de fonds fédéraux pour la réalisation de transplantations de tissus provenant de fœtus issus d'IVG. Le NIH vient de concrétiser cette décision politique en annonçant le financement d'essais de transplantation intracérébrale de neurones fœtaux proposés par une équipe qui associe l'un des deux centres dans lesquels ces transplantations étaient pratiquées sur fonds privés (Curt Freed, Denver, Colorado, USA) et un service de neurologie de grande réputation (Stanley Fahn, New York, NY, USA). Plusieurs autres propositions provenant de groupes de renommée internationale ont, en revanche, été repoussées.

La décision du NIH ouvre la voie à une étude de grande ampleur puisque, financée à hauteur de 4,5 millions de dollars, elle doit porter sur quarante patients recrutés à New York, opérés à Denver et suivis en tomographie par émission de positons à Long Island. Vingt de ces patients seront transplantés et vingt serviront de contrôle en double-aveugle (pour les neurologues du moins). Comme les principaux groupes de « greffeurs » ont jusqu'à présent avancé au rythme de deux ou trois malades par an, un projet de quarante malades apparaît d'une ampleur très exceptionnelle.

L'annonce de ce financement provoque des remous dans la communauté scientifique. L'ensemble des greffeurs, aux États-Unis et ailleurs, le salue comme la fin d'une époque de suspicion et même de répression durant laquelle le poids de la « majorité morale » américaine a pesé lourdement sur l'avancée du domaine. Pourtant, le choix de la procédure soulève des problèmes importants. La lourdeur de l'investissement pose, implicitement, cet essai unique comme l'expérience décisive, celle dont le NIH veut qu'elle fasse autorité. Cette prétention est surprenante, alors que plus de cent vingt patients ont été greffés depuis cinq ans. Surtout, le choix unique et exclusif du NIH néglige totalement la variété des techniques aujourd'hui utilisées dans le monde pour ces transplantations. L'équipe de Denver a développé, de fait, une technique d'implantation très personnelle qui s'appuie sur l'introduction par voie stéréotaxique de multiples fragments non dissociés d'un seul fœtus chez le malade, sans immunosuppression. La plupart des autres équipes, dont la nôtre, implantent des suspensions cellulaires réalisées à partir de deux à quatre fœtus. D'autres encore utilisent une approche à ciel ouvert et des fragments issus de plusieurs fœtus. Les sites d'implantation et l'immunosuppression sont d'autres éléments variables d'une étude à une autre. L'expérimentation animale a démontré que les résultats n'étaient

pas identiques avec ces différentes méthodes. La crainte existe donc que l'essai financé par le NIH ne donne qu'une image très déformée du potentiel de la technique en ne testant finalement que le protocole particulier de l'équipe de Denver, mais que ses résultats acquièrent une valeur générale.

Cette crainte a été si forte que, d'une façon fort peu habituelle, l'ensemble des équipes de « greffeurs » européens, regroupées dans le réseau NECTAR (*Network of European CNS Transplantation and Restoration*) qui existe depuis trois ans, ont adressé une lettre transmise au journal *Science* par laquelle elles demandent au NIH d'élargir son financement à d'autres projets reposant sur d'autres équipes et sur d'autres techniques. Rejetant par avance les conclusions définitives que d'aucuns souhaiteraient pouvoir tirer du projet Denver/New York, les groupes européens affirment avec force la nécessité, au stade où en est l'expérience, de comparer les résultats à long terme obtenus grâce aux divers protocoles établis à partir de l'expérimentation animale et utilisés aujourd'hui de par le monde ■

M. Peschanski

Réseau NECTAR, co/ANPP, 25, rue de la Plaine, 75020 Paris, France.

Messieurs,

C'est avec un grand intérêt que nous avons appris la proposition récente de financement d'un programme de transplantation neuronale par le NIH. Cette mesure est un encouragement important pour un champ de recherche de plus en plus vivant.

Le financement prévu de 4,5 millions de dollars est le premier financement important accordé depuis la levée de l'interdiction fédérale concernant la recherche sur les tissus fœtaux. Il doit soutenir une étude en double aveugle portant sur quarante sujets parkinsoniens : vingt patients recevront un transplant neuronal et seront comparés à vingt patients traités de façon identique, à l'exception de la transplantation. Il s'agit d'une grosse étude coûteuse, et le protocole d'évaluation est présenté comme irréprochable. L'importance de l'investissement, le caractère fortement politique de l'action et la réputation de l'agence qui la finance sont tels que les résultats qui en sortiront ne pourront pas ne pas influencer de façon profonde sur l'avenir et le financement ultérieur de l'ensemble des recherches fondamentales et cliniques sur la transplantation neuronale. Notre inquiétude vient de ce qu'un seul protocole de transplantation neuronale, suivi dans un seul centre, sera évalué. Les techniques de transplantation n'en sont qu'à leur début et les méthodes opti-

males de préparation et d'implantation du transplant ne sont pas encore établies. Les résultats et leurs implications d'un essai unique, quel qu'il soit, doivent donc être considérés avec précaution. Les mêmes réserves s'appliquent, identiques, à tout travail similaire effectué dans n'importe quelle institution dans le monde.

Le réseau européen NECTAR de transplantation et réparation du système nerveux central (Network of European CNS Transplantation and Restoration), né en 1990, est constitué par les groupes de recherche fondamentale et clinique intéressés à la transplantation neuronale, et ses membres ont une expérience mixte, fondamentale et clinique. Les protocoles en cours sont divers et encore en voie de développement par de nombreux centres dans le monde. Nous sommes inquiets que l'important essai qui vient d'être financé soit considéré par le NIH et d'autres comme le test définitif de la valeur thérapeutique de la transplantation neuronale, alors qu'un seul protocole aura été évalué. Bien que nous attendions avec intérêt les résultats de ce programme du NIH, ceux-ci ont peu de chances de permettre la détermination du meilleur protocole d'application clinique de la transplantation neuronale comme traitement de la maladie de Parkinson.

La communauté scientifique est extrême-

ment consciente des multiples difficultés que comportent la détermination et le développement d'une transplantation neuronale efficace. Nous prions instamment le NIH de chercher à étudier d'autres protocoles de greffe, en même temps qu'il soutient l'étude en question.

Le bureau du NECTAR et les représentants des centres qui participent au réseau NECTAR.

Patrick Aebischer, Lausanne, Suisse ; Alberto Albanese, Rome, Italie ; Lucy Annett, Cambridge, Grande-Bretagne ; Anders Björklund, Lund, Suède ; Gerard J. Boer, Amsterdam, Pays-Bas ; Patrick Brundin, Lund, Suède ; Pierre Cesaro, Créteil, France ; Stephen B. Dunnett, Cambridge, Grande-Bretagne ; Philippe Hantraye, Orsay, France ; Olle Lindvall, Lund, Suède ; Juan J. Lopez Lozano, Madrid, Espagne ; Wolfgang Oertel, Munich, Allemagne ; Lars Olson, Stockholm, Suède ; Marc Pechanski, Créteil, France ; Niall H. Quinn, Londres, Grande-Bretagne ; Guy V. Sawle, Londres, Grande-Bretagne ; Vincenzo Silani, Milan, Italie ; Michael Staal, Groningen, Pays-Bas ; Harry Steinbusch, Amsterdam, Pays-Bas ; Hakan Widner, Lund, Suède ; Erik Wolters, Amsterdam, Pays-Bas ; Jens Zimmer, Odense, Danemark.