



2. DANS LE DISPOSITIF DE MESURE du tranchant de différentes lames d'acier, des poids fixés à des cordes sur les côtés et au centre provoquent une coupure de dix millimètres dans un échantillon de viande (représenté ici par la gomme verte).



3. CET AGRANDISSEMENT d'une dent de tyrannosaure montre des filaments de tendons piégés dans les diaphyses entre chaque denticule.

de tendons de la victime. Piégés pendant de longues périodes, ces débris de viande et de graisse hébergeaient des bactéries pathogènes : une morsure de tyrannosaure, si elle n'était pas immédiatement fatale, était probablement la source d'une infection mortelle.

D'autre part, les denticules voisins ne se rejoignent qu'à l'intérieur de la dent, à une profondeur égale à la hauteur externe du denticule. Le point de rencontre, nommé ampoule, en forme de fiole plutôt qu'en forme de V, empêche la dent de se briser lorsqu'elle est soumise à une forte pression : alors que les diaphyses étroites exercent une forte pression sur les filaments de tendon pour les garder piégés, l'ampoule arrondie répartit la pression sur toute sa surface et évite ainsi la concentration des forces en un point qui risquerait de provoquer une fracture.

Préserver par les ampoules, les dents des tyrannosaures fonctionnaient moins comme des couteaux que comme des crampons qui maintenaient la nourriture pendant que le *T. rex* l'arrachait. L'absence de surface d'occlusion et les rares contacts entre les dents

montrent que les *T. rex* ne mâchaient pas leur nourriture, mais avalaient plutôt les gros morceaux de chair d'un seul coup.

Rougies par le sang !

La comparaison avec des carnivores vivants pouvait-elle éclairer la biologie alimentaire de *T. rex*? L'herpétologue Walter Auffenberg, de l'Université de Floride, a étudié le plus gros lézard du monde, le varan de Komodo (voir *Le dragon de Komodo*, par Claudio Ciofi, *Pour la Science*, mai 1999), qui semble être un bon modèle du tyrannosaure. Le dragon de Komodo, dont les dents ressemblent remarquablement à celles du tyrannosaure, inflige des morsures qui infectent la victime quand elle s'échappe : un animal rescapé ne vit pas longtemps quand il est blessé. Infligeant des morsures de ce type, les tyrannosaures semblent avoir été des prédateurs. La victime des attaques initialement manquées était attrapée par

l'animal responsable de la blessure ou par un congénère.

Une flore buccale pathogène nécessite un environnement humide : les tyrannosaures avaient probablement des lèvres étroitement fermées, ainsi que des gencives épaisses et spongieuses qui couvraient leurs dents. Quand les tyrannosaures mangeaient, la pression entre les dents et les gencives provoquaient sans doute des saignements qui nourrissaient les bactéries dentaires pathogènes. Pendant les repas, la monstrueuse mâchoire des tyrannosaures était rougie par deux sangs différents !

William ABLER travaille au Département de géologie du musée Field, à Chicago.

William ABLER, *The Serrated Teeth of Tyrannosaurid Dinosaurs and Biting Structures in Other Animals*, in *Paleobiology*, vol. 18, n° 2, pp. 161-183, 1992.

William ABLER, *Tooth Serrations in Carnivorous Dinosaurs*, in *Encyclopedia of Dinosaurs*, sous la direction de Philip J. Currie et Kevin Padian, Academic Press, 1997.



La réparation de la moelle épinière

JOHN MCDONALD

*Les lésions de la moelle épinière semblaient naguère irréparables.
Des données nouvelles redonnent l'espoir à certaines personnes paralysées.*

Lors d'un entraînement aux rencontres sportives internationales de Goodwill, en 1998, le gymnaste chinois Sang Lan tombe sur la tête et reste paralysé. Pendant un match, le joueur de football américain Dennis Byrd heurte un autre joueur et ne peut se relever. Une chute, un accident de voiture, un choc provoquent des paralysies, parce qu'ils lèsent la moelle épinière. Quelle qu'en soit la cause, une lésion grave de la moelle épinière se manifeste souvent par une paralysie totale ou partielle des membres et par la perte de toute sensibilité de l'organisme au-dessous de la lésion.

Depuis une trentaine d'années, les médecins s'efforçaient de stabiliser la colonne vertébrale pour éviter le déplacement osseux et l'extension des lésions médullaires, prévenaient et traitaient les infections ; ils prescrivaient des séances de rééducation pour aider les malades à optimiser leurs capacités résiduelles. Naguère, toutes ces personnes mouraient de complications infectieuses dans les mois qui suivaient l'accident. Aujourd'hui, leur durée de vie est similaire à celle de la population générale. Quand la lésion de la moelle épinière était grave, on n'avait aucun espoir de guérison, car, contrairement aux tissus du système nerveux périphérique, ceux du système nerveux central (la moelle épinière et le cerveau) ne se réparent pas spontanément. Pourtant, quelques observations récentes font espérer qu'un jour, peut-être, la médecine disposera de moyens pour réparer la moelle épinière.

En 1990, un essai clinique international a révélé qu'un corticostéroïde, la méthylprednisolone, préserve une

partie des fonctions sensorielles et motrices quand on l'administre à hautes doses au cours des huit heures qui suivent l'accident. Pour la première fois, un traitement semblait minimiser les conséquences d'un traumatisme de la moelle épinière. Les améliorations étaient limitées, mais ce résultat stimula la recherche de nouveaux traitements. Depuis, de nombreux médecins et biologistes ont étudié pourquoi les lésions s'étendent dans les heures suivant l'accident et pourquoi le tissu endommagé ne se répare pas ; ces recherches vont ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Les progrès rapides de nos connaissances devraient aider les personnes atteintes de lésions de la moelle épinière à récupérer un usage au moins partiel de leurs membres. Simultanément, on continue à chercher des moyens pour compenser les paralysies plutôt que des moyens visant à réparer les lésions. Au cours des deux dernières années, par exemple, les autorités sanitaires de plusieurs pays ont homologué des dispositifs activant électriquement les muscles par des fils implantés. L'un d'eux déclenche des mouvements de la main (qui permet, par exemple, de saisir une tasse ou un crayon) chez des personnes qui ont conservé la mobilité des épaules ; l'autre restaure un contrôle des sphincters de la vessie et du rectum.

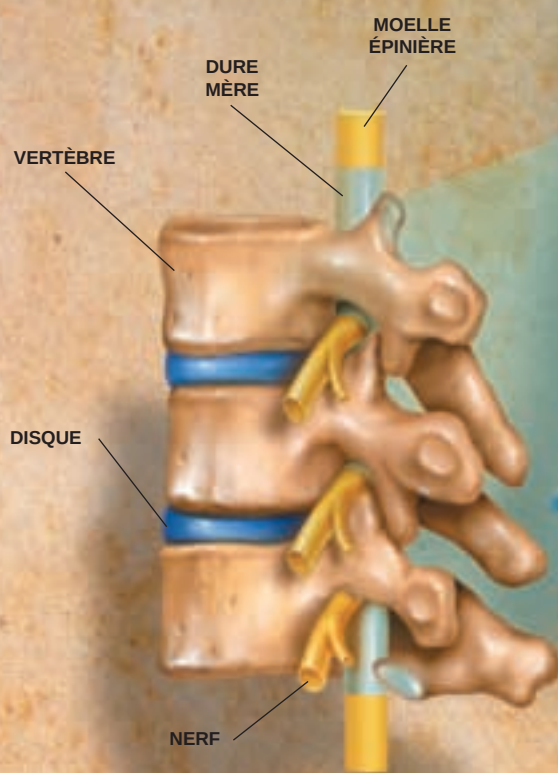
Les chirurgiens ont également mis au point des techniques pour restituer la capacité de préhension : ils identifient les tendons qui relient les muscles paralysés de l'avant-bras aux os de la main, les déconnectent et les relient aux muscles du bras commandés par des zones de la moelle

épinière situées au-dessus de la lésion (c'est-à-dire toujours sous contrôle volontaire). De surcroît, des études réalisées sur l'animal ont indiqué qu'une rééducation précoce, qui met les membres en action dès que la lésion osseuse est stabilisée, améliore les fonctions motrice et sensorielle des membres.

Le fonctionnement de la moelle épinière

La moelle épinière mesure moins de deux centimètres et demi de diamètre, mais c'est la voie de communication du cerveau avec le reste de l'organisme. Elle contient les neurones, des cellules constituées d'un corps cellulaire renflé, de ramifications, les dendrites, qui détectent les signaux, et d'un prolongement du corps cellulaire, l'axone, qui transmet les signaux aux cellules voisines. Les axones, ramifiés à leur extrémité, établissent des connexions, ou synapses, avec plusieurs neurones. Certains se prolongent sur toute la longueur de la moelle épinière.

La moelle, molle et gélatineuse, contient deux systèmes de neurones et d'axones. Les uns, constituant les voies motrices descendantes, commandent les muscles lisses des organes internes et les muscles striés ; ils modulent également les actions du système nerveux autonome, qui contrôle la pression artérielle, la température corporelle et les réactions vasculaires de l'organisme au stress. Les voies descendantes partent de neurones dont les corps cellulaires sont dans le cerveau ; elles transmettent leurs signaux électriques vers différents «étages» de la moelle épinière. Les neurones de ces différents



1. LA MOELLE ÉPINIÈRE (au centre sur la silhouette et enserrée dans les vertèbres sur l'agrandissement) est la principale voie de transmission des signaux entre le cerveau et le reste de l'organisme. Elle reçoit les informations sensorielles de la périphérie de l'organisme et transmet les commandes motrices par l'intermédiaire de nerfs. Une lésion de la moelle épinière supprime parfois l'activité des tissus situés au-dessous de la lésion ; ces tissus perdent toute sensibilité. Ainsi, une atteinte de la région cervicale haute entraîne une paralysie des muscles des membres et des muscles respiratoires, ce qui nécessite une assistance respiratoire.

étages transmettent ensuite l'influx nerveux vers la périphérie (les muscles des membres).

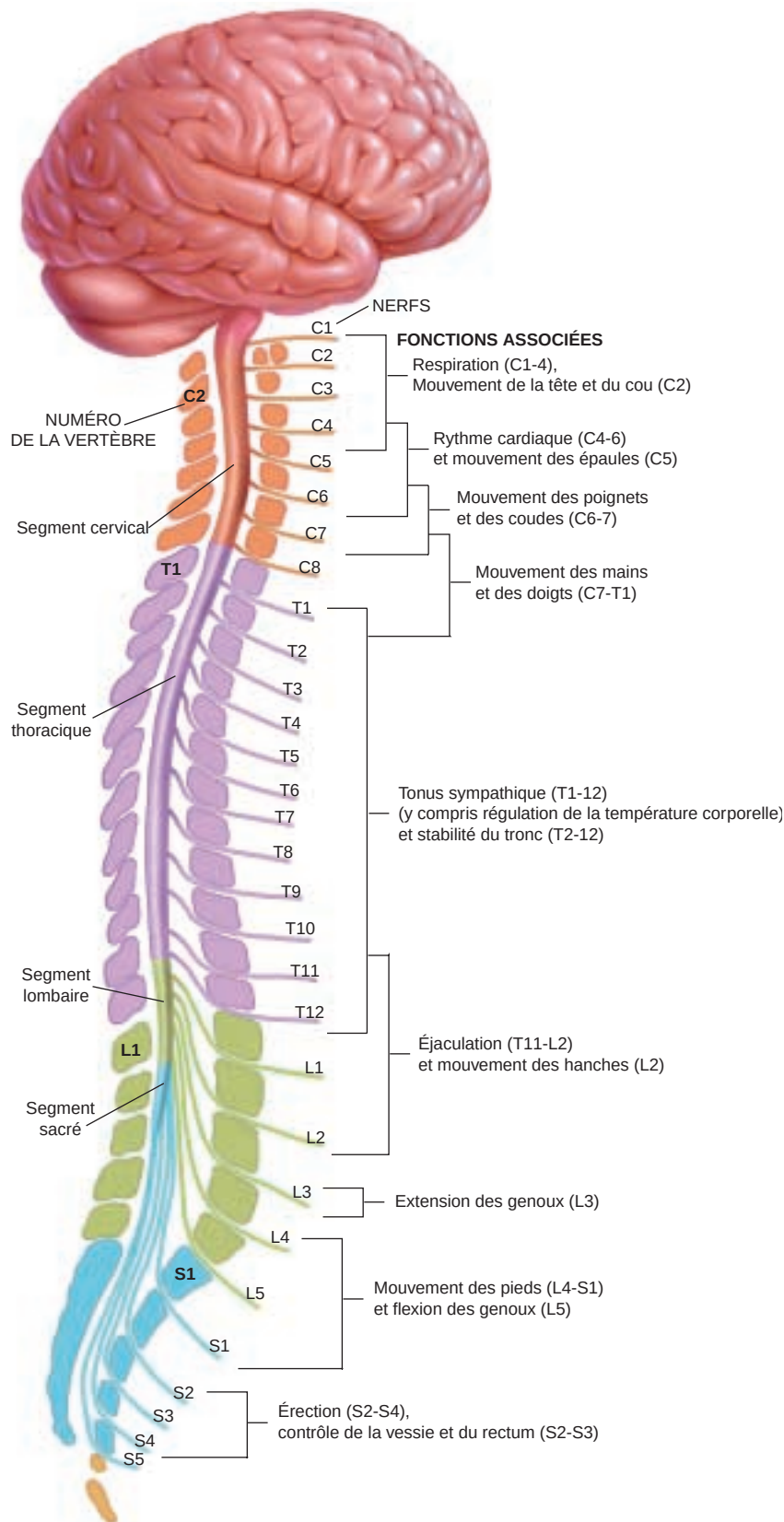
D'autres axones conduisent les influx de bas en haut : ils transmettent des signaux en provenance des

membres et des organes vers des segments bien définis de la moelle épinière, puis vers le cerveau. Ces signaux sont émis par des cellules «transductrices» spécialisées, telles que les capteurs de la peau qui détectent les

changements de l'environnement (la température, l'humidité, par exemple) ou par les cellules qui surveillent l'état des organes.

La moelle épinière contient aussi des circuits de neurones responsables d'activités réflexes ou automatiques et de certains aspects de la marche ; ils sont activables par des signaux qui ne sont pas émis par le cerveau (même s'ils peuvent être modulés par des signaux d'origine cérébrale).

Les corps des neurones de la moelle sont localisés tout le long de la moelle épinière, dans la partie centrale – la substance grise –, en forme de papillon. Les axones, ascendants et descendants, sont situés dans la partie périphérique, la substance blanche, nommée ainsi parce que les axones sont gainés de myéline, une substance blanche et isolante. Les deux zones contiennent également des cellules gliales, qui participent au bon fonctionnement des neurones. Parmi ces cellules, on trouve des astrocytes, en forme d'étoile, des cellules microgliales (de petites cellules qui constituent le système immunitaire du cerveau) et des oligodendrocytes, les cellules qui produisent la myéline. Chaque oligodendrocyte fabrique la myéline de 40 axones simultanément.



Les lésions de la moelle épinière

La nature des lésions médullaires varie selon les personnes, mais on peut répertorier des points communs. Lors d'un accident, les vertèbres qui, normalement, entourent et protègent la moelle épinière peuvent l'écraser, ce qui détruit ou endommage les axones. Parfois, seule la substance grise de la région lésée est endommagée. Si la lésion restait localisée, les déficits musculaires et sensoriels resteraient alors confinés aux tissus qui reçoivent des signaux des neurones du segment médullaire lésé ou qui en émettent, mais les sensations ou les mouvements des

2. QUATRE SEGMENTS de la moelle épinière et les nerfs associés innervent des territoires spécifiques de l'organisme. Les nerfs cervicaux sont reliés au cou, aux bras et à l'appareil respiratoire ; les nerfs thoraciques commandent la posture et de nombreux organes ; les nerfs lombaires contrôlent les jambes ; les nerfs sacrés agissent sur la vessie et sur les intestins ; ils interviennent aussi dans la fonction sexuelle.

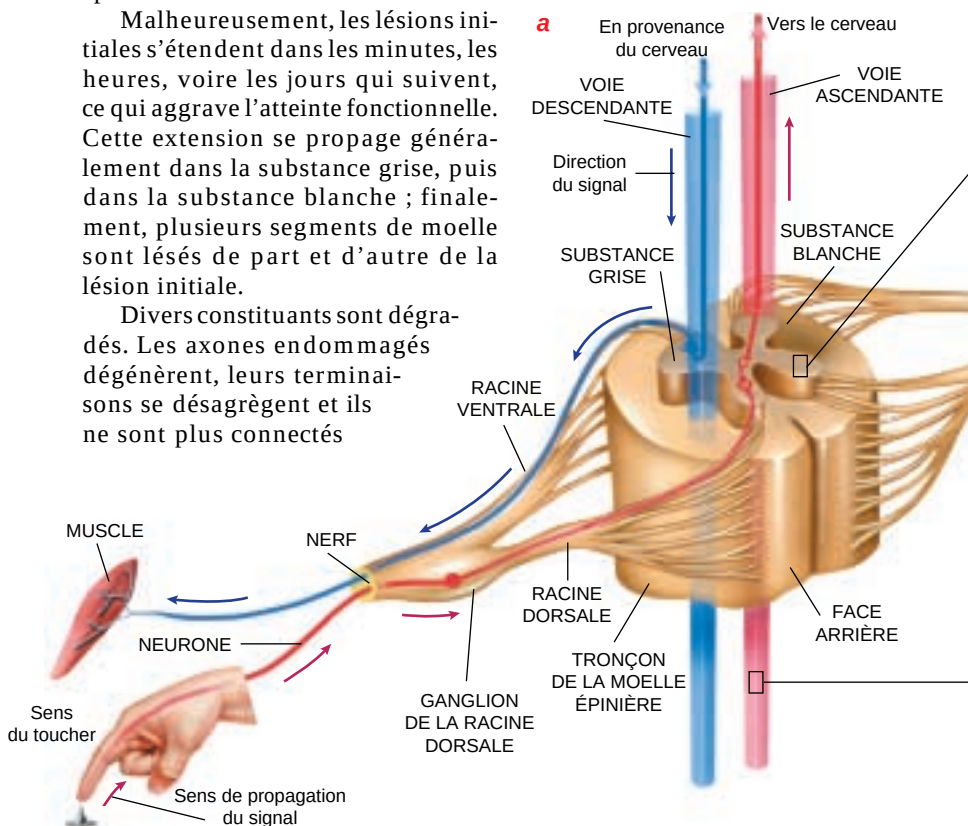
membres et des organes situés au-dessous de ce segment ne seraient pas trop perturbés.

Par exemple, quand seule la substance grise est atteinte lors d'une fracture de la huitième vertèbre cervicale (C8), seul le segment médullaire d'où partent les nerfs nommés C8 est touché : les mains sont paralysées, mais les muscles des membres inférieurs et les sphincters fonctionnent normalement. Toute liaison entre les nerfs C8 et les tissus qui y étaient connectés est interrompue, mais les signaux ascendants et descendants véhiculés par les axones localisés dans la substance blanche périphérique continuent à être transmis.

En revanche, quand la substance blanche de ce segment médullaire est également détruite, la lésion interrompt les signaux, empêchant les messages issus du cerveau d'atteindre les régions situées au-dessous d'elle et bloquant les signaux sensoriels qui proviennent de ces régions. Une paralysie des mains et des membres inférieurs s'accompagne d'une perte de contrôle des sphincters.

Malheureusement, les lésions initiales s'étendent dans les minutes, les heures, voire les jours qui suivent, ce qui aggrave l'atteinte fonctionnelle. Cette extension se propage généralement dans la substance grise, puis dans la substance blanche ; finalement, plusieurs segments de moelle sont lésés de part et d'autre de la lésion initiale.

Divers constituants sont dégradés. Les axones endommagés dégénèrent, leurs terminaisons se désagrègent et ils ne sont plus connectés

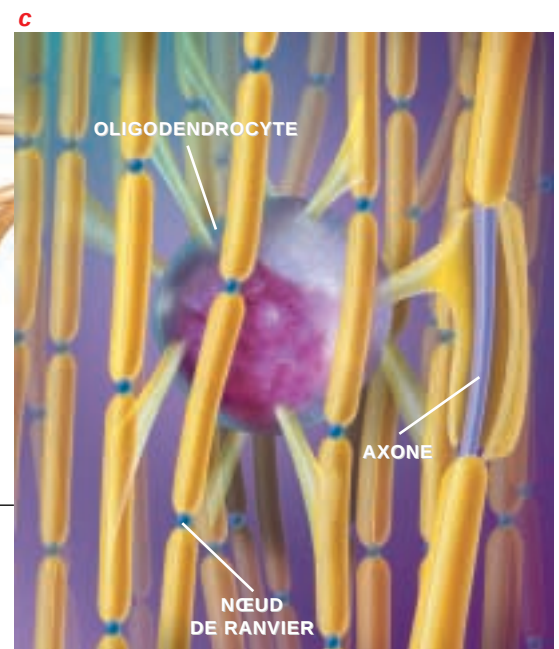
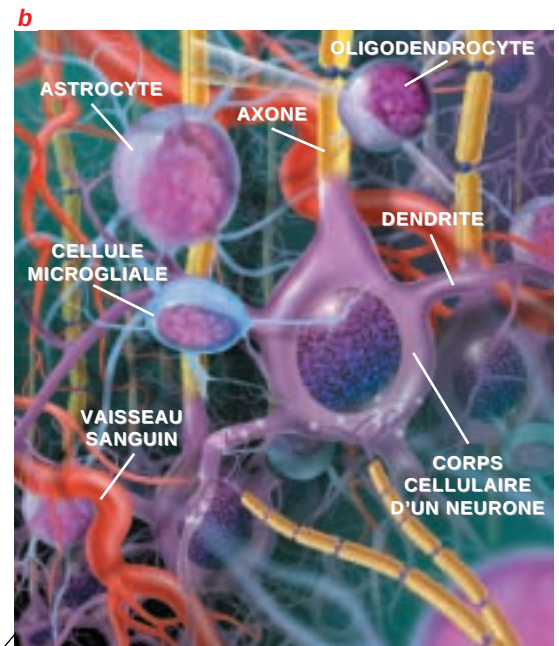


3. LA MOELLE ÉPINIÈRE (a) est constituée, en son centre, de substance grise (qui ressemble à un papillon) et d'un anneau de substance blanche. La substance grise (b) contient surtout les corps cellulaires des neurones, mais aussi des astrocytes, des cellules microgliales et des vaisseaux sanguins. La substance blanche (c) renferme aussi des astrocytes et des vaisseaux sanguins, mais surtout des axones, c'est-à-dire les prolongements des neurones

à leurs cibles. Souvent, de nombreux axones restent intacts, mais perdent leur gaine de myéline et ne conduisent plus l'influx nerveux. L'espace qu'occupaient les neurones, les axones et les autres cellules détruites se remplit de liquide, formant un kyste. Les cellules gliales prolifèrent et se regroupent en amas nommés cicatrices gliales. Le kyste et les cicatrices forment une barrière que ne peuvent plus franchir les axones sectionnés qui tenteraient de repousser et de se reconnecter aux cellules qu'ils innervaient avant la lésion. Quelques axones restent parfois intacts, myélinisés et capables de transmettre des signaux ascendants et descendants, mais leur nombre est souvent trop faible pour que les messages soient utilisables par le cerveau ou par les muscles.

Si toutes ces anomalies devaient être intégralement réparées pour que les patients puissent se servir à nouveau de leurs muscles, les espoirs de traitement seraient nuls. Heureusement, il semble que, si l'on parvenait à préserver ne serait-ce que 10 pour

cent des axones fonctionnels, certaines personnes pourraient recommencer à marcher. En outre, si on limitait l'extension de la lésion, l'empêchant de gagner les segments voisins (à un centimètre de distance seulement), on préserverait certaines fonctions essentielles à la qualité de la vie. Ainsi, les personnes ayant une lésion de la moelle au niveau de la vertèbre C7 peuvent bouger les épaules et faire fonctionner les articulations des



qui transmettent les signaux suivant des voies ascendantes et descendantes le long de la moelle ; elle contient aussi des oligodendrocytes, les cellules qui fabriquent la myéline (la substance blanche isolante qui forme une gaine autour des axones). Les faisceaux d'axones ascendants (a, en rouge) véhiculent les messages sensoriels perçus par l'organisme ; les faisceaux descendants (a, en bleu) transmettent les commandes motrices aux muscles.

coudes et des poignets ; grâce à une rééducation et, parfois, à une réimplantation de tendon, elles peuvent se servir de leurs bras et de leurs mains. Au contraire, si la lésion gagne la vertèbre C6, juste au-dessus, les bras sont paralysés, même si les personnes atteintes peuvent encore bouger les épaules et fléchir les coudes.

Limiter la lésion à tout prix

En raison de la gravité des lésions secondaires, les médecins ont cherché à comprendre comment se propagent les lésions et comment les bloquer. Ils ont découvert que la dégradation qui suit la lésion initiale résulte de plusieurs mécanismes.

Dans les minutes qui suivent le traumatisme, les petits vaisseaux sanguins lésés saignent, et un œdème se forme dans la moelle épinière ; les cellules environnantes ne sont plus

alimentées correctement ni en nutriments ni en oxygène, et elles meurent.

Simultanément, les neurones, les axones et les vaisseaux sanguins endommagés libèrent des substances toxiques qui s'attaquent aux cellules voisines saines. L'une d'elles, notamment, est « excitotoxique » : c'est le glutamate. Dans la moelle épinière saine, les terminaisons de nombreux axones libèrent de petites quantités de glutamate qui, en se fixant sur ses récepteurs neuronaux, assure la transmission des influx nerveux. Quand les neurones, les axones ou les astrocytes médullaires sont lésés, ils libèrent de grandes quantités de glutamate : les neurones voisins sont hyperexcités et laissent pénétrer en leur sein des bouffées d'ions qui déclenchent des réactions de destruction et la production de radicaux libres. Ces molécules très réactives détruisent les membranes

et d'autres constituants des neurones, finissant par les tuer.

Il y a un an encore, on pensait que ces phénomènes excitotoxiques (que l'on observe également après un accident vasculaire cérébral) détruisaient seulement les neurones, mais ils semblent tuer aussi les oligodendrocytes, les cellules qui synthétisent la myéline. Cela expliquerait pourquoi même des axones qui n'ont pas été lésés directement lors d'un traumatisme de la moelle épinière se démyélinisent et perdent leur capacité de transmettre l'influx nerveux.

Une inflammation qui dure plusieurs jours, avec un afflux de cellules immunitaires, renforce ces effets dévastateurs. Normalement, les cellules immunitaires ne pénètrent pas dans le système nerveux central, mais, lorsque les vaisseaux sanguins sont endommagés, elles envahissent le cerveau ou la moelle épinière. Sous l'effet d'une

Les cibles thérapeutiques

Une lésion, d'abord limitée, de la moelle épinière s'étend. De nombreux axones finissent par être soit sectionnés, soit partiellement dénudés de leur gaine de myéline, devenant alors incapables de propager les signaux à travers les régions lésées.

Normalement, les axones ne repoussent pas, et la gaine de myéline ne se reforme pas. Même si l'on parvenait à déclencher une telle régénération, les axones en croissance ne parviendraient pas à franchir la cavité pleine de liquide, ou kyste, qui se forme à l'endroit où les neurones sont détruits et où les axones sont sectionnés. Ce kyste est souvent entouré de « cicatrices gliales », des amas de cellules gliales activées, que les axones pourraient

traverser, mais qui libèrent des substances inhibant la régénération axonale. Chez de nombreuses personnes ayant subi un traumatisme de la moelle épinière, seuls quelques axones restent fonctionnels, à la périphérie de la moelle épinière.

Les traitements qui seront efficaces associeront certainement plusieurs molécules. La plupart des traitements seraient administrés directement sur le site des lésions. On parviendra plus facilement à limiter les destructions qu'à les réparer. Une fois la lésion établie, il sera plus facile de lutter contre la démyélinisation que de déclencher la régénération des axones et la reconstruction de synapses fonctionnelles.

COMPENSER LA DÉMYÉLINISATION

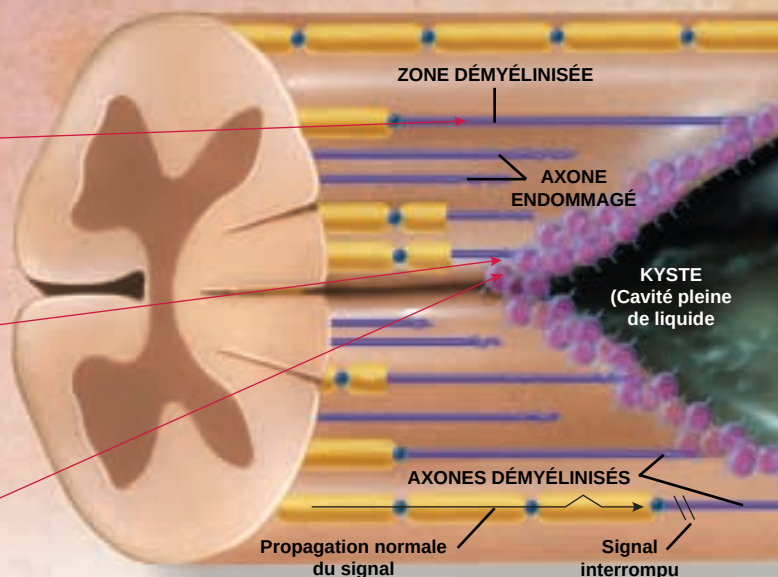
- Administrer des substances empêchant les influx nerveux de se dissiper dans les zones démyélinisées
- Fournir des substances qui activent la remyélinisation des axones par les oligodendrocytes survivants
- Remplacer les oligodendrocytes détruits

STIMULER LA RÉGÉNÉRATION DES AXONES

- Administrer des substances qui bloquent les inhibiteurs naturels de la régénération
- Administrer des composés qui stimulent la régénération axonale

DIRIGER LES AXONES VERS LES CIBLES APPROPRIÉES

- Apporter les molécules de guidage au bon endroit
- Administrer des composés qui stimulent les cellules survivantes pour qu'elles produisent ou présentent des molécules de guidage



lésion, ces cellules immunitaires et les cellules microgliales libèrent aussi des radicaux libres et diverses substances toxiques.

La méthylprednisolone semble limiter les lésions de la moelle épinière en réduisant l'œdème, l'inflammation, la libération de glutamate et l'accumulation de radicaux libres.

Des études réalisées sur des animaux à la moelle épinière lésée montrent que des substances qui diminuent la sensibilité des cellules au glutamate réduisent les destructions. Les agents qui bloquent sélectivement les récepteurs AMPA du glutamate, nombreux sur les oligodendrocytes et sur les neurones, semblent limiter efficacement l'extension de la lésion initiale : certains antagonistes des récepteurs AMPA ont déjà fait l'objet d'essais préliminaires chez des personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral, et de tels essais pourraient commencer dans

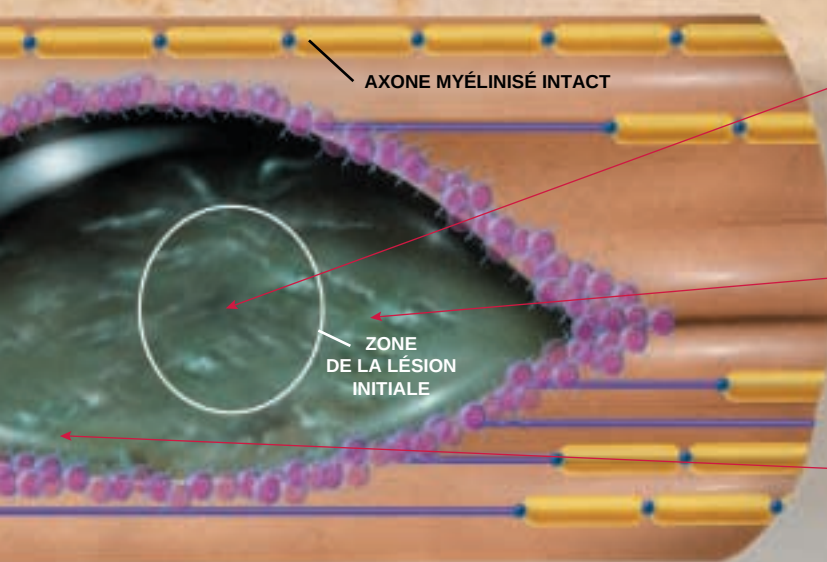
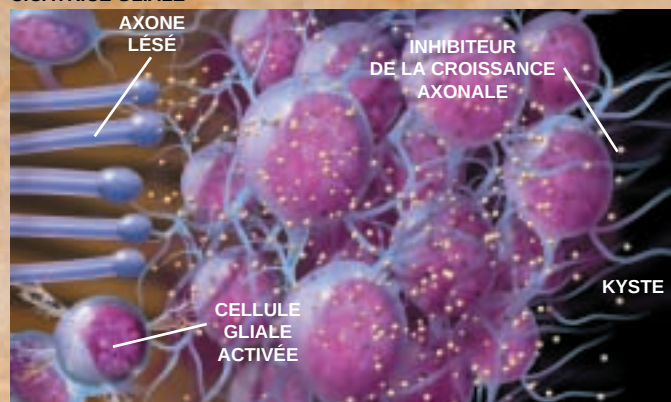
quelques années avec des composés apparentés, administrés à des personnes ayant subi une lésion de la moelle épinière.

On croyait que les cellules de la moelle qui étaient détruites par un traumatisme l'étaient toutes par nécrose, un mécanisme où les cellules sont des victimes «passives». Cependant, on a récemment observé que d'autres cellules de la moelle meurent «volontairement», par un mécanisme nommé apoptose. Quelques jours, voire quelques semaines, après le traumatisme initial, une vague de suicides balaie les oligodendrocytes de part et d'autre de la lésion initiale. Cette découverte a, elle aussi, ouvert de nouvelles voies thérapeutiques : des rats ayant reçu des substances qui inhibent l'apoptose ont conservé une meilleure capacité ambulatoire, après un traumatisme de la moelle épinière, que des rats non traités.

De surcroît, au cours des dernières années, les biologistes ont identifié diverses substances, les facteurs neurotrophiques, qui favorisent la survie des neurones et des cellules gliales. Une substance apparentée, le ganglioside GM-1, est en cours d'évaluation clinique : elle semble limiter les lésions médullaires chez l'homme. Pour limiter au mieux les lésions secondaires dans une moelle épinière lésée, on devra vraisemblablement administrer plusieurs médicaments, à des moments précis, pour bloquer les mécanismes délétères, spécifiques des différents types cellulaires.

Pour être efficace, un traitement devrait non seulement réduire l'extension des lésions, mais aussi favoriser leur réparation. Il devrait stimuler la régénération des axones endommagés, c'est-à-dire leur «repousse» et leur reconnexion aux neurones cibles appropriés.

CICATRICE GLIALE



EMPÊCHER L'EXTENSION DE LA LÉSION INITIALE

- Administrer des agents qui préservent les cellules survivantes contre l'excitotoxicité
- Administrer des composés qui empêchent le suicide cellulaire ou renforcent les défenses des cellules stressées

ÉTABLIR DES PONTS

- Implanter (dans le kyste) un tissu qui sert de soutien aux axones et facilite leur croissance

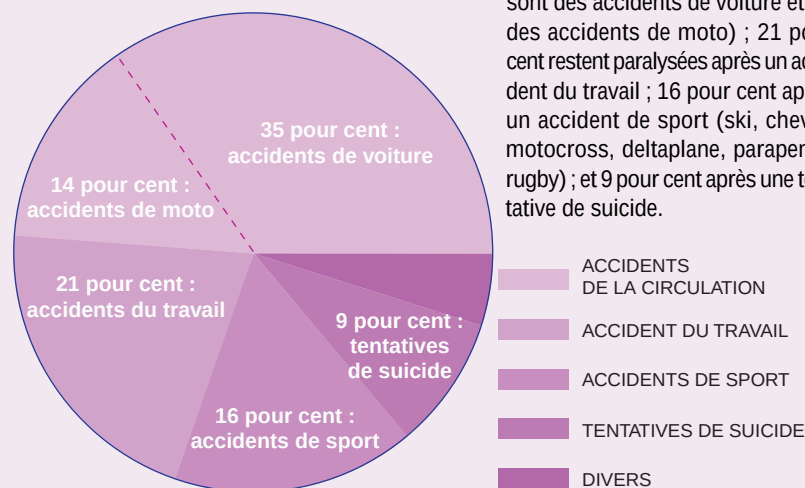
REMPLENER LES CELLULES MORTES

- Implanter des cellules capables de produire tous les types de cellules détruites
- Administrer des substances qui stimulent les cellules indifférenciées, présentes dans la moelle épinière, de façon à ce qu'elles remplacent les cellules détruites

Les statistiques en France

En France, d'après l'Institut pour la recherche sur la moelle épinière, on dénombre 40 000 paraplégiques (les jambes sont paralysées) et tétraplégiques (les jambes et les bras sont paralysés). Chaque année, près de 1 000 personnes sont touchées, et 60 pour cent d'entre elles ont moins de 30 ans. Parmi les personnes subissant une lésion de la moelle épinière, 49 pour cent sont atteintes lors d'un accident de la circulation (71 pour cent

sont des accidents de voiture et 29 des accidents de moto) ; 21 pour cent restent paralysées après un accident du travail ; 16 pour cent après un accident de sport (ski, cheval, motocross, deltaplane, parapente, rugby) ; et 9 pour cent après une tentative de suicide.



Bien que les axones des neurones du système nerveux central des mammifères adultes ne «repoussent» généralement pas, ils semblent en avoir la capacité quand l'environnement est favorable : les autres neurones de l'organisme et ceux de la moelle épinière et du cerveau immatures ont des axones qui régénèrent ; de surcroît, des expériences sur l'animal ont montré qu'un environnement adéquat déclenche un allongement relativement rapide des axones de la moelle épinière.

Comment déclencher la régénération

Les molécules inhibant la régénération axonale, dont certaines sont présentes dans la myéline même, abondent dans la moelle épinière. Un anticorps nommé IN-1 empêche les inhibiteurs d'agir : injectée dans la moelle épinière lésée de rats, cette molécule favorise la repousse de certains axones sectionnés ; lorsque les voies nerveuses commandant l'activité des pattes antérieures sont endommagées, les animaux traités retrouvent une certaine mobilité des pattes (les animaux non traités restent paralysés). On ne peut tester sur l'homme l'anticorps utilisé chez les rongeurs, car il serait détruit par le système immunitaire, mais plusieurs équipes cherchent une version humanisée de cet anticorps.

On a identifié beaucoup de molécules qui inhibent la croissance neuronale ; certaines sont produites par les astrocytes, d'autres par la matrice extracellulaire. Étant donné cette variété, une seule molécule ne bloquera pas tous les inhibiteurs, et l'on devra certainement en combiner plusieurs.

S'il est utile de museler les substances qui freinent la régénération axonale, on peut aussi chercher à stimuler l'allongement des axones. La recherche des facteurs ayant cette action a progressé grâce à l'étude du développement du système nerveux. Il y a plusieurs dizaines d'années, les biologistes ont isolé le facteur de croissance du nerf (NGF) qui assure la survie et le développement du système nerveux périphérique. Puis on a découvert que ce facteur n'est qu'un membre d'une famille de protéines qui prolongent la survie des neurones et favorisent la croissance des axones. D'autres familles de facteurs neurotrophiques ayant des propriétés similaires ont ensuite été identifiées. Ainsi, la neurotrophine-3 stimule sélectivement la croissance des axones qui descendent le long de la moelle épinière, à partir du cerveau.

Les neurones adultes restent capables de réagir aux signaux de régénération des axones déclenchés par ces facteurs. Toutefois, la production naturelle de ces substances ne suffit manifestement pas pour assurer la

réparation de la moelle épinière. Pis encore, la synthèse de certains composants diminue durant les semaines qui suivent un traumatisme médullaire. Diverses études sur l'animal ont montré que l'on améliore la régénération des axones quand on augmente artificiellement la concentration de ces composants après une lésion. Certains facteurs neurotrophiques favorisant la régénération, tel le facteur de croissance des fibroblastes, ont été testés chez des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral. Aucun n'a encore été administré à des personnes ayant subi une lésion de la moelle épinière, mais beaucoup sont à l'étude chez l'animal.

Avant les tests cliniques, on devra s'assurer que ces molécules n'augmentent pas les douleurs, fréquentes après une lésion médullaire. Ces douleurs ont plusieurs origines ; la repousse des axones en des endroits inadéquats et des connexions inappropriées en sont des causes. Le cerveau interprète parfois les influx circulant dans ces axones comme des signaux de douleur. Les facteurs neurotrophiques risquent d'exacerber ces sensations et de sensibiliser les circuits médullaires de la douleur et les cellules de la peau qui détectent la douleur.

Si l'on parvient à faire repousser les axones, encore faudra-t-il qu'ils se connectent aux cellules auxquelles ils étaient reliés avant le traumatisme. Là encore, les études du développement embryonnaire ont apporté des informations précieuses.

Au cours de leur développement, les axones sont guidés vers leurs cibles par des molécules qui agissent à leur extrémité. Au cours des cinq dernières années, on a découvert un nombre surprenant de substances qui participent à ce guidage. Certaines, notamment les nétrines, sont libérées par les neurones et par les cellules gliales. Elles favorisent la croissance des axones dans certaines directions et bloquent l'avancée dans d'autres. D'autres molécules de guidage sont des constituants de la matrice extracellulaire ; des molécules adhésives présentes à l'extrémité des axones se lient à certaines d'entre elles, qui servent ainsi de points d'ancrage pour les axones. Au cours du développement, les molécules qui indiquent aux axones la direction à suivre sont présentées selon un ordre bien défini.

Établir les bonnes connexions

Aujourd'hui, on ignore comment fournir, à l'endroit approprié, tous les signaux chimiques requis pour le guidage. Toutefois, on pourrait probablement favoriser la régénération en n'administrant que quelques molécules, par exemple une sélection de nétrines et de constituants de la matrice extracellulaire. Les substances déjà présentes dans la moelle épinière finiraient d'assurer un guidage correct.

On envisage aussi de combler la brèche créée par la lésion médullaire. On dirigerait les axones endommagés vers leur destination au moyen d'un conduit où ils progresseraient ou d'un support qui les aiderait à traverser le kyste normalement infranchissable. Cette trame de soutien procurerait aussi les substances favorisant la croissance.

Ainsi, des biologistes ont implanté des tubes enrobés de cellules de Schwann dans une brèche pratiquée dans la moelle épinière de rongeurs. Ils ont choisi des cellules de Schwann (les cellules gliales du système nerveux périphérique), car elles favorisent la régénération des axones. Les greffes ont déclenché une croissance axonale à l'intérieur des tubes, mais elle est restée minime.

Récemment, on a utilisé des cellules gliales du système olfactif, que l'on ne trouve que dans les voies reliant le nez aux bulbes olfactifs. Quand on implante ces cellules dans la moelle épinière d'un rat dont les voies descendantes ont été sectionnées, les implants stimulent une régénération partielle des axones situés au-dessus de la greffe : on a constaté une amélioration notable des capacités motrices de l'animal. La transplantation de cellules gliales des voies olfactives en même temps que des cellules de Schwann stimule encore davantage la croissance.

Théoriquement, on pourrait obtenir des cellules gliales olfactives en pratiquant une biopsie. Toutefois, quand on aura identifié les propriétés qui permettent à ces cellules (et à d'autres) de guider la croissance des axones, on pourra aussi modifier génétiquement d'autres types de cellules pour leur conférer les propriétés requises.

Des équipes ont déjà modifié des fibroblastes (des cellules abondantes dans le tissu conjonctif et dans la peau)

par génie génétique, afin de les utiliser comme cellules de pontage : on les a modifiés pour leur faire produire la molécule neurotrophique NT-3, puis on les a transplantés dans la moelle épinière sectionnée de rongeurs. Les fibroblastes modifiés ont favorisé la régénération partielle des axones. Dans ces expériences, les fibroblastes génétiquement modifiés ont intensifié la myélinisation des axones régénérés et amélioré l'activité motrice des pattes postérieures.

Compenser la perte de cellules

On envisage aussi de transplanter des cellules du système nerveux central. Elles remplaceraient les cellules mortes, établiraient des liens entre les cellules situées de part et d'autre de la lésion et libéreraient des protéines

favorisant la régénération des axones. La transplantation de tissu provenant du système nerveux central d'un fœtus a donné des résultats encourageants chez des animaux adultes traités immédiatement après un traumatisme : ces neurones de fœtus de rat sont implantés au-dessous de la lésion. Ils se développent, et leurs axones s'étendent sur plusieurs segments de la moelle épinière (dans le sens ascendant ou descendant) ; ils stimulent aussi les neurones déjà présents et leur font projeter des axones en cours de régénération vers les tissus transplantés. Contrairement aux animaux non traités, les animaux greffés retrouvent une activité locomotrice coordonnée, mais involontaire. Ces expériences ont eu l'intérêt supplémentaire de montrer que les axones trouvent parfois leurs cibles même en l'absence de molécules de guidage exogènes.



4. UN KYSTE est visible sur ces images de moelles épinières endommagées. À la suite d'un traumatisme cervical (à gauche), une zone sombre, correspondant à une cavité, est apparue au centre de la moelle épinière (cartouche). Le kyste visible chez un rat lésé (à droite) est indiqué par des pointillés ; on observe également les axones endommagés interrompus juste au-dessus du kyste (filaments noirs).

Certaines personnes ayant une atteinte médullaire ancienne ont reçu des greffes de tissu fœtal, mais il est trop tôt pour analyser les résultats. De surcroît, l'utilisation de tissu fœtal humain sera sûrement limitée par des dilemmes éthiques et par manque de tissus. On pourrait remplacer le tissu fœtal par des cellules souches, des cellules immatures capables de se diviser et d'engendrer aussi bien des répliques d'elles-mêmes que la quasi-totalité des types de cellules de l'organisme.

Divers types de cellules souches ont été identifiés, notamment celles qui produisent tous les types de cellules du système sanguin, de la peau, de la moelle épinière et du cerveau. Les cellules souches du système nerveux central de l'adulte, bien qu'elles semblent quiescentes, peuvent produire des neurones et des cellules gliales. Enfin, en 1998, plusieurs équipes ont isolé des cellules souches humaines plus polyvalentes : comme les cellules souches obtenues précédemment chez d'autres vertébrés, les cellules souches embryonnaires humaines peuvent être cultivées et, en théorie, produire la quasi-totalité des types cellulaires de l'organisme, notamment des cellules de la moelle épinière.

L'intérêt des cellules souches

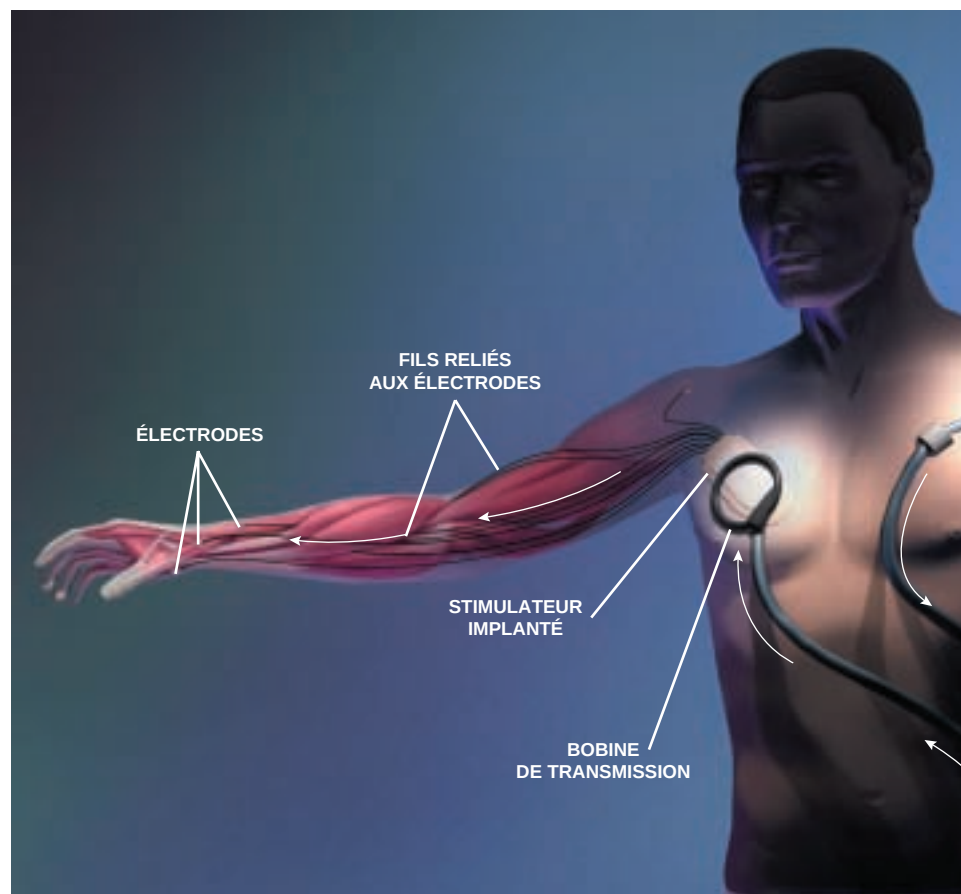
Comment des cellules souches pourraient-elles favoriser la réparation de la moelle épinière ? Quand les biologistes sauront prélever ces cellules chez un malade et en commander la différenciation cellulaire, on pourra prélever des cellules souches neurales du cerveau ou de la moelle épinière, les laisser se multiplier, en culture, sous forme de cellules indifférenciées, puis les réimplanter dans la moelle épinière du donneur sans craindre que le système immunitaire ne les rejette. On pourrait aussi prendre des cellules souches embryonnaires congelées, déclencher leur différenciation en précurseurs (ou progéniteurs) des cellules de la moelle épinière, et les greffer au malade. On devrait bientôt étudier l'intérêt des cellules souches prélevées dans le cerveau et greffées sur des personnes ayant subi une lésion de la moelle épinière.

On espère que des cellules souches greffées dans la moelle épinière se multiplieraient et se différencieraient en

neurones et en cellules gliales ; elles remplaceraient une partie des cellules détruites et rétabliraient des connexions synaptiques entre les neurones. Chez l'animal, des cellules souches greffées dans le système nerveux normal ou endommagé engendrent des cellules gliales et des neurones fonctionnels, dans la région de la transplantation. Ces résultats et ceux qui ont été obtenus avec les tissus fœtaux indiquent que des signaux indispensables à la différenciation et à l'établissement des connexions neuronales existent dans le système nerveux lésé. Pour améliorer l'efficacité de la méthode, on pourrait utiliser des cellules génétiquement modifiées : pour que des cellules puissent être modifiées, elles doivent être capables de se diviser, ce qui, contrairement aux neurones, est le cas des cellules souches.

La régénération de la moelle épinière par les cellules souches est encore de la science-fiction. Toutefois, cette méthode, si elle voit le jour, pourrait être supplantée par la thérapie génique. On introduirait, dans des cellules de la moelle épinière encore intactes, des gènes qui stimuleraient la synthèse de

protéines favorisant la prolifération des cellules souches, leur différenciation et leur survie, ainsi que la régénération des axones, leur guidage vers les cibles appropriées et leur remyélinisation. Avant que ces traitements ne soient disponibles, d'autres méthodes seront sans doute utilisables : on pourrait améliorer l'état des malades grâce à des médicaments qui restaurent la transmission des signaux dans les axones rendus inopérants par la démyélinisation. On teste aujourd'hui l'efficacité d'une substance qui devrait compenser la démyélinisation, la 4-aminopyridine. Elle bloque, de façon temporaire, les canaux potassium présents dans la membrane des axones, permettant ainsi aux signaux électriques de traverser les zones démyélinisées. La fonction sensorielle et la fonction motrice de certaines personnes ayant reçu ce médicament ont été légèrement améliorées (ce traitement semblerait indiqué dans les cas de sclérose en plaques, maladie où la myéline entourant les axones des neurones du système nerveux central est détruite ; toutefois, les personnes atteintes de cette maladie ont souvent des crises d'épilepsie





Les progrès de l'électronique

Des électrodes pourraient-elles stimuler des nerfs rendus inopérants par une lésion de la moelle épinière et restaurer ainsi la fonction de certains muscles paralysés ? En fait, de tels dispositifs existent déjà, et deux nouveaux systèmes améliorant l'autonomie des personnes équipées ont récemment reçu l'agrément de l'administration américaine de la santé. L'un d'eux permet à certaines personnes qui ont conservé la mobilité de l'épaule d'utiliser leur main. Des mouvements précis de l'autre épaule activent un détecteur qui envoie des signaux vers une unité de commande externe. Cette dernière relaie les signaux jusqu'à une boucle de transmission implantée, reliée à des fils électriques dont l'extrémité atteint les muscles du bras et de la main.

L'autre dispositif, utilisé depuis longtemps en Europe, permet aux personnes atteintes de commander le sphincter de leur vessie. Un dispositif de transmission des signaux active une sorte de pacemaker qui envoie des signaux électriques aux nerfs innervant la vessie : la vessie et le sphincter se contractent, puis se relâchent, de sorte que la vessie peut se vider. Le système stimule également les nerfs de l'intestin et favorise l'évacuation des selles.

D'autres dispositifs électriques sont disponibles ou en cours d'étude : ils permettent notamment la station debout (pour faciliter, par exemple, le déplacement d'un fauteuil roulant au lit ou aux toilettes), l'exercice du cœur et des poumons, ils facilitent la respiration, déclenchent la toux, améliorent la circulation sanguine. Depuis une dizaine d'années, des pompes implantées sous la peau de l'abdomen et communiquant avec le liquide céphalo-rachidien délivrent à la moelle des produits qui réduisent les spasmes musculaires parfois extrêmement gênants.

et la 4-aminopyridine risque de renforcer cette prédisposition).

Un traitement par un facteur neurotrophique, le NT-3 par exemple, capable de stimuler la remyélinisation des axones chez les animaux, est déjà en cours d'essais cliniques de phase III chez des personnes ayant une lésion de la moelle épinière. Il est injecté en quantité suffisante pour agir sur les nerfs des intestins, ce qui en améliore la fonction, mais les concentrations sont insuffisantes pour être efficaces dans le système nerveux central. Ainsi, cet essai n'est pas destiné à tester l'intérêt potentiel du NT-3 au cours de la remyélinisation, mais, si l'innocuité du produit est confirmée, d'autres essais suivront ; on administrera alors des doses suffisamment fortes pour déclencher la myélinisation ou la régénération des axones.

Les espoirs thérapeutiques

Durant les années 1990, nos connaissances sur les lésions de la moelle épinière et la croissance neuronale ont notablement progressé. On devrait bientôt pouvoir améliorer la mobilité

des personnes ayant subi un traumatisme médullaire en leur administrant plusieurs traitements selon un ordre bien défini. Certains limiteront les lésions secondaires, d'autres favoriseront la régénération des axones et la remyélinisation, d'autres encore remplaceront les cellules détruites.

Quand ces espoirs se concrétiseront-ils ? La prévision est difficile, car les médicaments efficaces chez l'animal ne le sont pas toujours chez l'homme, et certains qui semblent prometteurs dans des essais cliniques menés sur quelques malades ne tiennent pas toujours leurs promesses quand on traite beaucoup de malades. Néanmoins, quelques essais cliniques sont en cours chez l'homme, et d'autres devraient bientôt commencer. On saura sans doute limiter l'étendue d'une lésion avant de savoir la réparer, et les premiers traitements destinés à minimiser les lésions consécutives à un traumatisme aigu devraient être assez rapidement disponibles. Parmi les stratégies de réparation, la stimulation de la remyélinisation devrait être la plus accessible, car elle ne requiert qu'une restauration de la gaine

d'axones intacts par ailleurs. La remyélinisation restaurerait diverses fonctions essentielles, tel le contrôle des sphincters.

Bien sûr, la réimplantation chirurgicale de tendons et les dispositifs électriques élaborés restaurent déjà certaines fonctions essentielles, mais beaucoup de personnes ne retrouveront leur autonomie qu'après reconstruction des tissus lésés grâce à la régénération des axones détruits et au rétablissement des connexions nerveuses interrompues.

Jusqu'à présent, le degré de régénération axonale et de formation de nouvelles synapses obtenu lors des interventions réalisées sur des animaux ayant des lésions médullaires n'a jamais atteint celui qui serait nécessaire à la restauration des mouvements de préhension, de la station debout ou de la marche chez des hommes adultes ayant une lésion médullaire ancienne. En raison de la complexité de la réparation de la moelle épinière, on ne peut prévoir, malgré tous les progrès accomplis, à quel moment les stratégies de régénération de la moelle épinière seront disponibles.

Aujourd'hui, les soins prodigués aux personnes ayant subi une atteinte de la moelle épinière ont surtout pour objectif d'utiliser au mieux la fonction médullaire résiduelle, mais les tentatives de réparation des lésions de la moelle et de restauration des fonctions perdues ne relèvent plus de la science-fiction.

John McDONALD est professeur de neurologie à la faculté de médecine de Washington. Il a écrit cet article en collaboration avec plusieurs chercheurs de la Fondation Christopher Reeve de lutte contre la paralysie.

J.W. FAWCETT, *Spinal Cord Repair: From Experimental Models to Human Application*, in *Spinal Cord*, vol. 36, n° 12, pp. 811-817, décembre 1988.

M.E. SCHWAB et D. BARTHOLDI, *Degeneration and Regeneration of Axons in the Lesioned Spinal Cord*, in *Physiological Reviews*, vol. 76, n° 2, pp. 319-370, avril 1996.

M. TESSIER-LAVIGNE et C.S. GOODMAN, *The Molecular Biology of Axon Guidance*, in *Science*, vol. 274, pp. 1123-1133, novembre 1996.

Gerd KEMPERMANN et Fred H. GAGE, *La multiplication des neurones chez l'adulte*, in *Pour la Science*, juillet 1999.

Le chant des Touvas

THEODORE LEVIN • MICHAEL EDGERTON

En modifiant la morphologie de la gorge et de la bouche, on peut chanter deux mélodies simultanément. Ce chant diphonique est la spécialité des chanteurs du Sud de la Sibérie.

Dans la République autonome de Touva, entre la Russie et la Mongolie, les prairies et les forêts de la taïga impressionnent par leur silence. En tendant l'oreille, on perçoit les bruits naturels : une subtile symphonie de bourdonnements, de bêlements, de murmures, de piaulements, de sifflements... Cernée de montagnes, isolée et essentiellement rurale, la République de Touva est ainsi un de ces lieux où les bruits de l'homme n'étouffent pas ceux de la nature.

L'ambiance sonore de la République de Touva inspire aux bergers semi-nomades une forme de musique qui se fond dans ces sons naturels : ils «communiquent» avec leur environnement par des chants à deux mélodies, produites simultanément par un seul chanteur. Le premier est un son fondamental

grave, soutenu, semblable au son du bourdon d'une cornemuse. Le second est une série d'harmoniques à une ou plusieurs octaves d'intervalle, qui rappellent le sifflement d'un oiseau, les rythmes syncopés d'un torrent de montagne ou le petit galop d'un cheval.

Localement, ce chant est nommé *khöömei* ou *khoomii*, qui dérive du mot mongol signifiant gorge. En France, on le nomme chant de gorge, ou chant diphonique, et certains chanteurs occidentaux contemporains qui sont parvenus à maîtriser cette technique le nomment également chant harmonique. Ces chants sont à la fois un mode d'expression et un phénomène acoustique intéressants ; nous les avons étudiés du point de vue de l'ethnomusicologie et de la composition musicologique.

L'imitation des sons

Les légendes de Touva racontent que le chant de gorge est très ancien : les premiers chanteurs ont cherché à reproduire les sons naturels dont les timbres ou les colorations tonales sont riches en harmoniques, tel le gargouillement de l'eau ou le sifflement des vents. L'origine du chant de gorge reste donc mystérieuse, mais la musique pastorale touva semble être liée à une ancienne tradition animiste, selon laquelle les objets et les phénomènes naturels ont une âme ou sont habités par des esprits.

L'animisme touva stipule que la spiritualité des montagnes et des rivières se manifeste à la fois par leur forme et par leur situation physique, et aussi par les sons qu'elles émettent



Karen Sherbock

1. L'*IGIL*, dont joue Andrei Chuldum-ool (à droite), est une vièle à deux cordes, fabriquée avec la peau, le crin et les boyaux d'un cheval. Selon les Touvas, elle reproduit les sons équiens et permet au

musicien d'assimiler les pouvoirs spirituels du cheval. L'imitation des sons est le fondement culturel de la musique touva qui s'inspire de l'environnement (*ci-dessus*).