

LA COLLISION DE NOYAUX LOURDS
(à gauche), composés de protons et neutrons (boules blanches), conduit à la formation d'un plasma de quarks et de gluons (boules de couleur). Les images de cette simulation illustrent comment le plasma s'étend et se refroidit. Puis les quarks se recombinaient pour former des hadrons dont des protons et des neutrons (les boules blanches, à droite).

indirects, car la durée de vie du plasma est trop courte pour que l'on accède directement à ses caractéristiques. Lorsque le plasma devient moins dense, les quarks se lient et forment des hadrons (les boules blanches sur la dernière image) qui filent jusqu'aux détecteurs. On analyse alors la nature des particules détectées, leur énergie et leur impulsion. Ces informations dépendent de la viscosité du plasma. En comparant les données obtenues aux modèles, on trouve que le plasma a une viscosité très faible.

PLS

En termes d'interactions des particules, que signifie un plasma peu visqueux ?

F.G. : De façon contre-intuitive, la faible viscosité du plasma est ici synonyme d'interactions fortes. En effet, une petite viscosité signifie que les ondes acoustiques sont très faiblement atténuées dans le fluide, c'est-à-dire que les transferts d'impulsion d'un constituant à un autre *via* leurs collisions sont très efficaces, ce qui n'est possible que s'ils interagissent fortement. Au début de la collision, le couplage qui quantifie l'intensité de l'interaction forte est petit car la distance entre particules est courte (c'est le phénomène de liberté asymptotique). Mais la densité du plasma étant élevée, les interactions sont nombreuses, ce qui compense la faible intensité de la force. Quand la densité baisse à mesure que la goutte de plasma grossit, le couplage augmente, d'où le maintien d'une forte interaction entre les constituants.

PLS

Qu'en est-il de la température ?

F.G. : Mesurer la température du plasma est complexe, étant donné la très courte durée de vie de la goutte. L'approche est, là encore, indirecte. Nous étudions

la formation de différents mésons lourds (constitués d'un quark et d'un antiquark). Au-dessus d'une certaine température, les interactions empêchent ces mésons de se former. Ils apparaissent au-dessous d'un seuil de température que l'on peut calculer avec les modèles. Ces mésons ont une durée de vie très courte et se désintègrent en d'autres particules avant d'atteindre les détecteurs. Nous déterminons leur présence en reconstruisant à l'envers le processus de désintégration.

Nous évaluons ainsi deux moments clefs dans le plasma qui se refroidit : celui où la température est assez basse pour que les réactions qui changent la nature des particules soient négligeables (on parle de «gel chimique») et celui où la température a assez diminué pour que les collisions élastiques qui transfèrent de l'énergie d'une particule à une autre soient faibles (on parle de «gel cinétique»).

PLS

Quelle température atteint ainsi le plasma ?

F.G. : Les gels se produisent autour de 1500 milliards de degrés (environ 140 mégaelectronvolts, ou MeV). On met ainsi une borne inférieure à la température à laquelle se produit la transition quarks-hadrons, quand les quarks échappent au confinement en hadrons et forment un plasma. Cette transition se ferait autour de 1750 milliards de degrés (150 MeV).

Au LHC, on accède à la température maximale atteinte lors d'une collision de noyaux en analysant l'émission de photons par le plasma. Elle est comparable à celle d'un corps noir, et son intensité est proportionnelle à la puissance 4 de la température. On estime ainsi la température maximale du plasma, qui est un record de température produite par l'homme : 4000 milliards de degrés !

PLS

Quelles sont les autres caractéristiques du plasma que l'on observe ?

F.G. : Le «jet quenching» est un phénomène que nous voyons très bien dans les données. Quand une paire quark-antiquark se forme dans le plasma, les particules s'extraient de celui-ci dans des directions opposées et créent des jets de particules. Si la paire se forme près du bord de la goutte de plasma, l'une des particules traverse une grande distance dans le plasma avant de sortir et perd plus d'énergie en chemin que l'autre. Cette asymétrie, le «jet quenching», peut être mise en évidence en analysant l'énergie des jets.

Ce phénomène est spécifique au plasma quarks-gluons et ne s'observe pas dans une collision proton-proton. Un autre effet caractéristique de la production d'un plasma est celui de la corrélation entre les angles d'émission des particules. La distribution angulaire dépend de la façon dont les noyaux sont entrés en collision : un léger décalage se répercute sur les corrélations entre les directions des particules émises. Cette observation dans des collisions proton-noyau au LHC a permis de conclure que l'on a peut-être formé des gouttes de plasma quarks-gluons malgré une zone d'interaction bien plus petite.

PLS

C'était une surprise ?

F.G. : Il y a quelques années, nous pensions que ces collisions ne formeraient pas de plasma. Or en 2013, au LHC, nous avons observé dans ces collisions proton-noyau des signatures similaires à celles que l'on attribue au plasma quarks-gluons. Sur cet état de la matière, nous avons encore beaucoup à apprendre !

Propos recueillis par Sean BAILLY

Vers la reconstruction de la moelle épinière

Alain Privat et Florence Perrin

La rééducation n'est plus l'unique horizon des personnes paralysées. On comprend mieux aujourd'hui pourquoi une moelle épinière lésée ne se répare pas spontanément et l'on sait mieux comment favoriser sa régénération.

En octobre 2014, Darek Fidyka a fait la une de nombreux médias. Paralysé des membres inférieurs jusqu'à la poitrine à la suite d'une agression au couteau, ce Polonais de 40 ans a recouvré un usage partiel de ses jambes après une transplantation de cellules dans la lésion de sa moelle épinière. Pawel Tabakow, de l'université médicale de Wroclaw, et ses collègues ont ôté la cicatrice qui s'était formée autour de la lésion et ont introduit une population de cellules – des cellules olfactives engainantes – cultivées à partir d'un bulbe olfactif prélevé sur le patient. Après 21 mois d'entraînement intensif, Darek Fidyka a retrouvé des sensations et est à nouveau capable de mouvements volontaires des jambes.

On ne peut être sûr que ce succès soit le fruit de la transplantation : l'homme a suivi un entraînement intensif avant et après l'opération, et chaque étape du protocole opératoire a pu influencer sur le résultat. Pour le confirmer, il faudrait une étude clinique sur plusieurs patients, notamment des patients contrôles qui suivraient le même programme, mais sans transplantation. Néanmoins, ces travaux sont révélateurs des progrès réalisés dans la

L'ESSENTIEL

■ La France compte 40 000 paraplégiques et tétraplégiques.

La plupart de leurs paralysies résultent d'accidents qui ont lésé la moelle épinière.

■ On a longtemps cru qu'il était impossible de réparer une moelle épinière abîmée et que le seul traitement possible était la rééducation fonctionnelle.

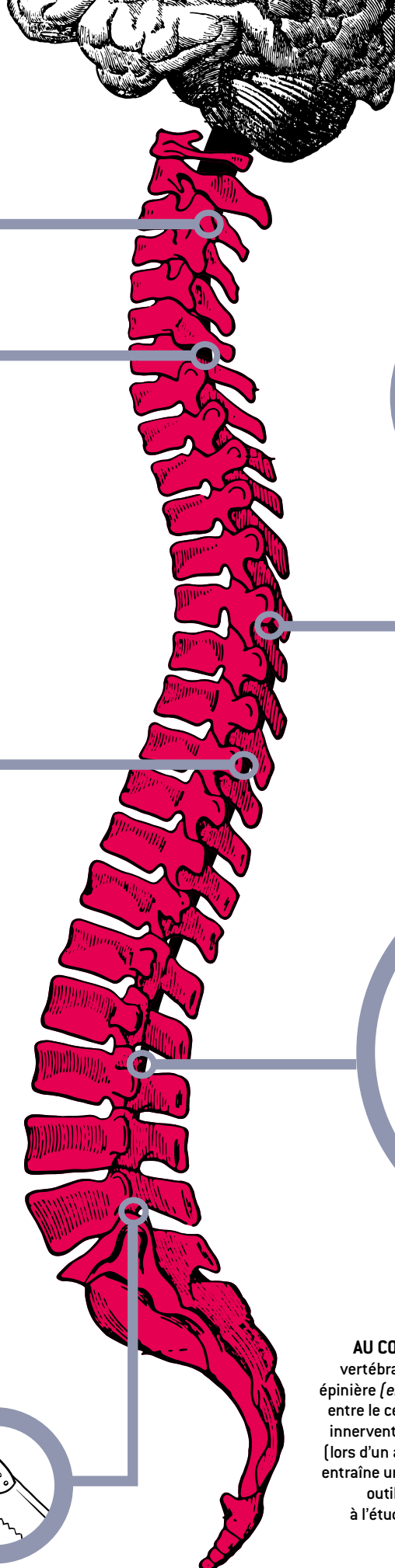
■ Mais depuis une vingtaine d'années, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes en jeu, d'autres pistes se dessinent : régénération neuronale, thérapie cellulaire, robotique...

© Shutterstock.com/Morphart Creation, Seamartini Graphics, LHF Graphics

compréhension de la moelle épinière et de ses lésions. Aujourd'hui, la rééducation fonctionnelle n'est plus la seule stratégie envisagée pour traiter ces pathologies. Régénération neuronale, thérapie cellulaire, robotique, les pistes explorées sont nombreuses et prometteuses.

Une lésion sur deux due à un accident de la route

Selon la Haute Autorité de santé, la France compte environ 40 000 paraplégiques et tétraplégiques, respectivement paralysés des membres inférieurs et des quatre membres. En 2013, une étude épidémiologique a répertorié l'ensemble des données publiées entre 1950 et 2012 sur les lésions de la moelle épinière (dites médullaires), responsables de telles paralysies dans le monde. Elle évalue le nombre de nouveaux cas par an – l'incidence annuelle de ces lésions – entre 8 (Espagne) et 246 (Chine) par million d'habitants selon les pays (20 en France), et le nombre total de cas répertoriés entre 236 et 1 298 par million (600 en France). L'incidence annuelle varie assez peu depuis un demi-siècle. En revanche, le nombre total de cas augmente régulièrement depuis vingt ans, en raison des

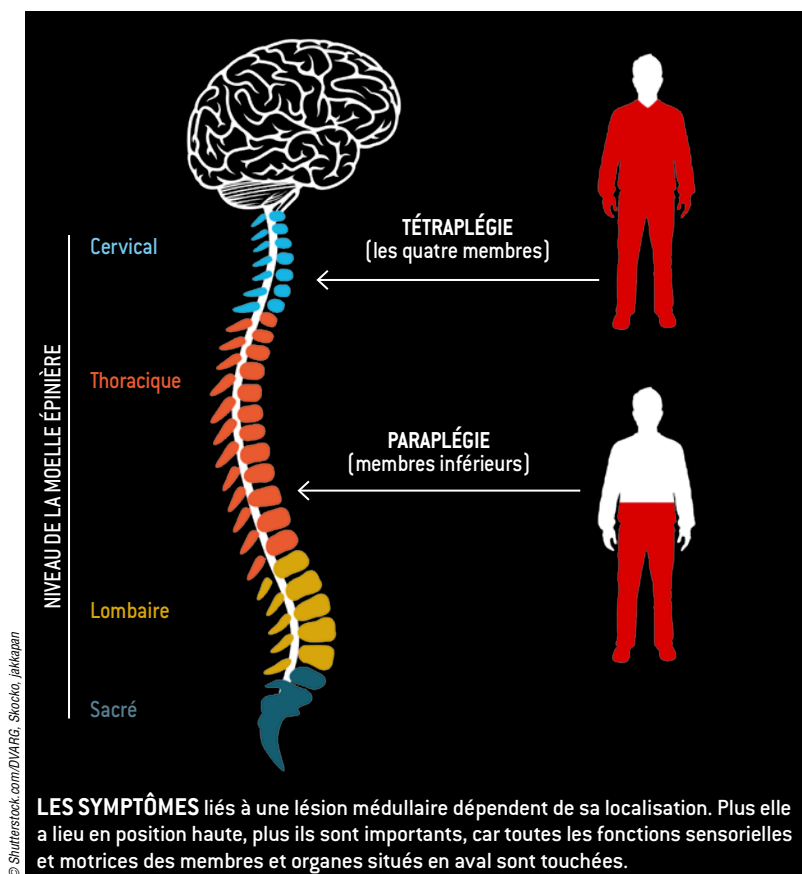


progrès médicaux qui ont réduit le nombre de décès après un accident.

En France, 50% des lésions médullaires résultent d'accidents de la route, 20% de chutes accidentelles (en majorité au travail) et 10% d'accidents du sport (dont un quart à la suite de plongeurs), selon l'Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME). Les données sont similaires dans l'ensemble des pays industrialisés, à l'exception des États-Unis, où 11% des lésions sont causées par des armes à feu.

Les lésions médullaires traumatiques interrompent la transmission des messages moteurs du cerveau vers la périphérie du corps, et des messages sensitifs de la périphérie vers le cerveau (voir la figure page 40). Les lésions basses (dans la région thoraco-lombaire) entraînent une parapésie, les lésions hautes (au niveau des cervicales) une tétrapésie. Quand les lésions sont situées dans la partie supérieure des cervicales, elles causent également des paralysies respiratoires, nécessitant une assistance permanente ou intermittente. Les lésions sont parfois incomplètes, laissant subsister certaines fonctions telles que la motricité d'un membre ou un contrôle de la sphère urinaire.

AU CŒUR DE LA COLONNE
vertébrale (en rose), la moelle épinière (en noir) assure le relais entre le cerveau et les fibres qui innervent les organes. Sa lésion (lors d'un accident, par exemple) entraîne une paralysie. Plusieurs outils thérapeutiques sont à l'étude pour la reconstruire après une lésion.



© Shutterstock.com/DVARG, Stockphoto, jikkapan

Depuis une vingtaine d'années, les neuroscientifiques comprennent mieux pourquoi ces lésions ne se réparent pas spontanément et plusieurs voies se dessinent pour améliorer la motricité des personnes atteintes, voire les soigner. L'étude des lésions de la moelle épinière a commencé à la fin du XIX^e siècle avec les travaux des chirurgiens britanniques William Thorburn et Anthony Bowlby. En 1888, Thorburn s'est intéressé aux conséquences fonctionnelles des lésions cervicales, à l'anatomie des lésions et à l'impact de la chirurgie d'urgence. Bowlby, lui, a étudié en 1890 les modifications des réflexes après une lésion médullaire. On commence à envisager le traitement de ces lésions lors de la Première Guerre mondiale, mais ce n'est qu'en 1945 que le neurochirurgien allemand Ludwig Guttman pose les bases de leur analyse et des traitements possibles. Pour lui, la chirurgie est inefficace et seule la rééducation fonctionnelle est susceptible d'améliorer le pronostic à long terme.

À l'époque, la thèse dominante était celle que le neurobiologiste espagnol Santiago Ramón y Cajal avait élaborée en 1914 autour du concept de régénération abortive : selon ce concept, après une lésion, la repousse

des axones commençait à s'établir, mais ce début se révélait éphémère et inefficace. On pensait donc que le système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière) était incapable de se régénérer. Seules deux thérapies étaient alors envisageables : dans une faible mesure, la chirurgie d'urgence décompressive, susceptible d'éviter l'aggravation des lésions (on lève les compressions osseuses afin de réduire les œdèmes qui en résultent) et, surtout, la rééducation fonctionnelle, dont le rôle est d'optimiser les capacités motrices et sensitives à partir des réseaux neuronaux subsistants.

L'importance des cellules gliales

Il a fallu attendre les années 1980 pour que ce dogme vacille. Samuel David et Albert Aguayo, de l'université McGill, à Montréal, ont greffé des nerfs périphériques (innervant les organes, telle la peau) au sein d'une lésion située entre le tronc cérébral et la moelle épinière et montré que le greffon est rapidement colonisé par des prolongements (axones) des neurones adjacents – des neurones du système nerveux central –, sur des distances allant jusqu'à trois centimètres. L'explication donnée par les auteurs, maintes fois confirmée depuis, est le rôle capital de l'environnement tissulaire dans la plasticité du système nerveux central.

Cette découverte essentielle part d'une constatation simple : après section d'un nerf périphérique, une suture soigneuse de l'enveloppe du nerf permet la repousse des fibres sectionnées à partir du segment proximal (le segment de l'axone relié au corps cellulaire). Dans le cadre d'une lésion, les axones du système nerveux central sont capables d'emprunter le greffon du nerf périphérique. Cela signifie que seul l'environnement de ces axones conditionne leur régénération.

Dans le système nerveux central, cet environnement est constitué de cellules dites gliales, dont il existe plusieurs types : les astrocytes, les cellules microgliales et les oligodendrocytes (voir l'encadré page ci-contre). Chaque type cellulaire joue un rôle clef dans le maintien des circuits neuronaux, et chacun modifie son comportement lors d'une lésion.

Les astrocytes sont les cellules nourricières des neurones, auxquels ils fournissent les glucides nécessaires à leur métabolisme.

■ LES AUTEURS



Alain PRIVAT est directeur de recherche honoraire et membre de l'Académie de médecine.



Florence PERRIN est professeur à l'université de Montpellier et membre du laboratoire Inserm U1051, à l'Institut des neurosciences de Montpellier.

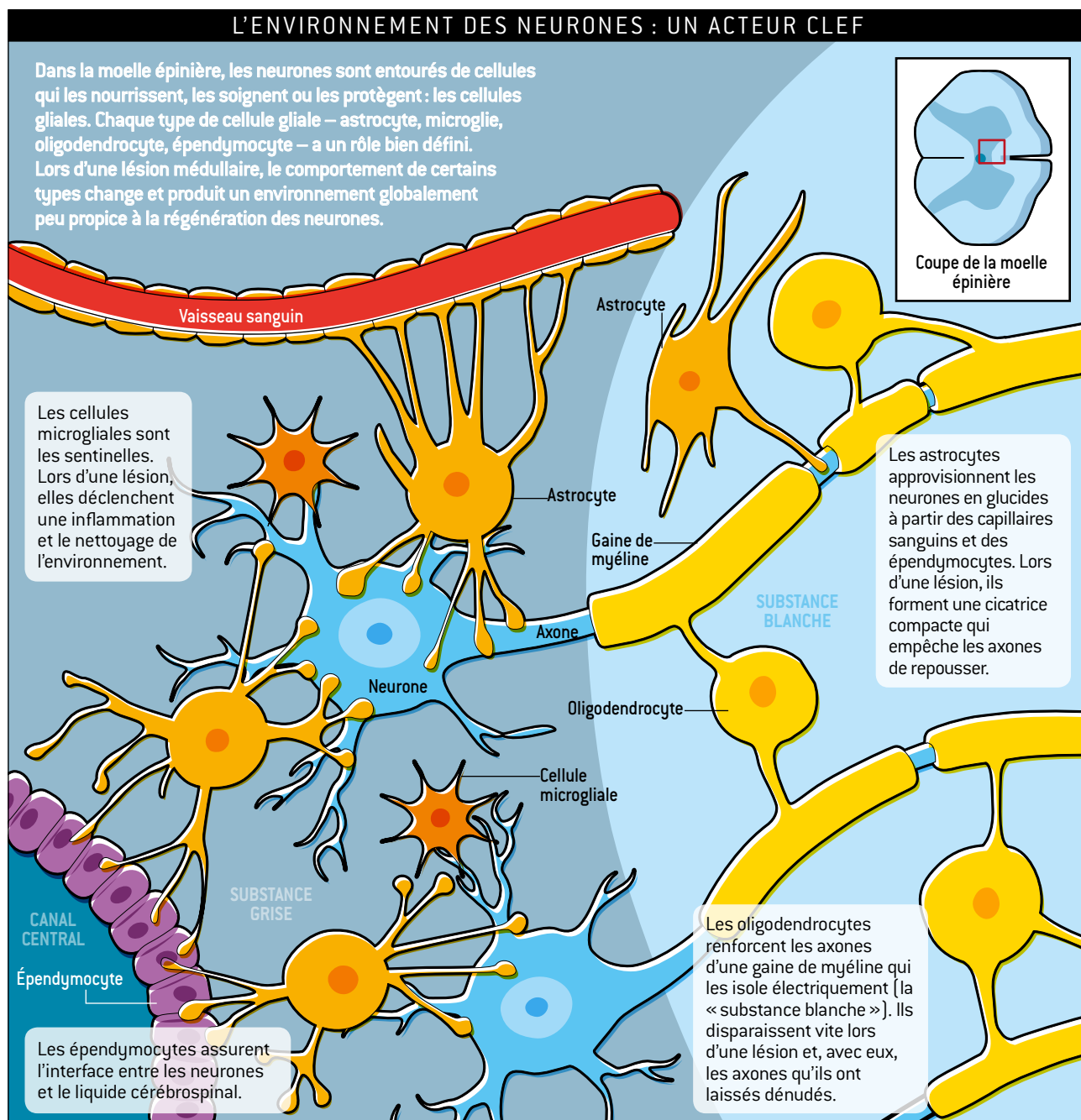
Ils réagissent à une lésion en augmentant de volume et en se multipliant, ce qui conduit à la formation d'un tissu cicatriciel compact, imperméable à toute repousse axonale. Les cellules microgliales sont des macrophages, « cellules nettoyeuses » du système nerveux. Elles interviennent dans les premières heures qui suivent le traumatisme en passant d'une forme ramifiée, pourvue de nombreux prolongements courts, à une forme mobile qui leur permet de se déplacer vers le foyer de lésion. Les cellules microgliales sécrètent un vaste éventail de petites molécules, les cytokines,

dont certaines déclenchent une inflammation et d'autres, le nettoyage de facteurs inhibiteurs présents dans l'environnement.

Enfin, les oligodendrocytes recouvrent les axones du système nerveux central d'une gaine de myéline (une substance grasseuse) qui les isole électriquement. Ces cellules dégèrent vite à la suite d'un traumatisme et de la disparition des axones qui s'ensuit. Celles qui restent, à proximité de la lésion, synthétisent une protéine, Nogo. Découverte en 2000 par Martin Schwab de l'université de Zurich, cette protéine

est un obstacle à la régénération axonale. Quand on la neutralise avec des anticorps spécifiques, on favorise la repousse axonale. Toutefois, l'efficacité de la stratégie dans un modèle de lésion chez le primate est limitée et les conditions d'administration des anticorps rendent son application en clinique difficile en raison de leur fragilité et de la nécessité de les administrer de façon répétitive au niveau de la lésion.

Ainsi, non seulement la régénération axonale n'est plus exclue, mais l'environnement des axones se révèle jouer un rôle clef dans



leur plasticité. Dans certaines conditions, il empêche leur régénération, mais dans d'autres, il pourrait la favoriser... Une autre découverte a renforcé cette idée de plasticité neuronale. Longtemps, on a cru qu'aucun nouveau neurone n'était produit dans le système nerveux central des mammifères adultes: on pensait que la neurogenèse adulte était impossible. Mais en 1962, le neurobiologiste américain Joseph Altman a montré qu'une telle neurogenèse adulte a lieu chez le rat, dans une zone située à l'avant du cerveau. Les cellules immatures de cette région migrent vers le bulbe olfactif, où elles se transforment en neurones.

Une deuxième région, l'hippocampe, essentielle à la mémorisation, se révèle également riche en précurseurs neuronaux: en 1982, nous avons montré chez le lapin que ces cellules mûrissent localement et s'intègrent dans des circuits synaptiques. Dans les années 1990 s'est alors développé le concept de niches prolifératives, c'est-à-dire

d'amas très localisés de précurseurs qui deviennent des neurones; de tels précurseurs ont été découverts chez l'homme dans les mêmes régions. Enfin, en 2008, nous avons mis en évidence une telle niche dans le canal central de la moelle épinière, au niveau lombaire, chez l'homme. Nous avons cultivé des cellules prélevées *post mortem* et certaines se sont différenciées en neurones. Ces cellules ont donc bien le potentiel de se transformer en neurones. Reste à savoir si elles le font de façon spontanée *in situ*...

Régénération axonale et neurogenèse adulte sont ainsi devenues les fondements de stratégies thérapeutiques innovantes dans les pathologies de la moelle épinière. Développées depuis une trentaine d'années, ces stratégies visent à faire traverser la lésion par des axones adjacents à celle-ci, ou à recréer des neurones sous-jacents à la lésion.

Le principal obstacle à la régénération axonale dans la moelle épinière lésée a été révélé par l'expérience de Samuel David et

Alberto Aguayo en 1981: la cicatrice gliale d'astrocytes qui se forme autour de la lésion est si dense qu'elle est imperméable même aux plus petites molécules. Le gonflement et la multiplication des astrocytes conduisent à la mise en place rapide d'une «barrière» au contact de la lésion (voir les figures pages 44 et 45). Elle est constituée des prolongements entremêlés des astrocytes (une barrière du même type entoure et protège le cerveau, la barrière hémato-encéphalique). Ces prolongements sont liés entre eux par des jonctions qui mettent en communication les cellules reliées tout en rendant l'interstice entre elles – et donc la barrière – imperméable à la repousse des axones.

L'examen des astrocytes au microscope électronique montre que les prolongements sont remplis de fins filaments, les gliofilaments, dont la composante principale est une protéine, la protéine gliofibrillaire acide, ou GFAP. Une autre protéine des gliofilaments, la vimentine, présente au

Des méthodes fondées sur l'expérimentation animale

Aucune solution alternative n'existant encore, les modèles animaux sont indispensables non seulement pour comprendre les mécanismes impliqués dans les traumatismes médullaires, mais aussi pour développer des stratégies thérapeutiques. Leurs caractéristiques doivent être les plus proches possibles de celles de l'homme.

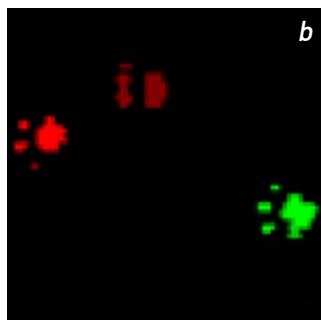
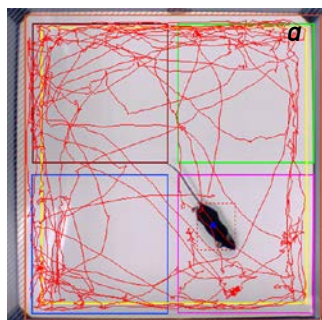
De nombreux types de lésions médullaires sont étudiés chez l'animal, tels que des sections, des contusions réalisées à l'aide de la chute contrôlée d'un poids sur la moelle épinière ou des compressions induites par un clip ou un ballon. La majorité des études sont conduites chez des souris

ou des rats, mais il faut ensuite valider les résultats obtenus sur des animaux plus proches de l'homme, tels le porc (taille corporelle similaire) et les primates non humains (bipédie, organisation anatomique). En particulier, le faisceau cortico-spinal, qui contrôle la motricité, est assez similaire chez les

primates non humains et les hommes; cette organisation anatomique reflète la capacité de préhension des primates. Ces modèles animaux sont donc plus prédictifs quant à l'issue des stratégies thérapeutiques.

Après avoir lésé la moelle épinière des animaux, on analyse leurs fonctions motrice et sensorielle grâce à des tests comportementaux. Cela permet non seulement de déterminer les symptômes associés à un type de lésion (et inversement), mais surtout d'évaluer l'efficacité des stratégies thérapeutiques. Par

exemple, l'enregistrement et l'analyse des mouvements spontanés d'un animal lésé (a) et d'un animal lésé ayant reçu une molécule peuvent être comparés pour évaluer l'effet du traitement. En filmant l'animal par en dessous, on visualise et analyse chaque étape de la marche (b). Et on utilise des tapis roulants pour évaluer les capacités physiques des animaux en continu sur un temps donné (c). En général, ces résultats sont comparés aux données histologiques *post mortem* afin d'établir une corrélation entre les symptômes et le degré de lésion médullaire.



cours du développement de l'astrocyte, est réexprimée après une lésion. Ces protéines forment le squelette de l'astrocyte (son cytosquelette) et sont indispensables à l'extension des prolongements qui constituent la cicatrice.

Neutraliser la cicatrice pour faciliter la repousse

Une stratégie thérapeutique consiste alors à neutraliser la cicatrice gliale pour faciliter la repousse axonale. En 1995, chez le rat, l'équipe de l'un d'entre nous (A. Privat) a atténué la réaction des astrocytes à une lésion par un traitement chimique particulier, ce qui a facilité la repousse d'un élément essentiel de la commande motrice, la projection sérotoninergique. Issu d'un noyau du tronc cérébral (le noyau raphé magnus), ce groupe d'axones active un ensemble de neurones de la moelle épinière situé au niveau des lombaires et

responsable de la locomotion. L'activation se fait par libération de sérotonine, une molécule dite neurotransmettrice qui active des récepteurs spécifiques à la surface des neurones cibles. Les rats ont retrouvé une motricité réflexe.

Et en 2003, nous avons montré chez la souris qu'en empêchant la formation des prolongements des astrocytes, on favorise le rétablissement de la locomotion : chez des souris dont avaient été inactivées les gènes codant les deux protéines indispensables à leur extension – GFAP et la vimentine –, nous avons lésé une partie de la moelle épinière, ce qui a entraîné la paralysie d'une patte arrière. Les animaux mutants ont retrouvé une locomotion quasi normale en cinq semaines, contrairement aux souris témoins, non mutées. Nous avons répété l'expérience en ne gardant que la mutation du gène de la GFAP, qui s'est révélée suffisante.

Les souris mutantes n'avaient pas de cicatrice gliale et rétablissaient des connexions entre le cerveau et les motoneurones (les neurones de la moelle qui commandent la contraction des muscles) situés au-delà de la lésion, grâce à la repousse des axones sérotoninergiques au contact des neurones adjacents. En nous inspirant de ces résultats, nous avons développé une thérapie génique, pour l'instant chez la souris. Nous avons construit des fragments d'ARN dits interférents qui inhibent l'expression du gène de la protéine GFAP et nous les avons insérés dans des virus inactivés, qui ont servi de transporteurs. Injectés à l'animal juste après la lésion et au voisinage immédiat de celle-ci, ces ARN ainsi encapsulés ont fourni des résultats similaires à ceux obtenus chez les souris transgéniques : la fonction locomotrice a été partiellement rétablie et les axones sérotoninergiques ont repoussé, dressant un pont sur la lésion. Avant d'envisager cette thérapie génique chez l'homme, il s'agit à présent de la tester chez des primates non humains.

La cicatrice gliale n'est pas le seul obstacle à la repousse neuronale dû aux astrocytes. Ces derniers sécrètent et relâchent entre les cellules des polyglycanes – des molécules qui freinent la régénération axonale. Or une enzyme, la chondroïtinase, décompose ces glycanes. En 2014, Katalin Bartus, du King's College de Londres, et ses collègues ont montré que l'injection de cette enzyme à des rats blessés favorise la repousse des

On analyse aussi l'ensemble des modifications moléculaires déclenchées par la lésion, près d'elle ou à distance. Par exemple, les changements de forme des astrocytes et des cellules microgliales s'accompagnent de la production d'un grand nombre de molécules, bénéfiques ou néfastes pour la repousse axonale selon le délai écoulé depuis la lésion, la localisation de la cellule par rapport à celle-ci et le type de lésion. *In fine*, la repousse des axones dépend de l'équilibre entre les molécules qui l'inhibent et les molécules qui la favorisent.

Jusqu'à il y a environ une dizaine d'années, on manquait d'outils précis pour suivre l'évolution des traumatismes médullaires chez l'animal. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), seul outil permettant un tel suivi chez l'homme, n'était pas adaptée aux petits animaux. Des appareils appropriés ont été développés il y a peu ; ils devraient permettre d'établir des fenêtres de correspondance, c'est-à-dire des temps post-lésionnels où les images obtenues chez l'animal et chez l'homme se ressemblent. Ce qui devrait aider à définir des fenêtres thérapeutiques chez l'homme.

Recherche animale et éthique

L'expérimentation animale est réglementée depuis 1986. De plus, depuis 2013 :

- Aucun projet scientifique ne peut être mis en œuvre sans autorisation préalable du ministère de la Recherche.
- L'autorisation du projet est soumise à l'évaluation d'un comité d'éthique qui juge la balance entre contraintes imposées aux animaux et bénéfice pour la santé.
- Les procédures sont réalisées par des personnes ayant suivi une formation spéciale à l'éthique et aux bonnes pratiques appliquées aux espèces utilisées.
- Elles sont réalisées dans un établissement agréé disposant d'une cellule de bien-être animal qui surveille les conditions de réalisation des procédures.
- La conformité des projets et établissements et les compétences sont vérifiées par les inspecteurs vétérinaires des Directions départementales de la protection des populations, qui inspectent les établissements de façon inopinée.

axones. Toutefois, cette enzyme se dégrade vite et doit être injectée localement de façon répétée, ce qui peut favoriser la survenue d'infections. En conséquence, on ne peut pas l'utiliser chez l'homme pour l'instant.

Les autres pistes pour favoriser la régénération neuronale après une lésion sont pharmacologiques et visent chaque étape clef de cette reconstruction. Certaines, dites neuroprotectrices, concernent la phase précoce des lésions : il s'agit de prévenir l'extension des lésions à partir d'un foyer initial, car cette propagation se manifeste par un important œdème et la libération de substances toxiques qui empêchent la régénération neuronale. D'autres études visent à stimuler la repousse neuronale. D'autres, enfin, cherchent à rétablir une locomotion en agissant directement sur les axones sérotoninergiques.

Empêcher la lésion de s'étendre

Plusieurs molécules ont produit des résultats prometteurs chez l'animal et sont à présent testées lors d'essais cliniques. Toutefois, les essais chez l'homme sont encore peu concluants. Le premier essai clinique de thérapie neuroprotectrice portait sur un corticoïde, la méthylprednisolone. Intitulé NASCIS (*National Acute Spinal Cord Injury Study*), il a été effectué en trois étapes aux États-Unis, entre 1984 et 1998. Toutefois, la molécule n'a pas eu d'effet significatif et les patients traités ont souffert d'infections respiratoires. Par ailleurs, les conditions techniques de l'interprétation des résultats furent l'objet de nombreuses critiques.

À la fin des années 1990, Vincent Poin-tillart, de l'hôpital Pellegrin, à Bordeaux, et ses collègues ont aussi testé cette molécule chez l'homme, sans plus de succès. L'équipe a aussi testé un autre traitement – la nimodipine – qui s'est révélé tout aussi inefficace. La nimodipine bloque les canaux perméables au calcium. Les chercheurs espéraient ainsi empêcher l'entrée massive de calcium, toxique pour les cellules, dans les neurones au voisinage de la lésion.

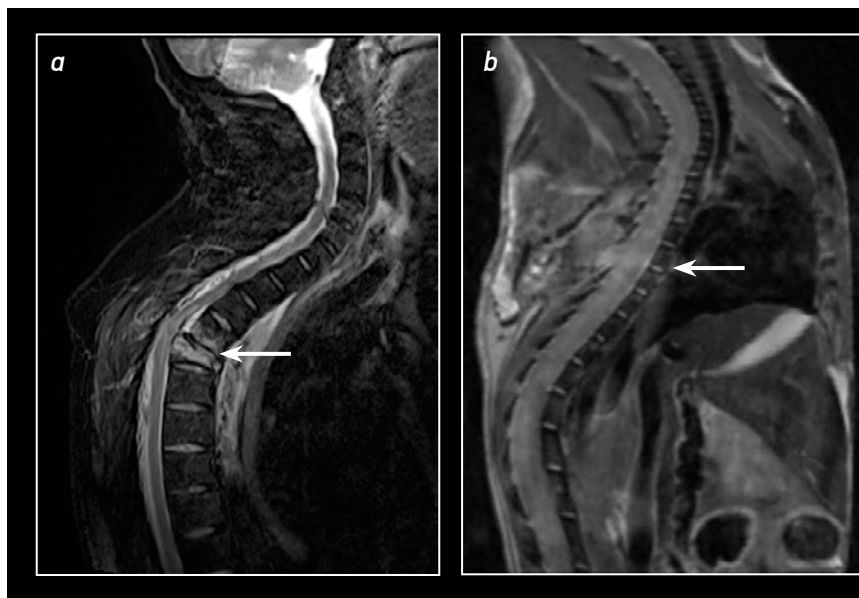
Toute lésion du système nerveux central entraîne une importante libération d'un neurotransmetteur exciteur, le glutamate. Celui-ci se fixe alors sur ses récepteurs à la surface des neurones, ce qui entraîne une entrée massive de calcium qui fait exploser la cellule. Libéré *de facto*, le glutamate se fixe sur les récepteurs d'autres neurones, et

la lésion s'étend ainsi de proche en proche. Au début des années 2000, Marc Tadié, du CHU de Bicêtre, et ses collègues ont donc essayé d'agir en amont de l'entrée massive de calcium. Sur plus de 300 accidentés, ils ont testé une molécule, la gacyclidine, qui bloque le fonctionnement des récepteurs du glutamate responsables de la neurotoxicité, les récepteurs NMDA. Ils espéraient ainsi stopper la progression des lésions secondaires. Toutefois, après une amélioration au cours des premiers mois plus rapide que dans le groupe témoin, le bilan à un an ne montra pas d'amélioration significative, sauf pour les traumatismes cervicaux.

Enfin, l'hormone TRH, dotée de propriétés antioxydantes, a été testée sur un petit nombre de patients au début des années 1990, sans effet significatif. Il s'agissait ici de contrer la libération toxique de

fait l'objet d'un essai préliminaire sur une quarantaine de patients et, comme avec la gacyclidine, une légère amélioration a été obtenue dans le sous-groupe des lésions cervicales. Un essai de phase III sur un plus grand nombre de patients est envisagé.

Les recherches sur les axones sérotoninergiques sont prometteuses. En 1986, l'un de nous (A. Privat) a montré que la greffe de neurones sérotoninergiques immatures en aval d'une section complète de la moelle épinière peut rétablir une locomotion réflexe chez le rat. Depuis, la récupération d'une locomotion volontaire a été corrélée à la repousse des axones sérotoninergiques dans de très nombreux modèles de lésions traités par des techniques variées. Ces résultats suggèrent que la sérotonine, le neurotransmetteur libéré par ces axones vers les motoneurones du réseau locomoteur spinal, le centre qui



radicaux libres superoxydes qui se produit au cours d'une lésion médullaire. Instables, ces molécules dérivées de l'oxygène se stabilisent en captant ou cédant un électron aux molécules de leur entourage, propageant ainsi l'instabilité et causant divers dégâts dans les cellules et les tissus.

Les études visant à stimuler la repousse axonale sont elles aussi peu concluantes chez l'homme. Le ganglioside GM1, un lipide complexe qui aurait des effets neuroprotecteurs, a fait l'objet d'un vaste essai aux États-Unis, sans résultat notable. Enfin, la cethrine, un antagoniste de la protéine rho, inhibiteur de la repousse axonale, a

contrôle de façon autonome la locomotion, pourrait être une cible pour des stratégies thérapeutiques pharmacologiques. Il s'agirait, par exemple, d'utiliser des composés agonistes des récepteurs de la sérotonine, c'est-à-dire qui activeraient ces récepteurs à la place de la sérotonine qui ne peut plus rejoindre les motoneurones en cas de lésion. En 2010, une étude canadienne a montré que lors d'une lésion, après quelque temps, certains de ces récepteurs se remettent à s'activer même en l'absence de sérotonine (incontrôlées, ces activations causent parfois des spasmes musculaires involontaires). Des agonistes pharmacologiques ciblés sur

certain motoneurons (à l'aide de mini-pompes locales, par exemple) aideraient peut-être à renforcer cette activation.

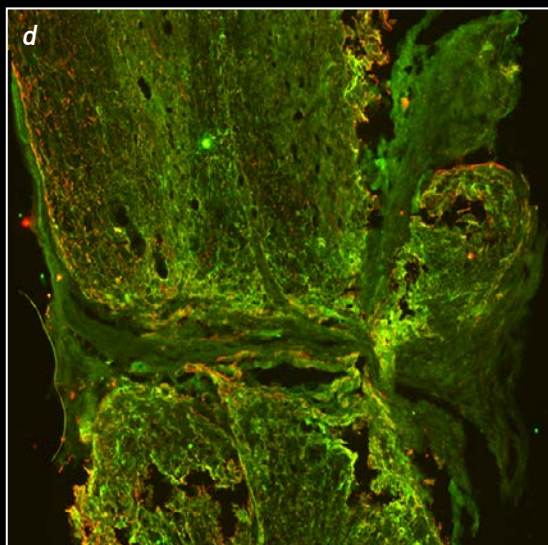
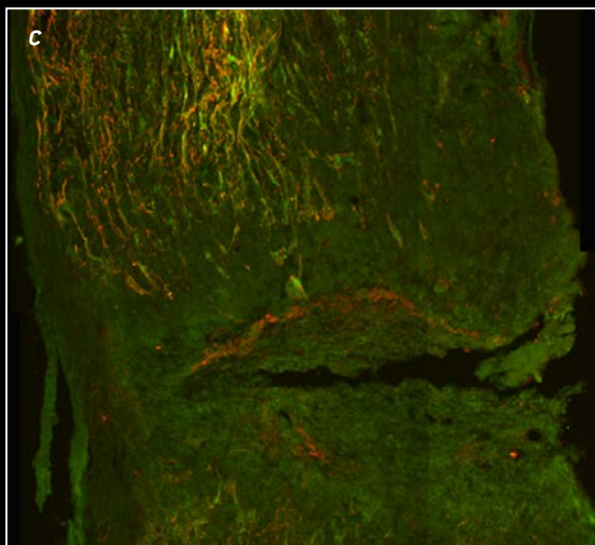
Transplanter des cellules souches

L'autre grand axe de recherche pour reconstruire la moelle épinière consiste en la transplantation de cellules immatures dans la moelle épinière lésée, afin de remplacer les neurones détruits et leurs cellules nourricières. Dès 1999, la transplantation de cellules souches embryonnaires a été testée chez l'animal, avec des résultats encourageants : les animaux transplantés après une lésion médullaire récupéraient une certaine motricité. Toutefois, ces transplantations produisaient des effets secondaires gênants. Diverses études similaires chez l'animal et

gène de ce facteur n'est exprimé qu'une fois que les cellules se sont différenciées). Qu'ils aient reçu la version modifiée ou non des précurseurs, les rats ont amélioré leur motricité – et ce, d'autant plus dans le cas des cellules modifiées. Mais seuls les rats avec la version modifiée n'ont pas eu d'aggravation des symptômes sensoriels.

La première tentative de transplantation cellulaire chez l'homme a été décevante. Débuté fin 2010, l'essai clinique, réalisé par la société américaine Geron, s'est arrêté un an plus tard faute d'indices d'une quelconque efficacité, alors que seuls quatre des huit patients prévus avaient reçu l'injection de cellules souches embryonnaires. Mais un autre essai clinique actuellement en cours semble plus prometteur. StemCells, une société californienne, l'a démarré en 2011 à Zurich afin de tester l'efficacité et l'absence

Les autres pistes de traitement par thérapie cellulaire sont l'utilisation des cellules immatures des niches prolifératives déjà évoquées (le bulbe olfactif, par exemple), et surtout l'activation des cellules de la niche présente dans la moelle épinière. Par ailleurs, les cellules souches pluripotentes induites (iPS) constituent une alternative intéressante. Contrairement aux cellules souches embryonnaires, ce sont des cellules adultes différenciées, dont la faculté de former divers types cellulaires a été réactivée *in vitro*. Elles peuvent être prélevées et réimplantées chez le même patient et ne posent donc ni problème de rejet ni problème éthique lié à l'utilisation des cellules embryonnaires. Les études précliniques sont prometteuses. La transplantation cellulaire agirait d'ailleurs plus en produisant un environnement favorable à la régénération des axones des



LORS D'UNE LÉSION de la moelle épinière [a, b, IRM d'une lésion médullaire thoracique respectivement chez l'homme et la souris], les cellules nourricières des neurones – les astrocytes –, jusqu'alors réparties dans la moelle, se multiplient et s'amassent autour de la lésion [c, chez la souris, une semaine après la lésion, en rouge, vert et jaune]. Quatre semaines après la lésion, elles forment une cicatrice gliale compacte de part et d'autre de la lésion [d]. La moelle épinière humaine a une largeur d'environ 1,2 cm [2,5 mm chez la souris].

chez l'homme ont causé soit une survenue plus fréquente de douleurs chroniques, probablement due à une réorganisation anormale de la moelle épinière, soit une aggravation des symptômes neurologiques tels que la spasticité (la contraction involontaire des muscles) et l'hyperalgie (la perception exacerbée de la douleur). En 2010, cependant, nous avons transplanté à des rats paraplégiques des précurseurs neuraux embryonnaires humains sans aggraver leurs symptômes : nous avons modifié génétiquement ces précurseurs pour qu'ils produisent un facteur favorisant la croissance neuronale, la neurogénine 2 (habituellement, le

d'effets secondaires de la transplantation de cellules souches neurales. En février 2013, StemCells a annoncé que deux des trois patients traités présentaient une amélioration un an après le traitement. Depuis, une douzaine de patients au total ont été traités dans le cadre de l'essai, dont les résultats ont été divulgués en mai dernier ; non seulement tous les patients ont bien toléré la transplantation, mais plus de la moitié ont retrouvé des fonctions sensibles dès le troisième mois après la transplantation. Ces améliorations ont perduré jusqu'à la fin de l'étude, un an plus tard. Le traitement est à présent en essai clinique de phase II.

neurones encore présents qu'en remplaçant les cellules endommagées. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens. Quelles cellules greffer ? Quand le faire ? Il est primordial, pour des patients qui ont une espérance de vie normale, de contrôler la prolifération, la différenciation et le devenir à long terme des cellules greffées, afin d'éviter l'aggravation des symptômes, en particulier des douleurs neuropathiques.

Actuellement, la rééducation fonctionnelle (kinésithérapie et ergothérapie si la lésion est incomplète, mobilisation passive si elle est complète) reste la principale thérapie utilisée. La chirurgie de décompression a



© Maciek Musialek/Demotix/Corbis

GRÂCE À SON COSTUME BIONIQUE, Claire Lomas est devenue, en mai 2013, la première femme paraplégique à finir le marathon de Londres (en 16 jours). L'utilisation de ces exosquelettes est autorisée en Grande-Bretagne depuis 2012 et a récemment été approuvée par l'Agence américaine des aliments et des médicaments. En Europe, le premier exosquelette développé, *Hercule*, est français (société RB3D). Il devrait avoir un usage tant militaire que civil, notamment médical.

■ BIBLIOGRAPHIE

H. N. Noristani *et al.*, Correlation of *in vivo* and *ex vivo* ^1H -MRI with histology in two severities of mouse spinal cord injury, *Front Neuroanat.*, vol. 9, art. 24, 5 mars 2015.

U. Sławińska *et al.*, The role of serotonin in the control of locomotor movements and strategies for restoring locomotion after spinal cord injury, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, vol. 74, pp. 172-187, 2014.

J. C. Furlan *et al.*, Global incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury, *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 40, pp. 456-464, 2013.

S. David et A. J. Aguayo, Axonal elongation into peripheral nervous system « bridges » after central nervous system injury in adult rats, *Science*, vol. 214, pp. 931-933, 1981.

aussi fait la preuve de son efficacité lorsqu'elle est pratiquée dans les dix heures suivant la lésion. La rééducation fonctionnelle intervient alors pour optimiser les fonctions résiduelles, réduire la masse grasseuse, limiter la fonte musculaire. En 2014, Naaz Kapadia, de l'Institut de réhabilitation de Toronto, et ses collègues ont montré que l'association de cette rééducation avec une stimulation électrique améliore les performances, surtout si la lésion est incomplète. L'association active probablement des circuits « dormants », inactifs en temps normal.

Enfin, en 2013, Heather Hayes, de l'université Emory, à Atlanta, a prouvé l'efficacité d'une forme de rééducation inédite, l'hypoxie transitoire, qui consiste à retenir sa respiration pendant quelques dizaines de secondes. Là aussi, des circuits dormants seraient activés lors du stress induit.

Bientôt des neuroprothèses ?

Divers dispositifs robotiques sont aussi à l'étude pour restaurer une autonomie aux patients. Les premiers exosquelettes ont vu le jour dans les années 1960 dans le cadre du projet *Hardiman*, issu de la collaboration de General Electric avec l'armée américaine. Ce projet a été arrêté, car le poids des exosquelettes (700 kg) les rendait inutilisables, mais il a posé les bases des costumes bioniques actuels. Constitués d'attelles mécaniques aux articulations motorisées, ces derniers s'enfilent comme un harnais. Une série de capteurs détectent les mouvements du buste et des bras, puis les transmettent à un ordinateur localisé dans le dos de l'utilisateur. L'ordinateur calcule ensuite les mouvements correspondants des jambes, puis actionne les articulations mécaniques et commande ainsi la marche. Des béquilles sont utilisées pour plus de stabilité (voir la figure ci-contre).

Malgré leur potentiel, ces exosquelettes ne sont pas adaptés à tous les patients. Bien que leur coût baisse, ils demeurent onéreux (plus de 50 000 euros), lourds (plus de 20 kg) et d'autonomie restreinte (quelques heures). En outre, leur utilisation nécessite un long apprentissage et, surtout, une certaine force dans le buste et les bras. Ils ne conviennent donc pas aux tétraplégiques.

Pour ces derniers, un espoir réside dans les interfaces cerveau-machine, qui visent à contrôler des prothèses par la pensée. Les activités électriques des neurones sont enregistrées avec une grande résolution

temporelle et spatiale grâce à une grille d'électrodes implantée sur le cortex moteur, à la surface du cerveau. Lorsque le sujet essaie mentalement de bouger ses bras ou ses mains, il active les neurones qui contrôlent ces mouvements. Les électrodes captent cette activité électrique et la transmettent à un ordinateur, qui la décode puis envoie les commandes motrices correspondantes aux prothèses. Une variante consiste à envoyer ces commandes à un dispositif de stimulation électrique connecté aux muscles du paralysé.

En 2008, l'équipe d'Andrew Schwartz, de l'université de Pittsburgh, a ainsi permis à un macaque de contrôler par la pensée un bras robotisé. L'animal a pu tourner une poignée de porte puis attraper et manger des guimauves. En 2012, Christian Ethier, de l'université Northwestern, à Chicago, et ses collègues ont restauré la motricité fine d'un bras paralysé chez un singe, qui a réussi à attraper une balle. La même année, l'équipe d'Andrew Schwartz a implanté une grille d'électrodes dans le cortex moteur d'une femme tétraplégique de 52 ans : elle est maintenant capable de contrôler un bras artificiel et d'attraper des objets avec la main de la prothèse. En 2013, un deuxième patient tétraplégique de 30 ans a bénéficié du même type d'implantation et a pu contrôler le mouvement d'une main artificielle.

L'application clinique à grande échelle de cette technique ne sera pas immédiate. Le contrôle de neuroprothèses par la pensée est une technique invasive qui, pour l'instant, ne donne des résultats qu'en laboratoire et avec l'aide de bon nombre d'ingénieurs et de chercheurs. Néanmoins, ces travaux constituent une étape importante dans l'utilisation d'implants bioniques.

Ainsi, l'avenir de la prise en charge des blessés médullaires est sans doute à la mise en œuvre séquentielle d'une série de mesures thérapeutiques allant de la neuroprotection à l'utilisation d'implants bioniques, centrée sur la stimulation et le contrôle d'une régénération neurale intrinsèque. La compréhension du fonctionnement de la moelle épinière éclaire aussi d'autres domaines des neurosciences. Partie intégrante du système nerveux central, la moelle épinière constitue désormais un modèle pour tester de nouvelles thérapies applicables à d'autres pathologies du cerveau adulte, telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Dans ces pathologies aussi, des modifications des cellules gliales participent à la mort des neurones... ■