

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

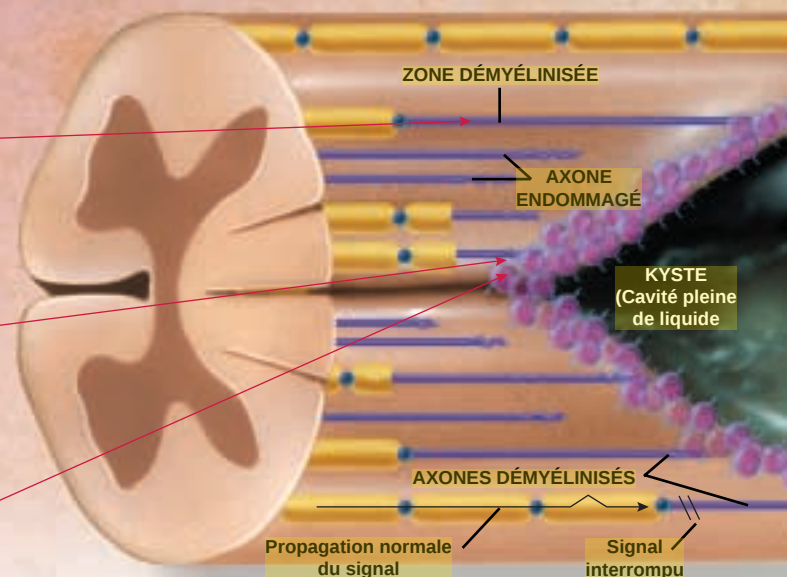
- Administrer des substances empêchant les influx nerveux de se dissiper dans les zones démyélinisées
- Fournir des substances qui activent la remyélinisation des axones par les oligodendrocytes survivants
- Remplacer les oligodendrocytes détruits

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.

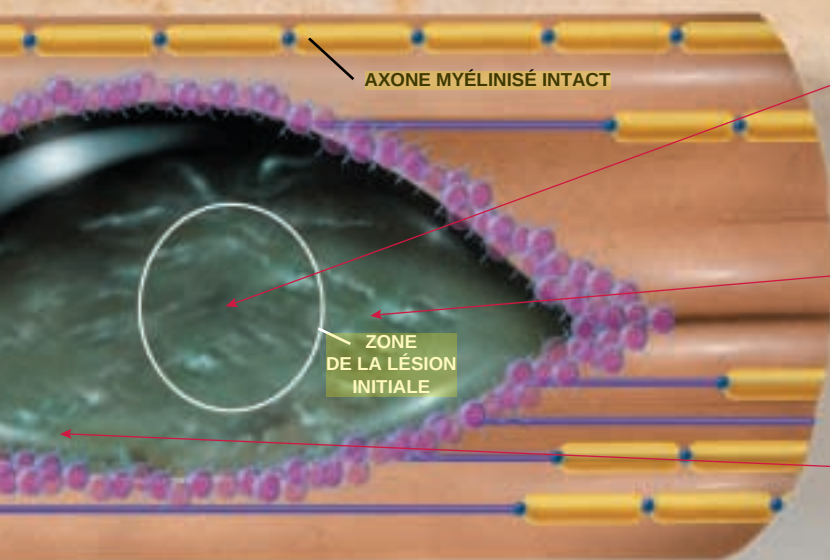
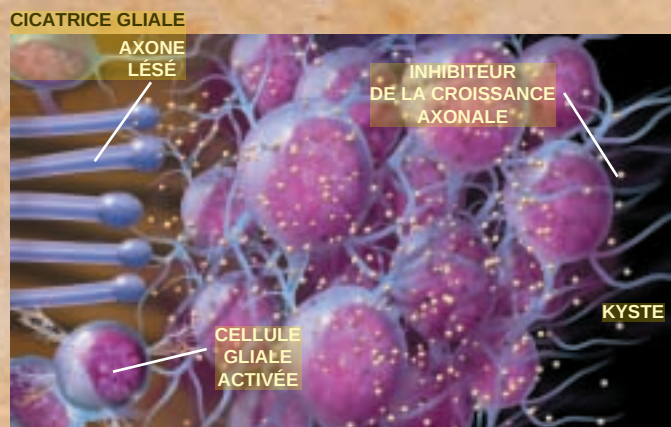
Des études réalisées sur des animaux à la moelle épinière lésée montrent que des substances qui diminuent la sensibilité des cellules au glutamate réduisent les destructions. Les agents qui bloquent sélectivement les récepteurs AMPA du glutamate, nombreux sur les oligodendrocytes et sur les neurones, 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.



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

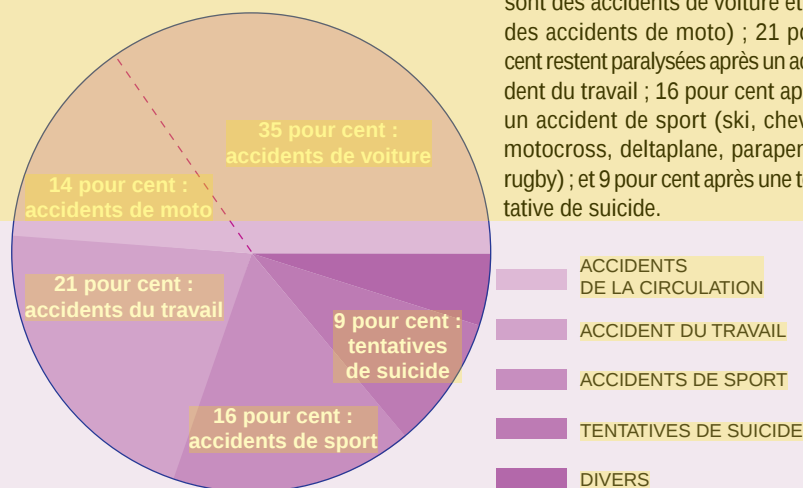
- Implanter (dans le kyste) un tissu qui sert de soutien aux axones et facilite leur croissance

REEMPLACER 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 composés 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 composés 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.