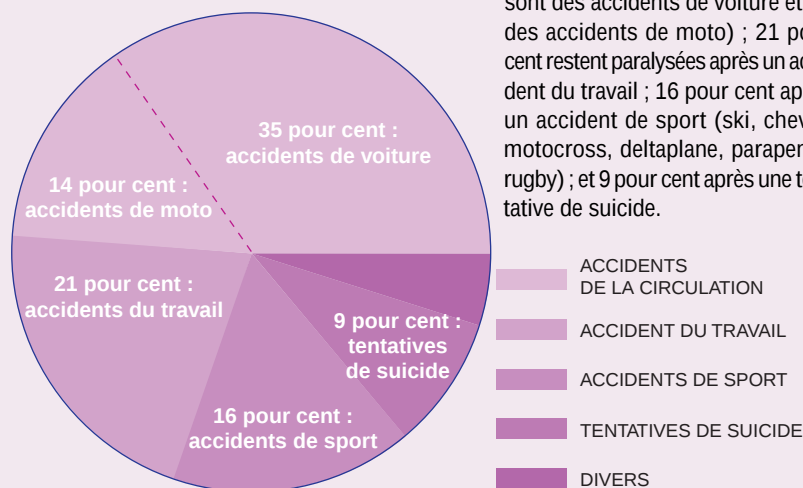


Les statistiques en France

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).