

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

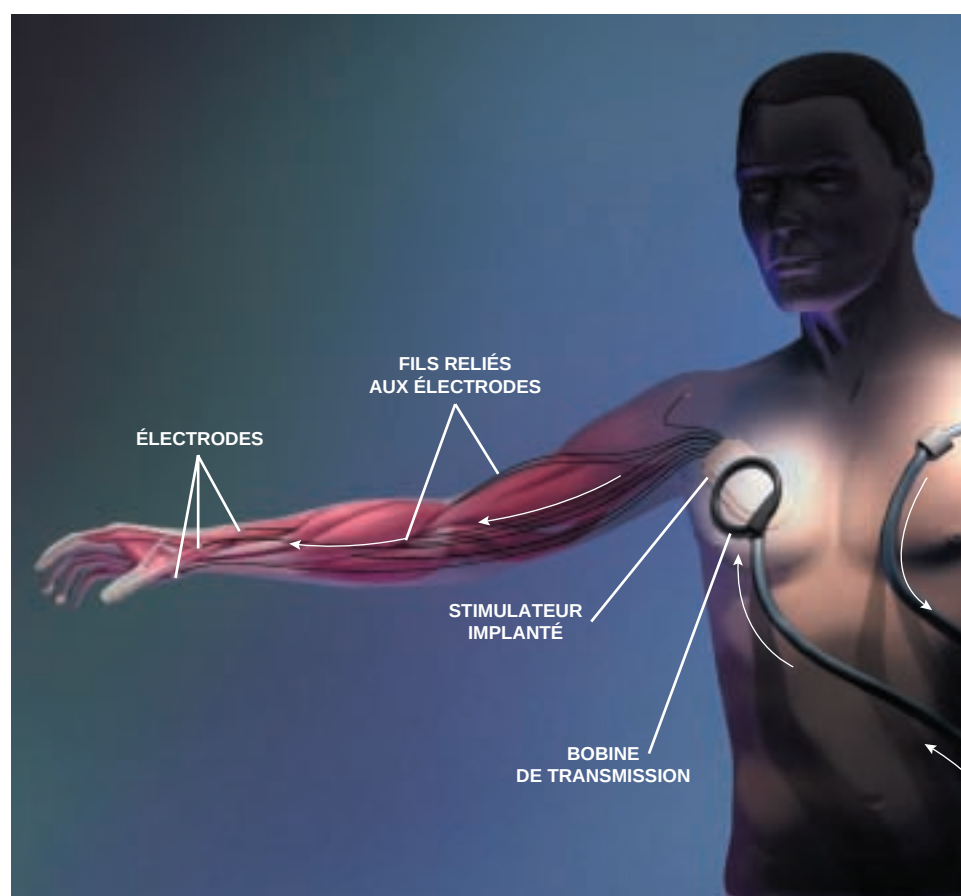
Comment des cellules souches pourraient-elles favoriser la réparation de la moelle épinière ? Quand les biologistes sauront prélever ces cellules chez un malade et en commander la différenciation cellulaire, on pourra prélever des cellules souches neurales du cerveau ou de la moelle épinière, les laisser 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





CAPTEUR
DE LA POSITION
DE L'ÉPAULE

BOÎTIER
DE CONTRÔLE
EXTERNE

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.