

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.

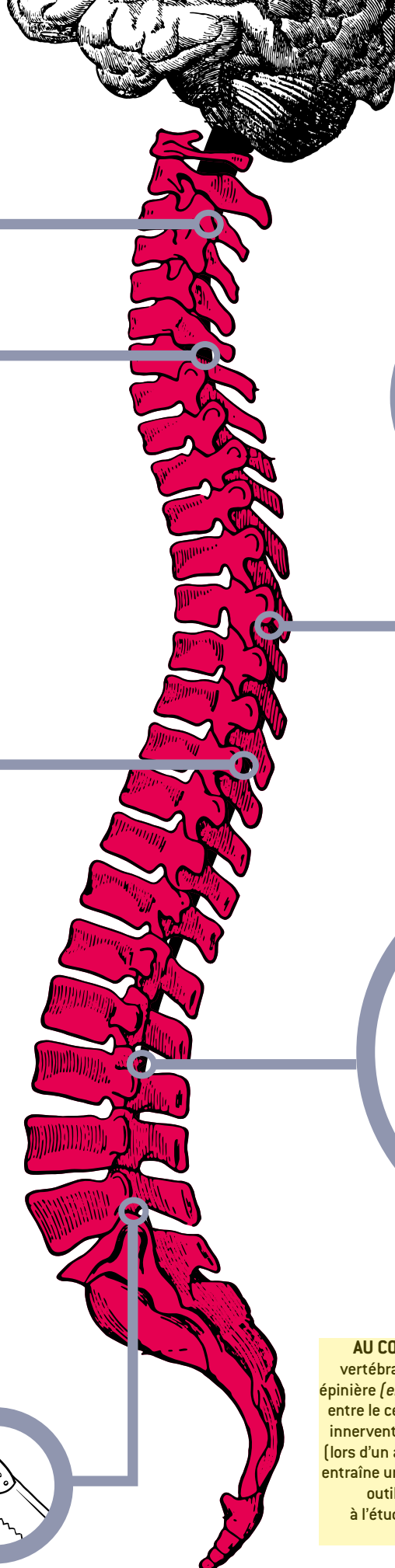
■ Mais depuis une vingtaine d'années, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes en jeu, d'autres pistes se dessinent : régénération neuronale, thérapie cellulaire, robotique...

© 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

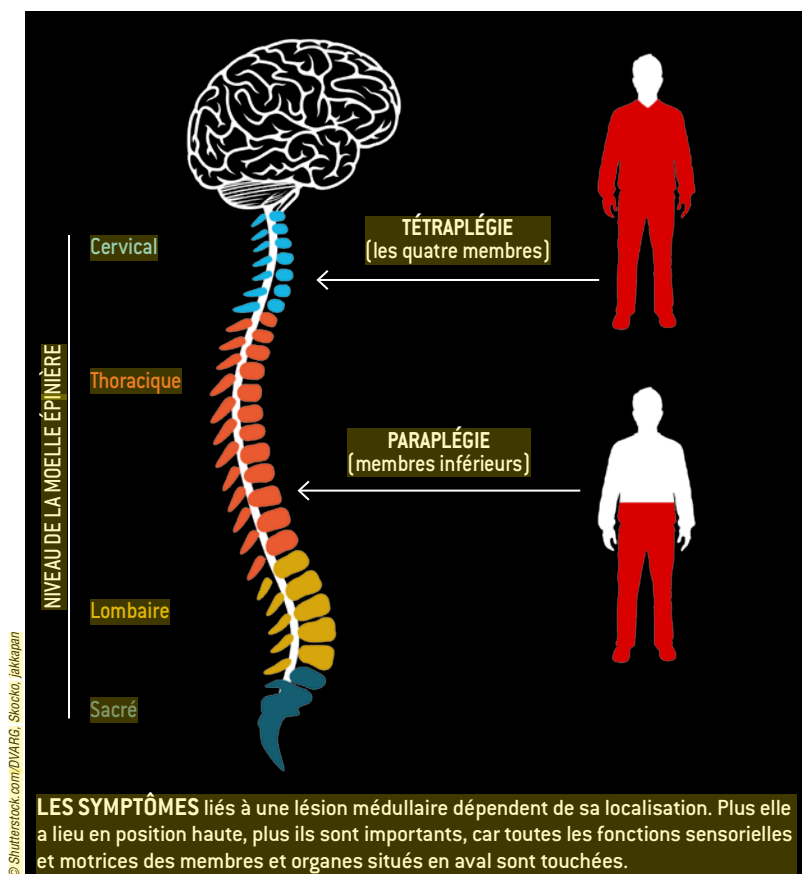


progrès médicaux qui ont réduit le nombre de décès après un accident.

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 paraplégie, les lésions hautes (au niveau des cervicales) une tétraplégie. 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.



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 soignée 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.