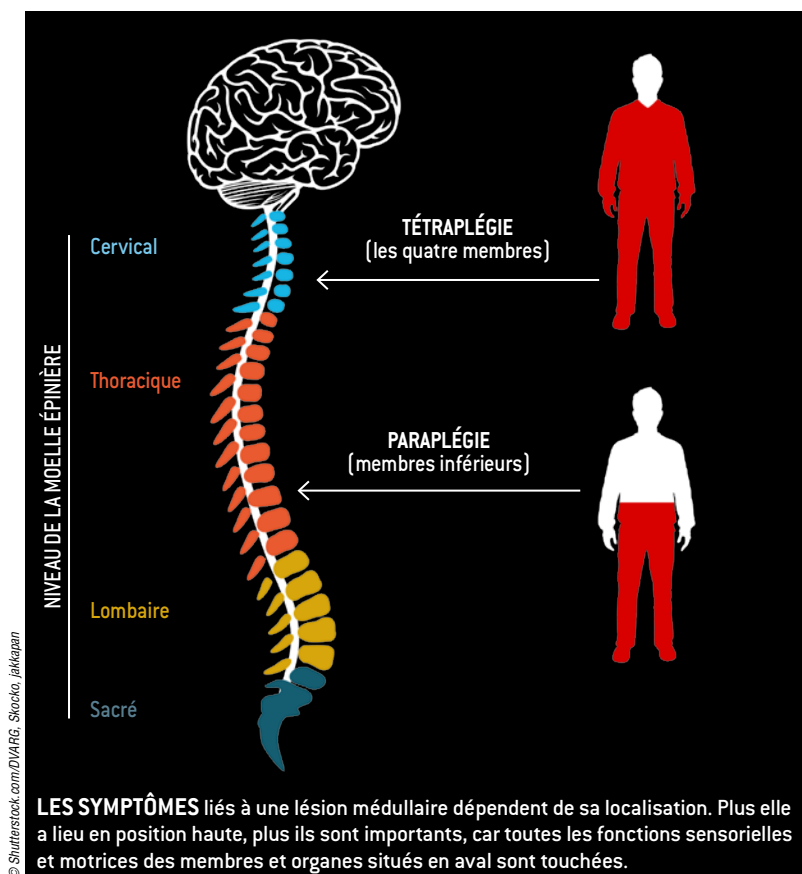




© Shutterstock.com/DVARG, Stockphoto, jikkapan

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<sup>e</sup> 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,

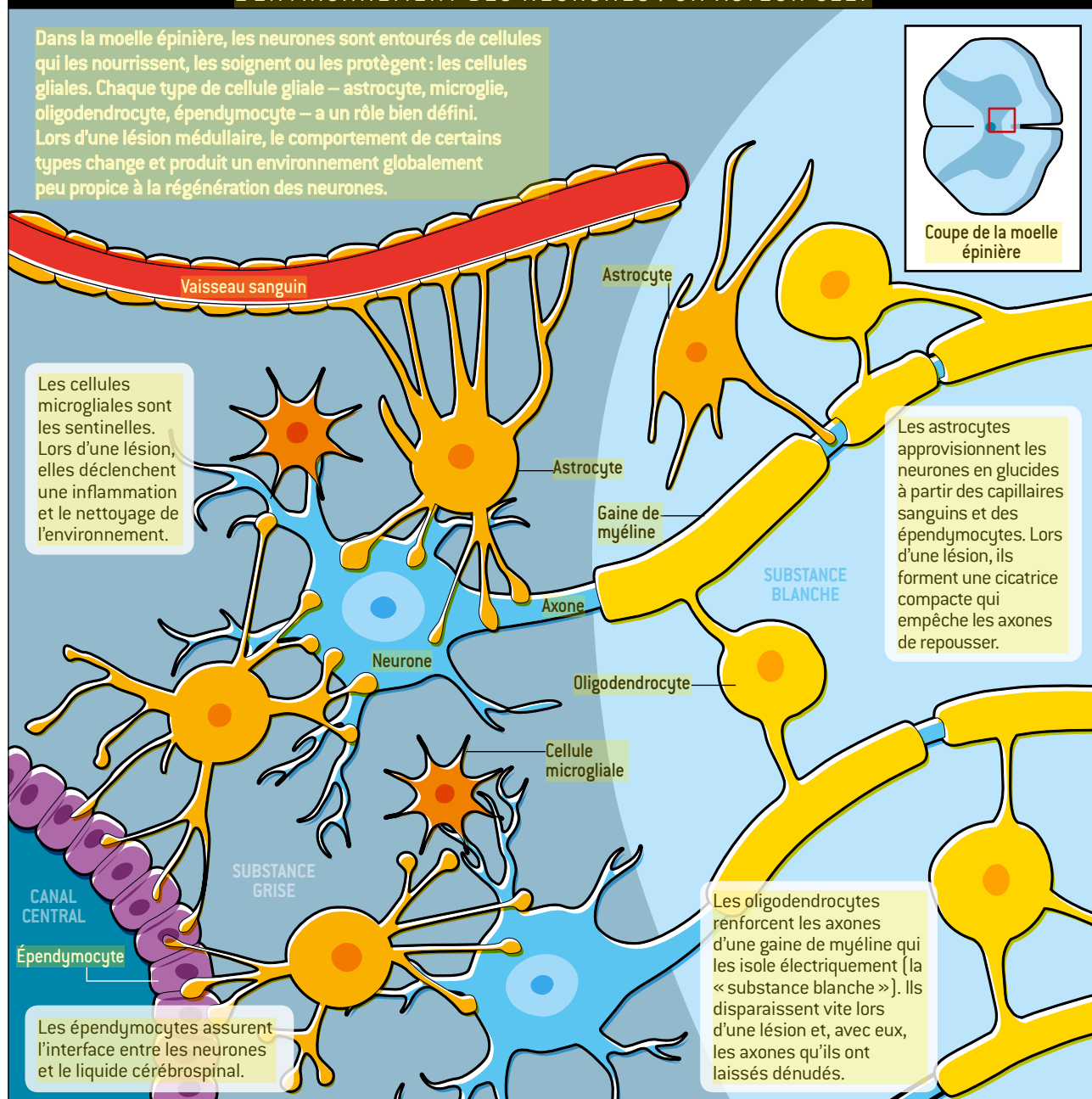
dont certaines déclenchent une inflammation et d'autres, le nettoyage de facteurs inhibiteurs présents dans l'environnement.

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

## L'ENVIRONNEMENT DES NEURONES : UN ACTEUR CLEF



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

**A**ucune 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.

