

axones. Toutefois, cette enzyme se dégrade vite et doit être injectée localement de façon répétée, ce qui peut favoriser la survenue d'infections. En conséquence, on ne peut pas l'utiliser chez l'homme pour l'instant.

Les autres pistes pour favoriser la régénération neuronale après une lésion sont pharmacologiques et visent chaque étape clef de cette reconstruction. Certaines, dites neuroprotectrices, concernent la phase précoce des lésions : il s'agit de prévenir l'extension des lésions à partir d'un foyer initial, car cette propagation se manifeste par un important œdème et la libération de substances toxiques qui empêchent la régénération neuronale. D'autres études visent à stimuler la repousse neuronale. D'autres, enfin, cherchent à rétablir une locomotion en agissant directement sur les axones sérotoninergiques.

Empêcher la lésion de s'étendre

Plusieurs molécules ont produit des résultats prometteurs chez l'animal et sont à présent testées lors d'essais cliniques. Toutefois, les essais chez l'homme sont encore peu concluants. Le premier essai clinique de thérapie neuroprotectrice portait sur un corticoïde, la méthylprednisolone. Intitulé NASCIS (*National Acute Spinal Cord Injury Study*), il a été effectué en trois étapes aux États-Unis, entre 1984 et 1998. Toutefois, la molécule n'a pas eu d'effet significatif et les patients traités ont souffert d'infections respiratoires. Par ailleurs, les conditions techniques de l'interprétation des résultats furent l'objet de nombreuses critiques.

À la fin des années 1990, Vincent Poin-tillart, de l'hôpital Pellegrin, à Bordeaux, et ses collègues ont aussi testé cette molécule chez l'homme, sans plus de succès. L'équipe a aussi testé un autre traitement – la nimodipine – qui s'est révélé tout aussi inefficace. La nimodipine bloque les canaux perméables au calcium. Les chercheurs espéraient ainsi empêcher l'entrée massive de calcium, toxique pour les cellules, dans les neurones au voisinage de la lésion.

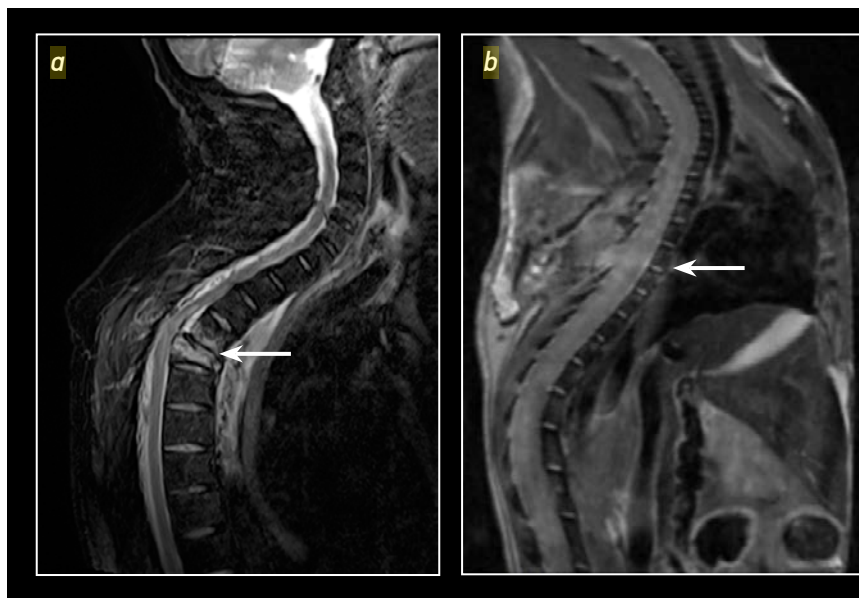
Toute lésion du système nerveux central entraîne une importante libération d'un neurotransmetteur exciteur, le glutamate. Celui-ci se fixe alors sur ses récepteurs à la surface des neurones, ce qui entraîne une entrée massive de calcium qui fait exploser la cellule. Libéré *de facto*, le glutamate se fixe sur les récepteurs d'autres neurones, et

la lésion s'étend ainsi de proche en proche. Au début des années 2000, Marc Tadié, du CHU de Bicêtre, et ses collègues ont donc essayé d'agir en amont de l'entrée massive de calcium. Sur plus de 300 accidentés, ils ont testé une molécule, la gacyclidine, qui bloque le fonctionnement des récepteurs du glutamate responsables de la neurotoxicité, les récepteurs NMDA. Ils espéraient ainsi stopper la progression des lésions secondaires. Toutefois, après une amélioration au cours des premiers mois plus rapide que dans le groupe témoin, le bilan à un an ne montra pas d'amélioration significative, sauf pour les traumatismes cervicaux.

Enfin, l'hormone TRH, dotée de propriétés antioxydantes, a été testée sur un petit nombre de patients au début des années 1990, sans effet significatif. Il s'agissait ici de contrer la libération toxique de

fait l'objet d'un essai préliminaire sur une quarantaine de patients et, comme avec la gacyclidine, une légère amélioration a été obtenue dans le sous-groupe des lésions cervicales. Un essai de phase III sur un plus grand nombre de patients est envisagé.

Les recherches sur les axones sérotoninergiques sont prometteuses. En 1986, l'un de nous (A. Privat) a montré que la greffe de neurones sérotoninergiques immatures en aval d'une section complète de la moelle épinière peut rétablir une locomotion réflexe chez le rat. Depuis, la récupération d'une locomotion volontaire a été corrélée à la repousse des axones sérotoninergiques dans de très nombreux modèles de lésions traités par des techniques variées. Ces résultats suggèrent que la sérotonine, le neurotransmetteur libéré par ces axones vers les motoneurones du réseau locomoteur spinal, le centre qui



radicaux libres superoxydes qui se produit au cours d'une lésion médullaire. Instables, ces molécules dérivées de l'oxygène se stabilisent en captant ou cédant un électron aux molécules de leur entourage, propageant ainsi l'instabilité et causant divers dégâts dans les cellules et les tissus.

Les études visant à stimuler la repousse axonale sont elles aussi peu concluantes chez l'homme. Le ganglioside GM1, un lipide complexe qui aurait des effets neuroprotecteurs, a fait l'objet d'un vaste essai aux États-Unis, sans résultat notable. Enfin, la cethrine, un antagoniste de la protéine rho, inhibiteur de la repousse axonale, a

contrôle de façon autonome la locomotion, pourrait être une cible pour des stratégies thérapeutiques pharmacologiques. Il s'agirait, par exemple, d'utiliser des composés agonistes des récepteurs de la sérotonine, c'est-à-dire qui activeraient ces récepteurs à la place de la sérotonine qui ne peut plus rejoindre les motoneurones en cas de lésion. En 2010, une étude canadienne a montré que lors d'une lésion, après quelque temps, certains de ces récepteurs se remettent à s'activer même en l'absence de sérotonine (incontrôlées, ces activations causent parfois des spasmes musculaires involontaires). Des agonistes pharmacologiques ciblés sur