

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 Pointhillart, 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.

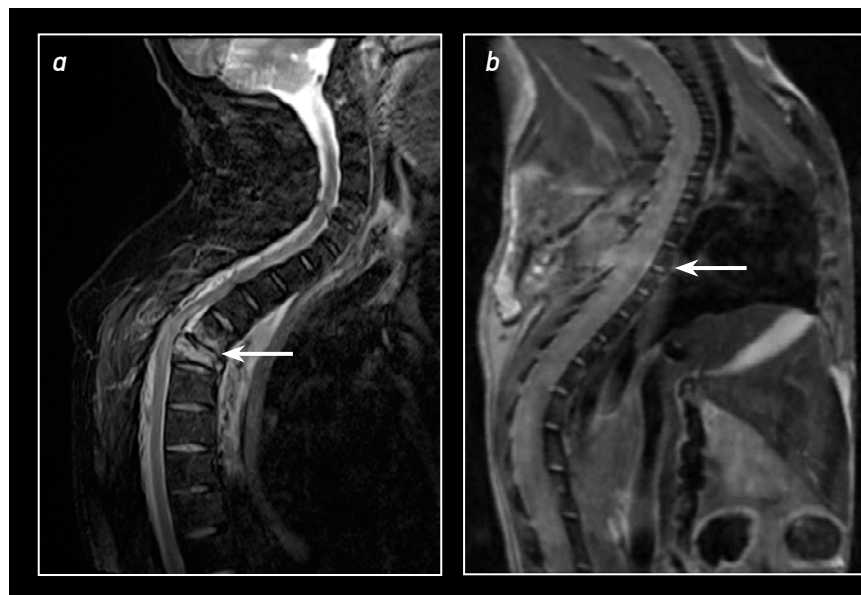
Toute lésion du système nerveux central entraîne une importante libération d'un neurotransmetteur excitateur, le glutamate. Celui-ci se fixe alors sur ses récepteurs à la surface des neurones, ce qui entraîne une entrée massive de calcium qui fait exploser la cellule. Libéré *de facto*, le glutamate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

certain motoneurons (à l'aide de mini-pompes locales, par exemple) aideraient peut-être à renforcer cette activation.

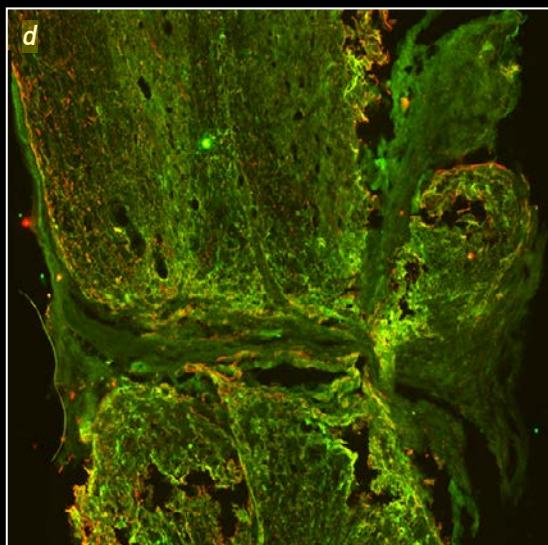
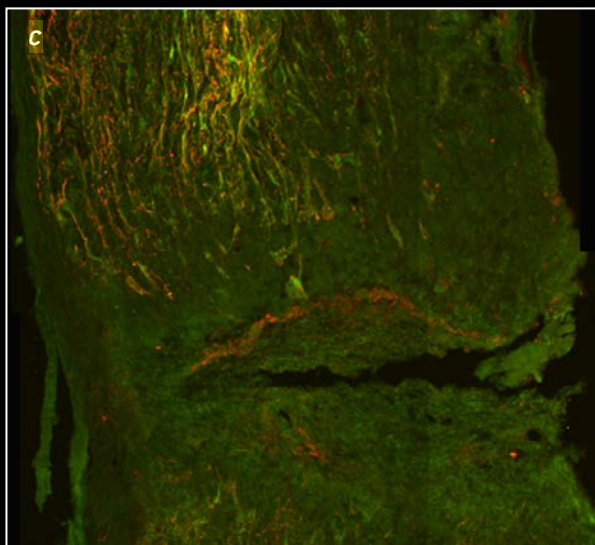
Transplanter des cellules souches

L'autre grand axe de recherche pour reconstruire la moelle épinière consiste en la transplantation de cellules immatures dans la moelle épinière lésée, afin de remplacer les neurones détruits et leurs cellules nourricières. Dès 1999, la transplantation de cellules souches embryonnaires a été testée chez l'animal, avec des résultats encourageants : les animaux transplantés après une lésion médullaire récupéraient une certaine motricité. Toutefois, ces transplantations produisaient des effets secondaires gênants. Diverses études similaires chez l'animal et

gène de ce facteur n'est exprimé qu'une fois que les cellules se sont différenciées). Qu'ils aient reçu la version modifiée ou non des précurseurs, les rats ont amélioré leur motricité – et ce, d'autant plus dans le cas des cellules modifiées. Mais seuls les rats avec la version modifiée n'ont pas eu d'aggravation des symptômes sensoriels.

La première tentative de transplantation cellulaire chez l'homme a été décevante. Débuté fin 2010, l'essai clinique, réalisé par la société américaine Geron, s'est arrêté un an plus tard faute d'indices d'une quelconque efficacité, alors que seuls quatre des huit patients prévus avaient reçu l'injection de cellules souches embryonnaires. Mais un autre essai clinique actuellement en cours semble plus prometteur. StemCells, une société californienne, l'a démarré en 2011 à Zurich afin de tester l'efficacité et l'absence

Les autres pistes de traitement par thérapie cellulaire sont l'utilisation des cellules immatures des niches prolifératives déjà évoquées (le bulbe olfactif, par exemple), et surtout l'activation des cellules de la niche présente dans la moelle épinière. Par ailleurs, les cellules souches pluripotentes induites (iPS) constituent une alternative intéressante. Contrairement aux cellules souches embryonnaires, ce sont des cellules adultes différenciées, dont la faculté de former divers types cellulaires a été réactivée *in vitro*. Elles peuvent être prélevées et réimplantées chez le même patient et ne posent donc ni problème de rejet ni problème éthique lié à l'utilisation des cellules embryonnaires. Les études précliniques sont prometteuses. La transplantation cellulaire agirait d'ailleurs plus en produisant un environnement favorable à la régénération des axones des



LORS D'UNE LÉSION de la moelle épinière [a, b, IRM d'une lésion médullaire thoracique respectivement chez l'homme et la souris], les cellules nourricières des neurones – les astrocytes –, jusqu'alors réparties dans la moelle, se multiplient et s'amassent autour de la lésion [c, chez la souris, une semaine après la lésion, en rouge, vert et jaune]. Quatre semaines après la lésion, elles forment une cicatrice gliale compacte de part et d'autre de la lésion [d]. La moelle épinière humaine a une largeur d'environ 1,2 cm [2,5 mm chez la souris].

chez l'homme ont causé soit une survenue plus fréquente de douleurs chroniques, probablement due à une réorganisation anormale de la moelle épinière, soit une aggravation des symptômes neurologiques tels que la spasticité (la contraction involontaire des muscles) et l'hyperalgie (la perception exacerbée de la douleur). En 2010, cependant, nous avons transplanté à des rats paraplégiques des précurseurs neuronaux embryonnaires humains sans aggraver leurs symptômes : nous avons modifié génétiquement ces précurseurs pour qu'ils produisent un facteur favorisant la croissance neuronale, la neurogénine 2 (habituellement, le

d'effets secondaires de la transplantation de cellules souches neurales. En février 2013, StemCells a annoncé que deux des trois patients traités présentaient une amélioration un an après le traitement. Depuis, une douzaine de patients au total ont été traités dans le cadre de l'essai, dont les résultats ont été divulgués en mai dernier ; non seulement tous les patients ont bien toléré la transplantation, mais plus de la moitié ont retrouvé des fonctions sensibles dès le troisième mois après la transplantation. Ces améliorations ont perduré jusqu'à la fin de l'étude, un an plus tard. Le traitement est à présent en essai clinique de phase II.

neurones encore présents qu'en remplaçant les cellules endommagées. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens. Quelles cellules greffer ? Quand le faire ? Il est primordial, pour des patients qui ont une espérance de vie normale, de contrôler la prolifération, la différenciation et le devenir à long terme des cellules greffées, afin d'éviter l'aggravation des symptômes, en particulier des douleurs neuropathiques.

Actuellement, la rééducation fonctionnelle (kinésithérapie et ergothérapie si la lésion est incomplète, mobilisation passive si elle est complète) reste la principale thérapie utilisée. La chirurgie de décompression a



© Maciek Musialek/Demotix/Corbis

GRÂCE À SON COSTUME BIONIQUE, Claire Lomas est devenue, en mai 2013, la première femme paraplégique à finir le marathon de Londres (en 16 jours). L'utilisation de ces exosquelettes est autorisée en Grande-Bretagne depuis 2012 et a récemment été approuvée par l'Agence américaine des aliments et des médicaments. En Europe, le premier exosquelette développé, *Hercule*, est français (société RB3D). Il devrait avoir un usage tant militaire que civil, notamment médical.

■ BIBLIOGRAPHIE

H. N. Noristani *et al.*, Correlation of *in vivo* and *ex vivo* ^1H -MRI with histology in two severities of mouse spinal cord injury, *Front Neuroanat.*, vol. 9, art. 24, 5 mars 2015.

U. Sławińska *et al.*, The role of serotonin in the control of locomotor movements and strategies for restoring locomotion after spinal cord injury, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, vol. 74, pp. 172-187, 2014.

J. C. Furlan *et al.*, Global incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury, *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 40, pp. 456-464, 2013.

S. David et A. J. Aguayo, Axonal elongation into peripheral nervous system « bridges » after central nervous system injury in adult rats, *Science*, vol. 214, pp. 931-933, 1981.

aussi fait la preuve de son efficacité lorsqu'elle est pratiquée dans les dix heures suivant la lésion. La rééducation fonctionnelle intervient alors pour optimiser les fonctions résiduelles, réduire la masse grasseuse, limiter la fonte musculaire. En 2014, Naaz Kapadia, de l'Institut de réhabilitation de Toronto, et ses collègues ont montré que l'association de cette rééducation avec une stimulation électrique améliore les performances, surtout si la lésion est incomplète. L'association active probablement des circuits « dormants », inactifs en temps normal.

Enfin, en 2013, Heather Hayes, de l'université Emory, à Atlanta, a prouvé l'efficacité d'une forme de rééducation inédite, l'hypoxie transitoire, qui consiste à retenir sa respiration pendant quelques dizaines de secondes. Là aussi, des circuits dormants seraient activés lors du stress induit.

Bientôt des neuroprothèses ?

Divers dispositifs robotiques sont aussi à l'étude pour restaurer une autonomie aux patients. Les premiers exosquelettes ont vu le jour dans les années 1960 dans le cadre du projet *Hardiman*, issu de la collaboration de General Electric avec l'armée américaine. Ce projet a été arrêté, car le poids des exosquelettes (700 kg) les rendait inutilisables, mais il a posé les bases des costumes bioniques actuels. Constitués d'attelles mécaniques aux articulations motorisées, ces derniers s'enfilent comme un harnais. Une série de capteurs détectent les mouvements du buste et des bras, puis les transmettent à un ordinateur localisé dans le dos de l'utilisateur. L'ordinateur calcule ensuite les mouvements correspondants des jambes, puis actionne les articulations mécaniques et commande ainsi la marche. Des béquilles sont utilisées pour plus de stabilité (voir la figure ci-contre).

Malgré leur potentiel, ces exosquelettes ne sont pas adaptés à tous les patients. Bien que leur coût baisse, ils demeurent onéreux (plus de 50 000 euros), lourds (plus de 20 kg) et d'autonomie restreinte (quelques heures). En outre, leur utilisation nécessite un long apprentissage et, surtout, une certaine force dans le buste et les bras. Ils ne conviennent donc pas aux tétraplégiques.

Pour ces derniers, un espoir réside dans les interfaces cerveau-machine, qui visent à contrôler des prothèses par la pensée. Les activités électriques des neurones sont enregistrées avec une grande résolution

temporelle et spatiale grâce à une grille d'électrodes implantée sur le cortex moteur, à la surface du cerveau. Lorsque le sujet essaie mentalement de bouger ses bras ou ses mains, il active les neurones qui contrôlent ces mouvements. Les électrodes captent cette activité électrique et la transmettent à un ordinateur, qui la décode puis envoie les commandes motrices correspondantes aux prothèses. Une variante consiste à envoyer ces commandes à un dispositif de stimulation électrique connecté aux muscles du paralysé.

En 2008, l'équipe d'Andrew Schwartz, de l'université de Pittsburgh, a ainsi permis à un macaque de contrôler par la pensée un bras robotisé. L'animal a pu tourner une poignée de porte puis attraper et manger des guimauves. En 2012, Christian Ethier, de l'université Northwestern, à Chicago, et ses collègues ont restauré la motricité fine d'un bras paralysé chez un singe, qui a réussi à attraper une balle. La même année, l'équipe d'Andrew Schwartz a implanté une grille d'électrodes dans le cortex moteur d'une femme tétraplégique de 52 ans : elle est maintenant capable de contrôler un bras artificiel et d'attraper des objets avec la main de la prothèse. En 2013, un deuxième patient tétraplégique de 30 ans a bénéficié du même type d'implantation et a pu contrôler le mouvement d'une main artificielle.

L'application clinique à grande échelle de cette technique ne sera pas immédiate. Le contrôle de neuroprothèses par la pensée est une technique invasive qui, pour l'instant, ne donne des résultats qu'en laboratoire et avec l'aide de bon nombre d'ingénieurs et de chercheurs. Néanmoins, ces travaux constituent une étape importante dans l'utilisation d'implants bioniques.

Ainsi, l'avenir de la prise en charge des blessés médullaires est sans doute à la mise en œuvre séquentielle d'une série de mesures thérapeutiques allant de la neuroprotection à l'utilisation d'implants bioniques, centrée sur la stimulation et le contrôle d'une régénération neurale intrinsèque. La compréhension du fonctionnement de la moelle épinière éclaire aussi d'autres domaines des neurosciences. Partie intégrante du système nerveux central, la moelle épinière constitue désormais un modèle pour tester de nouvelles thérapies applicables à d'autres pathologies du cerveau adulte, telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Dans ces pathologies aussi, des modifications des cellules gliales participent à la mort des neurones... ■