

> de recherches sont encore nécessaires avant d'aboutir à une réelle application clinique», comme le nuance Magdalena Götz.

Une autre idée consiste à transplanter des précurseurs de neurones, obtenus à partir de cellules souches, dans les zones endommagées du cerveau. Selon leur environnement d'implantation, ces précurseurs peuvent ensuite former toutes sortes de cellules nerveuses différentes.

En 1992, deux équipes ont fait sensation quand elles sont parvenues à implanter de jeunes neurones dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson. Mais si le tableau clinique des deux patients traités lors de la première expérience s'est considérablement amélioré, les résultats de la seconde équipe, qui a traité dix personnes, ont été mitigés. Néanmoins, l'euphorie était grande: on imaginait déjà la thérapie par cellules souches guérir non seulement les maladies neurodégénératives, mais aussi les lésions de la moelle épinière et les accidents vasculaires cérébraux! Les médecins l'utilisent d'ailleurs déjà avec succès pour traiter la leucémie, les brûlures ou les lésions du cartilage. Dans les premières expériences des années 1990, cependant, les cellules devaient être obtenues à partir de fœtus avortés – plusieurs fœtus étaient même nécessaires par patient parkinsonien. Ce qui a conduit un certain nombre de pays à ne pas autoriser cette méthode pour des raisons éthiques.

TRANSPLANTER DES CELLULES SOUCHES

Mais en 1998, des chercheurs ont réussi pour la première fois à cultiver des cellules souches embryonnaires et à les faire se multiplier en laboratoire. Et depuis 2006, une autre solution plus facilement acceptable d'un point de vue éthique est disponible: le médecin japonais Shinya Yamanaka a trouvé le moyen de transformer des cellules de peau en cellules souches. Les experts parlent de «cellules souches pluripotentes induites». Shinya Yamanaka a activé certains gènes qui jouent un rôle important lors du développement embryonnaire précoce, faisant ainsi reculer «l'horloge» des cellules de peau, qui sont retournées à leur état originel, celui de cellules souches. Il a reçu le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 2012 pour cette méthode.

Bien que plusieurs centaines de patients parkinsoniens aient reçu une greffe de cellules souches à ce jour, la technique ne se développe que lentement. Dans certains cas, les cellules transplantées améliorent durablement les fonctions motrices, mais dans d'autres non, et on ignore pourquoi. En outre, le traitement est en général inefficace contre les autres symptômes de la maladie et cause parfois des effets secondaires graves, tels que des hallucinations ou des troubles du mouvement.

Pour d'autres pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la thérapie par cellules souches est encore moins avancée. Cette maladie provoque également la mort de nombreux neurones, probablement à cause d'une mauvaise «élimination des déchets» dans le cerveau, et conduit à des perturbations cognitives de plus en plus graves. Par rapport à la maladie de Parkinson, la destruction des neurones est beaucoup plus étendue à travers le cerveau, ce qui complique la transplantation de cellules souches. Mais des



Plusieurs centaines de patients parkinsoniens ont reçu une greffe de cellules souches



expériences sur l'animal suggèrent tout de même que cette technique pourrait favoriser l'apprentissage et la mémoire chez les victimes de la maladie d'Alzheimer.

On cherche aussi à l'exploiter pour soigner les patients paraplégiques. En 2010, des médecins américains ont implanté environ deux millions de cellules précurseuses, provenant de cellules souches embryonnaires, dans la moelle épinière d'un étudiant de 21 ans, blessé lors d'un accident de voiture. C'était la première opération de ce genre et le résultat fut plutôt décevant. Quatre ans plus tard, son état et celui des quatre autres patients traités pour des blessures similaires ne s'étaient pas sensiblement améliorés. Un point positif tout de même: les cellules transplantées n'ont pas causé de cancer, ce qui était une inquiétude majeure des médecins.

Entretemps, plusieurs études auprès de personnes paraplégiques ont confirmé l'innocuité de la thérapie, mais sans fournir de résultats clairs sur l'évolution des fonctions motrices ou sensorielles. Les médecins ne signalent de légères améliorations que dans quelques cas. En 2020, après avoir passé en revue les recherches sur le sujet, une équipe dirigée par Susan Barnett, de l'université de Glasgow, a donc conclu que la méthode n'en est qu'à ses débuts et que d'autres travaux sont nécessaires pour déterminer son potentiel.

Une autre approche est étudiée depuis plus longtemps pour remplacer les cellules nerveuses endommagées – en fait, c'est la plus >

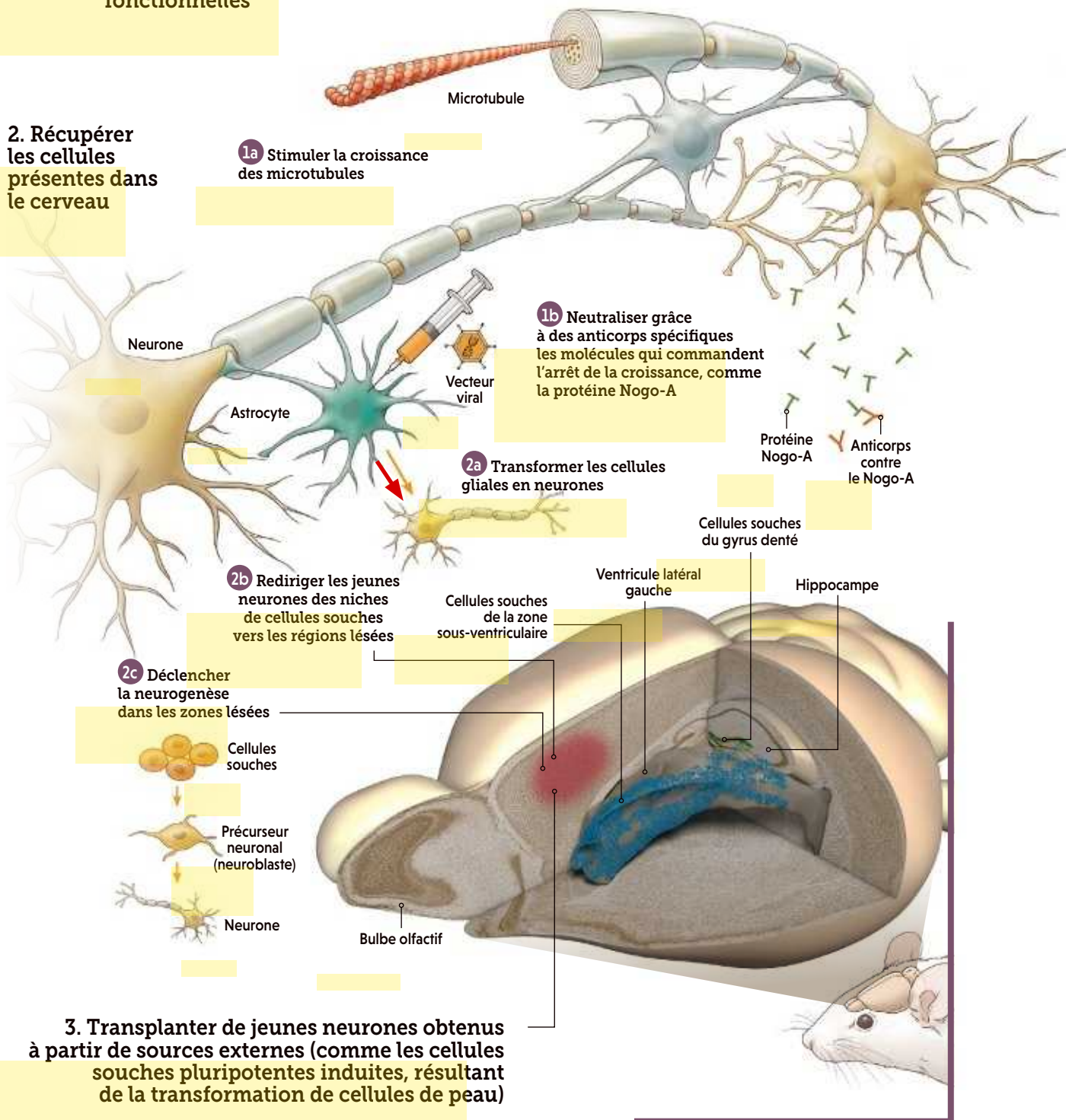
COMMENT RESTAURER LES RÉSEAUX NEURONAUX

Les neuroscientifiques travaillent sur plusieurs approches pour stimuler la régénération des neurones après une lésion. L'objectif est de guérir un jour les pathologies touchant le système nerveux central, comme la maladie d'Alzheimer ou la paralysie.

Les techniques à l'étude se divisent en trois catégories, selon qu'elles visent respectivement à restaurer les communications au sein du réseau préservé, à utiliser les cellules produites par le cerveau ou à transplanter de nouveaux neurones.

1. Rétablir les liaisons entre les cellules nerveuses fonctionnelles

2. Récupérer les cellules présentes dans le cerveau



> ancienne. Elle consiste à développer les connexions entre les neurones encore sains.

Dès 1900, les neuroscientifiques ont découvert que les cellules du système nerveux central sont capables de former de nouvelles fibres si elles disposent d'un environnement adapté. Ils l'ont montré chez l'animal en transplantant des tissus du système nerveux périphérique dans le cerveau ou la moelle épinière, dont les neurones ont alors développé de nouvelles connexions à travers ce nouveau tissu.

Reste que le système nerveux central a longtemps été considéré si complexe que ce type de croissance neuronale y était jugé impossible. C'est le neuroscientifique argentin-canadien Albert Aguayo qui, le premier, a mis fin à ce dogme dans les années 1970. Ses expériences chez l'animal ont confirmé les résultats du début du siècle.

LEVER LE FREIN DE LA CROISSANCE NEURONALE

Les chercheurs ont par ailleurs découvert que des protéines appelées «facteurs neurotrophiques», ou «facteurs de croissance», poussent les neurones à former de nouvelles fibres. Elles sont notamment produites après une blessure, dans le système nerveux périphérique, mais aussi dans le cerveau et la moelle épinière. Au début des années 1980, la grande question était donc: «Pourquoi ces substances n'y exercent-elles pas leur effet?» se souvient Martin Schwab, professeur de neurosciences à

Des cellules gliales de souris, nommées «astrocytes» (à gauche), se transforment en neurones (à droite) après avoir été reprogrammées grâce à des virus génétiquement modifiés.

l'École polytechnique fédérale (EPF), à Lausanne, et à l'université de Zurich. Il menait alors des recherches à l'institut psychiatrique Max-Planck de Munich et a trouvé la réponse: il existe des molécules particulières dans le système nerveux central, appelées «protéines Nogo», qui annulent l'effet des facteurs neurotrophiques. À la fin des années 1980, Martin Schwab a identifié une telle «molécule d'arrêt»: la protéine Nogo-A, qui se fixe aux cellules nerveuses et les empêche de se développer davantage. Depuis, plusieurs autres mécanismes de ce type ont été découverts.

Si les cellules nerveuses peuvent donc théoriquement former de nouvelles fibres et connexions tout au long de leur vie, cette capacité est massivement limitée en pratique. Elle n'est utilisée que pour des changements structurels minimes, afin d'autoriser l'apprentissage ou la réparation de petites blessures. «C'est peut-être parce que, sinon, les choses deviendraient trop chaotiques», suppose Martin Schwab. Des expériences sur des animaux suggèrent en effet qu'une trop grande plasticité neuronale risque de devenir incontrôlable: lorsqu'on éteint les signaux d'arrêt en permanence, cela entraîne, entre autres, des problèmes d'apprentissage et des comportements évoquant ceux des patients schizophrènes.

Le neuroscientifique et ses collègues ont alors essayé de désactiver temporairement les mécanismes qui freinent la croissance des neurones. Avec succès: chez des rats paraplégiques,

