

## **Lésions traumatiques de la moelle épinière : De la recherche fondamentale à la stratégie thérapeutique**

**Alain PRIVAT**

### **Pourquoi la moelle épinière ?**

La moelle épinière, partie intégrante du système nerveux central, avec le cerveau, présente une structure plus simple que celui-ci, et surtout l'intégrité de ses fonctions, **motrices et sensibles**, peut être plus facilement appréciée dans des modèles animaux que les fonctions complexes assurées par le cerveau. Il n'en reste pas moins que les mécanismes des lésions, et partant, les cibles thérapeutiques, sont les mêmes dans le cerveau et la moelle.

### **La moelle épinière, problème de santé publique**

Il y a actuellement en France près de 40.000 blessés médullaires **paraplégiques** (paralysés des membres inférieurs) ou **tétraplégiques** (paralysés des 4 membres) principalement à la suite d'accidents de la voie publique (automobilistes, motocyclistes, plus rarement piétons) ou du sport (plongeon, rugby, foot, alpinisme...) et environ 1500 de plus chaque année.

### **Les lésions et les cibles thérapeutiques**

Dans une recherche à visée thérapeutique, il est essentiel de se préoccuper de la quatrième dimension, celle qui complète les trois dimensions de l'espace, la dimension du temps. La **chronologie des lésions** est capitale pour formaliser une prise en charge des blessés. Un outil s'est révélé essentiel pour suivre cette chronologie, l'IRM à haute résolution qui permet de suivre chez l'animal d'expérience la progression des lésions, et de la comparer à celle que l'on constate chez l'homme en clinique.

### **Lésions les plus précoces**

L'analyse biochimique des tissus lésés, dans les modèles animaux expérimentaux, permet de détecter dans les deux heures qui suivent le traumatisme **l'augmentation massive d'un acide aminé, le GLUTAMATE**, neurotransmetteur de l'excitation, qui, au delà d'une certaine concentration, détruit les cellules nerveuses, ou NEURONES. Nous avons pu synthétiser un antagoniste, La Gacyclidine\* qui bloque l'action toxique du glutamate, à la condition d'être administrée dans les deux premières heures qui suivent le traumatisme. Un essai clinique conduit chez l'homme il y a une quinzaine d'années a montré son efficacité, mais il n'a pu être mis sur le marché pour des raisons industrielles. De nouvelles études cliniques conduites en Chine sont de nature à relancer cette molécule.

### **Lésions secondaires**

Les lésions secondaires, apparaissant après 48 heures ne touchent pas directement les neurones, mais des cellules qui les entourent, dites **cellules gliales**, et une catégorie particulière de celles-ci les **astrocytes**. Le rôle de ces cellules est de nourrir les neurones à partir du courant sanguin, et de les protéger. Après un traumatisme, la première réaction de ces cellules est de rétablir la continuité entre les vaisseaux sanguins et les neurones, puis de constituer une cicatrice pour isoler les cellules survivantes.

Mais cette cicatrice devient rapidement obstructive, en ce qu'elle empêche l'éventuelle repousse des prolongements des neurones, les axones, câbles électriques qui transmettent l'information au sein du système nerveux et particulièrement du cerveau à la moelle. Nous avons pu identifier une molécule, présente dans les astrocytes, la GFAP, qui joue un rôle essentiel dans la formation des cicatrices. Nous avons réalisé un modèle de **souris transgénique**, chez lesquelles le gène qui synthétise la GFAP est inactivé. Chez cette souris transgénique, après un traumatisme de la moelle épinière, la GFAP n'est plus synthétisée, les cicatrices ne se forment pas, les neurones repoussent, et la souris paralysée **retrouve l'usage de ses membres inférieurs**.

On ne peut appliquer cette stratégie chez l'homme, aussi nous avons eu recours à une stratégie de **thérapie génique**, qui utilise un virus pour bloquer la synthèse d'une protéine. Cette stratégie, dite d'interférence ARN (si RNA) permet de cibler spécifiquement la synthèse de GFAP, dans le temps et dans l'espace, et nous avons pu de cette façon dupliquer les résultats obtenus avec les souris mutantes, et faire remarquer des souris paralysées, à condition d'intervenir dans les 48 heures qui suivent la lésion. Cette expérimentation a été reproduite chez le rat avec des résultats comparables. L'application chez l'homme nécessite le passage par une espèce animale supplémentaire, un primate non humain (singe). (voir ci-dessous)

### **Intervention tardive**

Après les 48 heures qui suivent la lésion on ne peut plus rétablir une continuité fonctionnelle entre le cerveau et la partie de la moelle située au dessous de la lésion. Mais cette partie de la moelle n'est pas détruite, et elle contient toujours, au niveau lombaire, les neurones responsables de la locomotion. Il faut et il suffit que ces neurones reçoivent un signal qui déclenche ce mécanisme. Nous avons pu identifier, grâce à un système de microsondes placés dans la moelle lombaire d'un rat, la nature de ce signal venu du cerveau. Il s'agit d'un neurotransmetteur, la SEROTONINE, dont nous avons pu réaliser la cartographie au niveau de la moelle. Après une section complète, la moelle sous lésionnelle ne contient plus de sérotonine. Notre stratégie a été de greffer, sous le niveau d'une lésion ancienne (après un mois) des neurones embryonnaires qui libèrent ce neurotransmetteur. Un mois plus tard, les animaux greffés retrouvaient **une locomotion réflexe** quand on les déposait sur un tapis roulant. L'analyse microscopique de leur moelle montrait que les neurones greffés avaient rétabli, au niveau de la moelle lombaire, une innervation identique à celle des animaux intacts. Quelle stratégie adopter chez l'homme ? Il ne pouvait évidemment être question de greffer des neurones embryonnaires humains. Fort heureusement, une découverte réalisée avec nos confrères neurochirurgiens ouvre une solution imprévue. Nous avons pu détecter, au niveau de la moelle épinière adulte, chez l'homme, des **cellules souches** susceptibles de se transformer en neurones. Ces cellules, mises en culture, donnent naissance à tous les types de neurones, mais en particulier à des neurones à sérotonine. Il importe maintenant de mettre au point une stratégie, utilisant probablement les outils de la thérapie génique, pour aller activer ces cellules souches dans la moelle épinière d'humains blessés.

## ***Des souris et des hommes***

Le passage d'une stratégie à un outil thérapeutique nécessite une mise au point sur un modèle aussi proche que possible de l'homme, et qui ne soit ni trop onéreux, ni trop lourd pour pouvoir être utilisé au laboratoire. Un premier essai pratiqué sur le porc s'était révélé décevant. Heureusement, cet outil existe, il s'agit d'un petit primate lémurien, originaire de Madagascar, le microcèbe **Microcebus Murinus**, qui pèse un peu moins de 100 grammes et mesure une douzaine de centimètres. Un grand élevage de ces lémuriens existe à l'Université de Montpellier, et j'avais eu l'occasion de travailler par le passé sur cet animal comme modèle de vieillissement cérébral. Mes successeurs à L'INSERM et à l'Université, sous la direction de Florence Perrin, ont entrepris un remarquable travail sur la moelle épinière du microcèbe, en combinant lésions médullaires et IRM. Il s'avère que la moelle épinière du microcèbe ressemble étonnamment dans sa structure, et dans ses réactions aux traumatismes, à celle de l'homme. Une nouvelle page s'ouvre....

### **De la moelle épinière au cerveau ?**

Le mécanisme des lésions secondaires, avec l'activation des astrocytes, que nous avons décrit dans la moelle épinière, est présent dans le cerveau dans des pathologies aiguës, comme les traumatismes cérébraux ou les accidents vasculaires cérébraux, mais aussi dans des pathologies dégénératives, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Nous avons réalisé une expérimentation préliminaire, dans un modèle expérimental de maladie de Parkinson, chez la souris transgénique pour la molécule GFAP. Chez la souris témoin, après la lésion chimique qui détruit une partie des neurones à Dopamine, les performances motrices se dégradent progressivement comme chez un patient atteint de maladie de Parkinson. Chez la souris transgénique, non seulement les performances ne s'aggravent pas, mais elles s'accroissent légèrement. L'analyse microscopique des cerveaux montre dans la zone cible du cerveau, l'absence de tissu cicatriciel, présent chez les témoins et la recolonisation des zones lésées par les axones des cellules épargnées initialement par la lésion.... On peut imaginer qu'une thérapie génique ciblant la GFAP au niveau du cerveau puisse bloquer la progression de la maladie. L'existence d'un important tissu cicatriciel chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer puisse constituer une piste thérapeutique intéressante.

Ces travaux, conduits pendant trois décennies, suivent les principes très simples de la Médecine Expérimentale, énoncés par Claude Bernard il y a près de deux siècles : Observation, hypothèse, confirmation ou infirmation expérimentale de l'hypothèse... C'est ce que m'ont enseigné mes maîtres René Couteaux, Charles Leblond et Jean Grüner, sans lesquels rien n'eût été possible.

**Alain Privat**