

# Stratégies de réparation médullaire - Actualités et nouveautés



*Présidence de séance :*

Dr. Patrick Decherchi (*conseil scientifique, ALARME*).

## Panorama des voies de la recherche - Introduction aux tables rondes

**Dr. Luc BAUCHET**

Neurochirurgien, CHU - INSERM, Montpellier

Je suis neurochirurgien au CHU de Montpellier. Je prends en charge les patients au stade initial des traumatismes vertébraux médullaires. Je suis également consultant à Propara où je rencontre les patients dans le cadre de leur suivi. En outre je mène des travaux de recherche à l'INSERM dans l'Unité 583 (Institut des Neurosciences de Montpellier). Le travail que je vais vous présenter a été réalisé en collaboration avec Christine Gilbert (documentaliste à Propara) et Nicolas Lonjon (jeune neurochirurgien).

Si vous tapez 'Spinal cord' (moelle épinière) sur Google, vous obtiendrez environ 12 300 000 références ; sur PubMed, vous obtiendrez 122 289 articles scientifiques. Les buts de cette présentation sont d'une part de citer un certain nombre d'exemples concernant les voies de recherche de la réparation et/ou restauration fonctionnelle de la moelle épinière lésée, et d'autre part, d'introduire brièvement les tables rondes, et surtout de donner des éléments dans la pertinence de l'information pour les patients ayant une lésion médullaire et leur famille, et pour les paramédicaux et médecins qui prennent en charge ces patients.

Le panorama des voies de recherche porte tout d'abord sur la prise en charge médico-chirurgicale initiale des blessés médullaires et des pathologies de la moelle épinière. Il faut savoir que la qualité et la rapidité de la prise en charge sont extrêmement importantes. Le maintien de la tension artérielle et de l'oxygénation est primordial pour préserver les cellules de la moelle épinière qui n'ont pas été lésées par la lésion primaire.

Le panorama concerne ensuite les problèmes spécifiques des patients paraplégiques et tétraplégiques (douleur, spasticité, dysrégulations neurovégétatives, troubles psychologiques réactionnels, troubles trophiques, complications urinaires et respiratoires, etc.).

Les voies de recherches portent également sur la rééducation, la réadaptation, l'appareillage, les prises en charges sphinctériennes et sexuelles, la réinsertion socioprofessionnelle, etc. Il faut savoir que 21 % des personnes ayant eu un accident retravaillent après leur accident.



Dr Luc Bauchet

A la fin du XIXe siècle, un patient paraplégique avait une espérance de vie très courte ; les tétraplégiques mouraient presque tous. A l'heure actuelle, un patient paraplégique a généralement une espérance de vie comparable à celle de tout autre patient.

Les voies de recherche portent enfin sur la prévention, la neuroprotection, la réparation (en terme de régénération - diminuer les facteurs inhibiteurs et/ou favoriser la croissance axonale -, de reconnexion et de greffes cellulaires), et la restauration fonctionnelle. Je développerai plus particulièrement ces derniers points dans mon exposé de ce jour.

Cependant avant de détailler les avancées de "la recherche dite fondamentale" concernant les lésions de la moelle épinière. Il est indispensable de rappeler que cette recherche découle et découlera de nos connaissances actuelles et futures de la neuroanatomie -incluant l'étude des tissus normaux (histologie) et pathologiques (neuropathologie), de l'imagerie normale et pathologique, de la neurophysiologie, et de la neurobiologie. Le panorama des voies de la recherche comprend donc l'approfondissement de nos connaissances sur la moelle épinière animale et humaine, normale et pathologique. L'anatomie de la moelle épinière animale et humaine est connue en partie, mais de grandes découvertes sont encore à faire. De plus, il est important de connaître les différences entre la moelle épinière de l'animal - notamment du rat et de la souris - et celle de l'être humain, avant de conclure sur des résultats expérimentaux obtenus sur des animaux de laboratoire.

L'étude radiologique de la moelle épinière (IRM) chez l'animal (Gaviria et al. 2006) et l'Homme (Maier et al., 2007) a permis de faire un parallèle entre l'imagerie macroscopique et les phénomènes microscopiques. Chez l'Homme, les progrès en IRM sont importants puisque nous sommes désormais capables de visualiser les faisceaux de fibres dans la moelle épinière.

La physiopathologie des lésions de la moelle épinière est également très importante à connaître. Nous savons désormais que la lésion initiale dite primaire s'aggrave et s'étend et constitue ainsi la lésion dite secondaire dans les traumatismes médullaires aigus (travaux de l'équipe de C. Tator).

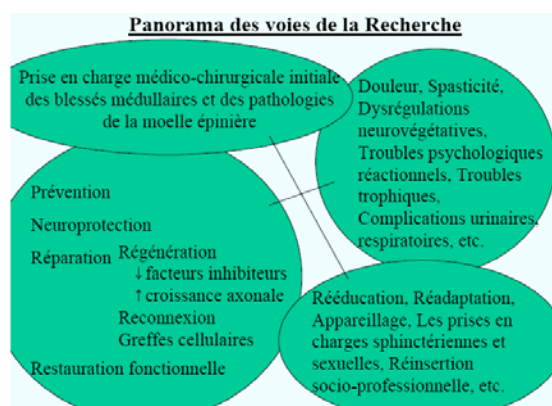
Les études concernant l'histologie de la moelle épinière humaine normale sont peu nombreuses, je vous illustrerai nos travaux en cours à ce sujet (Dromard et al., sous presse). Les travaux concernant l'étude de la moelle épinière humaine après traumatisme sont primordiaux mais peu nombreux (ex: travaux de Kakulas). Ils ont cependant montré 2 éléments essentiels: les sections anatomiques complètes de la moelle épinière sont rares ; et quelques fibres persistantes peuvent permettre une fonctionnalité importante.

Par ailleurs, pour les pouvoirs publics (prises de décisions, allocations de subventions de recherche), il est indispensable de connaître l'épidémiologie des lésions de la moelle épinière.

## 1. L'épidémiologie des lésions de la moelle épinière

L'incidence et la prévalence des lésions médullaires ne sont pas connues avec précision et varient selon les pays. La première cause est, dans 80 % des cas, d'ordre traumatique : voiture, moto, chutes, accident du travail, sport et loisirs, violence. En France, les plongeurs en eau peu profonde constituent la première activité sportive à l'origine de tétraplégies.

L'ensemble des autres causes de para- et tétraplégie sont dites « médicales » et représenteraient environ 20 % et sont une conséquence de maladies très diverses (sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, myélite infectieuse et parasitaire, ischémie ou hémorragie intra- ou péri médullaire, tumeur bénigne ou maligne de la moelle épinière ou de ses enveloppes, processus dégénératifs, malformations, etc.).



Extrait du diaporama du Dr Luc Bauchet

- **L'épidémiologie des traumatismes médullaires aigus**

L'incidence des traumatismes médullaires aigus (TMA) - qui constituent 80 % des lésions médullaires - est estimée entre 10 à 83 nouveaux cas par an et par million d'habitants. La prévalence de 223 à 755 cas par million d'habitants a été récemment remise en question. Aux Etats-Unis, la prévalence est de 250 000 personnes pour une population totale d'environ 300 millions d'habitants, et l'incidence est de 11 000 nouveaux cas par an. En France, l'IRME fait état de 1 500 nouveaux cas par an ; l'enquête Tétrafigap (Albert et al. 2005) a, quant à elle, recensé 934 nouveaux cas par an. On peut donc penser qu'il y a 1 000-1 500 nouveaux cas par an.

La majorité des patients concernés ont entre 16 et 30 ans. La moyenne d'âge se situe à 32-33 ans. Un deuxième pic d'incidence existe vers la soixantaine (myélopathie cervico-artrosique). Le sexe ratio est de 3,5 hommes pour 1 femme.

Les données collectées auprès de 24 332 personnes victimes de TMA par le National Spinal Cord Injury Statistical Center (*NSCISC, 2006*) ont permis de définir la répartition suivante :

- tétraplégies incomplètes : 34,1 % ;
- paraplégies complètes : 23,0 % ;
- tétraplégies complètes : 18,3 % ;
- paraplégies incomplètes : 18,5 %.

Dans une perspective de traitement réparateur de la moelle épinière chez l'Homme, nous devons tenir compte de l'âge du patient, du degré de l'atteinte neurologique, du niveau

lésionnel et du mécanisme lésionnel (compression, écrasement, ischémie, etc.). L'éventuel traitement réparateur (et ses risques) devra être adapté à chaque cas.

Aux Etats-Unis, une tétraplégie haute (C1-C4) coûte 741 425 \$ la première année, et 132 807 \$ par année supplémentaire ; les coûts sont respectivement de 478 782 et 54 400 \$ pour une tétraplégie basse (C5-C8), et de 270 913 et 27 568 \$ pour une paraplégie. Ces chiffres sont importants à connaître lorsque l'on va négocier des demandes de subventions publiques ou privées.

## 2. Prévention des lésions de la moelle épinière

La première action à mener porte sur la prévention des lésions de la moelle épinière. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévention est « *l'ensemble des mesures visant à éviter ou à réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps* ». L'OMS distingue trois phases de prévention :

- **la prévention primaire**  
Elle vise à empêcher la survenue de la maladie ou d'un accident, et peut prendre diverses formes, comme les campagnes préventives en matière de sécurité routière (vitesse, alcool, drogues), le fait d'obliger les individus à porter la ceinture de sécurité ou d'obliger l'industrie automobile à installer des Airbags dans tous ses véhicules. En 2004, l'OMS a réalisé un rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation (disponible sur Google : OMS rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation).
- **la prévention secondaire**  
Il s'agit du traitement des premières atteintes et du dépistage précoce. La prévention secondaire des lésions médullaires traumatiques concerne le ramassage, la neuroprotection et la chirurgie décompressive précoce. Le ramassage et le transport rapide et médicalisé (SAMU, Pompier) vers des centres médico-chirurgicaux spécialisés (service de neurochirurgie ou d'orthopédie spécialisé dans le rachis) et la chirurgie précoce (principalement lorsqu'il existe une compression et/ou une instabilité majeure et que l'état du patient le permet) se sont considérablement développés ces dernières années en France. Il faut bien sûr encore progresser dans ces domaines afin d'intervenir au plus tôt (oxygénation, maintien de la pression artérielle, éventuellement décompression, etc.) sur une moelle épinière qui souffre pour limiter l'extension de la lésion secondaire. Ceci doit se faire dans les meilleures conditions, sans précipitation ni dangerosité, par des équipes entraînées. La neuroprotection chimique est une autre forme de prévention secondaire qui sera traitée dans quelques instants. La prévention secondaire concerne par ailleurs le dépistage des pathologies entraînant progressivement des lésions médullaires irréversibles chirurgicalement curables (par exemple : méningiome, neurinome intra rachidiens, etc.). Ce dépistage repose sur un « bon » examen clinique et la réalisation d'un examen IRM médullaire, afin d'intervenir avant que les lésions médullaires deviennent irréversibles.
- **la prévention tertiaire**  
Elle consiste à réduire les séquelles d'une maladie ou d'un accident, et à favoriser la réinsertion du malade. Différentes stratégies expérimentales de réparation médullaire (Gimenez y Ribotta et Privat, 1998, Gimenez y Ribotta et al., 2002 ; Orsal et al., 2002 ; Schwab et al., 2006 ; Lim et Tow, 2007) pourraient peut-être être appliquées dans l'avenir à l'Homme ? La restauration fonctionnelle fait également partie de la prévention tertiaire et peut prendre la forme de transferts tendineux, musculaires, voire nerveux, ou de stimulation électrique (préhension : freehand système ; miction : Brindley ; locomotion : projet SUAW). Certaines de ces techniques sont déjà bien définies et apportent un gain

fonctionnel aux patients, les autres devant être encore développées. En outre, la prévention tertiaire inclut les prises en charges médicales (douleur, spasticité, troubles trophiques, etc.), la rééducation, la réadaptation et la réinsertion socioprofessionnelle.



### 3. La neuroprotection

L'une des particularités des lésions traumatiques du système nerveux central réside dans leur auto-aggravation (Braund et al., 1990) et a abouti au concept de lésion primaire et de lésion secondaire. S'il paraît difficile de pouvoir agir sur la lésion primaire, la recherche de molécules minimisant la lésion secondaire nourrit un espoir dans les possibilités de récupération fonctionnelle après traumatisme médullaire. Nous présentons ici quelques exemples des nombreuses substances qui ont été étudiées expérimentalement en précisant leurs applications éventuelles chez l'homme :

- les corticoïdes :  
Les corticoïdes et en particulier la méthylprednisolone (MP) à haute dose, et le Tirilazad (Lazaroïde) sont connues expérimentalement pour diminuer la formation de l'œdème cytotoxique, l'inflammation, la production de radicaux libres et la libération de glutamate (Schwab et al., 2006). Les résultats des études cliniques NASCIS (National Spinal Cord Injury Study) I, II et III (Bracken et al., 1984, 1990, 1992, 1997) sont toujours débattus (efficacité modeste, complications des corticoïdes). En pratique, l'injection d'un bolus de 30 mg/kg suivi d'une injection continue à 5,4 mg/kg/heure pendant 23 heures de MP débutée dans les 8 heures après le TMA est encore fréquemment réalisée aux USA, alors que cette attitude ne fait plus partie des recommandations Européennes ni Françaises (Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire, conférence d'experts, 2003). A notre avis, si l'efficacité des corticoïdes sur les lésions médullaires dorsales complètes est probablement nulle, elle mériterait d'être évaluée à grande échelle sur les lésions médullaires cervicales incomplètes et en particulier sur les patients présentant une myélopathie cervico-arthrosique décompensée par un traumatisme minime.

- la gacyclidine :

Cette molécule dérivée de la phencyclidine (Kamenka et al., 1982) présente une affinité pour les récepteurs NMDA égale à celle de la meilleure molécule de référence (MK801), et à l'inverse de cette dernière ne présente pas de toxicité propre, en raison de son profil pharmacologique original (Hirbec et al., 2001). L'essai clinique multicentrique de phase II, conduit en France, avec la gacyclidine n'a pas eu globalement de résultat statistiquement significatif. En revanche, les patients présentant des lésions cervicales incomplètes ont eu un gain fonctionnel de deux niveaux métamériques à J 30 et ont conservé un gain de 1,5 niveau en moyenne à un an (Lepeintre et al., 2004). Mais l'effectif de cette sous-classe était insuffisant pour conclure. Il faudrait sans doute refaire une étude spécifique, mais la méthodologie est difficile, coûteuse et énergivore.



- l'EPO (érythropoïétine) :

Cette substance glioprotectrice et neuroprotectrice (Goldman et Nedergaard, 2002 ; Gorio et al., 2002 ; Fumagalli et al., 2007) protégerait en particulier la substance blanche et les grands faisceaux descendants (Vitellaro-Zuccarello et al., 2007) et pourrait prochainement faire l'objet d'un essai clinique dans les TMA.

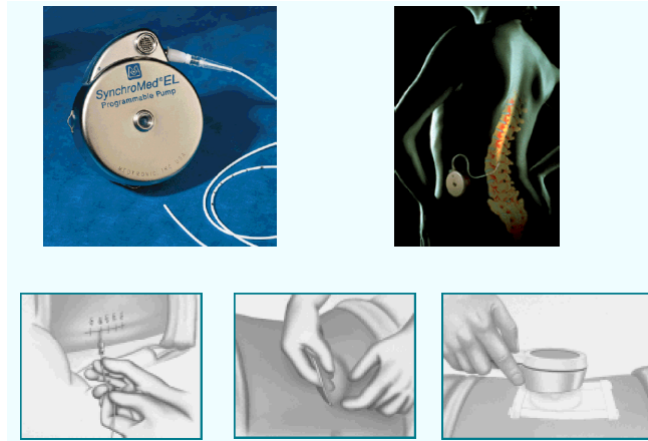
- Autres molécules et autres procédés

La mort cellulaire secondaire par apoptose (mort retardée) lors des TMA a été montrée chez l'Homme (Emery et al., 1998). Cependant, l'inhibition de l'apoptose comme cible thérapeutique demeure controversée, car il n'est pas sûr que les cellules préservées restent fonctionnelles. Cela étant, l'utilisation de minocycline (antibiotique réduisant l'activité microgiale) ou d'anticorps du CD95 réduit expérimentalement l'apoptose neuronale et gliale et s'accompagne d'effet fonctionnel (Beattie 2004). De même, il a été montré que l'insuline possédait un effet anti-apoptotique dans les lésions médullaires expérimentales du rat (Wu et al., 2007). Des chélateurs du fer diminuent l'inflammation et favorisent la récupération motrice chez la souris (Genovese et al., 2007).

Avant de conclure ce petit chapitre sur la neuroprotection, je souhaitais vous parler d'un procédé permettant de délivrer un produit x à la moelle épinière par une pompe avec injection intradurale. Ces pompes peuvent être à débit fixe ou réglable. Chez l'Homme, une pompe à baclofen (Lioresal) est utilisée pour limiter la spasticité chez certains patients para-ou tétraplégiques. Ce type de pompe est employé aussi pour lutter contre certain type de douleur (pompe à morphine). Cette technique, assez bien standardisée, a été utilisée pour délivrer un facteur neurotrophique, le Brain Derived neurotrophic Factor (BDNF) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Si la technique utilisée s'est avérée fiable, l'essai n'a malheureusement montré aucun résultat bénéfique pour les patients.

Dans le futur, cet outil pourrait être utilisé pour délivrer une substance x à la moelle épinière. Ceci dans le but de favoriser la repousse axonale et/ou d'injecter une substance ayant une action pharmacologique permettant à une fonction médullaire de s'exprimer ou de réapparaître. Le dispositif est simple puisqu'une pompe est implantée sous la peau du patient

en faisant une petite poche ; puis un petit cathéter est tunnelisé et conduit dans les espaces de la colonne vertébrale contenant le liquide céphalo-rachidien où baigne la moelle épinière.



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

#### 4. La réparation de la moelle épinière

La régénération des cellules nerveuses est abortive dans le système nerveux central (SNC) des mammifères, alors qu'elle existe dans le système nerveux central des invertébrés et dans le système nerveux périphérique (SNP) des mammifères. Des études fondamentales des mécanismes de la régénération d'une part chez les invertébrés (intérêt des modèles invertébrés dans l'étude de la neurobiologie et des circuits neuronaux : Clarac et Pearlstein, 2007) et d'autre part dans le SNP des mammifères (Desouches et al 2005 : réparation du SNP, Yannas : régénération du système nerveux périphérique et biomatériaux, Haastert et Grothe, 2007 : thérapie génique comme stratégie de reconstruction du système nerveux périphérique) sont en cours et permettront peut-être de trouver des éléments susceptibles de stimuler efficacement la régénération dans le SNC des mammifères.

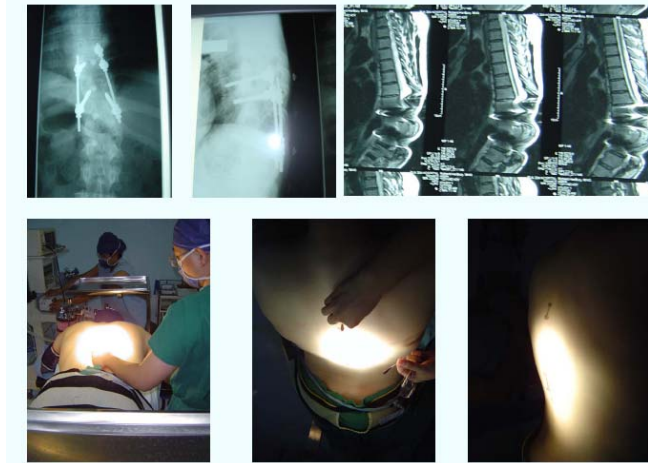
Nous discuterons des mécanismes inhibiteurs à la régénération du SNC mammalien et des stratégies de blocage de ces mécanismes et/ou de la stimulation de la repousse axonale. Enfin nous parlerons des greffes de substitutions pour remplacer les neurones perdus et/ou favoriser la repousse axonale.

##### *a. Régénération : moduler la cicatrice gliale et diminuer l'inhibition de la repousse axonale*

La formation de la cicatrice gliale débute dès les premiers jours après le traumatisme. Les astrocytes deviennent hyperplasiques et hypertrophiques (astrocytes réactifs). Participent également la microglie, et autres cellules inflammatoires, des oligodendrocytes, des fibroblastes et diverses molécules inhibitrices de la repousse axonale (dont les protéines associées à la myéline).

Les stratégies expérimentales visant à diminuer la formation de la cicatrice gliale peuvent être de plusieurs ordres. La radiothérapie précoce à faible dose chez le rat favorise la récupération fonctionnelle (Ridet et al., 2000). L'injection locale de Et Br (ethidium bromide) ou d'anticorps spécifiques, ou l'injection systémique d'IL-10 diminue la réaction inflammatoire et/ou la prolifération cellulaire et diminue la formation de la barrière astrocytaire de manière significative en conditions expérimentales. L'injection locale de 7B-hydroxycholestéryl-oléate (connu pour des effets cytotoxiques en cancérologie) diminue la réaction astrocytaire, et favorise la repousse des voies sérotoninergiques (Gimenez y Ribotta et al., 1995). L'utilisation expérimentale de thérapie génique (virus dirigés contre les astrocytes) neutralise l'hyperplasie astrocytaire. L'utilisation de souris transgéniques a

montré que la non fabrication de GFAP (normalement fabriquée par les astrocytes activés) est un élément important pour la permissivité astrocytaire (Gimenez y Ribotta et al., 2002).



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

Les stratégies visant à bloquer les molécules inhibitrices de la repousse axonale sont également de divers ordres. L'injection locale de chondroïtinase (enzyme dégradant certaines molécules de la matrice extra cellulaire) favorise la récupération fonctionnelle chez le rat lésé par hémisection ou contusion médullaire (Iaci et al., 2007) ; et la combinaison avec des cellules de Schwann, et des cellules engainantes olfactives permet une régénération des fibres de chaque côté d'une section médullaire et reconnecte différents noyaux du tronc cérébral (Vavrek et al., 2007). Les protéines inhibitrices issues de la myéline (Nogo-A, MAG et Omgp) bloquent la capacité intrinsèque des axones à repousser (pour revue: Schwab et al., 2006). L'application d'anticorps (associés le plus souvent à des facteurs neurotrophiques) permet la repousse axonale de différents neurones dont les corticospinaux. Les mécanismes d'action sont un peu controversés (Ferraro, 2007). L'injection de macrophages et/ou de lymphocytes activés pourrait entraîner des problèmes d'immunisation à long terme et éventuellement des phénomènes de démyélinisation. Quelques essais cliniques sont en cours (proneuron biotechnologies).

### *b. Régénération : facteurs favorisant la repousse axonale*

Pour illustrer mes propos, j'ai choisi l'exemple de greffe pont entre d'une part la moelle épinière et d'autre part, un muscle dénervé, un nerf ou des racines motrices, par l'intermédiaire d'un fragment de nerf périphérique qui sert de tuteur à la repousse axonale depuis la moelle épinière jusqu'à la cible choisie. Plus précisément, j'ai retenu le modèle de base développé par Jean-Claude Horvat (Rhrich-Haddout et al., 2001). Il s'agit d'un modèle de reconnexion fonctionnelle entre la moelle épinière et un muscle dénervé par un greffon de nerf périphérique (GNP) autologue, chez le rat adulte. Un fragment de nerf est introduit d'un côté dans la moelle épinière et de l'autre côté dans un muscle dénervé. Après un à deux mois, le GNP est stimulé ; on obtient alors une contraction du muscle. Ensuite on peut effectuer un marquage axonal de manière rétrograde dans le muscle ou à l'extrémité du GNP ; après 48 heures, ce marqueur est transporté jusque dans la moelle épinière. C'est donc que des neurones médullaires ont repoussé des axones depuis la moelle jusqu'au muscle reconnecté. Au niveau médullaire, les analyses histologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales (microscopie électronique) ont montré que des neurones moteurs avaient participé à cette repousse axonale observée. De l'autre côté, au niveau du muscle réinnervé, les analyses histologiques ont montré que de nouvelles jonctions neuromusculaires avaient été formées.





Les équipes de Nantes et du Kremlin-Bicêtre ont, en collaboration, réalisé une intervention (reposant sur la méthodologie décrite précédemment) chez quelques patients paraplégiques complets et stabilisés. L'opération a consisté à reconnecter, par l'intermédiaire de GNP, la moelle épinière sus-lésionnelle (au dessus de la lésion) directement aux racines ventrales (L2 à L4) (dépendantes avant cette intervention du territoire sous-lésionnel). Neuf mois après l'opération, des signes électromyographiques (EMG) et cliniques de ré-innervation musculaire des muscles du patient ont été observés. La contraction des muscles adducteurs et du quadriceps gauche était visible (Tadié et al., 2002). Cette technique née de la réflexion et des expérimentations préalables a montré qu'elle était réalisable chez l'homme sans complication particulière, mais elle n'a pas apporté, encore à ce jour, de fonctionnalité supplémentaire pour le patient.

D'une manière générale, les essais chez l'Homme vont très probablement se développer, mais il ne faut pas en attendre des résultats extraordinaires dans l'immédiat ; ces essais permettent en revanche de faire avancer la recherche et de progresser petit à petit.

### c. Cellules engainantes olfactives

Les cellules engainantes olfactives ou "Olfactory Ensheathing Cells (OEC) sont des cellules gliales particulières. Elles se situent à l'interface entre le système nerveux central et la muqueuse nasale (sous et au niveau du bulbe olfactif). A cet endroit, les petites fibres nerveuses sont soumises à des contraintes très particulières et nécessitent un renouvellement. Grâce à ces cellules de soutien appelées cellules engainantes olfactives, les cellules nerveuses peuvent se régénérer. Trois équipes dans le monde ont, pour l'heure, greffé des cellules engainantes olfactives chez l'Homme. Les équipes portugaise (dont les résultats seront présentés ce jour par Carlos Lima) et australienne (dont la méthodologie sera détaillée, aussi ce jour, par François Feron) utilisent des cellules adultes autologues, c'est à dire directement prélevées sur l'individu. Tandis que l'équipe chinoise (Dr Huang) transplante des cellules embryonnaires de cellules engainantes olfactives (provenant de fœtus humains prélevés lors d'avortement). Le Dr. Huang a opéré plus de 500 patients, mais cette technique est critiquée dans la littérature, puisqu'elle n'a fait l'objet d'aucune évaluation scientifique rigoureuse.

#### Olfactory Ensheathing Cells: Transplantation chez l'Homme

##### Cellules autologues:

- Portugal : Lima (*Lima et al., J Spinal Cord med, 2006*)
- Australie : Feron, ..., Mackay-Sim (*Brain, 2005*)  
Phase I clinical trial, 5 patients  
« We conclude transplantation of autologous olfactory ensheathing cells into the injured spinal cord is feasible and is safe up to one year post-implantation »

##### Cellules embryonnaires:

- Chine : Huang  
Safety of fetal olfactory ensheathing cell transplantation in patients with chronic spinal cord injury. A 38-month follow-up with MRI (*Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2006*)

Extrait diaporama Dr Luc Bauchet

Grâce à l'association ALARME, j'ai pu aller observer directement cette technique dans le service du Docteur Huang. La technique consiste à introduire, au-dessus et en dessous de la lésion médullaire, environ un million de cellules embryonnaires. Sous l'incision cutanée, il est effectué une petite laminectomie, puis une ouverture durale. L'injection des cellules engainantes olfactives embryonnaires est effectuée directement dans la moelle épinière sous microscope opératoire. J'ai constaté que la technique opératoire a été réalisée dans les règles de l'art (aucun problème d'hygiène, ni de technique). D'une manière générale, ces opérations ont apporté des éléments intéressants (expérimentaux, témoignages, etc.), mais rien n'a été formellement évalué chez l'Homme. Compte tenu des risques (infectieux et généraux) liés à l'implantation de cellules embryonnaires, je ne conseillerais pas, actuellement, cette technique. Par contre, si une évaluation à venir montrait des effets positifs importants, cette technique pourrait être développée.

#### *d. Cellules souches et/ou progénitrices*

Je vous présenterai trois exemples (deux chez l'Homme - un essai clinique et un travail de recherche fondamental - et un chez l'animal qui est une combinaison de différentes stratégies). Le Docteur Alain Privat fera un exposé plus détaillé sur les cellules souches.

Un essai clinique a été mené par nos collègues de Tchéquie sur un groupe de 20 patients (*Sykova et al., 2006*). Des cellules souches ont été prélevées dans la moelle osseuse chez des patients ayant eu un traumatisme médullaire aigu (TMA) dans un délai de 10 à 467 jours après le traumatisme. Ces cellules autologues ont été triées puis réinjectées par voie artérielle ou veineuse chez le même patient. Les résultats fonctionnels semblent meilleurs lorsque l'injection a été faite au niveau artériel, et lorsque l'injection a été précoce. Cependant, le seul résultat important est chez un patient cervical incomplet. Il est difficile de faire la part des choses entre l'évolution spontanée et l'effet du traitement dans ce dernier cas.

Un travail collaboratif que je coordonne, a été mené par le Service de Neurochirurgie, l'Unité 583 de l'INSERM, l'Etablissement Français des Greffes, la Coordination Hospitalière, le Laboratoire d'Anatomopathologie, le Département d'Anesthésie Réanimation et le Service de Neurologie du CHU de Montpellier. Ce travail porte sur l'analyse histologique, biologique et la culture de cellules obtenues à partir de prélèvement de moelle épinière humaine obtenue lors de dons d'organes à visée thérapeutique, selon les règles de l'Etablissement Français des Greffes et le respect du don du corps. Le premier objectif de ce travail est de rechercher des cellules progénitrices et/ou souches neurales et gliales (astrocytaires et oligodendrogiales) dans la moelle épinière humaine. Si de telles cellules sont isolées, des études *in vitro* puis *in vivo* seront menées dans un but thérapeutique.

Les premiers résultats sont les suivants (Dromard et al., sous presse):

- des cellules du système nerveux central survivent aux modalités du prélèvement (2 heures pour les greffes + 1 heure pour le prélèvement de la moelle épinière) ;
- certaines de ces cellules sont capables de se multiplier et de former des neurosphères de première génération ;
- certaines de ces cellules ont les caractères ultrastructuraux (analyse en microscopie électronique) des cellules souches et/ou progénitrices ;
- certaines de ces cellules sont capables de se différencier dans les trois lignées (neuronale, astrocytaire et oligodendrocytaire).

Nous avons encore beaucoup de travail à réaliser. J'espère pouvoir prochainement vous donner des résultats encore plus précis.

Par ailleurs, je souhaiterais vous parler d'une expérimentation menée chez l'animal concernant une co-transplantation de cellules souches (provenant de l'hippocampe de rats néonataux) et de cellules de Schwann (cellules provenant de nerfs sciatiques et de plexus brachiaux de rats néonataux). Ces dernières ont été génétiquement modifiées par un adénovirus pour produire du NT3 qui est un facteur neurotrophique (Guo et al., 2007). Les rats greffés ont une section médullaire dorsale complète.



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

Sur le plan fonctionnel et schématiquement, les rats lésés ont la patte arrière qui traîne ou tombe dans le trou de la grille qu'ils tentent de graver ; les rats transplantés avec de cellules souches parviennent à fléchir partiellement la patte ; et les rats ayant bénéficié d'une co-transplantation de cellules souches et de cellules de Schwann génétiquement modifiées sont, quant à eux, capables de grimper sur un plan incliné.

Cette expérimentation suscite quelques commentaires. Tout d'abord, ces résultats doivent être confirmés avant d'être considérés comme validés. Ensuite, cette expérimentation est-elle applicable à l'homme ? En outre, se posent des problèmes concernant 1) les dimensions de la moelle épinière chez l'Homme par rapport à celle du rat, 2) l'injection de cellules souches, 3) le prélèvement de cellules de Schwann, et la transfection virale. La difficulté n'est pas toujours insurmontable, mais dans le cas présent des expérimentations complémentaires sont nécessaires. Si une application à l'Homme est envisagée, elle devra être menée dans le cadre d'un protocole clinique permettant d'évaluer objectivement les effets positifs et secondaires observés, et en premier lieu chez un nombre limité de patients.

## 2. La restauration fonctionnelle

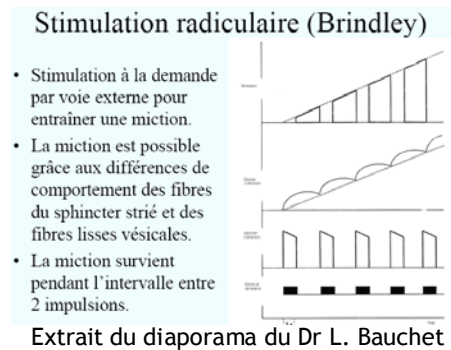
Il ne sera pas possible de développer (faute de temps) ce chapitre, mais je souhaiterais vous faire part de quelques exemples et références.

Les stratégies utilisant la moelle sous-lésionnelle sont de divers ordres :

- entraînement et procédés pharmacologiques (travaux de Barbeau et Rossignol) ;
- transplantations de tissu embryonnaire monoaminergique (sérotonine) qui ont montré tout d'abord une réactivation des centres de l'érection-éjaculation (travaux de Privat), puis des centres de la locomotion (travaux de Privat et Orsal) ;
- stimulation électrique épurale (travaux de Dimitrijévic) qui plaide en faveur d'un centre générateur de la marche (Central Pattern Generator ou CPG) chez l'Homme ;
- micro stimulations intraspinales (Mushahwar et al., 2007 ; Lau et al., 2007).

## Stratégies utilisant les stimulations extra médullaires

Les stratégies utilisant les stimulations extra-médullaires sont de deux ordres : stimulations radiculaire (Brindley) et stimulations nerveuses et musculaires (SUAW et Freehand system). Les premières permettent des stimulations à la demande par voie externe pour entraîner une miction. La miction est possible grâce aux différences de comportement des fibres du sphincter strié et des fibres lisses vésicales. La miction survient pendant l'intervalle entre deux impulsions.



Les avantages de la technique de Brindley sont de redonner une miction, de rétablir la continence, et de protéger le haut appareil urinaire des complications fréquentes chez le patient para/tétraplégique (infections urinaires, hydronéphrose, etc.), de favoriser l'autonomie du patient et de réduire le coût économique de la prise en charge globale (travaux hollandais : Wielink ; en évaluation en France : Vignes).

La section chirurgicale des racines postérieures constitue le principal inconvénient. Cependant, si la moelle épinière peut être réparée, les racines postérieures pourront l'être également. C'est pourquoi j'estime que cette technique - qui n'est pas récente - peut rendre service à un certain nombre de patients. Coordonnée par J.R. Vignes (CHU de Bordeaux), une étude multicentrique, prospective, comparative, de l'impact médico-économique de la technique de Brindley dans le traitement des neurovessies centrales du blessé médullaire est en cours de réalisation.

Concernant les stimulations nerveuses et musculaires, il convient de mentionner le projet SUAW (Rabischong), qui vise à rétablir une position debout et à rendre possible la marche assistée. Pour l'heure, la position debout et la marche assistée ne sont pas fonctionnelles pour le patient. Des études ultérieures pourraient permettre d'obtenir des résultats fonctionnels intéressants. S'agissant de la restauration de la préhension, citons le Freehand System (Mulcahey et al., 2004) qui pourrait bénéficier à un certain nombre de patients pour favoriser leur autonomie.

Toutes les stratégies de stimulations (médullaires, radiculaire, nerveuses et musculaires) sont appelées à évoluer avec la miniaturisation, l'évolution des matériaux, et surtout le développement des rétrocontrôles et l'introduction d'ordinateurs intégrés.



## L'utilisation du cerveau couplé à l'ordinateur chez les patients para/ tétraplégiques

Le Brain Computer Interface (BCI) - utilisation du cerveau couplé à l'ordinateur (développé initialement pour les patients ayant un locked-in syndrome) - pourrait avoir des applications pratiques chez les patients para-tétraplégiques (Dobkin, 2007 ; et François Clarac qui fera une présentation dédiée aux BCI en fin de journée).

Finalement, on observe actuellement une course entre le développement des stratégies biologiques et celui des stratégies électroniques.

### Conclusion

Le panorama des voies de la recherche que je viens de vous présenter n'était nullement exhaustif pour des raisons de temps et de connaissances personnelles. Par exemple, la chirurgie du membre supérieur (transfert tendineux, neurotisation) et les interventions urologiques n'ont pas été abordées alors que ces spécialités vont très probablement continuer d'évoluer et sont très importantes pour favoriser l'autonomie des patients.

L'imagination humaine et les avancées technologiques permettent d'espérer des progrès dans la réparation et/ou la restauration des fonctions de la moelle épinière. Mais, il faut garder à l'esprit les réalités suivantes :

- la recherche est longue et progresse par étape ;
- l'expérimentation est un préalable ;
- l'évaluation doit être rigoureuse et répondre aux règles techniques et éthiques ;
- les risques du passage à l'Homme sont inéluctables ;
- les risques de toute thérapeutique médicale ou chirurgicale sont réels.

Des *guidelines* pour conduire des essais cliniques ont été proposés par l'International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis (ICCP, Spinal Cord mars 2007: 4 articles).

Les essais cliniques à propos de la réparation et/ou de la restauration fonctionnelle de la moelle épinière (concernant tout d'abord un nombre limité de patients) devraient se développer dans un avenir proche.