

Santé

# Vivre au XXI<sup>e</sup> siècle

## Substantifique moelle

Le patient a reçu dans la moelle épinière des milliers

de cellules provenant d'un prélèvement fait sur son propre nez.

**La thérapie cellulaire pourrait-elle soigner les paraplégiques? Le premier essai clinique a commencé en Australie.**

Brisbane (Australie) envoyé spécial

«**C**e n'est pas de la physique nucléaire», s'excuse le docteur Chris Perry. Il plonge un forceps à biopsie dans le nez de sa patiente, endormie pour une opération de chirurgie réparatrice. Chris Perry poursuit en toute modestie son travail coutumier de chirurgien spécialiste du système rhinopharyngé. Pourtant, le 24 juin, il a participé à une intervention sans précédent, dans un domaine qui n'a rien à voir avec le remodelage d'un appendice nasal.

Ce jour-là, à l'hôpital Princess Alexandra de Brisbane, une équipe d'une dizaine de biologistes, de médecins et de chirurgiens a procédé à une singulière opération sur une personne devenue paraplégique à la suite d'un accident: le patient a reçu dans la moelle épinière des milliers de cellules provenant, à l'origine, d'un prélèvement réalisé sur... son propre nez. Cette ●●●

●●● opération est la première étape d'un essai clinique qui pourrait ouvrir une nouvelle voie au traitement des paralysies. «Notre hypothèse, précise le neurobiologiste François Féron, est que ces cellules nasales greffées favorisent, à terme, la régénération de la moelle épinière en aidant les cellules à construire un pont nerveux au ni-

veau de la lésion. Ce pont permettrait aux influx nerveux de recommencer à circuler dans les deux sens, et rendrait aux patients des fonctions sensorielles et motrices.»

**Cellules nerveuses.** Le protocole de cet essai peut surprendre, tant il y a loin du nez aux jambes. Pourtant, entre le contrôle de l'odorat et celui de la marche, il existe un point commun: tout n'est affaire que de cellules nerveuses. La paraplégie est la conséquence d'une lésion de la moelle épinière et des neurones qui s'y trouvent. Quant à l'odorat, il est fondé sur la transmission de signaux vers le cerveau par divers types de neurones dont certains tapissent la cavité nasale. Or ces

neurones du système olfactif ont des caractéristiques très précieuses. D'abord parce que ce sont les seules cellules nerveuses humaines facilement accessibles et reliées directement au système nerveux central. Ensuite, parce que ces neurones olfactifs ont la rare faculté de se renouve-

ler et de restaurer spontanément un lien avec le cerveau: le nouveau neurone se reconnecte au système central au moyen d'un axone, un filament qui va traverser tous les tissus jusqu'au cerveau. Pour pousser correctement, l'axone est aidé par un autre type de cellules neurales: les cellules engainantes, «qui vont chercher un axone, explique François Féron, l'engainent, le nourrissent, le guident jusqu'au bulbe olfactif, dans le cerveau. Nous nous sommes demandé si ces cellules engainantes olfactives pouvaient faire le même travail ailleurs et si on pouvait en tirer des effets thérapeutiques». Notamment dans la moelle épinière d'un paraplégique.

Encore fallait-il, pour tester cette hypothèse, disposer de ces cellules engainantes en très grand nombre. Mission accomplie grâce au travail réalisé dans le laboratoire de neurobiologie moléculaire de Griffith University, dirigé par Alan Mackay-Sim. Au terme de trois ans de travail, François Féron –venu de France en Australie en 1996 pour poursuivre ses recherches sur l'usage médical des cellules olfactives– a réussi, avec Chris Perry et ses collègues,

à inventer une procédure pour collecter, cultiver et purifier les cellules. A partir de quelques milliers de cellules prélevées dans le nez, il obtient aujourd'hui, en quatre à six semaines, des millions de cellules prêtes à l'emploi.

**Autogreffe.** Emploi prometteur? Des expériences de greffe de cellules engainantes dans la moelle épinière de rats paraplégiques en ont apporté l'espoir: certains

des animaux traités ont retrouvé partiellement l'usage de leurs membres. Dès lors, Chris Perry, François Féron et Alan Mackay-Sim ont estimé qu'il était possible de tenter un essai clinique. «Nous estimons que le risque pour l'homme est faible, explique Alan Mackay-Sim. Il n'y a pas de problème potentiel de rejet puisqu'il s'agit d'une autogreffe; les cellules transplantées sont des cellules qui vivent dans le système nerveux central; et nous n'avons pas vu de prolifération ni de tumeurs chez l'animal.» Cependant, il leur a fallu convaincre Susan Urquhart et Tim Geraghty, responsables du service de traumatologie de la moelle épinière à l'hôpital Princess Alexandra. Les médecins veulent toutes les garanties. «Dans trente ans, dit Sue Urquhart, je veux pouvoir regarder ces patients dans les yeux, et dire: "Nous avons fait ce qu'il y avait de mieux."»

**Procédure.** Après examen, les comités d'éthique ont fini par donner le feu vert à un protocole d'essais cliniques «de phase 1»: il s'agit de vérifier si la procédure ne présente aucun danger pour le patient, les effets secondaires les plus redoutés étant des infections, des douleurs ou des tumeurs. Suivra, si tout va bien, la phase 2, dont l'objet sera d'évaluer précisément les effets thérapeutiques de la procédure.

La phase 1 est engagée depuis trois mois et durera trois ans. Elle prévoit quatre opérations: huit volontaires (anonymes)

seront sélectionnés, quatre seront opérés et greffés, les quatre autres seront des «contrôles». Les critères de sélection sont très stricts: paralysie totale des membres inférieurs, traumatisme survenu six mois à trois ans avant l'opération; lésion de la moelle épinière au niveau du milieu du dos. Ces volontaires ont été soumis à des tests phy-

siques et psychologiques: il s'agissait de s'assurer qu'ils «tiendraient le coup» en cas de complications, qu'ils comprennent que la procédure sera longue, pénible et potentiellement dangereuse. Et surtout que les chances d'amélioration, même partielles, de leur état sont très faibles. Mais, dit Julie Cochrane, coordinatrice du projet, les volontaires savent ce qu'ils font. «*Même si ça ne marche pas pour moi, lui a confié le premier patient greffé, j'espère que ça pourra aider d'autres personnes paralysées.*» Il a un minuscule espoir: que l'opération améliore ne serait-ce qu'un tout petit peu ses conditions de vie. Deux chirurgiens de différentes spécialités ont effectué l'opération: Paul Licina, chirurgien orthopédique; Adrian Nowitzke, neurochirurgien. L'intervention a duré huit heures. Avec de grandes incerti-

tudes, au fil de l'opération. «*Nous n'étions pas vraiment sûrs de ce que nous allions trouver*», dit Adrian Nowitzke. Licina ouvre les vertèbres sur 6 cm. Nowitzke prend le relais, entaille le tissu lésé pour permettre aux aiguilles de pénétrer la moelle. Mais le liquide n'a pas la bonne consistance. François Féron, un étage plus bas, fait tourner ses centrifugeuses pleines de cellules. Julie Cochrane apporte les solutions en salle d'opération. Les chirurgiens injectent 14 millions de cellules au patient, au-dessous, au-dessus et au niveau de la lésion. Pourquoi 14 millions? «*On avait préparé le double: 14 tubes contenant 2 millions de cellules chacun*, dit François Féron; *après avoir injecté le contenu de 7 tubes, il n'y avait plus de place.*» «*Nous ne connaissons pas la quantité de cellules qui doit être injectée*, reconnaît Adrian Nowitzke. *La réponse, nous la chercherons lors de la deuxième phase d'essais.*»

**Candidats.** A présent, l'équipe attend les résultats des premiers tests. Aucune annonce prévue avant la fin de la première phase, soit dans trois ans. Sauf, selon la règle usuelle des essais, si l'un des deux patients (le greffé, le «contrôle») est trop fortement désavantagé par rapport à l'autre. Si, par exemple, le «greffé» se lève et marche—ce que nul n'ose espérer—ou, au contraire, s'il souffre de complications. Auquel cas, l'essai serait immédiatement stoppé. Aujourd'hui, on sait seulement que les trois autres greffes de la phase 1 sont programmées. «*Nous sommes assez confiants*, dit Adrian Nowitzke; *la deuxième phase aura lieu.*» Julie Cochrane a déjà reçu 300 lettres de candidature du monde entier ●

PIERRE GRUNDMANN

## 40 000 paraplégiques, moyenne d'âge 28 ans

### Les lésions de la moelle épinière sont devenues aujourd'hui un problème de santé publique.

**C**hristopher Reeve a décemment l'étoffe d'un héros. Il fut un héros à l'écran, superbe Superman. Il est aujourd'hui un héros dans la vraie vie, celle où il est tétraplégique. Sept ans après l'accident de cheval qui lui a brisé les cervicales, sectionné la moelle épinière et ôté tout contrôle et sensation de son corps d'athlète, voici qu'il révèle la matière ténue d'un espoir prodigieux: depuis septembre 2000, il retrouve, progressivement, l'usage de quelques-unes de ces muscles. Bouger l'index gauche, le poignet droit. Étendre ses membres. Sentir qu'on touche sa main, et même agiter ses jambes dans une piscine.

**Energie.** Ces progrès inespérés, Reeve les raconte dans le livre de sa vie, *Rien n'est impossible*, qui paraît ce mois-ci aux Etats-Unis. Néanmoins, ils ont fait auparavant l'objet d'une autre publication—scientifique—dans le *Journal of Neurosurgery*. Reeve est un cas: le premier tétraplégique dont l'état s'améliore un tant soit peu, si longtemps après l'accident. Miracle? Non. Mécène de la recherche sur la moelle épinière, Reeve a mobilisé toute sa volonté et sa fortune pour mobiliser ses muscles: au cours des dernières années, il a expérimenté avec assiduité un programme quotidien de stimulation musculaire—manuelle, mécanique, électrique—conçu

à ses mesures par John MacDonald, de l'Université de Washington. «*Le cas Reeve est très intéressant*», commente Alain Privat, spécialiste à l'Inserm de la réparation de la moelle épinière. «*Son expérience montre que cette lésion, que l'on croyait complète, ne l'était pas. Qu'il a des centres nerveux intacts en dessous de la lésion. Et que la stimulation périphérique peut les "réveiller". En revanche, il n'y a pas eu de repousse de neurones. Il est donc improbable que Reeve marche à nouveau.*»

Restaurer le contrôle de la marche, ou simplement des fonctions urogénitales: des dizaines de laboratoires y travaillent, sous la pression de l'urgence. Les lésions de la moelle

épinière sont aujourd'hui un problème de santé publique. En France, on compte 40000 paraplégiques (paralysie des membres inférieurs) et tétraplégiques (paralysie des quatre membres), dont la moyenne d'âge est de 28 ans. Un nombre qui augmente de quelque 1500 cas chaque année... La gravité et la fréquence de ces drames tiennent au fait que la moelle épinière est un organe à la fois essentiel et vulnérable, bien plus que le cerveau, qui est abrité par la boîte crânienne. Un déplacement brutal de vertèbres, et la voilà cisailée: le tissu nerveux est blessé; sur le site de la lésion, les neurones et leurs axones—ces filaments qui les relient à d'autres neurones et au

cerveau— sont détruits par milliers; la communication avec le cerveau est réduite d'autant; *in fine*, les capacités de mouvement et de sensations sont diminuées. Et cela—sauf découverte de nouvelles thérapies—, de façon irréversible.

**Réaction en chaîne.** En effet, *«le tissu nerveux des mammifères ne se répare pas spontanément, explique Alain Privat. C'est pratiquement le seul à en être incapable: en cas de lésion, le foie, les os, la peau, les muscles, engagent un processus de repoplement cellulaire. Mais un neurone détruit, lui, n'est jamais remplacé. Pire, la blessure provoque une réaction en chaîne qui aggrave le tableau».*

Dramatique cascade d'événements, en effet. Certes, durant les minutes qui suivent la blessure, les neurones commen-

cent à refaire des axones, à repousser. Mais deux heures plus tard, cette régénération est contrée par un phénomène toxique. Les neurones stressés libèrent massivement du glutamate dont l'afflux tue les cellules voisines. Quelques jours après, la cicatrisation commence. Délétère. Des cellules nerveuses nourricières, les astrocytes, se mettent à envelopper les cellules abimées... les coupant définitivement du cerveau. Si la lésion a eu lieu au-dessus de la troisième vertèbre (comme c'est le cas pour Reeve), quasiment toute la moelle épinière est mise hors circuit.

**Stratégie idéale.** Pourrait-on empêcher ce jeu de massacre? *«Oui, en créant, le plus tôt possible, près de la lésion, un environnement favorisant la repousse des neurones ou inhibant la*

*cicatrisation»*, explique Alain Privat. La greffe de cellules, qui modifie la composition d'un tissu, est *a priori* une stratégie idéale. Mais quelles cellules utiliser? Celles du bulbe olfactif (lire ci-contre), de l'hypothalamus? Ou encore des cellules génétiquement modifiées pour doper ces mystérieux «centres nerveux autonomes» responsables de la marche réflexe du nouveau-né? Alain Privat avance dans ce sens, cumulant les résultats encourageants sur l'animal. Il reste, néanmoins, prudent: *«Les systèmes biologiques de réparation de la moelle restent encore largement une affaire de recherche fonda-*

*mentale et clinique.»*

Pas question, donc, d'annonce comme celle faite en 1999 à Montpellier par Pierre Rabischong, qui avait greffé sur un paraplégique un système électronique de stimulation des nerfs des jambes. Après deux opérations, le patient attend toujours, hélas, un miracle de la fée électricité. Celui-ci viendra-t-il des laboratoires Bell? Là, des ingénieurs tentent d'enregistrer les messages électriques du système nerveux central commandant la marche, de les transformer en ondes et de les transmettre aux muscles des jambes *via* un récepteur implanté. Alors, le cerveau et la moelle épinière entreront dans l'ère des télécommunications sans fil ●

CORINNE BENSIMON