

Information presse

Paris, le 8 juillet 2003

Une première avancée vers la récupération de la marche chez des souris dont la moelle épinière était sectionnée

Les lésions de la moelle épinière responsables de la perte de la fonction motrice sont irréversibles. Cela est attribué au fait que les neurones ne parviennent pas à régénérer leur terminaison axonale. L'équipe d'Alain Privat (unité Inserm 583, Montpellier) a identifié la cause de cette non-régénération de la moelle épinière après section : la surexpression de deux protéines dans les astrocytes* résultant en la formation d'une cicatrice impénétrable. Grâce à des modèles de souris transgéniques, dépourvues des gènes assurant la synthèse de ces deux protéines, la régénération des axones et donc la récupération de la fonction motrice ont été rendues possibles. Ces travaux sont publiés dans l'édition en ligne du 8 juillet de "*Proceedings of National Academy of Science of the USA*".

En France, on dénombre aujourd'hui plus de 40 000 paraplégiques et tétraplégiques et chaque année, les accidents de la route, de plongée ou autres chutes professionnelles sont responsables de 1 500 nouveaux cas de handicaps moteurs.

Lors de ces accidents, les lésions traumatiques de la moelle épinière provoquent la perte de l'activité motrice volontaire permanente. Ceci est dû au fait que les terminaisons axonales des neurones endommagés qui conduisent l'influx nerveux en provenance du cerveau et commandent la marche, ne sont pas régénérées.

Il y a une trentaine d'années, la régénération neuronale était considérée comme impossible dans le système nerveux central, mais probable dans le système nerveux périphérique. Dix ans plus tard, des chercheurs ont montré que les astrocytes ou cellules gliales* constituaient un milieu non permissif à la repousse des axones.

Depuis, de nombreux travaux cherchent à restaurer la locomotion en reconnectant les deux extrémités de la moelle épinière lésée, jusqu'ici sans succès.

Des chercheurs de l'unité Inserm 583 à Montpellier, ont suggéré que la régénération des axones est empêchée par la formation d'une cicatrice. Celle-ci est due à une gliose astrocytaire. Il y a accroissement et accumulation de cellules gliales qui surexpriment deux protéines (la GFAP - Glial Fibrillary Acidic Protein - et la Vimentin), constituant une sorte de grillage impénétrable, un milieu hostile à la régénération axonale.

Pour vérifier cette hypothèse, l'équipe montpelliéraine a cherché à bloquer la formation de cette cicatrice. Les chercheurs ont élaboré trois modèles de souris transgéniques dont les gènes assurant la synthèse de ces protéines étaient inactivés : le premier groupe ayant le seul gène

* Les astrocytes ou cellules gliales composent le tissu de soutien du système nerveux

de la GFAP inactivé, le deuxième celui de la Vimentin et un dernier groupe ayant les deux gènes inactivés.

Les chercheurs ont ensuite observé, après une hémisection lombaire entraînant une paralysie du membre postérieur correspondant, les comportements de ces souris en les comparant à des souris témoins, sans mutation.

Alors que ces témoins présentent une cicatrice très importante, il n'existe pas de repousse axonale et le test de la marche sur une grille est négatif (la patte tombe), les souris transgéniques ayant un seul gène inactivé ne présentent pas de repousse axonale et ne récupèrent pas non plus de fonction locomotrice.

Par contre, les souris transgéniques portant les deux mutations ne développent pas de cicatrice et récupèrent une fonction locomotrice. Ces animaux ont présenté une réduction de la réactivité des astrocytes, associée à un accroissement du bourgeonnement des axones supraspinaux, allant jusqu'à la reconstitution des circuits conduisant à la récupération fonctionnelle.

Ces résultats constituent une « preuve de principe » sur laquelle peut se développer une stratégie thérapeutique originale, non seulement dans les lésions traumatiques du système nerveux central chez l'homme mais dans tous les processus pathologiques qui entraînent une gliose réactionnelle obstructive, ce qui est le cas des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

L'équipe de Montpellier, en collaboration avec l'équipe de Jacques Mallet (CNRS UMR7091-Pitié Salpêtrière, Paris) développe actuellement une stratégie de thérapie génique fondée sur l'utilisation d'ARN interférentiels qui pourraient bloquer sélectivement dans le temps et l'espace, l'expression de ces deux protéines.

Pour en savoir plus

► Source

Axonal plasticity and functional recovery after spinal cord injury in mice deficient in both fibrillary acidic protein and vimentin genes

Véronique Menet (1), Monica Prieto (1), Alain Privat (1) and Minerva Giménez y Ribotta (2)

(1)= Unité 583 Inserm, Montpellier. France

(2)= Instituto de neurociencias, San Juan de Alicante, Espagne.

PNAS publication anticipée, édition en ligne de la semaine du 7 juillet 2003, www.pnas.org

► Contact chercheur

Alain Privat ou Monica Prieto

Unité Inserm 583 « Physiopathologie et thérapie des déficits sensoriels et moteurs »
Montpellier

Tél : 04 67 14 33 86/85 ou 06 07 09 84 42

Fax : 04 67 14 33 18

Mél : privat@univ-montp2.fr