

Développement d'une thérapie des traumatismes de la moelle épinière à base d'anticorps

Problématique: les nerfs blessés d'un système nerveux adulte ne repoussent plus, c'est-à-dire qu'ils ne se régénèrent plus. Les traumatismes de la moelle épinière conduisent à des paralysies et souvent à une vie en fauteuil roulant (paralysie médullaire); les attaques cérébrales à une perte de la parole et à une paralysie d'une moitié du corps (hémiplégie).

Pourquoi il ne s'effectue pas de régénération des fibres nerveuses dans le cerveau et la moelle épinière adultes est demeuré inconnu pendant des siècles.

Une combinaison de recherche fondamentale et de recherche traditionnelle, dans lesquelles les expériences animales ont joué un rôle central, a ouvert la voie à la mise à l'essai d'une nouvelle thérapie (thérapie anticorps Nogo) en milieu clinique.

- Dans les années 80, M.E. Schwab und P. Caroni firent les premières observations sur des cultures cellulaires en boîtes de Petri (*in vitro*) avec des cellules nerveuses et des oligodendrocytes (cellules gliales), qui indiquaient que les oligodendrocytes ou plutôt la myéline bloquaient la croissance des nerfs
- L'élimination biochimique de la substance supposée bloquer la croissance dans le cerveau et la moelle épinière de bovins abattus donna des résultats pour plusieurs candidats
- Il s'ensuivit la fabrication de différents anticorps dans des lapins et des souris (*in vivo*) qui s'attachaient à la substance supposée bloquer la croissance
- Dans les boîtes de Petri de cultures cellulaires, l'anticorps IN-1 neutralise la substance qui bloque la croissance et permet la croissance des nerfs à l'opposé des oligodendrocytes/myéline qui la bloquent
- Afin de tester si cet anticorps est également efficace dans un organisme complexe, soumis à des influences diverses comme par exemple le système immunitaire, il convient de mener une expérience animale. Dans les années 90, l'efficacité de cet anticorps a été testée sur des rats ayant subi un traumatisme de la moelle épinière: certaines fibres nerveuses se régénérèrent et le résultat fut même une amélioration fonctionnelle. Ces constatations furent la toute première indication que les fibres nerveuses d'un système nerveux adulte peuvent repousser et, qu'en parallèle, une amélioration intervenait dans la condition des rats dont la moelle épinière avait subi un traumatisme. Les seules expériences sur cultures cellulaires n'auraient pas permis ces constatations.

- Il s'ensuivit une caractérisation biochimique et moléculo-biologique plus précise de la substance bloquant la croissance, qui fut finalement baptisée Nogo-A
- Au début de l'année 2000, de nouveaux anticorps, plus spécifiques, furent fabriqués en plus du Nogo-A et leur efficacité démontrée *in vitro* et *in vivo*
- Entretemps, les résultats de l'application de l'anti-Nogo-A chez les rongeurs furent si probants que l'on commença à penser à des essais cliniques. Pour une utilisation sur des patients, il fallut fabriquer des anticorps humanisés, cultivés *in vitro* dans des cellules humaines et capables de reconnaître spécifiquement le Nogo-A humain, parce que les anticorps produits dans les rats auraient été détectés comme corps étranger par le système immunitaire de l'homme et détruits.
- Avant de pouvoir tester la thérapie des anticorps anti-Nogo sur l'homme, il nous fallut prouver son efficacité sur l'un des modèles animaux semblable à l'homme (pour répondre aux obligations prescrites par les autorités sanitaires). Comme les anticorps anti-Nogo humanisés ne reconnaissaient pas le Nogo-A du rat, une légère lésion fut infligée au système nerveux central de macaques, causant une diminution des fines fonctions motrices d'une main. Il ne fut utilisé pour cette étude que quelques animaux. L'apport d'anticorps contre le Nogo-A résultat en la croissance de fibres nerveuses et en une amélioration significative de la fonction manuelle; dans les animaux de contrôle par contre ne fut observée aucune amélioration.
- Les anticorps contre le Nogo-A sont pour l'heure testés dans des essais cliniques sur des patients ayant subi un traumatisme de la moelle épinière

Sans expériences animales, cette thérapie d'anticorps n'aurait jamais atteint la phase d'essais cliniques, car bon nombre des constatations indispensables, comme par exemple les améliorations fonctionnelles du comportement, ne peuvent être obtenues que sur des organismes vivants. Il y a en Suisse 200 nouveaux cas par an de paralysie médullaire et à peu près autant de traumatisme grave du cerveau pour lesquels il n'existe aujourd'hui aucune perspective de guérison. Ce n'est qu'à l'aide de la recherche fondamentale et appliquée, ainsi que d'une étroite collaboration avec médecins et thérapeutes, qu'il sera possible de rendre à ces hommes l'espoir d'une vie meilleure.

Dr. Anita Buchli
Scientific Coordinator
Brain Research Institute der
Universität Zürich
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich

26.8.2009