

Neuroprotection

Auteurs : SCIRE Community Team | Réviseur : *Chris S. Bailey* | Publié: 22 janvier 2018 | Mise à jour : ~

La neuroprotection décrit un large éventail de traitements qui visent protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires dans les heures ou semaines qui suivent la lésion. Ce document explique ce qu'est la neuroprotection et décrit les traitements les plus prometteurs actuellement.

Points clés

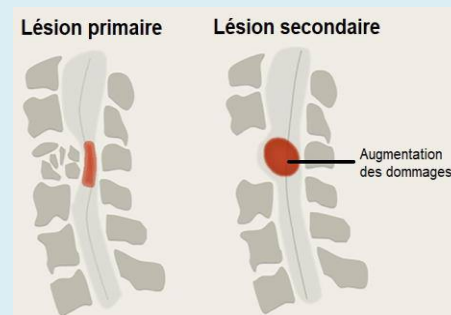
- Les dommages à la moelle épinière peuvent empirer dans les jours et les semaines après une lésion de la moelle épinière (LME) à cause de processus comme l'inflammation et le manque de débit sanguin. Cela est appelé blessure secondaire.
- La neuroprotection est l'utilisation de traitements médicaux rapidement après la lésion initiale pour aider protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires.
- Un large éventail de médicaments ont été suggérés en tant que neuroprotection, incluant le stéroïde méthylprednisolone. D'autres types de traitements, comme le refroidissement du corps, ont été étudiés.
- Les traitements de neuroprotection sont encore controversés parce qu'il n'y a pas assez de preuves scientifiques qui supportent l'utilisation de la plupart des traitements et il y a des désaccords entre les experts sur la façon d'interpréter les résultats des recherches pour l'utilisation du méthylprednisolone.
- La neuroprotection est un sujet de recherche en émergence et plusieurs études sont actuellement effectuées.

Qu'est-ce que la neuroprotection?

La *neuroprotection* est l'utilisation de traitements médicaux pour protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires dans les heures ou les semaines après la lésion. Le terme neuroprotection est utilisé pour décrire une large gamme de traitements majoritairement expérimentaux qui visent réduire les dommages connus sous le nom de *lésion secondaire*.

Lésion secondaire

Il y a deux phases principales de dommages qui se produisent après une lésion de la moelle épinière, la *lésion primaire* et la *lésion secondaire*. Les dommages qui sont causés directement par la lésion initiale sont appelés *lésion primaire*. La lésion primaire se produit quand la moelle épinière est meurtrie, comprimée, tirée ou déchirée, ce qui blesse directement les cellules nerveuses et les tissus de la moelle épinière.



La blessure secondaire peut empirer la lésion de la moelle épinière, amplifiant la taille de la lésion et menant à une plus grande perte de fonction.¹

suite à la page suivante...

...suite

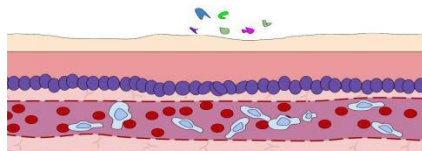
Alors que le corps répond à la blessure initiale, plusieurs processus peuvent se produire, ce qui endommage encore plus la moelle épinière. On appelle cela la *blessure secondaire*. La blessure secondaire est causée par plusieurs processus comme l'inflammation, le manque de débit sanguin (ischémie) et l'accumulation de composés chimiques dommageables, ce qui peut empirer la blessure originale.

Les processus de la lésion secondaire sont responsables de l'augmentation de la taille de la blessure dans les jours ou semaines qui suivent l'accident et causent une plus grande perte de fonction. Ils peuvent aussi rendre la guérison du corps plus difficile.

La neuroprotection est destinée à aider à protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires, mais n'est pas destinée à guérir ou réparer les tissus déjà endommagés (cela est appelé la *régénération*). Les traitements neuroprotecteurs sont habituellement administrés le plus rapidement possible après la lésion, ce qui est généralement dans les vingt-quatre premières heures après la lésion ou au moment de la première chirurgie.

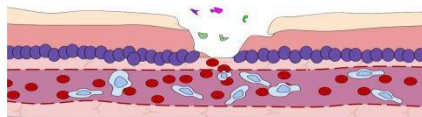
La neuroprotection est aussi utilisée pour aider à protéger contre des dommages nerveux supplémentaires dans d'autres conditions neurologiques, comme les lésions cérébrales et les maladies dégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Qu'est-ce qui cause la lésion secondaire?



Inflammation et enflure

L'*inflammation* est un processus naturel du corps où les cellules du système immunitaire (comme les globules blancs) sont amenées sur le site de la lésion ou d'une maladie. Ces cellules enlèvent les bactéries nocives et les cellules mortes pour aider la guérison.



Une certaine inflammation est nécessaire pour guérir. Cependant, lorsqu'elle est excessive ou continue pendant une longue période, cela peut être dommageable. L'inflammation peut finir par décomposer des cellules nerveuses (neurones) saines, ce qui peut empirer la lésion. L'inflammation et d'autres facteurs peuvent aussi contribuer à l'enflure de la moelle épinière près de la lésion. L'enflure peut comprimer la moelle épinière davantage, endommager les cellules nerveuses et altérer le débit sanguin.

Pendant l'inflammation, des cellules immunitaires spécialisées aident à se débarrasser des substances étrangères. Cela peut entraîner un gonflement local.²

Manque de circulation sanguine

Lorsque la moelle épinière est blessée, les petits vaisseaux sanguins qui lui fournissent de l'oxygène et des nutriments sont aussi blessés. Si les vaisseaux sanguins sont déchirés, ils peuvent saigner dans la moelle épinière, causant un bleu (appelé *ecchymose*), ce qui peut augmenter la pression sur les tissus de la moelle et causer des dommages.

Si les vaisseaux sanguins sont comprimés ou s'il n'y a pas assez de pression sanguine dans le corps (ce qui survient dans le cadre d'un choc neurogène), ils sont aussi incapables de maintenir un débit sanguin adéquat dans la moelle. On appelle cela l'ischémie (prononcé iss-k-mie). Un manque de débit sanguin signifie que l'oxygène ou les nutriments ne peuvent pas atteindre les tissus, ce qui peut endommager ou tuer les cellules saines. L'ischémie peut devenir sévère dans les heures après la lésion et peut endommager les cellules nerveuses et les tissus environnants, ce qui aggrave la lésion.

Accumulation de composés chimiques nocifs

Les cellules nerveuses endommagées peuvent causer la libération de composés chimiques comme le *glutamate*. Le *glutamate* est un neurotransmetteur qui stimule l'activation des cellules nerveuses. Cependant, trop de glutamate peut stimuler les cellules de façon excessive, provoquant l'accumulation de calcium dans celles-ci, ce qui endommage et tue les cellules saines. On appelle cela l'*excitotoxicité*. L'excitotoxicité est une cause majeure de dommage secondaire après une LME.

L'inflammation, l'excitotoxicité et les dommages cellulaires peuvent libérer des sous-produits appelés *radicaux libres*. Les radicaux libres sont des molécules instables et très réactives. Les radicaux libres peuvent endommager l'ADN, les membranes fragiles externes et d'autres parties des cellules.

Mort des cellules nerveuses

Les cellules peuvent mourir suite à des dommages ou une blessure (appelée *nécrose*) ou parce que le corps déclenche l'autodestruction de cellules par un processus appelé *apoptose*. L'apoptose est parfois appelée *mort cellulaire programmée* puisque cela fait partie de la façon dont le corps se débarrasse naturellement des cellules dont il n'a pas besoin.

Dans des circonstances normales, l'apoptose est soigneusement contrôlée par le corps. Cependant, certaines conditions peuvent déclencher l'apoptose lorsqu'elle n'est pas nécessaire. Par exemple, des dommages à des parties de la cellule ou des déséquilibres chimiques autour ou dans la cellule peuvent déclencher l'apoptose.

Après une LME, les processus de la lésion secondaire comme l'excitotoxicité, l'inflammation et la libération de radicaux libres peuvent déclencher l'apoptose. Cela peut affecter autant les cellules nerveuses (neurones) que les cellules de soutien comme les cellules qui maintiennent la myéline. Cela peut même se produire loin de la lésion. L'apoptose cellulaire après une LME étend la région endommagée en tuant des neurones et des cellules de soutien qui étaient saines.

Quels types de neuroprotection existe-t-il?

La neuroprotection réfère à un large éventail de traitements différents, incluant des médicaments ainsi que d'autres traitements comme refroidir le corps, visant à réduire la lésion secondaire. On l'utilise parfois pour décrire la décompression chirurgicale et le contrôle de la pression sanguine après une LME, même si ces traitements ne sont pas discutés dans ce document.

Tandis que plusieurs options de traitements neuroprotecteurs sont explorées, nous décrivons brièvement ci-dessous les traitements les plus prometteurs actuellement étudiés.

La plupart des traitements neuroprotecteurs sont expérimentaux

Actuellement, il n'y a pas de traitement utilisé pour la neuroprotection qui soit largement accepté. Excepté la méthylprednisolone (voir ci-dessous), la plupart des traitements potentiels sont actuellement testés dans des études de recherche. En raison de la nature expérimentale de ces traitements, la plupart des traitements décrits ci-dessous ne sont pas disponibles pour la plupart des gens ou ne sont pas utilisés hors des cadres de recherche.

Stéroïdes (Méthylprednisolone)

Le médicament stéroïde *méthylprednisolone* est le traitement neuroprotecteur le plus connu. C'est aussi le seul traitement qui est actuellement utilisé en dehors des études de recherche. Des doses élevées de méthylprednisolone peuvent affecter différents aspects de la lésion secondaire, incluant la diminution de l'inflammation et des dommages par les radicaux libres, qui sont censés empêcher la mort des cellules après une blessure.

Trois essais cliniques à grande échelle ont été complétés durant les années 1980 et 1990 et ont établi la méthylprednisolone comme traitement standard que tous les patients avec une LME devraient recevoir. Cependant, un débat ultérieur parmi les experts a critiqué les conclusions tirées dans ces études et a remis en question l'utilité de la méthylprednisolone en tant que traitement. Il a été avancé que la méthylprednisolone ne montre que des bénéfices limités sur la récupération, mais un risque bien établi d'effets secondaires comme des infections.

À l'heure actuelle, la méthylprednisolone continue d'être un traitement controversé parmi les experts. Il peut être utilisé dans certains contextes de recherche dans certains groupes de personnes ayant une LME. Veuillez consulter la page [SCIRE Professional 'Steroids'](#) pour plus d'informations.

Riluzole

Le *riluzole* est un médicament qui bloque l'entrée du sodium dans les cellules nerveuses, ce qui peut aider à réduire l'excitotoxicité. Le riluzole est présentement utilisé pour traiter la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une condition neurologique dégénérative.

Les études faites sur les animaux ont montré que le riluzole est efficace en tant que traitement neuroprotecteur chez les rats avec une LME. Une étude préliminaire supportait que le riluzole est sûr et a le potentiel de fournir la neuroprotection après une LME chez les humains.

Actuellement, un essai clinique à grande échelle est en cours pour déterminer si le riluzole est efficace pour la neuroprotection après une LME.

Minocycline

La *minocycline* est un médicament antibiotique qui est le plus souvent utilisé pour traiter les infections bactériennes. La minocycline peut aussi avoir des effets neuroprotecteurs après une LME. Les études sur les animaux ont montré que la minocycline peut supprimer les cellules immunitaires impliquées dans l'inflammation, la mort cellulaire et la libération de composés chimiques dommageables. Un essai clinique précoce a montré que la minocycline intraveineuse est sans danger pour l'utilisation

après une LME aiguë et a du potentiel pour la neuroprotection chez les personnes qui ont une LME incomplète. Présentement, une échelle à grande échelle est en cours pour investiguer si la minocycline est efficace pour la neuroprotection après une LME.

Refroidir le corps (hypothermie thérapeutique)

Le refroidissement du corps (aussi connu sous le nom d'*hypothermie thérapeutique*) est un traitement qui implique de réduire la température du corps pour aider à le protéger contre des dommages supplémentaires. Le corps est refroidi en insérant un cathéter refroidissant dans un vaisseau sanguin, ce qui refroidit de quelques degrés le sang qui circule. Réduire la température du corps ralentit le métabolisme, ce qui peut réduire l'inflammation et minimiser les dommages supplémentaires. Cette procédure est actuellement utilisée pour aider à prévenir les dommages neurologiques après un arrêt cardiaque.

Une petite étude préliminaire a montré que l'hypothermie thérapeutique est sécuritaire et a le potentiel de neuroprotection après une LME. Un essai clinique est présentement en cours pour déterminer si le refroidissement de la moelle épinière est efficace en tant que neuroprotection pour les LME chez les humains.

Drainage du liquide cébrospinal

Le *drainage du liquide cébrospinal (LCS)* est une technique qui implique d'insérer un petit cathéter à travers les enveloppes de la moelle épinière pour drainer une petite quantité de liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau (appelé *liquide cébrospinal*). On pense que de drainer le liquide cébrospinal aide à relâcher la pression et à réduire les blessures supplémentaires à la moelle épinière.

Les études sur les animaux ont montré que le drainage de liquide cébrospinal peut aider la circulation sanguine dans la moelle épinière lorsqu'il est combiné à une gestion attentionnée de la pression sanguine. Une petite étude de recherche a montré que le drainage du liquide cébrospinal était sécuritaire pour l'utilisation chez les personnes avec une LME aiguë. Une plus grande étude a été réalisée pour déterminer si le drainage du liquide cébrospinal est efficace en tant que neuroprotection après une LME. Cependant, les résultats n'ont pas encore été publiés.

Magnésium

Le *magnésium* a été proposé comme traitement neuroprotecteur parce qu'il peut aider à réduire l'excitotoxicité et l'inflammation. Les études sur les animaux ont montré des bénéfices du magnésium en tant que neuroprotection.

Cethrin (VX-210)

Le *cethrin (VX-210)* est un médicament qui réduit les effets de *Rho*, une protéine qui est présente dans l'inflammation. La protéine *Rho* cause des dommages aux cellules nerveuses et prévient la repousse des cellules nerveuses. Le cethrin inverse l'action de *rho*, ce qui peut aider à protéger les cellules nerveuses et permettre aux neurones de repousser. Une étude précoce a montré que le Cethrin est sans danger. Un essai clinique testant son efficacité a été complété, les résultats étant en attente de publication.

Autres traitements qui sont étudiés

Une grande variété d'autres traitements ont été ou sont actuellement étudiés. Ceux-ci incluent :

- Facteur de croissance des fibroblastes
- Facteur de croissance des hépatocytes
- Érythropoïtine
- Ganglioside GM-1 (Sygen)
- Facteur stimulant les colonies de granulocytes
- Hormone libérant de la thyroïdostimuline
- Glibenclamide ou glyburide
- Régimes spéciaux comme le jeûne intermittent

Traitements neuroprotecteurs qui ne sont pas efficaces

Les preuves scientifiques sur les traitements suivants ont suggéré qu'ils ne sont pas efficaces en tant que neuroprotection après une LME. Ils incluent :

- La naloxone
- Le mélysylate de tirilazad (il n'était pas plus efficace que la méthylprednisolone, mais il avait plus d'effets secondaires)
- La nimodipine
- La gacyclidine

Pour plus de détails sur les traitements individuels, veuillez consulter le chapitre [Neuroprotection tiré de SCIRE professionnel](#).



Pourquoi est-il si difficile de trouver des traitements neuroprotecteurs efficaces?

Les blessures secondaires sont un processus compliqué sur lequel les scientifiques travaillent pour le comprendre. Bien que plusieurs traitements prometteurs sont actuellement étudiés, il n'y a pas encore de traitement largement accepté. La neuroprotection est un domaine de recherche relativement nouveau comparé à d'autres aspects de la médecine et il y a plusieurs autres facteurs qui rendent difficile l'étude de la neuroprotection.

Tester des traitements expérimentaux est long et dispendieux



La plupart des traitements neuroprotecteurs sont expérimentaux et n'ont pas été testés sur les humains. Cela signifie que chaque traitement doit être soumis à des tests rigoureux pour déterminer sa sécurité et son efficacité. Plusieurs phases de l'étude sont à faire. Habituellement, les études de recherche sont d'abord testées sur des animaux, puis doivent généralement passer par au moins trois phases d'étude sur l'homme (*essais cliniques de phase I, II et III*) avant de pouvoir déterminer si un traitement est sûr et efficace pour un usage réel. Ces essais peuvent coûter des millions de dollars et durer plusieurs années.

Concevoir et mener des études de haute qualité est très difficile



Il est aussi très difficile de concevoir et mener des études de grande qualité. De nombreux facteurs liés à la conception et à la façon dont les résultats de l'étude sont analysés qui peuvent affecter les résultats de l'étude. C'est pourquoi plusieurs études de recherche précédentes (comme celles faites sur la méthylprednisolone) sont controversées même parmi les experts.

De plus, les traitements de neuroprotection sont habituellement administrés immédiatement après la lésion durant une période de confusion et très stressante. Il peut être difficile pour les patients et leur famille de déterminer s'ils veulent participer à une étude et donner leur consentement.

Les traitements expérimentaux prometteurs ne se traduisent souvent pas par des traitements efficaces



Malheureusement, plusieurs traitements qui se sont avérés efficaces dans les études sur les animaux ne montrent pas les mêmes effets dans les scénarios de la vraie vie qui sont impliqués dans les essais cliniques. Traduire la recherche en traitements efficaces est un processus complexe avec plusieurs étapes entreprises pour assurer que les traitements sont sûrs et efficaces.

Puisque les lésions secondaires sont si complexes, certains chercheurs croient qu'il est bien peu probable qu'on découvre un traitement qui pourrait «protéger» à lui seul l'ensemble de la moelle épinière de dommages supplémentaires. La recherche peut amener les cliniciens à différentes options de traitement qui peuvent être utilisées ensemble ou dans différentes situations pour aider à protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires.

En conclusion

La neuroprotection est l'utilisation de traitements médicaux rapidement après la blessure initiale pour aider à protéger la moelle épinière de dommages supplémentaires causés par la lésion secondaire.

Il y a plusieurs traitements qui sont à l'étude pour leur usage dans la neuroprotection. Le stéroïde méthylprednisolone est le traitement le plus connu, mais son utilisation est controversée parmi les experts. La plupart des traitements neuroprotecteurs sont actuellement étudiés dans des études de recherche.

La neuroprotection après une LME est un domaine émergent de recherche et de soins cliniques sur lequel nous en apprendrons davantage grâce aux résultats des recherches au cours des prochaines années.

Liste de références abrégée

Des sections de ce document ont été adaptées du chapitre «Neuroprotection during the Acute Phase of SCI» tiré du SCIRE Project :

Mullen E, Mirkowski M, Hsieh JTC, Bailey C, McIntyre A, Teasell RW. (2015). Neuroprotection during the Acute Phase of Spinal Cord Injury. In Eng JJ, Teasell RW, Miller WC, Wolfe DL, Townson AF, Hsieh JTC, Connolly SJ, Noonan VK, Loh E, McIntyre A, editors. Spinal Cord Injury Research Evidence. Version 5.0: p 1-42.

Disponible au: scireproject.com/evidence/acute-evidence/neuroprotection-during-acute-phase-of-spinal-cord-injury/

La liste complète des références et des ressources associées est disponible au:
<https://community.scireproject.com/topic/neuroprotection/#reference-list>

Crédits des images

1. Figure 3 – Il y a deux phases de blessure après une lésion de la moelle épinière. De : O'Higgins M, Badner A et Fehlings M (2017) What Is Spinal Cord Injury?. Front Young Minds. 5:17. doi: 10.3389/frym.2017.00017. (CC BY 3.0)
2. [Immune response](#) ©Nason vassiliev, CC BY-SA 4.0
3. [Expensive watch](#) ©Vectors Point, CC BY 3.0 US
4. [Overworked](#) ©Luis Prado, CC BY 3.0 US
5. [Explosion in lab](#) ©Gan Khoon Lay, CC BY 3.0 US



Avertissement : Ce document ne fournit pas de conseils médicaux. Ces informations sont diffusées dans un but éducationnel uniquement. Pour des informations supplémentaires ou des conseils médicaux spécifiques, consulter un professionnel de la santé qualifié. Le Projet SCIRE, ses partenaires et ses collaborateurs excluent toute responsabilité à toute personne pour toute perte ou dommage dû à des erreurs ou des omissions dans cette publication.