Dorothy Barthélemy , Assistant Professor, Physiotherapy Program, Readaptation School, University of Montreal. Researcher, Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal (IRGLM)

« Les conséquences d'une lésion de la moelle épinière limitent de façon importante l'autonomie des personnes qui en sont victimes et elles sont extrêmement onéreuses pour la société. Cet article est pertinent car les chercheurs ont évalué l'effet d'une combinaison de diverses approches thérapeutiques (entrainement locomoteur, stimulation électrique et injection d'agent pharmacologique) dans le but d'optimiser la récupération. Chacune des approches isolées a déjà démontré un potentiel pour promouvoir la récupération de la locomotion suite à une lésion de la moelle épinière. Ici les auteurs les utilisent toutes ensemble et en évaluent les effets. Des articles traitant d'approches thérapeutiques similaires et démontrant une réorganisation du système nerveux central avaient déjà été publiés par d'autres groupes notamment chez le chat (groupe du Dr V. Mushahwar, du Dr S. Rossignol ou du Dr MA Lemay). Aussi le Dr Courtine avait déjà publié des résultats semblables (Gerasimenko 2007, Courtine et al 2008)

« Un point important est que le modèle de lésion spinale utilisé ne correspond pas réellement à une lésion complète. Les auteurs ont effectué des lésions partielles à 2 différents niveaux de la moelle épinière. Ceci leur a permis de garder intact des neurones importants pour le relais de la commande volontaire du cerveau aux muscles des jambes. Notamment, des neurones nommés neurones propriospinaux relient les segments de la moelle épinière entre eux. Plusieurs études, notamment ceux du Dr BJ Schmidt à Winnipeg chez le rat néonatal, ont apporté des évidences suggérant que ces neurones peuvent contribuer au relais de la commande motrice du cerveau car elles contournent le site de lésion.

« Ainsi, dans cet article, il n'y a pas eu de régénération d'axones à travers la lésion. Ce qui serait une percée scientifique importante pour la récupération des personnes ayant une lésion complète de la moelle. Les chercheurs dans différents laboratoires à Montréal, au Canada et internationalement poursuivent leurs travaux en ce sens. Toutefois, plusieurs études ont déjà démontré que suite à une lésion de la moelle épinière, il y a une formation de nouvelles connections au-dessus et en-dessous de la lésion (voir notamment articles du groupe du Dr M. Schwab, du Dr S. Rossignol). Ces résultats sont très prometteurs et ces mécanismes pourraient éventuellement devenir une cible thérapeutique importante.

« Donc, bien qu'il n'y ait pas eu régénération d'axones à travers la lésion de la moelle épinière, les résultats de cet article suggèrent que si certaines connections sont maintenues à travers la lésion, la combinaison d'approches thérapeutiques pourrait favoriser la formation de nouvelles connections dans les parties de la moelle épinière et du cerveau qui n'ont pas été lésées, permettant ainsi une récupération de la locomotion.

« En somme, cet article présente des évidences de réorganisation du système nerveux, induite par une combinaison d'approches thérapeutiques incluant la réadaptation. Cependant un transfert possible chez l'humain ayant une lésion complète de la moelle épinière ne peut être fait automatiquement et d'autres études sont nécessaires pour valider et documenter l'effet de ces approches. Déjà, une étude chez l'homme (Harkema et al, Lancet 2011) avait démontré l'effet bénéfique de la stimulation électrique de la moelle épinière chez des patients ayant une lésion importante mais incomplète. D'autres études avaient démontré l'effet bénéfique de l'injection d'agent pharmacologique au niveau de la moelle épinière chez les patients paraplégiques (e.g. Rémy-Néris et al 2003). De même, l'entrainement locomoteur sur tapis roulant pour optimiser la récupération de la locomotion est de plus en plus utilisé en clinique. »

A paper in this week's issue of the journal *Science* (**Restoring Voluntary Control of Locomotion after Paralyzing Spinal Cord Injury**
, Courtine et al.,
Science,
VOL 336, June 1, 2012) describes an experiment in which rats regain control over their paralyzed limbs after a spinal cord injury.

Dr. Pierre Guertin , Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Laval University, Quebec

"1) The type of experimental lesion (partly at T7 and, a few segments away, partly at T10) proposed in this study is generally not found in man. Although useful for this demonstration in an animal model, comparable findings are unlikely to occur in man for that fundamental reason.

**"2) The authors report that in untreated animals, no sign of recovery is found (meaning 'detected') during at least 2 months post-injury. This is in clear contrast with findings from our laboratory and others describing clear and significant signs of spontaneously occuring (involuntary) non-locomotor and locomotor-like movements in the hindlimbs of completely spinal transected rodents (see e.g., Guertin 2005 ; Lapointe et al. 2006 ; Ung et al. 2007
)**

"3) They also forgot to mention that proper training and sensory stimulation (e.g., tail pinching, perineal region pinching) itself (i.e., without pharmacotherapy) has been known for years to trigger episodes of moreless weight bearing locomotion in completely spinal transected cats (Lovely et al. 1986 ; Belanger et al. 1996)

**"4) The authors forgot to report that Guertin and colleagues have already revealed the existence of pro-locomotor-inducing drugs (capable of acutely inducing weight bearing stepping in completely spinal transected mice) with only two drugs of their tritherapy cocktail (including 5-HT (5-HT1A) receptor agonists + dopamine (D1) receptor agonists (Lapointe and Guertin, 2008
).**

**"5) Moreover, a superior cocktail that is entirely active upon oral administration (and without the need of electrical stimulation) has been developed already. It has been shown to induce episodes of weight-bearing stepping in completely spinal transected mice (Guertin et al. 2010). In fact, it is already a patented technology filed by Laval University (for which I am the inventor) (patent has been issued by US patent & trade organization, see attached doc) called Spinalon. This cocktail has currently entered clinical development level in spinal cord injured patients under licensing agreement with a Canadian company called Nordic Life Science Pipeline
.**

"6) Hence, the novelty does not rely on the induction of episodes of locomotor movements in completely paraplegic animals (as demonstrated above) but, instead, in some supraspinal plasticity events that promote somehow the induction of locomotor episodes essentially driven by chemical and electrical stimulation (and proprioceptive reflexes).

"7) In conclusion, as they mentioned themselves towards the end of the article, their

approach did not lead to a recovery of voluntary induced stepping. Only involuntary stepping was described (but already described by other means in our lab as well as in other laboratories).

“8) All in all, given that i) the approach proposed by the authors is rather invasive (drugs used including 8-OH-DPAT and SKF81297 have to be injected subcutaneously or intraperitoneally since non-active upon oral administration), ii) as such, it is likely to encounter numerous hurdles prior to approval of a safe combinatorial approach by regulatory authorities (Health Canada, Food and Drug Administration), iii) their approach illegally takes advantage of patent protected technologies (infringed patent protection provided by US patent no. 8,012,481), I tend to believe that future development of this approach will be difficult.”