

→ mars 2009

## ÉDITORIAL

# L'IRME

Chers Amis,

2009 sera l'année du Renouveau !

Dans son dernier éditorial, le Professeur Tadié nous laissait entrevoir l'aboutissement de nombreuses et persévérantes recherches scientifiques et la mise au point d'un protocole d'étude clinique de la thérapie génique pour favoriser la repousse des nerfs après une lésion de la moelle épinière chez l'homme.

Ce message, porteur de tous les espoirs qui ont soutenu l'IRME depuis sa création, nous permet aujourd'hui d'annoncer une ère nouvelle : la probabilité de voir se réaliser des résultats encourageants est maintenant si perceptible que nous pourrions être tentés de nous laisser entraîner dans une attitude plus attentiste que constructive...

Il n'en est rien, bien au contraire : combien de personnes handicapées acceptent aujourd'hui les contraintes terribles de leur quotidien en ayant inconsciemment confié leur devenir en même temps que leurs espoirs entre les mains de la recherche médicale. Quelle responsabilité pour les différentes équipes de chercheurs, qui inlassablement vouent leurs vies à la réparation des traumatismes médullaires, d'imaginer insuffler à ces vies quelque peu brisées un souffle de reconstruction, même si cette reconstruction doit se faire encore par palier et si les résultats ne semblent pas encore aboutis, mais... à portée de mains !

Aussi, la meilleure manière d'accompagner les efforts nécessaires à l'aboutissement de ces recherches et des essais qui en découleront est de ne pas relâcher notre soutien à l'IRME. C'est notre façon de leur montrer combien nous partageons tant leurs espoirs que leurs faiblesses. Ils sont les dépositaires de notre futur, de celui de nos enfants ou de nos parents handicapés ; qu'ils soient infiniment remerciés de la poursuite de leurs efforts afin que la lumière brille à nouveau dans les yeux de tous ceux que la vie a blessés.

2009 favorise également le renouveau de *La lettre de l'IRME*.

Nouvelle présentation, nouvelle charte graphique, nouvelle mise en page et nouvelles rubriques qui vous permettront de participer encore plus activement à la vie, ô combien passionnante, de l'IRME ! Alors laissez-vous aller tant à votre générosité jamais démentie qu'à vos remarques et vos suggestions qui ne manqueront pas de nous intéresser et nous permettront de nous rapprocher encore plus de vos préoccupations tout en vous donnant, comme par le passé, les informations les plus précises et les plus explicites sur les dernières avancées scientifiques.

Merci par avance de ce que vous ferez pour nous aider à avancer mieux et plus rapidement.

Marie-Laure Defrance



**IRME**

**Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale**

25, rue Durantou - 75015 Paris - France

Téléphone : +33(0) 1 44 05 15 43 - Télécopie : +33(0) 1 44 05 15 22

E-mail : irme@noos.fr

## Sommaire

### → RECHERCHE 2

**Qu'est-ce qu'une découverte scientifique ?**

« LE GROUPE IRME-SUD »

**Grefte de cellules olfactives et réparation des traumatismes du système nerveux.**

### → TRAITEMENT 13

**L'hypnose dans les douleurs neuropathiques.**

### → ACTUALITÉS 14

### → BUDGET 15

**Les projets soutenus par l'IRME.**

### → COURRIER 16



# Qu'est-ce qu'une découverte scientifique ?



## De l'attribution annuelle des Prix Nobel à l'évolution des recherches.

**La recherche avance, c'est certain... si on regarde sur une longue période mais si on la voit au jour le jour, ce n'est qu'une suite d'interrogations, de petits pas faits par l'un ou par l'autre... par une équipe de l'Ouest ou de l'Est... cela repartira au Sud... et c'est peut-être au Nord qu'apparaîtra le plus de progrès... il faut garder espoir... on ne sait pas quand... mais tous les chercheurs y croient !**

En partant de l'attribution de récompenses célèbres et très médiatiques comme les Prix Nobel, ma rubrique va s'attacher à vous décrire la façon dont travaillent les chercheurs et comment avancent leurs travaux. Vu de l'extérieur, il est souvent difficile de le comprendre. Il faut abandonner l'idée d'une découverte faite totalement par un chercheur isolé. C'est un travail d'équipe prévu longtemps à l'avance et ceci en relations avec d'autres groupes qui eux-mêmes cherchent en parallèle ou de façon concurrente. Depuis 1900, l'attribution du Prix Nobel en sciences physiologiques et médicales est annoncée un premier lundi d'octobre et remise très officiellement le 10 décembre.

Cette année n'a pas dérogé à la règle mais ces diverses nominations ont donné lieu à des protestations de toutes sortes que nous résumerons ici.

### → Les prix Nobels 2008

Le prix Nobel de médecine a été attribué à deux français : Madame Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier pour la découverte du VIH et à l'Allemand Harald zur Hausen pour avoir montré le lien entre le papillomavirus (HPV) et le cancer du col de l'utérus. La communauté scientifique française a d'abord réagi avec joie et fierté mais bien vite on a été étonné à juste titre, qu'un troisième français, Jean-Claude Chermann n'ait pas été aussi récompensé. Un comité de soutien a été créé. «J'étais vraiment une pièce maîtresse. C'était dans mon labo. C'était moi le rétrovirologue», a même rajouté le Pr Chermann.

Le problème s'est encore compliqué : il ne faut pas oublier qu'en leur temps, nos Français avaient eu du mal à faire accepter leurs découvertes. Au même moment, aux États-Unis, le professeur Robert C. Gallo avait prouvé que HIV1 était la cause du SIDA grâce à la réalisation d'une culture à long terme. C'était un personnage prestigieux dans le domaine... il avait obtenu deux fois le prix «Lasker» en 1982 et 1986, une sorte d'antichambre du prix

Nobel. Entre Pasteur et le groupe américain s'en est suivie une «guéguère» qui ne s'est calmée que quelques années plus tard. Un compromis franco-américain a été signé le 31 mars 1987 qui attribuait la découverte du virus du sida – et ses retombées financières – à la fois à la France et aux États-Unis. L'absence de prix Nobel pour Gallo a déclenché aux États-Unis une fronde très violente qui a pris la forme d'une protestation officielle publiée le 9 janvier 2009 («Unsung Hero Robert C. Gallo») dans la très sérieuse revue *Science*. Signée par plus de 100 chercheurs, cette lettre protestataire a voulu démontrer que Gallo est celui qui a le plus apporté dans le développement de ces travaux... Parmi les signataires, une majorité d'américains, une forte colonie d'Italiens (Gallo est d'une famille d'immigrants italiens), les Français n'y sont pas absents. Le troisième prix Nobel de médecine a fait lui l'objet d'une suspicion d'un tout autre niveau. En décembre 2008, un procureur suédois a décidé d'enquêter sur les liens pouvant exister entre le groupe pharmaceutique anglo-suédois Astra Zeneca et deux entreprises étroitement liées à la Fondation Nobel. Il tente de comprendre si ces relations par-

Photos (de gauche à droite) :  
1 - Médaille (© The Nobel Foundation)  
2 - Laboratoire de microbiologie vers 1910 (© Institut Pasteur)  
3 - Portrait d'Alfred Nobel (© The Nobel Foundation)  
4 - Laborantin pratiquant une manipulation dans le laboratoire de chimie de l'Institut Pasteur vers 1930 (© Institut Pasteur)

Page précédente (de gauche à droite) :  
1 - Athlétisme (© Photolilu - Fotolia.com)  
2 - Neurone (© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com)

→ Parmi plus de 200 lauréats, seulement

# 7 femmes

ont été retenues ; la première, Gerty T. Cori en 1947, puis, Rosalyn Yalow en 1977, Barbara Mc Clintock en 1983, Rita Levi-Montalcini en 1986, Gertrude Elion en 1988, Christiane Nüsslein-Volhard en 1995, Linda B. Buck en 2004 et Françoise Barré-Sinoussi en 2008.



ticulières ont pu influencer la décision d'accorder le prix Nobel de médecine 2008 à l'Allemand Harald zur Hausen. Il apparaîtrait aussi que Bertil Fredholm, président du comité qui décerne le prix de médecine, a travaillé à deux reprises, en 2006, en tant que consultant pour Astra Zeneca (voir article du *Monde* du 19/12/2008). Là, la critique est grave, il s'agirait d'un favoritisme qui n'a plus rien à voir avec la science!

Un dernier exemple cette année mais à propos du prix Nobel de chimie qui a été décerné à Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien pour la découverte et l'utilisation de la protéine fluorescente verte, la GFP (Green Fluorescent Protein). Identifiée dans les années 1960 chez une méduse, cette protéine rend visible aujourd'hui nombre de processus biologiques. Ce marqueur peut sélectivement colorer des neurones et ainsi permettre de suivre la repousse de neurones que l'on a expérimentalement implanté dans un tissu lésé... et pourtant là aussi... il semble que la personne qui ait eu l'idée d'étudier génétiquement cette protéine n'a pas été récompensée. C'est le Dr Douglas Prasher qui a quitté le monde de la recherche et gagne aujourd'hui sa vie en conduisant un véhicule de courtoisie pour un vendeur d'automobiles, à Huntsville, en Alabama, et ce, pour 10 dollars de l'heure.

Toute cette effervescence paraît légitime mais que démontre-t-elle? Surtout l'importance médiatique que revêt cette récompense. De telles protestations poussent certains esprits chagrins à demander la suppression des Prix Nobel! Je ne partage pas cet avis. Certes il faut que tout soit transparent... mais la difficulté du choix et les indignations évoquées viennent surtout de la recherche scientifique elle-même et de la façon dont les travaux sont organisés, dirigés et publiés. Nous allons

essayer de faire comprendre à nos lecteurs la difficulté à évaluer le travail de tels ou tels.

## → Les prix Nobel: Reconnaissance officielle de la Science

Regardons la liste des lauréats depuis 1900, on peut considérer que cette académie n'a véritablement couronné que des hommes d'exception qui ont mérité d'être ainsi distingués. On pourra toujours s'étonner comme cette année que certains n'aient pas été sélectionnés... la liste serait longue de toutes les injustices, de ceux qui ont été laissés à l'ombre de leurs paillasses...

Mais en étudiant de près les carrières des récompensés, il semble qu'il y ait un «profil Nobel». Ce profil est celui d'un chercheur chef d'équipe, qui a fait avancer la science en allant au bout de sa recherche, a creusé de plus en plus précisément son domaine d'étude et est arrivé à présenter un ensemble de résultats très focalisés qui constitue une avancée décisive dans une discipline précise. Il apparaît par contre qu'un «touche à tout» qui a exploré plusieurs domaines à la fois, qui a étudié différentes préparations et a utilisé différentes approches... celui là, cet homme de sciences aux larges horizons ne sera pas retenu. La spécialisation scientifique est maintenant la règle. Cette vision est d'ailleurs une des lois fondamentales des équipes de recherche. L'efficacité prime, l'abord technologique oblige à cette limitation. ■

Pr François CLARAC

## Qu'est-ce qu'une découverte scientifique?

La question mérite d'être posée quand on a suivi les évolutions passées. Combien de nouveaux concepts, de champs de recherches sont apparus sans qu'on puisse réellement attribuer à l'un ou à l'autre cette découverte? Inversement n'a-t-on pas décrit un fait particulier comme la propriété d'une équipe alors qu'une autre en a mieux parlé et se l'est appropriée... N'a-t-on pas enfin remarqué qu'un même résultat est proposé simultanément en divers pays? Plus curieux encore, si on regarde l'histoire des neurosciences, combien de fois a-t-on pu décrire une expérience fondamentale réalisée à un moment donné, qui avait été parfaitement énoncée une cinquantaine d'années auparavant mais était restée totalement ignorée de la communauté scientifique... Cette rubrique est une réponse aux questions du lecteur intéressé par l'avancement de la recherche, qui s'étonne de la lenteur de l'évolution des travaux. Combien de fois une annonce un peu imprudente avait fait croire qu'on avait trouvé le moyen de réparer la moelle épinière alors que ce n'était qu'une illusion supplémentaire...

3

↓ La lettre de l'IRME

# « LE GROUPE IRME-SUD »

**En termes de transplantations de cellules olfactives, Marseille constitue un Pôle scientifique unique en France. Sont présents dans cette ville tous les acteurs de la thérapie cellulaire utilisant des cellules olfactives (Cellules Gliales Olfactives, CGOs ; Cellules Souches Olfactives, CSOc).**

**Quatre laboratoires regroupant 7 équipes de recherche au sein des trois universités marseillaises, couvrent des champs d'activité ayant trait aux stratégies thérapeutiques spécifiques aux lésions traumatiques de la moelle épinière et de l'encéphale. Parmi ces laboratoires, six équipes sont impliquées dans les traumatismes spinaux et une équipe est axée sur le traumatisme crânien.**

**Hormis les facteurs de proximité entre les différents laboratoires, les principaux intérêts de ce pôle Marseille sont les suivants :**

- étroite synergie entre les laboratoires constitutifs,
- complémentarité des approches expérimentales qui « couvrent » les différents champs d'intérêt ayant trait à la thérapie de lésions spinales,
- utilisation de procédures standardisées et communes aux différentes équipes,
- mise en commun de moyens, notamment au niveau de gros équipements tel que l'IRM petit animal (IPôle 3C, C. Xerri),
- synergie des objectifs scientifiques, d'une part dans l'analyse des mécanismes fondamentaux dans le cadre de lésions post-traumatiques aiguës et chroniques et, d'autre part, dans la volonté d'aboutir à des procédures fiables et bien identifiées permettant de déboucher sur des essais cliniques et thérapeutiques à plus long terme.

Le dossier qui vous est présenté dans ce numéro de *La lettre de l'IRME* est une expérience nouvelle tentée depuis trois ans par l'IRME. Ayant pris connaissance de différents projets scientifiques de plusieurs laboratoires marseillais utilisant des cellules olfactives engainantes, la direction de l'IRME a estimé opportun de demander à ces équipes de se regrouper pour assembler leurs forces techniques tout en travaillant sur des préparations différentes. Il a été proposé à ces laboratoires, tout en conservant leur autonomie, de réfléchir ensemble à leurs différents projets afin de démontrer, à la suite de leurs travaux, la validité et l'espoir que l'on pouvait accorder à ces cellules si particulières.

Les Cellules Gliales Olfactives (CGO) sont des cellules engainantes entourant les axones de la cavité nasale. Leur utilisation, avec les cellules souches, cellules totipotentes, semble représenter le type cellulaire le plus efficace pour le développement de stratégies de thérapie cellulaire. Mais comme dit le Dr Féron « s'agit-il pour autant de la cure miracle qui permettra aux patients de quitter leur chaise roulante? »... nous en sommes encore loin. Il semble en revanche, qu'une connaissance plus approfondie des propriétés des cellules va nous permettre une meilleure compréhension de tout ce qui concerne la repousse axonale.

## Greffe de cellules olfactives et réparation des traumatismes du système nerveux

**Des laboratoires Marseillais utilisent, en synergie, la même stratégie de thérapie cellulaire pour réparer moelle épinière et encéphale.**

**Il vous est présenté aujourd'hui un bilan qui fait clairement le point sur les résultats obtenus, les plus positifs comme ceux qui restent encore sujets à caution. L'étude faite en Australie a certes apporté des résultats mais elle apparaît encore limitée. Il semblerait que ces cellules soient plus difficiles à manier qu'on ne le pensait et qu'il faille combiner plusieurs stratégies d'utilisation pour avoir un résultat véritablement convaincant.**

**Cette expérience nous paraît un exemple fructueux de mise en commun entre différentes équipes. L'IRME envisage à l'avenir de développer ce genre de regroupements.**

### → Traumatisme spinal et intérêt des transplants olfactifs

Les traumatismes médullaires aigus représentent 80 % des atteintes pathologiques de la moelle épinière, avec des lésions essentiellement de type contusion/compression. De plus, on compte parmi les traumatismes médullaires mortels, 50 % de lésions de siège cervical dont la caractéristique est de porter atteinte à la commande respiratoire, ce qui souvent engage le pronostic vital des patients.

À ce constat épidémiologique s'ajoute un contexte patho-physiologique de la lésion médullaire, avec une récupération fonctionnelle post-traumatique qui s'avère insuffisante en raison de :

- la présence de phénomènes d'inhibition active du tissu central et de l'absence de molécules favorisant la repousse axonale (la repousse axonale est très peu performante dans le cerveau et la moelle épinière du mammifère adulte) et,

- la formation d'une cicatrice gliale post-lésionnelle, résultant d'un réseau glial astrocytaire dans lequel s'insèrent des macrophages, des fibroblastes et des cellules méningées qui, outre le fait de constituer une barrière à la repousse axonale, provoque une perte de connexions nerveuses ainsi que des troubles de la conduction des informations nerveuses par démyélinisation axonale. À cette barrière physique qui aboutit à la formation d'un tissu fibreux, se superpose une barrière chimique constituée principalement de protéines de la matrice extracellulaire qui inhibent la croissance axonale. Cette barrière physico-chimique empêche ainsi la reconnexion fonctionnelle des fibres nerveuses interrompues. La cicatrice gliale aboutit à la formation d'un tissu fibreux qui constitue une barrière physico-chimique au sein du tissu lésé et empêche la reconnexion fonctionnelle des fibres nerveuses interrompues.

→ La mise en place de nouvelles thérapeutiques dans les lésions de la moelle épinière nécessite de développer des stratégies réparatrices afin de limiter les effets de la cicatrice gliale et de promouvoir les reconnections fonctionnelles perdues au niveau des réseaux neuronaux endommagés. Parmi les thérapies actuellement à l'étude, le groupe des laboratoires de Marseille est en « pôle position » dans le domaine des cellules gliales olfactives (CGOs) et des cellules souches olfactives (CSOs).



Les neurones olfactifs, contrairement aux autres neurones du système nerveux, ont une durée de vie limitée: ils dégèrent et sont périodiquement remplacés au sein de la muqueuse olfactive. Leur capacité à rétablir des connexions axonales dans le cerveau (au niveau du bulbe olfactif) est dépendante des CGOs. En dehors du tissu nasal, les CGOs permettent également, lorsqu'elles sont transplantées dans les tissus lésés de la moelle épinière, de modifier et de moduler la permissivité de l'environnement neuronal central, notamment en favorisant la repousse axonale et en limitant la cicatrice gliale (voir ci-après la présentation générale des CGOs).

Les CGOs peuvent être extraites de deux compartiments anatomiques (situés de part et d'autre de la lame criblée de l'os ethmoïde): à la périphérie du bulbe olfactif et dans la cavité nasale. Les premières, situées à l'intérieur de la boîte crânienne ne sont accessibles que chez l'embryon ou chez un donneur multi-organes, récemment décédé, ce qui contraint le clinicien à procéder à des greffes hétérologues. Les secondes, sont accessibles par biopsie nasale, ce qui rend possible une utilisation en greffe autologue (possibilité de prélèvement directement sur les patients traumatisés afin d'être traités par autogreffe). L'approche par autogreffe est bien entendu tout à fait compatible avec une utilisation clinique, ainsi que cela a été récemment validé par les travaux d'une équipe australienne (Féron et al., 2005 ; Mackay-Sim et al., 2008) dont François Féron, un des éléments central du Groupe-Sud, est partie prenante.

Récemment, il a été possible d'isoler, de la muqueuse olfactive, un type nouveau de cellules souches adultes et d'en décrire leur multipotentialité (Murrell et al., 2005). Ces cellules ont pu être isolées à partir de biopsies effectuées chez l'homme

*« la transplantation de cellules souches adultes humaines dans un hippocampe lésé de souris rétablissait les capacités d'apprentissage et de mémorisation... »*

sous anesthésie locale (Féron et al., 1998). Les cellules ainsi isolées montrent une capacité à se différencier en cellules neurales (neurones, astrocytes, oligodendrocytes) mais aussi en de nombreux autres types cellulaires tels que des cardiomyocytes, des hépatocytes ou encore des cellules musculaires. Comme une première preuve de l'intérêt de ces cellules, leur transplantation dans un modèle animal de la maladie de Parkinson a démontré leur capacité à se différencier en neurones dopaminergiques in situ et de rétablir des fonctions perturbées (Murrell et al, 2008). Par ailleurs, dans le cadre de travaux financés par L'IRME, il a été récemment montré que la transplantation de cellules souches adultes humaines dans un hippocampe lésé de souris rétablissait les capacités d'apprentissage et de mémorisation dans une tâche cognitive dépendante de l'hippocampe après traumatisme. Ces travaux sur les CSOs ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour pallier aux déficits consécutifs aux traumatismes crâniens.

### → Présentation générale des CGOs et de leur intérêt thérapeutique

Les Cellules Gliales Olfactives (CGO) peuvent être considérées, avec les cellules souches, comme l'autre type cellulaire le plus important pour le développement de stratégies de thérapie cellulaire, notamment après une lésion du Système Nerveux

### Pour comprendre l'intérêt des cellules engainantes,

il faut se remémorer le fait que la muqueuse olfactive est le seul tissu nerveux qui est en contact permanent avec le milieu extérieur.

Les neurones chargés de reconnaître les odeurs sont donc perpétuellement agressés et leur durée de vie est courte. Grâce à un processus de neurogenèse permanente, de nouveaux neurones sont créés tous les jours. Lors de leur maturation, les neurones en voie de formation émettent un axone qui va rejoindre sa cible, le bulbe olfactif. Durant sa migration, l'axone est nourri et guidé par les cellules gliales engainantes olfactives (CGOs). Ces dernières possèdent donc des propriétés neurotrophiques tout à fait exceptionnelles qui en font des candidats de premier choix pour favoriser la repousse des axones endommagés.

Photo ci-dessus :  
Neurone (© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com)



→ On peut donc affirmer que la transplantation autologue de cellules engainantes nasales dans la moelle épinière traumatisée est à la fois possible et sûre. Il faut toutefois se garder de voir les cellules engainantes olfactives comme la cellule miracle. Il est probable que les CEOs apporteront une amélioration mais elles ne parviendront pas à elles seules à restaurer l'intégralité des fonctions motrices et sensorielles. Nous avons la conviction que les traitements du futur seront à la fois séquentiels et multifactoriels.

Central (SNC) et plus particulièrement de la moelle épinière. S'agit-il pour autant de la cure miracle qui permettra aux patients de quitter leur chaise roulante ? Le point en 5 questions réponses.

**Quelles sont ces cellules et en quoi sont-elles supérieures à d'autres ?**

Les cellules engainantes olfactives sont des cellules qui engainent les axones des neurones situés dans la cavité nasale. Elles appartiennent à la famille des cellules gliales (astrocytes, macrophages, cellules de Schwann...). Ce sont les seules cellules gliales qui résident à la fois dans le système nerveux périphérique et le système nerveux central.

**Sur quelles expériences se basent les tentatives de régénération de la moelle par thérapie cellulaire ?**

Le premier article sur la biologie des cellules engainantes olfactives date de 1984 (Doucette). Dix ans plus tard, une équipe espagnole a apporté la « preuve de principe » de leur efficacité thérapeutique. Elle a démontré, lors d'une expérience de section de la racine dorsale de rat, que les cellules engainantes permettaient aux neurones sensoriels de repousser dans la moelle épinière (Ramon-Cueto and Nieto-Sampedro, 1994). Ces travaux ont été confirmés presque au même moment par les équipes de Ronald Doucette et de Geoffrey Raisman qui ont décrit à la fois la survie des cellules engainantes après implantation dans le cerveau (Smale et al, 1996) et leur rôle dans la récupération fonctionnelle après lésion du tractus corticospinal (Li et al, 1997). Au cours des dix dernières années, plus d'une cinquantaine d'articles scientifiques ont décrit les effets, généralement bénéfiques, des transplantations de cellules engainantes dans des modèles de traumatisme de la moelle épinière.

Parmi les résultats les plus spectaculaires, citons

la récupération de l'usage du membre supérieur après hémisection (Li et al, 2003) ou de la marche après section complète de la moelle épinière (Ramon-Cueto et al, 2000). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la greffe de cellules engainantes était effectuée plusieurs semaines après le traumatisme (Lu et al, 2002 ; Keyvan-Fouladi et al, 2003). Par ailleurs, il a été démontré que la transplantation de cellules engainantes favorisait la récupération de la fonction respiratoire (Li et al, 2003 ; Polentes et al, 2004) et urinaire (Pascual et al, 2002).

**Les propriétés thérapeutiques de ces cellules font-elle l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique ?**

La majorité des études (plus de 200 à ce jour) sur les cellules engainantes olfactives indiquent qu'elles favorisent un retour partiel de 1) la locomotion, 2) la respiration et 3) la fonction urinaire. Toutefois, il faut mentionner des études discordantes qui remettent en cause certaines propriétés attribuées aux CEOs. Le travail pionnier de Ramon Cueto et Nieto-Sampedro (1994) sur la pénétration des axones des ganglions de la racine dorsale a été partiellement contesté par deux études (Gomez et al, 2003, Riddell et al, 2004). La capacité de

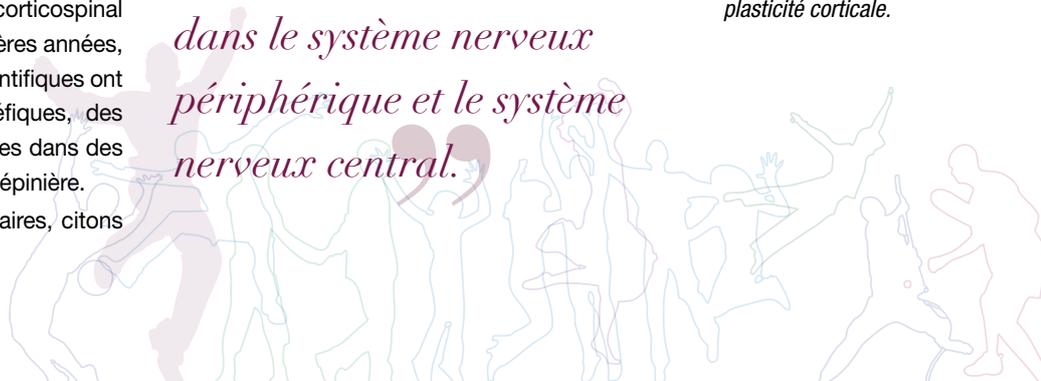
**1. Centre de Recherche de Neurobiologie-Neurophysiologie de Marseille, CRN2M – CNRS UMR 6231, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille 2), Université Paul Cézanne (Aix-Marseille 3), Direction Alain Enjalbert.**

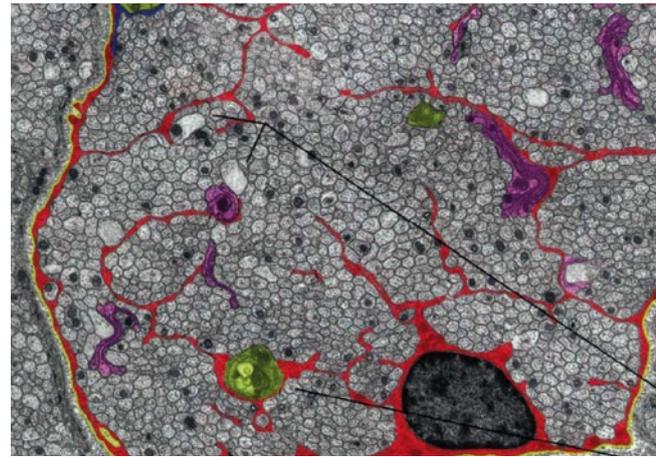
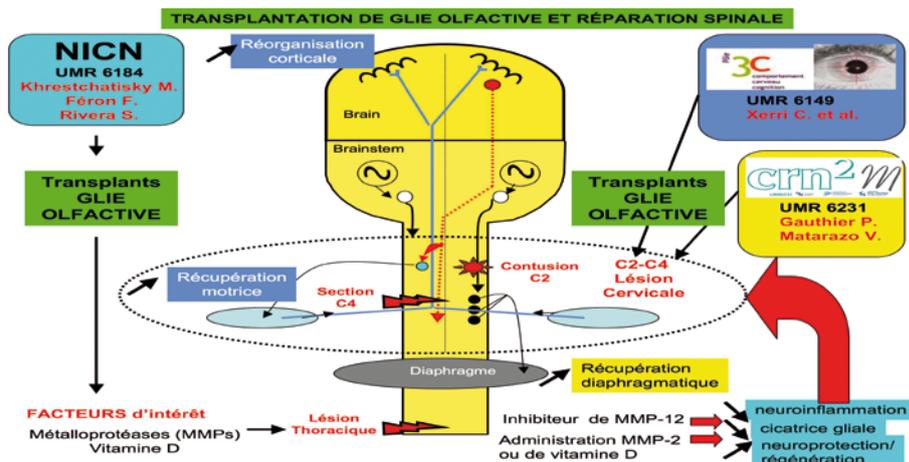
Équipe MP3-Respiration : Maturation, Plasticité, Physiologie et Pathologie de la respiration, (Gérard Hilaire), Groupe plasticité post-lésionnelle respiratoire et régénération, responsable Dr P. Gauthier, *Thématique : Récupération fonctionnelle respiratoire et plasticité post-lésionnelle après thérapie nerveuse et cellulaire lors de lésion cervicale haute.*

**2. Laboratoire de neuroscience intégrative et adaptative, CNRS UMR 6149 et Université de Provence, Direction Christian Xerri.**

Équipe « Neuroplasticité corticale », responsable Dr C. Xerri, *Thématique : Thérapie cellulaire et rééducation fonctionnelle après lésion traumatique de la moelle épinière : réparation médullaire, récupération comportementale et plasticité corticale.*

*Ce sont les seules cellules gliales qui résident à la fois dans le système nerveux périphérique et le système nerveux central.*





Équipe « Neurobiologie des Processus Mnésiques », responsable Pr F. Roman, *Thématique : Étude préclinique de thérapie cellulaire : potentiel des cellules souches adultes de la muqueuse olfactive dans un modèle murin de syndrome amnésique.*

### 3. Laboratoire de Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neuropathologie, NICN-CNRS UMR 6184. Faculté de Médecine. IFR Jean Roche.

Direction Michel Khrestchatsky.

Équipe/thématique « BHE et neuroinflammation » responsable Dr. M. Khrestchatsky.

Équipe « Plasticité olfactive et réparation du système nerveux », responsable Dr F. Féron,

Équipe « Dégénérescence et Plasticité Neuronales (DPN) », responsable Dr S. Rivera,

### 4. Institut des Sciences du Mouvement, ISM-UMR CNRS 6233 - Étienne-Jules MAREY, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille 2), Direction Jean-Louis Vercher.

Équipe « Plasticité des Systèmes Nerveux et Musculaire (PSNM) », responsable Dr P. Decherchi, *Thématique : Plasticité Post-traumatique du Système Nerveux.*

myélinisation des cellules engainantes après greffe dans la moelle épinière, très fortement documentée (Doucette, 1994, 1995 ; Franklin et al, 1996, Imaizumi et al, 1998 ; Kato et al, 2000 ; Smith et al, 2002 ; Dowbrowski et al, 2006) a également été remise en cause par d'autres auteurs (Boyd et al, 2004, Li et al, 2007) qui affirment que ce sont les cellules de Schwann qui assurent cette fonction. De la même manière, une équipe affirme que l'amélioration de la locomotion est la conséquence de l'invasion des cellules de Schwann, attirées par les cellules engainantes transplantées, et non une conséquence directe de la transplantation des CEOs (Takami et al, 2002).

D'une manière générale, ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par d'importantes différences dans les protocoles expérimentaux. Il faut par ailleurs souligner que très peu d'études portent sur les traumatismes cervicaux ainsi que sur le rétablissement des fonctions génito-urinaires ou de la sensorialité. À l'avenir, les équipes de recherche devraient porter une attention accrue à ces problèmes qui sont de toute première importance pour les patients para- et tétraplégiques.

### Ces cellules sont-elles propices à la thérapie cellulaire ?

Les cellules engainantes (CGOs) sont des cellules différenciées et non des cellules souches. On peut les prélever chez l'adulte, après une anesthésie locale de la muqueuse olfactive. Cela signifie que chaque individu est son propre donneur et que l'on peut procéder à des greffes autologues (de soi à soi), sans avoir recours à des immunosuppresseurs. Par ailleurs, la nature même des cellules exclut tout problème éthique. Enfin, précisons qu'il est relativement facile de les faire croître dans des boîtes de culture avant la transplantation.

### Qu'en est-il de l'essai clinique australien ?

L'essai qui a été mené en Australie est un essai clinique de phase 1, en simple aveugle, au cours duquel la sécurité et la faisabilité de greffe autologue de cellules engainantes dans la moelle épinière ont été testées chez trois patients paraplégiques. Les participants étaient âgés de 18 à 55 ans et souffraient d'une lésion thoracique (entre T4 et T10) complète, vieille de plus de 6 mois. L'essai incluait également un groupe contrôle de trois patients paraplégiques, ce qui a permis de faire en sorte que les évaluations soient réalisées en aveugle. Chaque patient, greffé ou contrôle, a été évalué tous les six mois, pendant trois ans, à l'aide des tests ASIA, FIM, de mesures de potentiels évoqués, d'images IRM et d'une batterie de test médicaux, neurologiques et psychosociaux.

Un premier rapport a été publié, un an après la greffe (Féron et al, 2005). À ce stade, ni syrinx, ni kyste, ni tumeur, ni douleur, ni détérioration neurologique n'avaient été observés. Les patients ont ensuite été suivis pendant 3 ans. Un article publié cette année (Mackay-Sim et al, 2008) indique que la procédure est bien tolérée par les patients et n'induit pas d'effets secondaires. Par ailleurs, l'un des patients a bénéficié d'une extension de sa sensibilité sensorielle sur un hémidermatome (4.5 cm) au niveau du pied. Les cliniciens devront combiner diverses stratégies (médicaments, kinésithérapie, thérapie cellulaire...), adaptées aux phases qui scandent la période post-traumatique.

Photos (de gauche à droite) :

1 - Notre-Dame de la Garde (© Tigerbull - Fotolia.com)

2 - Schéma de transplantation de glie olfactive et réparation spinale

3 - Cellules engainantes de la muqueuse olfactive

# Plasticité post-lésionnelle respiratoire et régénération



Dr Patrick Gauthier

## Déroulement de carrière

**1971-1978 : Doctorat de spécialité, Marseille**

**1978 : recrutement au CNRS**

**1978-1984 : Doctorat d'État en Neurosciences, Marseille**

**1986-1987 : Chercheur post-doctoral, Hôpital Général de Montréal et Université Mac. Gill, Montréal, Canada.**

**1987-2007 : Chargé de recherche CNRS, chef d'équipe**

**2002-2007 : Direction scientifique de l'équipe « Plasticité post-lésionnelle et régénération »**

**Depuis 2008, Directeur de Recherche CNRS**

## → Groupe « Plasticité post-lésionnelle respiratoire et régénération »

**Thématique : Récupération fonctionnelle respiratoire et plasticité post-lésionnelle après thérapie nerveuse et cellulaire lors de lésion cervicale haute.**

### D'où vous vient votre intérêt pour la recherche ?

Il n'est pas impossible que mon intérêt pour la recherche ait très certainement commencé par la « recherche symbolique » de mon père, disparu pendant la guerre d'Algérie alors que j'étais enfant et à la suite de quoi le métier de chirurgien m'est très vite apparu comme fascinant, probablement en raison « de la solution de réparation » associée à l'image de cette profession, et ce, aussi bien au niveau symbolique que pragmatique.

Par la suite, plutôt que de me diriger vers des études de médecine (réputées à tort comme longues et onéreuses), j'opte dès 1971 pour des études de sciences en Biologie-Physiologie qui m'amènent à soutenir un doctorat de spécialité en 1978 (date de mon intégration au CNRS dans le laboratoire du Professeur Dusardier) ainsi qu'un doctorat d'État es-Science en 1984, respectivement sur le thème de l'étude du contrôle nerveux de la valve glottique et des muscles respiratoires. Pendant ces années de recherche, je pratique de la chirurgie et de la microchirurgie expérimentale chez l'animal, ce qui satisfait pleinement mes rêves d'enfant, mais pas tout à fait puisqu'à cette époque il s'agissait juste de comprendre mais pas encore d'utiliser ces connaissances à des fins thérapeutiques.

Une étape décisive et déterminante est le post-doctorat que j'effectue au Canada (1986-87, Hôpital Général de Montréal/Université Mac Gill) dans le laboratoire du Professeur Albert Aguayo, un des leaders mondiaux dans le domaine de la régénération axonale. Albert et son équipe étaient en train d'établir, à l'aide de greffes de nerf autologue, que la régénération axonale de neurones adultes du cerveau et de la moelle épinière était possible, une potentialité qui pendant longtemps avait

été considérée comme improbable... un dogme était en train de tomber... En utilisant les techniques de greffe exploitées par ce laboratoire, je montre que la repousse axonale de neurones respiratoires du bulbe rachidien (siège de la neurogénèse du rythme respiratoire) est possible et que ces neurones continuent à transmettre des influx nerveux normaux après régénération axonale. C'est à cette époque qu'a germé l'idée d'utiliser ces influx nerveux pour réhabiliter un système nerveux déficient et ainsi de donner du « sens » thérapeutique à des recherches primitivement à visée fondamentale. De retour en France en 1987 dans mon laboratoire d'origine, l'idée de développer une problématique « régénération et plasticité respiratoire » n'est pas très bien accueillie par mon directeur Michel Dusardier, mais il me fait finalement confiance et me donne carte blanche. Je mets au point un modèle de déficit respiratoire induit par lésion spinale cervicale chronique chez le rat adulte, en étudiant notamment l'effet de diverses stratégies à visées réparatrices (pontages nerveux et plus récemment thérapie cellulaire).

Il est certain que mon intérêt pour la recherche a été et est grandement motivé par cette translation des connaissances en recherche fondamentale vers des applications finalisées, non seulement pour la réparation de la commande respiratoire mais aussi pour d'autres fonctions sensori-motrices après atteinte spinale traumatique ou dégénérative. L'ouverture thérapeutique que cela implique pour les blessés médullaires constitue la plus belle des motivations.

### Pouvez-vous expliquer en langage « simple » l'objectif des recherches de votre équipe ?

L'objectif général de nos recherches est de comprendre, minimiser et compenser, à l'aide de stratégies « ré-

## → RÉSUMÉ DES RECHERCHES ACTUELLES

## Récupération fonctionnelle respiratoire après compression/contusion cervicale et thérapie cellulaire par transplantation de cellules gliales olfactives : devenir des transplants et réorganisation des voies respiratoires.



paratrices», les déficits respiratoires consécutifs à un traumatisme cervical afin de limiter au maximum les contraintes liées à la dépendance ventilatoire des blessés traumatiques médullaires ainsi que des patients atteints de pathologie au niveau spinal cervical.

### Aujourd'hui, de quoi auriez-vous besoin pour mener à terme un des axes de vos recherches ?

L'un des maîtres mots de la recherche fondamentale et appliquée d'aujourd'hui est le financement.

Les crédits institutionnels deviennent de plus en plus faibles (ou alors sont dirigés massivement vers une problématique pré-définie; le traumatisme spinal malheureusement n'en fait pas partie!) tandis que la recherche expérimentale est de plus en plus coûteuse, à la fois sous l'aspect du maintien ou du renouvellement de forces vives sur le terrain (financement des étudiants thésards ou post-doc; recrutement de personnel supplémentaire) que dans le cadre des dépenses liées aussi bien à la recherche proprement dite qu'à celles impliquées dans la logistique générale. Pour ces raisons, l'aboutissement de nos recherches dépend essentiellement, en sus de l'aide de base du CNRS et de l'Université, du soutien financier et de la confiance de structures telles que l'IRME, la FRM et l'AFM.

Les traumatismes cervicaux induisent fréquemment, outre para et tétraplégie, des insuffisances respiratoires qui augmentent encore la dépendance des blessés médullaires (ventilation assistée) ainsi que la mortalité post-traumatique. Peu d'études sont encore consacrées aux lésions contusives cervicales hautes chroniques chez l'animal alors que les atteintes cervicales sont en augmentation constante avec des conséquences particulièrement invalidantes. L'atteinte cervicale constitue en effet à elle seule environ 50 % des décès par atteinte médullaire et représente près de 50 % des atteintes spinales aiguës.

Depuis plusieurs années notre groupe de recherche étudie la problématique de la récupération respiratoire

### Publications les plus significatives et les plus récentes

Kastner A. and Gauthier P. (2008) *Are rodents an appropriate pre-clinical model for treating spinal cord injury? Examples from the respiratory system. Experimental neurology*, 213 : 249-256

Vinit S., Darlot F., Stamegna JC, Sanchez P., Gauthier P., Kastner A. (2008). *Long-term reorganization of respiratory pathways after partial cervical spinal cord injury. Eur. J. Neurosci.* (2):1-12.

Vinit S., Stamegna JC, Boulenguez P., Gauthier P., Kastner A. (2007). *Restorative respiratory pathways after partial cervical spinal cord injury: role of ipsilateral phrenic afferents. Eur J Neurosci.* (12):3551-60.

Gauthier P., Baussart B., Stamegna J.C., Tadié M., Vinit S. (2006). *Diaphragm recovery by laryngeal innervation after bilateral phrenicotomy or complete C2 spinal section in rats. Neurobiol. Dis.* 24, 53-56.

Photos (de gauche à droite)  
1 - Manipulation (© Fabienne Lerault - Fotolia.com)

2 - Groupe plasticité post-lésionnelle respiratoire et régénération  
En bas, de gauche à droite: Dr Patrick Gauthier (DR2 CNRS), Dr Valéry Matarazzo (Maître de Conférence), Fannie Darlot (Doctorante), Dr Anne Kastner (Professeur).  
En haut, à droite: Dr Bertrand Baussart (Clinicien Neurochirurgien, Doctorant en Neurosciences).  
3 - Laboratoire (© Avava - Fotolia.com)

après traumatisme cervical (section; compression/contusion) en analysant la capacité de différentes stratégies «réparatrices» (Thérapie tissulaire par pontages nerveux, Thérapie cellulaire par transplantation de cellules gliales olfactives, CGOs) à minimiser ou compenser les déficits respiratoires induits. Sous un aspect plus fondamental, nous analysons aussi les phénomènes de plasticité post-lésionnelle sous-jacents.

Nous étudions cette problématique chez le rat adulte, à l'aide de deux modèles de lésion cervicale :

- un modèle d'hémisection spinale cervicale (complète ou partielle) qui interrompt les voies respiratoires descendantes à destination des motoneurons phréniques ipsilatéraux; en conditions aiguës, cette lésion abolit de façon complète l'activité de l'hémi-diaphragme correspondant,
- un modèle de compression/contusion cervicale unilatérale, plus proche de la réalité pathologique et qui induit un déficit persistant de l'activité phrénique et diaphragmatique ipsilatérale (déficit de 75 % du côté de la lésion).

L'intérêt de ces modèles de lésion cervicale pour d'éventuelles finalisations à visées thérapeutiques est confirmé par la validation de l'utilisation du système respiratoire du rat adulte en tant que modèle adéquat pour étudier les déficits respiratoires et moteurs chez l'homme (Kastner et Gauthier, 2008).

Dans le cadre de la thérapie tissulaire, nous avons établi qu'une récupération diaphragmatique unilatérale était obtenue après pontage nerveux nerf récurrent-nerf phrénique, permettant de substituer à la commande phrénique d'origine spinale, une commande respiratoire à partir de motoneurons crâniens, dont l'activité est préservée lors de traumatisme cervical (Gauthier et al., 2006). La réactivité normale du diaphragme réinnervé et le fait que son activité ne soit plus dépendante de l'intégrité spinale, confère à cette stratégie une place de choix pour l'établissement d'études pré-cliniques, notamment pour redonner une



### Publications de l'équipe 2004-2008

Kastner A. and Gauthier P. (2008). *Are rodents an appropriate pre-clinical model for treating spinal cord injury? Examples from the respiratory system. Experimental neurology*, 213 : 249-256

Vinit S., Darlot F., Stamegna JC, Sanchez P., Gauthier P., Kastner A. (2008). *Long-term reorganization of respiratory pathways after partial cervical spinal cord injury. Eur. J. Neurosci.* (2):1-12.

Vinit S., Stamegna JC, Boulenguez P., Gauthier P., Kastner A. (2007). *Restorative respiratory pathways after partial cervical spinal cord injury: role of ipsilateral phrenic afferents. Eur J Neurosci.* (12):3551-60.

Boulenguez P., Gauthier P., Kastner A. (2007b). *Respiratory neuron subpopulations and pathways potentially involved in the reactivation of phrenic motoneurons after C2 hemisection. Brain Res.*, 1148, 96-104.

autonomie respiratoire diaphragmatique à des patients tétraplégiques dépendant d'une assistance respiratoire mécanique à demeure.

En ce qui concerne la thérapie cellulaire, nous avons montré qu'après hémisection cervicale haute induisant une paralysie diaphragmatique et une inactivation du nerf phrénique, un bénéfice respiratoire (récupération de 75 % par rapport au côté sain) était obtenu par transplantation aiguë (30 mn après section) de cellules gliales olfactives purifiées à partir des bulbes olfactifs (Polentes et al., 2004).

Depuis 2007, nous étudions l'impact «respiratoire» de la thérapie cellulaire «transplants olfactifs» au niveau de lésions contusives chroniques sur un modèle de contusion/compression cervicale plus proche des lésions pathologiques que la simple section spinale (Baussart et al., 2006), en utilisant :

- des cellules gliales olfactives issues du bulbe ou de la muqueuse, ces dernières étant plus appropriées à des fins thérapeutiques (accessibilité à la transplantation autologue, réduction du risque de contamination et respect des principes de précaution, Collaboration F. Féron, Marseille),
- des préparations cellulaires purifiées et non purifiées ainsi que des transplantations post-traumatiques précoces et tardives (délai post-contusion : 7/15 jours à 3 mois, délai d'analyse post-transplantation : 3-7 mois), à des fins de comparaison,
- une approche IRM afin de vérifier l'adéquation des sites d'injection cellulaire (Collaboration C. Xerri, Marseille).

En parallèle, nous avons caractérisé, après lésion cervicale, les phénomènes de plasticité post-lésionnelle et de réorganisation des voies respiratoires spinales (Vinit et al., 2007, 2008).

Nos résultats (programme IRME 2007/2008) montrent qu'une récupération respiratoire importante est obtenue lorsqu'une contusion cervicale haute est traitée

par des transplants olfactifs, purifiés à partir du bulbe ou de la muqueuse. Cette restauration respiratoire est caractérisée par :

- une réhabilitation des activités phréniques et diaphragmatiques d'environ 50 % par rapport au côté sain (analyse électrophysiologique) ;
- une augmentation de 1,5x de l'inflation pulmonaire (analyse pléthysmographique).

L'efficacité de la stratégie a été établie aussi bien lors de traitement à court-terme dans des conditions aiguës (injection cellulaire dans un délai de 7 à 15 jours après le traumatisme, lorsque la cicatrice gliale se constitue) qu'à plus long-terme dans des conditions chroniques, lorsque la cicatrice gliale est déjà bien en place au moment de l'injection (3 mois post-lésionnels).

Nous montrons que différents facteurs interviennent dans la restauration respiratoire phrénique et diaphragmatique :

- réduction de la cicatrice gliale,
- amélioration de la vascularisation de la zone contuse,
- mise en jeu de voies spinales ayant été lésées lors de la contusion (voies latérales) et ayant partiellement régénéré à travers la cicatrice,
- activation et réorganisation d'autres voies spinales (voies médianes) constituant des « itinéraires bis » favorables à la reprise de l'activité des éléments nerveux sous-lésionnels.

Le projet 2009 représente la continuation des recherches CGOs/récupération respiratoire afin d'approfondir les aspects «mécanistiques» de la stratégie, notamment en étudiant comment les CGOs agissent sur la zone lésée pour permettre une restauration fonctionnelle respiratoire. Il s'agira, après transplantation, de suivre le devenir de CGOs marquées, issues de rat transgénique GFP (Green Fluorescent Protein) et d'étudier in situ leur interaction au niveau du trajet de voies respiratoires bulbo-spinales identifiées par marquage antérograde.

Photos (de gauche à droite)  
 1 - Surfeur en Australie (© Mdb - Fotolia.com)  
 2 - Basketteur (© Filipebvarela - Fotolia.com)  
 3 - Handisport (© dbvirago - Fotolia.com)

# Plasticité olfactive et réparation du système nerveux



Pr François Féron

## Déroulement de carrière

- **Professeur des Universités, UFR Médecine, Université de la Méditerranée**
- **Responsable de l'équipe « Neurogenèse et réparation du système nerveux » au sein du laboratoire CNRS UMR 6184**
- **Responsable des essais cliniques de thérapie neurale au sein du Laboratoire de Culture et de Thérapie Cellulaire (LCTC) du CHU de Marseille.**

Octobre 2003 - Décembre 2004 :

- **Chargé de mission temporaire auprès du Conseil Général pour la mise en place du Centre de Thérapie Cellulaire du CHU de Marseille**

Mars 1998 - Septembre 2003 :

- **Chef d'équipe au Queensland Centre for Schizophrenia Research (Brisbane, Australie)**
- **Professeur Assistant, Centre for Molecular Neurobiology, Griffith University, Brisbane**
- **Chercheur Consultant auprès de l'Université du Queensland, Brisbane**

Juillet 1996 - Février 1998 :

- **Scientifique hospitalier travaillant pour le Queensland Centre for Schizophrenia Research (QCSR), Wolston Park Hospital, Brisbane, Australie**
- **Chargé de recherches et d'enseignement à l'École de Science Biomoléculaire et Biomédicale de Griffith University, Brisbane, Australie.**

Octobre 1995 - Juin 1996 :

- **Chercheur post doc dans le laboratoire de Neurophysiologie sensorielle, Université Claude Bernard Lyon I**

La neurogenèse constitue le thème central des travaux de recherche de l'équipe. Comment les cellules souches et les cellules engainantes de la muqueuse olfactive peuvent-elles accroître la neurogenèse chez des patients paraplégiques ou souffrant d'une maladie neurodégénérative? Les propriétés neuro-protectrices et neuro-régénératrices de la vitamine D peuvent-elles être utilisées chez des patients souffrant de traumatismes du système nerveux? Quelle modification épigénétique permet d'expliquer les altérations de neurogenèse observées chez des animaux adultes qui ont été exposés au cours de la période pré/postnatale à une carence nutritionnelle? Quels sont les mécanismes moléculaires, observables dans les cellules souches olfactives et spécifiques au système nerveux, qui soutiennent les anomalies survenant au cours du développement chez des patients autistes? Telles sont quelques unes des questions auxquelles notre équipe essaie d'apporter des réponses.

## Les cellules engainantes

Depuis plus d'une décennie, nous nous intéressons aux cellules engainantes situées dans la cavité nasale. Dans un modèle animal de transection de la moelle épinière, nous avons démontré que la greffe, en phase aiguë ou chronique, de cellules engainantes nasales favorisait la repousse axonale et améliorait la locomotion (Lu, Féron et al, 2001; Lu, Féron et al, 2002). Ces cellules engainantes nasales peuvent être prélevées sous anesthésie locale chez chaque individu, ce qui signifie que chaque patient est son propre donneur et que l'on peut pratiquer des greffes autologues de cellules engainantes (Féron et al, 1998; Bianco et al, 2004). Un essai clinique de phase 1 auquel participaient six patients paraplégiques a été mené en Australie (Féron et al, 2005). Les résultats définitifs, publiés cette année (Mackay-Sim, Féron et al, 2008, manuscrit ci-joint), indiquent que, trois ans après la greffe, aucun effet indésirable n'est observé chez les patients transplantés.

De nouvelles études, destinées à poursuivre l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des cellules engainantes nasales, sont actuellement menées à Marseille, en collaboration avec les équipes de Patrick Gauthier, Christian Xerri, Patrick Decherchi, Santiago Rivera et Michel Khrestchatisky. Toutefois, compte tenu du délai de 6 mois post-traumatisme, actuellement recommandé par les comités d'experts internationaux pour procéder à des greffes chez l'homme, nous avons en parallèle recherché les moyens de limiter la dégénérescence neuronale et d'accroître la repousse axonale. Pour les raisons indiquées dans le résumé et ci-dessous, notre attention s'est portée sur la vitamine D.

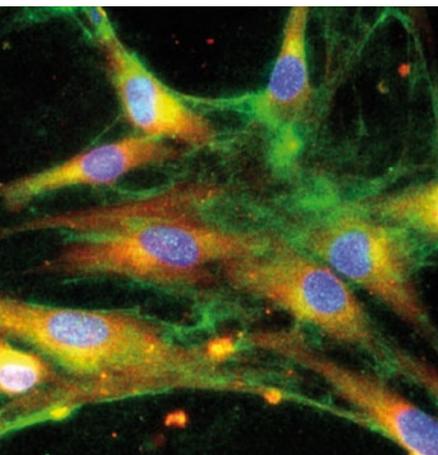


## La vitamine D

Nos travaux antérieurs ont établi que la vitamine D exerce, dans le système nerveux central, une action immunomodulatrice, neuroprotectrice, anti-mitotique et neurorégénérative. Par ailleurs, hormis une éventuelle hypercalcémie, la vitamine D ne provoque pas d'effets secondaires et est tolérée à hautes doses. Dans un premier temps, nous avons apporté la « preuve de principe » de son efficacité thérapeutique dans un modèle de lésion de nerf périphérique (Chabas et al, 2008a). Ensuite, toujours à l'aide de ce même modèle, nous avons initié une étude pharmacologique destinée à rechercher la dose et la molécule la plus efficace. Les résultats préliminaires nous incitent à utiliser la forme animale de la vitamine D (cholécalférol) plutôt que la forme végétale (ergocalciferol), à la dose de 500 UI/kg/jour. Enfin, nous avons mené une étude portant sur l'efficacité thérapeutique de la vitamine D dans un modèle rongeur de compression de moelle épinière au niveau thoracique. Trois mois après le traumatisme, nous avons pu observer une récupération spectaculaire du réflexe H chez les animaux traités avec la vitamine D.

## Les cellules souches.

La muqueuse olfactive contient également des cellules souches neurales qui peuvent être utilisées pour réparer le système nerveux. Dans le contexte d'une collaboration internationale, nous avons développé une méthode pour cultiver les cellules souches olfactives de rat et d'humain, y compris chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Les cellules souches peuvent être différenciées en neurones dopaminergiques et transplantées, différenciées ou non, dans des modèles animaux des maladies de Parkinson et participer à la récupération fonctionnelle (Murrell et al, 2008). Actuellement, en collaboration avec François Roman, nous étudions le devenir des cellules souches olfactives après transplantation dans des modèles rongeurs d'amnésie post-lésionnelle.



## Conclusion

L'ensemble de ces données montre que les laboratoires Marseillais « Groupe-IRME Sud transplants olfactifs » ont la particularité de couvrir un vaste champ d'études, ciblé sur la problématique du traumatisme spinal et crânien. De nombreuses collaborations existent entre les membres de ces laboratoires, ce qui favorise les synergies d'action et de moyens ainsi que la cohérence des recherches.

- La particularité et la caractéristique commune des laboratoires du Groupe IRME-Sud est en premier lieu d'effectuer des recherches fondamentales et appliquées sur la réparation de lésions de la moelle et de l'encéphale à l'aide de modèles expérimentaux animaux proches de la réalité pathologique. En complément de ces modèles *in vivo*, un certain nombre de procédures *in vitro* sont aussi exploitées dans le but de faciliter l'étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les processus lésionnels et régénérateurs.

- Le second point concerne l'utilisation commune et coordonnée d'une stratégie de greffe cellulaire utilisant du matériel olfactif (CGOs, Cellules Gliales Olfactives pour les lésions médullaires; CSOs, Cellules Souches Olfactives pour les lésions de l'encéphale) actuellement considérée comme très prometteuse au niveau thérapeutique. La possibilité supplémentaire de pouvoir aisément utiliser les CGOs et CSOs en autogreffe (après une biopsie nasale peu traumatisante) confère à cette stratégie une place privilégiée pour une transplantation autologue chez l'homme. Le fait que la préparation et l'approvisionnement de ces cellules soient assurés par le même plateau technique, constitue un facteur d'homogénéité du matériel transplanté, limite le risque de l'obtention de résultats divergents en raison de facteurs purement techniques et favorise la comparaison et l'interprétation des effets obtenus.

- Le troisième point concerne la diversité des étages médullaires étudiés, aussi bien cervicaux (contusion ou section en C2, section C4) que thoraciques (section ou compression T10). L'intérêt et la spécificité du Groupe Sud pour le traitement de lésions cervicales permet de combler un quasi vide scientifique concernant la réparation de lésions à ce niveau médullaire, alors qu'il s'agit d'un étage spinal souvent affecté lors de lésions traumatiques.

Ainsi, la récente Étude Multicentrique Européenne initiée par l'IRME (Étude Multicentrique Européenne de la Chirurgie précoce dans les traumatismes de la Moelle épinière; partenaires: IRME, Mission Handicap de l'AP-HP, Société Francophone de Chirurgie du Rachis) montre qu'en France les traumatismes spinaux cervicaux représentent une part non négligeable des traumatismes spinaux (38% de traumatismes cervicaux parmi les traumatismes spinaux, dont 20,5% incomplets et 17,5% complets, sur une population de 417 traumatisés pris en charge). De même, selon une étude épidémiologique américaine, les lésions cervicales représenteraient plus de 50% des accidents médullaires avec une nette tendance à une augmentation progressive au cours de ces dernières années. Ces données renforcent ainsi l'intérêt de l'étude de traumatismes cervicaux dont on sait qu'ils constituent une cause fréquente de décès post-traumatique par défaut ventilatoire avec, en cas de survie, des séquelles et insuffisances respiratoires qui incrémentent encore les problèmes liés à la para- et tétraplégie.

- Un quatrième point concerne la complémentarité des fonctions étudiées après traumatisme spinal, avec comme incidence l'étude de différentes potentialités de réparation à plusieurs niveaux: restauration des propriétés d'intégration corticale des informations sensorielles, récupération sensorimotrice des membres antérieurs, récupération respiratoire diaphragmatique, récupération posturale et locomotrice. De telles potentialités de restauration fonctionnelle sont évaluées en corrélation avec l'effet putatif intrinsèque des stratégies de thérapie cellulaire olfactive (pour les CSOs: remplacement neuronal; pour les CGOs: diminution de la neuro-inflammation et de la cicatrice gliale, augmentation de la neuro-protection et de la régénération ou de l'épargne axonale) ainsi que sur la base de thérapies complémentaires incluant rééducation fonctionnelle et traitements pharmacologiques dont l'effet est apprécié par tests comportementaux, analyse cinématique du mouvement et mesures électrophysiologiques.

- Le dernier point concerne l'intérêt que ce collectif porte à la caractérisation moléculaire des CGOs et des CSOs comme base aux études sur leur mode d'action après la greffe, notamment dans les processus de migration et les interactions qu'elles établissent avec les axones lésés et leur environnement cicatriciel. ■

12

↑  
La lettre de l'IRME

Photos (de gauche à droite)

1 - Cellules engainantes

2 - Œil (© Raphaël Haentjens - Fotolia.com)



La présentation des autres équipes se poursuivra dans le prochain numéro.

« De nombreuses collaborations existent entre les membres de ces laboratoires, ce qui favorise les synergies d'action et de moyens ainsi que la cohérence des recherches. »

# Et la recherche clinique ?

Du point de vue clinique, il est clair que toute stratégie réparatrice doit avoir fait la preuve de son efficacité chez l'animal afin de minimiser les risques médico-chirurgicaux liés à sa mise en œuvre. La procédure d'injection de transplants olfactifs (dont le principe est compatible avec une utilisation clinique et dont pour les CGOs, le principe d'innocuité a déjà été établi sur la base de transplantation humaine) répond ainsi à la réalité physiopathologique et rentre tout à fait dans le cadre d'une application clinique potentielle.

Un des points déterminants qui sépare ces recherches fondamentales de l'application clinique est le fait que parmi l'ensemble des données « mécanistiques » déjà acquises sur les transplants olfactifs, et notamment les CGOs, une question cruciale reste encore à éclaircir : comment les transplantations de cellules olfactives agissent-elles sur la zone lésée pour permettre une restauration ou une amélioration fonctionnelle ? Cette question est d'importance puisqu'elle est au cœur de la problématique du mode d'action des CGOs. Par exemple, les CGOs provoquent-elles une induction de la régénération vraie de voies centrales lésées et/ou une facilitation de processus de plasticité post-lésionnelle tels que le sprouting (collatéralisation axonale) en induisant une réparation par des voies substitutives ?

La réponse méthodologique à cette question relève maintenant d'une approche fonctionnelle, cellulaire et moléculaire puisqu'il s'agit, entre autre, de pouvoir suivre le devenir des CGOs après transplantation et d'étudier leur mode d'interaction avec les structures lésées. Pour ce faire, les laboratoires du groupe-sud envisagent d'étudier le devenir des transplants en utilisant des CGOs issues de rat transgéniques GFP (Green Fluorescent Protein).

Ainsi, par exemple, le marquage des CGOs permettra de déterminer si ces dernières restent regroupées en masse après transplantation, ce qui pourrait expliquer leur éventuelle implication dans la diminution de la cicatrice gliale en modifiant un environnement négatif en un autre plus permissif. Une migration et une disposition des CGOs au niveau des voies nerveuses lésées permettraient aussi d'attribuer aux CGOs un rôle plus direct dans des processus de réhabilitation de voies nerveuses.

Ces recherches permettront de mieux comprendre les phénomènes de plasticité post-lésionnelle ainsi que les mécanismes cellulaires impliqués dans les processus de restauration fonctionnelle après injection de cellules olfactives et par la même, constitueront une porte ouverte à la réalisation de tests pré-cliniques en France.



Dans le dernier numéro de *La lettre de l'IRME*, notre dossier passait en revue les traitements utilisés dans les douleurs neuropathiques.

Le Dr Silvia MORAR, neurochirurgien dans le service de neurochirurgie du CHU de Bicêtre, qui pratique également l'hypnose (comme moyen substitutif d'une anesthésie par exemple) répond à nos questions.

## L'HYPNOSE dans les douleurs neuropathiques

### Que peut apporter l'hypnose dans les douleurs neuropathiques ?

La complexité des douleurs neuropathiques fait que seulement une prise en charge polithérapeutique peut amener une amélioration. L'hypnose médicale est donc un outil supplémentaire qui se rajoute aux traitements pharmacologiques. Les études scientifiques montrent que l'hypnose a un effet plus durable dans le temps (plusieurs mois) dans la douleur par rapport aux autres traitements non médicamenteux.

### Quelles sont les modalités d'action de l'hypnose ?

Un des mécanismes d'action consiste en l'activation des systèmes descendants endogènes d'inhibition de la douleur. Il ne s'agit pas d'une action des opioïdes endogènes.

### S'agit-il d'une forme de méditation ou relaxation ?

Non. L'hypnose est un état naturel de fonctionnement cérébral, comme l'état de veille ou de sommeil. On retrouve une activité cérébrale intense, dirigée dans un but précis. Les directions à prendre sont données par le médecin qui pratique l'acte.

### Quels sont les risques ?

Il n'y a pas de risques. Les seules contre-indications sont quelques pathologies psychiatriques comme la schizophrénie, les dépressions graves avec risque de passage à l'acte.

### Y a-t-il des personnes non-hypnotisables ?

D'après les études 80 % de la population normale est hypnotisable.

### Combien de séances sont nécessaires ?

Un entretien préalable est nécessaire suivi d'un nombre variable de séances en fonction des individus et de leur pathologie. Un minimum de 5 à environ une dizaine.

### Peut-on être hypnotisé contre notre volonté ?

Non.

Consultation Douleurs Neuropathiques : CHU de Bicêtre, chaque mercredi après-midi (tél : 01 45 21 24 55)

## À lire

→ **Para / tétras, le guide pratique**, ouvrage collectif Association des paralysés de France

→ **Handicap et emploi**, de Claudine Bardoulet et Laurence Ignouet Éd. Vuibert, avril 2007

Après une photographie de la population des actifs handicapés, sont présentés les outils, dispositifs, formations, aides techniques et financières qui doivent être mobilisés pour favoriser les actions d'insertion et de maintien en activité des personnes handicapées.

→ **Déficiences motrices et situation de handicaps**, ouvrage collectif Association des paralysés de France, 2002

Cet ouvrage a pour objectif de donner aux personnes handicapées, à leurs proches et aux professionnels, des repères simples sur les handicaps, fiables et aussi complets que possible.



→ **Jean-Louis Fournier, Prix Femina 2008, pour « Où on va, Papa ? »**

Les jurées du Femina ont attribué leur prix 2008 à Jean-Louis Fournier pour « Où on va, Papa ? », un livre bouleversant conçu comme une lettre d'amour de l'auteur à ses deux enfants handicapés. Dans « Où on va, Papa ? » (Stock), il parle pour la première fois de ses deux fils, Mathieu et Thomas, lourdement handicapés de naissance. « C'est un peu eux qui ont un prix, eux qui n'ont jamais rien eu », a déclaré l'auteur à l'AFP.

Les lecteurs comme la critique ont plébiscité ce livre unique. En 150 pages, des scènes souvent très brèves, quelques lignes, il raconte la naissance de ses enfants, le calvaire des parents, les petites joies aussi qui « auront rendu le séjour supportable ». Mais Jean-Louis Fournier, qui fut l'ami et le complice de Pierre Desproges, le fait à sa manière, drôle et provocatrice. Sans ajouter la tristesse à la douleur. Depuis la sortie de son livre, il reçoit chaque jour

« quatre ou cinq lettres de lecteur bouleversantes ». « J'avais un peu d'inquiétude pour mes contemporains, j'avais un peu peur de ressembler à mes semblables. Avec ce livre, j'ai découvert une sorte d'humanité », confie-t-il.

« C'est un livre qui fait du bien aux gens », a résumé la présidente du jury Femina, Christine Jordis. Jean-Louis Fournier l'a emporté au 5<sup>e</sup> tour, par 8 voix contre 5 à Dominique Mainard, auteur de « Pour vous » (Joëlle Losfeld).

(Agence France Presse - 04/11/2008)



## → C'EST PAS SORCIER ! ÉVOQUE LES BLESSÉS MÉDULLAIRES

Dans leur émission « C'est pas sorcier », Fred et Jamy sont allés à la rencontre de ces blessés pour mieux appréhender leur quotidien après un tel traumatisme.

Fred s'essaie au maniement du fauteuil lors d'une partie de basket fauteuil avec l'équipe de France et rencontre les équipes soignantes et les patients de l'hôpital de Garches près de Paris. Il tente enfin de comprendre les difficultés que peut présenter ce handicap pour les personnes qui veulent se déplacer ou retrouver un emploi.

Jamy se plonge dans les circuits complexes du système nerveux pour nous expliquer le fonctionnement de la moelle épinière, relais primordial entre le cerveau et le reste du corps. Grâce à ses maquettes astucieuses, il nous permet de mieux comprendre l'impact d'une blessure de la moelle épinière, la paralysie qu'elle entraîne, son étendue et comment certains réflexes se remettent en place de façon plus ou moins automatique. <http://c-est-pas-sorcier.france3.fr/>

## EN SAVOIR PLUS :

→ **Association des paralysés de France**

L'APF a été créée en 1933 par la volonté de quatre jeunes gens atteints par la poliomyélite, et révoltés contre l'exclusion dont ils étaient victimes. Soixante-dix ans plus tard, l'association poursuit toujours son combat pour une participation pleine et entière des personnes en situation de handicap et leur famille dans la société.

→ **Fédération française Handisport**

L'objectif principal de la Fédération Française Handisport est de rendre le sport accessible au plus grand nombre pour les personnes handicapées, que se soit pour le loisir ou la compétition.

→ **Fondation Garches**

Des professionnels : médecins, chercheurs, paramédicaux... s'engagent aux côtés des paralysés. Chaque année en France, 1500 personnes souffrent d'une blessure de la moelle épinière et deviennent para ou tétraplégiques. Les hommes entre 20 et 30 ans sont les plus touchés, souvent à la suite d'un accident de la route.

Les subventions de l'IRME sont accordées en réponse à un appel d'offres annuel lancé par le Conseil scientifique au mois de juin de chaque année. La durée de la subvention est de 1 ou 2 ans. Les versements sont effectués en 2 ou 3 fois, en fonction de l'avancée des travaux qui doit être justifiée par l'envoi de rapport intermédiaire avant chaque nouveau versement de la subvention. L'IRME ne revendique que la mention de son soutien dans les publications et communications.

# Les projets soutenus par l'IRME

Les projets de recherche soutenus cette année ont couvert comme d'habitude les domaines prioritaires que soutient scientifiquement l'IRME. Ils concernent une meilleure connaissance de la repousse axonale et des mécanismes qui peuvent agir sur la cicatrice gliale.

Les groupes marseillais sur les cellules engainantes présentent leurs résultats dans ce numéro de *La lettre de l'IRME*. La moelle épinière est toujours l'objet de travaux fructueux et les recherches sur les cerveaux lésés se développent.

## La recherche fondamentale

### Les travaux sur la repousse axonale

Dr Franck DEBARBIEUX

*Manipulation de l'angio-génèse post-traumatique pour caractériser son influence sur la repousse axonale dans un modèle de microlésion spinale chez la souris*

Dr Fatiha NOTHIAS

*Influence du microenvironnement sur la régénération axonale in vitro : utilisation de la technique d'impression par micro-contact des protéines de la cicatrice de la moelle épinière traumatique*

Dr Alain PRIVAT et Dr Jacques MALLET

*Stratégie de régénération axonale par thérapie génique après lésion médullaire*

### Les travaux sur les réparations de la moelle épinière

Dr Isabelle DUSART

*L'inhibition de la voie JNK par le peptide D-JNK11 est-elle une stratégie potentielle pour le traitement des lésions de la moelle épinière ?*

Dr Rachelle FRANZEN

et Dr Gary BROOK

*Effet d'un traitement par milieu conditionné de cellules souches mésenchymateuses sur l'étendue d'une lésion médullaire contusionnelle chez le rat adulte*

Dr Patrick DELMAS

*Le canal Nav1.9 : nouvelle cible thérapeutique dans le traitement des douleurs neuropathiques lésionnelles et des douleurs chroniques d'origine inflammatoire*

Dr Antoine TRILLER

*Une protéine heat shock possible régulateur des synapses inhibitrices de la moelle épinière*

Dr Laurent VINAY

et Dr Frédéric BROCARD

*Plasticité du réseau spinal après lésion de la moelle épinière – Lien avec la spasticité*

### Les travaux qui utilisent les cellules olfactives engainantes (groupe IRME-SUD)

Dr Patrick GAUTHIER

*Récupération fonctionnelle respiratoire après contusion cervicale haute et transplantation de cellules gliales olfactives : devenir des transplants et réorganisation des voies respiratoires bulbo-spinales*

Pr François ROMAN

*Potentiel thérapeutique des cellules souches olfactives : évaluation comportementale et mécanismes de migration dans un modèle de syndrome amnésique, après transplantation par voie intraveineuse*

Dr Christian XERRI

*Thérapie cellulaire et rééducation fonctionnelle après lésion traumatique de la moelle épinière : plasticité médullaire et récupération comportementale et réorganisation corticale*

Pr François FÉRON

*Étude préclinique portant sur l'efficacité et la tolérance de la vitamine D (cholécalficérol) dans la récupération motrice et sensitive après hémi-spinalisation au niveau cervical*

Pr Michel KRESTCHATISKY

*Nouvelles stratégies thérapeutiques pour la réparation de la moelle épinière : action combinée des protéases matricielles et des cellules engainantes*

### Les travaux sur les lésions cérébrales

Dr Angela KAINDL

*Rôle de la microglie dans les lésions cérébrales traumatiques de l'enfant : mécanismes physiopathologiques et cible de neuroprotection*

Dr Afsaneh GAILLARD

*Étude de recrutement de cellules souches neurales endogènes dans le cadre d'une stratégie réparatrice de voies motrices adultes endommagées*

Dr Rachel SHERRARD

*Activité psychomotrice et facteurs de croissance peuvent-ils interagir pour améliorer la fonction d'un système nerveux central lésé ?*

## La recherche clinique

Dr Nozar AGHAKHANI

*Étude des lésions des traumatismes crâniens légers à l'origine de troubles neuropsychologiques*

Dr Stéphane KREMER

*Évaluation des troubles de la connectivité anatomique et fonctionnelle chez les patients ayant présenté un traumatisme crânien grave*

Pr Didier BOUHASSIRA

*Étude en IRM fonctionnelle des mécanismes d'action des stimulations électriques à visée antalgique*

# VOS REMARQUES NOUS INTÉRESSENT

**La lettre de l'IRME vient de se renouveler...**

→ Comment percevez-vous le nouvel aspect de cette Lettre ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Les chapitres vous paraissent-ils correspondre à votre quête d'information ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Souhaitez-vous nous communiquer des exemples de vécus du handicap ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Les chapitres scientifiques vous semblent-ils assez explicites ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Souhaitez-vous des informations plus pratiques pour le quotidien ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Aimerez-vous avoir plus d'informations sur les avancées scientifiques dans le Monde ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Quelles sont les questions qui concernent plus directement le fonctionnement de l'IRME ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Devrions-nous vous communiquer plus d'informations sportives concernant le handisport et autres expériences vécues ?

.....

.....

.....

.....

.....

→ Souhaitez-vous plus d'interviews de personnalités ayant un lien avec le handicap ?

.....

.....

.....

.....

.....

L'IRME compte aujourd'hui de nombreux adhérents qui assurent par leurs dons l'avancée de la recherche, et qui contribuent à relayer son action dans le monde entier.

**Adhérer, c'est s'impliquer dans la vie d'une grande association et contribuer ainsi, avec nous, à vaincre le handicap.**

À remplir et à retourner dans une enveloppe timbrée à : IRME  
25, rue Duranton - 75015 Paris - France

Je souhaite :

■ adhérer à l'IRME et/ou

■ faire un don

membre actif (30 euros/an et +)

membre bienfaiteur (150 euros et +)

et verse la somme de  €

Je souhaite recevoir à l'adresse ci-dessous :

■ La lettre de l'IRME

■ un justificatif fiscal

(pour tout don à partir de 15 euros)

■ Mme ■ Mlle ■ M.

Nom .....

Prénom .....

Je suis ■ paraplégique ■ tétraplégique

■ trauma-cranien ■ de la famille

■ sympathisant

Organisme .....

Fonction .....

Adresse .....

Code postal ..... Ville .....

Tél : .....

E-mail .....

**66%**  
de déduction  
fiscale

L'IRME est habilité à recevoir tous dons et legs exonérés des droits de mutation. En tant que particulier, vous pouvez déduire 66% de votre don dans la limite de 20% de votre revenu imposable. Pour les entreprises, la limite est de 5% de leur chiffre d'affaires HT. Un justificatif fiscal vous sera adressé en retour.

# Les réponses à vos questions

Pr Marc Tadié, Neurochirurgien

→ Dr Tadié, suite à la référence d'un ami Français je vous écris du Québec/Canada, de la part de mon conjoint, afin de discuter avec vous de la possibilité d'une chirurgie sur la moelle épinière. Je vous explique brièvement sa situation.

Le 29 octobre 2007, mon conjoint Charles, a subi une blessure à la moelle épinière. Il a chuté et s'est fracturé les vertèbres D9 et D10. Ils l'ont opéré et fixé les vertèbres D7 à D12 avec une plaque de métal et 6 vis. L'opération a été une réussite. Néanmoins, mon conjoint est toujours paralysé de D5 en descendant. La réhabilitation ne nous a pas apporté de progrès, nous cherchons donc maintenant d'autres alternatives dont la chirurgie et/ou la participation à un programme de recherche sur les lésions de moelle. On nous a dit que la France est avancée sur le sujet. Toute aide de votre part serait grandement appréciée.

*Danielle Parenteau, Québec (Canada)*

→ Monsieur le Professeur, lors de notre dernier entretien du 14/11/07 à l'hôpital de Bicêtre vous m'avez proposé de nouvelles techniques pour faire fonctionner mes mains paralysées suite à mon accident qui m'a laissé tétraplégique.

Je suis tout à fait d'accord et accepte ce protocole et je vous serais obligé de me faire savoir à quelle date vous envisagerez de le pratiquer.

*Jean-Charles ROSATI, Thionville (57)*

→ Après avoir pris connaissances de vos recherches, je me propose comme volontaire pour tenter de nouvelles techniques.

Je suis tétraplégique C5, suite à une luxation en C6-C7 et C4-C5 survenue lors d'un accident de voiture le 9/10/2005. J'ai été hospitalisé à Nancy et en réadaptation à Lay Saint Christophe. Je reste à votre disposition pour de plus amples renseignements.

*Marc MICHEL, Fleury/Aire (55)*

**Il n'y a actuellement aucune intervention chirurgicale ni thérapeutique nouvelle qui ait fait la preuve scientifique de son efficacité pour permettre une récupération motrice ou sensitive fonctionnellement valable, c'est-à-dire permettant de récupérer un mouvement ou une sensibilité perdue. Les greffes de nerf périphérique n'ont pas permis de faire repousser suffisamment de**

**neurones pour redonner un véritable mouvement à un membre. Les greffes de cellules gliales, tentées dans différents pays, n'ont pas fait la preuve scientifique qu'elles amélioreraient les blessés chez lesquels elles ont été implantées. Quant aux greffes de cellules souches qui vont commencer aux États-Unis, les résultats obtenus en recherche fondamentale sur une seule espèce animale ne permettent pas à notre avis d'avoir des garanties suffisantes d'inocuité et de chance de réussite pour les proposer à l'heure actuelle à des blessés médullaires. Il faut espérer que l'ampleur et l'avancement des recherches poursuivies par l'IRME et dans le monde permettra la mise au point de techniques fiables et efficaces pour diminuer le handicap dans un avenir que les chercheurs s'efforcent de rendre le plus proche possible. C'est le cas de la thérapie génique dont l'objectif est de supprimer la cicatrice gliale. Les chercheurs de l'IRME doivent actuellement effectuer un certain nombre de contrôles afin de vérifier, sur différentes espèces, l'efficacité et l'innocuité de leur découverte.**

→ Suite à un accident de moto en août 2007, j'ai eu un arrachement de l'aorte ayant provoqué une paraplégie flasque à partir de T7/T8, donc sans sectionnement ou tassement de la moelle épinière. Les recherches et expérimentations sont-elles valables pour mon cas, qui je pense est particulier. Si oui, quelle est la méthode pour prendre contact avec vos chercheurs et chirurgiens ?

*Thierry Ollivier, St Nazaire (44)*

**L'accident que vous avez eu, a provoqué une lésion ischémique de la moelle épinière, c'est à dire qu'elle n'a plus été alimentée en oxygène véhiculé par le sang car l'artère qui vascularise la moelle provient de l'aorte. Les recherches qui ont pour objectif de faire repousser des neurones de la moelle au dessus de la lésion (au dessus de T7 dans votre cas) vers les nerfs des membres inférieurs pourraient s'appliquer à votre cas, mais actuellement il s'agit de recherches fondamentales qui n'ont pas encore donné suffisamment de résultats scientifiquement reconnus pour pouvoir être appliquées chez l'homme.**