



→ juin 2010

# L'IRME

## ÉDITORIAL

Cette nouvelle édition de *La Lettre de l'IRME* porte le n° 34, signe d'une longévité et d'une permanence des recherches qui sont l'essence même de la création de notre association.

Un simple « clic » sur notre nouveau site internet permet de mesurer tout le chemin parcouru et les avancées qui en ont découlé dans la prise en charge de plus en plus efficace des nouveaux traumatisés.

La relative lenteur des travaux de recherche se voit tempérée par les nouveaux projets qui nous semblent de plus en plus complexes dans leur énoncé mais qui sont en réalité la progression inéluctable dans l'achèvement d'une architecture scientifique bien encadrée.

Ce n° 34, s'il a pour mission de nous éclairer inlassablement sur le devenir de cette lutte incessante contre le handicap, prouve également, s'il en était besoin, la vitalité extraordinaire de l'IRME pour avancer plus et plus vite encore.

Nul doute pour ceux qui nous soutiennent depuis de nombreuses années ni pour notre nouveau parrain, Luc Alphanth qui a su faire de l'IRME une priorité, que les espoirs ne sont pas vains et que les essais cliniques nous attendent au bout de ce chemin fait de tant de ténacité. Il n'est que de voir les extraordinaires performances des athlètes des jeux paralympiques pour redonner encore plus d'ardeur aux équipes de chercheurs qui sont financées par l'IRME.

Merci à ceux qui œuvrent au sein de l'IRME pour que les avancées deviennent réalités, et merci à tous ceux qui se connectent sur notre site et nous soutiennent en lisant cette nouvelle parution de *La Lettre*. Grâce à ces soutiens convergents et au travail intense de certains nous sommes confiants dans l'avenir.

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

### → TECHNOLOGIE 2

L'imagerie par tenseur de diffusion : un outil de pointe au service des malades

### → RECHERCHE 4

• Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury

• De nouvelles perspectives pour les patients spastiques

### → ZOOM 6

Le laboratoire de Fatima Nothias

### → TÉMOIGNAGE 10

Serge Maloubier, blessé de la vie...

### → COURRIER 14

Questions/réponses avec le Dr Patrick Gauthier

### → FMT 17

Compte rendu de la journée scientifique du 24 mars 2010

### → AGO 18

Procès Verbal des délibérations de l'Assemblée Générale Ordinaire du 10 juin 2010

# L'imagerie par tenseur de diffusion



## Professeur Marc Tadié

Le Professeur Marc Tadié est Chef de Service de Neurochirurgie à l'hôpital de Bicêtre (Paris XI<sup>e</sup>). Spécialiste dans la recherche fondamentale sur les traumatismes de la moelle épinière il est aussi l'actuel Président de l'Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (IRME).



# Un outil de pointe au

## Entretien avec le magazine Faire Face de mars 2010

L'imagerie par tenseur de diffusion est une technique dont les applications en neurobiologie sont prometteuses. Explications avec le Professeur Marc Tadié, neurochirurgien et président de l'Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale.

### → Quel est l'apport de l'imagerie nucléaire dans l'étude du cerveau ?

**Professeur Marc Tadié :** La technique d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet d'obtenir des informations sur le fonctionnement des organes de manière non invasive et non traumatique. Ces caractéristiques sont particulièrement bien adaptées à l'étude des tissus dits mous, tels que le cerveau ou la moelle épinière. L'IRM est donc un outil de choix en neurologie clinique. Les clichés obtenus par cette méthode apportent des informations sur la structure (l'anatomie) ou sur le fonctionnement (le métabolisme) du cerveau.

### → Quels progrès ont été accomplis dans le domaine de l'imagerie du cerveau ?

**M. T. :** Les avancées actuelles de l'IRM portent sur l'augmentation de la résolution et du seuil de détection : la précision est passée du millimètre au micromètre. Aujourd'hui, les coupes virtuelles obtenues montrent en détail les différentes parties du cortex (matière grise, matière blanche). L'anatomie des zones profondes et opaques est devenue aussi accessible. Cet essor de l'imagerie cérébrale repose en partie sur le développement d'une nouvelle méthode, l'IRM du tenseur de diffusion (IRM-TD).

### → En quoi l'IRM-TD se distingue des techniques précédentes ?

**M. T. :** Comme l'imagerie de diffusion mesure le tissu cérébral à l'échelle microscopique, on peut établir une cartographie fine de la structure du cortex, visualiser les changements de taille, pathologiques ou physiologiques, des cellules neuronales. L'IRM-TD indique aussi comment les neurones sont orientés et connectés, ce qui autorise l'étude du câblage des fibres nerveuses dans le cerveau. Ces informations étaient auparavant inaccessibles au neurologue.

### → Mais quel est l'intérêt d'une telle sensibilité de détection pour les personnes souffrant de lésions neurologiques ?

**M. T. :** Quand un nerf est lésé, il se forme une zone hypofusée, c'est-à-dire une diminution voire une disparition des molécules d'eau. La méthode de diffusion offre la possibilité de détecter et de quantifier ces anomalies, non visibles en imagerie conventionnelle. L'IRM-TD contribue à caractériser l'intégrité de la matière blanche. Elle indiquera quelles fibres neuronales exactement ont subi des dommages.

Photos (de gauche à droite)

1 - Professeur Marc Tadié (© Karine Lhémon - Faire Face)

2 - IRM © G3R1 - Fotolia.com

3 - Scanner du cerveau (© ZTS - Fotolia.com)

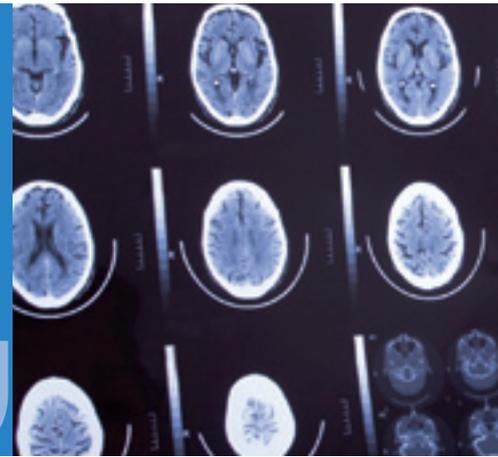
Photos de couverture (de gauche à droite)

1 - Marathon (© Sportlibrary - Fotolia.com)

2 - Tennis de table (© Radu Razvan - Fotolia.com)

3 - Luc Alphand (© Dakar Rally Champion 2006\_Mitsu Triton)

“ Les nouvelles solutions d'imagerie vont nous permettre de franchir les étapes pour arriver à de futures thérapeutiques, dont l'objectif est de vaincre le handicap. ”



# service des malades

## → Cela change-t-il la façon de mener les interventions chirurgicales ?

**M. T. :** Le fait de localiser les faisceaux neuro-naux intacts et lésés, est d'une grande aide pour le planning opératoire. La précision est cruciale lorsque l'on intervient en neurochirurgie. L'imagerie de TD est aussi utile pour le suivi d'une intervention. Prenons un exemple concret. Nous travaillons pour l'année 2010 sur un programme thérapeutique pour les patients<sup>(1)</sup> souffrant d'une paralysie du diaphragme. L'objectif est de les libérer de la dépendance à une assistance respiratoire externe. Pour y parvenir, nous allons réaliser une anastomose, c'est-à-dire une suture entre le nerf endommagé et un nerf sain, le nerf phrénique. Cette nouvelle connexion restaurera la mobilité diaphragmatique. L'imagerie par diffusion sera très utile pour le contrôle du nerf opéré et de sa « rééducation ».

## → Quels autres bénéfices les malades peuvent espérer de cette technique ?

**M. T. :** Ils sont de deux ordres. Tout d'abord, au niveau de l'analyse. Une personne victime d'un traumatisme crânien peut présenter des lésions difficiles à discerner, entraînant ultérieurement des dégâts neurologiques irréversibles. La nouvelle génération d'appareils d'imagerie nucléaire de haute sensibilité, détectera toute atteinte neurologique. Elle en limitera les conséquences pathologiques en indiquant sur le champ une réponse appropriée, comme une neurochirurgie. Ensuite, l'IRM de tension offre la possibilité de constater les résultats

et l'apport d'une thérapie. Dans le cas d'atteintes de la moelle épinière il sera possible de juger par exemple, de l'intérêt d'une greffe neuronale ou d'une stimulation de la repousse neuronale.

## → Tout ceci est encourageant !

**M. T. :** Je suis résolument optimiste. Le diagnostic précis des altérations du système nerveux central, le suivi de l'efficacité d'un traitement en cours, sont d'une grande aide dans l'orientation des soins. Les nouvelles solutions d'imagerie vont nous permettre de franchir les étapes pour arriver à de futures thérapeutiques, dont l'objectif est de vaincre le handicap. ■

Olivier Clot-Faybesse

## Cartographie des fibres nerveuses

Développée en 1985 par Denis Le Bihan, au sein du Service Hospitalier Frédéric Joliot du CEA<sup>(2)</sup>, l'imagerie de diffusion explore les mouvements des molécules d'eau. Au début des années 2000, une nouvelle étape était franchie dans l'étude du cerveau, avec l'application de cette méthode à l'observation des voies de communication chez l'homme. En associant une couleur à chacune des trois directions de l'espace, les logiciels de calcul actuels ne se limitent plus à la représentation des zones activées du cortex mais cartographient les fibres nerveuses. Ils renseignent sur leurs positions, leurs directions et permettent de reconstituer leurs trajets au sein de la matière blanche. Cette technologie requiert un appareil d'imagerie par résonance magnétique puissant pour bénéficier d'une résolution et d'une sensibilité adéquates à l'analyse. Seuls certains centres spécialisés sont équipés pour l'instant mais le parc d'appareils devrait augmenter au cours des années à venir, rendant cette technique accessible au plus grand nombre.

<sup>(1)</sup> L'intégrité du nerf phrénique étant nécessaire, cette opération est restreinte aux tétraplégiques hauts (C3 et au-dessus).

<sup>(2)</sup> Le SHFJ est un centre du Commissariat à l'Énergie Atomique, basé à Orsay.

# Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury

Pascale Boulenguez<sup>1,7</sup>, Sylvie Liabeuf<sup>1,7</sup>, Rémi Bos<sup>1</sup>, Héléne Bras<sup>1</sup>, Céline Jean-Xavier<sup>1,6</sup>, Cécile Brocard<sup>1</sup>, Aurélie Stil<sup>1</sup>, Pascal Darbon<sup>1,6</sup>, Daniel Cattaert<sup>2</sup>, Eric Delpire<sup>3</sup>, Martin Marsala<sup>4,5</sup> & Laurent Vinay<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire Plasticité et Physio-Pathologie de la Motricité (UMR6196), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) & Aix-Marseille Université, Marseille, France.

<sup>2</sup>Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives, CNRS & Université de Bordeaux, Talence, France.

<sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

<sup>4</sup>Anesthesiology Research Laboratory, Department of Anesthesiology, University of California–San Diego, La Jolla, California, USA.

<sup>5</sup>Institute of Neurobiology, Slovak Academy of Sciences, Kosice, Slovakia.

<sup>6</sup>Present addresses: Biozentrum, Department of Cell Biology, University of Basel, Basel, Switzerland and Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Switzerland (C.J.-X.) and Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR3212 CNRS-Université de Strasbourg, Département Nociception et Douleur, Strasbourg, France (P.D.).

<sup>7</sup>These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to L.V. (vinay@dpm.cnrs-mrs.fr).

Received 29 June 2009; accepted 25 January 2010; published online XX XXXX 2010; doi:10.1038/nm.XXXX

**Hyperexcitability of spinal reflexes and reduced synaptic inhibition are commonly associated with spasticity after spinal cord injury (SCI). In adults, the activation of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>) and glycine receptors inhibits neurons as a result of low intracellular chloride (Cl<sup>-</sup>) concentration, which is maintained by the potassium-chloride cotransporter KCC2 (encoded by *Slc12a5*). We show that KCC2 is downregulated after SCI in rats, particularly in motoneuron membranes, thereby depolarizing the Cl<sup>-</sup> equilibrium potential and reducing the strength of postsynaptic inhibition. Blocking KCC2 in intact rats reduces the rate-dependent depression (RDD) of the Hoffmann reflex, as is observed in spasticity. RDD is also decreased in KCC2-deficient mice and in intact rats after intrathecal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) injection, which downregulates KCC2. The early decrease in KCC2 after SCI is prevented by blocking the action of BDNF on its receptors at the time of SCI. Conversely, after SCI, BDNF upregulates KCC2 and restores RDD. Our results open new perspectives for the development of therapeutic strategies to alleviate spasticity.**

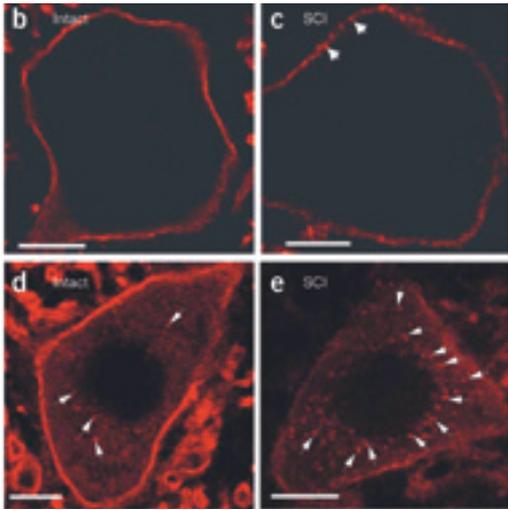
Spasticity is a disabling complication affecting individuals with SCI. About 75% of individuals with SCI show spasticity 1 year after injury, and about half of them receive antispasticity medication. None of the currently available drugs is uniformly useful in lessening all of the symptoms of spasticity, and these drugs have potentially serious side effects. Spasticity is characterized by a velocity-dependent increase in muscle tone resulting from hyperexcitable stretch reflexes, spasms and hypersensitivity to normally innocuous stimulations. The main mechanisms hypothesized to be responsible for spasticity are increased motoneuron excitability and increased synaptic inputs in response to muscle stretch due to reduced inhibitory mechanisms (presynaptic, recurrent, reciprocal inhibitions and flexor reflex afferent pathways). A reciprocal facilitation instead of reciprocal inhibition may even appear. The mechanisms underlying such decreased inhibition below the lesion are still unknown. GABA and glycine are the primary inhibitory neurotransmitters in the adult spinal cord. The opening of GABA<sub>A</sub> and glycine receptor-gated Cl<sup>-</sup> channels inhibits neurons as a result of low intracellular Cl<sup>-</sup> concentration ([Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>) and hyperpolarized Cl<sup>-</sup> equilibrium potential (E<sub>Cl<sup>-</sup></sub>; that is, the membrane potential moves away from the action potential threshold). Low [Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub> is maintained by the potassium-chloride cotransporter KCC2 (refs. 10,11), which extrudes Cl<sup>-</sup>. However, in immature neurons, GABA and glycine are depolarizing and often excitatory; the developmental upregulation

of KCC2 expression promotes the switch from depolarizing to hyperpolarizing actions of GABA and glycine. KCC2 can be downregulated in some pathological conditions. We now present evidence for a previously unknown mechanism underlying disinhibition and electrophysiological correlates of spasticity after SCI; this mechanism involves a reduction in the expression of KCC2 in the ventral horn, the consequent disruption of Cl<sup>-</sup> homeostasis and increased excitability of spinal networks and motoneurons.

## RESULTS

### Reduced expression of KCC2 below the SCI

We analyzed the expression of both the sodium-potassium-chloride cotransporter (NKCC1) and KCC2 by western blotting after spinal thoracic transection (SCI) and sham surgery in adult rats. The lumbar protein abundance of NKCC1, which intrudes Cl<sup>-</sup>, was not significantly affected by SCI. By contrast, KCC2 expression was significantly reduced to ~84% of control expression within the 7–45 d after SCI. This decrease was progressive (day 1: 92% ± 6%; day 7: 90% ± 5%; day 15: 81% ± 12%; day 45: 78% ± 5%). In the same samples, we observed no change in the expression of  $\beta$ -tubulin, used as an internal control. KCC2 expression was significantly reduced also after a contusion injury, as measured in the chronic phase after 4–5 months ( $P < 0.05$ ). In transected rats, western blot analysis of the surface-biotinylated proteins showed that the relative amount of KCC2 included in the



(b,c) Single optical sections showing the regular KCC2 staining and the discontinuous clusters of stained spots (arrows) in motoneuron membranes of intact (b) and SCI (c) rats. (d,e) Single optical sections showing the density of cytoplasmic KCC2-immunolabeled clusters after SCI (arrows) in intact (d) and SCI (e) rats.

membrane where it may be functional, particularly in oligomeric form, was lower ( $P < 0.05$ ). We also analyzed the effect of T9 spinal cord transection at post-natal day 5 (P5). The decrease in KCC2 in the lumbar enlargement 1–3 d after transection at P5 was similar to that seen in adults ( $88 \pm 3\%$ ;  $P < 0.01$ ).

## LEXIQUE

**\*Spastique** : Du grec *spasmos*, *spastos* [spasticité, spastique], déchirure, contraction.

C'est l'exagération du tonus musculaire (par exagération du réflexe d'étirement ou myotatique) du fait de lésions au niveau des voies motrices empêchant ou gênant l'inhibition ou le contrôle qu'exerce le cortex cérébral sur les réflexes.

**\*Neurotransmetteur** : Substance chimique (appelée également neuromédiateur), fabriquée par l'organisme et permettant aux cellules nerveuses (neurones) de transmettre l'influx nerveux (message), entre elles ou entre un neurone et une autre variété de cellules de l'organisme (muscles, glandes).

Les neurotransmetteurs constituent le langage du système nerveux, permettant à chaque neurone de communiquer avec les autres. C'est de cette façon que se fait le traitement de l'information.

Parmi les plus connus, on compte l'adrénaline.

## De nouvelles perspectives → pour les patients spastiques

Une équipe que l'IRME soutient depuis plusieurs années, dirigée par Laurent Vinay à Marseille, vient de publier un article important qui peut ouvrir, dans un avenir proche, des perspectives tout à fait prometteuses pour soigner ce terrible fléau qu'est la spasticité\* et qui touche tant nos patients paraplégiques ou tétraplégiques (voir l'article qui précède, publié le 8 février 2010 dans *Nature Medicine*).

On sait que le système nerveux, composé de milliards de neurones, est cependant toujours en équilibre dans son fonctionnement, chez un sujet sain grâce à des systèmes inhibiteurs qui contrebalancent sans cesse les systèmes activateurs (on sait lors d'un déséquilibre vers l'excitation, l'effet dévastateur de l'embrassement du cerveau au cours des crises d'épilepsie). Des substances chimiques comme le GABA ou la glycine s'opposent au niveau des synapses aux neurotransmetteurs\* excitateurs comme le glutamate, l'acétylcholine...

Le GABA et la glycine sont inhibiteurs quand la concentration du chlore dans la cellule nerveuse est faible ; si la concentration est élevée, l'effet est excitateur. C'est ce qui se produit au début de la vie, les systèmes régulateurs n'étant pas en place, les différents neurotransmetteurs sont tous excitateurs ; cette situation est à ce moment là favorable car elle facilite les premiers fonctionnements nerveux comme si le cerveau avait besoin de se roder. Laurent Vinay vient de montrer qu'une telle situation se produisait après lésion nerveuse et en particulier chez les rats et les souris après une section complète de la moelle épinière. La moelle épinière sous-lésionnelle voit son système GABA et glycine devenir excitateur. Le système régulateur qui permettait d'ajuster la concentration du chlore fonctionne beaucoup moins bien (l'inhibition qui dépend de protéines situées sur la membrane des neurones, appelées KCC2, n'agit pas normalement).

Associée à des chercheurs américains et à un chercheur de Bordeaux, l'équipe de Laurent Vinay a montré, par une étude pluridisciplinaire qui associe des expériences d'électrophysiologie, de biologie moléculaire, de génétique sur des souris, d'immuno-histochimie, de modélisation..., que la baisse de KCC2 dans la moelle lésée est associée à l'apparition de la spasticité. De plus elle a précisé que le BDNF, un facteur essentiel pour la croissance des neurones, favorisait le retour à la normale du KCC2 et réduisait les symptômes spastiques.

Comme vient de le déclarer Laurent Vinay dans une interview au CNRS : « Ces travaux remettent en cause les stratégies thérapeutiques actuelles visant à augmenter l'inhibition des neurones à l'aide de substances mimant l'effet des neurotransmetteurs inhibiteurs. Le bénéfice de ces thérapies ne peut être effectif qu'en présence d'une faible concentration en ions chlorure dans les cellules. Dans le cas contraire, elles pourraient être inefficaces, voire délétères. Cette étude ouvre des perspectives novatrices pour le traitement de la spasticité face à laquelle les médecins sont démunis. De nouvelles stratégies devront cibler les systèmes de régulation du chlorure intracellulaire et pourraient être utiles à d'autres pathologies telles que la douleur chronique ».

Jusqu'à maintenant comme le dit Laurent Vinay, on avait bien remarqué que la spasticité provenait d'une excitation exagérée des boucles réflexes, on soignait les symptômes en donnant des inhibiteurs comme le GABA. Dans ce cas, si les neurones ont trop de chlorure, ces derniers résultats démontreraient qu'on ne fait qu'augmenter le mal. Il faut maintenant confirmer ces données en recherchant chez l'homme la présence de ces mécanismes.

Le document qui précède est l'article tel qu'il est paru dans *Nature Medicine*. Il permettra aux spécialistes de pouvoir analyser l'ensemble des résultats obtenus. ■

François Clarac

# Travaux de physiopathologie des maladies



Dr Fatiha Nothias

## Déroulement de carrière

**1996** : Diplôme d'études approfondies en Neurosciences, l'Université Pierre et Marie Curie (Paris-6, UPMC)

**1990** : Thèse de doctorat de l'Université, UPMC : Greffes neuronales de substitution dans des lésions excitotoxiques chez le rat : études anatomiques

**1990-1992** : stage de recherche post-doctorante, Medical College of Pennsylvania, Philadelphia, Etats-Unis : régulation de l'expression des gènes dans les ganglions des racines dorsales et la moelle épinière après lésion du nerf périphérique.

**1992** : Chargée de Recherche, classe-2, Institut Alfred Fessard, Gif-Sur-Yvette

**1996** : Chargée de Recherche, classe-1

**1999** : Diplôme, Habilitation à Diriger les Recherches (HDR), Université Descartes (Paris-5).

**1999** : Responsable d'équipe Régénération et Croissance de l'Axone, Institut Alfred Fessard, Gif-Sur-Yvette

**2001** : Mobilité de l'équipe à l'UPMC, UMR 7101, Paris

**2003** : Directrice de Recherche, CNRS

**Depuis 2009** : Responsable d'équipe Régénération et Croissance de l'Axone, unité mixte, INSERM U952, CNRS UMR 7224, UPMC.



## Régénération et croissance de l'axone

L'Unité de recherche PMSNC est localisée au sein de l'Université Pierre et Marie Curie, Quai Saint Bernard. Elle a été créée en 2009 en partenariat avec l'INSERM, le CNRS, et l'Université Pierre et Marie Curie. Elle est issue du rapprochement et d'une restructuration de deux unités l'UNMRS 513 « Neurobiologie et Psychiatrie » et de l'UMR 7101 « Neurobiologie des Signaux Intercellulaire », avec une arrivée d'autres équipes (<http://pmsnc.snv.jussieu.fr/>).

Cette fusion a permis le rassemblement de compétences complémentaires dans différents domaines de la recherche en Neurosciences partageant les mêmes centres d'intérêt pour avancer dans des directions originales de recherche et de compréhension des maladies du système nerveux.

Ainsi les 7 équipes de recherche constituantes étudient les mécanismes de la neurotransmission, impliqués dans l'étiologie et la physiopathologie des maladies du cerveau et de la moelle épinière. Les stratégies mises en place reposent sur une investigation s'appuyant sur les aspects moléculaires et cellulaires de la neurotransmission et jusqu'aux aspects les plus intégrés. Les différents modèles étudiés reposent sur l'identification de gènes, de molécules et de perturbation qui ont une valeur étiologique et/ou physiopathologique dans des dysfonctions neuronales responsables chez l'homme de troubles de la motricité, de troubles cognitifs, neurologiques et psychiatriques. Les travaux qui sont menés, s'inscrivent donc à la fois dans une approche fondamentale et pré-clinique de ces maladies.

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

Dès mon adolescence, j'ai été fascinée par l'organisation du système nerveux qui est si complexe. Alors que mes professeurs du lycée de jeunes filles à Tanger me voyaient faire une carrière dans les mathématiques, j'ai eu la chance d'avoir un professeur français au Maroc qui m'a donné le virus des sciences naturelles. Passionné par son métier, il était arrivé dans notre classe avec son microscope sous le bras pour nous faire découvrir les merveilles que cache cet appareil sous ses objectifs.

Je me souviens de mes premières expérimentations : l'observation du « bulbe d'oignon », exemple classique que la plupart des collégiens ont étudié. Je me rappelle aussi de cette excursion dans la nature pour attraper des grenouilles et les ramener dans la classe pour étudier le réflexe nerveux après stimulation du nerf sciatique. Cela m'a permis de

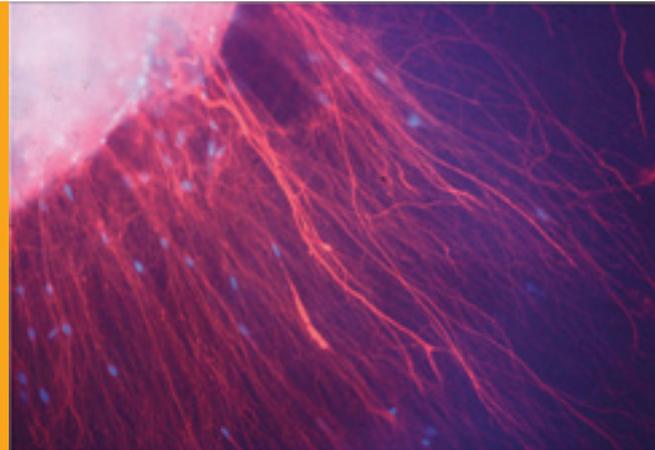
réaliser combien je souhaitais comprendre comment la nature est faite plutôt que de m'amuser à résoudre des équations, loin à cette époque de me douter que les maths pouvaient également contribuer à comprendre la nature. Le seul sujet du Baccalauréat dont je me souviens distinctement est celui de sciences naturelles, portant sur l'anatomie de l'œil et sur la rétine.

Après mon Bac, j'ai décroché une bourse marocaine pour entamer des études supérieures à Amiens. À cette époque, à l'université de Picardie, alors que la plupart de mes compatriotes remplissaient l'amphi des sciences « dures » ou s'engageaient en médecine ou en pharmacie, j'étais la seule marocaine, déjà décidée à mener une carrière de recherche en biologie. Encore une fois, de cette période de DEUG, je me rappelle essentiellement des dissections et surtout du cours de physiologie du système nerveux sur la propagation de

# du système nerveux central

## → RÉSUMÉ DES RECHERCHES ACTUELLES

**La repousse axonale suite à une lésion traumatique et les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le devenir axonal sont un grand challenge pour les neuroscientifiques. Reproduire de tels processus *in vitro* est particulièrement difficile lorsque l'on cherche à concevoir des stratégies visant à stimuler la régénération axonale après un traumatisme du système nerveux central, particulièrement, la moelle épinière.**



l'influx nerveux avec la théorie du « tout ou rien » sur la genèse du potentiel d'action.

Après une maîtrise de biologie cellulaire & physiologie, avec bien sûr une option en neurophysiologie, c'est durant la quête d'un stage de DEA en neurosciences, que j'ai eu la chance de rencontrer le Dr Jean-Marie Besson, Directeur de l'Unité INSERM U161, « neuropharmacologie de la douleur ». Au cours de l'interview, j'ai découvert que l'on avait commencé à développer des modèles expérimentaux de greffes de substitution de neurones embryonnaires après neurodégénérescence. J'avoue que j'étais fascinée et sans hésitation, parmi les 3 sujets qu'il m'a proposés, c'est celui portant sur les greffes de réparation que j'ai choisi et poursuivi pour réaliser une thèse sous la direction du Dr Marc Peschanski. « Affamée de chercher », cette période de thèse a été très intense et très enrichissante ; j'ai eu la possibilité de faire plusieurs stages en Suède et aux États-Unis. J'ai montré comment les axones, dépourvus de leurs cibles après une lésion neurodégénérative, établissent de nouveaux contacts lorsqu'on leur fournit une nouvelle cible appropriée après greffe de neurones embryonnaires. Travailler dans un grand laboratoire spécialisé sur la douleur, a largement contribué à ma formation et m'a plus orientée vers l'étude de la moelle épinière et ses pathologies. Pour mieux comprendre l'axone, j'ai choisi de passer mon stage post-doctoral dans un des laboratoires les plus connus dans l'étude de la moelle épinière (Marion Murray et Michel Goldberger) au Medical College of Pennsylvania, à Philadelphie.

J'ai donc suivi une voie somme toute classique pour faire carrière dans la recherche. Lors de mon recrutement au CNRS en octobre 1992 au sein du laboratoire du Pr Jean-Didier Vincent à l'Institut Alfred Fessard (CNRS, Gif-sur-Yvette), toujours focalisée sur le devenir de l'axone, j'ai travaillé sur un modèle de plasticité « naturelle » intervenant dans l'hypothalamus, siége du contrôle neuroendocri-

nien, lors de l'allaitement. C'est en répondant à un appel d'offre de l'IRME en 1996, que j'ai saisi l'opportunité de développer une thématique unique et de construire ma propre équipe « Régénération et Croissance de l'Axone ».

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

Pour mieux situer notre activité dans son domaine de recherche, il est intéressant de rappeler comment la communauté neuroscientifique a nourri l'idée de tenter de réparer un système nerveux endommagé.

Jusqu'aux années 80, à l'exception de Ramon y Cajal dans les années 20, le système nerveux (SN) adulte a été considéré comme un ensemble inflexible ou rigide de connexions, dans lequel les connexions, ou synapses, une fois établies à la maturation, ne sont plus modifiées. Depuis, de nombreuses études ont montré que le SN adulte, y compris celui des mammifères, continue à être le siège de modifications structurales, grâce à l'existence d'une neurogenèse, c'est-à-dire une formation de nouveaux neurones à partir de cellules souches couplées à une réorganisation synaptique. Ces réorganisations du système nerveux se produisent en permanence (comme dans le bulbe olfactif) ou apparaissent en association avec des physiologies particulières associées à l'apprentissage ou la mémorisation, mais aussi à des changements hormonaux comme lors de l'allaitement (axe hypothalamus- hypophyse).

Nous sommes intéressés particulièrement à une autre classe de changements morphologiques au niveau des axones (régénération ou pousse de collatérales), qui se produisent également en réponse à des lésions ; ces changements peuvent être d'ordre neurodégénératifs, traumatiques, ischémiques ou inflammatoires. Ce sont ces observations de « plasticité neuronale » qui ont suscité le

### **→ Laboratoire de Physiopathologie des Maladies du Système Nerveux Central**

**PMSNC - INSERM UMRS 952 - CNRS UMR 7224  
Université Pierre et Marie Curie  
7, quai Saint-Bernard  
75005 Paris**

**\* Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) était un histologiste et neuroscientifique espagnol, lauréat du Prix Nobel de médecine en 1906 avec Camillo Golgi. C'est en affinant la technique d'imprégnation argentique mise au point par Golgi (et qui porte aujourd'hui son nom) qu'il contribua de façon décisive à la théorie neuronale. Il est rare de ne pas voir son nom mentionné dans toute revue qui évoque dans son introduction l'histoire des neurosciences.**

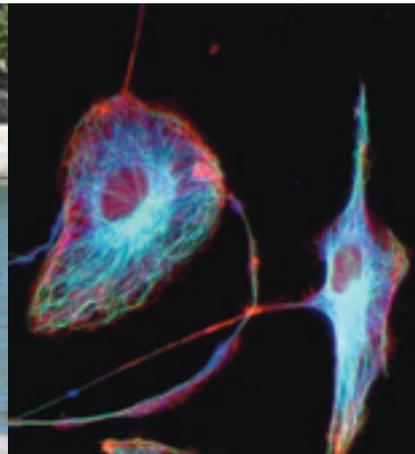
*Photos (de gauche à droite)*

*1 - Groupe régénération et croissance de l'axone (© Fatiha Nothias).*

*Nothias Fatiha (DR2 UPMC), von Boxberg Ysander (CR1 CNRS), Soares Sylvia (MCU UPMC), Hazan Jamilé (CR1 CNRS), Benassy Marie-Noëlle (ASI UPMC), Ravaille-Veron Michèle (IE2 CNRS), Fossier Coralie (POST DOC), Barnat Monia (THÈSE), Milbretta Ulla (THÈSE)*

*DR : directeur de recherche - CR : chargé de recherche classe 1 - MCU : maître de conférence à l'université.*

*2 - Cellules (© Fatiha Nothias)*



développement de stratégies thérapeutiques pour tenter de réparer le système nerveux endommagé. Les premières tentatives ont été des greffes de neurones embryonnaires qui, quoique n'ayant pas donné de résultats très satisfaisants, ont contribué à mieux comprendre les pathologies du SN et les limites de réparation spontanée. Ces expérimentations ont en effet souligné la complexité du SN et ont orienté la communauté neuroscientifique sur la résolution de questions plus fondamentales à savoir, pourquoi, dans le cas du traumatisme, certains neurones axotomisés régénèrent leur axone ou non. En effet, au contraire d'une régénération axonale robuste intervenant chez les vertébrés inférieurs dans le système nerveux central, elle est possible uniquement dans le SNC, ou au cours du développement du SNC chez les mammifères.

Dans mon équipe, nous cherchons à élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent le devenir de l'axone et la réaction gliale chez l'adulte, suite à des lésions traumatiques du système nerveux central avec une focalisation particulière sur la moelle épinière ou périphérique avec l'exemple du nerf sciatique.

Nos premières données ont mis en évidence la réactivation d'événements moléculaires propres au développement neuronal en réponse à une lésion. Cela nous a mené à comparer systématiquement les mécanismes mis en jeu lors de la plasticité chez l'adulte à ceux du développement, et c'est la raison pour laquelle notre équipe s'intitule de manière originale « Régénération et Croissance de l'Axone ».

Nos travaux sont répartis sur deux axes interconnectés pour : 1) une meilleure compréhension de l'évolution de la moelle épinière lors d'un traumatisme et 2) comment cet environnement influence la réponse de l'axone. L'ensemble se traduit par une réorganisation du cytosquelette de l'axone. Défini simplement, le cytosquelette d'une cellule détermine sa polarité (sa forme). Au neurone, il

donne sa forme caractéristique, avec un corps cellulaire où est localisé le noyau, plusieurs arborisations plus ou moins courtes appelées dendrites et un seul prolongement fin appelé axone. Le cytosquelette n'est pas statique ; il présente au contraire une flexibilité qui se traduit par le fait que les éléments constitutifs (microtubules, microfilaments et neurofilaments) sont sans cesse régulés et déterminent des changements permanents de la forme même du neurone. Nous sommes la seule équipe en France à étudier cette flexibilité fondamentale du cytosquelette neuronal car elle s'oppose à l'image de rigidité classiquement associée à la structure du système nerveux. Le cytosquelette est le constituant majeur de l'axone. Il contribue largement à son élongation, à l'établissement des connexions et au transport des molécules entre le corps cellulaire et l'extrémité distale. Cette dernière constitue une zone importante au cours du développement ou de la régénération car elle constitue l'extrémité au sein de laquelle est intégrée la majorité des signaux extérieurs provenant de l'environnement du neurone. Une anomalie d'un des constituants ou une perturbation comme l'axotomie, induisent une rétraction ou une dégénérescence de l'axone. Le cytosquelette représente donc la cible clé vers laquelle convergent à la fois les signaux intrinsèques du neurone et les signaux extrinsèques de son environnement. Son organisation détermine donc le devenir de l'axone. Ce point de convergence constitue ainsi une cible thérapeutique privilégiée.

Nos études sont réalisées sur des modèles expérimentaux chez le rongeur (rat et souris) et sur des cultures de cellules *in vitro*, qui sont nécessaires pour des analyses approfondies de la fonction de certaines molécules dans la pousse axonale.

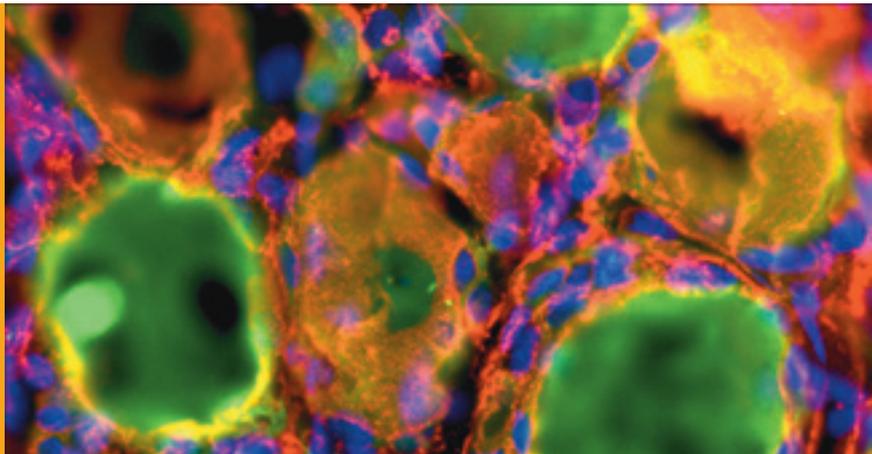
Nos travaux récents les plus importants ont contribué à mettre en évidence certaines voies de signalisation activées par l'environnement qui agissent sur la réorganisation du cytosquelette axonal lors de la régénération.

## Publications les plus significatives et les plus récentes

• travaux réalisés avec également le soutien de l'IRME

- Soares S., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., Lombard M., Fischer I., Eyer J. and Nothias F. (2002). *Phosphorylated MAP1B, an axon-intrinsic factor re-induced during central sprouting of primary myelinated afferents in adult spinal cord after peripheral injury.* *Eur. J. Neurosci.* 16 : 593-606
- Bouquet C., Soares S., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., Propst F. and Nothias F. (2004) *MAP1B controls directionality of growth cone migration and axonal branching in regenerating adult DRG neuron.* *J. of Neuroscience* 24: 7204--7213.
- Soares S., Traka M., von Boxberg Y., Bouquet C., Karagogeos D., and Nothias F. (2005) *Neuronal and glial expression of the adhesion molecule TAG-1 is regulated after peripheral nerve lesion or central neurodegeneration of adult nervous system.* *Eur. J. Neuroscience* 21:1169-80
- von Boxberg Y., Salim C., Soares S., Baloui H., Alterio J., Ravaille-Veron M., Nothias F. (2006) *Spinal cord injury-induced up-regulation of AHNK, expressed in cells delineating cystic cavities, and associated with neangiogenesis.* *Eur. J. Neuroscience* 24:1031-1041.
- Galtrey C.M., Asher R.A., Nothias F., Fawcett J.W. (2007) *Promoting plasticity in the spinal cord with chondroitinase improves functional recovery after peripheral nerve repair.* *Brain* 130:926-39.
- Stroissnigg H., Trancíková A., Descovich L., Fuhrmann J., Kutschera W., Kostan J., Meixner A., Nothias F., Propst F. (2007) *S-nitrosylation of microtubule-associated protein 1B mediates nitric-oxide-induced axon retraction.* *Nature Cell Biol.* Sep; 9(9):1035-45.
- Bouquet C., Ravaille-Veron M., Propst F., Nothias F. (2007) *MAP1B coordinates microtubule and actin filament remodeling in adult mouse Schwann cell tips and DRG neuron growth cones.* *Mol. Cell Neuroscience* 36 (2) : 235-245.

→ Des réorganisations du système nerveux se produisent en permanence ou apparaissent en association avec des physiologies particulières associées à l'apprentissage ou la mémorisation, mais aussi à des changements hormonaux.



- Soares S., Barnat M., Salim C., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., and Nothias F. (2007)  
*Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons.*  
*Eur. J. Neuroscience* 26:1446-61.
- Bouquet C., Nothias F. (2007)  
*Molecular mechanisms of axonal growth.*  
*Adv Exp Med Biol.* 621:1-16. Review.
- Salim C., von Boxberg Y., Alterio J., Féreol S., and Nothias F. (2009)  
*The Giant Protein AHNK Involved in Morphogenesis and Laminin Substrate Adhesion of Myelinating Schwann Cells.*  
*GLIA* 57:535-549  
\*equal contribution
- Baloui H., Stettler H., Weiss S., Nothias F., von Boxberg Y. (2009)  
*Upregulation in rat spinal cord microglia of the nonintegrin laminin receptor 37 kDa-LRP following activation by a traumatic lesion, or peripheral injury.*  
*J Neurotrauma* 2009 Jan 15.  
[Epub ahead of print].  
\*equal contribution
- Barnat M., Enslin H., Propst F., Davis R. J., Soares S. and Nothias F. (2010)  
*Distinct roles of JNK isoforms in neurite initiation and elongation during axonal regeneration.* sous presse,  
*J. Neuroscience.*

Grâce à un criblage différentiel, nous avons également identifié des molécules « clés » régulées en réponse à une lésion traumatique de la ME. Nous avons caractérisé une de ces protéines dont l'étude nous a conduit à mettre en évidence une barrière cellulaire protégeant le parenchyme sain en amont de la seule barrière connue jusqu'alors, celle que forment les astrocytes réactifs. Nous essayons actuellement de voir si cette barrière astrocytaire constitue réellement un obstacle pour la repousse axonale.

Tout en poursuivant sur un plan fondamental les deux axes de recherche majeurs décrits ci-dessus, notre projet vise à développer un nouvel axe de stratégie thérapeutique. Pour cela, nous avons engagé une collaboration pluridisciplinaire avec des physico-chimistes afin de combiner l'utilisation de biomatériaux avec le traitement pharmacologique et/ou la greffe de cellules, par exemple de cellules de Schwann. Les traitements pharmacologiques seront utilisés soit pour lever certaines inhibitions (protéoglycane par exemple), soit pour stimuler certaines voies de signalisation (AMPc par exemple) ou encore pour apporter des facteurs trophiques complémentaires. La thérapie cellulaire permettrait un support trophique de guidage axonal et de remyélinisation. Chacune de ces approches a déjà montré individuellement une amélioration de la ME traumatique. Nous espérons ainsi établir un échafaudage architectural permettant une reconstruction tissulaire orientée. Cela nécessite clairement une phase initiale d'investigation qui devrait aboutir à préciser les éléments importants de la mise en œuvre d'une telle approche thérapeutique combinatoire.

#### Qu'est-ce qui est pour vous le plus motivant ?

Le plus motivant, c'est la passion pour la recherche, les discussions sans retenue, la créativité, l'élaboration de logique de raisonnement et leur vérification par l'expérimentation.

Pour arriver à cela, il faut savoir se surpasser soi-même, mais également ses collaborateurs. Il faut prendre des risques et s'aventurer dans des domaines que l'on ne maîtrise pas forcément en tissant des collaborations fructueuses mais aussi en confiant des projets innovants à de jeunes chercheurs en devenir, afin de leur transmettre cette passion de la recherche.

Il est également très motivant de travailler sur une pathologie qui touche l'homme, véritable drame dans une population souvent jeune.

Ma motivation est essentiellement nourrie de l'enthousiasme que me renvoient les membres de mon équipe et les doctorants lorsqu'ils finissent leurs longues années d'études avec succès. J'espère qu'ils garderont, durant leur carrière de chercheur, le sentiment de rester d'éternels étudiants qui s'émerveillent constamment de l'incroyable beauté de la Nature.

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

Ce point a été très bien détaillé par ma collègue Dr Rose Katz dans une lettre précédente de l'IRME (n°29, automne 2008) et je partage entièrement les points qu'elle a soulevés particulièrement sur la réduction de la durée des moyens des financements que nous subissons de plus en plus. Dans mon équipe nous avons acquis une bonne maîtrise et connaissance de la moelle traumatique sur le plan de la recherche fondamentale particulièrement sur les aspects moléculaires et cellulaires. Nous aimerions aller plus vite en renforçant notre équipe par de jeunes chercheurs compétents pour aller plus vite dans la réalisation de notre projet sur le développement de la stratégie thérapeutique abordée ci-dessus.

Photos (de gauche à droite)  
1 - L'équipe de Fatiha Nothias (© Fatiha Nothias)  
2 et 3 - Cellules (© Fatiha Nothias)

# Serge Maloubier, blessé de la vie...



Le voyage de Serge entre St Étienne et Bordeaux en hélico fut mouvementé à cause du temps. Il fut admis d'abord aux urgences du CHU Pellegrin où il est resté une dizaine de jours.

Le service post-réa l'a accueilli après avoir fait l'acquisition du matériel nécessaire pour admettre Serge dans son service. J'ai dû faire un « break » pendant ce temps.

Il avait une broche dans sa jambe gauche qu'on lui a retirée, mais il ne pouvait plier son genou. Il a toujours réclamé l'opération, mais à son grand désespoir elle n'a pu se faire à cause des risques d'infection. Un chirurgien lui a quand même dit : « à quoi ça sert puisque de toute façon vous ne pouvez pas marcher ! » Il mesurait 1m80, jambe allongée, la conduite du fauteuil et l'entrée dans un ascenseur, posaient un problème. À sa demande je lui avais décoré sa chambre avec des cartes géographiques de tous les vignobles de France, des photos de ses amis et des cartes postales qu'il recevait.

Un professeur de rééducation fonctionnelle avait suggéré que l'on mette à sa disposition un ordinateur qu'il dirigerait avec sa pupille. Un kiné lui a été attribué pour l'installation et son fonctionnement. Serge, ayant rapidement compris le système, a pu écrire très vite. Il s'est choisi une adresse mail « combattant immobile » que je n'arrive pas à supprimer. Dès qu'il a pu faire une phrase, il a envoyé ce message au professeur : « quand retrouverai-je l'usage de mes bras ? ». Ce dernier lui a expliqué que 3 mois après l'accident on pouvait encore espérer. Nous n'étions pas loin de la fin du 3<sup>e</sup> mois !

Quelques semaines plus tard il a compris que l'espoir de retrouver toute mobilité était perdu. Il s'est confié à une infirmière qui l'aimait beaucoup. Un jour, cette dernière me prend à part dans le couloir et m'avoue que Serge lui avait réclamé de le « débrancher ». La presse avait dévoilé l'histoire de Vincent. Choc terrible, j'ai ressenti une profonde douleur : le mot tant redouté avait été lâché ! Serge connaissait la dure vérité... Après m'être ressaisie, j'ai pénétré dans sa chambre. Dans ses beaux yeux je pouvais y voir toute la profondeur de sa souffrance. Je l'ai pris dans mes bras, nous avons pleuré ensemble. J'étais désespérée... j'avais espéré que l'immense amour qui l'entourait pourrait lui faire supporter cette terrible vie qui l'attendait. À ce moment là, je lui ai avoué que je ferai n'importe quoi pour lui... mais que nous partirions ensemble.

Nous n'en n'avons plus jamais parlé.

Un voyage à Lourdes avait été abordé par Serge. Premier grand voyage par la route, le médecin de poste-réa, d'abord réticent, a fini par accepter. Avec la complicité de la surveillante du service, qui aimait beaucoup Serge, nous avons organisé toute la logistique. Et Dieu sait qu'il fallait penser à tout dans les moindres détails ! Que je sois au top pour parer à toutes éventualités. Sa vie dépendait de mes compétences ! Avec un stock de tout, en double, en triple,

nous avons pris la route et sommes arrivés sans encombre à Lourdes.

Serge, comme tous les autres a été bien accueilli. Des bénévoles de tous horizons et de toutes professions viennent offrir une semaine de leur temps aux malades. Ils apprennent sur le tas, ils m'ont été très utiles.

À Lourdes, on est sur une autre planète. On y est apaisé. Il y a tellement de malades qu'il est presque honteux de ne penser qu'à soi, c'est ce que j'ai ressenti. Serge, très entouré, participait à tout, je le voyais serein. Nous avons décidé d'y revenir l'année suivante. Nous avons rendez-vous...

Durant ces trois longues années passées dans cet hôpital, je n'ai jamais cessé de chercher une porte de sortie. J'écrivais aux ministres de la Santé qui se sont succédés (3 pendant cette période !) un seul m'a répondu et a fait suivre mon courrier à la Délégation Interministérielle chargée des Handicapés. J'ai rencontré son directeur (ancien pilote de course, handicapé lui-même à la suite d'un accident) puis le délégué. Ils m'ont toujours très bien reçue. Ils organisaient des réunions avec des parents de tétraplégique dont la situation était aussi difficile, des médecins, des chirurgiens, des directeurs de Centre de réadaptation, des membres de la Délégation chargés du Social. Nous devons nous exprimer chacun sur la situation médicale et sociale de nos enfants. J'espérais beaucoup de ces contacts.

Je ne cessais d'appeler la Délégation. Tous les services connaissaient le cas de Serge ! Je me suis rendue dans quelques centres, j'ai rencontré les médecins, toujours la même réponse : pas de moyens pour ouvrir de chambres avec du personnel qualifié !

Une bouffée d'air s'est quand même glissée dans le quotidien de Serge. Le médecin de l'Hôpital d'Hendaye a accepté de recevoir deux tétra : Loulou accidenté en kite-surf et Serge. Cet hôpital ne recevait que des poly-handicapés. Deux chambres avaient été rénovées, fonds reçus de l'Assistance Publique. Nous sommes partis pour Hendaye à la grande joie de Serge. L'hôpital est situé sur un promontoire face à la mer. Serge pouvait voir du jardin les surfeurs, lui même l'avait été. Il m'était possible de rester à ses côtés pendant 15 jours dans la Maison des Parents (merci Mme Chirac !).

Le prochain anniversaire de Serge devait se passer à Biarritz, invité par le Directeur de l'hôtel du Palais où il avait œuvré comme sommelier. Tout avait été organisé, mais on ne sait pourquoi, subitement le médecin d'Hendaye a décidé de le renvoyer sur Bordeaux.

Serge en a été fort contrarié car il se faisait une joie de fêter son anniversaire à Biarritz. Il a été douloureusement peiné, il en a beaucoup voulu à ce médecin.

Je logeais dans un hôtel à Mérignac, à 10 minutes de l'hôpital, dans une petite chambre de plain-pied donnant sur le jardin. Mon labrador me tenait compagnie. Je l'emmenais parfois à l'hôpital voir Serge.

10

La lettre de l'IRME →

Dans le numéro 33 de la *Lettre de l'IRME*, Catherine Maloubier a commencé le récit poignant de l'accident de moto de son fils Serge.

Cet accident fut à l'origine de la création d'une association qui vient de se fondre avec l'IRME, à la suite du décès de Serge.

Photos (de gauche à droite)

1 - Serge, son neveu et sa maman  
(© Catherine Maloubier)

2 - Serge entouré de ses amis (© Catherine Maloubier)

3 - Vignoble (© Nicolas Logerot - Fotolia.com)



La journée de Serge se passait souvent ainsi :

J'arrivais vers 11 heures avec des plats tous préparés (« fine gueule », il n'appréciait pas trop la nourriture qui y était servie). Avec autorisation de l'hôpital, il dégustait le soir à « l'apéro » un très bon vin entre copains, comme autrefois ! C'était important pour lui, une gorgée lui suffisait, il ne voulait pas perdre le goût. Pour l'odorat, il avait un problème. Son père lui avait offert « Le Nez du Vin » c'était un coffret d'échantillons d'arômes de cépages. Il devait reconnaître les arômes. Petit à petit l'odorat est revenu.

Après sa sieste, le jour où il était au fauteuil, nous descendions dans le jardin, sinon je lui installais l'ordinateur.

Il avait eu la « chance » d'avoir eu un très poignant article dans un journal national qui a touché l'un des responsables de ce groupe de presse. Ce dernier s'était déplacé de Paris pour rencontrer Serge. Après lui avoir fait déguster quelques bouteilles à « l'aveugle », constatant ses connaissances gustatives, il lui a proposé de rédiger sur son ordinateur un article par mois pour un magazine à grand tirage. Serge, surpris mais heureux, a accepté avec joie. D'autant plus qu'il recevrait un salaire. Il serait alors utile et surtout pas totalement à la charge de la société tout en assouvissant sa passion pour le vin.

J'ai une profonde reconnaissance envers le journaliste et le responsable de ce groupe de presse.

Serge m'avait fait acheter un stimulateur. Je plaçais tous les jours les électrodes sur son ventre pour stimuler ses muscles. Je massais ses bras et ses jambes. Lorsque les kinés ne pouvaient pas s'occuper de lui je le faisais à leur place. À force de massages et manipulations tous les jours, Serge avait gardé les mains et les doigts bien à plat.

Je regardais le personnel s'occuper de lui et apprenais. Par la suite ça m'a beaucoup servi ! Aspirations, manipulations des éoles, des batteries, et autres soins. Serge ne pouvait être mis au fauteuil que trois fois par semaine, à son grand désespoir. Alors nous allions

dans le jardin avec d'énormes précautions en emportant tout ce dont j'avais besoin. Je sortais le chien de la voiture qui avait attendu patiemment. Des motos étaient garées devant l'hôpital et Serge me demandait d'aller les admirer. Pour moi c'était un calvaire !

Je restais jusqu'au soir pour le diner. Nous regardions un film. Je rentrais souvent très tard.

L'hôpital est tout près du stade. Les soirs de match, Serge me demandait d'aller lui acheter des « frites ».

Nous avons essayé plusieurs canules phonétiques mais aucune ne convenait réellement à Serge. Nous continuions à lire sur ses lèvres ce que chacun parvenait très facilement à faire pour les personnes qui venaient souvent le voir.

Pour que Serge puisse devenir indépendant de son éole et parler, il lui fallait une opération, Serge avait été contacté par un professeur de La Pitié Salpêtrière pour une implantation d'électrodes afin de faire redémarrer son diaphragme, qui ne fonctionnait plus depuis son accident, une toute nouvelle technique qui avait eu de bons résultats. Nous sommes partis en consultation à Paris. Serge et moi avons beaucoup d'espoir mêlé d'angoisse. Le Professeur qui lui a fait passer des tests nous a convoqués, son père et moi. Il n'avait pas l'air réjoui. En effet il s'est avéré que dans le cas de Serge, il ne pouvait recevoir cette implantation : nerf trop abîmé. Il fallait annoncer cette nouvelle à Serge ! Mais durant l'examen il avait déjà compris et lorsque nous sommes rentrés dans sa chambre nous savions qu'il se doutait de la réponse. Rendez-vous dans 2 ans ! Très long pour Serge !

Moins de 2 ans après, le professeur ayant un doute, a rappelé Serge. Nouvel examen et cette fois-ci l'opération a été décidée à l'hôpital Pompidou. Résultat satisfaisant. Entendre la voix de Serge pour la première fois, fût merveilleux, un miracle ! Serge ne voulait pas abandonner complètement l'éole. Je pense qu'il avait peur, qu'il était angoissé ; il était aussi très souvent encombré. Il ne réclamait le branchement du stimulateur que lorsqu'il avait besoin de parler. Ce n'était pas

## LEXIQUE

**\*Éole :** Masque nasal.

**\*Canule phonétique :**

Lors d'une trachéotomie, ouverture de la face antérieure de la trachée, la pose d'une canule permet d'assurer la respiration. Une canule fenêtrée ou parlante permet la phonation.

le but de l'implantation qui justement devait le sevrer de l'éole.

Bien sûr Serge n'a jamais échappé ni aux escarres aux talons, on pouvait y voir les os, ou derrière la tête toujours appuyée, (ces escarres ont mis plus d'un an à disparaître, toutes les solutions testées n'ont pas été vraiment efficaces), ni aux infections urinaires, infections pulmonaires...

Nous avons eu l'idée géniale de créer pour lui une société de vente de vins par internet, dont il aurait été le conseiller. Son plus grand souhait était d'aller à Vinexpo. Il fallait prévoir : location de véhicule pour handicapés, matériel nécessaire à chaque sortie que nous faisons sur Bordeaux : (2 éoles, batteries, rallonge, aspi, sondes, etc.) Le médecin du service avait longtemps hésité avant de donner son autorisation.

Katia sa sœur, son ami Laurent qui le filmait, et moi l'avons accompagné. Il connaissait beaucoup de vignerons. Nous nous sommes arrêtés à leur stand. Bien sûr ils ne le reconnaissaient pas, mais lorsque Serge leur rappelait ses visites dans leur vignoble du temps où il était sommelier, ils se hâtaient de lui présenter leur dernière cuvée, de la lui faire déguster, et de lui offrir une bonne bouteille. Nous avons passé toute la journée sans incident. Serge était fatigué mais heureux, c'était presque comme avant...

Même après son accident il désirait entrer à la fac d'œnologie. Mais il aurait fallu que Serge ne soit plus à l'hôpital pour assister aux cours avec une organisation très élaborée. Pour une matinée, le professeur l'a gentiment invité à participer à l'un de ses cours. Ce fût encore un très fort moment...

J'organisais des sorties déjeuner le dimanche, dans des restos choisis par Serge, chez sa sœur Sophie ou chez des amis vignerons. C'était important pour son moral. J'allais d'abord en repérage pour voir de quelle manière le fauteuil pouvait entrer et l'endroit où placer Serge.

À chaque sorties, les « filles » du service post-réa lui souhaitaient un bon déjeuner. À son retour, Serge, avec un malin plaisir, leur donnait le détail du menu.

Pour ses 30 ans, Serge a invité la famille et quelques amis dans une bonne auberge. Il avait préparé un discours que son beau-frère Pascal a lu. L'angoisse m'envahissait.

À la fin de son témoignage, nous étions tous très émus, des larmes ont coulé de nos yeux.

Serge avait été atteint au plus profond de son être par deux disparitions. Celle de Sophie, femme de vigneron et mère de 3 enfants, (ils s'étaient liés d'amitié et se confiait chacun leur souffrance), et celle de son beau-frère Olivier, tant aimé, foudroyé à 34 ans par une crise cardiaque le jour de son dernier anniversaire sur Bordeaux.

J'étais auprès de Serge. J'aurai voulu être aussi auprès de ma fille Katia et de mon petit-fils Maxence, qui

“

« C'était en pleine nuit, quand j'ai songé à écrire ce petit discours que Pascal va lire. Comme Olivier aurait pu le faire aujourd'hui. Autant vous dire que j'ai eu du mal à trouver le sommeil cette nuit-là. Pour tout vous dire, j'ai même pleuré... et pour la première fois depuis longtemps les larmes sont sorties.

Le chiffre trois étant pour moi fétiche, j'ai décidé de choisir le jour de mes trente ans pour vous parler de mes motivations.

Une mission m'a été donnée. Que l'on soit croyant ou pas, il faut me croire, je ne sais pas si ça vient d'un Dieu ou de quelqu'un d'autre, mais il faut que je remplisse cette mission.

Auparavant, j'ai fait des choses risquées et je pense avoir eu de la chance de survivre à tout cela. Alors que, quand j'ai eu cet accident, j'étais loin d'avoir pris autant de risques qu'à d'autres moments de ma vie. Donc maintenant, j'ai vraiment décidé de vivre à fond au présent, ô certes pas pour moi, mais pour ma famille, pour mes amis et pour les personnes qui sont dans le même état que moi et surtout celles et ceux qui ont peu de moyens ou peu de famille.

J'ai enfin décidé de renoncer à certaines choses qui me pourrissent mon esprit et mes nuits. Je ne dois pas me faire d'illusions : je ne serai plus jamais comme avant de tout de façon et j'ai arrêté de penser aux choses que je n'ai pas pu faire, aux personnes que je n'ai pu ou pas assez aimées, aux choses qui m'ont fait mal, à l'enfant que j'aurais pu avoir et aux erreurs que je n'ai pas eu le temps de réparer. Je n'aurai plus jamais de petite amie, jamais de femme et d'enfant. Inutile de rêver. Je resterai dans cet état toute ma vie.

Bien sûr l'été dernier, j'ai été prêt à écrire mon testament, après les événements terriblement difficiles que nous avons tous vécus. Et il n'y a pas si longtemps j'ai voulu en finir car mon moral était en dent de scie. Pour une réflexion d'une soignante, un souhait non exaucé, le ventre un peu plus gonflé que d'habitude, j'étais au plus bas et j'ai eu souvent envie d'en finir tout particulièrement.

C'est grâce à vous tous que j'ai pu passer ces caps. Maintenant tout ça c'est fini. J'ai une rage de vivre incomparable et je vais maintenant tout faire pour me battre pour les autres. Aujourd'hui je veux que l'on parle de moi partout, par tous les moyens : la télévision, les journaux, la radio, le net... que l'on parle de mes objectifs, de ma future société. Je veux témoigner à la sécurité routière, faire des conférences dans les écoles et l'auto-moto écoles, expliquer aux jeunes ce qu'il faut faire ou ne pas faire, et s'il faut monter à l'Assemblée Nationale, je suis prêt à affronter les ministres et même le Président de la République.

Il ne faut pas s'arrêter au vote du non pour l'Europe, pas s'arrêter à l'échec des Jeux de 2012... il faut se réveiller... et tout faire, notamment pour améliorer le quotidien des handicapés : ouvrir plus de centres, prévoir plus de logements adaptés dans les grandes villes, prévoir l'accessibilité partout.

J'ai une revanche à prendre sur certaines personnes et instances. Oh, je ne suis pas rancunier, et je n'en veux surtout pas aux quelques personnes qui m'ont oublié. C'est pour cela que je veux laisser le passé où il est.

Alors aujourd'hui à 30 ans, j'entame une deuxième vie, je ne veux plus de pitié à mon égard, je veux que vous soyez fiers de moi. Je veux me faire de nouveaux amis. Je voudrais que tous les vignerons que j'ai sélectionnés m'envoient des courriers pour que je les représente, qu'ils parlent de mes projets... les projets d'un passionné... Que si l'on trouve une ou plusieurs infirmières étrangères, qu'elles soient heureuses et fières de s'occuper de moi. Une fois à la maison, je suis prêt à m'investir à fond pour les jeunes, le sport, le travail, l'intégration... s'il faut se présenter aux municipales, je le ferai. J'ai des idées plein la tête. Ça bouillonne... ! Seulement, je demande un peu de votre aide pour les réaliser et les maîtriser. Je vais tous les niquer, à commencer par Château On Line par exemple.

J'ai encore des millions de choses à vous dire mais je ne veux pas vous embêter et en plus on n'aurait pas le temps.

Merci pour votre patience ».

”

# Grande soirée Bruno Brel

avaient aussi tant besoin de moi dans ces moments difficiles ! Je me sentais coupable et le suis encore. J'avais deux enfants et donnait toute mon attention à Serge.

Nombreuses ont été les visites. Serge appréciait : journalistes, presse écrite et journaux télévisés, ses copains résidant aux quatre coins de la France et même à l'étranger, ses amis de Bordeaux. Et aussi deux visiteuses d'hôpital, très fidèles qui lui apportaient des petits plats cuisinés avec amour.

Serge pensait à faire plaisir aux autres. Il me demandait souvent d'acheter un petit cadeau à chacun. Ce fut entre autre un skate-board pour son neveu Théo et même un petit chat persan pour sa tante qui venait de perdre le sien. C'est Serge lui-même qui le lui a remis. Évidemment nous avons dû faire entrer ce petit chat appelé par Serge « Petrus », nous venions de visiter ce vignoble.

La famille et ses amis ont créé une association dont le nom a été choisi par lui « Serge, défi et partage » afin d'aider d'autres tétraplégiques comme lui, sous assistance respiratoire, à subvenir à leur besoin en matériel et donner également pour la recherche sur la moelle épinière.

Sa sœur et moi-même avons recherché des tétraplégiques comme lui. Aucun recensement n'avait été fait. Nous avons pu retrouver quelques personnes dispersées, soit dans des maisons de retraite, soit dans des foyers ou à l'hôpital.

Au CHU, nous avons rencontré deux autres tétraplégiques ventilés : Marine 18 ans, accidentée par une mauvaise chute à l'arrière d'un scooter et Loulou 40 ans, accident de kit-surf, rupture assez haute de la moelle épinière. Nous parlions de nos expériences réciproques, cela nous réconfortait. Nous ne nous sommes jamais perdus de vue.

Le délégué interministériel aux handicapés a fini par m'avouer qu'aucune solution n'avait été trouvée pour Serge. Que d'énergie dépensée !

Connaissant le souhait de Serge de rester sur Bordeaux, avec déchirement, je lui ai suggéré un retour à la maison !

Au centre de la France, dans l'Allier et en pleine campagne, c'était mieux que l'hôpital ! Contraint et forcé, il a accepté.

Cette solution me rapprochait de ma fille et de mon petit-fils, ils pourraient venir voir Serge plus souvent.

J'étais loin de penser que de nombreuses barrières s'élèveraient contre ce projet !

L'amour entre un enfant et sa mère est tel qu'il n'est jamais question de baisser les bras, même si l'on va de déceptions en déceptions. ■

Catherine Maloubier



**Bruno Brel**

**Grandvilliers**  
6 Mars 2010 - Salle des fêtes - 20h30  
Récital-concert avec le concours de l'ARC (6 musiciens)  
Au profit de l'IRME (Institut de recherche contre les maladies de la moelle épinière et le cerveau)

- Soirée gala -  
- Avec le Rotary Club de Grandvilliers -

**Renseignements**  
**Billetterie : 03 44 46 69 50**

**OU** Réserver vos places en renvoyant le coupon ci-après

Madame, Monsieur.....

participera (ont) à la soirée récital Arc et Bruno BREL  
Frais de participation: 20 euros X..... personnes =.....euros

vous adresse(ant) un don au profit de l'IRME

*Vous remerciant vivement pour votre participation ; merci de retourner ce coupon accompli de votre chèque à l'ordre du ROTARY-CLUB DE GRANDVILLIERS à ROTARY-CLUB DE GRANDVILLIERS - BP28 - 60210 GRANDVILLIERS*

## Club de GRANDVILLIERS

**Jean COËT** Président  
**Daniel BLIN** Secrétaire  
BP 28 - 60210 Grandvilliers

## District 1770

**Jérôme Marcillet** Gouverneur



Une organisation sans failles, une salle décorée, jaune et bleue aux couleurs du Rotary, prête pour le spectacle. La salle chauffée par l'ARC avec une dizaine de morceaux appréciés par les connaisseurs.

Le Professeur Marc Tadié, neurochirurgien à Bicêtre a fait une conférence d'une quinzaine de minutes sur les travaux de recherche fondamentale et études cliniques en cours.

Mr. Bruno Brel, son accordéoniste, Martial Dan-court et son orchestre ont enthousiasmé la salle. Les chansons de Jacques Brel reprises par le public en ont témoigné pendant toute la soirée. Le spectacle d'une durée d'environ 1 h45 est incontestablement un succès. Tous ont pu chanter et applaudir à leur guise.

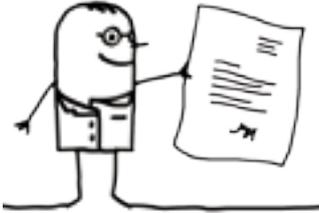
Bruno fit un chèque de 20€ pour sa participation à l'IRME.

Les bénéfices de cette soirée sont destinés aux recherches de l'IRME.

## questions/réponses

concernant la stratégie « pontage récurrent-phrénique » engagée avec une famille dont le neveu est tétra C4 et dépendant ventilatoire.

par le Dr Patrick Gauthier



→ Je me permet de vous contacter pour savoir si une opération telle que vous la décrivez dans l'article publié en 2006 « Diaphragm recovery by laryngeal innervation after bilateral phrenicotomy or complete C2 spinal section in rats » a été tentée sur l'homme et éventuellement par qui ?

Cette question pour un tétraplégique C4, accident en mai 2009 avec lésion des nerfs phréniques\* excluant un pace maker pour stimuler le diaphragme. Dans le cas de votre expérience sur les animaux, la commande du diaphragme était-elle redevenue volontaire ? J'ai cru comprendre que les animaux opérés respiraient sans aucune ventilation ni stimulation des nerfs alternatifs par pace maker.

Cher Monsieur,

Vous avez lu juste : les animaux respirent spontanément après réinnervation diaphragmatique par pontage nerf récurrent\*-nerf phrénique et l'hémi-diaphragme réinnervé est de nouveau fonctionnel. Notre publication décrit aussi, chez le rat, une ventilation spontanée qui persiste après section complète de la moelle cervicale (expérience, bien entendu effectuée sous anesthésie générale et médication antalgique afin de respecter les règles d'éthique liées au droit animal).

En ce qui concerne les essais cliniques, une demande a été effectuée, sous l'égide de l'IRME, par les cliniciens avec qui nous travaillons. Un financement par un PHRC (Protocole Hospitalier de Recherche Clinique) national pour 5 malades (étude pilote), a été obtenu et est en cours (essai d'une réinnervation unilatérale ou bilatérale du diaphragme chez l'homme). Cette demande est aux dernières nouvelles en bonne voie d'acceptation.

Bien à vous et tenez bon...

→ Puisque vous m'avez permis de vous recontacter, j'en profite pour vous poser une nouvelle question. Chez mon neveu, tétraplégique C4, l'examen électromyographique montre que

les nerfs phréniques ne fonctionnent plus et que la solution d'un stimulateur phrénique électrique est exclue.

Voici ma question : l'opération, anastomose nerf laryngé récurrent-nerf phrénique (non plus fonctionnel) peut-elle au contraire rendre sa fonctionnalité au nerf phrénique ?

Je vous remercie à l'avance de ce nouvel éclaircissement.

Cher Monsieur,

La réponse est oui. La réinnervation de la gaine du nerf phrénique par les fibres respiratoires du nerf récurrent, redonne au nerf phrénique une activité respiratoire, les nouvelles fibres qui cheminent dans la gaine du nerf phrénique reconnectent l'hémi-diaphragme correspondant. Ce dernier redevient alors fonctionnel.

L'essai clinique a été accepté par le comité d'éthique et il est actuellement en cours.

→ Cher Monsieur,

Encore une fois, je me permets de vous déranger pour demander votre avis. J'ai lu l'affirmation suivante sur le site : <http://www.averybiomedical.com/breathing-pacemakers/surgery.html>

Nerve Grafting : «For patients whose phrenic nerve(s) no longer conduct due to direct trauma, nerve grafting may be an option. Any grafting procedure would likely need to be performed within 9-12 months of the original trauma before a process, called Wallerian degeneration\*, occurs and the loss of conduction is irreversible.»

Existe-t'il donc un délai au delà duquel l'opération que vous avez expérimentée (anastomose récurrent-phrénique) ou une autre anastomose, deviendrait impraticable à cause d'une dégénération irréversible du nerf phrénique. L'accident de mon neveu a eu lieu en mai 2009. Cela ferait donc déjà 8 mois .

D'avance , je vous remercie .

### LEXIQUE

**\*Phrénique** : qui a rapport ou qui appartient au diaphragme.

**\*Nerf récurrent** : le nerf laryngé récurrent ou nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur est un nerf mixte issu du nerf vague (X<sup>e</sup> paire des nerfs crâniens). Il passe sous l'artère sous-clavière et remonte vers le pharynx en innervant les organes du cou : œsophage, larynx, trachée. Responsable de l'innervation des muscles intrinsèques du larynx, dont le muscle vocal, il est le nerf de la phonation.

**\*Wallerian degeneration** : dégénérescence wallérienne, terme issu du nom de l'anatomiste anglais Augustus Waller qui en 1857 a donné son nom à ce processus de dégénérescence d'un nerf séparé de la zone qui lui permet d'avoir un fonctionnement normal.



## → RÉSUMÉ DE SES 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.

Cher Monsieur,

Je viens de regarder attentivement le site auquel vous faites référence. La question que vous posez soulève en effet une question importante.

Le point qui est soulevé «...would likely need to be performed within 9-12 months of the original trauma before a process, called Wallerian degeneration...» est à prendre dans son contexte et nécessite quelques éclaircissements.

La dégénérescence wallérienne correspond à une dégénérescence distale des fibres nerveuses par rapport à une lésion proximale. Ainsi, pour chaque motoneurone\* (corps cellulaire + son prolongement, l'axone ou fibre nerveuse), lésé au niveau axonal (section, écrasement), la portion de l'axone qui est séparée du corps cellulaire va dégénérer selon un processus appelé dégénérescence wallérienne. Les axones et leurs gaines de myéline sont alors digérés par les macrophages et les cellules de Schwann et il en résulte une perte de conduction nerveuse ainsi qu'une perte de contraction musculaire avec une possible atrophie des fibres musculaires cibles du nerf lésé. Néanmoins, une repousse des fibres nerveuses encore connectées à leur corps cellulaire est possible dans le système nerveux périphérique (par exemple les fibres nerveuses constituant les nerfs), à la différence des fibres nerveuses comprises dans le système nerveux central (encéphale et moelle épinière) qui ne repoussent pas après lésion. Ainsi, lors d'une lésion « périphérique » du nerf phrénique\* (c'est à dire située au niveau du nerf et donc atteignant les fibres nerveuses phréniques elles-mêmes), la partie « proximale » des fibres connectée aux motoneurones peut repousser (après réparation phrénique par exemple par suture bout à bout), continuer à véhiculer des messages nerveux res-

piratoires et donc conduire à une certaine réhabilitation de la contraction diaphragmatique, et ce malgré la dégénérescence wallérienne préalable dans le bout « distal », puisque les fibres en voie de repousse vont ré-occuper le tronçon nerveux distal qui reste un terrain propice à une progression des fibres en cours de régénération.

Le problème est cependant différent s'il s'agit d'une lésion « centrale » ayant eu pour effet d'atteindre les motoneurones phréniques, soit directement (choc traumatique au niveau C3-C5 ou processus dégénératif évolutif, etc.) soit indirectement. Dans le cas de lésion « directe », toute atteinte des motoneurones entraînant une dégénérescence des corps cellulaires est irrémédiable et est bien entendu suivie d'une dégénérescence axonale wallérienne, dont l'importance sera directement reliée avec l'importance lésionnelle au niveau motoneuronal. Les cas de lésion « indirecte » des motoneurones phréniques relèvent de tout processus produisant une atteinte des voies respiratoires spinales qui elles-mêmes commandent les motoneurones phréniques. Rappel : les motoneurones phréniques n'expriment pas par eux mêmes une activité respiratoire autonome ; leur activité respiratoire dépend d'une commande à partir de neurones du bulbe rachidien (une région du tronc cérébral située sous le cervelet) où sont situés les neurones responsables de la genèse du rythme respiratoire). Ainsi une lésion « indirecte » au niveau des corps cellulaires respiratoires bulbaires (par exemple, par atteinte traumatique, infectieuse ou dégénérative du bulbe rachidien) ou des voies descendantes respiratoires spinales qu'ils constituent (dont nous étudions l'interruption par contusion cervicale au niveau C2) peut avoir une incidence néfaste sur l'intégralité physiologique des motoneurones

## LEXIQUE

**\*Motoneurones :** cellules nerveuses directement connectées à un muscle et qui commandent sa contraction à l'aide d'une impulsion nerveuse (synapse neuromusculaire). Elles constituent la voie de sortie du système nerveux central ou la voie finale de tout acte moteur. Les corps cellulaires des motoneurones sont situés soit dans le tronc cérébral, soit dans la corne ventrale de la substance grise de la moelle épinière. Chaque motoneurone possède un axone qui part du système nerveux central pour innervier les fibres musculaires d'un muscle. Cette cellule peut agir sur un petit ou un grand nombre de fibres musculaires. L'ensemble constitué par un motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constitue une unité motrice.



16

La lettre de l'IRME →

phréniques et provoquer un déficit phrénique. Ces motoneurones, bien que n'étant pas « directement » affectés, peuvent soit rester en phase de « survie » latente ou dégénérer avec une perte plus ou moins importante de leurs axones (par dégénérescence wallérienne). C'est la quantité plus ou moins importante de fibres nerveuses phréniques fonctionnelles subsistantes qui va déterminer l'intérêt de mettre en place telle ou telle thérapie conventionnelle, « pace maker » phrénique (électrodes de stimulation sur le nerf) si la quantité d'axones fonctionnels est suffisante où pace maker diaphragmatique, par stimulation directe du muscle. Ces stratégies permettent de pallier des déficits diaphragmatiques, avec les avantages mais aussi les inconvénients que l'on connaît, et c'est pour cela que l'IRME a encouragé et encourage le développement de stratégies nouvelles, dont le pontage nerveux « récurrent-phrénique ».

Pour répondre plus précisément à la question posée dans le cadre de cette stratégie, il faut noter que quelle que soit l'origine de la perte fonctionnelle diaphragmatique (à l'exclusion d'une atteinte directe du muscle avec perte de matière nerveuse et musculaire), la gaine de nerf phrénique (cette gaine « entoure » l'ensemble des axones) persiste malgré la dégénérescence des axones à l'intérieur. C'est cette gaine qui va servir de guide lorsqu'un procédé de suture « bout à bout » est réalisé : la procédure thérapeutique consiste à amener des fibres nerveuses d'intérêt (dans le cas présent, des fibres distales du nerf récurrent dont l'activité est respiratoire et dont l'intérêt est que cette activité persiste après lésion médullaire puisque ces fibres sont issues d'un nerf crânien dont les corps cellulaires ont

une origine bulbaire) vers une « gaine » qui va être ré-innervée par les fibres du greffon (le nerf récurrent). Cette gaine va ainsi servir de « guide » aux fibres du nerf récurrent pour les diriger vers la cible musculaire adéquate (diaphragme).

Par conséquent, le problème n'est pas essentiellement celui de la dégénérescence wallérienne des fibres nerveuses d'origine (au sein du nerf phrénique) mais plutôt celui de la « qualité » de la gaine destinée à être réinnervée (gaine du nerf phrénique). On ne peut pas exclure, en effet, qu'une atrophie de la gaine phrénique et voire même un phénomène de collapsus (fermeture, rétrécissement) se produisent à plus ou moins long-terme au cours de la dégénérescence wallérienne. Un tel phénomène rendrait alors plus aléatoire la procédure de suture en bout à bout, entre nerf récurrent et nerf phrénique et pourrait interférer sur le succès de la stratégie. Ainsi, lorsqu'un long délai s'est écoulé entre le moment du traumatisme et l'application de la stratégie de pontage nerveux « récurrent-phrénique », il n'est pas exclu que le facteur « temps » devienne un élément crucial pour que la thérapie soit applicable. Chez l'animal nous n'avons pas encore utilisé de délai post-traumatique différé (délai entre trauma et application de la stratégie) aussi important que celui auquel vous faites référence. Un projet d'étude de l'efficacité post-traumatique de la stratégie « pontage récurrent phrénique » lors de lésion centrale est en cours d'évaluation par l'IRME et devrait permettre de répondre plus précisément à votre question, avec le recul de l'expérimentation chez un modèle animal.

En souhaitant que ces détails auront permis de répondre à votre attente.

### Déroulement de carrière du Dr Patrick Gauthier

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

**Nous vous rappelons que l'IRME est un institut qui subventionne des projets de recherche clinique et fondamentale.**

**Nous travaillons en collaboration avec de nombreuses équipes hospitalières et nous ne donnons aucun conseil thérapeutique.**

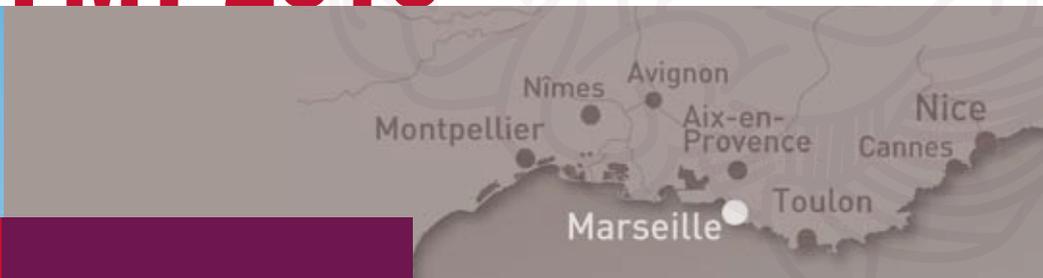
**En revanche, il est possible de nous contacter afin de soumettre vos demandes de participation à la recherche, en tant que patient ou en tant que sujet témoin.**

Photos (de gauche à droite) :

1 - Neurone (© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com)

2 - Laboratoire (© Avava - Fotolia.com)

# Compte rendu de la journée scientifique FMT 2010



→ du 24 mars 2010

Le 24 Mars 2010 a eu lieu dans l'amphithéâtre de la Faculté de Pharmacie de Marseille une journée scientifique qui officiellement lançait la future Fondation Méditerranéenne sur le Traumatisme (FMT). Cette réunion présidée par Marc Tadié notre président et par Yvon Berland, le président de l'Université de la Méditerranée a duré toute la journée. Sur le thème

## “ Vaincre le handicap : le défi Marseillais, état des lieux, perspectives et objectifs ”

nous avons assisté à une série d'exposés de haute tenue scientifique qui ont permis de démontrer la puissance et l'éventail de toutes les forces scientifiques et hospitalières présentes à Marseille.

La matinée était consacrée aux traumatismes eux-mêmes, à la façon de les soigner. Comment, à partir de l'accident, est-on capable à l'heure actuelle d'intervenir au mieux pour essayer de diagnostiquer les lésions ? D'opérer s'il le faut et de suivre au mieux le patient par la suite ? La présence d'un « Trauma Center » à l'hôpital Nord à Marseille avec des salles adaptées et un matériel très sophistiqué devrait permettre d'améliorer encore la prise en charge des accidentés. Ont été rappelés les ravages causés par les accidents : on compte en moyenne en France, 150 000 traumatisés crâniens dont 10 000 nouveaux cas chaque année et 1 000 nouveaux cas d'atteintes médullaires.

L'après-midi a été consacrée à la recherche des mécanismes post-traumatismes. Comment le système nerveux central ou périphérique est-il atteint ? Comment agir sur lui pour limiter les lésions ? Comment, avec les techniques les plus modernes, tenter de réparer les déficits consta-

tés ? Des chercheurs de laboratoires ont présenté les derniers résultats qu'ils avaient obtenus, ils ont montré la difficulté d'une telle recherche mais aussi nous ont fait part de leurs espoirs.

Il est ainsi apparu qu'on avait, dans la cité phocéenne, un ensemble remarquable de chercheurs et de praticiens : biologistes moléculaires et cellulaires, généticiens, neurophysiologistes, comportementalistes, psychologues, médecins, cliniciens, neurochirurgiens, des spécialistes du traitement du signal, et aussi des physiciens, des mathématiciens... On a sur place une convergence et une complémentarité dans les recherches, remarquables. Ces laboratoires sont généralement tous associés aux Universités, au CNRS et à l'INSERM.

Entre les deux sessions, à l'heure du déjeuner, a eu lieu une conférence de Presse où sont intervenus les deux présidents et les responsables de l'IRME et de l'Université. Le parrain de l'IRME, Luc Alphanand avec sa gentillesse et son enthousiasme rayonnant s'est déclaré impressionné par ce projet qu'il soutenait au maximum, lui qui a eu un grave accident de moto en 2009. Il se veut être le porte parole de cette fondation dont il attend beaucoup. Le public, nombreux, a été très impressionné par cette journée. Un tel projet correspond à un vœu profond de l'IRME qui en souhaitant agir beaucoup plus efficacement sur les recherches concernant les traumatismes, concrétiserait son aide dans une structure bien identifiée et de très haut niveau scientifique. Cette fondation, qui sollicite pour être financée les structures et les entreprises les plus actives, pourrait répondre de par ses résultats et son rayonnement à une demande sociétale fondamentale, trop peu développée dans notre pays.

17

↓ La lettre de l'IRME



# Procès verbal des délibérations de l'assemblée

L'assemblée est présidée par Monsieur le Professeur Marc Tadié, en sa qualité de président de l'IRME.

Participent également : M. Georges Placet, vice président de l'IRME, M. le Professeur François Clarac, directeur scientifique de l'IRME, M. Jean Vecchierini de Matra, trésorier, M. le Professeur Jean-Yves Lecoz, M. le Professeur Jean Chazal, Mme Marie-Christine Cazals, M. Patrick Choay, Mme Nathalie Moine, Mme Rosamée Moine Lamirault, M. Thierry Legrand, expert comptable de la Sté Exponens, M. Jean-Claude Marty, représentant le Cabinet Deloitte ainsi que des donateurs et sympathisants de l'IRME.

Monsieur le Professeur Tadié accueille les participants et ouvre la séance. Ensuite, M. le Président invite chacun des participants à se présenter.

Puis, M. le Président fait état des évolutions récentes et du développement important de la recherche fondamentale comme de la recherche clinique lors de l'exercice précédent. Il insiste à nouveau et met en exergue le problème de la crise économique dont le retentissement se fait encore sentir tant sur les dons des particuliers que sur les versements et les partenariats des entreprises et industriels.

Par ailleurs, M. le Président rappelle le nouveau fait marquant pour l'IRME, la nomination d'un « Parrain » en la personne de M. Luc Alphand. Outre la personnalité extrêmement sympathique de Luc Alphand qui s'est révélé très enthousiaste pour soutenir l'action de l'IRME, ce nouvel événement va permettre à l'IRME de mieux communiquer, de se faire mieux connaître et de dynamiser les divers projets en cours.

Il fait part également à l'Assemblée de l'évolution du projet de la création de la Fondation FMT à laquelle l'IRME est partie prenante en participant au capital et en orientant les recherches sous le patronage de l'Université afin de faire travailler ensemble fondamentalistes et cliniciens. Cette fondation n'était qu'un projet en 2009 et elle a vu le jour en mars 2010.

Puis la parole est donnée à M. François Clarac qui fait un rapport de synthèse de l'activité scientifique développée tant sur 2009 que sur le début 2010 et explique à nouveau le fonctionnement du conseil scientifique de l'IRME.

L'IRME a soutenu au cours de l'année 2009 : 16 projets scientifiques pour un budget de 500 000€. La localisation des projets de recherche se situe pour 50 % à Marseille, 5 % à Paris et le reste réparti entre Montpellier, Liège et Poitiers. « On comprend mieux pourquoi la direction de l'IRME, en assistant à cette concentration des recherches sur Marseille, a vu l'opportunité de concrétiser cet état de fait. D'où la création de la FMT dans la région PACA ».

Les sujets des études sont :

- **Les cellules olfactives engainantes (CO) et les travaux de 5 équipes Marseillaises** : les cellules gliales olfactives (CGO) peuvent être considérées, avec les cellules souches, comme l'autre type cellulaire le plus important pour la mise en place des thérapies cellulaires, par exemple au niveau de la moelle épinière. Pour comprendre l'intérêt des cellules engainantes, il faut se remémorer le fait que la muqueuse olfactive est le tissu nerveux qui est en contact permanent avec le milieu extérieur. L'essai qui a été mené en Australie est un essai clinique de phase 1, en simple aveugle. Les résultats ne sont pas négatifs... mais pas très positifs non plus ! La direction de l'IRME a demandé aux 5 équipes marseillaises, financées depuis plusieurs années sur ce thème, de faire un bilan de leurs travaux. Il est évident que l'on sait beaucoup mieux aujourd'hui comment manipuler ces cellules mais il s'agit de comprendre au niveau moléculaire l'évolution de ces cellules transplantées.

- **La réparation médullaire et la repousse axonale** : l'équipe de Geneviève Rougon, avec Franck Debarbieux, à l'IBDML vient de mettre en évidence l'interaction entre la repousse des axones au sein de la moelle épinière et le développement des vaisseaux sanguins dans le cas de traumatismes médullaires chez la souris. Les axones en repoussant, semblent attirés par les vaisseaux sanguins (qui se sont développés très rapidement après la lésion) et leur croissance semble facilitée par leur présence. La description de cette action spatio-temporelle a été faite en combinant 2 avancées en matière d'imagerie : utilisation de souris dont les populations cellulaires sont repérables par leurs propriétés fluorescentes et la microscopie bi-photonique. Le projet consisterait à utiliser des faisceaux optiques sensibles au calcium qui seraient enregistrés et envoyés à un microprocesseur qui pourrait reconnecter la boucle expérimentalement sectionnée. Ce projet encore très en amont des réparations chez l'humain pose des questions très novatrices sur de nouveaux types d'enregistrement bientôt applicables à l'homme.

- **Les rats paraplégiques et la spasticité** : associée à des chercheurs américains et un chercheur de Bordeaux, l'équipe de Laurent Vinay a montré par une étude pluridisciplinaire qui associait des expériences d'électrophysiologie, de biologie moléculaire, de génétique sur des souris, d'immuno-histochimie, de modélisation... que la baisse de KCC2 (protéines situées sur la membrane des neurones) dans la moelle lésée est associée à l'apparition de la spasticité. De plus elle a précisé que le BDNF, un facteur essentiel pour la croissance des neurones favorisait le retour à la normale du KCC2 et réduisait les spasticités. Jusqu'à maintenant, on avait remarqué que la spasticité provenait d'une excitation exagérée des boucles réflexes, on soignait les symptômes en donnant des inhibiteurs comme le GABA. Dans ce cas si les neurones ont trop de chlorure, ces derniers résultats démontreraient qu'on ne fait qu'augmenter le mal. Il faut maintenant confirmer ces données en recherchant chez l'homme la présence de ces mécanismes. Il s'agit de nouvelles perspectives pour les patients spastiques.

En conclusion, l'année 2009 fut une année de pleine transformation avec la concrétisation de l'importance prise par les laboratoires marseillais. Ceci étant, l'IRME « national » a fait un appel d'offres pour 2010 et prépare celui de 2011. Les deux structures, FMT et IRME, bien que très liées, vont agir indépendamment l'une de l'autre.

Pour l'ensemble de ces dossiers de recherche, il convient de rappeler que l'IRME a une très grande exigence de résultats et s'attache à suivre les équipes de chercheurs au plus près afin de rendre le financement le plus efficace possible.

La parole est donnée ensuite au trésorier, M. Vecchierini qui procède à la lecture du rapport financier :

- Le total du bilan, s'élève à 856 000€ à fin 2009, en baisse de 22 % par rapport à l'année précédente, tout en restant supérieur de 10 % au total du bilan à fin 2007.
- Baisse également des recettes, tant des subventions (les subventions reçues d'organismes institutionnels ont fortement reculé, passant de 836 k€ en 2008 à 607 k€ en 2009), que des dons des particuliers et legs (passant de 118 k€ à 88 k€). En outre, l'organisation du gala de bienfaisance n'a pu avoir lieu, bien qu'il ait été prévu, et ce contrairement à 2008.
- Les charges d'exploitation constituées pour 77 % de subventions versées à la recherche ont été stabilisées sur l'exercice 2009. Les autres charges d'exploitation ont été strictement cantonnées : elles sont globa-

# générale ordinaire du 10 juin 2010

lement en baisse de 22% par rapport à l'exercice précédent (réduction du poste loyer et du poste salaires et charges sociales). La refonte du site internet a représenté un poste de coûts qui n'existait pas l'année précédente.

- L'exercice 2009 se solde par une perte d'exploitation de 173 000€. Corrélativement à la perte de l'exercice, les fonds propres sont en net recul, passant de 325 k€ à 183 k€. Toutefois la trésorerie de l'Association a été constamment positive et placée de manière sécurisée au cours de l'exercice.

L'ensemble de ce rapport conduit le Trésorier à envisager un budget 2010 revu à la baisse et qualifié de grande « prudence » : Total des produits et charges équilibrés à 941 k€.

La parole est ensuite donnée au représentant du Cabinet Deloitte, commissaire aux comptes, qui fait état de l'audit des comptes réalisés et de l'établissement de 2 rapports :

## • Rapport général

Ce rapport fait état de la révision des comptes annuels 2009.

Aucune observation d'ordre comptable n'est à formuler.

## • Rapport spécial

Ce rapport concerne l'établissement de conventions particulières. En l'occurrence il a été établi un rapport de carence puisqu'il n'existe aucune convention particulière.

Puis Monsieur le Président met aux voix les résolutions suivantes :

**1<sup>re</sup> résolution :** approbation des rapports moral et financier du conseil d'administration et des comptes annuels 2009

L'assemblée approuve les rapports ainsi que les comptes annuels de l'association et donne quitus aux administrateurs pour l'exécution de leur mandat pendant le dit exercice. Elle décide également d'affecter le résultat dans le compte report, à nouveau.

**2<sup>e</sup> résolution :** approbation du rapport spécial du commissaire aux comptes. L'assemblée générale prend acte de l'absence de conventions réglementées au cours de l'exercice.

**3<sup>e</sup> résolution :** ratification de la nomination de Mme Marie-Christine Cazals, comme membre du conseil d'administration pour une durée de 3 ans. Cette résolution est adoptée à l'unanimité.

**4<sup>e</sup> résolution :** ratification de la nomination du Professeur Jean Chazal, comme membre du conseil d'administration, pour une durée de 3 ans. Cette résolution est adoptée à l'unanimité.

**5<sup>e</sup> résolution :** ratification de la nomination du Dr Jean Soubielle, comme membre du conseil d'administration pour une durée de 3 ans. Cette résolution est adoptée à l'unanimité.

**6<sup>e</sup> résolution :** ratification de la nomination de M. Patrick Houel, comme membre du conseil d'administration pour une durée de 3 ans. Cette résolution est adoptée à l'unanimité.

**7<sup>e</sup> résolution :** ratification de la nomination du Professeur Jean Claude Peragut, comme membre du conseil d'administration pour une durée de 3 ans. Cette résolution est adoptée à l'unanimité.

Puis le Président reprend la parole pour parler des projets nombreux pour l'année 2010 :

- étude « whiplash » avec le Professeur Jean Yves Lecoz, administrateur et membre de la FSR (Fond pour la sécurité routière). Cette étude se déroule en 2 tranches, la deuxième devant intervenir la semaine prochaine, pour un budget de 750 k€ ;

- étude sur les douleurs des patients dans le coma. Cette étude devrait permettre de déterminer des critères d'arrêt des soins pour des

patients en état de coma. Elle devrait permettre de savoir prendre la mesure de la douleur ;

- étude sur les traumatismes crâniens modérés. Cette étude est actuellement en cours ;

- recherche clinique : évaluation précoce de l'étendue des lésions sur la moelle épinière. Ceci doit permettre de mettre en place une rééducation adaptée pour soit régénérer, soit stabiliser l'état des blessés ;

- projet « Xcell center » mené par le Professeur Chazal. Ce projet permettrait de prélever des cellules souches dans la crête iliaque et de les réinjecter après traitement, par ponction lombaire, dans la partie de moelle épinière sous traumatique. Cette étude devrait être menée en lien avec un projet similaire en Allemagne et nécessitera une très grande rigueur médicale. Ce projet est encore à l'étude avant lancement. Quelques résultats sembleraient significatifs dans l'étude déjà menée en Allemagne mais le Professeur Chazal préfère demeurer extrêmement prudent.

Ensuite, Monsieur le Président ouvre la discussion.

Les questions soulevées portent principalement sur l'avancée des recherches et l'impatience légitime des patients blessés. Quelques éléments essentiels ressortent de cette discussion :

- les études cliniques avancent actuellement considérablement et les progrès se révèlent plus rapides dans le monde que lors des 30 dernières années. Cette affirmation est relayée par l'ensemble des professeurs présents à cette assemblée et, malgré leur extrême prudence, insufflent beaucoup d'espoirs à venir ;

- le projet « Interface Homme-Machine » demeure un excellent projet eu égard aux avancées constatées actuellement ;

- le financement des programmes de recherches, menés par les laboratoires démontre, s'il en est besoin, que le mix public-privé permet de mieux responsabiliser les équipes et de créer des structures de coopération entre les laboratoires ;

- les nouvelles techniques d'imagerie permettront à l'avenir de mieux détecter et étudier les fibres de la cicatrice gliale pour aboutir à de meilleures recherches. Par ailleurs ces nouvelles techniques d'imagerie permettront de progresser dans les essais cliniques, notamment pour le projet d'interface Homme-Machine ;

- il est évoqué également les grandes difficultés ou lenteurs de la recherche sachant que les grandes découvertes sont parfois, voire souvent, imprévisibles et que les problématiques sont très complexes à analyser. Certaines composantes étant encore inexplorées et certains phénomènes tels que la spasticité par exemple, viennent se surajouter aux problèmes de reconstruction ;

- il a été fait à nouveau mention des travaux considérables menés par l'IRME pour permettre une prise en charge extrêmement rapide du blessé quelle que soit son identité.

Enfin, Monsieur le Président propose que la future assemblée générale ordinaire qui se tiendra en juin 2011 puisse être couplée à une manifestation, à décider lors de la réunion des prochains conseils. L'assemblée approuve totalement ce projet et propose de réfléchir dès maintenant à l'organisation de cette journée.

Plus aucune question n'étant proposée et l'ordre du jour étant épuisé, Monsieur le Président déclare la séance levée à 20 heures.

De tout ce que dessus, il a été dressé le présent procès-verbal qui, après lecture, a été signé par le Président.

M. le Professeur Marc Tadié  
Président

# → SOUTENEZ L'ACTION DE L'IRME

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.

## Remise de la légion d'honneur



**à Geneviève Rougon,  
présidente du Conseil Scientifique de l'IRME  
par Jacques Samarut, président de l'École Normale  
Supérieure de Lyon.**

**C'**est sous un beau soleil printanier, le vendredi 21 mai dans l'après midi qu'a eu lieu à la Faculté des Sciences de Luminy à Marseille la remise officielle à Geneviève Rougon du grade de chevalier dans l'ordre de la légion d'honneur.

Devant un public nombreux des différents corps constitués, de personnalités du CNRS, de professeurs des facultés marseillaises, de chercheurs du CNRS comme de l'INSERM, des membres de son laboratoire et de très nombreux amis, Jacques Samarut qui fut le directeur des Sciences de la vie de 1997 à 1999 au CNRS quand Geneviève en était une des directrices adjointes, lui a remis avec beaucoup d'émotion le petit ruban rouge. Geneviève a répondu, elle-même très touchée en rappelant tous ceux qui au cours de sa vie l'ont aidé à réussir une si brillante carrière. Devant sa mère venue spécialement d'un petit village des Alpes de Haute Provence, elle a montré que grâce aux différents enseignants de l'école primaire à la Faculté, elle a pu gravir tous les échelons.

Geneviève Rougon est Directrice de l'Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (IBDML), unité mixte de recherche CNRS - Université de la Méditerranée (UMR6216), créée au 1<sup>er</sup> janvier 2006. Ce laboratoire composé de plus d'une vingtaine d'équipes est mondialement connu. Directrice de recherche classe exceptionnelle au CNRS, Geneviève travaille sur les mécanismes assurant le développement des réseaux neuronaux et sur leurs plasticités chez l'adulte. Spécialiste des molécules PSA-NCAM, elle s'intéresse à la repousse axonale. Elle utilise des techniques de pointe faisant appel à des souris génétiquement modifiées et à l'imagerie cellulaire et moléculaire. Elle utilise des modèles de lésion de moelle épinière ou de tumeurs chez la souris avec des techniques d'imagerie non invasive (utilisation du bi-photon in vivo couplé à l'utilisation de souris présentant des axones et des vaisseaux fluorescents).

**L'IRME félicite très chaleureusement Geneviève Rougon qui dirige depuis cette année notre Comité Scientifique.**

### Vous souhaitez faire connaître l'IRME autour de vous ?

**Vous participez à des réunions, des conférences, vous vous réunissez avec vos amis ou vous organisez des manifestations : demandez-nous les dépliants de l'association afin de sensibiliser votre entourage et nous aider dans notre action.**