

La lettre de



→ décembre 2011

L'IRME

ÉDITORIAL

Chers Amis,

La fin de l'année est toujours propice au bilan et aux souhaits. Notre association ne saurait déroger à cette règle. Si 2011 n'a pas été le théâtre de découvertes marquantes dans le domaine des neurosciences, elle a quand même permis la progression et l'aboutissement de recherches importantes.

Dans le domaine de la moelle épinière, l'équipe de Laurent Vinay, soutenue par l'IRME, a permis une avancée notable dans la connaissance des phénomènes à l'origine de la spasticité et d'envisager des applications thérapeutiques proches.

L'équipe de Jean-Paul Marie a réalisé des anastomoses (déf. page 4) chez les blessés tétraplégiques dépendants respiratoires : ces premières interventions se sont déroulées suivant le protocole prévu et sans problème postopératoire pour les patients. Il faut maintenant attendre l'année 2012 pour voir si ces patients recouvrent une certaine autonomie respiratoire.

Dans le domaine de la thérapie génique, l'équipe de Jacques Mallet a réussi à mettre au point, chez le porc, les ARNs interférents nécessaires à la réalisation de l'étude préclinique chirurgicale chez cet animal, étape indispensable avant l'application chez l'homme. L'IRME assurera tout particulièrement le suivi de cette étude en 2012, en espérant une application la plus rapide possible en clinique.

L'étude sur les traumatismes crâniens légers a permis d'identifier clairement les perturbations à des tests précoces, présentés par les patients à risque de séquelles. Actuellement, l'IRME organise dans différents centres une étude sur l'efficacité de la prise en charge précoce en rééducation.

Enfin les études de l'IRME, en partenariat avec l'AFM et le Téléthon, sur les nouvelles techniques d'imagerie chez les traumatismes médullaires et autres pathologies de la moelle épinière ont permis de calculer un gradient de sévérité de l'atteinte. Nous souhaitons tester maintenant si ce gradient reflète le pronostic et l'effet des thérapeutiques.

Chers Amis, ces résultats ont été obtenus grâce à votre générosité et à votre fidélité. Je vous adresse tous mes vœux pour 2012 et je souhaite que les études citées aboutissent au cours de cette nouvelle année ainsi que celles retenues à la suite de l'appel d'offres.

Marc Tadié



IRME

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

25, rue Duranton - 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

→ **PORTRAIT 2**
Interview de François Clarac

→ **ZOOM 5**
Laboratoire Cazalets/Cabelguen

→ **RECHERCHE 8**
Les traumatismes crâniencéphaliques légers

→ **ACTUALITÉS 12**

→ **ZOOM 13**
Laboratoire d'Afsaneh Gaillard

→ **RECHERCHE 15**
Face à face avec un expert

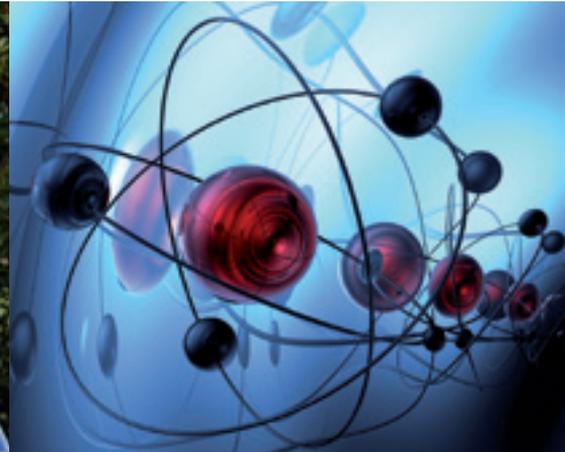
→ **AGO 14**
Procès verbal des délibérations de l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011

CONGRÈS DE L'IRME

→ « Les traumatismes crâniens et médullaires : nouvelles approches thérapeutiques. »

Pour des raisons de lancement de bilans de fin d'études cliniques et de lancement de nouvelles études, le congrès prévu en février 2012 est reporté. Nous vous tiendrons informés rapidement de la date de ces journées scientifiques.

Interview de François CLARAC



BIBLIOGRAPHIE

Clarac F. (2008). *Some historical reflections on the neural control of locomotion*. *Brain Res Rev.*; 57(1):13-21.

Clarac F., Massion J., Stuart D. G. (2009). *Reflections on Jacques Paillard (1920-2006) - a pioneer in the field of motor cognition*. *Brain Res Rev.* 2009 Oct; 61(2):256-80.

Clarac F., Massion J., Smith A.-M. (2009). *Duchenne, Charcot and Babinski, three neurologists of La Salpêtrière Hospital, and their contribution to concepts of the central organization of motor synergy*. *J Physiol Paris.* 103(6):361-76.

Clarac F. (2009). *Albert Gombault (1844-1904)*. *J Neurol.* 2010 Feb; 257(2):307-8.

Clarac F. (2010). *Once upon a time... the early concepts of breathing, walking and chewing*. *Prog Brain Res.* 2010; 187:1-15. Review.

Clarac F., Boller F., (2010). *Chapter 40: History of neurology in France*. *Handb Clin Neurol.* 2010; 95:629-56.

Clarac F., Barbara, J.G., (2011). *The emergence of the "motoneuron concept" from the early 19th to the beginning of the 20th*. *Brain Res.* 1409:23-41

François CLARAC a mené avant tout une carrière de chercheur fondamental. Très attaché à l'IRME, depuis près de 15 ans, il considère l'association comme le « pionnier dans la connaissance des traumatismes ». Également auteur d'ouvrages scientifiques, il retrace ici sa carrière...

→ Quels ont été les débuts de votre vie professionnelle ?

J'ai commencé ma carrière en 1961 comme professeur de sciences naturelles dans le secondaire. Après l'agrégation, j'ai demandé la plus petite ville de France où je pouvais enseigner, j'ai obtenu le lycée Dominique Villars de Gap, un botaniste du 18^e siècle des Hautes Alpes. Si j'ai beaucoup apprécié la région — j'étais écologiste avant l'heure — j'ai par ailleurs admiré certains de mes élèves qui, enfants issus de milieux ruraux, étaient si brillants qu'ils ont réussi à entrer quelques années, plus tard à l'École normale ou à Polytechnique. Je me suis vite lassé de décrire des os de mammifères ou des roches granitiques... J'avais une autre idée de la biologie : formé par Jean Rostand, je souhaitais passer à mes élèves le goût de l'observation et l'émerveillement de la nature. Le mode d'enseignement de l'époque ne m'a pas permis d'y arriver.

→ Vous n'avez pas enseigné très longtemps ; quand avez-vous commencé à vous intéresser à la recherche ?

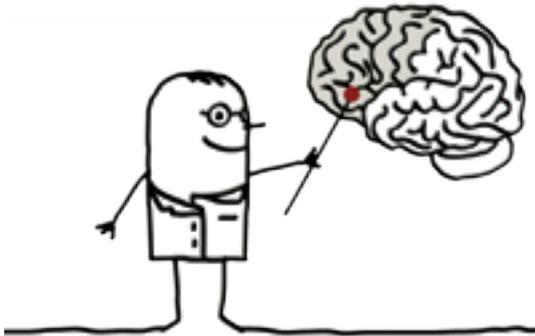
Je suis entré au CNRS en 1967 et y suis resté jusqu'à ma retraite en 2004. 37 ans au CNRS « c'est un bail » ! J'y ai gravi tous les échelons et j'ai pu faire des travaux de recherche qui m'ont vraiment passionné. Je voudrais, à ce propos, remercier cette institution qui, comme l'INSERM, assure et fait vivre en France un noyau de chercheurs tout

à fait performants que le monde nous envie. Les critiques faites contre cet organisme me paraissent inutiles et déplacées.

Le professeur Jacques Paillard, mon maître, était spécialiste des mouvements chez l'homme, de leur organisation et de leurs réalisations. Dès mes débuts en tant que chercheur, il m'a demandé d'analyser les mécanismes locomoteurs. Il m'avait poussé à utiliser l'un des animaux dont le fonctionnement était le plus simple possible et chez qui le système nerveux étant élémentaire, on pourrait espérer mieux comprendre son fonctionnement. Ainsi, habitant Marseille, j'ai analysé la marche chez un curieux crustacé, le crabe, que l'on appelait localement « la favouille » et dont je faisais provision en allant les acheter à nos chères poissonnières Marseillaises ! Je plongeais mon bras dans le bac où ils étaient accumulés. « Eh bé, il a pas peur le monsieur ! toute la main peuchère, y vont vous mordre !!! ». J'extrayais de la boîte grillagée un magnifique crabe vert et rouge que je tenais par derrière pour éviter les pinces ! Cela me procurait un succès certain...

Pourtant, c'est avec ces animaux qui marchent de travers que j'ai montré l'organisation dans le ganglion central de cette activité rythmique avec un contrôle par des récepteurs musculaires et articulaires. Ces propriétés se retrouvent non seulement chez tous les invertébrés mais aussi chez les vertébrés. Ce sont de telles possibilités qui m'ont toujours fait m'intéresser à la physiologie comparée. J'ai, par la suite, travaillé sur l'observation de la moelle épinière isolée du raton et j'ai pu vérifier que





j'obtenais des résultats pas si éloignés de ceux observés sur le crabe. Je suis foncièrement convaincu qu'un résultat obtenu chez un animal a beaucoup de chances de se retrouver chez un autre. Les données du rat ou de la souris nous apportent beaucoup d'enseignements pour l'homme même si naturellement il existe de sérieuses différences.

→ Et vos débuts avec l'IRME ?

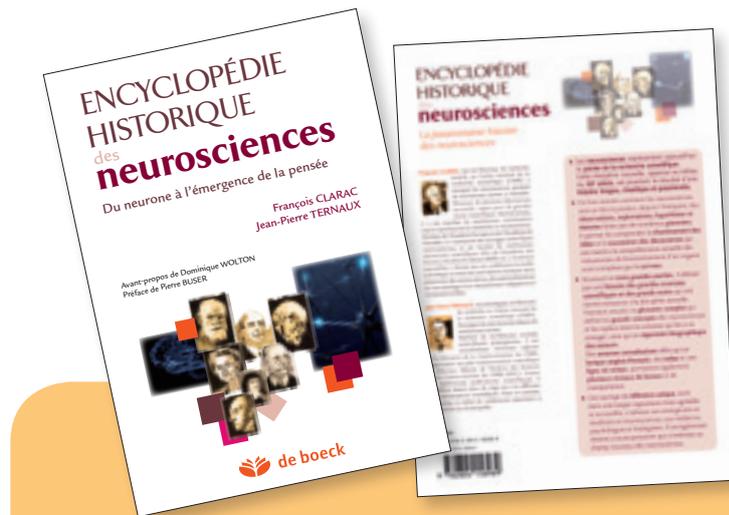
J'ai d'abord connu l'IRME par certains de ses membres les plus actifs. Mes relations avec Alain Privat sont anciennes ; j'ai toujours apprécié chez lui son inventivité et son enthousiasme pour la recherche ; je connaissais depuis longtemps les groupes marseillais ou parisiens. J'ai même obtenu de l'IRME un financement pour lancer mes travaux sur les réseaux locomoteurs spinaux du rat. Par la suite étant membre puis président du Conseil scientifique j'ai compris toute la richesse et le sérieux de notre association.

→ Comment avez-vous abordé la direction du Conseil scientifique ?

Le travail de ce conseil est extrêmement important ; il permet de juger en toute impartialité les dossiers qui nous sont proposés. La direction de l'IRME, en suivant toujours les choix du conseil scientifique, lui a donné une responsabilité évidente qui renforce sa fonction. Madame Geneviève Rougon qui le dirige aujourd'hui remplit parfaitement sa tâche en ayant conscience du rôle essentiel du Conseil dans ses choix.

→ Et votre fonction à la direction scientifique de l'IRME ?

J'ai été très honoré d'être nommé directeur scientifique de l'IRME. Mon rôle est passionnant ; il me permet de suivre le travail de chacune des équipes subventionnées et d'analyser la progression de



ENCYCLOPÉDIE HISTORIQUE DES NEUROSCIENCES DU NEURONE À L'ÉMERGENCE DE LA PENSÉE

Les neurosciences représentent aujourd'hui la pointe de la recherche scientifique. Cette discipline nouvelle, apparue au milieu du xx^e siècle, est pourtant le résultat d'une histoire longue, chaotique et passionnée. Ce livre montre comment les neurosciences sont en fait le produit, depuis l'Antiquité, des observations, explorations, hypothèses et théories faites par de nombreux pionniers. Il permet de comprendre le cheminement des idées et la succession des découvertes qui ont mené à la compréhension actuelle des mécanismes de fonctionnement d'un organe aussi complexe que le cerveau. Structuré en trois grandes parties, il débute par une histoire des grandes avancées scientifiques et des grands noms qui ont donné naissance à la discipline actuelle. Viennent ensuite un glossaire complet qui définit les grands concepts des neurosciences et les replace dans le contexte qui les a vu émerger, ainsi qu'un répertoire biographique des auteurs. Des annexes consultatives telles qu'un lexique anglais-français, des index et une ligne du temps, permettent également plusieurs niveaux de lecture et de manipulation. Cet ouvrage de référence unique, écrit dans une langue rigoureuse mais agréable et accessible, s'adresse aux enseignants et étudiants en neurosciences, aux médecins, psychologues et biologistes. Il est également destiné à toute personne qui s'intéresse au champ nouveau des neurosciences.

leurs projets... Je me rends compte tous les jours que la recherche n'est pas une chose facile, on croit avancer rapidement mais une nouvelle expérience ne confirme pas les hypothèses avancées... il faut alors en proposer une autre... essayer de la confirmer... ce travail doit sans cesse recommencer... Les résultats obtenus par l'IRME depuis plus de vingt ans ont été très importants et ont permis des avancées tout à fait significatives sur le fonctionnement du système moteur.

→ Vos fonctions à l'IRME vous ont-elles été utiles personnellement ?

Depuis que je suis à l'IRME j'ai pris conscience du « handicap » et de toutes les difficultés posées aussi bien aux malades eux-mêmes qu'à leurs familles. Il y a une différence tragique entre les paraplégiques qui voudraient qu'on les soigne le plus

Photos (de gauche à droite)

- 1 - François Clarac (© François Clarac)
- 2 - Molécule (© Dmitry Sunagatov - Fotolia.com)
- 3 - Crabe (© Eric Isselee - Fotolia.com)
- 4 - Dessin (© NLshop - Fotolia.com)

Photos de couverture (de gauche à droite)

- 1 - Médicaments (© Andrey Kiselev - Fotolia.com)
- 2 - Maux de tête (© Andy Dean - Fotolia.com)
- 3 - Éprouvettes (© Olivier - Fotolia.com)

Photo page 20

Équipe médicale (© Sean Prior - Fotolia.com)

vite possible et la recherche qui n'avance qu'à son rythme, si lentement... Combien de fois avec l'arrivée d'un résultat nouveau et prometteur j'ai senti une ouverture possible pour soigner telle ou telle pathologie. Combien de fois malheureusement un espoir fondé a été déçu et nous a tous rendu pessimistes ; une thérapeutique qui paraissait possible devant être abandonnée. L'espoir cependant se cultive sur le long terme ; ma passion pour l'histoire des sciences, m'a fait regarder l'ensemble des travaux sur le handicap de façon historique. Revenons trente ans en arrière... il n'y avait rien ! Quand Monsieur Delourme a lancé l'IRME, imaginer de soigner les handicapés et le handicap en général paraissait à l'époque une pure utopie...aujourd'hui, de nombreuses pistes sont envisageables même si aucune ne paraît définitive...

Je reconnais que cette prise de conscience sur le handicap, je l'ai acquise grâce à notre président Marc Tadié qui, par son expérience de médecin et de neurochirurgien, par sa réflexion scientifique a su me guider dans la connaissance des lésions et des moyens de les soigner.

→ Vous écrivez des livres scientifiques, est-ce un besoin chez vous ?

Lorsque j'étais enfant je me passionnais pour les sciences naturelles et l'histoire. J'ai choisi une discipline scientifique car, pour réussir en histoire à ce moment là, j'aurais dû faire une propédeutique où les langues anciennes étaient obligatoires... n'étant doué ni en latin ni en grec, je suis devenu biologiste, et dès que j'ai abordé le système nerveux je me suis passionné pour les neurosciences. À ma retraite, j'ai été très frappé par le contenu vétuste et aujourd'hui décalé de mes cours de licence à la Sorbonne qui n'avaient rien à voir avec les cours proposés aujourd'hui, au même niveau. Tout en

neurosciences est récent mais il me semble qu'en montrant comment sont apparues les données nouvelles tout en suivant leur ordre chronologique, on a beaucoup plus de facilités à retenir les faits. De plus, en expliquant cette évolution on fait plus facilement partager sa passion aux plus jeunes et on peut essayer de susciter des vocations. Mon goût pour l'histoire a ressurgi et m'a fait prendre conscience de l'évolution des connaissances et de la façon lente et laborieuse qui nous a permis de découvrir et comprendre les mécanismes du cerveau.

Avec un de mes amis Jean-Pierre Ternaux, lui aussi du CNRS, nous avons écrit une histoire des neurosciences publiée en 2008 chez De Boeck Université où nous avons montré l'évolution du savoir neurobiologique depuis l'antiquité. Nous pensons qu'en suivant l'évolution historique il est plus aisé de comprendre l'apparition des hypothèses, leurs confirmations, etc. et l'évidence de la construction scientifique se fait jour naturellement. Nous avons aussi deux livres en cours, l'un sur l'apport des modèles animaux en neurosciences, l'autre sur « le cerveau-machine », c'est à dire sur la façon dont l'homme a construit ses propres machines et a comparé sa structure la plus noble aux machines qu'il inventait... sans doute avez-vous raison, c'est un besoin d'écrire pour faire partager nos découvertes, nos émotions, notre connaissance et nos pensées...

→ Et votre conclusion ?

L'IRME joue un rôle pionnier dans la connaissance des traumatismes... il faut poursuivre ce travail car nous arrivons à une période où ce qui n'était qu'un espoir va devenir peu à peu une réalité... les soins devraient enfin devenir efficaces... il faut y croire! ■

LEXIQUE (couverture)

Anastomose : abouchement, chirurgical ou spontané, de deux vaisseaux sanguins, de deux viscères creux ou de deux filets nerveux.

LEXIQUE

*** Les neurosciences** : regroupent toutes les sciences nécessaires à l'étude de l'anatomie et du fonctionnement du système nerveux. Le système nerveux regroupe différents organes dont le cerveau, la moelle épinière, les nerfs, les organes des sens et le système nerveux autonome qui contrôle l'homéostasie.

Homéostasie : Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales.

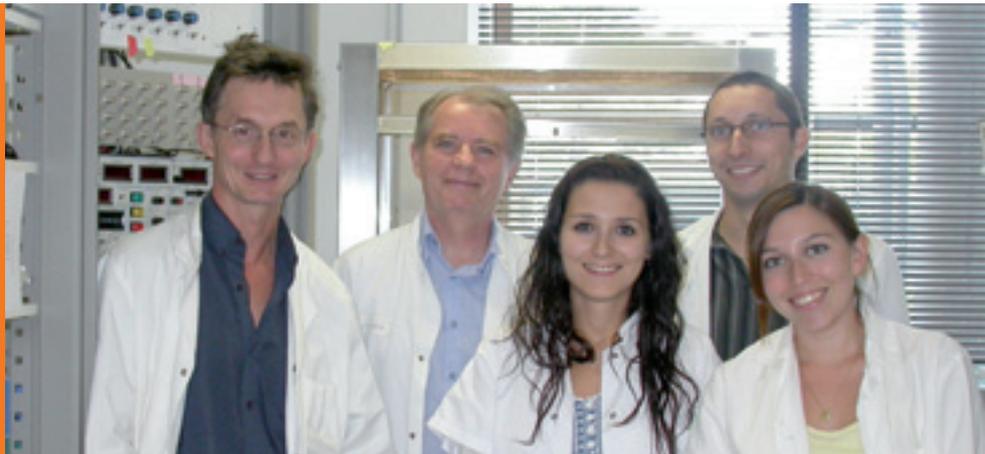
L'Institut de Neurosciences cognitives

→ AXES DE RECHERCHE

- Motricité normale et pathologique

→ PROJETS DE RECHERCHE

- Contrôle des réseaux sensorimoteurs
- Étude des mécanismes générateurs de la locomotion
- Ontogénèse des systèmes moteurs



et intégratives d'Aquitaine (Université Victor Segalen de Bordeaux)

Entretien avec Jean-René Cazalets

Le site bordelais offre aujourd'hui un environnement scientifique exceptionnel qui en fait l'un des plus attractifs au niveau international. Avec près de 500 chercheurs, ingénieurs et techniciens, le pôle Neurosciences s'est forgé une reconnaissance de niveau mondial et conduit une recherche multidisciplinaire et intégrative pour relever le défi des maladies neurologiques. La création récente de l'Institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine (INICIA) a dynamisé la recherche en neurosciences dans cette région. L'objectif premier de cet institut est de centraliser et fédérer les équipes de recherche sur ce vaste sujet. Il est dirigé par le Professeur Jean-René CAZALETS.

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

Ce projet de recherche vise à déterminer les règles qui gouvernent le fonctionnement du système axial chez l'Homme. Les déplacements en position érigée sont une caractéristique de l'espèce humaine, mais cette particularité, qui du point de vue évolutif a conféré à notre espèce un avantage décisif dans l'exploration de l'environnement, a entraîné des contraintes très importantes en terme d'équilibre dynamique lors de la réalisation des mouvements. Comment la musculature du tronc est-elle commandée par les réseaux de neurones qui l'innervent ? Quelles sont les interactions entre un système articulé très complexe comme le tronc et la commande neuronale, et quelles sont les conséquences de perturbations externes sur le fonctionnement de ce système ? Enfin, comment d'une part rendre au tronc sa mobilité et son rôle dans la stabilité posturale lors de la marche chez les personnes souffrant de pathologies spécifiques du tronc (camptocormie¹, ou cyphose² lombaire progressive, scoliose³, etc.) jusqu'à ceux atteints d'hémiplégie ou d'autres paralysies suite à un accident (lésion de la moelle épinière, acci-

dent vasculaire cérébral, etc.). Telles sont quelques unes des questions que nous nous posons avec, à terme, un objectif ambitieux : rendre au tronc sa mobilité et son rôle dans la stabilité posturale lors de la marche chez les personnes invalides, grâce à une orthèse⁴ robotisée « intelligente ».

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

En tant que chercheur CNRS, mon implication dans la recherche translationnelle se situe à plusieurs niveaux. Parallèlement aux travaux entrepris sur des modèles animaux, j'ai utilisé des approches comportementales d'analyse de la motricité chez l'homme afin de comprendre comment le système nerveux organise et planifie le mouvement.

Mes travaux de recherche sont axés sur le décryptage des mécanismes neuronaux qui sous-tendent la locomotion chez les mammifères. Une analyse verticale est réalisée allant de l'étude du comportement locomoteur chez l'homme jusqu'à l'organisation cellulaire des réseaux moteurs spinaux grâce à l'utilisation de préparations « réduites » *in vitro*. Au-delà des travaux de recherche que nous menons chez l'animal avec en perspective les mécanismes de restauration fonctionnelle suite à des lésions médullaires nous avons développé une ac-

LEXIQUE

¹ **Camptocormie** : cyphose touchant le rachis dorsal dans sa partie moyenne. Elle relève de plusieurs facteurs : tassements vertébraux ostéoporotiques plus ou moins accentués, discopathies, altérations musculaires avec atrophie et infiltration graisseuse.

² **Cyphose** : déformation de la colonne vertébrale, anormalement convexe en arrière.

³ **Scoliose** : incurvation latérale pathologique de la colonne vertébrale (rachis).

⁴ **Orthèse** : appareillage orthopédique rigide destiné à protéger, à immobiliser ou à soutenir un membre ou une autre partie du corps.

Photo (de gauche à droite)
1 - Jean-René Cazalets, Jean-Marie Cabelguen et leur équipe (© Université Bordeaux Ségalen)

Publications les plus significatives et les plus récentes

- Harischandra N., Cabelguen J.-M., Ekeberg O. (2010). *A 3D Musculo-Mechanical Model of the Salamander for the Study of Different Gaits and Modes of Locomotion*. *Front Neurobot.* 16, 4, 112.
- Ryczko D., Dubuc R., Cabelguen J.-M. (2010). *Rhythmogenesis in axial locomotor networks: an interspecies comparison*. *Prog Brain Res.* 187, 189-211.
- Cabelguen J.-M., Ijspeert A., Lamarque S., Ryczko D. (2010). *Axial dynamics during locomotion in vertebrates: lesson from the salamander*. *Prog Brain Res.* 187, 149-62.
- Ryczko D., Charrier V., Ijspeert A., Cabelguen J.-M. (2010). *Segmental oscillators in axial motor circuits of the salamander: distribution and bursting mechanisms*. *J Neurophysiol.* 104, 2677-92.
- Chevallier S., Jan Ijspeert A., Ryczko D., Nagy F. & Cabelguen J.-M. (2008). *Organisation of the spinal central pattern generators for locomotion in the salamander: biology and modelling*. *Brain Res Rev.* 57, 147-61.
- Chevallier S., Nagy F. & Cabelguen J.-M. (2008). *Muscarinic control of the excitability of hindlimb motoneurons in chronic spinal-transected salamanders*. *Eur J Neurosci.* 28, 2243-53
- Ijspeert A.-J., Crespi A., Ryczko D. & Cabelguen J.-M. (2007). *From swimming to walking with a salamander robot driven by a spinal cord model*. *Science.* 315, 1416-20.

Jean-Marie Cabelguen

Après une formation de Physicien à l'Université Pierre et Marie Curie, j'ai intégré le Laboratoire de neurophysiologie comparée dirigé par le Prof. P. Buser et situé dans cette même université afin d'y effectuer mes travaux doctoraux. Ces travaux portaient sur l'organisation des réseaux médullaires générateurs de la locomotion, avec comme modèle expérimental, le chat.

Après la soutenance de ma thèse d'état en 1983, j'ai effectué un séjour post-doctoral au sein du laboratoire dirigé par le Pr. S. Rossignol à l'Université de Montréal (Québec, Canada). Au cours de ce séjour je me suis intéressé aux interactions entre la commande locomotrice et les informations sensorielles.

Puis, à mon retour en France, et suite à ma nomination comme Professeur à l'Université Bordeaux I en 1993, j'ai orienté mes recherches vers les mécanismes nerveux de reconfiguration dynamique des réseaux locomoteurs de vertébrés lors de modifications de l'environnement, d'un changement comportemental, ou en réponse à un traumatisme médullaire. Les techniques employées combinent celles de la neurobiologie, des neurosciences computationnelles, de l'automatique et de la robotique. Le modèle expérimental choisi est un amphibien, l'urodèle, qui a la particularité de pouvoir exprimer à la fois une grande diversité de modes locomoteurs et une forte capacité de régénération post lésionnelle de son système nerveux. L'étude de ce modèle expérimental devrait permettre d'identifier les mécanismes inducteurs et permissifs de la restauration locomotrice post-lésionnelle chez cet animal, et fournir ainsi des pistes à explorer chez les mammifères, y compris l'homme.



Photos (de gauche à droite)

1 - Salamandre

(© Ionescu Bogdan - Fotolia.com)

2 - Jean-René Cazalets et Jean-Marie

Cabelguen (© Université Bordeaux Ségalen)

3 - Laboratoire

(© Kay Ransom - Fotolia.com)

4 - Rat

(© Vitaliy Pakhnyushchyy - Fotolia.com)

LEXIQUE

1 Cinématique : partie de la mécanique qui étudie les mouvements en fonction du temps, sans se préoccuper de leurs causes.

tivité de recherche chez l'homme en relation avec le service de Médecine physique et de réadaptation du CHU de Bordeaux. Cet axe de recherche vise à appréhender la motricité du déplacement dans sa globalité, considérant la commande motrice de l'ensemble des membres et du tronc ainsi que les interactions entre ces différents niveaux. Cette réflexion a été menée simultanément sur les deux modèles, animal et humain, et a, par le va-et-vient entre ces deux approches, contribué à leur enrichissement. Cette thématique a par ailleurs enrichi en développant une approche pluridisciplinaire de modélisation allée à une approche en robotique avec le groupe dirigé par Jean-Marie Cabelguen et celui d'Auke Ijspeert.

Mon intérêt pour l'expérimentation chez l'homme m'a conduit à développer un plateau technique d'analyse de la motricité qui est devenu un outil mis à disposition des différents services hospitaliers (psychiatrie, neurologie, orthopédie, médecine physique) tant pour l'investigation clinique que pour des programmes de recherche (<http://www.pam.incia.u-bordeaux1.fr/>). À cet effet, et ceci a consisté en un effort extrêmement important au cours des quatre dernières années pour récolter des crédits, accéder à des locaux (Université Bordeaux 2, 125 m²) et les rénover, j'ai créé une plateforme d'analyse du mouvement à Bordeaux. Ce programme d'un montant de 800 K€ a impliqué de nombreux acteurs (DGA, ACI Neurosciences intégratives et computationnelles, ACI plateforme d'explorations fonctionnelles, FEDER, Région Aquitaine) et a permis de développer une plateforme d'analyse globale de la motricité, équipement qui actuellement n'existe pas sur la région Aquitaine. Le système est appliqué aux études chez l'homme tant dans le cadre de la clinique que de la recherche fondamentale, mais aussi chez l'animal. Il ne se limite pas à la simple mise en œuvre de techniques d'analyse cinématiques¹ mais apporte au chercheur en neurosciences, psychophysique, sciences du sport, biomécanique ou ergonomie ou au clinicien, qu'il soit rééducateur fonctionnel, neurologue ou orthopédiste, un ensemble intégré d'outils complexes. Le but *in fine*, est d'offrir à ces différents intervenants toute latitude dans le choix et la réalisation de protocoles expérimentaux.

Le projet que je veux développer au cours des prochaines années s'inscrit dans une dynamique scientifique, industrielle et médicale. Il s'agira de développer des orthèses articulées ou souples du tronc s'adaptant aux contraintes du sujet lors de la locomotion après avoir réalisé une analyse dynamique et tridimensionnelle du comportement rachidien.



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

Amplifier les approches interdisciplinaires pour pouvoir apporter des réponses tant aux questions de recherche fondamentale que cliniques que nous nous posons, est un objectif majeur pour les prochaines années. Le soutien de l'IRME et de de la FRM dans le cadre de ce programme Interface cerveau machine permet la réalisation du programme de recherche, notamment au travers du salaire de deux personnes sur deux ans. Ce

qui, sur la dizaine de collaborateurs (soit environ cinq équivalents temps-plein) impliqués dans ce projet pluridisciplinaire, est déterminant. De plus, nous allons engager de nouvelles collaborations, entre les groupes « homme » et « robotique » afin d'améliorer la conception des robots humanoïdes. Le challenge est de mettre au point des systèmes de commande inspirés de la physiologie pour en faire des robots « agiles », correctement articulés au niveau du tronc, donc plus stables et capables de répondre de manière adéquate aux modifications de l'environnement. ■

Publications les plus significatives et les plus récentes

- Cazalets J.-R. (2005). *Metachronal propagation of motoneuron burst activation in isolated spinal cord of newborn rat*. *J Physiol* 568, 583-97.
- Falgairolle M., de Seze M., Juvin L., Morin D. & Cazalets J.-R. (2006). *Coordinated network functioning in the spinal cord: an evolutionary perspective*. *J Physiol Paris* 100, 304-16.
- Falgairolle M. & Cazalets J.-R. (2007). *Metachronal coupling between spinal neuronal networks during locomotor activity in newborn rat*. *J Physiol* 580, 87-102.
- de Seze M., Falgairolle M., Viel S., Assaiante C. & Cazalets J.-R. (2008). *Sequential activation of axial muscles during different forms of rhythmic behavior in man*. *Exp Brain Res* 185, 237-47.
- Ceccato J.-C., de Seze M., Azevedo C. & Cazalets J.-R. (2009). *Comparison of trunk activity during gait initiation and walking in humans*. *PLoS One* 4, e8193.



Jean-René Cazalets

Ma formation initiale a été réalisée dans le laboratoire de neurobiologie comparée d'Arcachon dirigé par M. Moulins. Durant ma thèse, soutenue en 1987, puis un séjour postdoctoral d'un an à l'Université Cornell, j'ai étudié les mécanismes de neuromodulation de l'activité d'un réseau moteur qui contrôle les mouvements rythmiques de l'estomac des crustacés (réseau pylorique du système stomatogastrique).

En 1989, j'ai rejoint le laboratoire de F. Clarac à Marseille qui désirait développer une préparation de moelle épinière isolée de rat nouveau-né pour étudier les bases neuronales de la locomotion. C'est sur ce projet que s'est effectuée mon intégration au CNRS en 1990. Après une phase de mise au point, j'ai trouvé comment obtenir de manière très reproductible des séquences d'activité locomotrice, ce qui a ainsi permis des avancées rapides et de « lancer » réellement cette préparation.

Au cours de l'année 2000, j'ai opéré une mutation sur Bordeaux où j'ai bien entendu continué de développer mon thème de recherche sur les bases cellulaires de la locomotion chez le rat nouveau-né, mais j'ai parallèlement entrepris une ouverture thématique qui m'a permis d'élargir mes recherches vers des aspects beaucoup plus intégratifs chez l'homme.

Après une phase de prospective de plusieurs années, j'ai finalisé la mise au point à Bordeaux d'une plateforme d'analyse de la motricité qui a permis l'orientation de mon activité de recherche vers l'humain à l'interface de la biologie, la recherche clinique, la robotique et la modélisation. Cette réorientation s'est également faite en privilégiant des aspects cliniques avec comme fil rouge une mise en avant des aspects moteurs.

Les Traumatismes Crâniens



BIBLIOGRAPHIE

1. Carroll L., Cassidy J., Peloso P., et al. *Prognosis for mild traumatic brain injury: result of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury.* *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2004, 43, p. 84-105.

2. Tiret L., Hausherr E., Thicoipe M., et al. *The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths.* *International Journal of Epidemiology*, 1990, 19, p. 133-140.

3. Holm L., Cassidy J.D., Carroll L.J. & Borg J. *Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury of the WHO Collaborating Centre ; Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury.* *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2005, 37, p. 137-141.

4. Chambers J., Cohen S.S., Hemminger L., et al. *Mild traumatic brain injuries in low-risk trauma patients.* *The Journal of Trauma*, 1996, 41, 6, p. 976-980.

5. Gennarelli T.A., Champion H.R., Copes W.S., et al. *Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 1147 patients with extracranial injuries.* *The Journal of Trauma*, 1994, 37,6, p. 962-8.

6. Paniak C., Phillips K., Toller Lobe G., et al. *Sensitivity of three recent questionnaires to mild traumatic brain injury-related effects.* *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 1999, 14, 3, p. 211-219.

Nous évoquons dans le numéro 35 de la *Lettre de l'IRME* le problème de santé publique que représente le traumatisme crânien modéré et léger.

Depuis 2007, l'IRME a mené trois études sur des patients ayant présenté un traumatisme crânien, avec des bilans réalisés à deux semaines de l'accident puis des bilans contrôlés à 6 mois de l'accident. La dernière étude qui a permis d'analyser les données de près d'une centaine de patients revus à 6 mois, va nous permettre d'élaborer un examen de référence, dont la passation est d'environ 20 minutes et dont l'objectif est de diagnostiquer précocement des patients qui pourraient être « à risque » de mauvaise évolution. Cet examen permettra de proposer une prise en charge adaptée et ainsi mieux diriger des patients dont le circuit n'est actuellement pas établi.

Le traumatisme crânien léger (TCL) est le traumatisme crânien dont le niveau de gravité est le moins important. Chaque année en France, environ 155 000 personnes sont admises aux urgences pour un traumatisme crânien dont 85 % sont des traumatisés crâniens légers [1, 2]. Le pronostic après un TCL est généralement bon et les lésions intracrâniennes sont rares [3]. Ainsi, peu de victimes sont hospitalisées et la plupart reprennent leur activité professionnelle dans les jours qui suivent le traumatisme. C'est pourquoi, en raison des atteintes qui font suite au traumatisme qui passent bien souvent inaperçues, le taux de TCL identifié dans les études épidémiologiques est souvent sous-estimé car cette forme légère du traumatisme crânien est bien souvent sous-diagnostiquée [4,5,6].

Un diagnostic difficile

Pourtant, il existe 15 à 25 % de personnes qui présentent tout un ensemble de symptômes persistants, appelés « syndrome post-traumatique » (SPT) [7, 8, 9, 10]. Déjà, Hippocrate, 400 ans avant J.C. disait : « Pas de traumatisme crânien assez sévère pour désespérer ni de traumatisme crânien assez léger pour le négliger ».

Ces séquelles du TCL atteignent directement le

fonctionnement quotidien des victimes dont les manifestations touchent la sphère personnelle, sociale et professionnelle [11, 12]. Binder et al., [13] relèvent, par exemple, une durée moyenne d'arrêt de travail de 3,5 semaines et 13,6 % des TCL en moyenne ne reprennent pas leur activité professionnelle antérieure au traumatisme.

Le syndrome post-traumatique, ou plus couramment appelé « syndrome post-commotionnel », est au cœur de la problématique du traumatisme crânien léger.

Il comprend tout un ensemble de symptômes qui apparaissent dès la phase aiguë du traumatisme. Il se manifeste principalement par des plaintes relativement stéréotypées, souvent nombreuses avec des degrés d'intensité variables d'une plainte à l'autre. Trois dimensions sont concernées : la dimension somatique (douleurs, fatigue, vertiges, troubles du sommeil, troubles de l'équilibre, intolérance au bruit), la dimension cognitive (capacités mnésiques, vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives et capacités attentionnelles), la dimension concernant l'humeur et le comportement (syndrome anxieux et dépressif, modification du caractère, irritabilité, apathie, désintérêt pour l'environnement) [7, 14, 15, 16, 17,18].

Cependant, ces plaintes coexistent rarement avec

Encéphaliques Légers

Chaque année en France,
environ 155 000 personnes sont admises
aux urgences pour un traumatisme
crânien dont

→ 85 %

sont des traumatisés crâniens légers.



des anomalies au scanner ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) standard. Le manque de connaissance sur l'origine de ce syndrome a longtemps conduit les professionnels de santé à regrouper ces plaintes sous le terme ambigu de « syndrome subjectif ». L'avènement de technologies plus précises en imagerie cérébrale telles que les techniques de tenseur de diffusion ont permis ces dernières années de mettre en évidence la présence d'anomalies cérébrales dues à des dommages axonaux diffus [19, 20, 21]. De telles observations permettent d'évoquer une participation organique aux troubles persistants après un traumatisme crânien léger. Pour autant, le rôle respectif des mécanismes organiques et psychologiques dans les difficultés de récupération après un traumatisme crânien léger reste encore difficile à cerner.

Le tableau clinique du syndrome post-traumatique est donc particulièrement complexe. Son origine, sa nature et son évolution ne constituent pas une entité homogène et linéaire.

Depuis deux décennies, les recommandations pour limiter les risques après un traumatisme crânien léger se sont développées, mais l'identification précoce d'un risque de persistance ou d'aggravation des séquelles reste difficile, limitant le développement de prises en charges adaptées et précoces. Ainsi, de nombreuses victimes d'un traumatisme crânien léger demeurent, aujourd'hui encore, avec un sentiment d'incompréhension et de solitude face à ce syndrome et vivent un véritable handicap invisible.

Une étude afin d'identifier la prise en charge à proposer

C'est pourquoi, afin de proposer de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques sur la problématique du syndrome post-traumatique

persistant des traumatisés crâniens légers, un travail de recherche a été entrepris par l'Institut de recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME). Il a été conçu et mis en place en 2006 par un comité de pilotage multidisciplinaire, regroupant des médecins urgentistes, neurologues, neurochirurgiens et neuroradiologues, ainsi que des psychologues neuropsychologues. Le projet a pu débuter dès janvier 2007. Il s'agit d'une recherche longitudinale, prospective et multicentrique composée de 4 sous-études dont 2 d'entre elles ont fait l'objet de plusieurs publications et communications [17, 21].

Nos objectifs étaient, d'une part, d'approfondir nos connaissances sur le syndrome post-traumatique persistant tant au cours des quelques semaines qui suivent le traumatisme qu'à la phase tardive (au-delà de 3 mois du traumatisme) et, d'autre part, de tenter de repérer, le plus tôt possible, les victimes de traumatisme crânien léger à risque d'évolution défavorable à partir de leurs plaintes et d'un bilan neuropsychologique, psychologique et anatomo-fonctionnel (examen en IRM). Les patients ont donc fait l'objet de 2 évaluations identiques : dans un premier temps nous avons recueilli des données cliniques à la phase précoce du traumatisme (entre 8 et 21 jours), puis à la phase tardive du traumatisme (au-delà de 3 mois) afin d'étudier l'évolution entre ces 2 phases. Deux sous-groupes de patients traumatisés crâniens légers ont ensuite été déterminés en fonction de leurs évolutions – un groupe d'évolution favorable et un groupe d'évolution défavorable –, à la phase tardive du traumatisme (au-delà de 3 mois), sur la base des critères du syndrome post-traumatique des classifications internationales de l'ICD-10 [22] (étude 1) et du DSM-IV [23] (études 2 et 3) dont le critère principal est la plainte des victimes.

7. Levin H.S., Mattis S., Ruff R.M., et al. *Neurobehavioral outcome following minor head injury: A three-center study.* *Journal of Neurosurgery*, 1987, 66, p. 234-243.

8. Dischinger P.C., Ryb G.E., Kufera J.A., et al. *Early predictors of postconcussive syndrome in a population of trauma patients with mild traumatic brain injury.* *Journal of Trauma*, 2009, 66, p. 289-296.

9. Wood R.L.I. *Understanding the 'miserable minority': A diathesis-stress paradigm for post-concussional syndrome.* *Brain Injury*, 2004, 18, p. 1135-1153.

10. Konrad C., Geburek A.J., Rist F., et al. *Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury.* *Psychological Medicine*, 2010, 22, p. 1-15.

11. McAllister T.W., Arciniegas D. *Evaluation and treatment of postconcussive symptoms.* *NeuroRehabilitation*, 2002, 17, 4, p. 265-283.

12. Ponsford J., Schönberger M. *Family functioning and emotional state two and five years after traumatic brain injury.* *Journal of the International Neuropsychology Society*, 2010, 16, 2, p. 306-317.

13. Binder L.M., Rohling M.L., Larrabee J. *A review of mild head trauma. Part. 1: Meta analytic review of neuropsychological studies.* *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 1997, 19, p. 421-431.

14. Chan J.H.M., Tsui E.Y.K., Peh W.C.G., et al. *Diffuse axonal injury: detection of changes in anisotropy of water diffusion by diffusion-weighted imaging.* *Neuroradiology*, 2003, 45, p. 34-38.

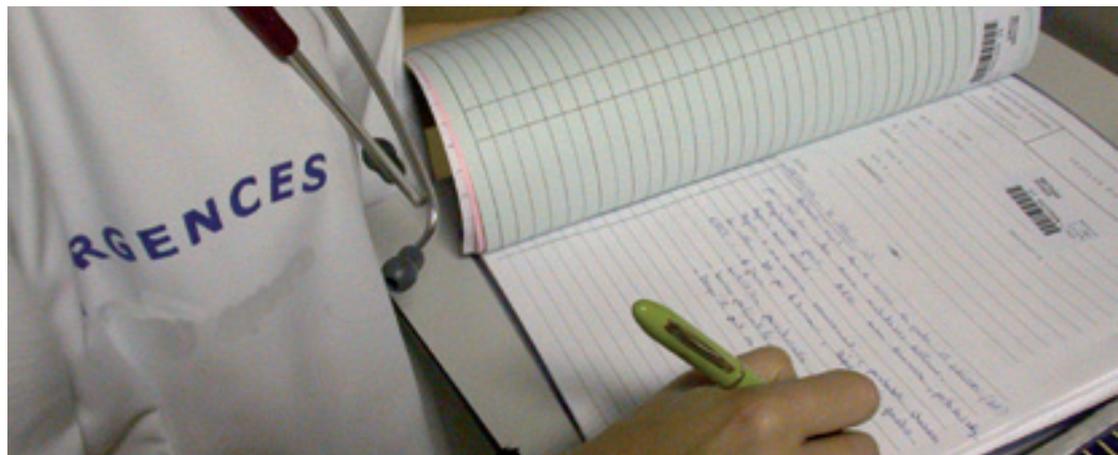
15. Belanger H.G., Vanderploeg R.D. *The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis.* *Journal of the International Neuropsychology Society*, 2005, 11, 4, p.345-357.

16. Vanderploeg H.G., Curtiss G., Belanger H.G. *Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury.* *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, 11, p. 228-236.

17. Caplain S., Truelle J.-L., Hinglais E. et al. *After a mild traumatic brain injury, can a persistent post-concussion syndrome be predicted? A prospective clinical study on 55 cases.* *Acta Neuropsychologica*, 2010, 8, 2, p. 123-141.

18. Hartikainen K.M., Waljas M., Isoviita T., et al. *Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction.* *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2010, 32, 7, p. 767-774.

19. Arfanakis K., Houghton V.M., Carew J.D., et al. *Diffusion Tensor MR Imaging in Diffuse Axonal Injury.* *American Journal of Neuroradiology*, 2002, 23, p. 794-802.



De plus, un groupe d'individus « témoins » n'ayant jamais eu de traumatisme crânien a été constitué, afin de réaliser des comparaisons entre les patients traumatisés crâniens légers avec un groupe sans traumatisme.

L'ensemble des données recueillies a fait l'objet de comparaisons entre la phase précoce et tardive pour chacun des sous-groupes et entre les deux sous-groupes de patients à chacune des phases, afin de rechercher s'il existait des différences entre ces deux sous-groupes, précocement et tardivement. Puis nous avons réalisé des analyses de corrélations entre les différents scores et les différentes dimensions explorées afin de repérer si des indices spécifiques précoces de pronostic d'un syndrome post-traumatique persistant pouvaient être identifiés.

Des résultats prometteurs

Nos résultats montrent deux profils différents entre les patients d'évolution favorable et défavorable, dès la phase précoce, sur le plan quantitatif et qualitatif. Les atteintes sont plus prononcées pour le groupe d'évolution défavorable et touchent l'ensemble des dimensions cognitives, somatiques et thymiques, ainsi que le niveau de satisfaction de la qualité de vie et le nombre de plaintes rapportées (63,63 % des patients du groupe d'évolution défavorable ont des scores pathologiques sur l'ensemble des dimensions contre 20,93 % pour le groupe d'évolution favorable).

Ces résultats tendent à signifier que l'état d'un certain nombre de victimes de traumatisés crâniens légers, dont la récupération sera plus difficile, est déjà altéré précocement.

Certains facteurs pré-traumatiques et post-traumatiques précoces favorisant un risque d'évolution défavorable ont été mis en évidence tels : qu'un niveau socio-éducatif inférieur au baccalauréat et un

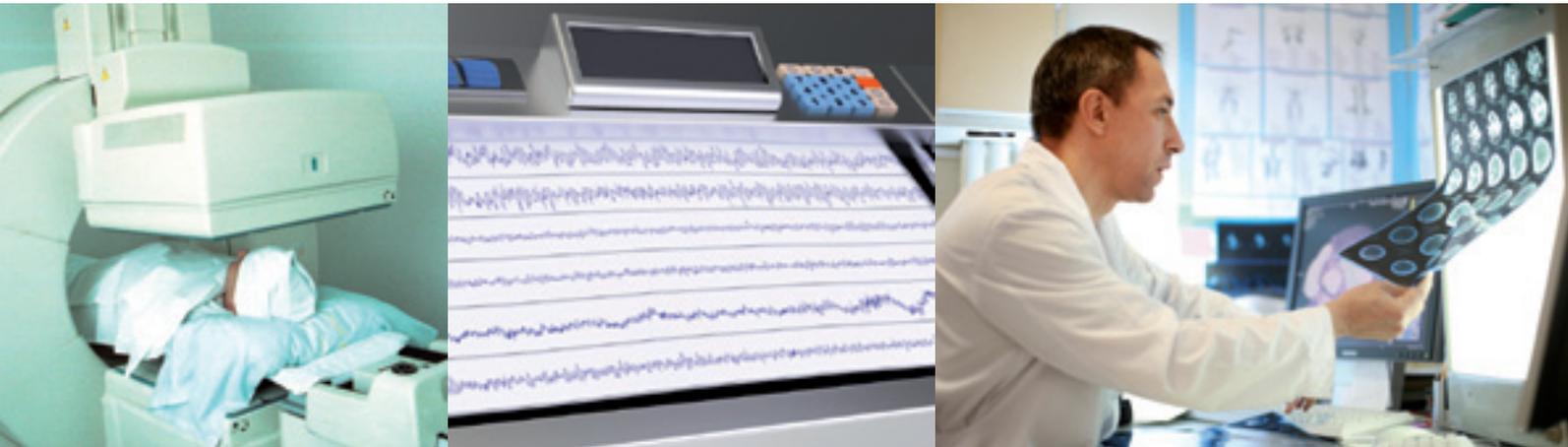
âge supérieur à 35 ans ; la présence de douleurs, de troubles du sommeil et une plus grande fatigabilité ; un niveau d'anxiété et de dépression élevé et une qualité de vie globale faible ; des atteintes cognitives précoces et nombreuses.

De façon plus précise, nous retrouvons sur le plan cognitif, des déficits attentionnels et un ralentissement du traitement de l'information au premier plan pour les patients ayant un syndrome post-traumatique (1,5 fois supérieur au groupe de patients d'évolution favorable). Le niveau de sévérité de l'anxiété et la dépression est supérieur pour le groupe de patients d'évolution défavorable (de 2 à 2,5 fois plus que le groupe de patients d'évolution favorable et le groupe d'individus témoins sans traumatisme).

Le degré d'intensité douloureuse est 2 à 2,5 fois supérieur au sein du groupe de patients d'évolution défavorable par rapport au groupe de patients d'évolution favorable.

Enfin, la manifestation de l'ensemble de ces troubles se caractérise par des plaintes plus nombreuses et un degré de gêne des symptômes qui est supérieur, ce qui vient renforcer d'autant plus la pertinence de l'indice « plaintes » et des indices de qualité de vie qui nous éclairent, dès la phase précoce, sur les multiples altérations des victimes d'un traumatisme crânien léger et sur l'expression de leurs souffrances.

Enfin, les résultats d'imagerie cérébrale indiquent une atteinte organique précoce probable, qui serait en lien avec l'état cognitif, somatique et thymique du groupe de patients d'évolution défavorable. Toutefois, ces résultats ne prouvent pas clairement que ces atteintes sont la cause du syndrome post-traumatique persistant, ce qui ne nous permet pas d'affirmer que cette méthode soit privilégiée pour identifier un risque de développer ce syndrome.



Définir la prise en charge de demain

À partir de nos résultats, des perspectives diagnostiques et thérapeutiques sont envisageables dès la phase précoce du traumatisme. Sur la base de ces indices spécifiques d'un risque d'évolution défavorable, une première étape vise à élaborer un instrument diagnostic permettant de quantifier le degré d'atteintes et le nombre d'atteintes sur les domaines cognitifs, thymiques, les douleurs, la perception de la qualité de vie et l'expression de la souffrance par les plaintes. Cet outil simple présenterait le double intérêt, d'une part, d'imposer une évaluation systématique des patients traumatisés crâniens légers et, d'autre part, de permettre une identification rapide, qualitative et quantitative des troubles acquis afin de proposer une prise en charge adaptée. Une seconde étape est de développer, d'une part, une approche psycho-éducative sur le traumatisme crânien léger et de ses séquelles possibles, que ce soit auprès du personnel médical qu'auprès des victimes. Et, d'autre part, de développer une approche thérapeutique multidimensionnelle à partir des indices précoces d'intérêts, extraits de notre recherche, tels que des atteintes multiples et plus sévères pour le groupe de patients à risque d'évolution défavorable, afin de limiter leur handicap en leur permettant de revenir rapidement à leur niveau de performances antérieur au traumatisme.

Cette prise en charge doit comprendre une analyse individuelle précise permettant d'entreprendre une psychothérapie brève, afin de travailler les pensées et comportements dysfonctionnels générateurs d'anxiété et/ou d'état dépressif, à laquelle doit s'ajouter, parallèlement, une prise en charge rapide des douleurs. Enfin, pour compléter cette prise en charge, un travail sur les difficultés de concentration et le

20. Rutgers D.R., Toulgoat F., Cazejust J., et al. *White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study*. *American Journal of Neuroradiology*, 2008, 29, p. 514-519.

21. Messé A., Caplain S., Paradot G., et al. *Diffusion tensor imaging and white matter lesions at the subacute stage in mild traumatic brain injury with persistent neurobehavioral impairment*. *Human Brain Mapping*, 2011, 32, 6, p. 999-1011.

22. ICD-10. *International Classification of Disease and Related Health Problems*, 10^e ed.

23. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4^e ed. Washington, DC: APA, 1994.

Photos (de gauche à droite)

- 1 - Médecin urgentiste
(© Laurent Saccomano - Fotolia.com)
- 2 - IRM (© Paco Ayala - Fotolia.com)
- 3 - Électro-encéphalogramme
(© NJ - Fotolia.com)
- 4 - Examen d'un scanner
(© Konstantin Sutyagin - Fotolia.com)

Double page précédente (8-9)

- 1 - Maux de tête
(© fred goldstein - Fotolia.com)
- 2 - IRM (© beerkoff - Fotolia.com)
- 3 - Avis d'arrêt de travail
(© herreneck - Fotolia.com)
- 4 - Médicaments
(© Maria Brzostowska - Fotolia.com)

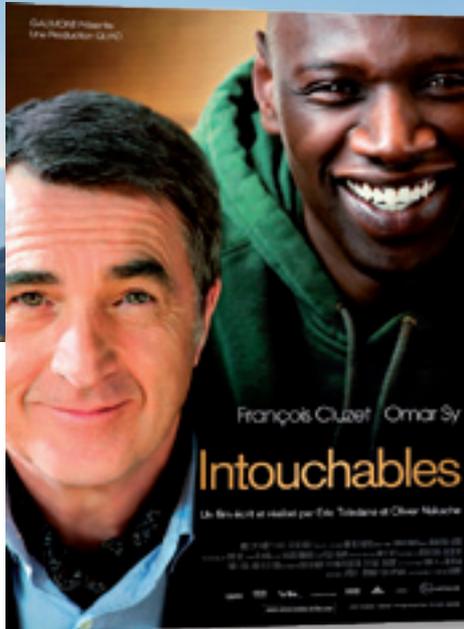
ralentissement de la pensée sera réalisé par une « rééducation cognitive » à un mois du traumatisme.

En conclusion, nous voyons que le traumatisme crânien léger, fait finalement partie des pathologies acquises extrêmement complexes. La physiologie composite du syndrome post-traumatique persistant qui s'ensuit doit être abordée par une approche multidimensionnelle, tout en considérant les facteurs de variabilités et de vulnérabilités individuelles qui ne peuvent être écartés dans l'appréhension du décours temporel des séquelles post-traumatiques.

Au regard de nos résultats il est indéniable que le syndrome post-traumatique persistant possède des marqueurs qui lui sont propres, présents et identifiables précocement, d'où la nécessité d'intégrer, dès les urgences, la recherche d'un risque de développer un syndrome post-traumatique persistant après un traumatisme crânien léger, afin d'orienter rapidement les victimes vers un suivi complémentaire.

Il paraît nécessaire aujourd'hui d'étendre encore davantage les recherches sur l'efficacité des prises en charge des victimes de traumatismes crâniens légers. Un travail considérable reste à faire dans ce domaine pour valider, d'une part, la pertinence d'une approche multi-dimensionnelle et, d'autre part, pour continuer d'avancer dans la connaissance du traumatisme crânien léger et plus précisément du syndrome post-traumatique persistant. ■

→ Ces études innovantes et complexes dans les traumatismes crânio-encéphaliques légers ont été menées par l'IRME avec le soutien de la GMF et de la FFSA.



12

↑
La lettre de l'IRME

Les traumatismes rachidiens avec atteinte de la moelle épinière sont fréquents (1200 nouveaux cas chaque année) et laissent le plus souvent des séquelles irréversibles très importantes, entraînant pour les patients des handicaps définitifs très lourds.

Les fractures et instabilité du rachis cervical supérieur sont un peu différentes des fractures et luxations du rachis cervical de C3 à C7 : un tiers de toutes les lésions de la colonne cervicale sont en rapport avec un accident à véhicule motorisé, un tiers en rapport avec une chute d'un lieu plus ou moins élevé et le reste est le résultat d'accident de sport, de chute d'objets, écrasement ou de projectiles par arme à feu.

Selon une étude de l'IRME réalisée avec tous les centres de prise en charge en France, environ 11 % des traumatismes de la moelle épinière sont imputables à des accidents de sport, très majoritairement chez des sujets jeunes, entre 18 et 35 ans.

Les traumatismes du rachis cervical interviennent le plus fréquemment lors d'accident de plongeon (en eaux peu profondes ou dans des piscines vides), des accidents de motocross ou de VTT, d'équitation, de ski, de trampoline, de parapente ou parachute.

Le pourcentage de lésion cervicale complète (ASIA A) et incomplète (ASIA B) est à peu près identique.

Inspiré de faits réels : le film INTOUCHABLES

Intitulé « À la vie, à la mort », un documentaire de 2004 évoquait le cas d'un jeune de banlieue embauché pour s'occuper d'un homme tétraplégique, Philippe Pozzo di Borgo.

C'est le visionnage d'un documentaire qui a donné aux deux réalisateurs Éric Toledano, Olivier Nakache, l'envie d'en faire un film.

À la suite d'un accident de parapente, Philippe Pozzo di Borgo, riche aristocrate, engage comme aide à domicile Driss, un jeune de banlieue tout juste sorti de prison. Ils vont apprendre ensemble à cohabiter. Ce film raconte l'histoire d'une amitié aussi forte qu'inattendue.

C'est en 1993, à 42 ans, que Philippe Pozzo di Borgo, ancien patron de Pommery, s'est écrasé en parapente. Il est victime d'une lésion de la moelle épinière, sectionnée très haut, entre les vertèbres C3 et C4.

→ Dans ce film est donc abordé le problème du handicap dû à un traumatisme, d'une manière originale et humoristique, ce qui n'enlève rien au drame de la situation et à toutes les difficultés rencontrées dans la vie quotidiennes des blessés et de leurs proches.

Déroulement de carrière de Afsaneh Gaillard

1989 : Diplôme d'études approfondies en neurosciences, Université de Poitiers.

1993 : Doctorat européen en neurosciences, Universités de Poitiers et Würzburg, Allemagne : transplantation de cortex embryonnaire dans le cortex de rat nouveau-né et adulte, étude anatomique et métabolique.

1994 : Stage de recherche postdoctoral, département d'anatomie et cytologie de la faculté de médecine de l'université d'Odense, Danemark : phénomènes de dégénérescence et régénérescence neuronales.

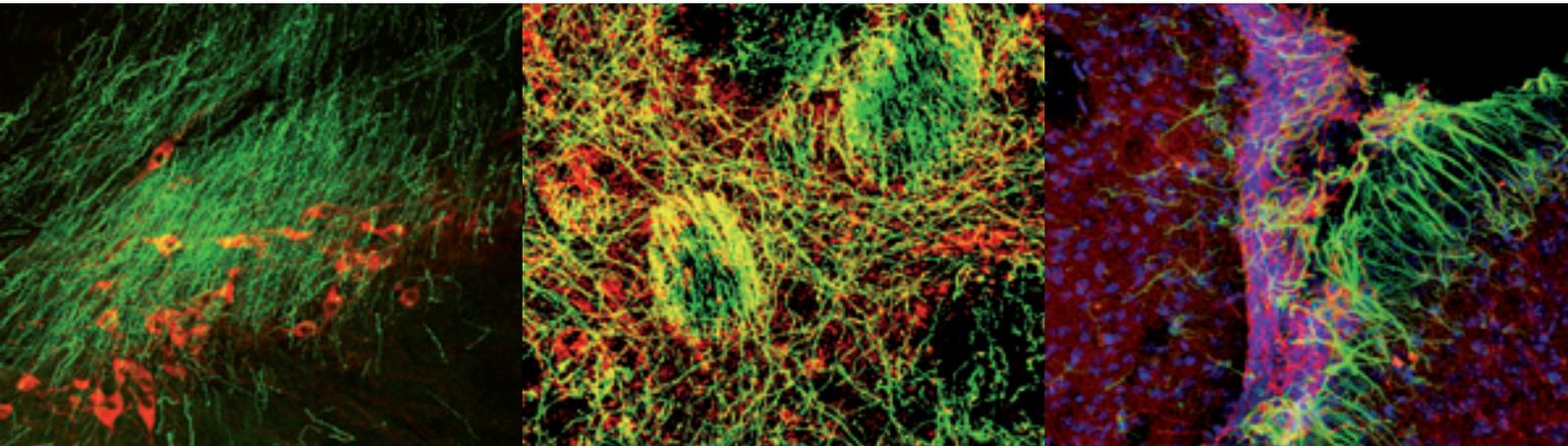
1996 : Maître de conférences en neurosciences, Université de Poitiers.

2003 : Habilitation à diriger les recherches en neurosciences, Université de Poitiers. Responsable de l'axe « Approches thérapeutiques de la maladie de Parkinson, équipe Physiologie des troubles neurodégénératifs et adaptatifs », Institut de physiologie et biologie cellulaire, CNRS UMR 6187.

2009 : Professeur des universités en neurosciences, Université de Poitiers.

2011 : Responsable d'équipe « Thérapies cellulaires dans les maladies du cerveau », Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques, INSERM, U1084.

Le laboratoire de Neurosciences



expérimentales et cliniques (Université de Poitiers)

→ Thérapies cellulaires dans les maladies du cerveau

Entretien avec Afsaneh Gaillard

Le laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques (LNEC) est un nouveau laboratoire de recherche en neurosciences, labellisé INSERM, localisé au sein de l'Université de Poitiers. Il est issu de la fusion de 3 équipes, une équipe CNRS, une équipe AVENIR-INSERM, ainsi qu'une équipe d'accueil. Les cliniciens participant au projet se trouvaient auparavant intégrés dans un CIC-INSERM. Cette fusion a permis le rassemblement de compétences complémentaires autour des axes de recherche qui sont orientés vers des pathologies neurologiques et psychiatriques comme la maladie de Parkinson¹, la maladie d'Alzheimer², la dépendance aux drogues et les comportements compulsifs. Les approches et modèles que nous utilisons sont ceux de la culture cellulaire et des modèles animaux aboutissant à la recherche clinique. Les méthodologies incluent la psychologie expérimentale, les analyses comportementales, la neuroanatomie fonctionnelle, la neurochimie, l'électrophysiologie, et la biologie cellulaire et moléculaire. Ceci nous permet d'aborder les questions scientifiques avec une approche verticale si besoin.

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

Depuis mon adolescence, je suis passionnée par la nature et la découverte du monde vivant ; la biologie ayant toujours été ma matière préférée à l'école. C'est donc tout naturellement que je me suis dirigée vers des études en biologie, et c'est à l'université que j'ai découvert, lors de mon cursus et de mes premiers cours de neurosciences, que le fonctionnement du cerveau me passionnait.

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

Notre recherche est axée sur le développement des thérapies permettant le remplacement et la réparation de tissus nerveux endommagés au niveau

du cerveau adulte, à l'aide de neurones fœtaux ou de neurones dérivés de cellules souches embryonnaires ou adultes.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à des lésions touchant le cortex moteur, suite à un traumatisme, par exemple, ou à des lésions observées dans le cerveau dans la maladie de Parkinson.

Nous avons montré qu'il est possible de réparer à l'aide de neurones fœtaux les circuits neuronaux endommagés dans des modèles animaux mimant ces pathologies, et que cette réparation de circuit est accompagnée d'une amélioration fonctionnelle.

Les principales limites de cette approche thérapeutique sont d'une part, des problèmes éthiques



Afsaneh Gaillard

Photos (de gauche à droite)

1 - Les axones de neurones transplantés (vert) contactent les neurones de l'hôte (rouge)
(© LNEC)

2 - La repousse des axones de neurones transplantés (vert) après la lésion corticale
(© LNEC)

3 - Réparation basée sur la stimulation de cellules souches endogènes chez l'adulte
(© LNEC)



et logistiques liés à l'utilisation de cellules fœtales et, d'autre part, le choix du moment le plus propice entre la lésion et la transplantation.

Notre projet de recherche a pour ambition 1) de déterminer la fenêtre la plus appropriée pour la transplantation, 2) de trouver à partir de cellules souches une source illimitée et fiable de neurones spécifiques pour la transplantation, 3) d'étudier la fonctionnalité des greffes par des approches électrophysiologiques et comportementales et, enfin, 4) d'identifier des molécules qui guident les axones de ces neurones greffés vers leurs cibles appropriées.

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

Ce qui me motive le plus dans cette recherche, c'est de participer à un effort collectif (avec d'autres chercheurs et d'autres équipes) afin d'arriver, via nos travaux, à atteindre un objectif thérapeutique. J'apprécie la diversité de ce métier dans lequel les tâches vont de la mise en place de projets, à leur réalisation, en passant par la coordination du travail d'une équipe et la confrontation des résultats avec d'autres chercheurs.

La satisfaction d'obtenir des résultats est réelle, après des mois d'efforts. Le partage et la transmission des derniers résultats obtenus lors des enseignements que j'assure à l'université, sont aussi pour moi un aspect agréable d'une de mes missions.

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

Aujourd'hui, ce dont nous aurions besoin, ce sont des moyens financiers pour financer des thèses pour nos étudiants qui, devant l'absence de bourses de recherche, sont obligés de partir dans d'autres laboratoires.

Grâce à l'IRME, nous avons pu démarrer quelques projets novateurs qui vont être très prometteurs. Sans financement de l'IRME, nous n'aurions pas pu nous engager sur des axes de recherche dont l'issue, en termes de résultats, n'était pas garantie. ■

LEXIQUE

¹ Maladie de Parkinson : C'est une des maladies neurodégénératives les plus répandues.

Elle se traduit par une destruction lente et progressive des neurones de la substance noire du cerveau. Il en résulte des symptômes moteurs (tremblements, rigidité musculaire, impossibilité ou ralentissement des mouvements) mais aussi parfois des atteintes intellectuelles (détérioration de la mémoire et difficulté à adapter son comportement au changement de situation). En 1817 un médecin anglais, James Parkinson, publie une description claire et détaillée de six patients présentant les symptômes de la maladie qui porte maintenant son nom, et qu'il dénomme alors *paralysis agitans*.

² Maladie d'Alzheimer : C'est une maladie neurodégénérative incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer (1864-1915).

Publications les plus significatives et les plus récentes

Gaillard A. & Jaber M. (2011) *Rewiring the brain with cell transplantation. Trends Neurosci.* 34(3):124-33.

Decressac M., Pain S., Chabeauti P.-Y., Frangeul L., Thiriet N., Herzog H., Vergote J., Chalon S., Jaber M., Gaillard A. (2011) *Neuroprotection by neuropeptide Y in cell and animal models of Parkinson's disease. Neurobiol Aging.* PMID: 21816512

Decressac M., Wright B., Belin D., Tyers P., Jaber M., Barker R.-A., Gaillard A. (2011) *Exogenous neuropeptide Y promotes in vivo hippocampal neurogenesis. Hippocampus.* 21(3):233-8.

Gaillard A., Decressac M., Frappé I., Fernagut P.-O., Prestoz L., Besnard S., Jaber M. (2009) *Anatomical and functional reconstruction of the nigrostriatal pathway by intranigral transplants. Neurobiol Dis.* 35 (3):477-88.

Decressac M., Prestoz L., Veran J., Cantereau A., Jaber M., Gaillard A. (2009) *Neuropeptide Y stimulates proliferation, migration and differentiation of neural precursors from the subventricular zone in adult mice. Neurobiol Dis.* 34 (3):441-9.

Gaspard N., Bouschet T., Hourez R., Dimidschstein J., Naeije G., van den Ameele J., Espuny-Camacho I., Herpoel A., Passante L., Schiffmann S.-N., Gaillard A., Vanderhaeghen P. (2008) *An intrinsic mechanism of corticogenesis from embryonic stem cells. Nature.* 455 (7211):351-7.

Gaillard A., Prestoz L., Dumartin B., Cantereau A., Morel F., Roger M., Jaber M. (2007) *Reestablishment of damaged adult motor pathways by grafted embryonic cortical neurons. Nat Neurosci.* 10 (10):1294-9.

Neutraliser les protéines



qui bloquent la repousse des axones : **un espoir** dans les maladies de **la moelle épinière** ?

15
↓ La lettre de l'IRME

Face à face avec un expert

Le Dr Pierre-François Pradat est neurologue à la Pitié-Salpêtrière et est spécialisé dans les maladies de la moelle épinière. Il vient de présenter dans un congrès international les résultats préliminaires d'un essai thérapeutique utilisant un anticorps dirigé contre la protéine Nogo-A. Cette étude a concerné une pathologie dégénérative de la moelle épinière qui touche les adultes. Nous l'avons interrogé sur les résultats de son travail et sur ses répercussions potentielles dans d'autres maladies de la moelle épinière.

→ Pouvez-vous nous en dire plus sur la maladie qui a fait l'objet de l'essai thérapeutique ?

Cet essai a concerné une pathologie qui entraîne un vieillissement prématuré des cellules situées dans la moelle épinière et qui sont appelées « motoneurons » car leur rôle est de contrôler la motricité. Ces cellules hautement spécialisées envoient des prolongements (« les axones ») qui vont se regrouper pour former les nerfs dont l'extrémité va faire jonction avec les muscles et provoquer leur contraction. Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) la perte de ces cellules va progressivement entraîner une atteinte de la motricité qui s'accompagne d'une atrophie des muscles (d'où le terme « amyotrophique »). L'origine de cette maladie, comme de beaucoup d'autres maladies dégénératives, reste mal connue.

→ Pouvez-vous nous expliquer vos travaux qui ont établi un lien entre cette maladie et la protéine Nogo-A ?

La protéine Nogo-A a comme fonction connue d'empêcher la repousse des axones dans le système nerveux central. Pour simplifier, tout se passe comme si les axones possédaient une certaine capacité de repousse mais que cette propriété était limitée par des molécules présentes dans leur environnement. L'un des chefs de file de ces molécules qui inhibent la croissance axonale est la protéine Nogo-A. Dans la SLA, nous avons pu montrer, en collaboration avec l'équipe de recherche du Dr Jean-Philippe Loeffler à Strasbourg, que cette protéine était retrouvée en trop grande quantité dans le muscle des patients. Il nous est d'emblée apparu qu'il s'agissait d'une cible potentielle pour un traitement de la SLA.

Photos (de gauche à droite)

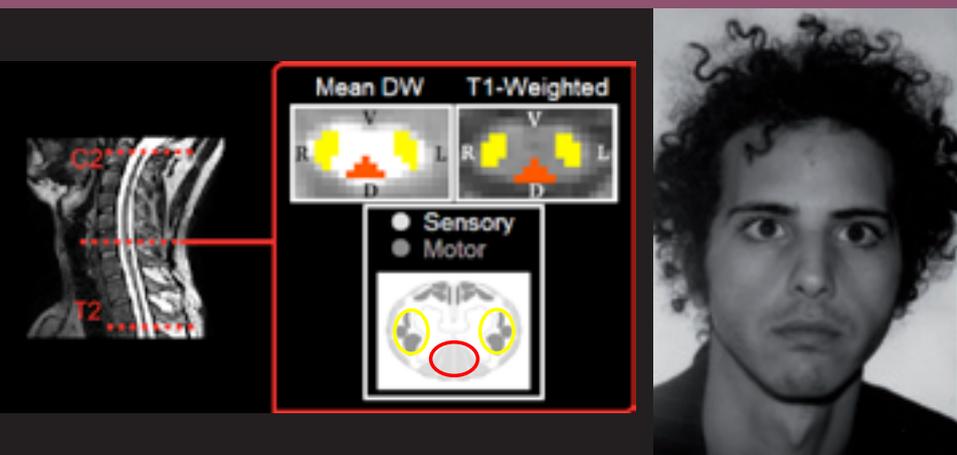
1 - Laboratoire

(© Kay Ransom - Fotolia.com)

2 - Cellules nerveuses

(© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com)

Neutraliser les protéines qui bloquent la repousse des axones . . .



16
→ La lettre de l'IRME

Quantifier les lésions grâce à l'imagerie

En partenariat avec l'AFM, l'IRME a soutenu un programme de recherche innovant pour l'adaptation de plusieurs techniques d'imagerie, largement utilisées pour imaginer le cerveau humain, au cas de la moelle épinière chez l'homme.

Cette étude a été coordonnée par le Dr Habib Benali (UMR-678, INSERM-UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France) et Pierre-François Pradat (Département des maladies du système nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), en collaboration avec le Dr Julien Cohen-Adad (A. A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA, USA) et le Professeur Serge Rossignol (GRSNC, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada).

Dans un travail publié dans la revue *NeuroImages*, cette équipe avait montré qu'il était possible, par la combinaison de plusieurs techniques d'imagerie, d'évaluer l'étendue des lésions faisant suite à un traumatisme médullaire, ce que l'imagerie classique n'est pas capable de faire (Cohen-Adad et al, 2011).

Les résultats d'une étude dans une pathologie cette fois dégénérative de la moelle épinière, la sclérose latérale amyotrophique, ont été récemment rapportés par le Dr Pierre-François Pradat dans un congrès international. Comme nous l'a indiqué M-M. El Mendili, ingénieur responsable de l'étude, les auteurs ont utilisé une méthodologie similaire et ont extrait des paramètres d'imagerie capables de quantifier l'état de la moelle cervicale. Ils ont notamment utilisé l'imagerie de diffusion qui permet d'analyser le déplacement des molécules d'eau dans les tissus et donc leur perturbation par les anomalies cellulaires. L'utilisation de tous ces paramètres a permis de retrouver des anomalies aux niveaux des voies motrices, mais également de la sensibilité, ce qui est nouveau dans la caractérisation de la maladie. Par ailleurs, certaines anomalies comme l'atrophie, mesurée au niveau de la moelle, étaient très bien corrélées au déficit moteur. **Cette étude ouvre donc des horizons nouveaux pour le diagnostic de cette maladie mais également pour permettre de mieux évaluer l'effet de nouveaux médicaments.**

Contribution of spinal MRI in amyotrophic lateral sclerosis.

Pradat Pierre-François, El Mendili Mohamed-Mounir, Cohen-Adad Julien, Blancho Sophie, Morizot-Koutlidis Régine, Lehéricy Stéphane, Rossignol Serge, Meininger Vincent, Benali Habib. 22nd international symposium on ALS/MND. Sydney, Australia, 30 Nov-2 Dec 2011.

→ Justement, par quel moyen peut-on bloquer l'action de cette protéine afin de favoriser la repousse des axones ?

Il y a plusieurs stratégies possibles pour neutraliser l'effet d'une protéine. Celle que nous avons choisie consiste à bloquer son fonctionnement avec des anticorps dits « neutralisants ». Ceux-ci ont été produits par le laboratoire GSK qui a conduit l'essai thérapeutique. Le traitement était administré par voie intraveineuse. L'essai a concerné un nombre important de patients et a été conduit dans plusieurs centres en Europe et aux États-Unis. Il convient de souligner le rôle essentiel joué dans la mise au point de cette étude par le Professeur Vincent Meininger (Hôpital de la Salpêtrière) qui possède une expertise internationale dans le domaine des essais thérapeutiques de la SLA.

→ Quels sont les résultats de l'étude que vous avez menée ?

Il faut bien comprendre qu'il s'agit d'une étude préliminaire dont l'objectif n'est pas encore d'évaluer l'efficacité thérapeutique mais d'évaluer la tolérance et de s'assurer de l'absence de dangerosité du traitement. Il était nécessaire d'être extrêmement prudent car cet anticorps était administré pour la première fois chez l'homme. L'étude a donc consisté à tester des doses progressivement croissantes d'anticorps. Le résultat est rassurant car même aux doses les plus élevées nous n'avons

Images (de gauche à droite) :

1 - Figure : Quantification des paramètres issus de l'IRM dans les régions motrices et sensitives (© X)

2 - M-M. El Mendili, ingénieur responsable de l'étude (© M-M. El Mendili)

3 - Pierre-François Pradat (© Pierre-François Pradat)

→ QU'EST CE QUE LA SLA ?

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurologique progressive qui touche l'adulte et atteint les systèmes moteurs. La perte de motricité est la conséquence d'une dégénérescence, c'est-à-dire d'une mort cellulaire, des motoneurones*, les cellules nerveuses (neurones) qui commandent les muscles volontaires. Ces cellules sont situées dans la moelle épinière au niveau d'une région appelée « cornes antérieures ». La cause de cette maladie reste inconnue, même si des facteurs favorisants, comme l'exercice physique important, sont mis en avant.



pas observé d'effets secondaires importants. Un élément encourageant est que les patients qui avaient reçu les doses les plus élevées semblaient présenter une évolution plus lente que ceux qui avaient reçu un placebo (sans principe actif). Il ne s'agit à ce stade que de ce que les médecins appellent une « tendance » et absolument pas d'une preuve de l'efficacité du traitement.

→ Quelles applications dans les traumatismes de la moelle ?

Un essai a déjà été conduit par le laboratoire Novartis chez une cinquantaine de patients ayant présenté un traumatisme de la moelle. Il s'agissait d'un anticorps différents et qui était administré, non pas par voie intraveineuse comme dans notre étude mais directement dans le liquide céphalo-rachidien. Nous attendons avec impatience les résultats de cette étude car il sera très fructueux de confronter nos deux approches.

→ Quelles sont les prochaines étapes ?

Un large essai international visant cette fois à évaluer l'efficacité du traitement, et non plus seulement sa tolérance, pourrait débuter en 2012. Par ailleurs, nous explorons d'autres voies thérapeutiques pour cibler non plus seulement la régénération nerveuse mais également la régénération musculaire. Nous avons montré, avec le Dr Gill Buttler Brown qui est chercheur dans l'équipe du Pr Thomas Voigt (Paris), que les cellules musculaires ne se régénéraient pas efficacement dans la SLA. Nous menons un programme de recherche dans différentes pathologies de la moelle épinière afin d'identifier des cibles thérapeutiques favorisant la régénération musculaire.

→ Finalement êtes-vous optimiste ?

L'avancée exponentielle des connaissances scientifiques et des outils issus de la biotechnologie ouvre la voie vers une multitude de nouvelles voies thérapeutiques. Les approches médicamenteuses « classiques » pourront à l'avenir, s'associer aux thérapies régénératives cellulaires, notamment basées sur l'utilisation de cellules souches. Il y a donc là une vraie source d'espoir pour tous les patients qui souffrent de maladies de la moelle épinière. Il faut avoir conscience que ces recherches sont coûteuses et que les crédits institutionnels alloués à la recherche sont cruellement insuffisants. Le soutien de fondations comme l'IRME est plus que jamais indispensable. ■

LEXIQUE

* **Motoneurone** : neurone de grande taille, situé dans la corne antérieure de la moelle épinière et dont l'axone suit un trajet dans un nerf moteur et innerve une fibre musculaire striée. (L'ensemble des mouvements actifs passe par l'intermédiaire des motoneurones.)

Références

- Pradat P.-F., Corse A., Shefner J., Rothstein J.-D., Leigh P.-N. et al. *A First-Time-in-Human study in ALS patients with the anti-Nogo-A monoclonal antibody GSK1223249. Preliminary results. Oral presentation. 22nd international symposium on ALS/MND. Sydney, Australia, 30 Nov-2 Dec 2011.*
- Dupuis L., Gonzalez de Aguilar J.-L., Di Scala F., Rene F., de Tapia M., Pradat P.-F. et al. *Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Dis 2002; 10(3):358-365.*
- Pradat P.-F., Bruneteau G., Gonzalez de Aguilar J.-L., Dupuis L., Jokic N. et al. *Muscle Nogo-A expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes. Ann Neurol 2007; 62(1):15-20.*
- Pradat P.-F., Barani A., Wanschitz J., Dubourg O., Lombes A. et al. *Abnormalities of satellite cells function in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2011; 12(4):264-271.*



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. le Professeur François Clarac, directeur du Conseil scientifique de l'IRME ; M. Jean Vecchierini, administrateur trésorier ; Mme Marie-Christine Cazals, administratrice ; M. Patrick Choay, administrateur ; Mme Nathalie Moine, administratrice ; Mme Rosamée Moine Lamirault, administratrice ; M. Jean-Claude Peragut, administrateur ; M. Jean Soubielle, administrateur ; M. Thierry Legrand, expert comptable, représentant du cabinet Exponens ; M. Jean-Claude Marty, représentant du Cabinet Deloitte, commissaire aux comptes, ainsi que des donateurs et sympathisants de l'IRME.

Monsieur le Professeur Tadié accueille les participants et ouvre la séance. 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 invite le Professeur Clarac à faire une synthèse orale du rapport d'activité scientifique au cours de l'exercice 2010.

L'ensemble des 9 projets cités dans le rapport ont été suivis très régulièrement et couvraient les axes prioritaires de recherche de l'IRME : les traumatismes spinaux comme ceux de l'encéphale, les circuits neuronaux corticaux comme ceux de la moelle épinière, les douleurs pathologiques, la spasticité, etc. Quelques sujets d'études parmi les neuf cités ont été commentés :

• Les travaux d'Afsaneh Gaillard

Cette équipe de Poitiers s'est intéressée à la repousse des neurones dans différentes situations. Par exemple, chez des souris transgéniques où les neurones sont marqués par une protéine colorée, il est ainsi possible de suivre des cellules embryonnaires du cerveau moteur, de les récupérer et de les implanter sur un autre animal.

Sur des souris normales dont on a enlevé une région du cortex moteur, on a implanté ces cellules embryonnaires fluorescentes, ce qui a permis de suivre la repousse des cellules implantées dans le tissu nerveux « hôte ». Le résultat obtenu a prouvé que ces cellules étaient tout à fait capables de pousser normalement et de reprendre la place du faisceau pyramidal manquant.

Cette action était possible car les neurones greffés provenaient d'un cortex semblable.

En conclusion les résultats de ce laboratoire permettent de comprendre comment réparer un traumatisme crânien et donner des pistes pour explorer les lésions médullaires.

• Les travaux de Jean-René Cazalets

Le travail de ce laboratoire est orienté vers les réseaux locomoteurs.

La majorité des recherches se sont axées sur le fonctionnement des membres mais peu d'entre elles se sont attachées à l'étude des coordinations motrices qui régissent les mouvements du tronc.

M. J.-R. Cazalets a enregistré les mouvements des muscles « erector spinae » et a montré que ces muscles précédaient les mouvements du tronc mais surtout qu'ils étaient impliqués dans les programmes moteurs de marche.

C'est ainsi qu'en s'associant avec J.-M. Cabelguen (Inst Magendie) et Auke Ijspeert (École polytechnique de Lausanne), il propose une approche multidisciplinaire, visant à restaurer une fonction motrice globale basée sur le développement d'orthèses robotisées.

• Travaux de recherche clinique

1 - Les traumatismes cervicaux, type « whiplash »

Cette étude a été entreprise en 2010 en coordination avec le Pr Pierre-Paul Vidal et le Pr Michel Revel.

Il s'agit de mettre en évidence des paramètres physiopathologiques, lésionnels ou comportementaux susceptibles d'expliquer un lien entre le traumatisme et la chronicité de la plainte des patients.

Dès la prise en charge initiale, il s'agit de mettre en place une classification qui permettra de définir les groupes de patients avec bon et mauvais pronostic

et d'élaborer des prises en charge préventives très tôt après l'accident.

2 - le projet SPINE

Ce projet s'intéresse à la connaissance des faisceaux de la moelle épinière chez des patients normaux et des patients atteints de lésions spinales.

3 - Le projet TCL

Ce projet permet d'analyser l'état des traumatisés crâniens légers.

Les résultats obtenus ont déjà permis de mieux comprendre ce type de traumatisme et de pouvoir diagnostiquer les patients à risque d'évolution défavorable.

En conclusion, les résultats obtenus à la fin de l'année 2010 ont été très prometteurs. Ces résultats confirment le rôle incitateur et fédérateur de l'IRME dans le soutien des équipes françaises étudiant les traumatismes crâniens et spinaux.

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.

À l'issue de cette présentation, une discussion a commencé à s'établir avec certaines des personnes présentes à l'Assemblée et manifestant l'impatience des patients devant les conclusions de cette année de recherche 2010 qui ne propose pas encore assez d'essais cliniques. Le Professeur Clarac, comme le Professeur Tadié expriment leur réticence à vouloir aller trop vite et donner ainsi de faux espoirs aux patients.

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

Exercice 2010

- Le total du bilan, s'élève à 866 000€ à fin 2010, en hausse de 11 % par rapport à l'année précédente et l'exercice est caractérisé par un quasi retour à l'équilibre.
- Hausse également des recettes, grâce notamment à la générosité des donateurs : 118 000€ en 2010 contre 88 000€ en 2009.
- La hausse des produits financiers : 23 000€ en 2010 contre 20 000€ en 2009, conduisent à un résultat courant de +2 000€ (contre -153 000€ en 2009).
- Les subventions reçues d'organismes institutionnels ont à nouveau augmenté : 655 000€ en 2010 contre 607 000€ en 2009 (grâce en particulier à la subvention de la FSR pour une étude « Whiplash »).
- L'imputation du report de ressources non utilisées des exercices antérieurs (+123 000€) et des engagements de subventions de recherche affectées à des laboratoires et non encore versées (-139 000€) aboutissent à une perte de l'exercice de l'ordre de 15 000€.
- Les charges d'exploitation constituées pour 85 % de subventions versées à la recherche constituent l'essentiel des charges d'exploitation sur l'exercice 2010, soit 660 000€.
- Les autres charges d'exploitation ont été strictement cantonnées : elles sont globalement en baisse de 10 % par rapport à l'exercice précédent, grâce à des efforts de gestion courante.
- Corrélativement à la perte de l'exercice, les fonds propres sont en recul de 15 000€, passant de 183 000€ à 168 000€.
- Toutefois la trésorerie de l'association a été constamment positive et placée de manière sécurisée au cours de l'exercice. Elle s'élève à 768 000€ au 31 décembre 2010.

Perspectives 2011

L'exercice 2011 devrait être marqué par une nouvelle et forte progression (de l'ordre de + 100 000€) des subventions allouées à la recherche fondamentale (154 000€) et à la recherche clinique (600 000€).

Les frais de fonctionnement et les charges salariales devraient se stabiliser au niveau actuel de 200 000€.

générale ordinaire du 15 juin 2011

Ces dépenses seront couvertes par les subventions reçues de l'AFM et de la FSR ainsi que d'autres subventions en cours de négociation.

M. Legrand, représentant du cabinet Exponens commente le tableau « emplois et ressources » pour l'exercice 2010, ceci dans le souci d'une très grande transparence voulue par l'IRME. Sur ce tableau, il apparaît clairement que plus de 85 % des ressources sont affectés à la recherche et que les frais de fonctionnement sont parfaitement maîtrisés. En outre, le tableau donne un détail exact de l'origine des ressources.

Par ailleurs, M. Legrand propose d'affecter le résultat de l'exercice (perte de 15000€) dans le compte « report à nouveau ».

La parole est ensuite donnée à Jean-Claude Marty, représentant du Cabinet Deloitte, commissaire aux comptes, qui fait état de l'audit des comptes réalisés et de l'établissement du rapport spécial ainsi que de l'absence de conventions réglementées au cours de l'exercice.

• Rapport général

Ce rapport fait état de la révision des comptes annuels 2010.

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^{re} résolution : L'Assemblée générale ordinaire, après avoir entendu lecture du rapport moral et du rapport financier du conseil d'administration (présentant les comptes 2010 arrêtés par le conseil d'administration et le budget 2011) et après avoir entendu les rapports du commissaire aux comptes, approuve les rapports du conseil ainsi que les comptes annuels de l'association. Elle donne quitus aux administrateurs pour l'exécution de leur mandat pendant ledit exercice.

Résolution adoptée à l'unanimité.

2^e résolution : Après avoir entendu lecture du rapport spécial du commissaire aux comptes, l'Assemblée générale prend acte de l'absence de conventions réglementées au cours de l'exercice.

Résolution adoptée à l'unanimité.

3^e résolution : Il est proposé l'affectation du résultat déficitaire 2010 (-14 689 €) en report à nouveau. L'Assemblée générale approuve cette proposition.

Résolution adoptée à l'unanimité.

4^e résolution : L'Assemblée générale entérine le renouvellement, pour une durée de 3 ans, des mandats d'administrateurs de :

M. Jean Barbizet, M. Patrick Choay, M. Yves Christen, M. Jean-Yves Le Coz, Mme Nathalie Moine, Mme Rosamée Moine Lamirault, M. Georges Placet.

Ces mandats venant à expiration à la date de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2014.

Résolution adoptée à l'unanimité, moins l'abstention des intéressés présents.

5^e résolution : L'Assemblée générale entérine le renouvellement, pour une durée de 3 ans, du mandat d'administrateur du Professeur Marc Tadié, ce mandat venant à expiration à la date de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2014.

Résolution adoptée à l'unanimité, moins l'abstention de l'intéressé.

6^e résolution : L'Assemblée générale entérine le renouvellement, pour une durée de 3 ans, du mandat d'administrateur de M. Jean Vecchierini de Matra, ce mandat venant à expiration à la date de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2014.

Résolution adoptée à l'unanimité, moins l'abstention de l'intéressé.

7^e résolution : Tous pouvoirs sont donnés au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de la présente assemblée pour l'accomplissement des formalités légales.

Résolution adoptée à l'unanimité.

Puis Monsieur le Président reprend la parole et ouvre la discussion sur les questions des adhérents et les réponses du conseil scientifique ou des chercheurs.

Le débat récurrent sur les essais cliniques lents à se mettre en place donne lieu à une discussion assez « passionnée » laissant apparaître l'impatience des patients et de leur entourage.

M. le Professeur Clarac insiste sur l'avancée considérable réalisée dans les recherches depuis les 5 dernières années laissant entrevoir de réels espoirs pour les malades.

Par ailleurs, M. le Professeur Clarac précise que l'IRME travaille en coordination totale avec d'autres laboratoires dans le monde, laissant apparaître la place importante des programmes français au niveau des recherches mondiales et de leurs avancées.

Toutefois, devant les manifestations d'impatience de certains participants quant aux essais cliniques, M. le Professeur Marc Tadié insiste sur le devoir de prudence et de réserve que s'est imposé l'IRME afin de ne pas donner de faux espoirs aux patients et de ne pas créer de nouveaux dommages par des essais cliniques un peu trop hâtifs.

Il est rappelé l'abandon des greffes de nerfs périphériques, abandon qualifié de « provisoire » du fait de l'absence d'outils d'imagerie de pointe. Ces essais pourraient reprendre prochainement à la condition de disposer des dernières avancées technologiques pour éviter de nouveaux échecs.

M. le Président rappelle également les consignes de grande prudence des autorités françaises (AFSAP) pour les essais cliniques. Toutefois certains laboratoires réalisent déjà des essais sur les cochons, dernière étape « animale » avant le passage à l'homme, ceci tendant à prouver que la phase clinique est vraiment très proche.

Certains adhérents ayant mentionné les études du Professeur Privat, M. le Professeur Clarac a confirmé que l'IRME soutenait et finançait une partie des travaux du Professeur Jacques Mallet, successeur du Professeur Privat, dans ses essais « pré clinique » d'inhibition de la cicatrice gliale, précisément chez le porc domestique (cf. liste de travaux réalisés sur 2010).

En conclusion de ce débat, M. le Président a annoncé la tenue d'un Congrès scientifique, début février qui sera suivi d'une conférence de presse afin de médiatiser quelque peu les avancées actuelles de la recherche scientifique sous l'égide de l'IRME. Cette décision a soulevé l'enthousiasme des participants, sachant qu'une certaine confusion demeure entre les nombreuses associations existantes et qui revendiquent d'effectuer pour leur compte des recherches sur la moelle épinière et l'encéphale.

M. le Président a également précisé que la FMT (Fondation méditerranée traumatisme), créée à l'initiative de l'IRME, et pour laquelle l'IRME a apporté un soutien financier, a pour mission de coordonner les nombreux axes de recherche, ceci dans l'objectif d'arriver à une synthèse pouvant conduire plus rapidement à des essais cliniques.

En conclusion, les espoirs sont vraiment à portée de main mais les chercheurs s'orientent véritablement vers des multi-thérapies plutôt que vers un seul axe de reconstruction.

À noter les interventions remarquées du professeur Horvat, faisant état d'une revue scientifique expliquant l'avancée de certains travaux de recherche, et celle du Professeur Choay.

Plus aucune question n'étant proposée et l'ordre du jour étant épuisé, Monsieur le Président déclare la séance levée à 19 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-crânien 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.

→ ACTUALITÉS

2012



L'appel d'offres

L'IRME, Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale, a lancé un appel d'offre pour soutenir financièrement des projets de recherche répondant à la thématique suivante :

TRAUMATISMES DE L'ENCÉPHALE ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE : mécanismes et approches thérapeutiques

→ **Compréhension des mécanismes lésionnels primaires et secondaires survenant après un traumatisme** : analyse des processus de mort cellulaire, des cascades biochimiques, de la mise en place de la cicatrice gliale et des modifications de la matrice extracellulaire post-traumatique ainsi que des facteurs inhibant la repousse axonale.

→ **Évaluation quantitative des lésions et de leurs conséquences fonctionnelles chez l'animal et chez l'homme** : corrélations électrophysiologiques (EMG, potentiels évoqués, stimulation magnétique transcrânienne...), imageries et tableau clinique.

→ **Thérapie génique et cellules souches.**

→ **Techniques innovantes en rééducation et réadaptation fonctionnelle** : restauration des fonctions lésées, interface homme-machine.

Les résultats de l'appel d'offres seront connus début janvier.

Faites connaître l'IRME autour de vous !

L'IRME est toujours à la recherche de financements et déploie de gros efforts dans la prise de contact pour des partenariats et des actions de communication. Vous participez à des réunions, des conférences, vous vous réunissez avec vos amis ou vous organisez des manifestations.

VOUS POUVEZ NOUS AIDER GRÂCE À VOTRE RÉSEAU !

La lettre de l'IRME - Directeur de la publication : Pr Marc Tadié

Comité de rédaction : Pr François Clarac, Pr Marc Tadié, Pr Pierre-Paul Vidal, Marie-Laure Defrance, Sophie Blancho -
Coordination : Sophie Blancho - Maquette : Sophie Boscardin - Impression : IMB.