



→ avril 2013

L'IRME

Éditorial

Pour une dynamique de l'espoir

Depuis toujours, l'histoire des sciences peut se lire comme un déni face à la fatalité. C'est cette voie qu'il nous faut poursuivre encore lorsque nous nous trouvons face au défi que constitue le refus du système nerveux central de régénérer en dépit de nos injonctions. À cet égard, la visite de l'astrophysicien Stephen Hawking dans un laboratoire californien d'étude des cellules souches a valeur de symbole. Aujourd'hui âgé de 71 ans, le populaire savant affronte depuis un demi-siècle une sclérose latérale amyotrophique qui aurait dû, à en croire les statistiques, le terrasser depuis bien longtemps. Or, non seulement il est parvenu à achever son doctorat mais aussi à atteindre le succès scientifique et médiatique que l'on sait. Qu'il ait choisi de visiter un centre de recherches où, avec des cellules, on cultive aussi l'espoir signe une attitude qui devrait nous inspirer tous. Il n'est de plus terrible fatalité que la lassitude qui pousse au renoncement. Et c'est à coup sûr dans la science que l'on doit placer nos espoirs. Sans illusions excessive. Mais avec une ferme résolution. ■

Yves Christen



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

→ RECHERCHE 2

- Lésions spinales et cicatrice gliale : comment réparer ?
par le Pr Clarac
- La cicatrice gliale médullaire, un obstacle pour la réparation ?
par le Dr Gauthier
- L'avis du Pr. Privat

→ PÉDAGOGIE 13

- 23^e congrès international sur la SLA, par le Dr Pradat

→ CONGRÈS 19

- Compte-rendu du congrès de l'IRME

→ ASSOCIATION 23

- Zoom sur une association : APAISER
- La syringomyélie, interview du Pr Parker
- Fente intramédullaire ou syringomyélie ?

→ HANDISPORT 28

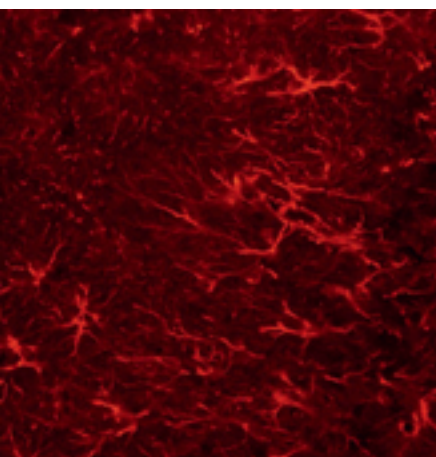
- Rugby fauteuil

→ ACTUALITÉS 29

→ COURRIER 30

→ MERCI 31

Lésions spinales et cicatrice gliale, comment réparer ?



Cellules gliales : se situent dans le système nerveux. Elles entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique en leur fournissant des nutriments et en éliminant leurs déchets. Ces cellules produisent par exemple la myéline, une substance qui sert d'isolation des fibres nerveuses (l'altération de la production de myéline engendre par exemple la sclérose en plaques) et permet une transmission plus rapide du signal électrique.

Il existe deux types de cellules gliales : la macroglie, qui comprend des cellules comme les astrocytes ou les oligodendrocytes, et la microglie, composée de macrophages.

Il y aurait approximativement autant de neurones que de cellules gliales dans notre système nerveux, soit environ 100 milliards.

Une des premières préoccupations de L'IRME depuis sa création a été l'étude des traumatismes médullaires et des difficiles possibilités de réparation post-lésionnelle après un accident. Devant de tels drames, on sait que le point le plus crucial est le niveau de la lésion ; plus il est haut, plus le patient sera atteint. La paralysie sera d'autant plus importante que la lésion est haut-située sur l'axe cérébro-spinal. Il est tout aussi évident qu'une lésion partielle verra des possibilités de récupération alors qu'une section complète tout de même plus rare, laisse peu d'espoirs de récupération. Nous voulons ici aborder un autre problème, celui de la lésion elle-même, de son état et surtout de son évolution temporelle en essayant d'en atténuer les effets.

L'IRME depuis des années, a suivi de près les travaux des équipes d'Alain Privat et Jacques Mallet qui ont apporté une meilleure connaissance de l'évolution spinale après traumatisme et sur les molécules intervenant dans la repousse axonale.

On sait aujourd'hui que dès qu'un traumatisme a eu lieu, il se forme autour de la plaie ce que l'on appelle sans doute improprement, une « cicatrice gliale ». Cette formation spontanée pose encore bien des problèmes. Elle a souvent été considérée comme une barrière à la repousse des neurones. Des travaux plus récents démontrent au contraire qu'elle permet une accélération des mécanismes régénératoires. Nous allons ici en décrire toutes les caractéristiques et montrer les stratégies actuelles d'intervention.

→ Le traumatisme et ses conséquences

Dans les secondes, les minutes et les heures qui suivent le traumatisme, se produit au niveau de la partie lésée un ensemble de réactions biochimiques qui, si rien n'est fait, vont aggraver encore la lésion avec surtout une activation des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par les acides aminés (glutamate) libérés en grande quantité, et une ouverture des canaux ioniques associés à ces récepteurs.

L'arrivée intracellulaire de calcium (Ca^{++}) active les phospholipases et provoque une chaîne de réactions qui libère des radicaux libres. Ces derniers sont à l'origine d'une peroxydation lipidique qui va détruire de nombreuses cellules au niveau des vaisseaux sanguins et des neurones de la substance grise et des fibres de la substance blanche spinale. Le tissu nerveux manque d'oxygène avec des complications dues à une baisse de tension qui ne fait que le léser encore d'avantage. Cette période ne fait qu'aggraver la situation de départ.

On classe ces lésions spinales en trois types, la lésion primaire, la lésion secondaire et la lésion tertiaire

- **La lésion médullaire primaire** due au choc initial, comprend non seulement des destructions neuronales mais aussi des cellules avoisinantes, les astrocytes et les oligodendrocytes. Il peut y avoir des compressions ou des étirements de la substance nerveuse qui vont provoquer des effets physiopathologiques. Des lésions des vaisseaux sanguins induisent un syndrome clinique de transection médullaire avec contusion, commotion ou « d'attrition neuronale » ce qui correspond à la dégénérescence des neurones présents qui ne sont plus utilisés.

- **La lésion médullaire secondaire** est grave car elle est liée à une extension radiale et longitudinale du lieu traumatisé. Au niveau des vaisseaux sanguins, une hémorragie peut entraîner des dommages de la moelle qui au départ n'était pas lésée. Un phénomène d'autodestruction post-traumatique se met en place avec dissolution et mort cellulaire (une sorte de gangrène, une nécrose avec apoptose des neurones et des cellules gliales) par altération du métabolisme énergétique et des pompes des différents canaux ioniques.

- **La lésion tertiaire** correspond à la mise en place de la cicatrice gliale avec ainsi fermeture de la plaie.

→ La formation de la cicatrice gliale

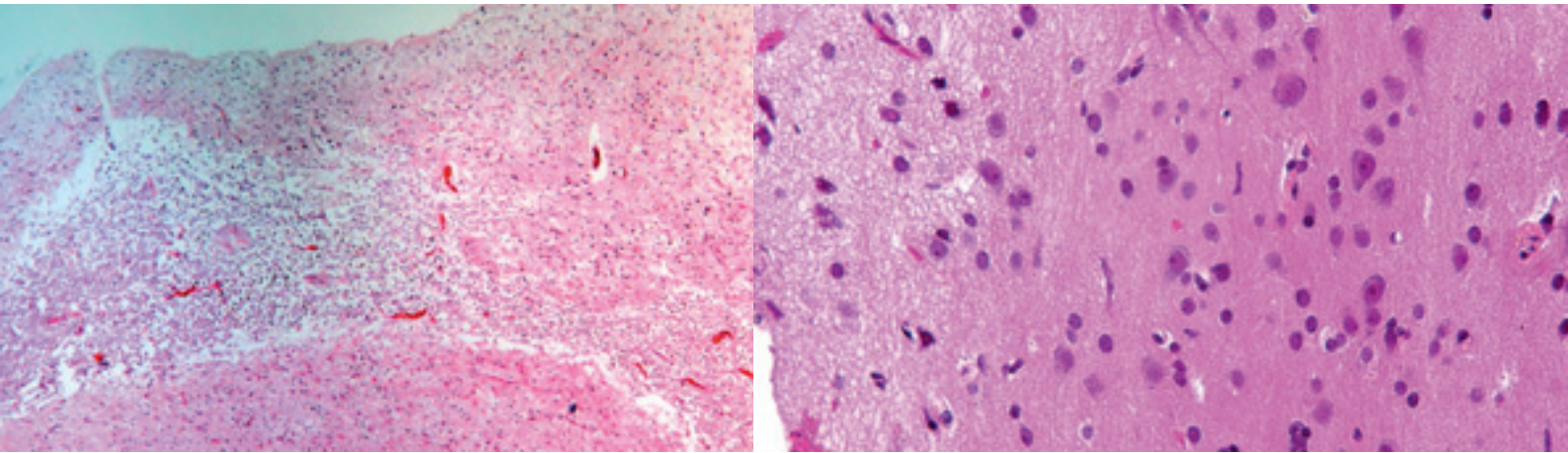
Durant ces trois étapes, les processus de neurodégénérescence s'accompagnent d'une neuroinflam-

Photos de couverture (de gauche à droite)

1 - Cellules gliales © Jensflorian

2 - Yves Christen © Y. Christen

3 - IRM © smart.art - Fotolia.com



mation conduisant progressivement à la formation d'une cicatrice gliale majoritairement constituée par des astrocytes et des cellules microgliales qui libèrent des composants matriciels, inhibiteurs de la croissance axonale.

Les métalloprotéases matricielles (MMPs) et leurs inhibiteurs endogènes (TIMPs) sont également produits par ces cellules gliales (nous parlons plus loin de leur utilisation). Les blessures ont aussi un effet sur le système immunitaire. Mais l'action de ces effets est encore discutée. Certains pensent qu'il intervient comme un système de protection, d'autres au contraire croient à une action délétère et même néfaste.

→ Bénéfique ou néfaste ?

De nombreux travaux démontrent que l'activité immunitaire accélère l'endommagement des tissus et, est la cause de la première atteinte tissulaire. En fait, des données récentes font penser que son intervention est plus complexe et que ce système, s'il intervient de façon appropriée, peut être bénéfique.

Certains travaux montrent qu'elle utilise des macrophages et de la microglie causant la perte de tissus nerveux alors que d'autres montrent que ces cellules immunitaires induisent une nouvelle croissance et la survie de neurones. Il est cependant évident aujourd'hui que ces cellules immunitaires jouent un rôle crucial au cours des phénomènes lésionnels. Ainsi peut-on penser que le tissu cicatriciel contrôle temporairement l'activité immunitaire. Cet effet a été confirmé par l'utilisation de souris transgéniques qui n'ont pas de réaction astrocytaire post-lésionnelle ; on s'aperçoit chez elles qu'au niveau d'un site de lésion, la formation cicatricielle est réduite, l'infiltration leucocytaire aussi et la dégénérescence neuronale, limitée.

L'interaction étroite entre le système nerveux et immunitaire est importante pour la neuroprotection et la plasticité axonale après une blessure. Il a été montré que l'interleukine1 β (IL-1 β) intervient comme un puissant inducteur de la pousse neuritique dans des cultures tissulaires. Boato et al. 2013 ont montré qu'IL-1 β intervient dans la formation de la cicatrice gliale dans un modèle de souris (souris déficiente (souris IL-1 β KO) chez lequel on a administré un recombinant IL-1 β) avec une compression de la moelle spinale. À l'inverse de leur hypothèse, une analyse histologique a révélé un accroissement de la largeur de la lésion et une réduction du nombre de fibres cortico-spinales au dessous de la lésion après une application locale du recombinant IL-1 β . Au contraire, l'absence de IL-1 β chez des souris IL-1 β KO améliore significativement la réparation en comparant à l'effet chez une souris sauvage. L'histologie révèle une lésion de plus petite taille et un niveau beaucoup plus bas d'astrogliose dans la substance blanche. Ainsi IL-1 β non seulement agit sur la lésion en terme de taille et d'activation gliale mais aussi sur la plasticité générale des axones du CNS après blessure.

→ Un équilibre à trouver

Les protéoglycanes sulfates à chondroïtines (CSPG) : il apparaît de plus en plus que les protéoglycanes sont des composants essentiels de la matrice extracellulaire qui interviennent à la suite d'une blessure avec les altérations moléculaires au niveau des astrocytes et des oligodendrocytes. Les composants les plus importants sont produits par les cellules environnantes et forment la matrice extracellulaire (ECM) contenant ainsi une mixture de molécules qui facilitent ou empêchent la croissance neuritique. L'équilibre entre ces deux actions opposées déterminera le succès ou non

Apoptose : (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la nécrose, elle ne provoque pas d'inflammation.

*Photos (de gauche à droite)
1, 2 et 3 - Cellules gliales
© ArizonaLifeScience
© Patho
© Nephron*

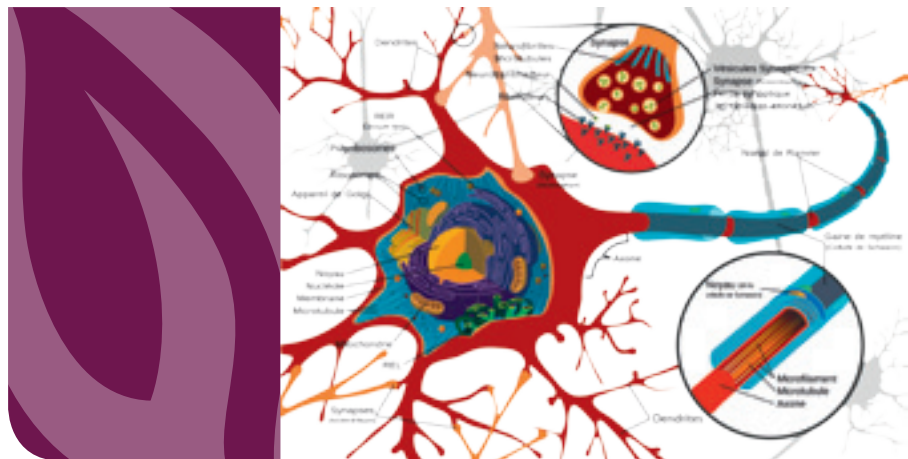
de la régénération. Une des familles inhibitrices la plus importante, agissant à ce niveau, est celle des protéoglycanes sulfates à chondroïtine (CSPG). Un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un glycosaminoglycane. L'association entre les deux types de chaîne s'effectue essentiellement dans l'appareil de Golgi, mais également au niveau du réticulum endoplasmique d'une cellule. La chondroïtine est un constituant essentiel du cartilage et elle est naturellement produite par l'organisme. Elle est aussi présente dans les os, la peau, la cornée et la membrane des artères. Elle contribue à la formation et à l'entretien du tissu cartilagineux. Le rôle de ce tissu est d'assurer la rétention de l'eau dans le cartilage et son élasticité, ainsi que la solidité et la souplesse des articulations. Le CSPG est fortement produit après un traumatisme et plusieurs études ont démontré son effet inhibiteur pour la pousse axonale.

→ La structure de la cicatrice gliale :

La cicatrice gliale décrite comme étant composée principalement d'astrocytes, découle de la mise en jeu de la réactivité astrocytaire. Elle se forme au niveau lésionnel et constitue une véritable barrière physique et biochimique à la régénération des axones lésés. Les astrocytes, partenaires essentiels des neurones, sont profondément modifiés tant sur le plan morphologique que biochimique après un traumatisme. Ils sont alors qualifiés de « réactionnels ». De tels astrocytes représentent la population cellulaire la plus importante de cette structure.

La réaction gliale à une lésion, provoque la prolifération de microglie (cellules inflammatoires résiduelles du SNC), de précurseurs d'oligodendrocytes, de cellules méningées, d'astrocytes et de cellules souches.

La plupart de ces cellules produisent des molécules qui empêchent la repousse des neurones. Les oligodendrocytes produisent du N1250, une glycoprotéine associée à la myéline (MAG), de la ténascine -R... Des oligodendrocytes précurseurs produisent NG2 DSD-1/ phosphacan et versican, des astrocytes produisent de la ténascine, brevican et neurocan, et ils peuvent être stimulés pour produire NG2, les cellules méningées produisent NG2 et d'autres proteoglycanes, et la microglie activée produit des radicaux libres, l'oxyde nitrique et des dérivés de l'acide arachidonique. À noter que ces cellules NG2 ne sont pas uniquement considérées comme étant inhibitrices de la pousse



axonale (J Silver : Busch et al., J Neurosci. 2010 Jan 6;30(1):255-65).

Particulièrement, les débris de myéline exposent ces molécules inhibitrices, ce qui renforce l'effet inhibiteur de l'environnement pour la pousse axonale. On peut citer les nombreux travaux mettant en évidence l'implication de la protéine Nogo qui partage avec MAG et une autre protéine de la myéline, OgM, le même type de récepteur au niveau de l'axone dont la signalisation aboutit à la rétraction des axones.

Nombre de ces molécules participent à l'inhibition empêchant les axones de repousser. Les plaques démyélinisées de multiples scléroses sont composées essentiellement d'astrocytes cicatriciels et d'axones nus. L'étendue de l'astrocytose et de l'inhibition de la remyélinisation est inconnue mais on sait que les astrocytes inhibent la migration des précurseurs des oligodendrocytes et des cellules de Schwann.

Les astrocytes subissent des changements structuraux qui se distinguent selon leur localisation par rapport au site et à la nature de la lésion. Dans la moelle épinière lésée, les astrocytes proches de la lésion sont qualifiés d'anisomorphes : ils présentent une prolifération cellulaire, une hypertrophie et surtout une extension de leurs prolongements de manière irrégulière, qui aboutit à la formation d'une cicatrice gliale. En revanche, les astrocytes loin de la lésion sont eux considérés comme isomorphes, ils se caractérisent par une hypertrophie, un maintien de leur architecture.

Ces modifications morphologiques s'accompagnent sur le plan biochimique d'une perturbation de la production d'un grand nombre de molécules telles que les facteurs neurotrophiques, les protéines d'adhésion, les protéines liées à la

Myélinisation : formation d'une gaine de myéline autour des fibres nerveuses pendant le développement du système nerveux.

Cytokine : hormones du système immunitaire, ces molécules polypeptidiques sont produites en réponse à différents stimuli. Elles sont impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires, mais aussi dans l'hématopoïèse, l'hémostase. Les plus connues sont les interleukines (IL), les interférons (IFN), les facteurs de croissance hématopoïétiques (CSF), les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF).

“ Actuellement il existe toute une série de moyens qui permettent d’espérer une guérison ou tout au moins une amélioration à la suite de ces lésions nerveuses. ”

matrice extracellulaire, les protéases, les cytokines (ensemble de substances servant de messagers entre les cellules de notre organisme synthétisées par les lymphocytes ou les macrophages), sont un peu comme des hormones mais ont des actions plus locales. Elles sont impliquées dans l’immunité avec les interleukines, les interférons et les facteurs de nécrose cellulaire mais aussi dans la croissance et la maturation des cellules sanguines. Par exemple, l’érythropoïétine, la célèbre Epo, est une cytokine.

→ La réaction du système nerveux : des mécanismes compliqués

La réactivité astrocytaire se produit en réponse à tous les types d’agressions du système nerveux, quelle que soit la région du système nerveux central. Ces observations impliquent l’existence d’une signalisation commune qui mène les astrocytes à leur état réactionnel. Pour l’heure, ces mécanismes sont loin d’être élucidés.

Pour être exhaustif, il faut citer bien d’autres molécules qui interviennent au niveau de cette cicatrice gliale notamment les **tenascines** (tenascin-R, tenascin-C and tenascin-X). Ces tenascines forment un complexe glycoprotéique de 6 chaînes polypeptidiques qui se lient à la fibronectine et au syndécan. Elles jouent un rôle dans le guidage des migrations cellulaires grâce à leurs capacités à stimuler ou à inhiber l’adhérence cellulaire.

Un second groupe de molécules bifonctionnelles qui à la fois attire et repousse les axones sont les **nétrines** (des netrines-1 aux netrines-3). Ce sont de petites molécules (de guidage axonal) en relation avec la laminine (protéine de la matrice extracellulaire et composante majeure de la lame basale). La dernière famille enfin, qui intervient,

est celle des **sémaphorines**. Les sémaphorines constituent un groupe de protéines de signalisation initialement décrites dans le système nerveux central où elles participent à la croissance du cône axonal et au guidage des axones. Elles ont en fait des rôles pléiotropes dans de multiples organes et peuvent stimuler ou inhiber la même fonction selon des récepteurs qu’elles activent. Les récepteurs des sémaphorines sont en particulier rencontrés à la surface des cellules endothéliales.

Le sauvetage de cellules neuronales peut être obtenu par apport de facteurs neurotrophiques (BDNF, NT-3,4,5). Une association de différents facteurs trophiques est souvent nécessaire car les différentes populations neuronales répondent à différents facteurs.

→ Un point sur les travaux

On a trop longtemps considéré cette cicatrice comme une contrainte à la repousse axonale ; en fait des travaux récents rapportés par A. Rolls et coll. 2009 démontrent qu’à son niveau, la lésion induit la prolifération de progéniteurs neuronaux (élément différencié mais qui va encore se diviser) et de cellules souches. Les astrocytes et les CSPGs influenceraient les cellules progénitrices en assurant leur migration et leur évolution. Cette cicatrice est donc une structure bien vivante et essentielle à la récupération neuronale.

→ Comment agir sur les lésions spinales ?

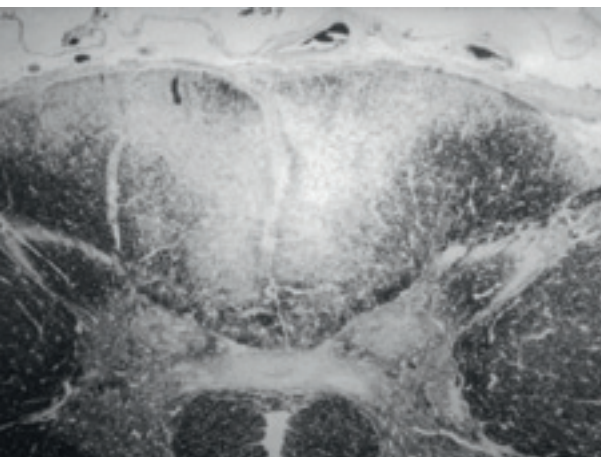
Une récupération fonctionnelle est possible lorsque le pourcentage de neurones survivants est suffisant pour permettre de réactiver les circuits neuronaux. Ceci nécessite de bloquer l’apoptose et la mort cellulaire, mais également de favoriser la survie neuronale en apportant des facteurs neurotrophiques. Actuellement il existe toute une série de moyens qui permettent d’espérer une guérison ou tout au moins une amélioration à la suite de ces lésions nerveuses (ou encore de réduire l’aggravation de la situation). Si certains sont encore expérimentaux d’autres sont applicables dès maintenant.

- **Le rôle de la Vimentine et de la GFAP** : soutenues financièrement par l’IRME, les équipes d’Alain Privat et de Jacques Mallet ont travaillé sur des souris génétiquement modifiées ; ils ont pu établir que deux protéines sécrétées par les cellules gliales sont responsables de cette réaction cicatricielle. Il a été montré sur des souris transgéniques dépourvues des gènes, permettant la fabrication de ces deux protéines, que si expérimentalement

Pléiotrope : se dit d’un gène ou d’une protéine dont les rôles sont multiples, qui influence la formation ou l’apparence de multiples traits.

LEXIQUE

Épendymaire : relatif à la membrane tapissant la surface du canal central de la moelle épinière, appelé canal de l'épendyme, et les ventricules cérébraux.



on a sectionné leur moelle épinière, non seulement ces souris n'ont pas formé de cicatrice, mais leur lésion a été réparée et elles ont récupéré leur capacité de mouvement. Pour confirmer ce résultat prometteur, des essais sont en cours chez le porc, un intermédiaire indispensable, avant l'application chez l'homme. L'IRME espère, à plus long terme, trouver une stratégie thérapeutique fondée sur l'utilisation spécifique des protéines concernées.

Le laboratoire de Royce Mohan a découvert que la molécule withaferine A se lie à la fois à la vimentine et la GFAP dans une poche unique lorsque ces protéines sont solubles, dans la forme tétramère. La withaferin A pourrait être à la base de recherches dans le développement thérapeutique d'un médicament.

- **Les cellules souches neurales** : ces cellules persistent dans la moelle épinière adulte au niveau du canal épendymaire. *In vitro*, elles se différencient en neurones et en cellules gliales. L'équipe d'Alain Privat a travaillé sur la compréhension des mécanismes d'auto-renouvellement, de différenciation de ces cellules *in vitro*, ainsi que leurs interactions cellulaires dans la niche épendymaire chez l'humain et la souris.

- **L'action sur le CSPG** : au début des années 1990, Jerry Silver et son équipe de la « Case Western University » a émis l'hypothèse que la « cicatrice » gliale n'empêchait pas la croissance axonale, mais le CSPG (chondroïtin-6-sulfate protéoglycane). On sait aujourd'hui qu'une enzyme bactérienne spécifique appelée chondroïtinase ABC décompose le CSPG et permet aux axones de se pousser à travers les « cicatrices » gliales. La Chondroïtinase est maintenant l'une des thérapies régénératrices les plus prometteuses pour le cerveau et le cordon médullaire.

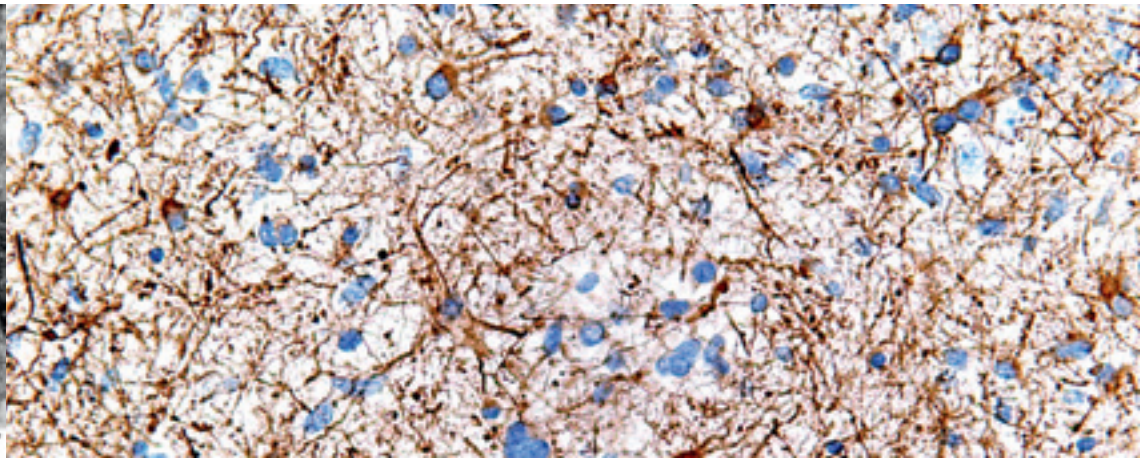
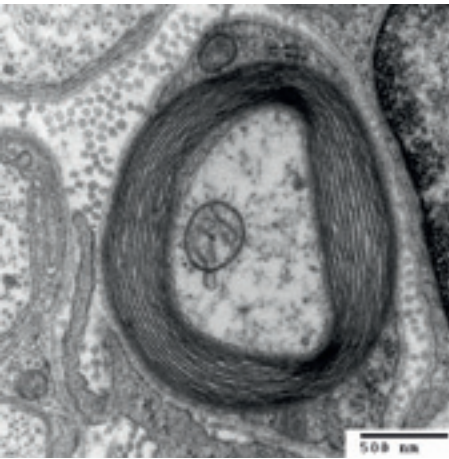
- **Le rôle du système des métalloprotéases matricielles (MMPs) et leurs inhibiteurs endogènes (TIMPs) dans la formation de la cicatrice gliale** : il a été possible de mettre en évidence une régulation différentielle de l'expression et de l'activité des MMPs en fonction du type cellulaire et de la localisation des cellules gliales au sein de la cicatrice. Les astrocytes et la microglie répondent différemment aux inhibiteurs de MMPs et MMP-2 semble jouer un rôle prépondérant dans la migration des astrocytes lors de la formation de la cicatrice gliale.

- **Les cellules engainantes olfactives (OEG)** : ces cellules qui engainent les axones des neurones situés dans la cavité nasale possèdent des propriétés neurotrophiques tout à fait exceptionnelles et de nouveaux neurones sont créés tous les jours. Lors de leur maturation, les neurones en voie de formation émettent un axone qui va rejoindre sa cible, le bulbe olfactif. Durant sa migration, l'axone est nourri et guidé par les cellules engainantes olfactives. Découvertes il y a quelques années, on a pensé qu'elles pourraient être utilisées dans bien des processus réparateurs. L'IRME avait à ce propos soutenu bien des projets d'équipes sur le sujet. Si on fait le bilan aujourd'hui, force est de constater que les effets ont été dans l'ensemble décevants, hormis la forte récupération respiratoire obtenue aussi bien lors de transplantation aigüe (Polentes et al, 1984) que lors de transplantation post-traumatique (Stamegna et al, 2011).

Le groupe de Brisbane (McKay-Sims) a transplanté des cellules d'OEG, cultivées du nez des patients et les a injecté dans le cordon médullaire de deux patients mais les résultats n'ont pas été à la hauteur des attentes.

- **Le Riluzole démontre une activité protectrice puissante au niveau du système nerveux** : le Riluzole, qui bloque les canaux sodiques dépendants du voltage et diminue ainsi la libération présynaptique du glutamate, est utile comme médicament anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique, dans le traitement de la schizophrénie, dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression mais il est aussi le seul médicament qui agit positivement sur l'évolution de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Deux grandes études cliniques ont montré l'efficacité du Riluzole chez l'homme en prouvant qu'il ralentit l'évolution de cette pathologie.

Des études expérimentales ont montré chez le rat que le Riluzole joue un rôle protecteur contre une atteinte de la moelle épinière. Si on réalise chez le rat une compression spinale, l'injection pendant



10 jours de Riluzole (2 mg kg⁻¹) induit une nette amélioration qui permet à l'animal de récupérer et d'utiliser à nouveau sa moelle épinière, retrouvant un comportement moteur presque normal.

• **Le rôle de la biologie moléculaire et le développement de nouvelles thérapeutiques avec de nombreuses nouvelles molécules** : en analysant le transcriptome d'un nerf sciatique de souris après une dégénérescence Wallérienne, des milliers de gènes ont pu être analysés, exprimés et comparés à ceux d'espèces intactes (n'ayant pas subi une lésion). 719 transcripts ont été caractérisés notamment, le *Nmnat1*, qui contient dans sa séquence le gène *Wld S*, est particulièrement développé, cinq fois plus que dans le nerf sciatique d'une souris intacte. On trouve ainsi un très grand nombre de gènes qui sont spécifiques de différents processus de croissance axonale et de plasticité (*Chl1*, *Epha5*, *Gadd45b*, *Jun*, *Nav2*, *Nptx1*, *Nrcam*, *Ntm*, *Sema4f*), des processus d'inflammation et d'immunité (*Arg1*, *Lgals3*, *Megf10*, *Panx1*), des facteurs de croissance/types cytokines et de leurs récepteurs (*Clcf1*, *Fgf5*, *Gdnf*, *Gfra1*, *Il7r*, *Lif*, *Ngfr/p75 NTR*, *Shh*), et des cellules d'adhésion et de la matrice extracellulaire (*Adam8*, *Gpc1*, *Mmp9*, *Tnc*). Ces résultats vont permettre de comprendre comment les systèmes nerveux et immunitaire vont interagir pour réguler la réparation des nerfs et identifier les molécules qui induisent ces réponses. On peut aujourd'hui identifier des gènes capables de promouvoir la régénérescence d'axones lésés ; des travaux effectués à l'aide de micropuces à ADN ont récemment permis d'identifier plusieurs molécules qui, bien que méconnues, pourraient être en mesure de stimuler la régénération axonale dans le SNC lésé.

→ De nombreuses pistes à approfondir

Cet exposé est naturellement trop schématique. Mais il montre que, même si on est encore loin de la guérison, il y a actuellement des pistes très intéressantes et prometteuses sur les façons de traiter le handicap. La plupart des travaux sont encore expérimentaux mais il est clair qu'on connaît beaucoup mieux les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous tendent les cascades des événements se produisant dès l'accident. On en est déjà à la recherche des gènes capables d'induire telle ou telle réaction.

La science n'est pas assez rapide pour nous tous, mais ses avancées sont certaines. La thérapie qui pourrait apparaître bientôt devrait donc permettre idéalement la réduction de la perte de tissu nerveux au site de lésion puis la réalisation d'une régénération fonctionnelle des axones lésés. Ces axes de recherche sont primordiaux pour l'IRME. ■

François Clarac

Photos (de gauche à droite)

1 - Coupe axiale de moelle épinière, coloration argentique. La zone claire indique une disparition des fibres nerveuses dans les colonnes postérieures. © Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (USA)

2 - Réseau neural simple avec deux cellules gliales - astrocyte et oligodendrocyte. © JDifool

3 - La couche de myéline (concentrique) entoure l'axone d'un neurone, montrant à l'intérieur des organes cytoplasmiques. © Roadhottaken / Electron Microscopy Facility at Trinity College

4 - Micrographie à très fort grossissement d'un astrocytome anaplasique. GFAP immunocoloration. © Nephron

La CICATRICE GLIALE lors de



La cicatrice gliale médullaire un obstacle pour la réparation ?



Dr Patrick Gauthier

Université Aix-Marseille AMU
Laboratoire de Neurosciences
Intégratives et Adaptatives
(LNIA) UMR 7260, Pôle 3C

Les traumatismes de la moelle épinière induisent des lésions souvent irréversibles qui conduisent à des déficits sensori-moteurs graves (paraplégie, hémip légie, tétraplégie). Le dogme d'un système nerveux central (SNC : cerveau et moelle épinière) incapable de régénération à été remis en cause il y a une trentaine d'années par les travaux du Pr. A. Aguayo (Montréal) montrant que les axones (ou fibres nerveuses) des neurones adultes ont bien une capacité de repousse de leurs prolongements après un traumatisme. Cependant, si elle est possible, une telle régénération (ou repousse) axonale des voies de conduction de la moelle épinière n'est pas spontanée. Ainsi, l'absence de régénération spontanée, et donc de récupération fonctionnelle, n'est pas due à une incapacité intrinsèque des neurones à repousser leurs prolongements axonaux mais à un environnement déjà non favorable dans le cerveau et la moelle épinière adulte.

Après un traumatisme, de la moelle épinière par exemple, cet environnement devient encore plus « défavorable » par la formation d'une barrière, appelée par les scientifiques « cicatrice gliale », qui semble constituer un obstacle (à la fois physique et chimique) à la repousse et à la réorganisation des connexions nerveuses. Une telle « cicatrice » n'a cependant pas que des aspects négatifs et pourrait aussi agir en circonscrivant la zone lésionnelle et en « protégeant » les parties médullaires restées saines (voir l'article détaillé).

→ Un représenté symbolique de la cicatrice gliale

Une image symbolique permettant de se représenter la cicatrice gliale dans la moelle épinière, serait de considérer la moelle épinière comme un autoroute à deux sens où un « bouchon » serait provoqué par un accident de circulation dans un sens. Le bouchon provoqué par les voitures accidentées et entrelacées serait ainsi le représenté de la barrière « physique » que constitue la cicatrice gliale médullaire, tandis qu'un incendie éventuel

des carburants représenterait l'aspect « barrière chimique » de la cicatrice gliale.

→ Distinction entre cicatrice cutanée et cicatrice gliale médullaire

Des confusions à ne pas faire ! De même en ce qui concerne l'appellation « cellules de la moelle » !

Les cellules de la moelle osseuse (tissu situé au centre de certains os et contenant les cellules à l'origine des différents types de cellules du sang : globules blancs, globules rouges et plaquette) n'ont rien à voir avec les cellules de la moelle épinière qui sont, elles, des cellules nerveuses responsables de la transmission d'informations sensibles et motrices. De même, la cicatrice cutanée et la cicatrice gliale médullaire présentent des différences.

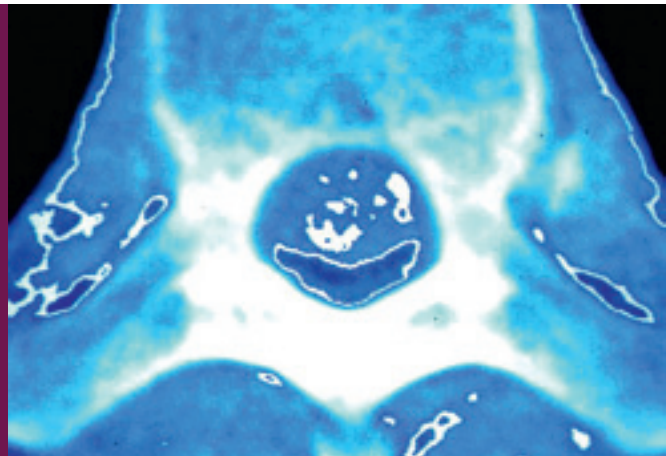
La cicatrice cutanée est une cicatrice formée par les « fibroblastes », qui sont des cellules de la peau qui prolifèrent quand la peau est endommagée (notamment quand l'on se coupe) et qui produisent du

lésion médullaire

“

Les axones des neurones adultes ont bien une capacité de repousse de leurs prolongements après un traumatisme.

”



collagène et de la fibronectine, deux produits qui forment une cicatrice fibreuse qui est une « barrière physique ». Il faut noter que les fibroblastes sont également présents dans la plupart des membranes, y compris la dure-mère (la membrane dure qui couvre et protège l'extérieur du cordon médullaire ou moelle épinière). Normalement, il y a peu ou pas de fibroblastes dans le cerveau et la moelle épinière. Cependant, lors de lésion « pénétrante » de la moelle épinière (balles, couteaux, ou dommages très graves pouvant déchirer la dure-mère ou le cordon médullaire lui-même) des fibroblastes peuvent ainsi pénétrer dans la moelle épinière et sont alors considérés comme des « corps étrangers » par certaines des cellules gliales, dont les « astrocytes » (les cellules gliales sont des cellules de soutien et d'environnement des cellules nerveuses de la moelle épinière). Les astrocytes sont localisés partout dans le cerveau et la moelle épinière, ils tapissent les vaisseaux sanguins (capillaires) et participent à la formation de ce qui s'appelle la barrière sanguine cérébrale ou barrière hémato-méningée qui permet de contrôler ce qui entre et sort du cerveau et de la moelle épinière.

→ La cicatrice médullaire : cicatrice fibreuse et/ou gliale

Quand, lors de lésion « pénétrante », les fibroblastes entrent dans la moelle épinière, les astrocytes traitent ces cellules comme « étrangères » : ils se multiplient autour des fibroblastes et forment une paroi qui constitue une barrière astrocytaire, encore appelée cicatrice gliale ou cicatrice astrocytaire. Dans ce cas de figure, à cette cicatrice gliale astrocytaire peut se surajouter une cicatrice fibreuse due aux fibroblastes pénétrants.

Cependant, la plupart des lésions de la moelle épinière ne sont pas de type « pénétrant » et sont

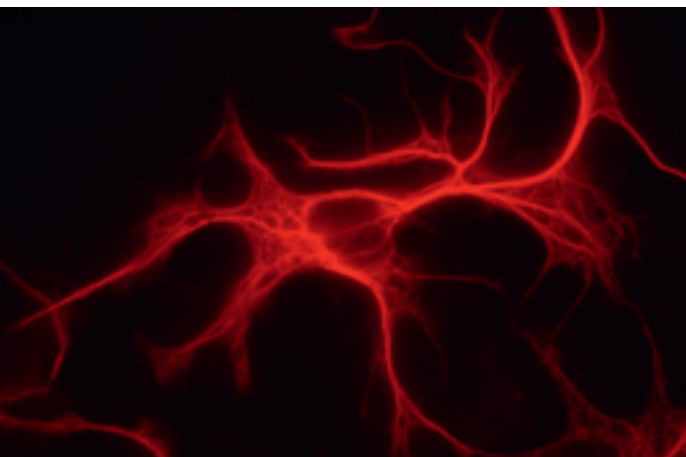
du genre « fermées », notamment lors de fracture de vertèbre spinale où l'os fait pression sur le cordon médullaire. Quand le cordon médullaire est blessé avec une compression ou une contusion (ou les deux), les vaisseaux sanguins dans le cordon médullaire sont également endommagés avec pour conséquence un saignement. Ces lésions mobilisent ainsi les astrocytes et ces derniers forment rapidement une paroi sur tous les vaisseaux sanguins endommagés en reformant la barrière sanguine cérébrale. Lorsque beaucoup d'astrocytes entourent de telles lésions, les scientifiques parlent ainsi de cicatrice gliale astrocytaire (ou gliosis). Ainsi, dans ce cas de figure, la présence d'une cicatrice « fibreuse » (d'origine fibroblastique) semble très limitée au sein de la moelle épinière lésée et seule la cicatrice gliale astrocytaire prédomine.

Ainsi, la nature de la cicatrice gliale semble dépendante du type lésionnel traumatique.

→ La cicatrice gliale et la recherche scientifique

La majorité des scientifiques travaillant sur les lésions de la moelle épinière induisent des lésions endommageant le cordon médullaire en le coupant avec un scalpel (lésion par section). Lors de telles lésions, une cicatrice fibreuse (fibroblastique) se forme. En outre, lorsque la réparation de la dure-mère n'est pas effectuée, ce qui est souvent le cas lors de lésion expérimentale, ceci permet à davantage de fibroblastes d'envahir l'emplacement des lésions et concourt à la formation d'un vrai tissu « cicatriciel » au niveau de la moelle lésée. Cependant, la majorité des lésions médullaires humaines sont de type compression-contusion, sans qu'il y ait nécessairement un traumatisme de type « pénétrant ». Dans ces cas là, seule une cicatrice gliale

Astrocyte : Les astrocytes sont des cellules gliales du système nerveux central. Elles ont généralement une forme étoilée, d'où provient leur étymologie. Elles assurent une diversité de fonctions importantes, centrée sur le support et la protection des neurones. Ces cellules participent au maintien de la barrière hémato-encéphalique, régulent le flux sanguin, assurent l'approvisionnement en nutriments et le métabolisme énergétique du système nerveux, participent à la neuro-transmission et maintiennent la balance ionique du milieu extracellulaire. Les astrocytes jouent également un rôle dans la défense immunitaire, la réparation et la cicatrization du cerveau ou de la moelle épinière après une lésion.



10

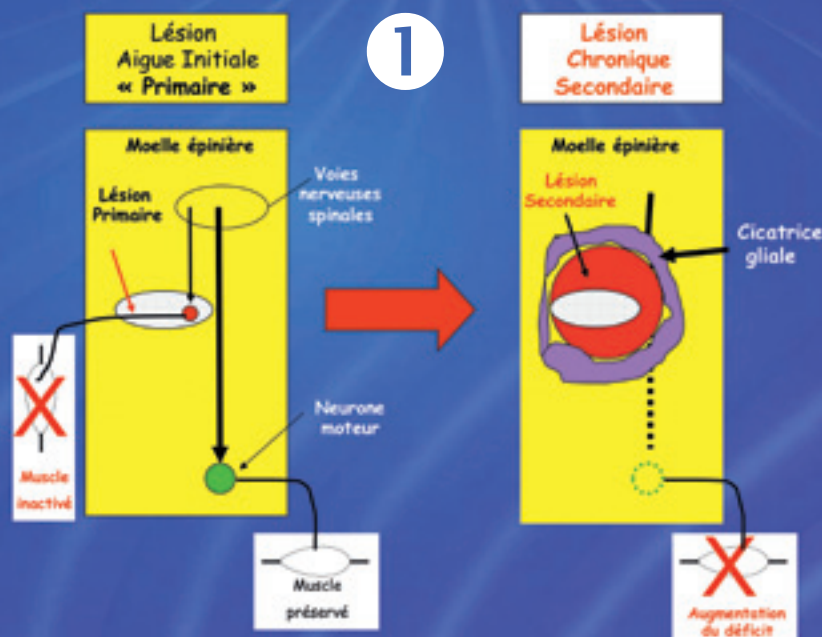
La lettre de l'IRME →

« astrocytaire » est présente. Les scientifiques ont bien observé que les fibres nerveuses repoussent vers l'emplacement des lésions mais s'arrêtent au niveau de la « cicatrice » gliale. En fait, cet arrêt de repousse serait principalement dû, non pas à l'aspect « barrière physique » de la cicatrice gliale, mais à l'aspect « barrière chimique ». En effet, les astrocytes « activés » lors de la lésion sécrètent un produit chimique (la chondroïtin-6-sulfate protéoglycane ou CSPG) qui est délétère pour la repousse axonale ; d'ailleurs, l'utilisation d'une enzyme bactérienne spécifique (chondroïtinase ABC) qui décompose le CSPG permet d'obtenir une certaine repousse axonale à travers les cicatrices gliales.

En fait la cicatrice gliale ne semble pas être l'obstacle primaire le plus important au défaut de régénération dans la moelle épinière adulte, car d'autres facteurs interviennent, entre autres :

- **la présence d'inhibiteurs de croissance** (CSPGn Nogo) au sein de la moelle épinière (la protéine Nogo est sécrétée par les oligodendrocytes, cellules gliales entourant les axones spinaux),
- **l'absence de guides de croissance** pour aider la progression des axones au sein du tissu spinal et
- **l'extension de la lésion primaire en lésions secondaires.** Ce dernier facteur vient d'ailleurs d'être récemment confirmé chez le primate non humain* (macaque) par une équipe de recherche lors de lésion expérimentale thoracique (hémisection latérale). Les chercheurs soulignent des différences notables avec ce qui est généralement

De la lésion initiale primaire à la lésion secondaire avec cicatrice gliale



Schémas illustrant une lésion initiale primaire de la moelle épinière (panneaux de gauche) et l'aggravation de cette lésion en une lésion secondaire et la formation d'une cicatrice gliale (panneaux de droite).

→ Panneaux de gauche

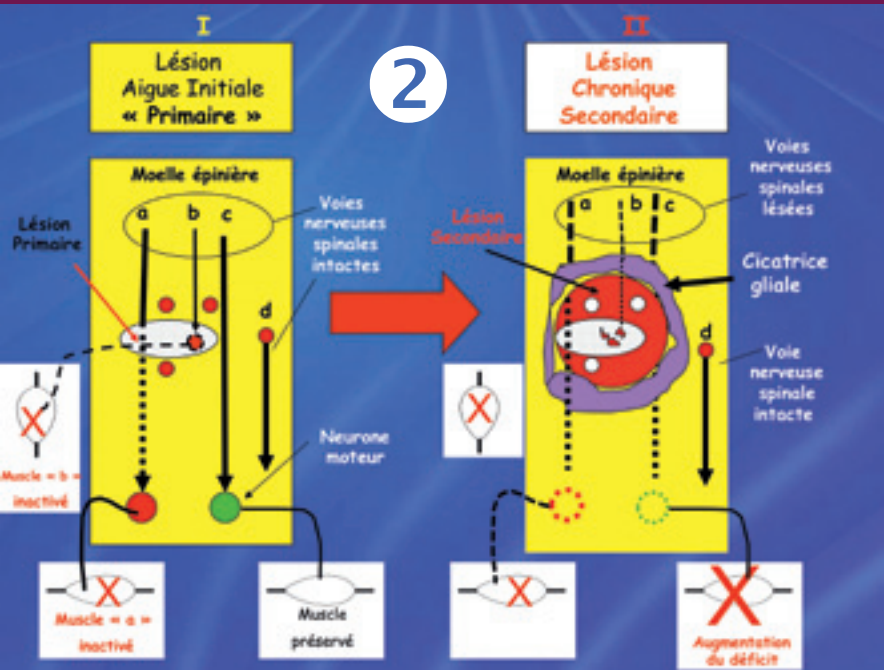
lors de la lésion primaire, l'endommagement des éléments nerveux (neurone en rouge et prolongement axonal dans la zone de l'ovale blanc illustrant la lésion primaire) conduit à un déficit fonctionnel (muscle inactivé). À ce stade, les voies nerveuses intactes (voir flèche s'articulant sur le neurone vert) restent fonctionnelles et l'activité fonctionnelle des muscles correspondants reste préservée (muscle préservé).

→ Panneaux de droite

l'endommagement par la lésion primaire des éléments nerveux (fibres nerveuses et corps cellulaires), des éléments vasculaires et gliaux (cellules de « soutien » entourant les axones et les vaisseaux sanguins), conduit à des réactions « en cascade » qui augmentent l'étendue de la lésion primaire en lésion secondaire (zone rouge). La lésion secondaire conduit à une augmentation du déficit, en altérant le fonctionnement de certains des éléments nerveux qui étaient restés fonctionnels lors de la lésion primaire (muscle préservé, panneau de gauche) et qui maintenant sont inactivés : dégénérescence axonale (trait en pointillé), souffrance des corps cellulaires des motoneurones cibles (rond en pointillé) et inactivation des effecteurs (muscle + croix). Parallèlement, une cicatrice gliale (zone mauve) s'installe (voir détails dans le texte).

*Axonal and Glial Responses to a Mid-Thoracic Spinal Cord Hemisection in the Macaca fascicularis Monkey (2013). WU W, WU W, JIAN Z, SHI F, YANG S, LIU YS, LU P, MA Z, ZHU H, XU XM. J Neurotrauma. 2013 feb 19.

Détail des éléments nerveux inactivés lors de lésion initiale primaire suivie de lésion secondaire et cicatrice gliale



→ I : Lésion aigüe initiale primaire

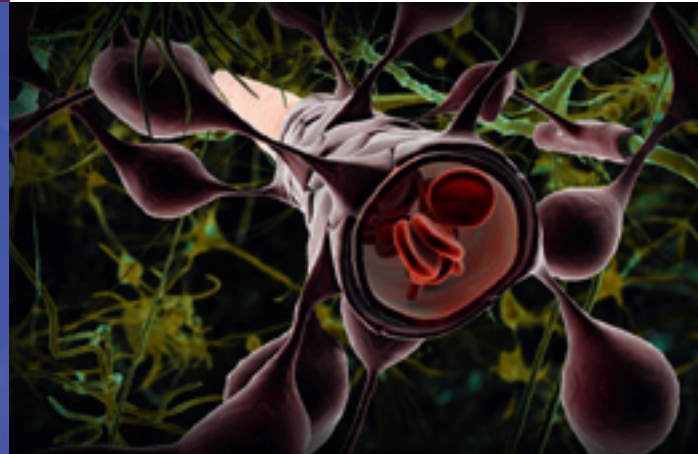
La lésion initiale primaire (ovale blanc) interrompt des voies de passages de fibres nerveuses (voie « a ») et endommage des neurones (neurone au sein de la zone de lésion initiale sur lequel s'articule la voie nerveuse spinale « b »). La lésion directe des neurones moteurs (cercle rouge connecté à la voie nerveuse « b ») conduit à l'inactivation des muscles correspondants (muscle « b » inactivé) et l'endommagement direct des voies nerveuses (voie « a ») conduit à une inactivation des neurones connectés à ces voies (neurones cibles de la voie nerveuse « a ») ainsi que des éléments moteurs qui commandent ces neurones moteurs (muscle « a » inactivé). À ce stade, un certain nombre d'éléments nerveux sont intacts : des neurones (cercles rouges) et des voies nerveuses (voies « c » et « d »).

→ II : Lésion chronique secondaire et cicatrice gliale

L'extension de la lésion primaire en lésion secondaire (voir figure 1 et zone en rouge panneau de droite) conduit à une augmentation du déficit initial :

- 1) en endommageant d'autres voies nerveuses (voie « c », primitivement intacte lors de la lésion initiale) et par là même les neurones moteurs cibles ainsi que les effecteurs associés (voir panneau : muscle + croix, augmentation du déficit),
- 2) en provoquant des lésions neuronales additionnelles (voir cercles blancs au sein de la zone de lésion secondaire en rouge) et
- 3) en induisant des dégénérescences « en amont » par la dégénérescence rétrograde de voies nerveuses interrompues (voies « a », « b », « c » en pointillés). Ces voies nerveuses « en souffrance » peuvent entraîner une dégénérescence des neurones (situés dans la moelle épinière ou dans le cerveau) à partir desquels elles sont issues (ces neurones ne sont pas représentés dans la figure).

La cicatrice gliale (zone en mauve) constitue un frein puissant à la repousse des voies nerveuses lésées (voies « a », « b », « c »), par exemple pour se reconnecter sur la voie restée intacte (voie « d »).



observé chez les rongeurs (modèle animal le plus courant) et indiquent que de façon surprenante, même des régions situées dans des parties saines de l'autre côté de la moelle épinière et donc primitivement épargnées (zones contralatérales au siège de la lésion), peuvent être le siège de phénomènes lésionnels et inflammatoires (perte axonale, démyélinisation, gliose réactive, activation de la microglie et des macrophages). Ces résultats montrent que même ce qui est considéré comme du tissu spinal épargné, peut être le siège, à long terme, de lésions secondaires tardives, insoupçonnées jusqu'alors. De telles lésions constituent ainsi de nouvelles cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques.

Pour plus de détails sur la cicatrice gliale, voir l'article scientifique. ■

Patrick Gauthier

11

→ La lettre de l'IRME

Photos (de gauche à droite)
1- Astrocytes issus de culture cellulaire - coloration GFAP © Grzegorz Wicher
2 - La barrière hémato-encéphalique et astrocytes de type 1 © Medbenmedben

L'avis du Professeur

Alain Privat

12

↑
La lettre de l'IRME



Pr Alain Privat

Membre correspondant de
l'Académie de Médecine

Institut des Neurosciences
de Montpellier,
80, rue Augustin Fliche,
34000 Montpellier

Photos (de gauche à droite)
1 - Micrographie à fort grossissement
de la corne antérieure de la moelle épinière
montrant des neurones moteurs.
© Nephron

2 - Moelle épinière © Hyung5kim

3 - Moelle épinière antérieure © Nephron

4 - Morphologie et quantification des astro-
cytes après une hémisection T9 côté droit
de la moelle épinière chez le singe. © Wu W,
Wu W, Jian Z, Shi F, Yang S, Liu YS, Lu P, Ma Z,
Zhu H, Xu XM

5 - Chicago © P-F. Pradat

6 - Pet Scan © Iiz west

Nous avons demandé au Pr Alain Privat ce qu'il pensait de l'article *Axonal and Glial Responses to a Mid-Thoracic Spinal Cord Hemisection in the Macaca fascicularis Monkey (2013)*. Wu W, Wu W, Jian Z, Shi F, Yang S, Liu YS, Lu P, Ma Z, Zhu H, Xu XM. *J Neurotrauma*. 2013 Feb 19.

Les auteurs ont réalisé sur des macaques adultes des hémisections médullaires au niveau thoracique et ont étudié une et quatre semaines après la lésion la repousse axonale, les réactions astrocytaires et le dépôt de collagène correspondant à une « réaction fibrocytique ».

Ils constatent l'absence de repousses spontanées, une réaction microgliale étendue au côté controlatéral, une réaction fibreuse étendue après quatre semaines et une réaction astrocytaire peu étendue au voisinage de la lésion, et en revanche

importante à distance. Ils en concluent que le modèle « primate » présente des différences significatives vis à vis des rongeurs ».

1°) Ces différences vis à vis du modèle rongeur avaient déjà été signalées dans des travaux largement antérieurs de mon laboratoire (Rajaofetra, 1989, C. R. Acad Sci, 1992 Brain Res, 1992 J. Comp Neurol.)

2°) Ce travail souffre de biais méthodologiques notables :

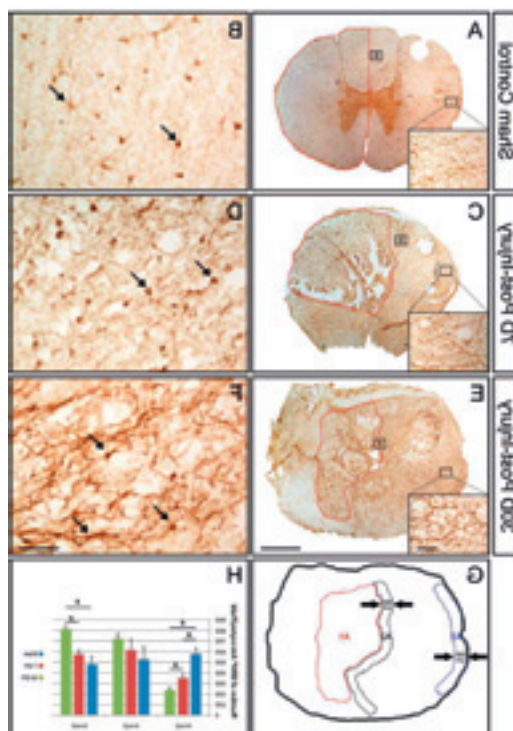
- les délais de survie (1 et 4 semaines) sont beaucoup trop courts dans cette espèce ; les réactions cellulaires chez les primates sont très ralenties par rapport à celles des rongeurs ;

- l'anesthésie à la Kétamine est une erreur ; la Kétamine est un neuroprotecteur de la famille des phencyclidines qui réduit les réactions gliales (nos travaux sur GK 11 !).

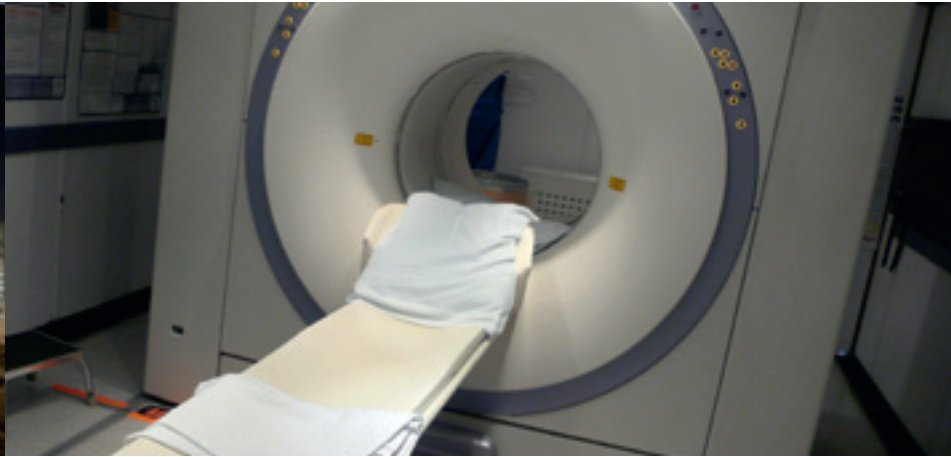
La dure-mère a-t-elle été suturée ? Cette suture peut réduire considérablement la réaction fibrocytaire.

L'évaluation de la réaction astrocytaire (comptage de cellules) ne tient pas compte de l'hyperplasie (augmentation de surface) qui est la principale réaction astrocytaire après hémisection. La fig 5F ci-contre, est particulièrement représentative à cet égard d'une réaction astrocytaire massive.

En conclusion, une étude rigoureuse chez le primate est plus que jamais nécessaire comme nous l'indiquons il y a vingt ans en conclusion de nos travaux préliminaires sur les macaques et les babouins. ■



23^e Congrès international sur la SLA



Le résumé des travaux de recherche clinique

Le 23^e Congrès international sur la SLA a eu lieu à Chicago début décembre 2012. Il a réuni de très nombreux spécialistes de la maladie qui sont venus présenter leurs travaux. Ce congrès a témoigné une nouvelle fois de la richesse de la recherche dans le domaine de la SLA, ce qui constitue une véritable source d'espoir pour les patients. Ce résumé traite des travaux qui concernaient des travaux de recherche clinique réalisés chez l'homme. Les travaux plus fondamentaux feront l'objet d'un autre compte-rendu.



Dr Pierre-François Pradat

Département des maladies du système nerveux et Laboratoire UMRS 678, INSERM/UPMC, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Membre du Conseil Scientifique de l'IRME

SLA : La sclérose latérale amyotrophique, également appelée maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative des motoneurones de l'adulte. Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones moteurs du cortex cérébral. Elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature striée des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de l'extrémité céphalique.

→ Comment évaluer la progression de la maladie ?

La question du choix des meilleurs outils cliniques reste toujours un sujet d'actualité.

On pourrait estimer qu'à l'heure des outils modernes de la biologie ou de l'imagerie, tout a été déjà dit sur les méthodes qui servent à mesurer l'évolution de la maladie en se basant sur des mesures cliniques. Ce serait se tromper car c'est une question qui n'est pas résolue et qui revêt une importance considérable et il faut bien admettre que les outils dont nous disposons actuellement sont insuffisants. Disposer de moyens fiables pour mesurer le stade d'évolution de la maladie est en effet essentiel à la fois pour le suivi des patients dans la pratique clinique mais également pour évaluer l'effet de nouveaux traitements.

Une étape importante avait été franchie à la fin des années 1990 où un consensus avait établi une échelle qui reflète le handicap lié à la maladie. Cette échelle appelée ALSFRS (Amyotrophic lateral sclerosis rating scale) établit un score qui prend en compte les différentes fonctions de la vie quotidienne qui peuvent être affectées par la maladie (l'écriture, la marche, l'habillage, la respiration notamment). Cette échelle est utilisée en routine par les neurologues et sert de base pour évaluer l'impact de nouveaux traitements sur la fonction motrice dans de nombreux essais thérapeutiques. Toutefois, si elle établit une appréciation relativement fiable du handicap de la

maladie en fournissant un score global, elle ne traduit pas directement son stade d'évolution au cours du temps. Créer une échelle qui répondrait à ce besoin est un exercice difficile car il s'agit d'une pathologie très hétérogène dans son mode de début, dans les parties du corps qui sont affectées par le déficit moteur et dans son rythme évolutif.

De nouveaux systèmes de cotation qui prennent en compte cet aspect évolutif en définissant des stades successifs de la maladie ont été présentés (équipe anglaise d'Ammar Al Chalabi dont l'échelle a récemment été publiée dans la revue *Brain* et une seconde échelle établissant des stades successifs de la maladie a été présentée par l'équipe italienne d'Adriano Chio).

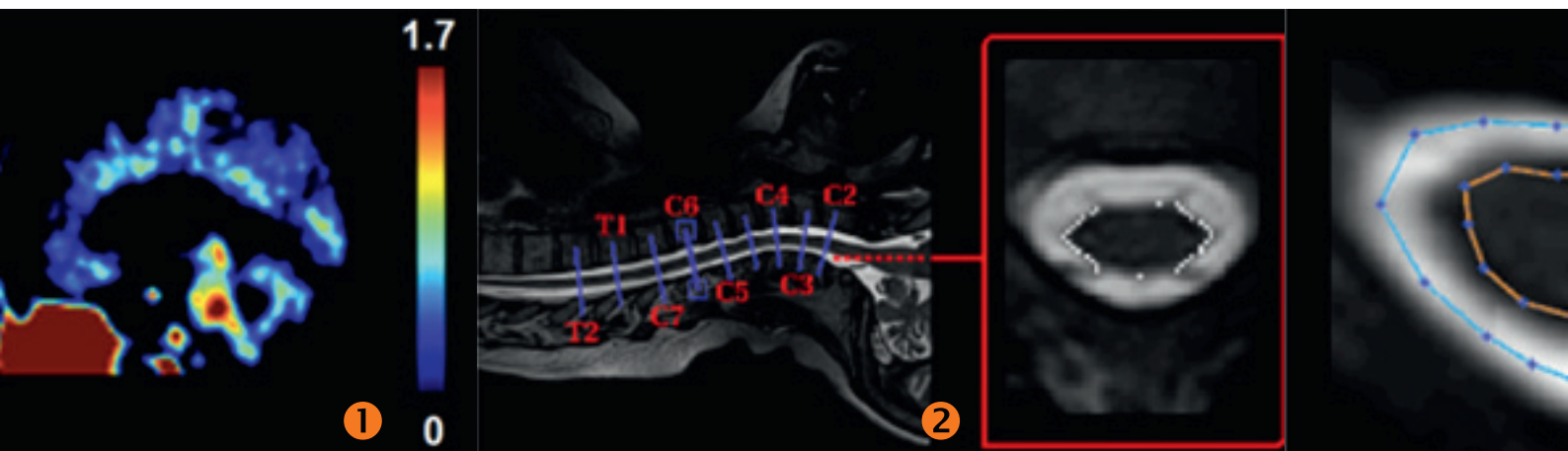
→ Les marqueurs neuroradiologiques de la maladie

Imagerie par PET-scan : mesurer l'inflammation dans la maladie

Si la sclérose latérale amyotrophique n'est pas une maladie primitivement inflammatoire, comme c'est le cas de la sclérose en plaques, on sait toutefois que des processus inflammatoires sont très probablement impliqués dans la progression de la maladie. C'est un aspect qui a été bien démontré dans des modèles animaux de la maladie. Les cellules qui sont responsables de l'inflammation dans la SLA, sont appelées cellules microgliales. Elles peuvent

13

→ La lettre de l'IRME



14

La lettre de l'IRME →

Figure 1 : PET-scan montrant les zones où le traceur radioactif se fixe sur les cellules microgliales dans le cerveau

Figure 2 : IRM de la moelle épinière au niveau cervical. Il est possible d'extraire des coupes transversales de la moelle épinière. Grâce à des logiciels de traitements de l'image, on mesure la surface de la moelle épinière (d'après Pradat et al, 2012).

être dans un état de repos ou bien en réponse à une agression du système nerveux se convertir dans un état dit « activé » où elles produisent des molécules de l'inflammation.

Des études chez la souris avaient montré que cet état d'activation était associé à la progression de la maladie. L'étude présentée par Philippe Corcia (Tours) montre que cet état d'activation des cellules microgliales peut être visualisé chez l'homme (figure 1). Pour cela, son équipe a utilisé un outil appelé PET-scan. La base de cette méthode est d'injecter dans le sang des molécules marquées par un isotope radioactif (radiotraceurs) et de visualiser les régions du cerveau où ces molécules vont atteindre leurs cibles. Dans le cas présent, il s'agit d'un nouveau traceur qui se fixe sur les cellules microgliales lorsqu'elles sont activées. Grâce à cette technique, il était possible de visualiser les régions où le processus inflammatoire était actif, principalement les zones motrices. Cet outil pourrait s'avérer extrêmement utile pour évaluer l'effet de traitements neuroprotecteurs visant à diminuer les processus inflammatoires

L'IRM : un marqueur de l'évolution de la maladie

Léonard Van den Berg (Hollande) a présenté une étude sur la mesure en IRM de l'épaisseur du cortex cérébral chez 112 patients souffrant de SLA. Cette étude révèle qu'il existe une corrélation entre cette mesure et le score fonctionnel des patients mesuré par l'échelle ALSFRS-R.

L'imagerie de la moelle épinière est particulièrement intéressante dans une pathologie dont une caractéristique principale est de toucher les cornes antérieures de la moelle où sont situés les corps cellulaires des motoneurones. Elle présente des difficultés techniques importantes en raison du faible

diamètre de cette structure (environ un centimètre), de l'interférence des mouvements physiologiques (respiration, battements cardiaques ou encore déglutition) et de la présence d'artéfacts liés à la proximité de la moelle avec les structures osseuses, discales et le liquide céphalo-rachidien. Avec les progrès de l'imagerie, ces problèmes parviennent à être de mieux en mieux contrôlés.

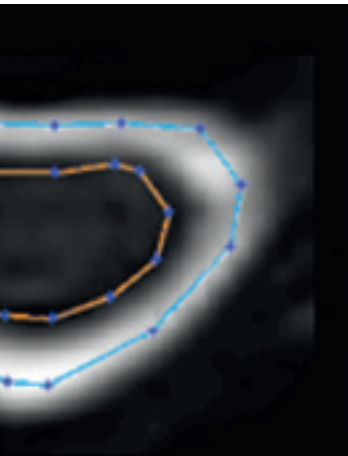
Un travail présenté par Pierre-François Pradat (Paris) utilisait une méthode permettant de mesurer avec précision la surface de la moelle épinière (figure 2). Cette méthode s'est révélée être suffisamment sensible pour détecter une diminution du volume de la moelle épinière chez les patients par rapport à des sujets indemnes de SLA. Lorsque cette IRM était répétée chez les patients après un délai moyen de 11 mois, il était possible de mesurer une diminution du diamètre de la moelle qui était corrélée à l'aggravation clinique de la maladie. Cette étude suggère donc que la mesure de l'atrophie de la moelle pourrait constituer un marqueur de l'aggravation de la maladie, pouvant potentiellement être utilisée pour mesurer l'effet de médicaments neuroprotecteurs.

→ Essais thérapeutiques

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés lors du meeting.

Ceftriaxone : agir contre l'excès de glutamate

Une étude nord-américaine avait été menée afin de tester une molécule initialement utilisée comme antibiotique, la ceftriaxone. Ce candidat thérapeutique avait été sélectionné par une approche dite de criblage de molécules (« drug screening »). Cette méthode consiste à tester un nombre important de molécules dans un modèle *in vitro* afin de sélectionner celles qui peuvent modifier une voie qu'on pense



impliquée dans la maladie. Dans le cas présent, il s'agissait d'identifier des molécules qui pouvaient augmenter la recapture du glutamate. On pense en effet qu'un excès de glutamate est impliqué dans la physiopathologie de la maladie (c'est d'ailleurs sur la base de cette hypothèse qu'a été développé le riluzole qui est un anti-glutamate). Il est ressorti de ce processus de criblage que la ceftriaxone possédait cette activité d'augmenter la recapture du glutamate par les cellules environnantes (les astrocytes) et donc de limiter sa toxicité pour les motoneurones. Malheureusement, les résultats de l'essai qui a été présenté par le Meritt Cudkowitz (Boston, USA) ne confirment pas que cette molécule apporte un bénéfice clinique chez les patients. Cette étude, qui a inclus un nombre important de sujets (513 sujets dont 340 traités par ceftriaxone et 173 par un placebo) n'a montré aucun effet sur les différents critères cliniques testés.

Olesoxime : un essai négatif mais qui fournit des informations importantes

Les résultats finaux de l'essai thérapeutique avec l'olesoxime ont été présentés par Timothée Lenglet (Paris).

Cette molécule avait démontré un effet neuroprotecteur sur plusieurs modèles de maladies neurodégénératives et en particulier sur le modèle murin le plus répandu de la SLA (des souris qui expriment une mutation sur le gène SOD1, mutation qui est responsable de rares formes familiales de SLA). L'olesoxime interagit avec la fonction des mitochondries. Les mitochondries sont considérées comme les « centrales énergétiques » de la cellule et leur dysfonctionnement semble jouer un rôle clé dans la pathogénie de la SLA. Il s'agissait d'une étude multicentrique. Au total 512 patients ont été inclus dans un essai randomisé en double aveugle dans lequel les patients prenaient l'olesoxime ou le placebo en plus de leur traitement par riluzole. L'étude s'est révélée négative pour l'ensemble des critères étudiés en dehors d'un effet marginal sur l'échelle fonctionnelle de la SLA (ALSFRS) à 9 mois, un effet qui est toutefois trop faible pour avoir un impact significatif sur la fonction des patients. Un enseignement important est que la survie globale des patients inclus dans l'étude était sensiblement supérieure à celle mesurée dans les essais thérapeutiques passés. Cela souligne sans doute par ailleurs les progrès accomplis ces dernières années dans la prise en charge symptomatique de nos patients SLA que ce soit sur un plan nutritionnel ou respiratoire avec en particulier l'usage plus étendu de la ventilation non invasive.



Timothée Lenglet (Paris).

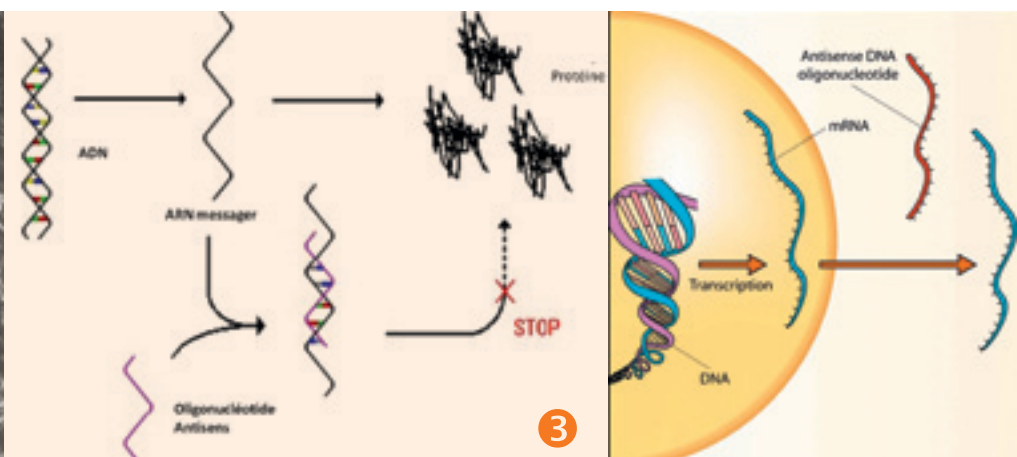
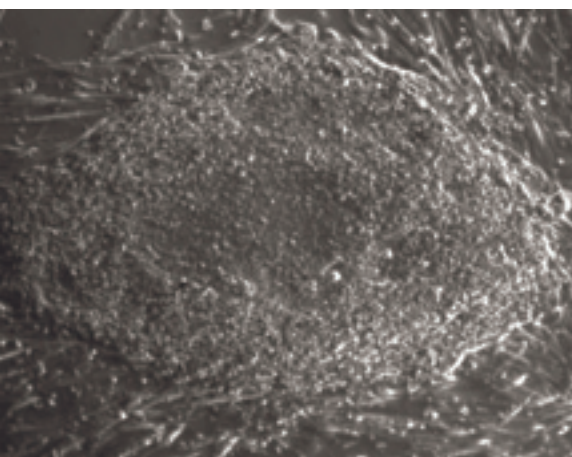
Glutamate : L'acide glutamique (Glu, E ou glutamate) est l'un des 22 acides aminés qui entrent dans la composition des protéines.

NP001 : agir contre l'activation des macrophages

Il s'agit d'une stratégie thérapeutique qui vise à lutter contre l'inflammation. Nous avons vu précédemment, qu'un des acteurs majeurs du déclenchement de processus inflammatoires dans le système nerveux reposait sur les cellules microgliales qui résident normalement dans le système nerveux et qui peuvent s'activer en réponse à divers stimuli. Un autre mécanisme, qui a été défendu par Stanley Appel (USA) sur la base de travaux fondamentaux, est que des cellules présentes dans le sang et impliquées dans l'inflammation, les macrophages, puissent également s'activer et envahir le système nerveux central. La molécule NP001, des laboratoires NeuraLut, par des mécanismes qui ne sont pas complètement élucidés, vise à bloquer ce processus. Robert Miller (USA) a présenté les résultats d'une étude de phase II où le produit était administré par voie intraveineuse tous les mois pendant 6 mois. Une série de 136 patients étaient divisés en 3 groupes (placebo, NP001 à faible dose, NP001 à fortes doses). L'analyse a montré qu'il existait peut-être une tendance à l'amélioration de paramètres cliniques. Il faut toutefois souligner que le nombre de patients était faible, la durée d'observation courte et donc qu'il est impossible de tirer des conséquences définitives de ce résultat. Une étude de phase III est prévue en 2013 pour poursuivre l'analyse des effets de cette molécule.

CK2017357 (Tirasemtiv) : améliorer la contraction musculaire

Cet essai se situe dans une approche originale puisqu'il s'agit non plus d'agir sur le motoneurone lui-même mais sur le muscle. Lors du précédent congrès avaient été présentés les résultats préliminaires d'une étude visant à bloquer une protéine, la protéine Nogo-A, qui est en excès dans le muscle de patients SLA et pourrait nuire à la réinnervation du muscle (Pierre-François Pradat et al, 2011). Cette étude ayant montré une très bonne tolérance du traitement, une étude internationale de phase II contre placebo va débuter en 2013 pour évaluer si des perfusions bimensuelles d'anticorps anti-Nogo-A permettent de ralentir le déclin moteur lié à la maladie. L'étude présentée lors du congrès par Jeremy Shefner (USA) a un objectif différent. Il s'agit en effet d'agir directement sur les capacités de contraction du muscle en activant une protéine musculaire appelée troponine. Ce travail regroupait des données provenant de trois essais antérieurs menés avec le Tirasemtiv (laboratoires Cytokinetics) qui chacun avait des effectifs de patients limités. Les



16

La lettre de l'IRME

Figure 3 : Mécanisme d'action des oligonucléotides antisens : bloquer la production de la protéine SOD1 en se liant aux ARN messagers

résultats sont encourageants car il existe peut être un effet (« une tendance ») pour une amélioration de scores cliniques comme la force ou l'endurance. À noter que ce traitement, par une interaction pharmacologique, augmentait les taux de riluzole lorsque ce traitement était associé. Cela justifie qu'en cas d'association les doses de riluzole soient diminuées de moitié. Une étude de phase II, avec un nombre de patients plus important, permettra de dire si ces résultats sont confirmés. L'étude nommée BENEFIT ALS (pour Blinded Evaluation of Neuromuscular Effects and Fonctionnal Improvement with Tirasemtiv in ALS) est une étude multinationale qui sera menée aux États Unis, au Canada et dans plusieurs pays européens dont la France.

Les antisens dans les formes familiales de SLA liées à une mutation de la protéine SOD1

Le gène SOD1 a été le premier gène qui a été identifié dans certaines formes familiales de SLA. En dépit d'intenses recherches, utilisant notamment des modèles animaux générés à partir de cette anomalie génétique, on ne connaît toujours pas les mécanismes exacts en cause. Même en l'absence de ces connaissances, des stratégies qui viseraient à bloquer l'expression du gène anormal restent tout à fait pertinentes. Une de ces stratégies a été présentée par Timothy Miller (USA) et repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens. Il s'agit de petites séquences d'acides nucléiques, les composants de l'ADN qui ont pour effet d'empêcher la formation de l'ARN messager et donc au total de la protéine correspondante (figure 3).

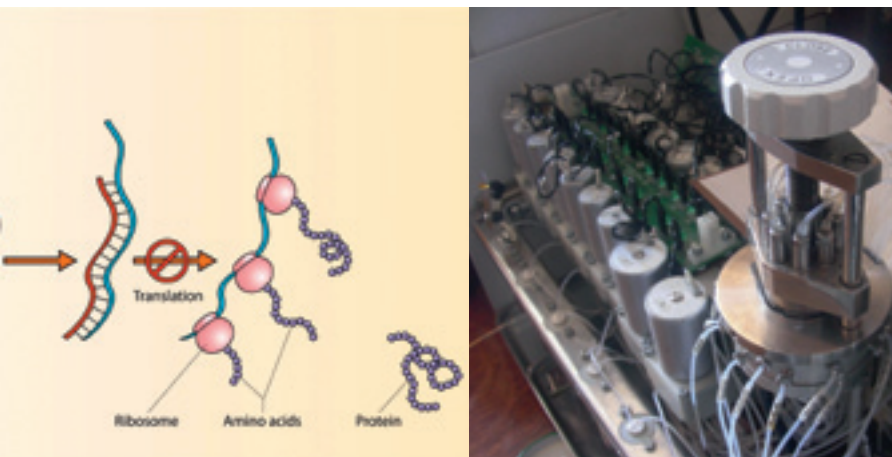
Comme il s'agit d'une thérapeutique innovante, sans recul sur ses effets toxiques possible, un long parcours d'études d'abord précliniques chez l'animal puis de façon très prudente dans des petites séries

de patients, avec des doses très bien contrôlées, a été nécessaire. Pendant le congrès Timothy Miller a présenté des premiers résultats sur une série de 32 patients présentant une forme de SLA liée au gène SOD1. Le traitement était administré directement dans le liquide céphalo-rachidien (voie intrathécale). Deux résultats importants ressortent de cette étude. Le premier est que le traitement est très bien toléré. Le second est que les oligonucléotides étaient détectables aux doses attendues dans le liquide céphalorachidien. En revanche, aucun résultat n'a été communiqué sur l'effet du traitement sur l'évolution de la maladie.

Injection de cellules souches dans la moelle épinière

Les thérapeutiques basées sur l'utilisation de cellules souches suscitent un espoir important pour les patients. Les incertitudes sur les méthodes à employer (types de cellules, voies et modalités d'injections...) et les dangers potentiels importants (formation de tumeur à long terme notamment, lésions nerveuses provoquées par les procédures d'injection...) imposent que les premiers essais soient menés de façon prudente. Cette lenteur des avancées est parfois ressentie comme une frustration par les patients. Il est important d'expliquer que des essais trop précipités pourraient conduire à des effets secondaires graves susceptibles d'entraîner une suspension des essais dans ce domaine pendant de nombreuses années. Il existe le précédent dans le domaine de la thérapie génique où lors des premiers essais, des complications graves inattendues ont au total ralenti l'évolution dans ce domaine en créant une suspicion générale sur le bien fondé de cette approche. Des premiers résultats d'un essai mené par la société de biotechnologie Neurastelm ont été présentés par Jonathan Glass (USA). Cet essai

Photos (de gauche à droite)
1 - Cellules souches embryonnaires humaine
© Lbcs.irb.montpellier
3- Schéma montrant comment l'ADN antisens empêche la traduction des protéines
© Robinson R
4 - Synthétiseur d'oligonucléotides
© Mfomich



Intrathécal : L'injection intrathécale désigne en général plus particulièrement une injection sous l'arachnoïde (une des trois méninges).

L'injection dans l'espace sous-arachnoïdien permet d'atteindre le liquide céphalo-rachidien qui diffusera à son tour le produit injecté.

Pour la voie intrathécale dans ce cas, on parle aussi de voie intrarachidienne ou de voie spinale, tous ces termes indiquant une injection (ou ponction) dans le même endroit, entre l'arachnoïde et la pie-mère.

a concerné 18 patients parmi lesquels l'injection a été réalisée dans la moelle lombaire dans 12 cas et la moelle cervicale dans 6 cas. L'injection était réalisée par un neurochirurgien très expérimenté dans la chirurgie de la moelle épinière et un film de l'intervention a été présenté pendant le congrès. Il a été notamment montré l'attention qui devait être portée par le chirurgien pour ne pas léser les vaisseaux qui irriguent la moelle épinière, en raison du risque de créer un hématome dont les conséquences seraient catastrophiques. Le résultat principal de cette étude est que la procédure n'a pas entraîné de complications post-chirurgicales. Les courbes d'évolution des patients ont été présentées lors du congrès sans qu'il soit possible de conclure sur une efficacité ou non du procédé. En effet si certains patients semblaient avoir une évolution relativement stable, il était impossible de déterminer s'il s'agissait de l'évolution naturelle de la maladie ou bien d'un effet bénéfique du traitement. Il aurait été souhaitable de disposer d'informations sur le profil général d'évolution de la maladie avant l'intervention. Des échantillons de moelle épinière ont pu être analysés chez quelques patients. Il a pu être constaté que la procédure d'injection n'entraînait pas de lésions significatives de la moelle épinière. Par ailleurs, des cellules provenant du donneur étaient retrouvées, prouvant bien que l'injection avait été efficace. En revanche il est à regretter qu'aucunes données n'aient été présentées sur le devenir de ces cellules et notamment leur degré de différenciation.

→ Traitements symptomatiques

Un travail collaboratif réalisé à la Pitié-Salpêtrière, sous la direction de Pierre-François Pradat, et les États-Unis, sous la direction de Benjamin Brooks, a été présenté sur l'évaluation de l'hypersalivation dans la SLA. Il s'agit d'un symptôme fréquent,

extrêmement gênant pour les patients et qui pourtant a fait l'objet de peu d'études. Des possibilités thérapeutiques existent mais pour les évaluer il est indispensable de disposer d'une échelle fiable. Dans ce travail présenté par Maya Abdelnour (Paris), et qui vient récemment d'être publié, deux échelles adaptées spécifiquement à la mesure de l'hypersalivation ont été évaluées sur une série importante de patients. Une analyse statistique a montré que ces échelles permettaient une mesure sensible et fiable de l'hypersalivation. C'est d'ailleurs l'une des ces deux échelles appelée SSS (« sialorrheascore ») qui a été utilisée pour l'évaluation de l'effet de la radiothérapie pour diminuer l'hypersalivation dans la SLA, dans le travail présenté par Avi Assouline et Pierre-François Pradat (voir l'interview d'Avi Assouline)

→ Nutrition et épidémiologie

Le rôle des habitudes alimentaires avant la survenue de la maladie ?

On connaît l'importance du maintien d'un bon équilibre nutritionnel lorsque la SLA est installée. La perte de poids est notamment un facteur associé à l'évolution de la maladie et un paramètre qui doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Le rôle éventuel de facteurs nutritionnels dans l'apparition de la maladie reste inconnu. Une étude présentée par M. Seelen (Hollande) a porté sur un interrogatoire nutritionnel réalisé chez 747 patients souffrant de SLA comparés à 2385 sujets indemnes de la maladie (sujets « contrôles »). Les sujets devaient préciser leurs habitudes nutritionnelles avant la survenue de la maladie. Les auteurs de ce travail rapportent que les sujets qui allaient développer une SLA avaient statistiquement une alimentation plus riche en matières grasses et en nutriments ayant des propriétés antioxydantes. Il n'y avait en revanche pas de relation avec la consommation de glutamate ou de calcium. Ce type d'étude doit être interprété avec prudence compte tenu de la multiplicité des facteurs analysés. Elle nécessite d'être confirmée par d'autres études.

La vitamine D : un nouveau facteur impliqué dans la SLA ?

Une étude importante sur le rôle possible d'une carence en vitamine D a été présentée par Nicolas Pageot qui appartient à l'équipe de William Camu (Montpellier). On sait que la vitamine D est un modulateur de l'immunité. Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective de janvier 2010 à décembre 2011 et ont identifié 74 patients pour lesquels un dosage de vitamine D était disponible. Le résultat de cette étude est qu'en présence d'un déficit sévère en

vitamine D, la maladie évolue 6 fois plus vite qu'en cas de dosage normal. Nicolas Pageot a insisté sur le fait que ces résultats devaient être confirmés par une étude prospective dans laquelle un dosage de vitamine D sera réalisé systématiquement chez les patients. Il n'y a pas actuellement suffisamment d'arguments pour préconiser de façon systématique la prise de vitamine D chez les patients souffrant de SLA.

Analyser des foyers d'incidence élevée de SLA

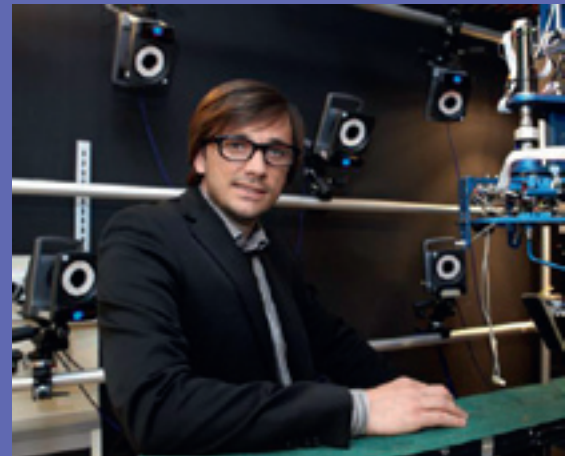
L'étude épidémiologique permet de déterminer le nombre de patients atteints de SLA dans une région, et de géolocaliser les patients. Des zones géographiques de sur-incidence de la maladie ou isolats ou clusters sont ainsi dépestées. Dans ces zones géographiques particulières, des hypothèses environnementales peuvent être testées. Dans une communication présentée par Emmeline Lagrange, l'équipe de Grenoble et de Montpellier a rapporté l'étude d'un village identifié en Haute Savoie où l'hypothèse d'une toxine sécrétée par des cyanobactéries a été étudiée avec des prélèvements d'eau, de mousse mais aussi par détection positive dans un cerveau d'une toxine appelée BMAA. On rappelle que cette hypothèse toxique est actuellement évoquée pour rendre compte de l'incidence particulièrement élevée de SLA dans l'île de Guam. ■

Pierre-François Pradat

Photos (de gauche à droite)

1 - Colonies de cyanobactéries présentes dans des flaques d'eau.
© Lairich Rig

2 - Picoplancton photosynthétique observé par microscopie à épifluorescence (Océan Pacifique au large des îles Marquises). Les points oranges correspondent aux cyanobactéries et les points rouges à des picoeucaryotes. Des cellules plus grosses (diatomée, en haut à droite) sont aussi visibles. © Daniel Vaultot, CNRS, Station Biologique de Roscoff



Après des études en STAPS et une thèse à l'Université de Bourgogne sur l'organisation neurale et le contrôle de la marche, **Grégoire Courtine** a travaillé avec Reg Edgerton à Los Angeles où il est récompensé par le prix du meilleur chercheur de l'université UCLA. En 2008, il établit son propre laboratoire, à l'université de Zurich. Récemment, il a déménagé son laboratoire à L'EPFL à Lausanne où il est professeur. Grâce à la mobilisation de compétences multidisciplinaires il recherche de nouvelles approches pour restaurer les fonctions après un traumatisme de la moelle épinière. Ses récents travaux, qui ont attiré l'attention de la communauté internationale, révèlent qu'avec la combinaison d'une stimulation chimique, puis électrique, et un entraînement physique soutenu, la moelle épinière du rat peut se « réparer » et recommencer à contrôler le mouvement des pattes. Ces résultats constituent un espoir pour toutes les victimes de paralysie.



J'ai trouvé la journée très intéressante, en particulier les nouveaux résultats de Laurent Vinay sur la réduction de la spasticité via l'activation des récepteurs 5HT2, ainsi que les dispositions mises en place à Paris pour la prise en charge express des patients médullo-lésés, et leur inclusion potentielle dans des essais cliniques. Prometteurs.



Compte rendu du congrès de l'IRME

Avancées

dans les traumatismes de la moelle épinière,

du laboratoire aux applications cliniques

Le congrès annuel de l'IRME présidé par le professeur François Clarac s'est tenu cette année le 1^{er} février 2013 à l'Institut de myologie sur le campus de la Pitié Salpêtrière. Cette réunion a permis une présentation des progrès réalisés récemment dans le domaine des recherches sur les traumatismes spinaux. On sait que malheureusement chaque année, 1200 nouvelles victimes de lésions vertébro-médullaires sont engendrées par les accidents.

La grande force de l'IRME est de soutenir financièrement deux types de recherches bien différentes, la plus en amont est fondamentale ; elle paraît souvent au public peu utile car loin des préoccupations courantes ; pourtant, ce sont ses avancées, ses découvertes qui permettent et vont assurer à l'avenir l'ouverture de nouveaux champs d'études à la recherche clinique et ainsi sauver des blessés pour qui aujourd'hui encore le pronostic d'amélioration est faible.

Cette préoccupation « recherche fondamentale / recherche clinique » permet ainsi au cours de chaque réunion un dialogue original et fructueux entre des spécialistes de biologie moléculaire et cellulaire, des électrophysiologistes, des comportementalistes, des médecins, des urgentistes, des réanimateurs, des chirurgiens, et des rééducateurs...

→ Conférences de Grégoire Courtine et de Martin A. Schwab, deux spécialistes internationaux des problèmes de la moelle épinière

Deux grands scientifiques internationaux sont intervenus pour dresser dans leur domaine, l'état de la situation.

Grégoire Courtine, professeur à l'École polytechnique de Lausanne, a présenté les nouvelles approches capables de restaurer les différentes

fonctions lésées du fait d'un traumatisme spinal. Sa dernière publication dans la revue *Science* de juin 2012, a eu un certain retentissement car elle a montré qu'une stimulation chimique (des « agonistes de la monoamine » qui lient la dopamine, l'adrénaline et la sérotonine aux récepteurs des neurones dans la moelle épinière) puis électrique avec des électrodes implantées sur l'espace péri-dural, combinée à un entraînement physique soutenu, permettait dans les cas de section incomplète de la moelle épinière, une très bonne récupération.

→ Des stimulations du « cerveau spinal »

Ces deux stimulations, l'une chimique, l'autre électrique, sont une première étape vers le rétablissement de la marche volontaire.

Dans son exposé Courtine a insisté sur l'importance de la moelle comme entité, qu'on a trop tendance à déprécier et à considérer comme une dépendance servile du cerveau. Travaillant chez des patients où les lésions spinales font de la moelle épinière un organe « isolé », tout se passe comme si ces neurones médullaires se présentaient comme dotés de leur propre intelligence. Il a même employé le terme de « cerveau spinal » pour bien insister sur les possibilités réelles d'une telle moelle. Il nous a ainsi rappelé qu'un très faible signal du cerveau suffisait à déclencher une activité spinale très élaborée.



Martin E. Schwab est professeur et directeur du « Brain Research Institute » à l'Université de Zurich (depuis 1985) et professeur de Neurosciences à l'ETH Zurich (depuis 1997). Il a fondé le « Neuroscience Center Zurich » (ZNZ) et dirige le « National Center of Competence in Research » (NCCR) «Neural Plasticity and Repair». Il est titulaire d'un ERC Advanced Grant.

L'expertise de Martin Schwab se situe dans le domaine de la biologie du développement et l'étude des mécanismes de réparation du cerveau et de la moelle épinière. On lui doit le concept d'inhibiteur de croissance des neurites et de ce fait l'exploration d'une nouvelle voie thérapeutique des lésions du système nerveux central. En effet, il y a une trentaine d'années il a découvert dans la myéline du système nerveux central une famille de protéines « Nogo », conservées chez les mammifères, qui empêche la croissance des nerfs. Dans le cadre d'un long travail méticuleux, Martin Schwab a caractérisé un anticorps qui bloque cette protéine. L'action de l'anticorps contre la protéine « Nogo » a tout d'abord été testée sur des rats puis sur des singes avant de démarrer des essais cliniques. En parallèle, il a poursuivi des études pour comprendre le mécanisme d'action des inhibiteurs et leur expression. Il a aussi été l'un des premiers à décrire le comportement d'axones non lésés et la formation de nouveaux circuits, en d'autres termes de décrire un aspect de la plasticité du système nerveux central. De plus, il se pose une question fondamentale : pourquoi des inhibiteurs sont-ils apparus au cours de l'évolution du système nerveux ? La carrière et les travaux de Martin Schwab sont tout à la fois précurseurs mais aussi exemplaires en termes de transfert de résultats fondamentaux vers la clinique.

*Brain Research Institute - Dept. Neuromorphology
University and ETH Zurich
Winterthurerstrasse 190 - 8057 Zurich*

→ La plasticité du système nerveux confirmée

Le deuxième exposé de **Martin A. Schwab** traitait de la stimulation des fibres nerveuses et de la formation de nouveaux circuits à la suite d'une lésion. Martin Schwab est professeur spécialiste du cerveau et co-directeur du « Brain Research Institute at the University of Zurich » depuis 1985. Il est aussi professeur de Neurosciences au ETH Zurich depuis 1997. Il travaille surtout sur la repousse des neurones dans le système nerveux en démontrant que la croissance neuronale n'est possible que grâce à la présence de molécules appropriées facilitant ce développement alors que d'autres molécules peuvent en limiter l'action.

Il étudie en particulier une protéine membranaire de la famille « Nogo » qui empêche la croissance des nerfs. Elle a été clonée et des anticorps ont été réalisés. Il a pu caractériser un anticorps qui bloque cette protéine. Des études *in vivo* ont été pratiquées pour mieux comprendre leur fonctionnement et la formation des synapses. Il a été aussi un des premiers à décrire le comportement d'axones non lésés et la formation de nouveaux circuits. De telles expériences confirment la plasticité du système nerveux et les possibilités réelles de récupération après une lésion. Ces travaux fondamentaux vont avoir des applications cliniques très rapidement.

→ Le point sur les travaux de recherche fondamentale sur le fonctionnement spinal :

Les derniers résultats obtenus sur la moelle épinière, dans les domaines de la douleur, la spasticité ou encore d'autres mécanismes plus en amont, ont été présentés par les intervenants suivants :

Patrick Delmas a abordé la question des douleurs chroniques et des différentes neuropathies. Il a montré la multiplicité et la complexité des remaniements périphériques et centraux intervenants dans le déterminisme de ces douleurs. Il est apparu qu'un canal sodique atypique, le canal Nav1.9 est sélectif des nocicepteurs. Il a caractérisé son implication en utilisant différents modèles animaux présentant des douleurs dont l'étiologie et les symptômes sont proches de ceux observés dans les pathologies humaines. Ce canal qui constitue une nouvelle cible thérapeutique dans certaines douleurs chroniques devrait permettre de développer de nouveaux antalgiques plus ciblés.

Jean-René Cazalets a résumé les mécanismes d'organisation dans la moelle, des réseaux

générateurs locomoteurs de la locomotion animale ainsi que les possibilités connues chez l'homme. Il s'intéresse particulièrement à la musculature humaine du tronc et à son importance dans la régulation posturale. Cette régulation dynamique repose sur sa structure hautement articulée avec un thorax mobile qui permet l'ajustement du bassin et des épaules afin de maintenir une grande stabilité même durant la locomotion.

Laurent Vinay a décrit chez des rats spinaux les mécanismes qui déclenchent la spasticité, phénomène qui résulte de modifications profondes de la transmission synaptique inhibitrice au sein des réseaux sous-lésionnels et des propriétés électriques des neurones. Le transporteur des ions chlorures KCC2 conduit à une bascule des actions des inhibiteurs GABA/Glycine vers l'excitation. Ces mécanismes contribuent aussi aux douleurs neuropathiques dues à un déséquilibre entre les voies inhibitrices et excitatrices. Le but du projet est de mieux comprendre la médication actuelle pour trouver une meilleure utilisation en accélérant le passage des modèles animaux aux patients.

Florence Bareyre a analysé le faisceau pyramidal, élément essentiel dans les mécanismes de commande volontaire. Elle a expliqué que lorsque ce faisceau est interrompu, les fibres vont se réarranger et former des contacts nouveaux récupérateurs au niveau de la lésion. Il se forme un détournement par lequel l'information neuronale va se propager. Les fibres cortico-spinales vont se réarranger et étendre des collatérales dans la moelle spinale cervicale. Ainsi atteindront-elles des interneurons avec lesquels elles feront contacts ; ils vont à leur tour former des connexions avec les motoneurons lombaires et ainsi envahir l'ensemble spinal.

Denis Vivien a montré l'influence de l'activateur tissulaire plasminogène dans le contrôle de la récupération fonctionnelle. On sait qu'au moment d'une lésion médullaire, il se forme rapidement une cicatrice gliale qui va empêcher un accroissement de la lésion mais qui parallèlement va limiter, par la présence massive d'astrocytes, une récupération fonctionnelle future. L'activateur tissulaire plasminogène est un inhibiteur de la matrice extracellulaire. Des rates traitées avec du plasminogène voient diminuer la réactivité astrocytaire et améliorer la repousse neuritique.

Michel Hamon a proposé une véritable revue de questions résumant le rôle des récepteurs 5HT au niveau des atteintes spinales et a montré la difficulté d'analyse de cette substance ubiquitaire. La

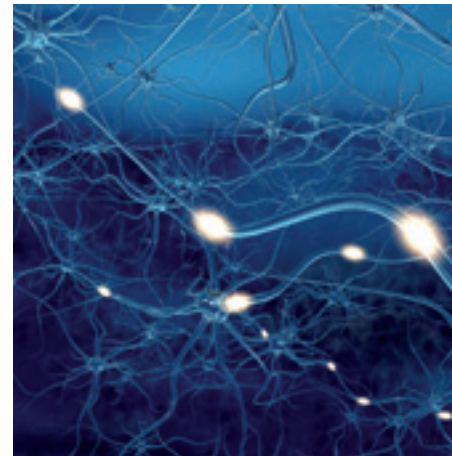
lésion de la moelle épinière entraîne une dégénérescence des fibres sous-lésionnelles distales et les remaniements plastiques qui surviennent dans la zone proximale peuvent conduire à un accroissement de la densité des fibres sérotoninergiques au-dessus de la lésion. Les découvertes récentes sur les différents sous-types a été présentée dans toute sa complexité. Il est cependant apparu que certains d'entre eux pourront être utilisés pour soulager les patients para ou tétraplégiques.

→ Le point sur les travaux de recherche clinique sur les lésions spinales

Pierre-François Pradat a abordé les possibilités d'utilisation des techniques d'imagerie (IRM) dans les cas de lésion spinale. Il est évident que le faible diamètre de la moelle épinière et les mouvements physiologiques inhérents, comme les battements cardiaques ou la respiration, rendent extrêmement difficile une telle exploration. Toutefois des développements méthodologiques récents dans les méthodes d'acquisition et de traitement des données ont permis de surmonter une partie des difficultés. Il a été possible d'associer une approche IRM basée sur la diffusion, la méthode Hardi (High angular resolution diffusion-weighted imaging) à l'imagerie par transfert de magnétisation et à la mesure de l'atrophie médullaire. Cette double méthode a pu caractériser des atteintes spinales significatives.

Cédric Raoul travaille sur la maladie de Charcot, la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il s'agit d'une dégénérescence inexpliquée des motoneurons de la moelle ce qui provoque inéluctablement une paralysie envahissante. Il apparaît aujourd'hui que l'environnement cellulaire du motoneuron contribue de façon puissante au processus dégénératif. Il est proposé de délivrer aux motoneurons et aux cellules environnantes une instruction thérapeutique pertinente à long terme. Grâce à la thérapie génique, on peut envisager pour cela d'utiliser des vecteurs viraux de type adéno-associés ou lentivirus qui pourraient ainsi permettre une amélioration du milieu spinal.

Bernard Vigué a focalisé son intervention sur toutes les contraintes nécessaires à appliquer juste après



Photos (de gauche à droite)

1 - Scanner © picsfive - Fotolia.com

1 - Conduction de l'influx de cellules nerveuses © Sagittaria - Fotolia.com

21

↓ La lettre de l'IRME

Congrès de l'IRME

Avancées dans les traumatismes de la moelle épinière
du laboratoire aux applications cliniques

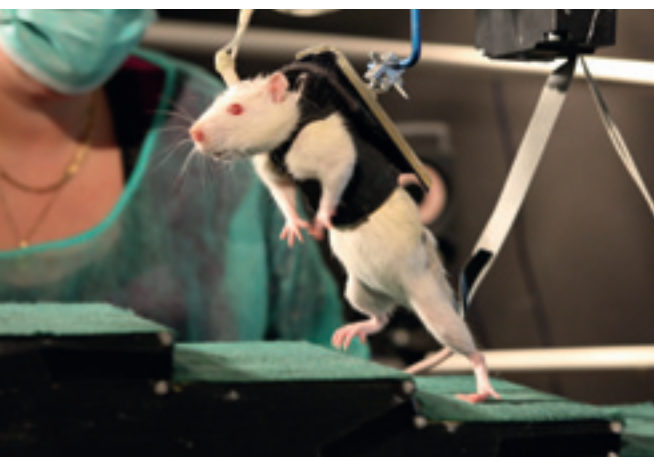


1^{er} février 2013

Séance I Traumatismes de moelle et racine : diversité, détection, prévention, prise en charge, nouvelles approches Chairman : François Clarac	Séance II Connaissance des traumatismes : recherche fondamentale et avancée Chairman : Geneviève Rougon
8:00 Introduction par François Clarac	14:30 Key note Martin Schwab Président par G. Rougon
8:15 L'homme vulnérable pour comprendre les traumatismes, les prévenir... les séparer Christian Binuet, Marseille	15:15 Mécanismes et mécanismes de la réorganisation axonale après un traumatisme de la moelle épinière Florence Bareyre, Marseille
8:45 L'impact médullaire des 24 premières heures Bernard Vigué, Marseille	15:45 Le jni et le ying dans les effets médullaires de la gestation : une question de récepteurs ? Michel Hamon, Paris
10:15 Apport de l'IRM médullaire multiparamétrique dans les traumatismes de la moelle épinière Pierre-François Pradat, Paris	16:15 Pause
10:45 Pause	16:30 Thématique dans les maladies du motoneuron Cédric Raoul, Montpellier
11:15 Systèmes après lésion de la moelle épinière : mécanismes et nouvelles perspectives de traitement offertes par les modèles animaux Laurent Vinay, Marseille	17:30 Rôle de l'activateur tissulaire du plasminogène dans le contrôle de la récupération locomotrice suite à un traumatisme médullaire Denis Vivien, Paris
11:45 Imagerie multi-segmentaire au cours de la locomotion chez l'homme Jean René Castet, Bordeaux	17:30 Rôle du canal NaV1.3 dans les douleurs chroniques et les douleurs neuropathiques chimio-induites Patricia Guilman, Marseille
12:15 Key note François Courlet Président par Geneviève Rougon	18:00 Table Ronde Nouveaux protocoles de rééducation pour limiter les séquelles des traumatismes médullaires Président par Brigitte Perrault, Nantes
13:00 Déjeuner	19:00 Fin de la séance

www.irme.org

INSTITUT DE MOELLE A L'HÔPITAL - BÂTIMENT BARNIER - GROUPE HOSPITALIER PITE-SALPÊTRIÈRE - 47-83 RD DE L'HÔPITAL - 75013 PARIS CEDEX 13
Inscription gratuite obligatoire (le nombre de places étant limité) sur le site de l'IRME ou par mail IRME@univ-paris.fr



un accident et dans les heures qui suivent. Deux objectifs sont prioritaires, lutter contre les épisodes d'hypoxie et d'hypotension. La phase d'accueil est cruciale et justifie une mise en condition convenable et un diagnostic de débrouillage des lésions hémorragiques. Si le pronostic d'une lésion complète est préoccupant et dépend du niveau lésionnel, une atteinte incomplète a plus de chance de récupération. La distinction entre les deux nécessite une analyse méticuleuse de la situation clinique avec calcul du score ASIA et un toucher rectal obligatoire pour vérifier s'il existe une zone de préservation même partielle.

Christian Brunet a analysé au cours d'un accident fictif, toutes les conséquences possibles que peut subir biomécaniquement le corps humain. Comment évaluer les mécanismes des blessures et différencier ceux qui engagent le pronostic vital de ceux qui laissent des séquelles fonctionnelles plus ou moins importantes ? Dans son laboratoire, il a ainsi mis au point un « Homme virtuel » très sophistiqué et « biofidèle » qui permet d'approfondir la connaissance des mécanismes lésionnels conduisant à la notion de traumatologie virtuelle, qui permet d'explorer des configurations nouvelles d'accidents et d'accéder à des données difficilement mesurables par expérimentation. La mise en œuvre d'une modélisation ouvre la perspective d'une étude approfondie du traumatisme.

→ La rééducation : de nouvelles approches ?

Une table ronde sur « les nouveaux protocoles de rééducation pour limiter les séquelles des traumatismes médullaires » présidée par **Brigitte Perrouin Verbe** a clôturé la journée.

Le but des intervenants, **Éric Verin, Agnès Roby Bami, Thierry Albert** et **Jacques Kerdraon**

a été de montrer qu'il était nécessaire d'expliquer la prise en charge des traumatisés. Le but princeps est de prévenir les complications, de développer les capacités fonctionnelles restantes en fonction du niveau de l'atteinte et surtout d'assurer aux blessés une réinsertion satisfaisante dans la société avec un suivi systématique tout au long de leurs vies. Tout ceci suppose des unités spécifiques, véritables pivots et chef d'orchestre de cette prise en charge qui doit être multidisciplinaire.

→ Vers une journée d'informations ouverte à tous

Une assistance nombreuse, près de 100 personnes, médecins, chercheurs et spécialistes a suivi et participé activement à l'ensemble des présentations et des débats qui ont suivi. Il est apparu à l'écoute des exposés, que la recherche sur le fonctionnement de la moelle épinière progresse activement et que les soins réalisés après une lésion incomplète permettent de nouvelles stratégies d'amélioration beaucoup plus efficaces. Au niveau d'une section spinale complète, si on est encore bien démunis, quelques pistes paraissent envisageables.

Que de progrès depuis la création de l'IRME ! Certes notre association n'est pas à l'origine de tous les travaux réalisés mais la plupart des équipes dont les recherches sont axées sur les traumatismes de la moelle épinière ont été ou sont actuellement supportées financièrement par l'IRME et en grande partie avec le soutien de l'AFM. ■

Hypoxie : diminution de la quantité d'oxygène distribuée par le sang aux tissus. L'hypoxie est la conséquence de l'hypoxémie (diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang).

Photos (de gauche à droite)

1 - Rat paralysé soutenu dans le harnais robotisé de l'EPFL. © Grégoire Courtine - AAAS/EPFL

2 - Hôpital de la Pitié Salpêtrière © Mbzt

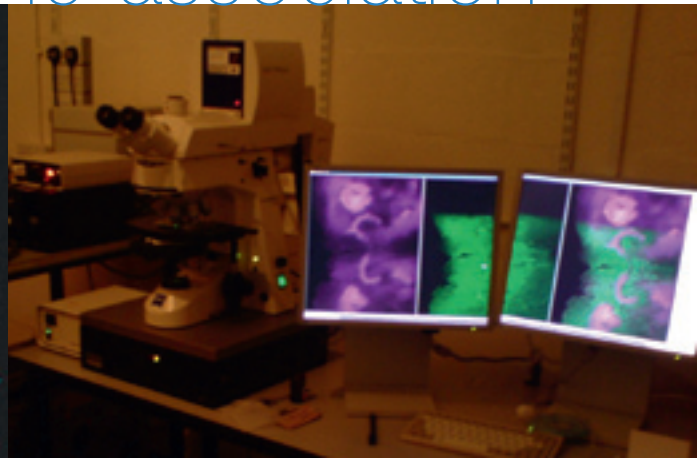
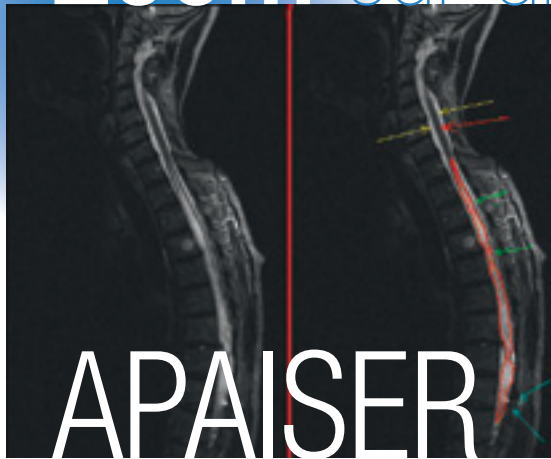
3 - Image IRM du rachis dorsal avec syringomyélie © Lucien Monfils

4 - Microscope confocal © Mark



Le congrès de l'IRME est organisé en partenariat avec la **Fondation IPSEN**

Zoom sur une association



Association pour aider et informer les syringomyéliques européens réunis



En 1999, au hasard de rencontres dans les salles d'attente de spécialistes, sur internet, ou ailleurs, des malades atteints de la syringomyélie commencent à discuter et tenter de s'informer face à la grande inconnue que représente la maladie dont ils sont atteints : « la syringomyélie ».

C'est ainsi que germe l'idée de fonder une association et de créer un site spécifique pour informer sur la maladie et favoriser les échanges avec les malades d'autres régions en France ainsi qu'à l'étranger.

Guidés par la volonté d'agir et le sentiment partagé de révolte face à ce mal inconnu, Mathieu Thevenin et Francis Rigoni se mettent au travail et, grâce à la réunion de malades ou membres de famille de malades, le 10 avril 2000, « APAISER » voit le jour. En juillet 2000 Francis Rigoni en prend les rênes.

Sous l'impulsion de son charismatique président, Francis Rigoni, l'association prend forme et grâce au travail des membres du premier bureau et des suivants, le nombre d'adhérents va s'accroître, des documents d'information et des témoignages sont diffusés.

Trois ans après, une nouvelle équipe se forme autour de Christian Seguin et l'objectif est de réunir un maximum d'adhérents pour les sortir de l'isolement et faire un point sur cette fameuse Syringomyélie, pathologie méconnue et insidieuse.

Un premier colloque est organisé en avril 2004 à Nantes, où une centaine d'adhérents, leur famille et d'autres personnes concernées par la pathologie se retrouvent.

Afin de se rapprocher de ses adhérents et de rendre l'association plus disponible et présente, des contacts régionaux prennent en charge l'animation dans leur secteur respectif : Nord-Pas de Calais & Belgique, Alsace-Lorraine, Bourgogne, Auvergne, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon, Bretagne, Ile de France.

Après un colloque organisé à Paris en 2006, la

nécessité de la reconnaissance de cette affection s'impose comme une action prioritaire. C'est dans le cadre du Plan maladies rares que nous trouvons la voie. En partenariat avec l'Hôpital Bicêtre, un dossier pour la création d'un Centre de référence pour la syringomyélie est déposé.

Un autre colloque, en 2007, se tient en région Nord, à Trélon. Le Pr Fabrice Parker, neurochirurgien, y assiste pour répondre aux questions des adhérents. Une retranscription intégrale de ces échanges – document référence quasi exhaustif sur l'état de connaissance du moment – sera disponible sous forme papier, le titre : « 30 Questions au Pr F. Parker ».

Ensuite des journées d'informations sont régulièrement organisées.

→ La création du centre de référence

Le Label CdR, centre de référence, est ensuite accordé à l'équipe du Pr Parker de l'Hôpital Bicêtre permettant ainsi la reconnaissance de la syringomyélie classée maladie rare.

Première action de déploiement s'adressant aux professionnels et aux patients, le centre de référence, en liaison avec Apaiser, met en ligne un site internet dédié à la syringomyélie.

L'événement majeur, Les Assises 2008 de la Syringomyélie, organisé par Apaiser et le CdR se tient à

23

→ La lettre de l'IRME



Paris en novembre 2008. Sur une journée entièrement consacrée à la syringomyélie, une quinzaine d'intervenants neurochirurgiens / neurologues / médecins spécialistes font un tour complet de la situation face à une centaine de collègues venus de toute la France pour ensuite répondre aux questions des patients.

Afin de marquer l'avant et l'après « Assises 2008 » un enregistrement vidéo de cette journée sera gravé sur CD et distribué gratuitement à tous les adhérents, organisateurs et organismes officiels afin que l'on ne puisse plus dire « La syringomyélie, qu'est-ce que c'est ? »

Lors de ces Assises, Serge Banquet, déjà présent depuis 2006 et apportant beaucoup de ses connaissances, reprend le flambeau et va travailler en étroite collaboration avec le centre de référence et également continuer son implication avec les autres associations européennes de cette maladie. En liaison avec le centre de référence, les actions contre l'errance du diagnostic se concrétiseront : une plaquette est créée et sera diffusée largement auprès des généralistes ; un réseau de plus de 30 neurochirurgiens spécialistes de la syringomyélie voit le jour.

De ce travail d'équipe, deux symposiums auront lieu en 2009 et en 2011 au siège du laboratoire Pfizer et comme celui de 2008 de nombreux médecins seront présents soit en tant qu'intervenants ou simples assistants. ■



Les syringomyélies sont un ensemble de maladies rares de la moelle épinière.

Les difficultés qu'elles génèrent sont assez différentes d'un sous-groupe à l'autre.

Le centre de référence syringomyélie, coordonné par le Pr Fabrice Parker, service de neurochirurgie, a été labellisé en Juillet 2007 au CHU de Bicêtre.

Il regroupe plusieurs équipes françaises impliquées dans le traitement des syringomyélies de l'adulte et de l'enfant.

Ses objectifs sont :

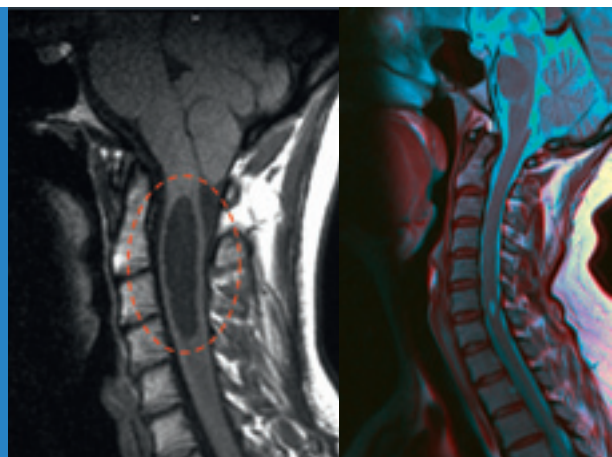
- mieux connaître l'épidémiologie de ce groupe de maladies,
- former les professionnels à mieux connaître ces affections,
- organiser l'accès au diagnostic,
- améliorer la qualité de la prise en charge,
- répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement,
- promouvoir la recherche,
- développer des partenariats nationaux et européens

Le site du centre de référence (<http://www.syringomyelie.fr>) a pour principale mission d'informer le grand public mais aussi les praticiens.



→ APAISER est reconnue « d'intérêt général » et leur demande « d'agrément national » est acceptée.

Le sérieux, la compétence sont ainsi reconnus et ce « classement » ouvre la porte des différents comités des hôpitaux et organismes de santé, permettant aux membres d'y participer en tant que représentants des usagers. Depuis sa fondation, l'association fait paraître de façon régulière un bulletin d'information, trait d'union entre ces membres.



Interview de la Présidente Mme Ferrandes

Je suis dans l'association depuis 2002, donc dès le premier bureau où j'ai apprécié de travailler avec Francis, puis ai assuré la relève. Depuis le décès de Serge Banquet en avril 2011 j'ai repris la présidence tout en continuant mes fonctions.

Le travail ne manque pas et je vais régulièrement aux diverses réunions d'Alliance maladies rares où j'ai suivi les différentes formations à l'écoute et autres depuis le début de notre adhésion à celle-ci. Je vais également aux réunions organisées par le Ministère de la santé.

Sans oublier celles du centre de référence que nous avons en général tous les trimestres.

→ Pourquoi cette implication ?

Mon mari a une syringomyélie sans doute d'origine traumatique, donc indirectement je la vis au quotidien. J'ai voulu m'investir pour aider et soutenir les malades car ayant été victime d'un accident du travail, j'aurais aimé pouvoir trouver écoute et réconfort dans ce monde difficile. Je donne beaucoup de conseil autant sur la maladie que sur l'aide aux diverses demandes de dossiers ALD ou MDPH car malheureusement non seulement les malades ont une souffrance due à la maladie mais aussi un parcours du combattant pour faire valoir leurs droits qui bien souvent ne sont pas respectés que ce soit par la sécurité sociale, MDPH et encore plus par les compagnies d'assurances.

→ Quel est le programme de 2013 ?

L'association APAISER organise, comme chaque année, une rencontre qui permet aux personnes touchées par la syringomyélie / malformation de Chiari de se retrouver. Cette année, celle-ci se

déroulera du 3 au 6 mai à Eymoutiers, dans la Haute-Vienne.

Elle est, dans un premier temps, organisée pour nos adhérents sur tout le weekend.

Le samedi matin est consacré à notre assemblée générale et l'après-midi, nous avons la présence d'un ou plusieurs représentants du centre de référence du Kremlin-Bicêtre, ce qui nous permet de poser des questions diverses touchant à ces pathologies, au fonctionnement du centre, sans toutefois se tourner vers des consultations personnelles.

Le reste du séjour est réservé aux balades et aux échanges, un temps très fort de ces rencontres.

Alors, que vous soyez adhérents ou non, si vous résidez dans la région Limousin ou aux alentours et que vous voulez vous joindre à nous, vous pouvez me contacter pour de plus amples informations.

Françoise Ferrandes, pour le bureau

02 99 94 38 35.

Lors de ce week-end, nous verrons avec nos adhérents présents le fil conducteur des mois à venir pour poursuivre nos actions dans le meilleur. Bien sûr nous comptons aussi beaucoup sur l'implication du centre de référence pour nous aider dans cette mission auprès des malades. ■

Les Membres du Bureau

Présidente et Trésorière

Françoise Ferrandes
(ferrandes@nordnet.fr)

Le Bas Chemin Bigot
35133 Javene
Tél : 02 99 94 38 35

Vice-président et Secrétaire Contact région Auvergne

Eric Boudon
eric.18@wanadoo.fr

18, Route de Collanges
63340 St-Germain Lembron
Tél : 04 73 96 56 57

Secrétaire adjointe
Marie-Jo Signerin
MJSignerin@aol.com
Tél : 04 78 31 00 50

Webmaster
Pierrick François
fpierriec@wanadoo.fr

Photos (de gauche à droite)
1 - Adhérents © Apaiser
2 - Syringomyélie © Apaiser
3 - Syringomyélie © Nevit Dilmen

⇒ + de 400 adhérents cotisants
⇒ 700 syringomyéliques
reconnus et recensés en 11 ans d'existence

La syringomyélie



26

La lettre de l'IRME ↑

Interview du Pr Parker, neurochirurgien au CHU de Bicêtre

→ Qu'est-ce que la syringomyélie ?

C'est une maladie rare caractérisée par la présence dans la moelle épinière d'une cavité liquidienne pathologique indépendante du canal de l'épendyme.

La cavité est localisée dans la substance grise, au centre de la partie haute de la moelle ; elle détruit les fibres nerveuses qui véhiculent la sensibilité de la peau à la température et à la douleur.

On distingue deux mécanismes :

- Les syringomyélies dites hydrodynamiques qui sont dues à un blocage de la circulation du liquide céphalo-rachidien à la jonction des compartiments ventriculaires et extraventriculaires (canal épendymaire), et proviennent soit d'une malformation congénitale du système nerveux central appelée malformation de Chiari, soit, plus rarement, d'une lésion acquise (méningite, traumatisme, tumeur).
- Les syringomyélies dites non hydrodynamiques consistent en la formation d'une cavité liquidienne pathologique à l'intérieur de la moelle épinière et sont la conséquence d'une lésion tumorale ou vasculaire (ce sont en fait des kystes qui disparaissent lors de l'ablation de la lésion).

→ Quels sont les signes ?

La syringomyélie se caractérise par des troubles sensitifs dits « dissociés » (la sensibilité profonde et la sensibilité tactile fine ne sont pas atteintes) et « suspendus » (seuls les membres supérieurs sont affectés).

Un des signes les plus évocateurs d'un début de syringomyélie est l'incapacité du patient à ressentir les brûlures sur les mains (insensibilité à la température) ; une douleur ou un déficit moteur des

mains peuvent également survenir et, plus rarement, des troubles de la marche. Les autres signes varient en fonction de l'extension de la cavité : paralysies en cas d'extension horizontale, dysarthrie (troubles de l'élocution), glossoplégie (paralysie de la langue), troubles de la déglutition en cas d'extension vers le haut lésant le bulbe rachidien (syringobulbie). La maladie évolue en général très lentement – elle se stabilise même parfois spontanément.

→ Le diagnostic est-il difficile à faire ?

Le diagnostic de la syringomyélie repose sur l'imagerie par résonance magnétique (I.R.M.), qui permet de mettre en évidence la cavité syringomyélique et, éventuellement, une malformation de Chiari.

→ Y a-t-il des traitements ?

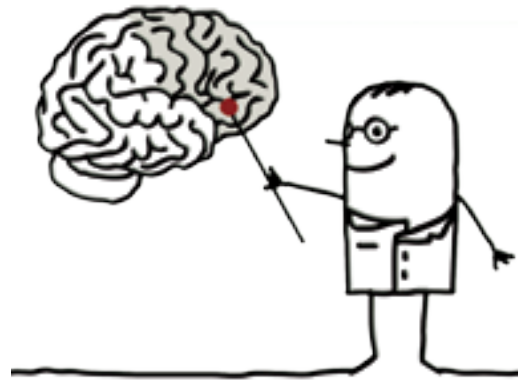
Oui, la chirurgie visant à rétablir une circulation normale du liquide céphalo-rachidien est la technique prépondérante. En cas d'échec de cette intervention, un cathéter de dérivation depuis la cavité pathologique jusqu'au liquide céphalo-rachidien entourant la moelle épinière, est parfois indiqué en cas de syringomyélie évolutive et invalidante. ■

Photos (de gauche à droite)

1 - IRM © Jan Ainali

2 - Professeur Fabrice Parker
© Fabrice Parker





Fente intramédullaire ou syringomyélie ?

27

↓ La lettre de l'IRME

→ Une étude clinique subventionnée par l'IRME

Les douleurs sont souvent le premier signe révélateur d'une syringomyélie. La pratique systématique d'IRM devant de tels symptômes a mis en évidence l'existence de fentes syringomyéliques. Cette année, une étude visant à différencier précocement les syringomyéliques vraies des « fentes syringomyéliques » va débuter. Le promoteur en est l'IRME et elle est coordonnée par le Pr AGHAKHANI.

Le Pr AGHAKHANI, membre du conseil scientifique de l'IRME, propose donc de réaliser une analyse détaillée des patients porteurs d'une fente intramédullaire au cours du temps pour isoler des critères permettant de distinguer une syringomyélie d'une dilatation du canal de l'épendyme afin de mieux adapter leur prise en charge et de pouvoir les soulager. Nous attendons une meilleure compréhension de leur étiologie avec corrélation clinique et IRM (tractographie) en constituant une cohorte exhaustive d'une centaine de patients chez qui une fente intramédullaire est diagnostiquée (par une analyse détaillée et longitudinale de ces patients avec 2 ans minimum de suivi). Cela permettrait également d'adapter la thérapeutique et de pouvoir proposer une évaluation de référence aux centres de prise en charge.

Les amygdales cérébelleuses se sont engagées dans le conduit neuronal, remplissant la fosse postérieure (grande citerne)

Cavité
syringomyélique
au centre de
la moelle épinière

Après un traumatisme médullaire les syringomyélies post-traumatiques (SPT)

Elles représentent environ 15% des cas de syringomyélie. La fréquence sera mieux estimée grâce à la surveillance systématique du suivi des traumatismes médullaires, elle pourrait être de l'ordre de 20%. Le délai d'apparition est très variable, de quelques mois à plusieurs dizaines d'années après le traumatisme. Ce sont les traumatismes du niveau thoracique chez les hommes avec lésion complète qui se compliquent le plus fréquemment en SPT.

Il est cependant à noter que les syringomyélies post-traumatiques semblent avoir diminué de fréquence, de façon notable, depuis que les blessés médullaires présentant une compression médullaire sont opérés précocement.

Ce constat s'explique par le recalibrage canalaire libérant la moelle et rétablissant la circulation normale du liquide céphalorachidien.

Image IRM extraite du livre « Syringomyélie : des questions et des réponses », édité par APAISER et disponible auprès de l'association. (Bon de commande à la section « téléchargements, formulaires, commande des articles »).

Synthèse faite à partir de différentes sources dont le très complet ouvrage « La syringomyélie » de Marc Tadié et Michel Hurth, supplément 1 au n°45 du Journal de Neurochirurgie de juin 1999 (Éditions Masson).

Le rugby fauteuil



28

↑
La lettre de l'IRME



Interview de Michel Terrefond, Directeur sportif

Seul sport collectif en fauteuil roulant manuel accessible aux personnes tétraplégiques, le rugby-fauteuil était en démonstration aux Jeux paralympiques d'Atlanta en 1996. Il devient discipline paralympique pour les Jeux de Sydney en 2000. Depuis ce sport se développe considérablement, un Championnat d'Europe, un Championnat du monde, les Jeux paralympiques.

Le quad rugby, appelé maintenant rugby fauteuil, est un sport dynamique, stratégique et rapide. Créé dans les années 1970 au Canada, c'est aujourd'hui une discipline paralympique pratiquée par des milliers de sportifs handicapés dans 27 pays.

Le rugby fauteuil est un sport d'équipe qui est pratiqué dans le cadre de compétitions, seul les athlètes souffrant d'un handicap des membres supérieurs et inférieurs sont admis (tétraplégie/quadruplégie, amputation ou malformation, IMC).

Précisons que le rugby fauteuil n'est pas seulement pratiqué par des personnes en fauteuil roulant ; le rugby fauteuil est une discipline pratiquée par de nombreuses personnes ayant une déficience des membres supérieurs et inférieurs même s'ils n'ont pas besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer.

→ Comment s'organise une équipe de rugby fauteuil ?

Les joueurs sont classés selon leurs capacités fonctionnelles, ce système donnant à tous les pratiquants potentiels l'opportunité de jouer en ayant un rôle défini dans l'équipe.

Le rugby fauteuil offre ainsi aux joueurs handicapés la possibilité de s'intégrer dans une équipe, peu importe leur degré de handicap, à condition qu'il puisse se déplacer en fauteuil, même péniblement.

→ Comment sont calculés les points ?

La classification est faite en suivant les directives internationales de l'IWRF.

Dans un premier temps, la classification est proposée par les entraîneurs. Cette classification n'est officielle que lorsqu'un sportif a été classé par un classificateur agréé par l'IWRF.

C'est en fonction du niveau du déficit. Par exemple un joueur tétraplégique C5 est classifié généralement avec 0,5 point, un joueur C6 avec 1,0 point, un joueur C7 avec 2,0 points et un joueur C8 avec 3,0 points. De la classification 0,5 à 1,5 le joueur est principalement défensif, de 2,0 points à 3,5 le joueur à une fonction offensive.

→ Quelles en sont les règles ?

Les règles sont une combinaison savante de celles du rugby, du basket ball, du football et même du hockey !

Le jeu se déroule sur un terrain de jeu de la même dimension qu'un terrain de basket ball.

Des buts et une surface de réparation sont tracés à ses deux extrémités. Un marqueur et un chronomètreur officient, comme au basket ball. Une prison recueille les joueurs qui ont fauté, comme au hockey.

Le but du jeu est de marquer en portant la balle derrière la ligne de but opposée.

Photos (de gauche à droite)

1 - Ballon de rugby © Julien Rousset - Fotolia.com

2 - B. Loyseau, F. Pervillé, D. Echelard, G. Picout © Fédération Française Handisport

3 - Yves Christen © Yves Christen



Les contacts entre fauteuils sont autorisés. Ils sont nombreux et violents, obligeant à de fréquentes réparations en cours de match.

Les adversaires cherchent à prendre la balle, à bloquer les attaques vers leur but et à pousser leurs opposants à faire faute.

La partie se déroule en quatre périodes de 8 minutes chacune, le chronomètre étant arrêté lorsque la balle n'est plus jouable.

Une équipe est composée de quatre joueurs sur le terrain. Lorsqu'ils défendent leurs buts, seuls les membres de la même équipe sont autorisés à demeurer dans la surface de réparation. Leurs quatre adversaires ne peuvent y demeurer plus de dix secondes. Le ballon ne doit pas être conservé plus de dix secondes par un joueur. L'équipe qui défend dispose de quinze secondes pour sortir la balle de son camp. Une faute défensive est sanctionnée par une exclusion temporaire du joueur fautif. ■

→ La coupe de France de rugby fauteuil se déroulera à Paris les 9 et 10 mai prochain.

→ Lyon accueille les Championnats du monde d'athlétisme paralympique du 19 au 28 juillet 2013



- Fédération française handisport
- 42, rue Louis Lumière - 75020 Paris
- rugbyfauteuil@handisport.org

Conseil Scientifique → de l'IRME

Président : Dr Yves CHRISTEN, Fondation IPSEN

Vice-Présidente : Pr Brigitte PERROUIN-VERBE, Chef de service de médecine physique et réadaptation neurologique, CHU de Nantes

Directeur Scientifique : Pr Geneviève ROUGON, IBDML - Institut de biologie du développement de Marseille Luminy, UMR 6216, Marseille

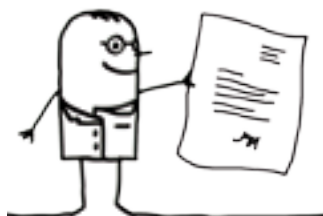
Membres du Conseil :

- Pr Nozar AGHAKHANI, Service de neurochirurgie, CHU Bicêtre
- Pr Bernard BUSSEL, Service de rééducation neurologique, CHU Raymond Poincaré, Garches
- Dr Habib BENALI, Directeur du LIF, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
- Dr Paul DOLLFUS, Médecin chef honoraire, Centre de rééducation, Mulhouse Past-Président de la Société médicale internationale de paraplégie
- Dr Isabelle DUSART, Responsable équipe Différenciation neuronale et gliale, Université Pierre et Marie Curie
- Pr Hans HULTBORN, Directeur du département de physiologie médicale, Institut Panum, Université de Copenhague, Danemark
- Pr Jean-François PITTET, Department of Anesthesiology, University of Alabama, Birmingham
- Pr Pascale PRADAT-DIEHL, Chef de service de médecine physique et réadaptation neurologique, CHU Pitié Salpêtrière
- Dr Pierre-François PRADAT, Fédération de neurologie, CHU Pitié Salpêtrière
- Pr Pierre-Paul VIDAL, Directeur du CeSeM, Université Paris Descartes
- Dr Olivier RAINETEAU, Institut de recherche du cerveau - Neuromorphology, Université de Zurich
- Dr Laurent VINAY, Institut de neurosciences de la Timone, Marseille
- Pr François CLARAC, Directeur éditorial de la Lettre de l'IRME

29

→ La lettre de l'IRME

questions/réponses



30

La lettre de l'IRME →

LA VIE DE L'IRME VOUS INTÉRESSE



Votre générosité nous touche tout autant qu'elle nous aide à avancer plus vite !

Un immense merci à tous ceux qui nous ont adressé des dons depuis ce début d'année 2013 !

Merci aussi à tous ceux qui organisent des manifestations pour mieux faire connaître l'IRME. Leurs belles initiatives font l'objet d'une rubrique spéciale dans la *Lettre de l'IRME*.

C'est **ensemble** que nous réussirons à transformer les injustices de la vie en victoires grâce à la volonté et à la générosité collective.

Merci à tous.

→ Notre fils est devenu tétraplégique (contusion en C2) suite à un plongeon dans une eau peu profonde. Existe-t-il des espoirs de réparation de la moelle épinière à plus ou moins long terme ?

S'il n'y a actuellement aucun traitement autre que la rééducation pour les blessés tétraplégiques, des recherches dont celles coordonnées par l'IRME avancent et permettent d'espérer à moyen terme de restaurer des fonctions, notamment les techniques d'interface homme/machine qui permettraient de restaurer des mouvements des membres supérieurs avec l'aide d'une prothèse adaptée commandée directement par la pensée du sujet.

Sur le plan respiratoire les stimulateurs diaphragmatiques sont maintenant au point et opérationnels. Nous attendons les résultats de l'étude clinique en cours sur les anastomoses entre le nerf récurrent et le nerf phrénique.

A côté de ces techniques qui semblent le plus avancées, les recherches sur les greffes de cellules souches ou de nerfs périphériques sont également prometteuses mais vraisemblablement à plus long terme. ■

→ Je suis tétraplégique depuis 1977, sachant que la science a fait beaucoup de progrès, j'aimerais savoir si il existe un moyen d'améliorer mon état. Ma tétraplégie est incomplète, j'arrive à contracter volontairement beaucoup de muscles, faiblement pour certains, de manière plus importante pour d'autres, notamment au niveau des jambes, des quadriceps, une bonne poussée pédestre, un pied droit qui fonctionne presque normalement, des abdominaux qui se contractent très bien, des dorsaux qui se contractent très bien aussi, j'ai toujours respiré normalement malgré une lésion en C3C4. Au total beaucoup de choses positives mais une dépendance totale, à savoir aussi une importante spasticité.

Actuellement en dehors de la rééducation, il n'y a pas de moyen d'améliorer de façon efficace des personnes qui présentent comme vous une lésion incomplète : en effet avant tout, il ne faut pas risquer d'aggraver sous prétexte de vouloir mieux faire et de risquer de faire perdre ce qui a été acquis. En ce qui concerne la spasticité, celle-ci jusqu'à un certain stade est importante car elle contribue à la force musculaire, en revanche si elle devient handicapante différentes

→ **L'IRME suscite, soutient, coordonne et applique les projets de recherche sur les traumatismes du système nerveux central.**

**L'IRME,
coordonnateur
et fédérateur
des recherches.**

Progolf

thérapeutiques peuvent être proposées que les médecins de rééducation de centres de votre région connaissent bien. Par ailleurs, une équipe subventionnée par l'IRME poursuit dans ce domaine des protocoles de recherche qui sont proches de la phase préclinique. ■

→ Je m'intéresse beaucoup aux dernières découvertes que vous avez faites concernant l'amélioration des tétraplégiques. Je souhaiterais savoir si vous faites des essais cliniques concernant ce domaine. Aide-soignante d'un monsieur âgé de 61 ans qui est tétraplégique suite à un accident de la route il y a 4 ans. Il a été opéré aux vertèbres C5, C6, C7 et maintenant il arrive à bouger ses mains et il se nourrit tout seul. Il manifeste son intérêt d'être soumis aux essais cliniques.

Les essais cliniques actuellement en cours dans le domaine des traumatismes de la moelle épinière portent sur des thérapeutiques en expérimentation dans la période aigüe (heure, jour ou semaine suivant l'accident). En ce qui concerne les essais cliniques pour améliorer les tétraplégiques datant notamment d'il y a 4 ans, nous sommes encore au stade de la recherche fondamentale ou préclinique et il n'y a pas actuellement d'essai clinique scientifiquement valable pour ces blessés. Nous notons bien évidemment vos coordonnées et si un essai clinique pouvant concerner ce patient était initié, vous seriez alors contactée. ■

Comme chaque année, le Progolf au profit de l'IRME a été organisé par Alain Michel. L'IRME le remercie chaleureusement de son soutien.



31
→ La lettre de l'IRME

Faites connaître
→ **I'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 !

Photos (de gauche à droite)

1 - Neurone © Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com

2 - Terrain de golf © sculpies - Fotolia.com

→ SOUTENEZ L'ACTION DE L'IRME

→ ACTUALITÉS

2013



L'appel d'offres

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.

Les projets soutenus cette année par l'IRME en partenariat avec l'AFM concernent, comme chaque année, de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ; une somme de 218 000 euros a été partagée entre différents projets.

Le Pr Rougon, directrice scientifique, ira voir les équipes à mi-parcours de la réalisation du projet. Ces visites donneront également l'occasion de vous présenter les équipes financées dans les articles que vous connaissez, sous la forme des « Zoom sur un laboratoire ».

Des projets de recherche clinique

- Mesure de la perfusion médullaire par IRM pour la caractérisation des patients atteints de traumatismes (*Guillaume Duhamel, Marseille*)
- Étude prospective des patients porteurs d'une fente intramédullaire (*Nozar Aghakhani, Kremlin-Bicêtre*)
- Analyse de l'activité cérébrale intrinsèque pendant le coma et lors du retour à la conscience / valeur diagnostique et pronostique des lésions anatomiques et fonctionnelles initiales (*Stein Silva, Toulouse*)

Des projets de recherche fondamentale

- Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la transplantation de précurseurs neuraux humains (*Anne Baron-Van Evecroen, Paris*)
- Rôle des contrôles descendants sérotoninergiques dans les douleurs neuropathiques périphériques (*Jean-François Bernard, Paris*)
- Molecular mechanisms in the pathogenesis of glutamate excitotoxicity in traumatic brain injury induced hemorrhages (*Lydia Danglot, Paris*)
- Développement d'un modèle de lésion médullaire dans le zebrafish pour déterminer le rôle de la protéine TDP-43 (*Edor Kabashi, Paris*)
- Réparation de la paralysie faciale incomplète et persistante par l'anastomose hypoglosso-faciale et la thérapie génique (*Song Liu, Kremlin Bicêtre*)

Le prochain appel d'offres sera en ligne sur notre site en juin 2013, les dossiers de recherche seront à soumettre en septembre.

La lettre de l'IRME - Comité de rédaction : Pr François Clarac, Pr Marc Tadié, Pr Pierre-Paul Vidal, Sophie Blancho - Coordination : Sophie Blancho - Maquette : Sophie Boscardin - Impression : IMB.