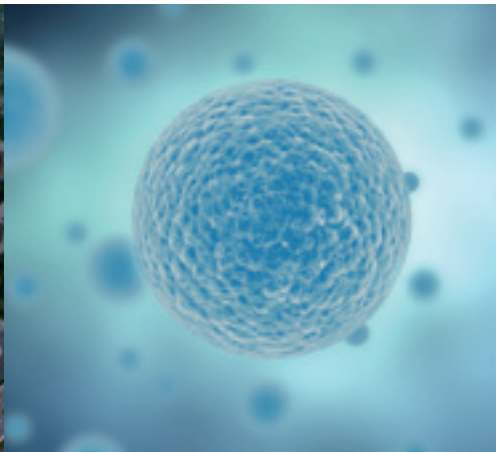




→ décembre 2013

L'IRME

Éditorial

À l'aube de 2014

Chers amis de l'IRME,

En 2014, l'IRME a 30 ans. C'est l'âge de la maturité. C'est donc le moment où les études coordonnées par l'IRME depuis sa fondation par Jean Delourme en 1984, qui ont déjà porté bon nombre d'avancées, doivent avoir des applications en clinique. C'est effectivement la réalité : les résultats acquis sur la spasticité et la douleur par l'équipe, d'abord de François Clarac puis de Laurent Vinay, subventionnée par l'IRME, débouchent sur un protocole de recherche clinique avec une molécule injectée par voie lombaire.

Le réseau de prise en charge des traumatismes médullaires mis en place en France grâce à l'impulsion de l'IRME va permettre la mise en œuvre d'essais cliniques en 2014 d'association de molécules.

Les résultats prometteurs des greffes de nerfs réalisées par l'équipe du Dr Song Liu et soutenues par l'IRME au niveau du nerf facial, avec restauration d'une mobilité, vont être appliquées pour la restauration de fonctions sensibles dans les traumatismes médullaires.

Les résultats d'une étude commune AFM IRME en imagerie de tenseur de diffusion montrent que nous disposons maintenant d'un marqueur fiable pour évaluer la repousse axonale.

Philippe Pozzo di Borgo, parrain de l'IRME, frappe tous ceux qu'il rencontre par l'intensité, la clairvoyance et l'optimisme qui se dégagent de son regard. C'est sous le contrôle de ce regard que nous devons amplifier et accélérer notre action, ce que nous ne pouvons faire sans votre soutien. ■



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

→ ZOOM 2

Équipe Différenciation neuronale et gliale :
rencontre avec Isabelle Dusart

→ CONGRÈS 5

Compte rendu du congrès de Barcelone 2^e conférence internationale sur la réparation de la moelle épinière

→ RECHERCHE 8

Spasticité et douleurs neuropathiques après traumatisme de la moelle épinière : du laboratoire au patient

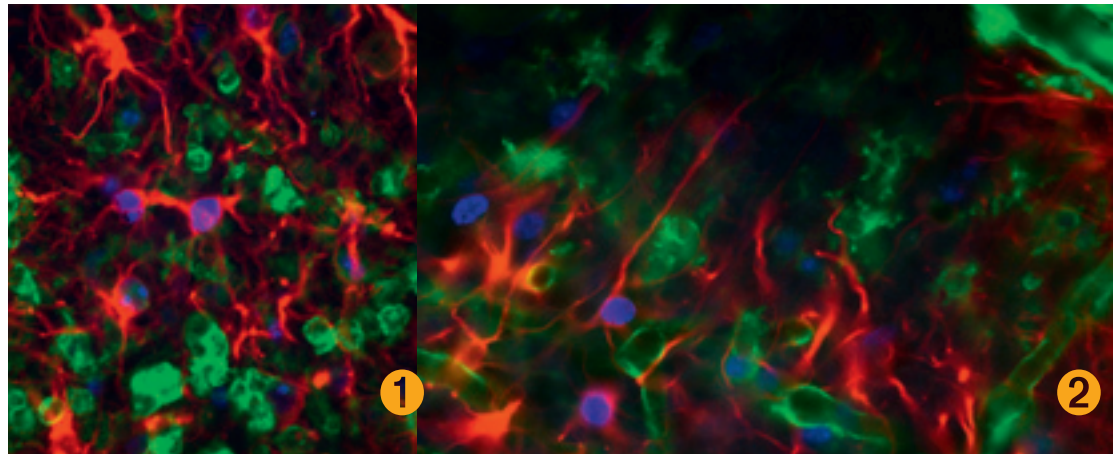
→ ASSOCIATION 12

- **Conférence sur la recherche fondamentale en matière de traumatisme médullaire**
- **Ces associations qui financent des projets de recherches**

→ ACTUALITÉ 13

Mission de l'IRME en Chine
Un projet de création d'un centre de recherche franco-chinois
IRME Hôpital Tiantan à Pékin

Équipe Différenciation Neuronale et



¹ Cicatrice gliale : ensemble de réactions cellulaires se produisant après une lésion dans le cerveau ou la moelle épinière.

² Stage postdoctoral ou chercheur postdoctorant : après leur thèse, les nouveaux docteurs, un peu à la façon des compagnons, vont travailler dans des laboratoires le plus souvent à l'étranger pour apprendre de nouvelles façons de travailler avant de postuler à des postes de chercheurs.

³ Culture organotypique : c'est une culture de tissus. La culture organotypique est un modèle d'étude couramment utilisé pour étudier le développement du système nerveux aussi bien pour des aspects électrophysiologiques, qu'anatomiques ou biochimiques. L'intérêt d'un tel système est qu'il est facilement manipulable, tout en préservant un grand nombre d'interactions cellulaires.

Rencontre avec Isabelle Dusart

L'équipe Différenciation Neuronale et Gliale (DNG) a été créée début 2004 et se terminera fin 2013 : dix ans d'une aventure consacrée à l'étude des mécanismes qui conduisent le cerveau et la moelle épinière à perdre progressivement au cours de leur maturation certaines capacités d'autoréparation. Elle est localisée à l'unité de recherche Neurobiologie des Processus Adaptatifs à l'Université Pierre et Marie Curie, à Paris.

→ Quelques mots sur le parcours d'Isabelle Dusart qui dirige l'équipe DNG

Dès son entrée dans le monde de la recherche, Isabelle Dusart, directeur de recherche au CNRS et membre du conseil d'administration de l'IRME, s'est intéressée aux phénomènes se produisant après des lésions du cerveau ou de la moelle épinière. Elle a réalisé sa thèse sur la mise en place de la cicatrice gliale¹ dans un modèle de lésion neurodégénérative dans l'équipe de Marc Peschanski à Paris, dans un laboratoire Inserm. Puis, elle a effectué un stage postdoctoral² à Zurich (Suisse) dans le laboratoire de Martin Schwab au moment où il venait de découvrir l'une des premières molécules inhibitrices de la myéline pour la croissance axonale : Nogo. De retour en France, elle a intégré le laboratoire Inserm dirigé par Constantino Sotelo à l'Hôpital de la Salpêtrière (Paris) d'abord comme chercheur postdoctoral puis comme chargé de recherche au CNRS. Dans ce laboratoire, tout en continuant à analyser la cicatrice gliale après des lésions de moelle épinière, elle a développé un modèle de culture organotypique³ permettant d'étudier comment les cellules de Purkinje, un neurone du cervelet, perdent leur capacité à régénérer leur axone au cours de leur maturation. C'est pour étudier cette question fondamentale qu'elle a créé l'équipe Différenciation Neuronale et Gliale dans le laboratoire Neurobiologie des Processus

Adaptatifs dirigé par Jean Mariani et Danièle Tritsch à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris).

→ Pourquoi étudier cette question ?

La très grande majorité des travaux destinés à promouvoir la régénération axonale dans le cerveau et la moelle épinière des mammifères adultes est basée sur la manipulation de l'environnement de l'axone sectionné. Ces travaux ont été couronnés de succès dans la mesure où de nombreuses et importantes avancées ont été réalisées en recherche fondamentale pour stimuler la régénération axonale et/ou la formation de nouveaux circuits. Ces recherches ont permis de générer des techniques et des outils permettant l'inhibition des molécules inhibitrices pour la croissance axonale présentes dans le cerveau ou la moelle épinière lésés, l'administration de facteurs trophiques et la transplantation de différents types cellulaires (*La lettre de l'IRME* présente régulièrement l'avancée de ces recherches). Ces avancées majeures permettent d'espérer que de nouveaux traitements pourront bientôt être proposés aux patients atteints de lésion médullaire.

Cependant, il est important de garder à l'esprit que tous les neurones ne sont pas capables de régénérer leurs axones face à un environnement permissif (moins de 10 %). Comprendre pourquoi les neurones ne régénèrent pas leur axone dans le

Photos (de gauche à droite)

Page de couverture :

1 - Laboratoire © alex.pin - Fotolia.com

2 - Hôpital Tianan à Pékin © X

3 - Cellules © Jezper - Fotolia.com

Page 16 :

1 - IRM © beerkoff - Fotolia.com

Gliale

→ Étudier comment les cellules de Purkinje, un neurone du cervelet, perdent leur capacité à régénérer leur axone au cours de leur maturation



cerveau et la moelle épinière adulte reste donc une question ouverte de recherche fondamentale. Une des hypothèses pour expliquer ce faible nombre est qu'au cours de leur développement (maturation), certains neurones répriment leur programme de croissance axonale et sont ainsi incapables de régénérer leur axone à l'âge adulte même en présence d'un environnement permissif pour la croissance axonale.

Il est intéressant de souligner que ce changement : « capacité versus incapacité à régénérer son axone » se produit de façon concomitante à d'autres processus de différenciation, c'est à dire de maturation du cerveau et de la moelle épinière, comme la fin de la période de mort développementale, la mise en place de l'arbre dendritique des neurones, l'établissement des connections fonctionnelles avec les autres neurones, et le début de la myélinisation par les oligodendrocytes. Ainsi, l'équipe Différenciation Neuronale et Gliale s'est fixée comme objectif majeur de comprendre comment au cours du développement le cerveau et la moelle épinière perdent leurs capacités de réparation et notamment de régénération axonale.

→ L'approche utilisée a été couronnée de succès

Pour aborder cette question, nous avons d'abord recherché les gènes dont l'expression change au cours du développement en parallèle avec la perte des capacités des cellules de Purkinje à régénérer leurs axones. Nous en avons découvert un, le Krüppel like facteur 9, qui présentait des propriétés intéressantes. Nous avons donc développé des vecteurs viraux pour manipuler son expression en culture organotypique et réalisé ainsi des expériences de gain ou de perte de fonction dans différentes conditions. Ces expériences nous ont

permis de montrer que ce gène intervenait dans de nombreux mécanismes de maturation des cellules de Purkinje : la perte des capacités de régénérer leur axone, l'arrêt de leur période de mort développementale, la différenciation dendritique et un autre groupe a montré le rôle de ce facteur dans la myélinisation. De plus, l'ensemble des données que nous avons rassemblées (voir article en français paru dans la revue *Médecine/Sciences* en mars 2013) permet de proposer l'hypothèse selon laquelle la perte des capacités de régénération axonale dans le cerveau ou la moelle épinière des mammifères fait partie d'un programme plus vaste, permettant de synchroniser les adaptations nécessaires à l'organisme pour se mouvoir indépendamment et donc évoluer dans leur milieu naturel. Il reste cependant à démontrer quels sont les composants de cette « métamorphose », et l'avantage évolutif d'orchestrer dans le cerveau un changement radical qui réduit considérablement les phénomènes de réparation et de plasticité.

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

C'est l'envie de comprendre, de participer à la découverte de nouveaux mondes, de voir plus loin, associée à la perspective de contribuer, même très modestement, à bâtir une société ouverte à tous basée sur la connaissance qui m'a conduit sur la voie de la recherche. Au moment, de mes études universitaires, je cherchais la discipline qui allait m'enthousiasmer et comme souvent c'est un professeur qui vous transmet sa passion. C'est, en effet, en suivant les cours du professeur Philippe Ascher à l'université Pierre et Marie Curie que j'ai été convaincue que le continent qui allait révéler le plus de ses mystères entre la fin du 20^e siècle et le début du 21^e siècle serait le cerveau.

Photos (de gauche à droite)

1 et 2 - Exemples de cicatrice gliale. Astrocytes (en rouge) et cellules macrophagiques (en vert) dans une cicatrice gliale après une lésion dans le cervelet. Les noyaux bleus révèlent des cellules en division.

3 - Équipe Différenciation Neuronale et Gliale © Isabelle Dusart



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

Dans le paragraphe précédent le thème général de recherche de l'équipe Différenciation Neuro-nale et Gliale a été exposé. Je vais ici résumer les recherches que l'IRME a contribué à financer dans notre équipe et qui concernent plus directement les lésions de la moelle épinière. Dans les heures qui suivent une lésion de la moelle épinière, une mort cellulaire importante, la mort secondaire, se produit et augmente la taille de la lésion initiale. Les mécanismes qui régulent ce phénomène sont encore mal connus. Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace pour inhiber cette mort secondaire. Il avait été précédemment décrit qu'une protéine, la c-Jun N-terminal kinase (JNK) est activée après lésion de la moelle épinière et que son inhibition AVANT la lésion diminue l'activation de la mort secondaire. Grâce à une collaboration avec un laboratoire italien, nous avons la possibilité de tester le peptide DJNK11 très sélectif de la voie JNK et qui présente des effets neuroprotecteurs dans des modèles de lésions neuronales notamment après des ischémies cérébrales. Notre projet visait donc à déterminer si la voie JNK était impliquée dans la mort secondaire et si l'inhibition de cette voie 6 heures APRÈS la lésion était capable de réduire la formation de la mort secondaire et de promouvoir la récupération fonctionnelle après une hémisection dorsale de la moelle épinière chez la souris. Nous avons établi la preuve de concept en montrant que le peptide D-JNK11 a un effet neuroprotecteur (il réduit le volume lésionnel) et augmente la récupération fonctionnelle après des lésions de moelle épinière chez la souris (étude comportementale). D-JNK11 est donc un outil prometteur pour le traitement des lésions de

moelle épinière. Il reste néanmoins à comprendre son mécanisme d'action et à le tester sur d'autres modèles animaux.

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

Nous sommes des chercheurs, mais notre motivation première n'est pas de chercher, elle est de trouver. Les moments les plus exaltants dans notre métier sont ceux de la découverte, de l'étincelle qui se produit lorsque l'on a compris comment résoudre une question, ou lorsque le résultat d'une expérience nous révèle une solution. Les avancées sont souvent modestes, mais nous savons que nous apportons des pierres à l'édifice réalisé par l'ensemble de notre communauté. Participer et voir l'édifice se construire est probablement ma motivation majeure.

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

Je préfère répondre indirectement à votre question en expliquant ce qui est difficile mais possible d'obtenir et ce qu'il l'est beaucoup moins. En ce qui concerne le difficile, nous avons toujours besoin de nouveaux appareils plus puissants, plus précis ou d'une compétence spécifique permettant de résoudre une question. Par exemple, un nouveau type de microscope qui permet de visualiser en temps réel dans l'animal la réaction des axones sectionnés dans la cicatrice gliale. L'acquisition de ce type d'appareil ou l'obtention d'un salaire pour une personne ayant des compétences pointues ne sont pas aisées. Il existe toutefois des appels d'offre pour ce genre de financement. Que sont les appels d'offre ? Il s'agit de compétitions scientifiques auquel nous pouvons participer et les heureux gagnants (ceux dont le projet a été évalué comme le meilleur par le jury, souvent nommé conseil scientifique) peuvent acquérir le matériel désiré ou le salaire pour la personne ayant une compétence particulière pendant un ou deux ans. Nous avons également des besoins plus modestes, par exemple, assurer l'entretien des lignées de souris. Pour cela, nous devons trouver des financements pour payer l'animalerie, c'est-à-dire la litière, les croquettes, les biberons et les cages pour souris et les personnes qui s'occupent des souris. Trouver comment payer les biberons, les cages et les personnes qui s'occupent des souris est presque impossible aujourd'hui. Or, comment faire avancer nos projets de recherche sans ce type de financement ? ■

Publications les plus significatives et les plus récentes

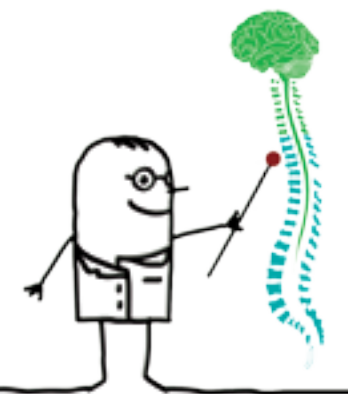
1. Chen X. R., Heck N., Lohof A. M., Rochefort C., Morel M. P., Wehrle R., Doulazmi M., Marty S., Cannaya V., Avci H. X., Mariani J., Rondi-Reig L., Vojdani G., Sherrard R. M., Sotelo C., Dusart I. *Mature Purkinje Cells Require the Retinoic Acid-Related Orphan Receptor- α (ROR α) to Maintain Climbing Fiber Mono-Innervation and Other Adult Characteristics*, J Neurosci. 2013, 33:9546-9562.
2. Avci H., Flamant F., Dusart I. (2013) *Rôle de l'hormone thyroïdienne T3 dans la régénération axonale chez les vertébrés supérieurs*, Médecine/sciences, 3 :245-247.
3. Lebrun C., Avci H. X., Wehrle R., Doulazmi M., Jaudon F., Morel M. P., Rivals I., Ema M., Schmidt S., Sotelo C., Vojdani G., Dusart I. (2013) *Klf9 is necessary and sufficient for Purkinje cell survival*, Molecular and Cellular Neuroscience, 54 : 9-21.
4. Bouslama-Oueghlani L., Wehrle R., Doulazmi M., Chen X., Jaudon F., Lemaigre-Dubreuil Y., Rivals I., Sotelo C., and Dusart I. (2012) *Purkinje cell maturation participates in the control of oligodendrocyte differentiation: role of Sonic Hedgehog and Vitronectin*, PLoS One 7 : e49015.
5. Avci H., Lebrun C., Wehrle R., Chatonnet F., Morel M. P., Doulazmi M., Ema M., Vojdani G., Sotelo C., Flamant F., Dusart I. (2012) *Thyroid hormone triggers the developmental loss of axonal regenerative capacity via TrA1 and Klf9 in Purkinje cells*, Proc Natl Acad Sci U S A 109 : 14206-14211.
6. Repici M., Chen X., Morel M. P., Doulazmi M., Sclip A., Cannaya V., Veglianesi P., Kraftsik R., Mariani J., Borsello T., Dusart I. (2012) *Specific inhibition of the JNK pathway promotes locomotor recovery and neuroprotection after mouse spinal cord injury*, Neurobiology of Disease 46:710-721.

Photos (de gauche à droite)

1 - Université Pierre et Marie Curie
© Isabelle Dusart

Compte rendu du congrès de Barcelone

2^e conférence internationale sur la réparation de la moelle épinière, organisée par la fondation Step-By-Step



La deuxième conférence internationale sur la réparation de la moelle épinière, organisée par la Fondation Step-By-Step, s'est tenue les 26 et 27 avril 2013 à Barcelone. Ce fut l'occasion de réunir des cliniciens, des chercheurs-cliniciens et des biologistes moléculaires, originaires de plus de 10 pays, pour faire le point sur les avancées dans le domaine des traumatismes de la moelle épinière et de promouvoir des approches concertées pour le traitement de ce problème complexe.

→ L'inflammation, une aide à la réparation ?

Michal Schwartz (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israël) est intervenue en contestant le postulat selon lequel les cellules microgliales activées et les cellules immunitaires infiltrantes sont préjudiciables à la réparation de la moelle épinière. Elle a en effet démontré que les monocytes favorisent une bonne récupération. Ce sont les premières cellules du système immunitaire à être activées, en réponse à l'interleukine 10 (IL-10) et à la métalloprotéase 13 (MMP-13), deux molécules qui jouent un rôle clé dans l'inflammation et la dégradation de la cicatrice gliale. **Une meilleure compréhension des réponses immunitaires innées et adaptatives qui se produisent après un traumatisme devrait aboutir à de nouvelles thérapies basées sur l'exploitation des mécanismes mis en œuvre par l'organisme lui-même.**

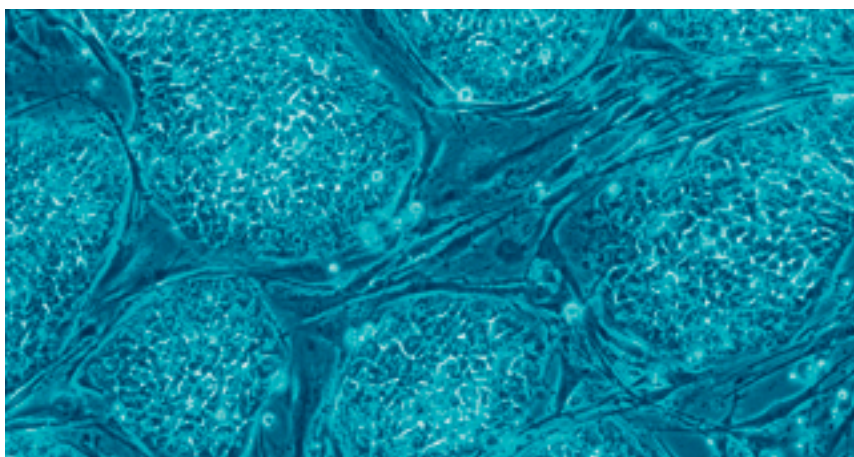
→ Le rôle des greffes de nerfs, en association avec des facteurs trophiques

Mikael Svensson (Karolinska Institutet, Stockholm, Suède) a décrit les progrès de la micro-chirurgie pour réparer la moelle épinière avec des greffes de nerfs périphériques et le facteur de croissance FGF1. Cette technique a déjà donné des résultats positifs. Pour faciliter la greffe de nerfs périphériques, le groupe a mis au point un support

biologique et il s'attache aujourd'hui à développer un nouveau dispositif biodégradable, composé de sulfate de calcium, dans lequel sont insérés les nerfs, avec ou sans FGF1. Des résultats préliminaires indiquent que, 20 semaines après la greffe, des rats dont la moelle a été sectionnée au niveau T11 récupèrent une partie de leur locomotion et exhibent des potentiels évoqués moteurs dans les membres inférieurs. Cette amélioration a été corrélée à une repousse de certaines fibres nerveuses. **Ces travaux confirment que la régénération de la moelle épinière peut être partiellement obtenue par la combinaison de greffes de nerfs périphériques et des facteurs de croissance.**

→ La famille Wnt, cible thérapeutique ?

Francisco Javier Rodriguez (Hospital Nacional de Paraplégicos, Tolède, Espagne) a souligné l'intérêt thérapeutique de la famille des glycoprotéines Wnt (Wingless Integration Site) dans la réparation de la moelle épinière. Son équipe a démontré, dans un modèle rat, que le traumatisme induit un changement important dans l'expression des ARN messagers des Wnt et de leurs récepteurs, appelés Frizzled. **Le blocage d'un de ces récepteurs a provoqué une réduction importante de l'inflammation et une amélioration des fonctions sensori-motrices.**



Photos (de gauche à droite)

1 - Cellules souches © Nissim Benvenisty-Vojtech. dostal

2 - Professeur François Féron © Professeur François Féron

3 - Programme du congrès

***Nociceptive** : La nociception est une fonction défensive, d'alarme. C'est l'ensemble des phénomènes permettant l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'activation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur) cutanés, musculaires et articulaires. Le transport de l'information sensorielle par les nerfs se fait de la périphérie (lieu du ressenti de la douleur) jusqu'à l'encéphale.

***Gène d'intérêt** : gène responsable d'un caractère jugé inintéressant que l'on va chercher à transférer à un autre organisme.

→ Un essai clinique basé sur la vitamine D

François Féron (Aix Marseille Université, France) a fait part des travaux de son équipe sur le rôle bénéfique de la vitamine D dans le trauma médullaire. Dans une première étude, il a été montré que la supplémentation en vitamine D3 (cholécalférol) de rats ayant subi une compression de la moelle épinière au niveau thoracique T10, induisait une amélioration significative de la fréquence respiratoire et de la spasticité. Dans une deuxième étude, basée sur un modèle rat d'hémisection cervicale (C2), **l'administration hebdomadaire de cholécalférol a provoqué une très nette amélioration de la locomotion ainsi qu'une augmentation du nombre d'axones traversant la zone de lésion.** Cela a conduit le Professeur Pierre-Hugues Roche, neurochirurgien au CHU de Marseille, à mettre en place un essai clinique multicentrique de phase II, randomisé et mené en double aveugle. Cet essai, qui concernera environ 60 patients, avec blessure complète, devrait démarrer d'ici la fin 2013 et est soutenue financièrement par l'IRME ainsi que l'ancienne fondation Demain Debout (voir *La Lettre de l'IRME* n° 40).

→ Transférer des gènes pour limiter la douleur

David Fink et Marina Mata (tous deux à l'Université du Michigan, Ann Arbor, USA) se sont attachés à démontrer que la douleur post-traumatisme pouvait être réduite en bloquant l'expression de gènes impliqués dans la neurotransmission nociceptive*. Pour ce faire, ils utilisent des virus (rendus incapables de se répliquer) qui, une fois injectés dans le corps, vont introduire un ou des gènes d'intérêt* dans des cellules cibles. Ils ont ainsi montré que l'inoculation du vecteur codant pour la Glutamic

Acid Decarboxylase (GAD), une enzyme qui participe à la fabrication du neurotransmetteur GABA, dans des rats avec une hémisection médullaire, réduit l'allodynie* mécanique et l'hyperalgésie* thermique résultant de la lésion. Le groupe Mata / Fink utilise actuellement une stratégie similaire de libération ciblée pour favoriser la régénération des fibres ascendantes et descendantes, après un trauma médullaire. Ils cherchent à activer l'expression de Rho GTPases afin d'améliorer la croissance de l'axone. **Les premiers résultats font état d'une régénération neuronale à travers la zone lésée et une amélioration de la coordination sensori-motrice de la patte du rat.**

→ Comment renforcer les bénéfices de l'exercice physique ?

Une kinésithérapie intensive est souvent bénéfique mais celle-ci est surtout efficace chez les enfants. Cela est en partie dû au manque de plasticité de la moelle épinière adulte. Victor Arvanian (Northport Veterans Affairs Medical Center et Université Stonybrook, NY, USA) développe de nouveaux traitements pour renforcer la transmission et promouvoir la plasticité de la moelle épinière endommagée. Ses principaux axes de recherche sont :

- 1) l'identification et la neutralisation des facteurs inhibiteurs de la conduction axonale,
- 2) l'administration de neurotrophines pour améliorer la plasticité et la re-myélinisation,
- 3) l'activation des entrées synaptiques des neurones spinaux et des récepteurs membranaires qui deviennent silencieux après une blessure,
- 4) une combinaison de ces traitements avec des exercices de réadaptation.

Pour ce faire, le groupe d'Arvanian utilise des vecteurs viraux qui ont pour but de neutraliser les effets de NG2, un facteur inhibiteur de la cicatrice gliale. Ce travail est mené en collaboration avec le Dr Joel Levine et le PENN Vector Core (Université de Pennsylvanie, USA). **Leurs premières données indiquent que la neutralisation de NG2 améliore la transmission nerveuse et la fonction locomotrice, et ce d'autant plus qu'une stimulation électromagnétique est associée au traitement.**

→ La transplantation de cellules souches neurales

1. Un essai clinique avec des cellules souches neurales humaines

Armin Curt (Balgrist University Hospital, Zurich, Suisse) a présenté un essai clinique de thérapie cellulaire basé sur l'injection de cellules souches neurales humaines (produit par StemCells Inc)

chez des patients paraplégiques, avec des blessures complètes (ASIA A) ou incomplètes (jusqu'à ASIA C). Plutôt que de s'intéresser à l'amélioration du score ASIA qui, selon lui, ne sont pas nécessairement toujours pertinents, **il a choisi des mesures électrophysiologiques destinées à évaluer la transmission des impulsions à travers le site de la lésion. Cet essai mesure les changements dans la sensation, la fonction motrice et le fonctionnement de la vessie et de l'intestin.**

2. Les cellules souches neurales dans un modèle rat de traumatisme médullaire

Armin Blesch (Hôpital universitaire de Heidelberg, Allemagne) a présenté un travail, mené en collaboration avec Paul Lu et Mark Tuszynski (Université de Californie à San Diego, USA), montrant que les cellules souches neurales greffées dans un modèle rat de transection médullaire (niveau T4) favorisent la croissance axonale sur une grande distance et permettent de reconstruire des circuits spinaux endommagés. Le groupe a comparé les cellules souches neurales issues du tronc cérébral et celles provenant de la moelle épinière. Huit semaines après la greffe, seules les cellules souches du tronc cérébral ont induit une récupération complète des paramètres cardiovasculaires et une amélioration de la dysréflexie autonome du colon. **Ainsi, la différenciation des cellules souches neurales dans les phénotypes appropriés et la génération de relais neuronaux permettent d'envisager l'amélioration des fonctions motrices et autonomes.**

3. Les cellules souches neurales dans des modèles souris de traumatisme médullaire

Kinichi Nakashima (Université de Kyushu, Fukuoka, Japon) a, de son côté, montré qu'une molécule antipileptique connue, l'acide valproïque, améliore la différenciation des cellules souches neurales. Il a alors choisi d'associer l'acide valproïque à la greffe de cellules souches neurales dans un modèle souris de traumatisme médullaire. Il a observé que la différenciation et la locomotion des animaux étaient améliorées par le traitement pharmacologique.

Dans un second temps, ce chercheur a présenté des travaux indiquant que **la xéno-transplantation de cellules souches neurales humaines, dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPS), donnait des résultats positifs chez des souris nude** (souris dont le système immunitaire est aboli) ayant subi un traumatisme médullaire.

→ Conclusion

Au cours de cette conférence, plusieurs approches thérapeutiques innovantes - nouveaux médicaments et biomatériaux, greffes de tissus et de cellules, thérapie génique, entraînement, stimulation électromagnétique - ont été minutieusement décrits. De nombreuses informations ont été partagées, offrant à chacun au moins une bonne raison de demeurer optimiste. Toutefois, les participants ont mis en garde contre l'idée d'un remède miracle pour traiter un problème aussi complexe que le trauma médullaire. **Ils se sont en revanche entendus sur l'idée que les futures thérapies associeront probablement plusieurs traitements, délivrés de manière concomitante ou au contraire séquentielle.**

La fondation Step by Step a annoncé qu'elle organiserait une nouvelle conférence internationale en 2015. ■

***Allodynie :** C'est la survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore. Par exemple, le simple geste d'effleurer doucement la peau ou encore de légers stimuli de chaleur ou de froid peuvent alors être douloureux.

***Hyperalgésie :** Hypersensibilité à la douleur.



Spasticité et douleurs neuropathiques après



Laurent Vinay



du laboratoire au patient

avec **Laurent Vinay, Isabelle Boquet, Pascale Boulenguez, Frédéric Brocard et Vanessa Plantier.**

Une lésion de la moelle épinière a de nombreuses conséquences sur la qualité de vie des patients, telles que des déficits sensoriels et moteurs, des atteintes des fonctions urinaires, digestives et sexuelles ainsi qu'une spasticité et des douleurs chroniques. L'équipe de Laurent Vinay de l'Institut des Neurosciences de La Timone, à Marseille, s'intéresse particulièrement à la spasticité et aux douleurs chroniques. En se basant sur une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sous-tendent ces symptômes, l'équipe a développé une nouvelle stratégie thérapeutique. Suite aux résultats prometteurs obtenus sur le modèle animal, l'équipe envisage tout naturellement un essai clinique.

→ La spasticité après une lésion de la moelle épinière : caractéristiques cliniques et traitement

La spasticité est l'une des complications les plus courantes après une lésion de la moelle épinière (Biering-Sorensen *et al.*, 2006). Observée chez ~75 % des patients, elle se caractérise par des réflexes d'étirement hyperexcitables, entraînant une augmentation du tonus musculaire et des spasmes. Les traitements médicamenteux les plus fréquemment utilisés (Gracies *et al.*, 1997, Yelnik *et al.*, 2009) interagissent au niveau de la moelle épinière avec les récepteurs au GABA (par exemple le baclofène et les benzodiazépines), les récepteurs noradrénergiques de type alpha-2 (comme la tizanidine et la clonidine), au niveau périphérique (e.g. dantrolène), ou au niveau musculaire (la BTX-A) pour la spasticité focale. Ces traitements qui ont des effets secondaires importants ne soulagent pas de façon satisfaisante la spasticité. Dans des cas de spasticité sévère, le traitement le plus efficace est le baclofène administré par voie intra-thécale, traitement qui représente

un coût important puisqu'une intervention chirurgicale est nécessaire pour installer le système dont la pompe doit être remplie et changée régulièrement. Comme une certaine accoutumance se développe chez de nombreux patients, il devient nécessaire d'élargir le champ des possibilités de traitement de la spasticité lorsqu'elle est jugée invalidante par le patient.

→ Les douleurs après une lésion de la moelle épinière : caractéristiques cliniques et traitement

Selon une classification largement acceptée aujourd'hui (Siddall et Loeser, 2001), les douleurs chroniques dans le cadre de la lésion médullaire résultent de lésions tissulaires et/ou de la perturbation des voies nerveuses intervenant dans la transmission de la douleur (douleurs neuropathiques). Les douleurs chroniques, incluant ces deux étiologies¹, touchent 77 à 86 % des patients et apparaissent dans les 6 mois qui suivent la lésion. Les douleurs neuropathiques, quant à elles, touchent environ 40 % des patients. Elles sont

LEXIQUE

¹ **Étiologie** : École philosophique de l'Antiquité s'intéressant à l'étude des causes. En médecine, c'est l'étude de ce qui provoque les maladies

traumatisme de la moelle épinière :

Évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement oral par le Riluzole sur la spasticité consécutive à une lésion médullaire chez des patients en phase chronique.



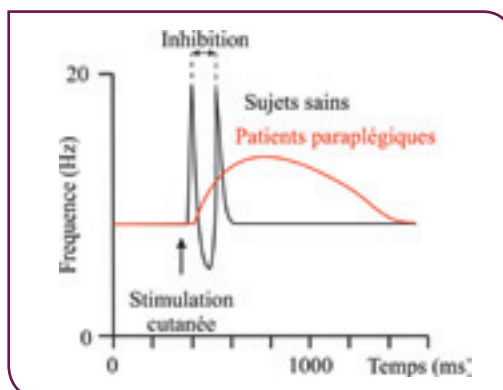
persistantes et s'aggravent souvent avec le temps (Baastrup and Finnerup, 2008). Les thérapies contre les douleurs neuropathiques incluent des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, trazodone), des anticonvulsivants (gabapentin, pregabalin, lamotrigine), et des analgésiques proches des narcotiques (tramadol et morphine) (Taesell et al., 2010). Ces traitements ne conduisent qu'à une réduction de 20 à 30 % de la sensation douloureuse (Baastrup and Finnerup, 2008). Par conséquent, la découverte de nouveaux traitements pouvant réduire à la fois la spasticité et les douleurs chroniques, avec relativement peu d'effets secondaires, répond à un besoin urgent.

→ Mécanismes responsables de la spasticité et des douleurs neuropathiques

Les travaux de Norton et collaborateurs (2008) illustrent bien ce qu'est la spasticité en termes physiologiques. Chez un sujet sain une stimulation cutanée entraîne une réponse musculaire constituée de deux contractions brèves séparées par une phase de repos ou inhibition. En revanche, le même type de stimulation appliquée sur un patient souffrant de spasticité après un traumatisme spinal induit une seule contraction de longue durée. Les deux mécanismes contribuant à cette modification des réponses sont : 1/ une hyperexcitabilité des neurones moteurs innervant les muscles (motoneurones), 2/ une déficience des systèmes inhibiteurs (Boulenguez and Vinay, 2009).

1/ Hyperexcitabilité des motoneurones

Dans la moelle épinière intacte, les voies nerveuses descendant du cerveau libèrent des substances chimiques, appelées neurotransmetteurs qui permettent aux motoneurones de s'activer et ainsi de commander les muscles auxquels ils sont



connectés. Peu de temps après une lésion de la moelle épinière, dans la phase aiguë, on observe une diminution dramatique des réponses réflexes, en raison de la perte de l'influence excitatrice en provenance du tronc cérébral. Cependant, l'excitabilité des motoneurones ré-augmente progressivement, en raison principalement du développement de courants ioniques entrants persistants (« persistent inward currents », PICs ; Heckmann et al., 2005) qui génèrent des dépolarisations soutenues (potentiels en plateaux). Ces courants amplifient considérablement les réponses réflexes. Deux types de courants persistants ont été identifiés selon la nature de l'ion, sodium ou calcium, mis en jeu (Li et al., 2004). Les travaux récents de notre équipe montrent que les courants persistants de nature sodique, bloqués par le Riluzole, jouent un rôle majeur dans le développement de la spasticité et des spasmes (Tazerart et al., 2007; Tazerart et al., 2008; Brocard et al., 2013; Bouhadjane et al. 2013; Cifra et al., 2012).

2/ Déficience de l'inhibition

Deux neurotransmetteurs contrôlent l'inhibition de la moelle épinière, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la glycine. Leurs récepteurs sont associés à des canaux ioniques perméables aux ions

Photos (de gauche à droite)

1 - Conduction des impulsions dans les cellules nerveuses © Sagittaria - Fotolia.com

2 - Rééducation © Photographee.eu - Fotolia.com

Spasticité et douleurs neuropathiques après traumatisme de la moelle épinière :



10

La lettre de l'IRME →

chlorures (Cl⁻). L'action inhibitrice repose sur une concentration en Cl⁻ faible dans la cellule cible. Le poids de l'inhibition diminue lorsque cette concentration augmente. Le niveau de chlorure dans les cellules est maintenu à des niveaux faibles grâce à des transporteurs membranaires, en particulier KCC2 qui expulser de la cellule les ions Cl⁻. Nous avons montré que l'expression de KCC2 est réduite au niveau de la membrane plasmique des motoneurones après lésion de la moelle épinière, ce qui a pour effet de diminuer la force de l'inhibition ou même de la transformer en excitation. Ceci contribue à la spasticité (Boulenguez *et al.* 2010).

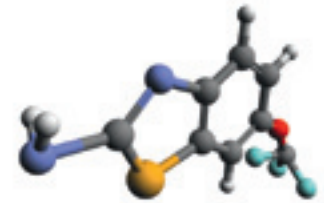
Similitude des mécanismes responsables respectivement de la spasticité et des douleurs neuropathiques

Le courant sodique persistant, également amplifié dans les neurones nociceptifs², responsable de la transmission de la sensation de douleur de la corne dorsale après lésion médullaire (Lampert *et al.*, 2006), semble être impliqué dans l'apparition des douleurs neuropathiques (Hama et Sagen, 2011). Une réduction de l'expression de KCC2 au niveau des couches les plus superficielles de la corne dorsale est également corrélée au développement d'une allodynie (douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore) et d'une hyperalgie (douleur d'intensité anormalement élevée déclenchée par un stimulus douloureux) après lésion de la moelle épinière (Lu *et al.*, 2008) ou d'un nerf périphérique (Coull *et al.*, 2003). Pour résumer, la chute d'expression de KCC2 dans la moelle épinière sous lésionnelle et la réapparition d'un courant sodique persistant non régulé, semblent contribuer à la fois au développement de la spasticité et aux douleurs neuropathiques.

→ Le Riluzole réduit la spasticité et les douleurs neuropathiques - données précliniques

Le rôle majeur dans le développement de la spasticité, du courant sodique persistant bloqué par le Riluzole a été démontré par nos recherches (Tazerart *et al.*, 2007; Tazerart *et al.*, 2008; Brocard *et al.*, 2013; Bouhadjane *et al.*, 2013; Cifra *et al.*, 2012). Une étude préclinique afin d'établir la preuve d'efficacité du riluzole sur l'excitabilité des motoneurones et la spasticité a été menée. Deux mois après section complète de la moelle épinière au niveau thoracique (T8-T9), les rats spastiques ont été aléatoirement divisés en 3 groupes auxquels on a attribué par voie générale une seule dose de Riluzole de 8 mg par kg ou des doses répétées à 1 mg ou 4 mg par kg, 2 fois par jour, pendant 2 semaines. Nous avons ensuite évalué la spasticité par mesure de l'amplitude et de la durée des réflexes à longue latence évoqués dans un muscle fléchisseur des orteils par une stimulation du nerf tibial. Chez les animaux traités par 1 dose unique de 8 mg/kg, ou répétée de Riluzole (4 mg/kg 2 fois par jour pendant deux semaines), on a observé une réduction considérable et significative de la spasticité. En revanche une dose quotidienne plus faible de 2 mg/kg (1 mg/kg, 2 fois par jour) n'a eu aucun effet.

Une lésion partielle de la moelle épinière chez le rat (hémi-section ou contusion) provoque une allodynie³ et une hyperalgie⁴. Des travaux récents montrent que l'injection de Riluzole par voie générale à une dose de 8 mg/kg après une contusion de la moelle épinière diminue l'allodynie (Hama and Sagen, 2011).



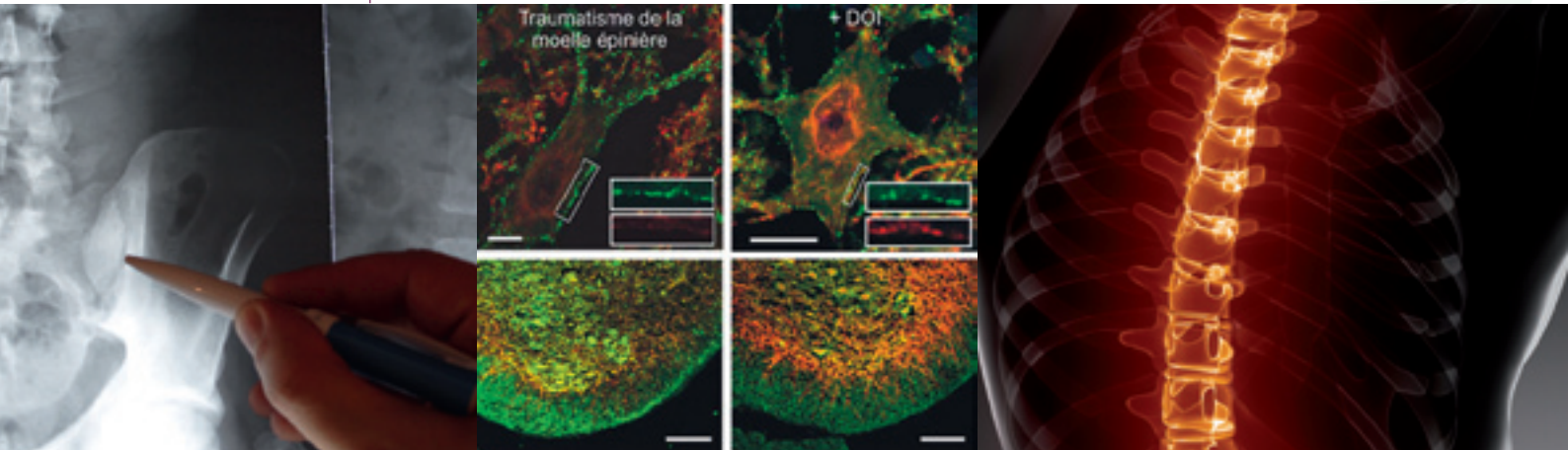
Riluzole 3D © Kamil9243

² **Nociceptif** : qui a trait à la perception des stimulations produisant la douleur.

³ **Allodynie** : douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore.

⁴ **Hyperalgie** : douleur d'intensité anormalement élevée déclenchée par un stimulus douloureux.

du laboratoire au patient



→ Translation à l'homme

L'ensemble des résultats obtenus sur le modèle animal suggère de façon convergente que le traitement par le Riluzole pourrait apporter aux patients medullo-lésés, un bénéfice à la fois sur la spasticité et la douleur consécutives à leur traumatisme. Le Riluzole (Rilutek® ; Sanofi-Aventis) est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM du 10/06/1996) dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (Haute Autorité de Santé, 2010). Il est prescrit pour prolonger l'espérance de vie des patients et/ou retarder le recours à la ventilation mécanique assistée. Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés, le plus connu étant la réduction du relargage de glutamate au niveau des synapses excitatrices (Cifra *et al.*, 2012). Cependant, nos expériences suggèrent que l'autre effet du Riluzole, le blocage du courant sodique persistant, a été largement sous-estimé dans les études chez l'animal et chez le patient car il serait une voie de traitement de choix de la spasticité et des douleurs neuropathiques consécutives à une lésion de la moelle épinière.

En accord avec les données sur le modèle animal la contribution des courants sodiques persistants aux réflexes à longue latence chez l'homme après lésion médullaire, a été démontrée en utilisant le Riluzole (Theiss *et al.*, 2011). Dans cette étude en double aveugle, contrôlée par rapport à un placebo, de type croisé randomisée en ce qui concerne l'ordre des traitements, sept patients présentant une spasticité consécutive à une lésion médullaire incomplète de plus d'1 an ont reçu une dose unique de Riluzole (50 mg) ou de placebo. Le critère d'évaluation de l'hyperexcitabilité était la mesure du réflexe de flexion de la cheville. Malgré ses

limitations essentiellement liées au petit nombre de patients examinés, cette étude a montré que le Riluzole avait une action spinale en augmentant le seuil du réflexe poly-synaptique de flexion et en diminuant son amplitude. Il est intéressant de noter dans cette étude que le Riluzole ne semble pas diminuer la force musculaire.

Le Riluzole fait actuellement l'objet d'un essai clinique multicentrique sur le continent nord-américain (Grossman *et al.*, 2013). Cet essai, enregistré sous le N° : NCT01597518, porte sur la phase aiguë du traumatisme (pour des patients qui devront avoir été admis dans le service hospitalier dans les 12 heures qui suivent le traumatisme), et vise à tester le potentiel neuroprotecteur du Riluzole. Une étude de Phase I (enregistrée sous le N° : NCT00876889) a permis de déterminer dans un groupe de 33 patients en phase aiguë que les propriétés pharmacocinétiques et la tolérance du Riluzole étaient satisfaisantes et compatibles avec la poursuite des essais d'efficacité de la phase II actuellement en cours (Chow *et al.*, 2012 ; Grossman *et al.*, 2013).

En nous basant sur les observations concordantes, détaillées dans la partie précédente, nous proposons de mener une étude pilote de phase II destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement oral par le Riluzole sur la spasticité consécutive à une lésion médullaire chez des patients en phase chronique. L'objectif principal de l'étude est de tester la capacité du Riluzole à réduire la spasticité évaluée sur l'échelle d'Ashworth. Plusieurs objectifs secondaires sont envisagés, en particulier un recueil des événements indésirables et de leur nature, une évaluation de l'intensité des douleurs, de la fréquence des spasmes, ainsi que l'amélioration fonctionnelle et la qualité de vie des patients. ■

11

→ La lettre de l'IRME

Photos (de gauche à droite)

1 - Stimulation © lunamarina - Fotolia.com

2 - Rééducation © Robert Kneschke - Fotolia.com

3 - Radio colonne vertébrale © luxpainter - Fotolia.com

4 - Figure : La membrane des neurones est visualisée par l'utilisation d'anticorps dirigés contre le récepteur à la glycine (en vert). L'expression de la protéine KCC2 (en rouge) est nettement réduite après lésion de la moelle épinière (à gauche). L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} à la sérotonine par le DOI (à droite) augmente considérablement la présence de KCC2 dans la membrane. © Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (2012)

4 - Scanner de la colonne vertébrale © CLIPAREA.com - Fotolia.com



12

La lettre de l'IRME →

Conférence sur la recherche fondamentale en matière de traumatisme médullaire

Isabelle Dusart est venue présenter l'IRME et animer une conférence sur la recherche fondamentale dans les traumatismes de la moelle épinière le 23 novembre, à la mairie de Tourcoing. Ces conférences sont l'occasion d'échanges et de discussions animées.

« Nos adhérents et sympathisants mettent beaucoup d'espoir en la recherche et tous ensemble nous nous battons pour qu'il soit le plus conséquent possible même si à nos yeux il ne le sera jamais assez ».

*Bernard Delannoy,
trésorier de l'association*



- Retrouvez cette association via son site
- titoine.asso-web.com/

Photos (de gauche à droite)

1 et 2 - Conférence à Tourcoing
© Association Titoine

3 - Noëlla Bourdaudhui entourée de bénévoles © Association Titoine

→ Ces associations qui financent des projets de recherches

À la suite de l'accident qui a rendu son fils tétraplégique, Noëlla Bourdaudhui a créé l'association Titoine, un combat pour l'espoir, dont l'objet est de venir en aide aux personnes en fauteuil roulant. Elle a initié un club de tricot afin de récolter des dons pour financer la recherche.

L'association est en quête de bénévoles de tous âges (éventuellement étudiants en écoles de kiné, infirmières...), afin de dynamiser ses initiatives.

- Tous les bénéfices de leurs actions
- seront reversés à l'IRME.
- Renseignements au 06 24 22 88 99
- ou 06 80 41 22 71.
- email : asso.titoine@orange.fr.



Mission de l'IRME en Chine



Un projet de création d'un centre de recherche franco-chinois IRME Hôpital Tiantan à Pékin

13

→ La lettre de l'IRME

L'IRME entretient depuis plusieurs années des relations de coopération avec la Chine : deux chercheurs chinois notamment, les Drs Jin Yun et Song Liu avaient permis la mise au point des greffes de nerfs périphériques dans la moelle épinière et leurs applications.



Non Pékin n'est pas une ville où sévit la pollution, mais il faut dire qu'un vent sibérien soufflant à près de 100km/h empêchait toute particule de carbone de s'attarder dans l'air...

Le Pr Zhang, neurochirurgien, Chef du département de Neurochirurgie du CHU de Pékin a invité une délégation de l'IRME à se rendre à l'hôpital Tiantan. Le Dr Yves Christen, Président du Conseil Scientifique de l'IRME, le Dr Françoise Rouault, directrice des affaires internationales de l'AFM Téléthon et le Pr Marc Tadié, président de l'IRME se sont rendus sur place les 26 et 27 novembre 2013.

Plusieurs réunions de travail avaient été organisées pendant ces deux jours avec les principaux responsables de la prise en charge des traumatisés médullaires et des traumatisés crâniens de Pékin : ils ont ainsi pu rencontrer le directeur du Centre 120 (l'équivalent du SAMU de Paris) et ses collaborateurs, les chirurgiens responsables de la prise en charge des traumatismes vertébro-médullaires et crâniens, et le directeur du centre de rééducation fonctionnelle et ses collaborateurs.

Nous avons été frappés par les équipements ultra modernes dont les services disposent dans tous ces secteurs et de leur efficacité. Dans le domaine

de l'imagerie, des appareils d'IRM destinés à la fois à la recherche fondamentale et clinique sont installés.

À cela, il faut ajouter que cet hôpital est un pôle d'excellence et de prise en charge non seulement pour la ville de Pékin mais pour une grande partie de la Chine.

Actuellement, les autorités sanitaires de la Mairie de Pékin qui nous ont reçus, ont décidé la construction d'un nouvel hôpital pour les disciplines de neurosciences et d'un centre de recherche. C'est dans l'objectif de la création de ce centre, qui pourrait être franco-chinois, que le Pr Zhang souhaitait rencontrer les scientifiques de l'IRME.

Compte tenu de leur potentiel de recrutement et de la qualité de la prise en charge, quatre projets de protocole de recherche clinique ont été proposés :

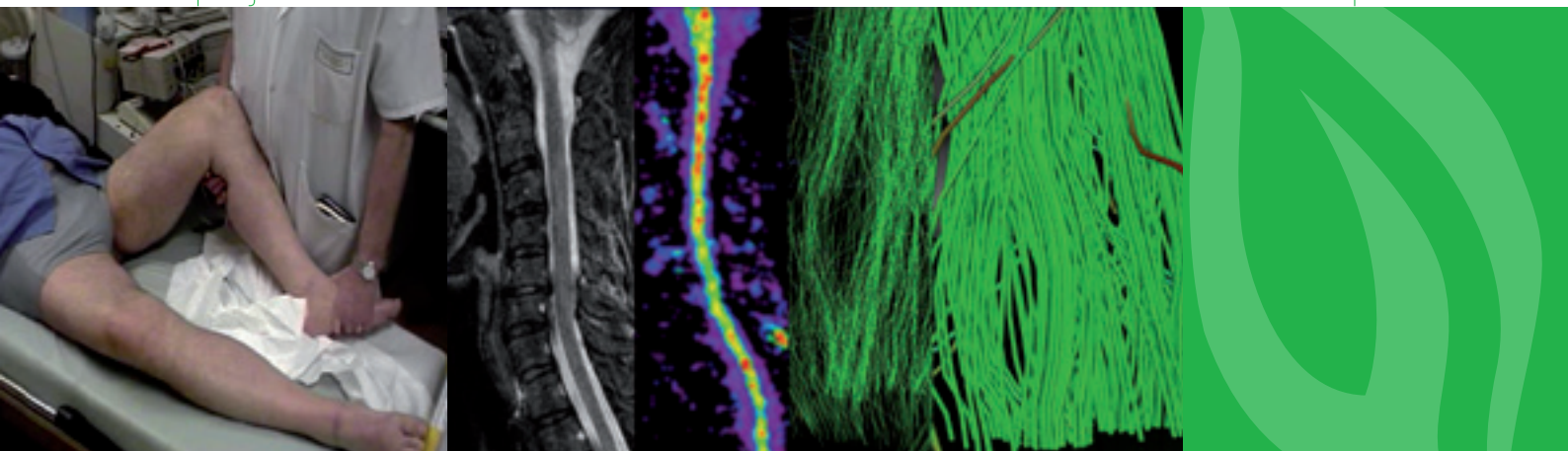
- **un essai clinique de molécule neuroprotectrice dans les traumatismes crâniens et dans les traumatismes médullaires** : cet essai permettrait la reprise de l'étude GK11 qui avait dû être prématurément interrompue pour des raisons économiques alors que se dégageait une tendance à l'efficacité de cette molécule sur une cohorte de

Photos (de gauche à droite)

1 - Les Professeurs Tadié et Zhang avec le Docteur Song Liu © IRME

2 - Le Professeur Tadié accompagné des Docteurs Christen et Song Liu © IRME

Un projet de création d'un centre de recherche franco-chinois IRME Hôpital Tiantan



14

→ La lettre de l'IRME

→ Étude GK11

Cette étude coordonnée par l'IRME et dont l'investigateur principal était le Pr Marc Tadié, testait l'efficacité de la Gacyclidine (anti-glutamate) dans les traumatismes de la moelle épinière et dans les traumatismes crâniens en phase aiguë. Ce protocole avait permis de mettre en place une coordination unique au monde entre SAMU, services de chirurgie et centres de rééducation : c'est ainsi que grâce à cette étude, les traumatisés de la moelle épinière étaient opérés dans les 12 premières heures lorsque leur moelle était comprimée. Cette prise en charge coordonnée à elle seule, a permis de réduire les handicaps séquellaires de près de 25%. La molécule en elle-même avait une tendance à l'efficacité mais le nombre de patients inclus n'était pas suffisant pour confirmer les analyses. **La reprise de cette étude en France et en Chine, avec un nombre plus important de patients et les apports de l'imagerie par IRM étudiant la zone de pénombre et le tracking de fibres permettrait d'avoir rapidement des résultats fiables.**

→ Greffes de nerfs périphériques

Il y a plusieurs années, les équipes du Pr Tadié et du Pr Robert, du Pr Mathe et du Pr Perrouin Verbe, coordonnées par l'IRME, réalisaient une première mondiale : la greffe de nerf périphérique dans la moelle épinière de patients paraplégiques reliée à la racine du quadriceps, qui a permis de restaurer une contraction volontaire de ce muscle. La reprise de ce protocole, cette fois vers des racines sensibles, pour restaurer une sensibilité et diminuer les douleurs est prometteuse. Le Dr Song Liu, neurochirurgien, actuellement chercheur de l'INSERM et dont les travaux sont subventionnés par l'IRME, coordonnerait ce projet. **La collaboration avec le CHU de Pékin permettrait de bénéficier d'un apport technologique important.**

patients malheureusement insuffisante en nombre. Par ailleurs, les nouvelles techniques d'imagerie et notamment les travaux réalisés sur la zone « de pénombre » qui entoure la lésion primitive, de l'équipe de Pékin sont un moyen d'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques.

- **un essai thérapeutique de greffes de nerfs périphériques reliés aux racines sensibles des membres inférieurs, sous contrôle de l'IRM de tenseur de diffusion** : cette étude reprendrait la technique utilisée sur les 5 patients (voir encadré) pour rétablir la motilité et qui avait permis la restauration d'une contraction musculaire volontaire. Compte tenu du potentiel important de régénération des fibres sensibles notamment à partir des ganglions rachidiens, ce protocole pourrait apporter une restauration de la sensibilité et un effet sur les douleurs neuropathiques.

- **un protocole de recherche afin de définir des biomarqueurs, c'est-à-dire des éléments susceptibles d'évaluer les neurones conservés après un traumatisme et surtout l'efficacité de traitement sur leur sauvegarde et la repousse nerveuse.** Cette étude serait la continuation et l'extension de l'étude clinique actuellement conduite par l'IRME avec le soutien de l'AFM-TELETHON et dont l'investigateur est Pierre François Pradat.

- **la mise au point de la chirurgie assistée par ordinateur, sous contrôle de l'IRM par tenseur de diffusion au niveau de la moelle épinière** : ce protocole ferait progresser de façon considérable la chirurgie du rachis et les implantations de greffes.

La mise en route et la réalisation de ces protocoles de recherche communs permettraient de mettre en place les bases d'une collaboration efficace afin

à Pékin

L'IRME, coordonnateur et fédérateur des recherches.

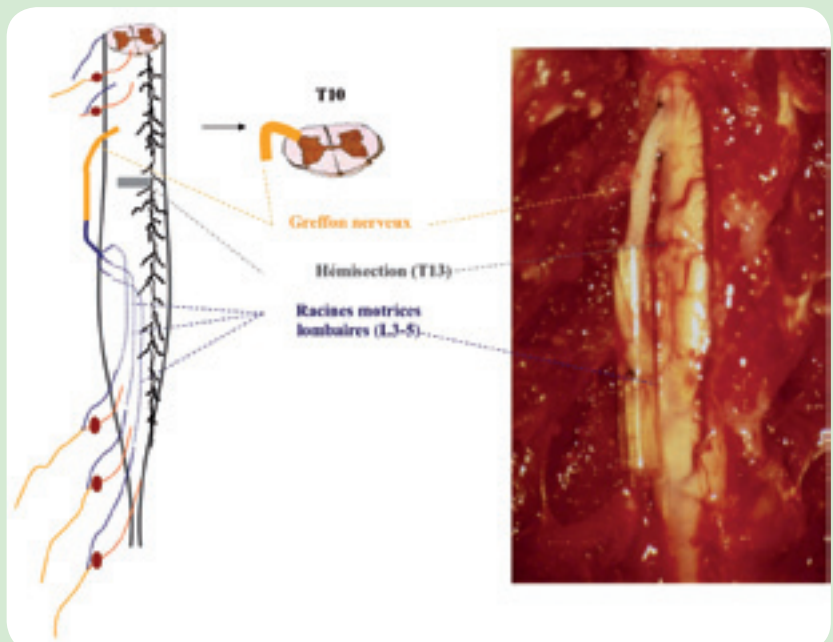
d'avancer plus rapidement pour vaincre le handicap. C'est en réunissant l'expérience acquise par l'IRME sur la prise en charge des traumatisés médullaires et des traumatisés crâniens pour diminuer les séquelles et les fantastiques avancées technologiques associées à un potentiel de recrutement des patients très importants au CHU de Pékin, que nous pourrions atteindre plus rapidement nos objectifs.

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 réussissons à transformer les injustices de la vie en victoires grâce à la volonté et à la générosité collective.

Merci à tous.

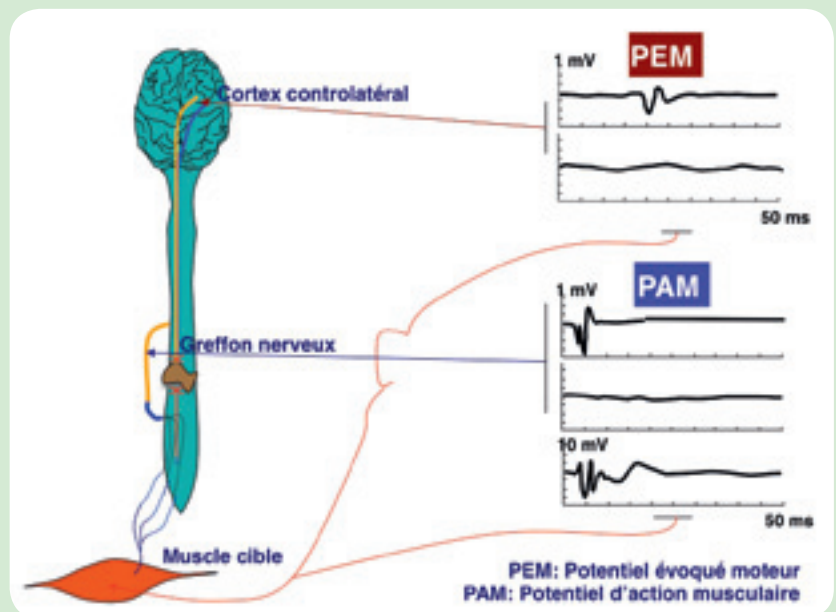
Vous participez à des réunions, des conférences, vous vous réunissez avec vos amis ou vous organisez des manifestations : demandez-nous les dépliants de l'association afin de sensibiliser votre entourage et nous aider dans notre action.



→ Reconstruction chirurgicale de la voie motrice après hémisection de la moelle épinière

Cette diapo montre la reconstruction de la voie motrice à l'aide d'un greffon nerveux après hémisection médullaire en T13 chez le rat adulte.

Le greffon est implanté dans la corne ventrale au niveau T10. Son extrémité distale est anastomosée aux racines lombaires motrices préalablement sectionnées.



→ Contrôle électrophysiologique

Les potentiels évoqués moteurs sont enregistrés au niveau du muscle après électro-stimulation du cortex. Le contrôle de cette expérience consiste à sectionner les racines motrices réparées. Dans ce cas le signal disparaît.

On peut aussi mesurer les potentiels d'action musculaires au niveau du muscle après électro-stimulation du greffon nerveux. Ceux-ci disparaissent également après avoir sectionné des racines. Cette méthode montre une reconnection fonctionnelle entre le cerveau et le muscle.

15

→ La lettre de l'IRME

→ SOUTENEZ L'ACTION DE L'IRME

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

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

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

Je souhaite :

☐ adhérer à l'IRME et/ou

☐ faire un don

membre actif (30 euros/an et +)

membre bienfaiteur (150 euros et +)

et verse la somme de €

Je souhaite recevoir à l'adresse ci-dessous :

☐ La lettre de l'IRME

☐ un justificatif fiscal

(pour tout don à partir de 15 euros)

☐ Mme ☐ Mlle ☐ M.

Nom

Prénom

Je suis ☐ paraplégique ☐ tétraplégique

☐ trauma-crânien ☐ de la famille

☐ sympathisant

Organisme

Fonction

Adresse

Code postal Ville

Tél :

E-mail

66% de déduction fiscale

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

→ CONGRÈS

15 mai 2014



Congrès “Traumatisme crânien léger”

organisé par l'IRME

et la Fondation Paul Bennetot



L'IRME (Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale) organise un colloque le 15 mai 2014 à l'Institut mutualiste Montsouris à Paris sur le traumatisme crânien léger avec le soutien de la Fondation Paul Bennetot.

L'UNAFTC et France Traumatisme Crânien participeront à ce congrès.

Depuis plusieurs années, l'IRME est promoteur d'étude et de suivi de cohortes de patients ayant subi un traumatisme crânien léger. Une prise en charge est proposée dans le cadre de ces recherches, prise en charge adaptée à partir des analyses des données cliniques et neuropsychologiques des patients suivis sur une période définie.

Programme bientôt disponible sur le site de l'IRME : www.irme.org

**Dans le prochain numéro de notre Lettre,
un point sur les études de rééducation
mises en œuvre à Kerpape sera fait
ainsi qu'une présentation des travaux
de Grégoire Courtine à Lausanne.**



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.