

→ septembre 2014

L'IRME

Éditorial

L'IRME a 30 ans cette année

La conjoncture financière de notre pays ayant malheureusement des répercussions sur les associations, l'heure n'est pas à des festivités à grand spectacle. Cela ne veut pas dire que l'IRME ne soit pas fier des résultats obtenus par les chercheurs qu'il a coordonnés et subventionnés depuis trois décennies. Coordinés car l'IRME comme vous le savez, chers amis, n'est pas une simple association qui recueille des fonds pour les reverser ensuite à des équipes de recherche : l'IRME est le seul institut spécialisé dans le domaine des traumatismes de la moelle épinière et du cerveau, et joue avant tout un rôle fédérateur et de référence nationale et internationale dans ce domaine. **Susciter, coordonner, faire aboutir des protocoles de recherche pour vaincre le handicap sont ses trois objectifs.**

Bien sûr, certains peuvent s'étonner qu'au bout de 30 ans, peu d'applications cliniques aient apporté des résultats significatifs. À cela, il faut d'abord rappeler que c'est grâce à l'IRME que la prise en charge précoce et coordonnée des traumatismes médullaires a été mise au point, aboutissant à une réduction de près de 30 % des séquelles post-traumatiques.

De même, c'est l'action de l'IRME en collaboration avec l'AFM, qui a permis le développement des nouvelles techniques d'imagerie dans les traumatismes du système nerveux et leur possible utilisation comme biomarqueurs. Les résultats récents sur la prise en charge des traumatisés du crâne et l'efficacité d'une prise en charge précoce en est un autre exemple. Mais, diront ces mêmes voix, qu'est-il advenu de toutes les autres recherches qui ont été subventionnées et des résultats obtenus ? Chacune d'entre elles a permis d'apporter une meilleure connaissance ou de réaliser une avancée qui isolément n'a pas encore de retombée clinique mais qui attend que des résultats complémentaires lui donnent enfin toute sa signification : je citerai comme exemple les avancées majeures obtenues par l'équipe d'Alain Privat il y a près de 30 ans sur la Sérotonine. Ce neurotransmetteur attend maintenant, pour pouvoir être appliqué en clinique, que la localisation exacte du centre automatique de la marche soit identifiée chez l'homme et localisé vraisemblablement grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle notamment.

Chacun des résultats obtenus par l'IRME depuis sa création constitue un élément de la stratégie qui a terme permettra de vaincre la paralysie. ■

Pr Marc Tadie



IRME

Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale

25, rue Durantou - 75015 Paris - France

Téléphone : +33(0) 1 44 05 15 43 - E-mail : irme@noos.fr

www.irme.org

Sommaire

L'IRME 2

- L'IRME a 30 ans cette année.

PORTRAIT 6

- International Paraplegic Foundation à Lausanne
- Grégoire Courtine, phénomène de la recherche scientifique

RECHERCHE 10

- La bionique au service du handicap
- Le coup d'envoi du Mondial a été donné par un paraplégique équipé d'un exosquelette

ASSOCIATION 13

SYMPOSIUM 14

- Premier symposium sur le traumatisme crânien léger

RECHERCHE 18

- Interview du Dr Patrick Gauthier

MERCI 25

ACTUALITÉS 26

PARRAINAGE 27

Institut pour la recherche sur la moelle



L'IRME a 30 ans cette année

Association loi 1901, l'Institut pour la Recherche sur la Moelle Épinrière, (IRME), a été fondé en 1984 par Jean Delourme, parent d'un jeune tétraplégique. Parce que cerveau et moelle sont indissociables, les recherches menées concernent également les lésions traumatiques cérébrales, l'IRME est devenu l'Institut pour la Recherche sur la Moelle Épinrière et l'Encéphale.

L'IRME fédère chercheurs et cliniciens (urgentistes, réanimateurs, chirurgiens, rééducateurs) qui travaillent sur les traumatismes du système nerveux.

→ Actions de l'IRME

- ✦ Susciter et organiser des programmes de recherche clinique et fondamentale
- ✦ Soutenir financièrement des équipes de recherche par des appels à projets sélectionnés par un Conseil Scientifique indépendant constitué de spécialistes français et internationaux
- ✦ Coordonner leurs actions et faciliter la communication chercheurs-cliniciens- patients
- ✦ Évaluer leurs résultats
- ✦ Établir des collaborations avec leurs homologues étrangers
- ✦ Être à l'écoute des attentes des patients, des personnes handicapées et de leurs proches
- ✦ Diffuser l'information scientifique au travers d'une Lettre, l'organisation de colloques et de réunions d'information

→ Les objectifs

L'objectif principal est de supprimer ou diminuer les handicaps causés par un traumatisme du système nerveux : handicap moteur, sensitif, sphinctérien, sexuel ou les douleurs qu'il cause.

Différentes pistes sont actuellement en cours d'étude pour atteindre ces objectifs :

- ✦ Essai multicentrique d'une polythérapie dans les traumatismes médullaires

- ✦ Les greffes de nerfs périphériques dans la réparation des voies sensitives chez les traumatisés médullaires.
- ✦ La mise au point d'un couplage IRM de tenseur de diffusion et Chirurgie assistée par ordinateur dans la chirurgie de la moelle épinière
- ✦ Interface Homme-Machine : la Moelle artificielle
- ✦ Optimiser les circuits indemnes (prothèse électronique intervertébrale, traitement des douleurs neuropathiques par thérapie génique)
- ✦ L'étude de Biomarqueurs dans les lésions du système nerveux (imagerie IRM de tenseur de diffusion, dosage de protéines)
- ✦ Prévention de la cicatrice gliale chez l'homme par thérapie génique

Parallèlement, les actions en continu de l'IRME sont :

- ✦ Dynamiser la recherche fondamentale et clinique sur les traumatisés du système nerveux
- ✦ Assurer la promotion d'études cliniques et renforcer les réseaux de prises en charge, proposer des bilans de référence pour une prise en charge adaptée

→ Organisation scientifique

Conseil Scientifique

Président : Dr Yves CHRISTEN / Fondation IPSEN

Vice-Présidente : Pr Brigitte PERROUIN-VERBE / Chef de Service de Médecine Physique et Réadaptation neurologique CHU de Nantes,

Photos (de gauche à droite)

1 - Illustration © Fotolia, Getty / BMG System
2 - Médicaments © Andrey Kiselev - Fotolia.com

3 - Intervention des secours © Monkey Business - Fotolia.com

Photos de couverture (de gauche à droite)

1 - Neurone © Sebastian Kaulitzi - Fotolia.com
2 - Conduction des impulsions dans les cellules nerveuses © Sagittaria - Fotolia.com

Page 28 :

Équipe médicale © Sean Prior - Fotolia.com

épineière et l'encéphale



Directeur Scientifique : Dr Geneviève ROUGON / Institut de Neurosciences de la Timone / UMR 7289 CNRS & Aix-Marseille Université

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

Pr Grégoire COURTINE / International Paraplegic Foundation Chair in Spinal Cord Repair, Center for Neuroprosthetics and Brain Mind Institute Swiss federal institute of technology (EPFL)

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

Résultats de l'IRME

2000

Restauration de la marche après section de la moelle épinière et greffe de cellules embryonnaires chez le rat (*Journal of Neuroscience*)

2001

Coordination du réseau de prise en charge des blessés médullaires (Rachis) sous l'impulsion de la Fondation EDF

2002

Restauration d'une fonction motrice partielle grâce à une greffe de nerf chez un premier patient paraplégique (*Journal of Neurotrauma*)

2003

Restauration de la marche après section de la moelle épinière chez des souris dont les gènes ont été modifiés (*Bulletin de l'Académie des Sciences Américaines*)

2004

Restauration de la commande diaphragmatique chez le rat adulte (*Neurobiology of Disease*)

2006

Importance de la chirurgie précoce dans les traumatismes de la moelle épinière (*Bulletin de l'Académie de Médecine*)

2007

Nouvelles techniques d'imagerie et traumatismes crâniens/traumatismes médullaires (*Neuroimaging*)

2008

Contrôle de la cicatrice gliale par thérapie génique chez l'animal

2009

Élaboration d'une prise en charge adaptée pour les traumatisés crâniens légers

2010

Application clinique de la restauration de la commande diaphragmatique

2011

Application clinique de la méthode HARDI en imagerie de diffusion

2012 et 2013

Étude prouvant l'efficacité de la prise en charge précoce et adaptée chez les traumatisés crâniens légers

→ Faites un don pour un projet précis.

Il est possible de soutenir un projet précis pour lequel vous serez informés des avancées.



Population de l'étude

Au total, 100 patients seront inclus dans l'essai clinique (25 patients cervicaux complets, 25 patients cervicaux incomplets, 25 patients thoraciques complets et 25 patients thoraciques incomplets).

*Photos (de gauche à droite)
1 - Médicaments © Maria Brzostowska - Fotolia.com
2 - Pompiers © Jean-Michel LECLERCQ - Fotolia.com*

→ Le projet

Utilisation précoce de l'association de trois molécules dans la prise en charge des blessés médullaires

En résumé

Plusieurs catégories de médicaments ont été testées en pré clinique et en clinique pour améliorer le pronostic neurologique des blessés médullaires (corticoïdes, le GK11...). Des études animales ont démontré l'efficacité de différentes molécules dans la prise en charge des animaux après réalisation d'un traumatisme médullaire expérimental.

Il est difficilement imaginable, vu la complexité de la cascade d'événements biochimique qui survient après un traumatisme médullaire, qu'une seule molécule puisse modifier fondamentalement le devenir de ces patients. Il faut s'orienter vers l'association de médicaments agissant chacun sur un des éléments de cette cascade. Notre projet a pour objectif d'associer des traitements avec un effet significatif, des produits qui testés de façon isolée ont montré une tendance à l'efficacité chez l'animal.

Nous nous proposons de tester en clinique l'efficacité de ces molécules en association dans l'amélioration de la récupération neurologique et fonctionnelle chez les traumatisés médullaires, mesurée par le score ISNCSCI (ASIA). Il s'agit d'une étude multicentrique en double aveugle selon deux groupes parallèles (polythérapie *versus* placebo), d'une durée de deux ans (un an d'inclusion et un an de suivi).

Si la décompression chirurgicale de la moelle traumatisée reste un geste essentiel, la prévention de l'extension des lésions grâce à des mesures médicales, visant à limiter localement

les perturbations cellulaires et moléculaires liées au traumatisme est un complément indispensable permettant d'améliorer le pronostic de ces patients (enquête de l'IRME 2001-2002).

Une revue de la littérature a été faite par des membres du Conseil Scientifique de l'IRME et des produits ont été identifiés comme étant les plus pertinents à associer.

Ces produits que nous allons tester sont déjà employés dans d'autres pathologies en clinique humaine. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue entre eux. Ces éléments devraient nous permettre de débiter rapidement cette étude.

→ Objectifs de l'étude

Objectif principal

Cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance sur un an d'un traitement par polythérapie chez des patients traumatisés médullaires.

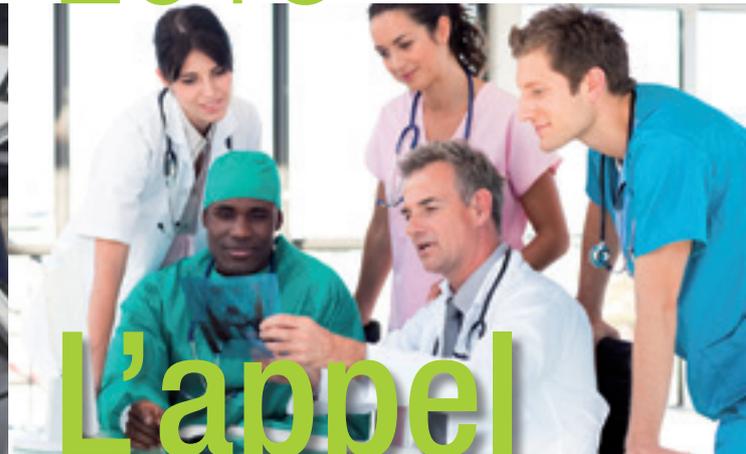
Le critère d'évaluation principal sera la comparaison de l'amélioration du score moteur sur l'échelle clinique ISNCSCI (ASIA) entre J1 et M12 dans le groupe traité et dans le groupe placebo.

Objectifs secondaires

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- 1) le score sensitif international (ASIA sensitif) ;
- 2) les douleurs neuropathiques;
- 3) la spasticité mesurée;
- 4) la qualité de vie (mesure de l'indépendance fonctionnelle)
- 6) échelle de Klekamp et Samii. ■

2015



L'appel d'offres

5
↓ La lettre de l'IRME

Des traitements testés en post-traumatique immédiat d'une lésion médullaire

Plan de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle. Les patients qui satisferont à tous les critères d'inclusion dans l'étude seront randomisés pour recevoir les traitements de l'étude ou le placebo.

Groupe traité (50 patients) versus groupe Placebo (50 patients)

Les patients inclus feront l'objet d'un suivi clinique, biologique et radiologique comme suit :

SUIVI CLINIQUE

- à la visite de sélection et de randomisation J1
- aux visites à 3 (V2), 6 (V3), 9 (V4) et 12 mois (V5).

SUIVI BIOLOGIQUE

- aux visites à 3 (V2), 6 (V3), 9 (V4) et 12 mois (V5).

SUIVI RADIOLOGIQUE

- une IRM (pondérée en T1 et en T2) sera réalisée à la visite de sélection (V1) et à la fin de l'étude (V5, semaine 48).

Actions	J0	3 mois	6 mois	9 mois	1 an	Tous les mois
Consentement éclairé	X					
Fax d'inclusion	X					
Antécédents médicaux (diagnostic et prise en charge)	X					
Examen clinique ASIA, Ashworth	X	X	X	X	X	
Prélèvements Biologie (bilan hépatique, iono)	X	X	X	X	X	X
Qualité de vie et mesure de l'indépendance fonctionnelle			X		X	
IRM médullaire	X				X	

Comme chaque année, un appel d'offre pour soutenir financièrement des projets de recherche a été lancé en juin. Les dossiers de demande de subvention, attendus en septembre, seront examinés par le Conseil Scientifique, pour des recherches financées sur l'année 2015.

Thèmes principaux de cet appel d'offres :

Traumatismes de l'encéphale et de la moelle épinière : mécanismes et approches thérapeutiques

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

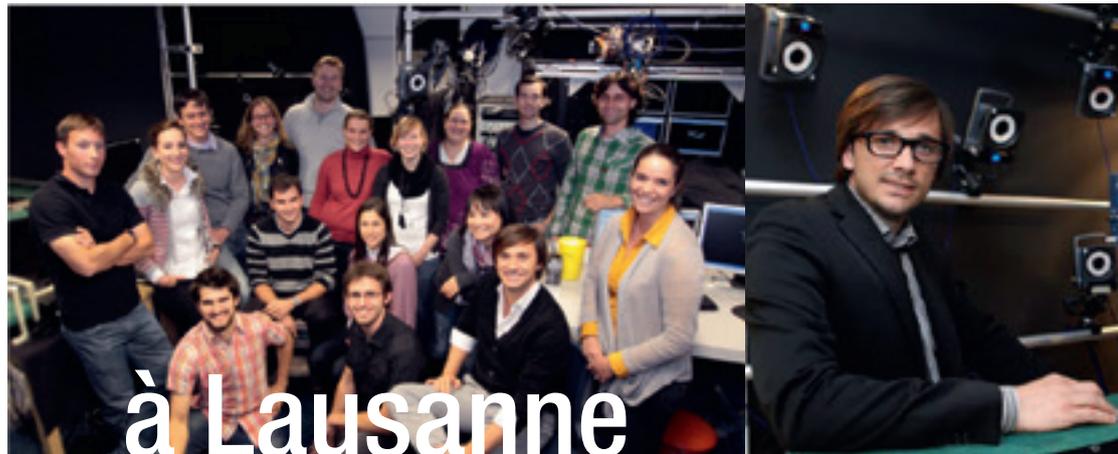
→ **Évaluation quantitative des lésions et de leurs conséquences fonctionnelles chez l'animal et chez l'homme** : corrélations électrophysiologiques ENMG (électroneuromyogramme), potentiels évoqués, stimulation transcrânienne (transcranial direct-current stimulation, tDCS), corrélations cliniques et nouvelles techniques d'imagerie, biomarqueurs, retentissement de la lésion sur d'autres organes. modèles animaux pertinents.

→ **Évaluation de nouvelles thérapies et techniques innovantes en rééducation et réadaptation fonctionnelle** : restauration des fonctions lésées, interface homme-machine, robotique de rééducation, réalité virtuelle.

→ **Nouvelles thérapies et techniques innovantes de neuroprotection et de reconstruction** : cellules souches et thérapie génique..

Dans ce domaine, des projets focalisés sur d'autres pathologies de la moelle épinière et de l'encéphale pourront être envisagés sous réserve qu'ils présentent un intérêt thérapeutique direct pour les lésions traumatiques.

International Foundation for Research



¹ Agoniste : Se dit d'un muscle dont l'action produit le mouvement désiré (par opposition à antagoniste).

Substance qui se fixe sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence et qui produit, au moins en partie, les mêmes effets.

² Monoaminergique : Se dit de neurones qui utilisent une monoamine comme neurotransmetteur (les monoamines sont des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés, comportant un groupement éthylamine lié à un noyau aromatique. On distingue notamment les catécholamines et les tryptamines respectivement dérivés de la tyrosine et du tryptophane..

Grégoire Courtine, l'un des chercheurs les plus motivés en neuroréhabilitation du monde, est français et n'a peur de rien : il veut permettre aux paralysés de (re)marcher. Publiées dans la revue *Science* en juin 2012, ses recherches soulèvent bien des questions et sont un nouvel espoir pour les patients victimes d'une lésion de la moelle épinière. Son protocole hors norme, à base de stimulation pharmacologique, électrique et d'entraînement assisté par robot, a été testé sur le rat.

Pour expliquer son approche radicale, Grégoire Courtine aime comparer le sujet paralysé, ici le rat, à une voiture à l'arrêt. « Pour la faire démarrer, il lui faut du carburant. C'est le cocktail, à base de dopamine, adrénaline, sérotonine, qui active les cellules de la moelle épinière. Ensuite, il faut actionner la pédale d'accélération. Pour cela, on stimule électriquement différents points autour de la lésion. Enfin, il faut donner la direction, savoir où aller. Et cela, on l'obtient par l'entraînement dans un cadre sécurisé pour le sujet et assisté d'un robot. C'est ce que j'appelle la neuroprothèse électrochimique : on fournit à la moelle épinière tout ce que le cerveau lui donnerait naturellement pour marcher. Au début, le sujet se tient debout, puis fait un pas, deux pas. Bien stimulé, volontairement, il commence à se débrouiller. »

Ses résultats très médiatisés sont très prometteurs : le rat marche, puis court, grimpe les escaliers. Surtout, les nerfs repoussent : les liaisons nerveuses ont contourné la zone lésée, la communication avec le cerveau est rétablie.

Dijonnais, Grégoire a fait ses études en STAPS puis s'est passionné pour le cerveau. Après une thèse sur l'organisation neurale et le contrôle de la marche humaine à l'Université de Bourgogne, il s'envole pour Los Angeles. Là-bas, il passe cinq années à développer des méthodes pour faire remarcher des rats paraplégiés.

- En 2007, il est récompensé par le prix du meilleur chercheur de l'Université de Los Angeles (UCLA).
- En 2008, l'Université de Zurich lui propose de monter son propre laboratoire.

L'étude conduite par son laboratoire révèle qu'avec une stimulation chimique, puis électrique, et un entraînement physique soutenu, la moelle épinière peut se réveiller et recommencer à contrôler le mouvement des jambes.

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

Pour autant que je me souvienne, j'ai toujours voulu être chercheur. À 7 ans, j'avais créé un laboratoire dans le dressing de ma chambre. Je passais mes weekends dans mon placard à réaliser des mini-expériences de physique et à programmer sur les premiers ordinateurs.

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

Après un accident comprimant sévèrement la moelle épinière, les circuits nerveux situés sous la lésion se retrouvent dans un état dormant. Nous avons développé une neuroprothèse électrochimique permettant de réveiller ces circuits. Pour cela, nous fournissons un cocktail pharmacologique à base d'agonistes¹ monoaminergiques² qui se lient à des récepteurs spécifiques situés sur les

in Paraplegia

→ En collaboration avec l'Université de Zurich, puis l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Grégoire Courtine a mené des travaux sur les lésions de la moelle épinière. Ses équipes ont découvert que des rats avec lésion de la moelle épinière et en grande partie paralysés remarchent normalement grâce à une stimulation électrique et chimique.



neurones spinaux impliqués dans le contrôle de la locomotion. Ce cocktail mime l'action des neurotransmetteurs libérés par les voies descendantes du tronc cérébral chez des sujets sains, préparant ainsi les neurones à entrer en action. En même temps, nous stimulons électriquement la moelle épinière avec des électrodes implantées contre la couche la plus externe de la moelle épinière. Cette stimulation focale active les fibres nerveuses impliquées dans le contrôle de la motricité des jambes. Cette neuroprothèse électrochimique vise à transformer les réseaux spinaux dormants vers un état hautement fonctionnel, permettant ainsi de marcher sur un tapis roulant.

Nous avons par la suite cherché à établir des conditions optimales d'entraînement pour encourager le cerveau à communiquer avec les circuits locomoteurs localisés sous le site de lésion. Pour cela, nous avons développé un robot (neuroprothèse posturale) qui permet d'entraîner le rat dans un environnement sécurisé (le robot agit comme une ceinture de sécurité en situation de perte d'équilibre) tout en le laissant libre de ses mouvements. La présentation d'un stimulus alimentaire agit comme une source de motivation pour le rat. Après quelques semaines d'entraînement robotique combiné aux stimulations électrochimiques, les rats paralysés tiennent debout en supportant l'ensemble de leur poids corporel, et lorsqu'ils le décident, courent vers l'avant pour atteindre la récompense. Les progrès se sont ensuite étendus sur des tâches locomotrices plus complexes telles que le franchissement d'obstacle ou la montée d'escalier. Cette stratégie de neuroréhabilitation a engendré une multiplication par quatre de la densité des fibres nerveuses dans le cerveau et au niveau de la zone lésée dans la moelle épinière. Ce degré de plasticité avait rarement été observé

après un traumatisme du système nerveux central chez un mammifère adulte.

Nous avons développé et validé l'ensemble des outils technologiques nécessaires à la mise en œuvre d'un essai clinique sur des patients humains dont la moelle épinière est lésée. Cette technologie est mise en place au sein d'une infrastructure clinique dédiée à nos essais cliniques au centre de neuroréhabilitation de l'Hôpital Universitaire de Lausanne (CHUV).

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

Mes motivations sont multiples ; d'un côté une passion pour la science et les découvertes ; de l'autre côté un désir de développer des thérapies capables d'améliorer la qualité de vie de personnes souffrant de lésion de la moelle épinière. Cette envie est née de mon interaction avec des paraplégiques au sein de l'association Christopher Reeve, alors que j'étais postdoc aux États-Unis.

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

Mes recherches sur les animaux et pour les développements technologiques reçoivent des aides variées de la Suisse et de l'Union Européenne. En revanche, il est beaucoup plus difficile de trouver les ressources nécessaires pour mener à bien les essais cliniques sur les patients paraplégiques. Nous sommes techniquement prêts pour les premiers essais, mais nous manquons de financement pour les opérations chirurgicales, le suivi médical, et le programme de réhabilitation. Cette aide serait précieuse. ■

Publications les plus significatives et les plus récentes

- Borton D., Micera S., Millan Jdel R., Courtine G. (2013) *Personalized neuroprosthetics*. *Science translational medicine* 5:210rv212.
- Van den Brand R., Heutschi J., Barraud Q., Digiovanna J., Bartholdi K., Huerlimann M., Friedli L., Vollenweider I., Martin Moraud E., Duis S., Dominici N., Micera S., Musienko P. E., Courtine G. (2012) *Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury*. *Science*. 336(6085): 1182-1185
- Dominici N., Keller U., Vallery H., Friedli L., van den Brand R., Starkey M. L., Musienko P., Rieni R., Courtine G. (2012) *Novel robotic interface to evaluate, enable, and train locomotion and balance after neuromotor disorders*. *Nature Medicine*.
- Courtine G., van den Brand R., Musienko P. (2011) *Spinal cord injury: time to move*. *Lancet* 377:1896-1898.
- Courtine G., Rosenzweig E. S., Jindrich D. L., Brock J. H., Ferguson A. R., Strand S. C., Nout Y. S., Roy R. R., Miller D. M., Beattie M. S., Havton L. A., Bresnahan J. C., Edgerton V. R., Tuszynski M. H. (2010) *Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury*. *Nature Neuroscience* 13:1505-1510.

Photos (de gauche à droite)

1 et 3 - Grégoire Courtine © Grégoire Courtine

2 - L'équipe GLab © Grégoire Courtine

4 - Un rat paralysé retrouve ses fonctions locomotrices © Lionel Maillot - Experimental Neurorehabilitation Lab / Zurich

Grégoire Courtine



Membre du Conseil

Courtine G., Gerasimenko Y. P., van den Brand R., Yew A., Musienko P., Zhong H., Song B., Ao Y., Ichyama R., Lavrov I., Roy R. R., Sofroniew M. V., Edgerton V. R. (2009) *Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional and adaptive states after complete loss of supraspinal input*. Nature Neuroscience. 12(10):1333-1442.

Courtine G., Song B., Roy R. R., Zhong H., Edgerton V. R., Sofroniew M. S. (2008) *Recovery of supraspinal control of stepping mediated by indirect propriospinal relay connections after severe spinal cord injury*. Nature Medicine. 14: 69-74.

Courtine G., Bunge M. B., Fawcett J. W., Grossman R. G., Kaas J. H., Lemon R., Maier I., Martin J., Nudo R. J., Ramon-Cueto A., Rouiller E. M., Schnell L., Wannier T., Schwab M. E., Edgerton V. R. (2007) *Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans?* Nature Medicine 13:561-566.

Ses recherches redonnent de l'espoir aux 50 000 personnes immobilisées chaque année à la suite d'une lésion de la moelle épinière. Au troisième jour de TEDGlobal, qui s'est déroulé à Edimbourg en juin, on ne parlait que de lui.

Installé dans la « vallée de la santé » en Suisse, entouré des meilleurs ingénieurs et financé par la puissante et audacieuse École polytechnique de Lausanne, Grégoire Courtine, 38 ans, divise ses pairs. Est-ce sa jeunesse, ses idées, ses manières ? « On a mis le doigt sur quelque chose d'essentiel : on ne remplace pas la fonction manquante, mais on aide le corps à se réparer lui-même. » Il se donne deux ans pour appliquer ce protocole au singe, plus proche de l'homme, puis à des premiers patients volontaires. Il tempère : « Nous ne sommes pas la solution, mais apportons une pièce essentielle au puzzle. »

Enfant, dans sa chambre à Dijon, il traque le ciel, veut repérer les ovnis. Adolescent, il y bidouille des précipités chimiques, la mécanique, le langage de programmation informatique. Étudiant en sport (Staps), il devient champion d'escalade, dispute la Coupe du monde. À la faveur d'une longueur sur un mur d'entraînement avec un professeur de neuroscience, il découvre que le cerveau commande le mouvement. « Cela m'a passionné : Louis Mieusset m'a convaincu d'aller à Marseille, où il y a la meilleure formation en neuroscience du mouvement. Il a été mon premier mentor. »

→ Son premier sujet : étudier les cosmonautes

Grégoire Courtine oublie les Calanques et se forme. Un « professeur de médecine italien extraordinaire », Marco Schieppati, l'accueille pour sa thèse, en Lombardie. Il garde pourtant la tête dans les étoiles. Son sujet : « Étudier comment les cosmonautes de la station Mir font pour remarquer une fois revenus sur Terre, comment leur cerveau se réadapte. » Mission accomplie. Invité à une conférence à Stockholm, il présente, dans un anglais approximatif, ses recherches dans la salle des prix Nobel, devant le directeur de la NASA et Reggie Edgerton, « le premier homme à avoir montré que la moelle épinière, même isolée du cerveau, pouvait réapprendre à marcher, courir ». Grégoire Courtine s'avance, timide, Reggie Edgerton le félicite, le recrute : « Il voulait que j'expérimente sur les primates tout ce que j'ai fait sur les cosmonautes. »

Grégoire Courtine atterrit dans une unité de recherche de l'université de Californie à Los Angeles (UCLA) financée par la fondation Christopher Reeve. De son fauteuil roulant, l'ancien acteur de Superman exhortait les chercheurs à ne pas s'enfermer dans leur laboratoire, mais à aller le plus souvent possible en salle de réhabilitation pour mieux comprendre les patients. Grégoire Courtine apprend, innove, publie au moins une étude par an. L'UCLA l'honore en 2007 du titre de meilleur chercheur (prix Chancellor puis Schellenberg). La France, dit-il, l'ignore ; la Suisse lui fait un pont d'or : 3,5 millions d'euros pour le laboratoire de ses rêves à l'université de Zurich. « Ils m'ont dit : "Il faut que tu fasses quelque chose d'important. Tu as cinq ans". »



Scientifique de l'IRME

→ Faire marcher un rat paralysé

Grégoire Courtine entre dans le mercato scientifique. Il crée son équipe, poursuit ses recherches, passe du primate au rat. La crise s'installe, ses fonds s'épuisent, il doute de la capacité de l'université de Zurich à l'accompagner plus loin. Il est appelé par une autre bonne fée : Patrick Aebischer, le patron de l'École polytechnique de Lausanne (EPFL) : « Il vient de récupérer 1 milliard d'euros pour l'Human Brain Project. Il est en train de transformer cette école de province en l'une des meilleurs facs au monde. Il me parle de la "vallée de la santé", de sa volonté de mettre tous les outils développés par les ingénieurs de Polytechnique au service des projets de recherche. » L'EPFL triple la mise, investit 9,5 millions pour Grégoire Courtine, son équipe multidisciplinaire (aujourd'hui de 20 à 30 personnes) et leur projet *Re-Walk*. « On a pris l'équipement, on est tous venus. On a remonté le labo, et tout s'est accéléré, on a publié les études, déposé les brevets. »

Pour expliquer son approche radicale, Grégoire Courtine aime comparer le sujet paralysé, ici le rat, à une voiture à l'arrêt. « Pour la faire démarrer, il lui faut du carburant. [...] Ensuite, il faut actionner la pédale d'accélération. [...] Enfin, il faut donner la direction, savoir où aller. [...] Au début, le sujet se tient debout, puis fait un pas, deux pas. Bien stimulé, volontairement, il commence à se débrouiller. »

Avec son équipe, il manque de tomber à la renverse. Le rat marche, puis court, grimpe les escaliers. Surtout, les nerfs repoussent : les liaisons nerveuses ont contourné la zone lésée, la communication avec le cerveau est rétablie.

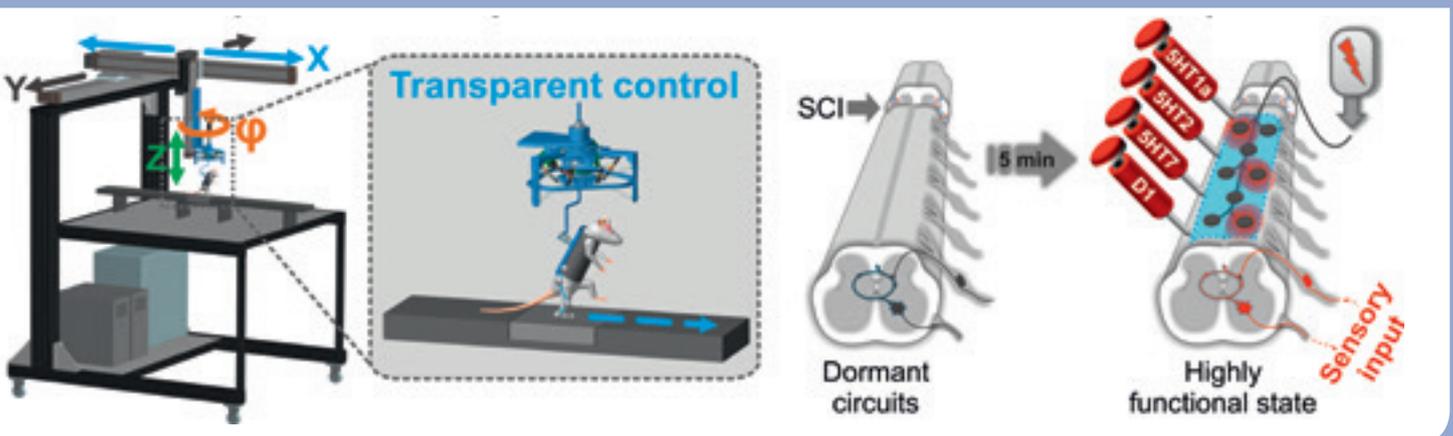
Fascination pour les sommets, humilité devant la paroi, créativité du geste, force des appuis, Grégoire Courtine n'est pas grimpeur pour rien. Il a le goût du risque mais le besoin d'être assuré. Il le sait : les plus belles montagnes ne se conquièrent jamais seul. Affûté, endurant, survolté, il est un étonnant mélange de bon sens bourguignon, d'excellence française, d'enthousiasme californien, de sens des affaires suisse. Il n'a qu'une crainte : perdre sa fraîcheur et devenir un mandarin. Ce serait dommage : **être un ovni lui va très bien ! ■**

.....

Le Pr Courtine, venu présenter des travaux lors du dernier congrès IRME sur les traumatismes de la moelle épinière, a récemment accepté d'être membre de notre conseil scientifique.

9 → La lettre de l'IRME

*Photos (de gauche à droite)
1, 2 et 3 - Un rat paralysé retrouve ses fonctions locomotrices © Lionel Maillot - Experimental Neurorehabilitation Lab / Zurich
4 - Grégoire Courtine lors du TEDGlobal
© James Duncan Davidson/Ted Conferences*



« La bionique » au service du



Le mot du Pr François CLARAC

Nous avons, il y a quelques années compris au cours des exposés de notre École d'Automne du Château de Montvillargenne, (27 au 29 septembre 2007) que l'amélioration des handicapés moteurs ou sensoriels ne viendrait pas dans un premier temps, d'une réparation biologique mais plutôt d'appareils informatisés très sophistiqués capables de suppléer aux graves handicaps. Aujourd'hui, c'est chose faite avec les exosquelettes, ces systèmes d'assistance qui remplacent les déficits humains.

Ces appareils ont d'ailleurs fait naître une nouvelle science, « la bionique » qui réalise des modèles biomécaniques capables de remplacer ou de restaurer des systèmes moteurs déficients. Cette année semble avoir été particulièrement prometteuse grâce à la mise au point de nouveaux appareils artificiels de marche.

Citons quelques événements récents qui confirment ces avancées :

Lorsque le président Barack Obama a visité Israël le 21 Mars 2013 on lui a présenté le modèle « Rewalk ». Ce système proposé par un informaticien israélien lui-même handicapé depuis 1997, le Dr. Amit Goffer, a été développé par le Technion-Israel Institute of Technology. La société Rewalk robotics qui a été reconnue par la puissante FDA (U.S. Food and drug administration), a mis au point une gaine entourant les jambes et la partie supérieure du corps avec un ensemble de moteurs aux hanches, aux genoux et aux chevilles complétés par des capteurs d'inclinaison et d'orientation. Cette agence gouvernementale américaine a aussi validé le lundi 12 mai 2014, un système de prothèse de bras capable de capter les signaux électriques du corps, développé par l'inventeur du SEGWAY. Il s'agit de la première prothèse de bras alimentée par des signaux électriques capables de réaliser des mouvements courants comme se peigner les cheveux, se soigner le visage, fermer une fermeture éclair, introduire une clé dans une serrure, faire la cuisine. À noter que cet exosquelette, est déjà disponible en Europe et notamment en France via la société RUNSEAT.

La Société Française EXHAUSS : est la première au monde à présenter dès 2013 une série d'exosquelettes de portage pour tous les travailleurs. EXHAUSS est lauréate du prix de l'innovation du salon PREVENTICA Lyon 2013, traitant de la sécurité au travail et de la prévention des perturbations musculo-squelettiques.

Une greffe de main bionique a été exécutée le 4 juin 2013 avec succès sur un patient français. En 2011 dans un accident du travail, Florian Lopes, 22 ans,

avait perdu trois doigts de la main gauche. Grâce à des chirurgiens très compétents, il a été équipé d'une prothèse bionique qui lui permettra de se servir d'une main artificielle réalisée par la société écossaise, « Touch Bionics, la i-limb digits ».

On imagine déjà un homme bionique qui marche, parle et respire. Rich Walker et Matthew Godden de la Shadow Robot Co., ont présenté le 22 octobre 2013 ce projet. Tous ces organes artificiels seront réalisés par différents laboratoires dans le monde. L'assemblage se fera autour d'un exosquelette (« Rex » produit par REX Bionics en Nouvelle Zélande), pour former un robot cohérent et fonctionnel qui posséderait un système de reconnaissance du langage, un programme « chatbot », qui tentera de parler avec une personne durant quelques minutes comme si c'était une conversation avec un humain.

→ L'ouverture très médiatisée de la Coupe du Monde

Le 12 juin 2014, un paraplégique de 29 ans a donné le coup d'envoi de la Coupe du monde de football. Le coup de pied dû à un exosquelette robotisé «BRA-Santos Dumont», n'a été possible qu'à la suite du travail de plus de 150 chercheurs pendant dix-sept mois. Ce geste a été mis au point dans le cadre du programme Walk Again, dirigé par le spécialiste brésilien Miguel Nicolelis que nous avons invité à un congrès FRM-IRME en 2009. L'exosquelette est contrôlé par la pensée à l'aide d'un casque EEG qui peut donner à la personne la sensation qu'elle marche. L'équipement est stabilisé par des gyroscopes et alimenté par une batterie placée dans le dos. Un casque détecte l'activité électrique du cerveau. Le sujet la contrôle par la pensée grâce à un capteur fabriqué en Allemagne qui transmet à chaque pas une sensation de pression sur une peau artificielle placée sur l'avant bras.

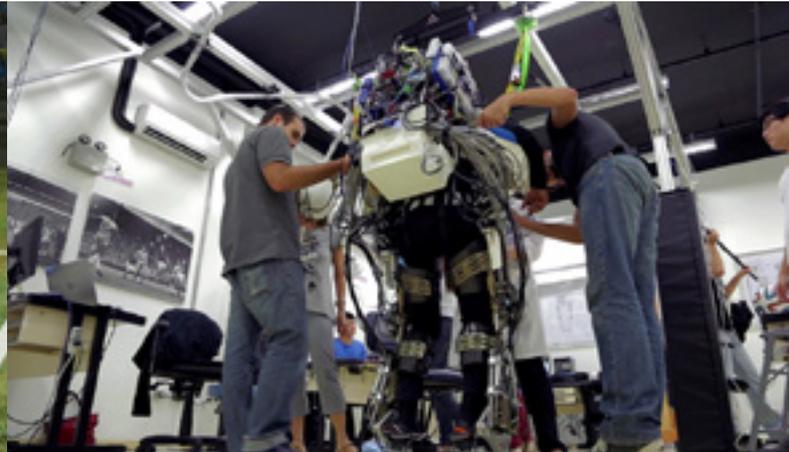
Tous ces travaux démontrent la production de systèmes enfin fonctionnels. Soyons malgré tout prudents ! Ces appareils sont certes révolutionnaires mais ils restent au stade expérimental, c'est-à-dire qu'ils ne sont que des prototypes sujets à des améliorations nécessaires. De plus, ils sont extrêmement coûteux et peu utilisables en routine ; souvent très lourds, ils sont peu maniables et ce n'est pas immédiatement qu'ils vont être communément utilisables.

Pourtant, et cela est rare de notre part, nous nous réjouissons de ces nouveaux modèles car nous sommes enfin (!) trente ans après la création de l'IRME, au début d'une ère nouvelle où bientôt tout devrait être possible !



Photos (de gauche à droite)
1 - Miguel Nicolelis et un mannequin portant l'exo-squelette © Nicolelis Lab
2 - François Clarac © François Clarac
3 - Simulation DAO pour le Mondial de foot © Nicolelis Lab
4 - Exo-squelette © Nicolelis Lab
5 - Portrait de Miguel Nicolelis © Nicolelis Lab

handicap



Le coup d'envoi du Mondial a été donné par un paraplégique équipé d'un exosquelette

Un handicapé quitte son fauteil roulant pour taper dans le ballon, le 12 juin, grâce à une invention d'une équipe de 156 chercheurs.

Lève-toi et shoote. Ce n'est pas l'attaquant vedette brésilien Neymar qui a tapé le premier dans le ballon, lors du match d'ouverture du Mondial de football Brésil-Croatie, jeudi 12 juin, à Sao Paulo... mais un paraplégique !

Cette personne a oublié pendant quelques minutes sa chaise roulante pour marcher sur la pelouse de l'Arena Corinthians, grâce à un exosquelette motorisé créé par une équipe de 156 chercheurs du monde entier, dirigée par le médecin brésilien Miguel Nicolelis.

→ Une première

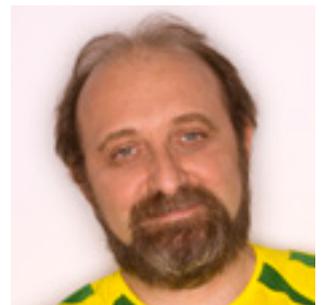
«C'est la première fois qu'un exosquelette (ou squelette externe) est contrôlé par l'activité cérébrale et offre un feedback aux patients», déclare le neurologue. Cette innovation est l'aboutissement de 30 ans de travail, d'innombrables tests cliniques et plus de 200 publications scientifiques préalables.

Miguel Nicolelis, professeur à l'université américaine de Duke, en Caroline du nord, a commencé ses recherches en 1984 pour rendre la mobilité à des patients ayant la moelle épinière entièrement compromise. Il préparait alors sa thèse de doctorat sur les connexions neuronales responsables du contrôle des mouvements.

Nous lui avons consacré un article en juin 2009 dans la Lettre de l'IRME n°31 : *Miguel Nicolelis, le parkinson et les interfaces cerveau-machine.*

→ « Nous allons réaliser un exploit »

L'exosquelette qui porte le patient choisi pour la démonstration fonctionne en obéissant à des ordres moteurs de son propre cerveau. Ces ordres permettent à ses jambes inertes de pouvoir remarcher. Ensuite, une série de circuits électroniques situés dans les pieds du squelette lui permettent de recevoir des sensations grâce à « une peau artificielle » installée sur son bras. Ainsi, la personne paralysée arrive non seulement à marcher mais aussi à sentir qu'elle marche.



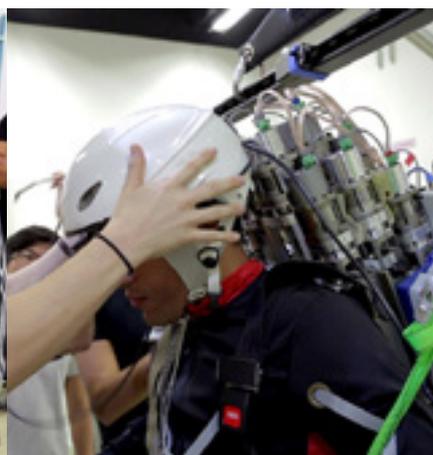
“

C'est un geste symbolique qui va permettre de couronner 30 ans de travail et de le montrer au monde de façon optimiste en une minute pour redonner espoir aux gens. Nous allons réaliser un exploit : apporter la science sur un terrain de foot

Miguel Nicolelis

”

→ Avec suffisamment de volonté politique et d'investissement, nous pouvons rendre les fauteuils roulants obsolètes.



12

↑
La lettre de l'IRME

→ Un exosquelette contrôlé par la pensée a donné le coup d'envoi du Mondial

Sous les yeux de plus 60 000 spectateurs, Julian Pinto, un jeune paraplégique de 29 ans, équipé d'un exosquelette contrôlé par la pensée, a réussi à shooter dans le premier ballon du Mondial. Une technologie à la croisée de la robotique et des neurosciences porte un immense espoir pour le monde en fauteuil.

La scène a bluffé la planète football et au-delà : quelques instants avant le match d'ouverture Brésil - Croatie, le 12 juin à Sao Paulo, un jeune Brésilien paralysé des membres inférieurs s'est levé de son fauteuil roulant, a fait quelques pas dans le rond central et a frappé le ballon pour donner le coup d'envoi fictif de la 20^e Coupe du monde. Nul miracle dans cette séquence spectaculaire mais la preuve par l'exemple des promesses de l'association entre robotique et neurosciences.

L'adolescent est équipé des pieds à la taille d'un squelette mécanique (exosquelette), du même type que ceux développés par les militaires pour décupler les capacités physiques des soldats. Le plus étonnant est qu'il en contrôle les mouvements par la seule force de la pensée, grâce à un casque d'électrodes qui mesure l'activité électrique des neurones et transmet l'information. Un stabilisateur gyroscopique et un système de retour de force qui allège la marche compléteront cet appareillage dont la maîtrise demande des mois d'entraînement.

Le Docteur Miguel Nicolelis, 52 ans, chercheur en neurosciences de la Duke University (Caroline du Nord), a « mobilisé l'imagination du monde », comme il l'expliquait il y a quelques semaines au *Washington Post*. Brésilien (il est originaire de Sao

Paulo) et fan de football, évidemment, il est le fer de lance d'un projet international dont l'intitulé dit toute l'ambition : « Walk Again » (marcher à nouveau). « Avec suffisamment de volonté politique et d'investissement, nous pouvons rendre les fauteuils roulants obsolètes », assure ce pionnier de la recherche contre le handicap qui multiplie les expériences depuis les années quatre-vingt-dix.

→ Un marché de 1 000 milliards d'euros

Athlète 2064: Le champion de demain

En étendant les interfaces cerveau-machine sur des zones neuronales plus étendues, il devrait être possible de permettre à des paralysés de redevenir mobiles et totalement autonomes grâce à des exosquelettes porteurs. Une vision partagée par la dizaine d'équipes de recherche qui développent dans le monde des systèmes équivalents (projet européen « Mind Walker ») ou plus « intrusifs » (implants dans le cerveau, au contact direct des neurones, comme le CEA en France). Le défi scientifique se double d'un challenge commercial. Le marché est estimé à... 1 000 milliards d'euros. « Il y a en France 200 000 myopathes, paraplégiques, tétraplégiques, hémiparalysés, victimes d'AVC ou de la polio, et surtout un million de personnes âgées immobilisées, entre 15 et 20 millions au total dans les pays développés », détaille Nicolas Simon, cofondateur de Wandercraft. La startup française développe un système original de jambes robotisées que l'utilisateur commandera par les mouvements du buste via une centrale inertielle. « Nous prévoyons de commercialiser nos produits mi-2016. » À cette date, la France donnera le coup d'envoi de l'Euro. C'est demain. ■

Photos (de gauche à droite)
1 et 2 - Miguel Nicolelis et son équipe testant l'exo-squelette © Nicolelis Lab
3 et 4 - Tourcoing Plage © Titoine, un combat pour l'espoir
5 - Yvette Arnoux © Yvette Arnoux

L'association TITOINE



Ces associations
qui financent
des projets
de recherche

À la suite de l'accident qui a rendu son fils tétraplégique, Noëlla Bourdaudhui a créé l'association Tитоine, 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
- site : titoine.asso-web.com/

un combat pour l'espoir représente l'IRME à Tourcoing Plage

La dynamique association TITOINE un combat pour l'espoir avait un stand lors de l'événement Tourcoing Plage festival, en juillet. En bordure de la plage de sable fin, le long du canal, de nombreuses animations pour tous étaient organisées. Cette plage urbaine se transforme également, au gré de la marée, en lieu de concerts, d'animations culturelles et de rencontres pour tous les publics en apportant une ambiance festive et conviviale. Les touristes et habitants de la région sont nombreux à venir s'y promener et M. Bernard Delannoy a répondu aux questions et exprimé sa volonté de soutenir l'IRME et ses recherches.

Le Docteur J. G. Previnaire, chef de département neurologique & blessés médullaires au centre Calve de Berck-sur-Mer (<http://www.fondation-hopale.org/>) est président d'honneur de TITOINE un combat pour l'espoir.

Organisation d'une manifestation sportive au profit de l'IRME par Yvette ARNOUX

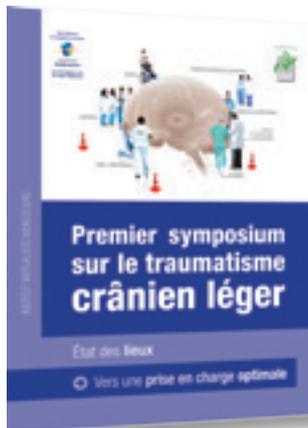
Depuis de nombreuses années, Yvette Arnoux organise différentes manifestations, culturelles ou sportives, au profit des recherches de l'IRME, dans sa région du Golf du Morbihan.

Le 18 mai dernier, s'est ainsi déroulé une compétition organisée par l'Association sportive des golfeurs de Rhuy : 46 participants formant 23 équipes se sont affrontés pendant près de cinq heures sur le parcours du Golf de Rhuy.

Nous remercions son président M. Jean-Louis Chavin et bien sûr Yvette qui depuis 20 ans nous aide à collecter des fonds. Un chèque de 450 euros a été remis à notre adhérente, lors de la remise des prix.



Premier symposium sur le trauma



État des lieux

➔ Vers une prise en charge optimale

Le 14 mai dernier, à l'Institut Mutualiste Montsouris, s'est déroulé le premier symposium consacré au Traumatisme crânien léger : de l'état des lieux vers une prise en charge optimale. Cette journée avait pour objectifs de faire le point avec les différents intervenants pouvant être confrontés aux patients ayant subi un traumatisme crânien dit léger.

L'IRME a mené une étude sur la prise en charge des traumatismes crâniens légers. Cette étude financée par la Fondation Paul Bennetot, sous égide de la Fondation de l'Avenir, a été créée à l'initiative du groupe Matmut et de la Mutualité Française Seine-Maritime.

La Fondation Paul Bennetot, qui porte le nom du fondateur de la Matmut, consacre sa vocation à préserver et favoriser l'autonomie des personnes aux parcours de vie accidenté(s).

Son objectif est de soutenir l'innovation et la recherche en traumatologie et post-traumatologie, et la dépendance liée à une maladie progressive et irréversible.

Les traumatismes crâniens initialement légers (TCL) représentent 80% des traumatismes crâniocérébraux, soit environ 80 000 TCL admis aux urgences, chaque année, en France. L'événement, l'émotion dissipée, est souvent considéré comme banal par la famille et le blessé lui-même, voire par le médecin.

Pourtant, de rares blessés vont se révéler, en particulier par le scanner, victimes de lésions cérébrales, dont certaines (hématomes) requièrent un geste neuro-chirurgical. Surtout, d'assez nombreux blessés gardent des troubles invalidants, au-delà de 3 mois, le plus souvent sous la forme du syndrome post-commotionnel persistant (SPCP). Cette « malheureuse minorité » représente 10 à 15% des traumatismes crâniens qu'on devrait dire « initialement légers » (Wood, 2004), soit environ 10 000 personnes par an. Et le coût des TCL représente le tiers des dépenses liées aux traumatismes crâniens, soit 15 milliards de dollars par an aux États-Unis.

La recherche médicale s'est longtemps fourvoyée dans des polémiques sur la cause des troubles entraînés par les TCL, surtout lorsqu'ils sont durables : **causes organique ou psychique**, sur fond de suspicion d'intéressement des blessés vis-à-vis des organismes sociaux et des assurances.

Elle est, depuis 10 ans, revisitée grâce aux progrès de la neuropsychologie, de l'imagerie et d'une approche globale bio-psycho-sociale. Malgré ces progrès, le TCL reste peu connu, donc négligé et mal traité.

Plusieurs études contrôlées valident l'**utilité d'une information immédiate**, relayée par le médecin traitant, sur les signes de la commotion cérébrale : ralentissement du traitement de l'information, troubles de l'attention et de la mémoire, troubles de l'humeur. Ces explications, une écoute attentive aux conséquences matérielles et psychologiques de l'accident peuvent déjà contribuer à réduire l'intensité des troubles (Ponsford, 2000).

Les études de cohorte entreprises par l'IRME ont permis d'identifier, dès l'accès aux urgences, les facteurs de risque d'évolution défavorable d'un TCL. Leur identification doit permettre une prise en charge de ceux des TCL chez qui ils sont détectés, de manière à prévenir leur désinsertion socio-professionnelle.

Dès 1988, Brian Jennett, le père de la neurotraumatologie en Europe, recommandait : « Occupez-vous aussi des traumatisés crâniens légers ! ». ■

*Professeur Jean-Luc TRUELLE
Service de médecine physique et de réadaptation -
C.H.U Raymond-Poincaré*

matisme crânien léger

“

... Comprendre et agir,
c'était le sens du projet
que nous avons soutenu...

Daniel Havis,
Président de la Fondation Paul Bennetot

”



... Programme ...

Session I

ÉTAT DES LIEUX

**Chairmen : Pascale Pradat Diehl
et Claire Vallat-Azouvi**

- 9:15 Introduction par **Dominique Letourneau**, président Fondation de l'Avenir, **Marc Tadié**, président de l'IRME et **Marie-Christine Cazals**, vice-présidente de l'UNAFTC
- 9:30 Définitions du traumatisme crânien léger, problèmes méthodologiques
Philippe Azouvi
- 9:55 Neuropsychologie et psychopathologie chez les traumatisés crâniens dits légers
Michèle Montreuil
- 10:20 Traumatisme crânien léger et imagerie
Denis Ducreux
- 10:45 Liens entre traumatisme crânien léger et état de stress post-traumatique : état des lieux et spécificités de survenue dans la population militaire
Leo Borrini
- 11:10 Pause
- 11:30 Présentation Fondation Paul Bennetot
Daniel Havis, président de la Fondation Paul Bennetot
- 11:40 Prise en charge neuropsychologique précoce chez des patients traumatisés crâniens légers (étude financée par la Fondation Paul Bennetot)
Sophie Caplain
- 12:50 Intervention d'**Étienne Caniard**, président de la Fédération Nationale de la Mutualité Française
- 13:00 Déjeuner

Session II

VERS UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE

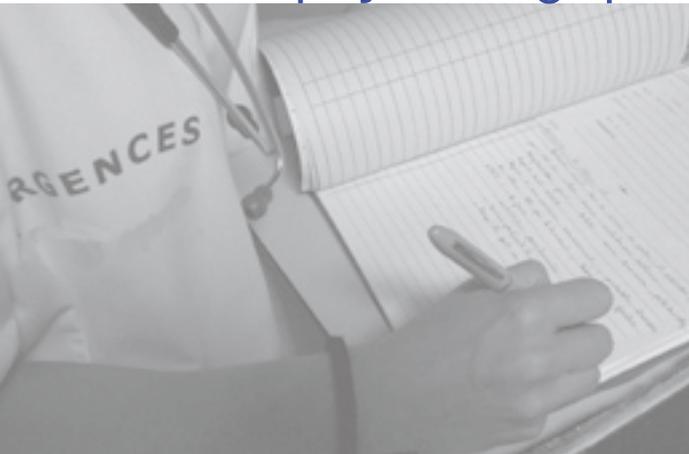
**Chairmen : Anne Laurent Vannier
et Dominique Letourneau**

- 14:30 Historique du Traumatisme Crânien dans les nosographies
Louis Crocq
- 15:00 Prise en charge aux urgences
Maurice Raphael
- 15:30 Prise en charge éducative et rééducative des traumatisés crâniens légers : revue de la littérature
Christine Picq
- 16:00 Pause
- 16:30 Prise en charge au Québec des patients ayant subi un traumatisme craniocérébral léger
Michelle McKerral
- 17:00 Adaptation de l'offre médicosociale aux besoins des traumatisés crâniens légers
Arièle Lambert
- 17:30 Proposition d'une nouvelle prise en charge : perspectives et mise en place
Nozar Aghakhani
- 17:45 Synthèse et conclusions
Jean-Luc Truelle
- 18:00 Fin de la séance

Photos (de gauche à droite)
1 et 4 - Brochure et programme du symposium sur le TCL © S. B.
2 - IRM © beerkoff - Fotolia.com
3 - Visages © Perrush - Fotolia.com



Étude d'une prise en charge neuropsychologique précoce chez des patients ayant



“ Résultats à 6 mois de l'accident : 94,2 % des patients considérés comme étant à risque de séquelles ont été guéris avec la prise en charge proposée par l'IRME. ”

16

↑ La lettre de l'IRME

→ Méthodologie :

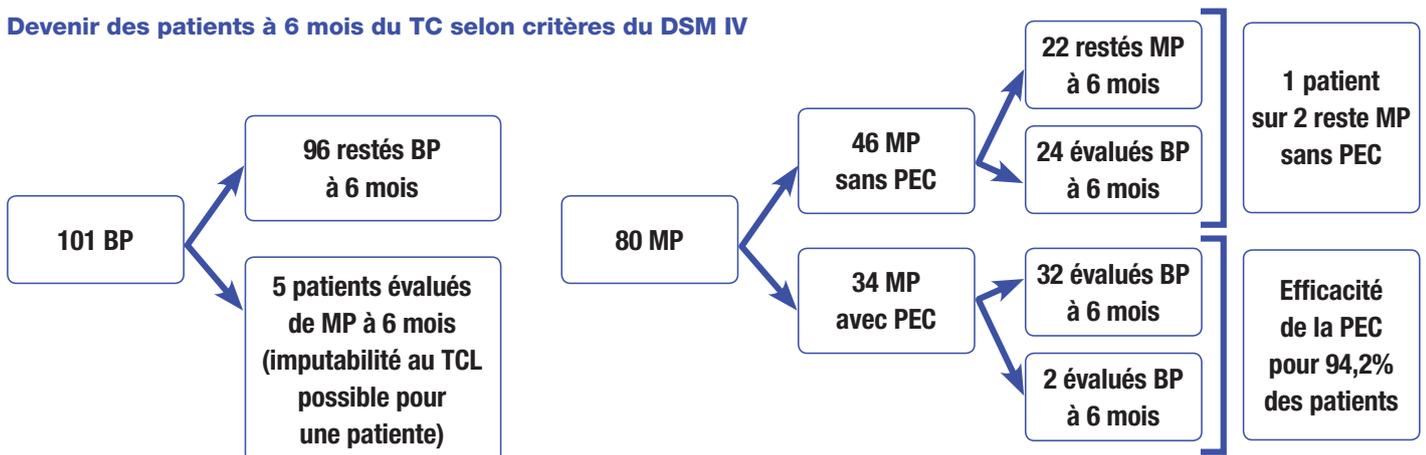
- ★ Réalisation d'un bilan d'inclusion complet (clinique, neuroimagerie, tests neuropsychologiques) à J21 du traumatisme
- ★ Identification de 70 patients TCL « à risque » (mauvais pronostic)
- ★ Prise en charge neuropsychologique / douleur / anxiété / dépression pour 35 patients
- ★ 35 patients sans prise en charge spécifique revus à 6 mois du TC
- ★ Réalisation d'un bilan complet à 6 mois pour tous les patients inclus

→ Population étudiée et résultats

- ★ Date de la 1^{re} inclusion : 3 avril 2012
- ★ 221 patients inclus (vus à T1)
- ★ 181 patients avec suivi complet à 6 mois
101 dits non à risque de mauvaise évolution, soit bon pronostic (BP) ; 80 patients dits à risque de mauvaise évolution, soit mauvais pronostic (MP)
- ★ Fin des inclusions juin 2013

→ Résultats

Devenir des patients à 6 mois du TC selon critères du DSM IV



Investigateur principal :

Pr Nozar AGHAKHANI (service de neurochirurgie CHU de Bicêtre)

Promoteur de l'étude :

IRME (chef de Projet Sophie BLANCHO)

Responsable neuropsychologie :

Sophie CAPLAIN

Responsables statistiques (CAPIONIS) :

Sébastien MARQUE et Gaelle CHENUC

Soumission au CPP : 1^{er} février 2012 / Accord du CPP : 14 mars 2012

Objectif principal de l'étude

Étudier l'efficacité à 6 mois d'une prise en charge précoce neuropsychologique, psychologique et de la douleur chez des patients victimes d'un traumatisme crânien léger dits « à risque » (de mauvais pronostic) versus des patients à risque bénéficiant d'une prise en charge classique.

Étude multicentrique : trois régions (Paris, Montpellier et Rouen)

Lieu de recrutement : services d'accueil des urgences (SAU)

Début de l'étude : avril 2012 / Fin de l'étude : décembre 2013

subi un traumatisme crânien léger

→ Résultats

Devenir des patients à 6 mois du TC selon critères du DSM IV

Comparaisons par groupes (bilan J8 et 6 mois) :

★ BP restés BP (96 patients)

- Diminution/disparition des scores pathologiques à T2
- Diminution des plaintes $<$ ou $=1$ ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)
- Niveau constant ou supérieur en terme de qualité de vie

★ MP avec PEC convertis BP (32 patients)

- Diminution/disparition des scores pathologiques à T2
- Diminution des plaintes $<$ ou $=1$ ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)
- Amélioration de la qualité de vie

★ MP sans PEC convertis BP (24 patients)

- Diminution des scores pathologiques à T2
- Diminution des plaintes $<$ ou $=1$ ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)
- Amélioration de la qualité de vie

★ MP sans PEC restés MP (22 patients)

- Diminution du nombre de certains scores pathologiques à T2 mais augmentation du nombre sur d'autres
- Légère diminution ou augmentation de certaines plaintes avec majoritairement un degré de gêne $>$ à 1 ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)
- Amélioration de la qualité de vie

★ Pour le groupe BP restés BP vs MP avec PEC convertis BP

- Groupe MP avec PEC convertis BP **ont plus de scores cognitifs pathologiques en moyenne**
- La qualité de vie est $>$ à la moyenne en terme de satisfaction pour les 2 groupes mais un peu moindre pour le groupe MP avec PEC convertis BP
- Groupe MP avec PEC convertis BP présente plus de plaintes mais les moyennes ne présentent pas de gêne ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)

★ Pour le groupe MP sans PEC restés MP vs MP sans PEC convertis BP

- Groupe MP sans PEC restés MP **ont plus de scores cognitifs pathologiques en moyenne**
- La **qualité de vie est majoritairement $<$ à la moyenne** en terme de satisfaction pour le groupe MP sans PEC restés MP
- Groupe MP sans PEC restés MP **présente plus de plaintes avec gêne** ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)

★ Pour le groupe MP sans PEC restés MP vs MP avec PEC convertis BP

- Groupe MP sans PEC restés MP **ont plus de scores cognitifs pathologiques en moyenne**
- La qualité de vie est majoritairement $<$ pour le groupe MP sans PEC restés MP et **principalement en dessous de la moyenne** en terme de satisfaction
- Groupe MP sans PEC restés MP **ne présente plus de plaintes avec gêne** ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)

★ Pour le groupe MP sans PEC convertis BP vs MP avec PEC convertis BP

- Groupe MP sans PEC convertis BP **ont plus de scores cognitifs pathologiques en moyenne**
- La qualité de vie est $>$ pour le groupe MP sans PEC convertis BP, mais le **niveau est $>$ à la moyenne en terme de satisfaction** pour les 2 groupes
- Les moyennes d'intensités des plaintes entre les 2 groupes varient en fonction du type de plaintes néanmoins, les moyennes ne présentent pas de gêne ($=<1$ présence du symptôme sans gêne)

→ Synthèse

- Homogénéité des deux sous-groupes MP
- Efficacité de la prise en charge sur la conversion du pronostic à 6 mois du traumatisme (significativité $p < 0.0001$)

Les patients MP sans Pec convertis BP vs MP avec PEC convertis en BP ont donc un plus grand nombre de scores pathologiques aux tests neuropsychologiques, de plaintes mais la qualité de vie est supérieure et les douleurs moins importantes que celles du groupe MP avec PEC convertis en BP.

Les patients MP sans Pec resté MP vs MP avec PEC convertis en BP ont un plus grand nombre de scores pathologiques aux tests neuropsychologiques, de plaintes et la qualité de vie est inférieure mais les douleurs sont moins importantes.

Le groupe MP avec PEC converti en BP n'a pas récupéré totalement (niveau du groupe BP = données de références) mais on constate une évolution positive à 6 mois du TCL selon critères du DSM IV.

→ Conclusion

Le traumatisme crânien léger, fait partie des pathologies acquises extrêmement complexes imposant une approche multi-axiale.

La prise en compte de facteurs relevés par des questionnaires davantage orientés sur la perception subjective des sujets tels que la qualité de vie et les plaintes nous permettent de relever précocement leurs impacts directs sur les individus par l'expression de leur souffrance. Néanmoins, l'association des facteurs cognitifs s'avère indispensable comme le corroborent les résultats prédictifs de notre modèle.

Sur la base des indices spécifiques d'un risque d'évolution défavorable, notre grille pronostic permet une évaluation systématique des sujets traumatisme crânien léger sur plusieurs dimensions. Cet outil permet également d'identifier rapidement, qualitativement et quantitativement un risque de développer un SPT (syndrome post-traumatique) persistant afin d'adapter la prise en charge. Enfin ceci va permettre d'étendre davantage les recherches sur l'efficacité des prises en charge des sujets traumatisme crânien léger afin d'en identifier les points forts et les points faibles et permettre une récupération plus efficiente.

Photo
1 - Aux urgences © laurent.saccomano -
Fotolia.com

Interview du Dr Patrick Gauthier



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

bilan des recherches, réussites et

Le Dr Patrick Gauthier est financé depuis 1990 par l'IRME ; il fait un point sur cette collaboration.

→ Qu'est ce que l'IRME représente pour vous ?

L'IRME a été et représente toujours une aide considérable pour les patients, traumatisés médullaires ou crâniens, ainsi que pour les chercheurs et cliniciens, dont les travaux ont trait aux traumatismes du système nerveux central, le cerveau et la moelle épinière.

Cette aide de l'IRME se caractérise par :

❶ Le soutien financier

Cette aide financière s'est révélée déterminante. Sans cette aide, nos recherches ne se seraient que difficilement orientées vers la plasticité neuronale et l'étude de stratégies visant à compenser ou à limiter les effets néfastes du traumatisme spinal. Par ailleurs, l'octroi de bourses de recherches pour étudiants doctorants, s'est aussi révélé très appréciable pour faciliter et développer les recherches.

❷ L'aspect incitatif des recherches

Au-delà de l'aspect financier, l'IRME a toujours su servir l'intérêt des recherches fondamentales au profit des aspects applicatifs, notamment dans le domaine de la lésion spinale, et plus récemment au niveau de la traumatologie de l'encéphale. Ainsi, sans négliger la recherche fondamentale, les appels d'offre de l'IRME ont pu « inciter et orienter » les travaux des chercheurs vers la réalisation de recherches appliquées pouvant déboucher sur des applications potentielles, translationnelles, voire même cliniques.

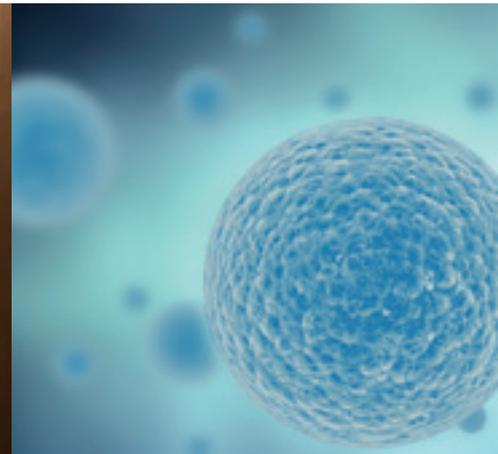
❸ L'aspect relationnel et motivationnel

Au-delà des aspects incitatifs et financiers, l'aide relationnelle de l'IRME, et aussi la relation de

confiance avec les chercheurs, ont permis une véritable mise en relation avec les patients, les cliniciens, autres chercheurs, autres équipes, autres laboratoires ainsi que sponsors (réunions scientifiques, congrès de l'IRME, participation et présentations des recherches lors de réunions spécialisées avec présence d'handicapés et de patients). Ceci permet aux chercheurs de quitter « la bulle du laboratoire » pour se confronter à la réalité quotidienne des patients ainsi qu'aux exigences de la réalité clinique et physiopathologique. Il va sans dire, qu'au-delà de ces aspects, l'IRME constitue aussi une aide « psychologique » non négligeable pour les chercheurs fondamentaux et cliniciens, dont une grande part de l'activité réside dans la recherche de « subventionnement ». À ce titre, le soutien financier de l'IRME apporte aux chercheurs un « souffle de tranquillité » en leur permettant de mieux se consacrer à leur fonction princeps, celle de chercher et... trouver.

❹ L'aspect organisationnel et fédératif

L'IRME a toujours su tirer parti des compétences respectives des chercheurs et des laboratoires subventionnés. Ceci a conduit à la concrétisation et à la fédération de différentes équipes en groupes de recherches, dont le principal intérêt est d'établir des liens transversaux entre laboratoires de recherche fondamentale et services cliniques. Ainsi sont nés, en 2007 et 2009 les groupes de recherche : « TETRADIA » (objectif : Récupération diaphragmatique chez le tétraplégique) et « IRME-SUD » (objectif : Transplantation de cellules olfactives et réparation des traumatismes du système nerveux).



perspectives

5 L'aspect «retombées sociétales», individuelles et collectives

L'aide organisationnelle, incitative et financière de l'IRME a aussi des retombées positives imprévisibles. Au-delà des retombées au bénéfice des patients et de la mise en place de protocoles et d'essais cliniques, d'autres incidences favorables et moins prévisibles peuvent être relevées, notamment par exemple, l'incitation à l'implication personnelle dans le domaine du handicap. Ainsi, au travers des études engagées avec l'IRME, des étudiants présents transitoirement dans les laboratoires au cours de stages ou de Master se sont dirigés vers des études ou une vie professionnelle dédiées au handicap. Il en est de même pour des personnes ayant assisté aux conférences grand public données dans le cadre de l'IRME.

→ Avez-vous d'autres exemples concrets illustrant le soutien et l'aide de l'IRME pour vos recherches ?

À titre d'exemple, et pour remonter loin en arrière, je me rappelle encore très bien le premier soutien de l'IRME lors de mon retour du Canada en 1988, après un séjour post-doctoral de deux ans à Mc Gill University et au Montreal general Hospital dans le laboratoire du Prof. Albert Aguayo, une sommité dans le domaine de la plasticité neuronale et de la repousse des voies nerveuses centrales.

À cette époque, réintégrant mon laboratoire d'origine à Marseille, je n'avais que peu de moyens financiers pour développer une nouvelle thématique encore peu connue en France. Nous venions de publier avec le laboratoire canadien des résultats innovants, à savoir que les neurones respiratoires adultes étaient capables de repousser leurs axones

au sein de greffes nerveuses, et ce, en conservant leurs propriétés fonctionnelles. Une rencontre dans un congrès avec Alain Privat, chercheur déjà affilié à l'IRME, m'a permis de connaître cette structure, de répondre à des appels d'offre scientifiques et de pouvoir être financé sur la base des résultats acquis et de mes projets de recherche.

Sans l'aide de l'IRME, à cette époque, je n'aurais probablement pas pu développer aussi intensément mes recherches en plasticité neuronale et greffes nerveuses. Outre l'obtention de moyens financiers pour mes recherches, l'octroi de bourses de recherches pour étudiants thésards s'est révélé d'une aide appréciable, non seulement pour faire avancer les travaux mais aussi pour former des chercheurs et constituer un groupe de recherche. Certains des doctorants ayant été aidés financièrement par l'IRME sont maintenant autonomes et ont constitué leur propre équipe ou laboratoire.

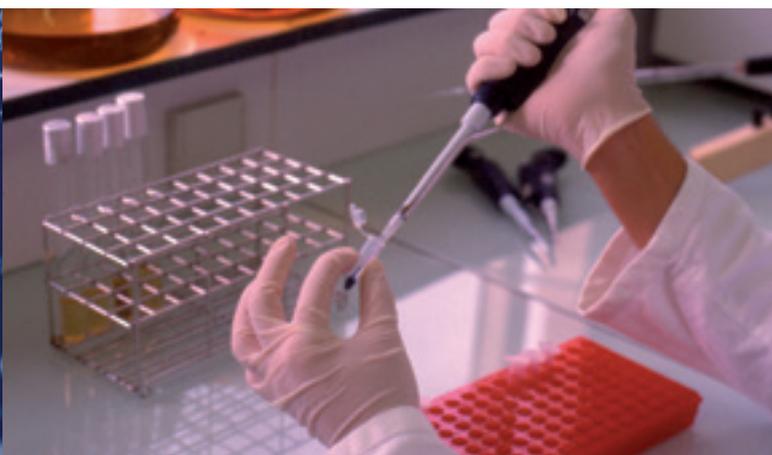
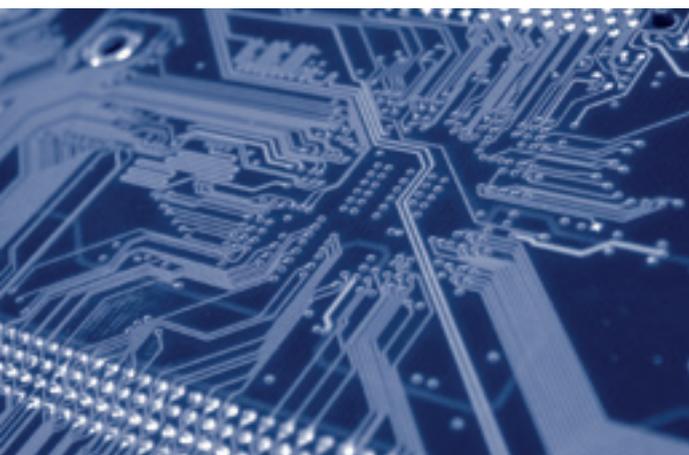
Par la suite, l'aide de l'IRME s'est poursuivie et c'est en grande partie grâce à l'aspect « incitatif » du Président et du conseil scientifique de l'IRME que mes recherches et celles de mon groupe se sont dirigées, en plus des aspects fondamentaux, sur des problématiques plus appliquées au domaine du traumatisme de la moelle épinière et du déficit respiratoire après lésion spinale. Ainsi, les greffes nerveuses permettant de faire repousser des voies respiratoires fonctionnelles ont peu à peu évoluées vers des pontages nerveux permettant de re-connecter des structures « cibles spinales » à des structures « sources », en « court-circuitant » les régions spinales lésées. Ces recherches ont ainsi établi que des neurones centraux adultes, après repousse, pouvaient toujours rétablir des connexions fonctionnelles et ré-activer une cible spinale préalablement inactive.

Photos (de gauche à droite)

1 - Laboratoire © Alexander Rath - Fotolia.com

2 - Scanner © Chief Warrant Officer 4 Seth Rossman - Bethesda

3 - Cellules © Jezper - Fotolia.com



En ce qui concerne le rôle « incitatif » de l'IRME, un exemple pourrait être le rôle qu'a joué l'actuel Président de l'IRME, le Pr Marc Tadié, qui a pour une grande part incité au développement du modèle de lésion contusive cervicale chez l'animal, afin de « reproduire » et d'étudier des blessures similaires à celles rencontrées chez l'homme dans le cadre physiopathologique. Nous avons donc développé, en plus du modèle de lésion spinale par section (un modèle certes intéressant pour étudier des mécanismes fondamentaux de plasticité et de repousse, mais éloigné des blessures pathologiques), un modèle lésionnel provoqué par contusion-compression, c'est-à-dire se rapprochant au plus près de circonstances traumatiques accidentelles. Là encore, l'IRME ne s'est pas limité à un rôle incitatif et nous a permis de développer ce modèle au travers d'une subvention spécifique à ce projet ainsi qu'une bourse doctorale pour un clinicien, le Dr Bertrand Baussart, qui a par la suite passé avec succès sa thèse de doctorat en science sous la direction conjointe Gauthier-Tadié puis sa thèse de médecine et obtenu pour ses recherches le Prix Groupama Science 2007 pour ses travaux et projets doctoraux.

Dans le même contexte, cet aspect « incitatif » a eu aussi des répercussions très positives sur un membre de mon laboratoire (Jean-Claude Stamegna), qui bien que personnel technique à l'origine s'est largement investi dans la recherche (co-auteur de publications et co-réalisateur du modèle de contusion spinale expérimental). Monsieur Stamegna vient de passer avec succès son Master et est actuellement inscrit en thèse de Neurosciences, sous ma direction et celle du Pr François Roman.

→ Quel est le message que vous souhaiteriez faire passer aux patients qui attend toujours une amélioration de leur état ?

Le premier message serait celui de faire confiance à la science et aux organismes tels que l'IRME. Le fait de savoir que des organismes mobilisent des chercheurs, des cliniciens, des laboratoires privés et publics, sur une problématique commune, laisse penser que nécessairement des résultats vont être obtenus et qu'ils vont peu à peu s'installer dans les pratiques thérapeutiques. Là où il y a une volonté, il y a un chemin...

Un second point serait celui de rester informé, au travers des lettres de l'IRME, mais aussi par le biais des associations de patients et de traumatisés, afin de ne pas se sentir seul face à l'adversité et de baisser les bras.

Un dernier point serait de ne pas négliger, dans l'attente de procédures thérapeutiques efficaces, toutes autres procédures « parallèles » susceptibles de renforcer sa vitalité, physique et psychique ainsi que, malgré tout, sa joie de vivre : yoga, shiatsu, protocoles de training physique et cognitif, psycho-thérapie cognitive ou comportementale, hobbies etc.

Un hobby, une passion, c'est quelquefois un formidable outil et exutoire performant pour se dépasser soi-même et se « verticaliser » psychologiquement. Comme le disait Madame d'Houdetot, « *On s'habitue à ses infirmités, le plus difficile est d'y habituer les autres* ».

Les procédures faisant appel à l'utilisation d'une interface homme-machine peuvent aussi constituer un moyen substitutif non négligeable.

Déroulement de carrière

1971-1978 : Doctorat de spécialité, Marseille

1978 : Recrutement au CNRS

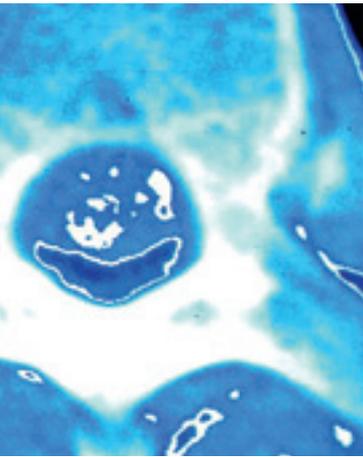
1978-1984 : Doctorat d'État en Neurosciences, Marseille

1986-1987 : Chercheur post-doctoral, Neurosciences Unit, Prof A. Aguayo, Hôpital Général de Montréal et Université Mac. Gill, Montréal, Canada.

1987-2007 : Chargé de recherche CNRS, chef d'équipe : Groupe « Plasticité post-lésionnelle respiratoire et régénération » Thématique : Récupération fonctionnelle respiratoire et plasticité post-lésionnelle après thérapie nerveuse et cellulaire lors de lésion cervicale haute.

2002-2007 : Direction scientifique de l'équipe « Plasticité post-lésionnelle et régénération ». Laboratoire PNV, UMR CNRS 6153

2008 : Directeur de Recherche CNRS



Les contrats de recherche et subventions de l'IRME, sous la responsabilité de P. Gauthier

2011-2012

« Lésion cervicale chronique et réhabilitation diaphragmatique après thérapie tissulaire différée ». Contrat de recherche avec l'IRME.

Responsabilité scientifique : P. Gauthier,
Participants : V. Matarazzo (MCU), J.C. Stamegna (ITA CNRS), J. Peyronnet (MCU), P. Sanchez (ingénieur CNRS), M.S. Felix (doctorante).

2009-2010

« Récupération fonctionnelle respiratoire après contusion cervicale haute et transplantation de cellules gliales olfactives : devenir des transplants et réorganisation des voies respiratoires bulbo-spinales ». Contrat de recherche avec l'IRME. Responsabilité scientifique : P. Gauthier,
Participants : V. Matarazzo (MCU), J.C. Stamegna (ITA CNRS), A. Kastner (PU), J. Peyronnet (MCU), F. Cayetanot (MCU), F. Darlot (doctorante).

2006-2007

« Contusion cervicale et transplants olfactifs post-traumatiques ». Subvention pour bourses doctorales (Vinit. S, Baussart B.) et aide à la recherche (IRME). Responsabilité scientifique : P. Gauthier, Participants : Vinit. S et B. Baussart (doctorants), Stamegna J.C. (ITA CNRS).

2005-2006

« Effet fonctionnel de transplants cellulaires olfactifs post-traumatiques sur le déficit respiratoire induit après contusion cervicale haute » Subvention pour bourses doctorales et aide à la recherche (IRME).

2004-2005

« Réinnervation diaphragmatique par pontage spino-phrénique » Subvention pour bourses doctorales et aide à la recherche (IRME).

2003-2004

« Transplantation cellulaire et réparation de la moelle épinière ». Subvention pour bourses doctorales et aide à la recherche (IRME).

1997-2002

Subventions pour bourses doctorales (IRME).

1996-1997

Apport exogène de facteurs neurotrophiques et repousse in vivo de voies respiratoires spinales lésées dans des autogreffes de nerf. Subvention de l'IRME.

1995-1996

Régénération axonale de neurones centraux adultes impliqués dans le tonus du sphincter anal externe. Subvention de l'IRME.

1994-1995

Greffes spinales post-traumatiques : approche cytologique et fonctionnelle. Subvention de l'IRME.

1991-1992

Cryopréservation de greffes nerveuses : aspects cytologiques. Subvention de l'IRME.

1990-1991

Régénération axonale de neurones centraux adultes et reconnexion dans le système nerveux central. Subvention de l'IRME.

2008-2011 : UMR 6231, CRN2M
Centre de Recherches
Neurobiologie-Neurophysiologie
de Marseille.

Direction : A. Enjalbert.

2012-2014 : UMR 7260,
Laboratoire de Neurosciences
Intégratives et Adaptatives,
Pôle 3C, Aix-Marseille
Université - AMU.
Direction C. Xerri.

Photos (de gauche à droite)

1 - Composants © FBrandon Seidel -
Fotolia.com

2 - Manipulation © Fabienne Lerault -
Fotolia.com

3 - Scanner de lésions médullaires © Michel
Royon

→ Synthèse des travaux et implication de l'IRME

Publications scientifiques avec le soutien de l'IRME

Depuis 1990, et avec le soutien de l'IRME, 30 publications, 40 communications à des congrès, 13 conférences invitées à des congrès internationaux ont été effectuées par mon groupe de recherche et collaborateurs.

Ces publications portent sur les problématiques suivantes :

- repousse axonale centrale,
- neuroplasticité respiratoire,
- déficit respiratoire et réparation après lésion spinale,
- cryopréservation tissulaire,
- mise au point de modèles de lésion spinale par section et contusion-compression
- développement de stratégies à vocation « réparatrices » : pontages nerveux et thérapie tissulaire après lésion médullaire
- lésion spinale et neurogenèse¹
- programmes cellulaires et plasticité post-lésionnelle.

Le thème général de ces travaux concerne l'étude de la plasticité post-lésionnelle et de la restauration respiratoire à l'aide de stratégies à vocation réparatrice.

J'ai plus particulièrement centré ces recherches sur les déficits respiratoires induits par des lésions cervicales hautes (hémisection, contusion-compression) ainsi que sur la capacité de différentes stratégies expérimentales à compenser ces déficits. Sous un aspect plus fondamental j'analyse aussi les phénomènes de plasticité post-lésionnelle sous-jacents.

Chez l'homme, les traumatismes spinaux cervicaux peuvent induire des déficits fonctionnels importants (tétraplégie, hémiparésie) souvent aggravés par une insuffisance respiratoire qui lorsqu'elle n'est pas fatale, conduit à un état de dépendance important. Nous avons étudié cette problématique chez le rat adulte en analysant les phénomènes de plasticité post-lésionnelle ainsi que l'impact de stratégies à vocation réparatrice à l'aide de deux modèles de lésion cervicale :

- Un modèle d'hémisection spinale cervicale (complète ou partielle) qui interrompt les voies respiratoires descendantes à destination des motoneurones² phréniques³ ipsilatéraux⁴ ; en conditions aiguës, cette lésion abolit de façon complète ou



partielle l'activité de l'hémi-diaphragme correspondant.

- Un modèle de contusion/compression cervicale unilatérale, mimant la réalité pathologique et qui induit un déficit persistant de l'activité phrénique et diaphragmatique ipsilatérale (déficit de 75 % à 1 mois post-contusion et jusqu'à 75-80 % à 3 mois).

Les recherches les plus récentes

Au cours de ces dernières années, nos recherches se sont axées sur la caractérisation cellulaire, moléculaire et fonctionnelle de :

- 1) la plasticité post-lésionnelle intrinsèque du réseau respiratoire central après lésion cervicale
- 2) la capacité de stratégies « réparatrices » (thérapie cellulaire et tissulaire) à minimiser les déficits respiratoires résultant de lésion cervicale haute (plasticité post-lésionnelle induite).

Recherches et exploitation translationnelles

Les résultats acquis chez l'animal (rat) par une stratégie de thérapie tissulaire par pontage nerveux (ainsi que ceux acquis chez le lapin par un autre groupe de recherche affilié à l'IRME, dans le cadre de TETRADIA) sont actuellement exploités au niveau clinique dans le cadre d'un PHRC (Protocole hospitalier de recherche clinique) : étude pilote de réinnervation diaphragmatique chez le tétraplégique, dont les résultats sont en cours d'évaluation.

LEXIQUE

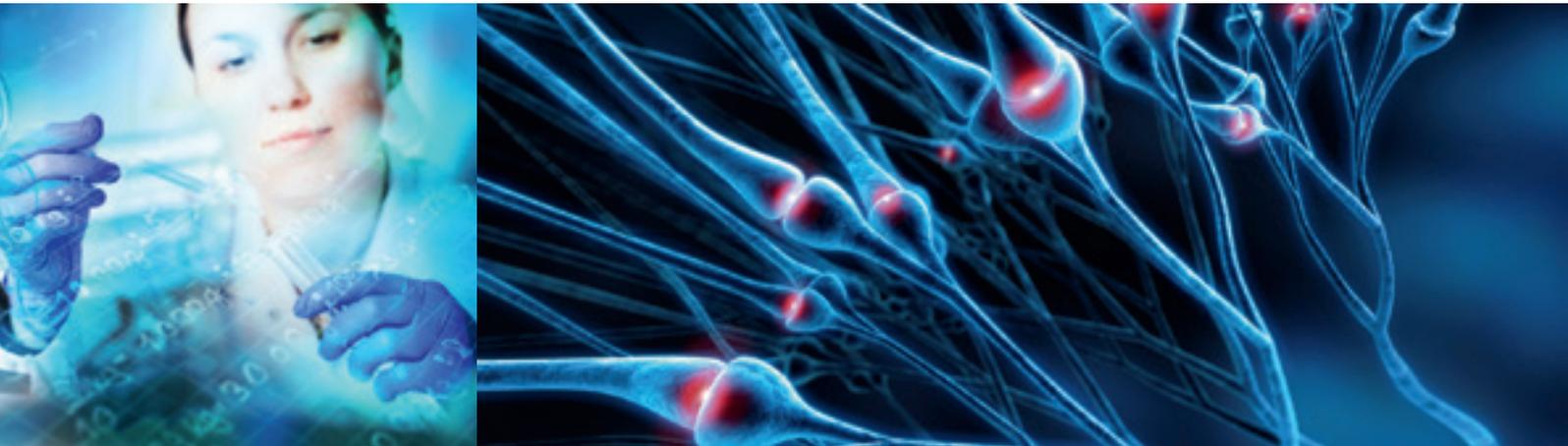
1. Neurogenèse : représente l'ensemble du processus de création d'un neurone du système nerveux à partir d'une cellule souche, dans le processus normal de formation et évolution du cerveau, ou en réponse à un traumatisme (par exemple un accident vasculaire cérébral).

2. Motoneurone : ou neurone moteur, est une cellule nerveuse qui est directement connectée à un muscle et commande sa contraction. Il peut agir sur un petit ou un grand nombre de fibres musculaires, l'ensemble étant appelé une unité motrice.

Les motoneurones contrôlent les mouvements du corps.

3. Phrénique : Les axones des motoneurones phréniques constituent le nerf phrénique qui commande le diaphragme.

4. Ipsilatéral : synonyme d'homolatéral, signifie du même côté..



→ Les principales avancées et réussites obtenues

Domaine de la réparation après trauma spinal :

2004 : Restauration de la commande diaphragmatique chez le rat adulte après trauma cervical par section et thérapie cellulaire.

Technique : hémisection spinale et thérapie cellulaire immédiate par transplantation aiguë de cellules gliales olfactives.

Publication dans *Neurobiology of disease*, 2004, Polentes J., Stamegna J.C., Nieto-Sampedro M. and Gauthier P.

2006 : Restauration de la commande respiratoire diaphragmatique après lésion cervicale haute et réinnervation par des voies laryngées intactes (pontage nerveux récurrent-phrénique).

Technique : hémisection spinale, section complète et pontage nerveux récurrent-phrénique.

Publication dans *Neurobiology of disease*, 2006, Gauthier P., Baussart B., Stamegna J.C., Tadié M., Vinit S.

2011 : Restauration respiratoire nerveuse et diaphragmatique après traumatisme spinal chronique de type contusion et thérapie cellulaire.

Technique : contusion-compression cervicale et thérapie cellulaire différée par transplantation chronique de cellules gliales olfactives nasales.

Publication dans *Experimental Neurology*, 2011, Stamegna J.C., Felix M.S., Peyronnet J., Rossi V., Féron F., Gauthier P. and Matarazzo V.

Domaine de la plasticité neuronale après trauma spinal

2007 : Le rôle important des afférences après lésion spinale.

Publication dans *European Journal of Neuroscience*, 2007, Vinit S., Stamegna J.C., Boulenguez P., Gauthier P., Kastner A.

2008 : Adéquation des rongeurs en tant que modèle pré-clinique d'étude de traitement « réparateur » de la moelle épinière. L'exemple du système respiratoire.

Technique : Revue.

Publication dans *Experimental Neurology*, 2008, Kastner A. and Gauthier P.

2012 : Mise en évidence d'une importante plasticité fonctionnelle respiratoire après lésion cervicale partielle.

Publication dans *Experimental Neurology*, 2012, Darlot F., Cayetanot F., Gauthier P., Matarazzo V., Kastner A.

Domaine « Lésion spinale – Neurogénèse – Programmes cellulaires centraux »

2012 : Une lésion spinale cervicale affecte la neurogénèse au niveau du cerveau.

Publication dans *Frontiers of Neuroscience*, 2012, Felix M-S, Popa N, Djelloul M, Boucraut J, Gauthier P, Bauer S and Matarazzo V.A.

2014 : Des programmes cellulaires et moléculaires au niveau du cerveau bas (bulbe rachidien) contribuent à une restauration respiratoire partielle après lésion cervicale incomplète.

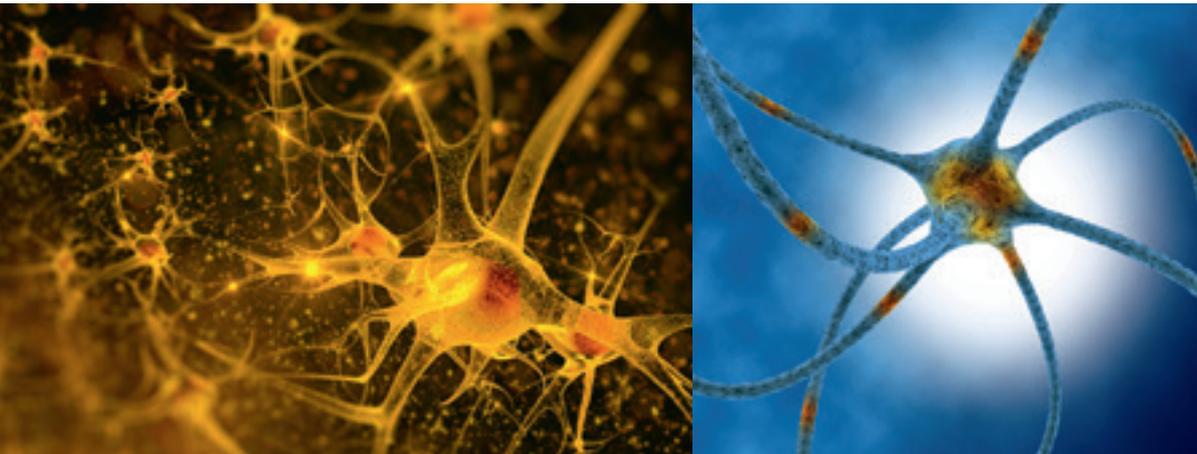
Publication dans *Neurobiology of Disease*, 2014, Felix M-S, Bauer S, Darlot F., Muscatelli F, Kastner A, Gauthier P. and Matarazzo V.

Photos (de gauche à droite)

1 - Microscope électronique © Kurhan - Fotolia.com

2 - Laboratoire © Alex011973 - Fotolia.com

3 - Synapse © psdesign1 - Fotolia.com



→ Espoirs et perspectives de recherche

L'espoir est justifié.

Surtout l'espoir que les stratégies de réparations expérimentales qui se sont montrées efficaces au niveau des modèles animaux de lésion médullaire se révèlent translatables chez l'homme et de façon tout aussi efficace. Cette notion translationnelle n'est pas toujours évidente et dépend de nombreux facteurs (sociétaux, politiques, éthiques, techniques, instrumentaux...).

Les stratégies « extrinsèques¹ » ne sont cependant pas à négliger, telles que celles dérivées de l'utilisation de l'interface homme-machine, par exemple :

- pilotage de main-bras-robot par la pensée (par capture des ondes cérébrales ensuite véhiculées en signaux de commande),
- utilisation d'exo-squelette², pour les paraplégiques, permettant une verticalisation stable et la re-découverte d'une marche « autonome ».

Perspectives personnelles de recherche

Mes perspectives de recherche vont maintenant se porter sur la conception et l'utilisation de protocoles d'entraînement psycho-sensori-moteurs chez des patients ayant des déficits cognitifs et exécutifs, tels que ceux exprimés par exemple après un traumatisme crânien.

Ma récente intégration dans le laboratoire de neurosciences intégratives et adaptatives (LNIA), m'a permis de me rapprocher de l'équipe « Corps et cognition » (direction B. Alescio-Lautier, DR2 CNRS). Madame Alescio-Lautier et ses collaborateurs conduisent, depuis plusieurs années, des travaux consacrés à l'effet de l'entraînement cognitif sur les performances cognitives et sensori-motrices

de sujets âgés sains (Borel & Alescio-Lautier, 2014 ; Chambon et al. en révision*) ou de sujets ayant une pathologie dégénérative (Herrera et al., 2012**) ou traumatique comme les patients traumatisés crâniens (Ferrer et al., en préparation***).

L'efficacité de cet entraînement cognitif sur les sujets âgés a donné lieu à des publications de haut niveau ainsi qu'à la commercialisation d'un logiciel d'entraînement très performant (« MEMOTECHNIK »), destiné au grand public et surtout aux professionnels (Neuro-psychologues, Rééducateurs, Orthophonistes...). « MEMOTECHNIK », qui a obtenu de nombreux prix de l'innovation et de la technologie constitue déjà une base solide d'entraînement cognitif¹.

Le projet actuel est d'incrémenter cette base avec d'autres protocoles psycho-sensori-moteurs et d'en tester les éventuels effets bénéfiques sur des pathologies diverses, dont les traumatisés crâniens.

Ces perspectives de recherche sont liées au constat qu'outre l'incidence bénéfique d'une stratégie interventionniste spécifique, un entraînement cognitif personnalisé au patient peut jouer un rôle princeps dans la récupération post-lésionnelle, et ce, notamment dans le cas de trauma cérébral. ■

* Borel L., Alescio-Lautier B. (2014) Posture and cognition in the elderly: interaction and contribution to the rehabilitation strategies. [Review]. *Neurophysiol Clin* 44(1):95-107.

** Chambon C., Herrera C, Romaiguère P., Paban V and Alescio-Lautier B. Benefits of a recognition-based memory and attention training program on retrieval in healthy older adults. En révision à *Psychology and Aging*. N°de révision : 2013-0713-R.

*** Herrera, C., Chambon C., Paban, V., Michel B., Alescio-Lautier, B. (2012) Efficiency assessment of a computer-based cognitive training in patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, 50: 1871-1881.

LEXIQUE

1. Extrinsèque : vient de l'extérieur, en opposition à intrinsèque.

2. Exo-squelette : sorte de squelette externe électromécanique, qui entoure le dos, longe les jambes et les bras pour prendre en charge une partie du travail des muscles, et « embarquant » matériel électronique et batteries.

Photos (de gauche à droite)

1 et 2 - Neurone © vitstudio - Fotolia.com

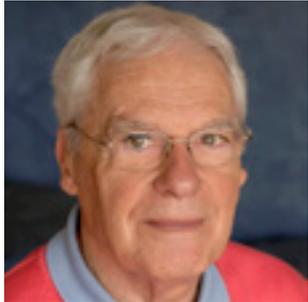
3 - Alain Michel © Alain Michel

4 - Terrain de golf © sculpiés - Fotolia.com

5 - Programme Progolf © ASED

6 - Golfeur © Nicholas Piccillo - Fotolia.com

14^e édition du Progolf



La 14^e édition du PROGOLF s'est déroulée le jeudi 24 avril 2014 pour la seconde année consécutive au Golf du Domaine de Vaugouard. Elle est organisée par l'ASED (Anciens Sport Économie Dauphine) au profit de l'IRME.

Alain Michel organise depuis plusieurs années le tournoi de Golf au profit de l'IRME.

Il est entré récemment au Conseil d'Administration où il assure désormais l'organisation du comité de soutien de l'IRME

Plus de **50 participants** ont répondu à cette action caritative où a été présenté l'état d'avancement des travaux. Actuellement un **essai thérapeutique**, qui associe **4 molécules** est en cours de discussion.

Cette polythérapie intervient **immédiatement** après accident.

Un comité de sponsors va être constitué pour contribuer à subventionner cette étude clinique.

L'objectif vise à trouver des fonds sur une base de **5 000 €** par patient.

Cette 14^e édition du PROGOLF ASED devrait pouvoir rassembler une somme de **5000 €** correspondant à la prise en charge d'un patient grâce à la participation des joueurs et des sponsors.

Il s'agit de poursuivre la **recherche fondamentale** qui est faite sur l'animal, en développant la **recherche clinique** c'est-à-dire chez l'homme (les patients).

Compte tenu du coût élevé d'une telle étude, la constitution d'un comité de sponsors va permettre de subventionner cette recherche clinique. Ces différents sponsors seront informés régulièrement de l'état d'avancement des travaux et seront cités dans les publications spécialisées rendant compte de telle recherche.

L'ASED remercie tous les acteurs qui concourent au succès de cette journée caritative pour l'IRME et leur donne rendez-vous pour la **15^e édition du PROGOLF le jeudi 23 avril 2015.**

LEXIQUE

¹ Glié : ensemble des cellules assurant la nutrition et le soutien des neurones.



14^{ème} PRO GOLF Jeudi 24 avril 2014
Golf de VAUGOUARD

L'ASED est heureuse de vous inviter à la 14^{ème} édition de son ProGolf en faveur de l'INSTITUT de RECHERCHE sur la MOELLE épinière et l'ENCÉPHALE (IRME)

PROGRAMME de la JOURNÉE

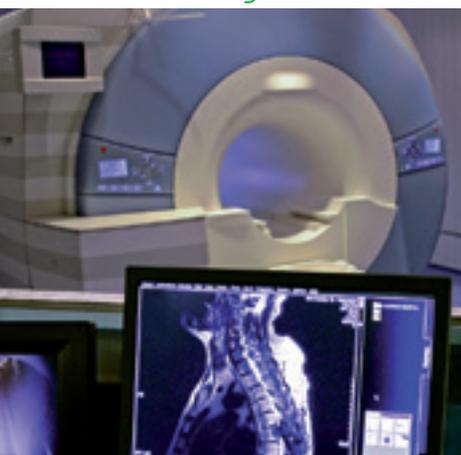
- 11h30 : Accueil participants / 1^{er} swings sur le practice
- 12h10-13h : Distribution de paniers repas / Composition des équipes / distribution tees de départ
- 13h30 : Départ en SHOTGUN (formule scramble à 2)
- 18h30 : Remise des prix suivie d'un cocktail

Merci de confirmer dans les meilleurs délais

Alain MICHEL
alainmichel@wanadoo.fr
06 06 28 59 07

Patrick BOUVET
patrick_bouvet@wanadoo.fr
06 06 80 94 91

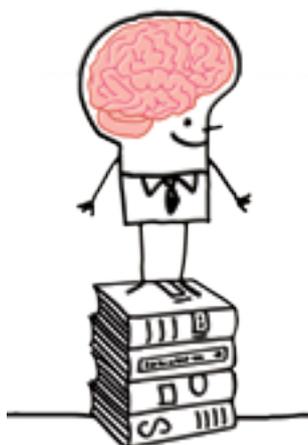
La journée des chercheurs de l'IRME



→ 24 octobre 2014

26

→ La lettre de l'IRME



Chaque année, l'IRME organise une réunion afin que les directeurs d'équipes de recherches subventionnées par l'IRME présentent au Conseil Scientifique l'avancée de leur projet.

Ce bilan sur les recherches en cours est l'occasion de discussions entre les chercheurs et les membres du Conseil Scientifique.

Cette année, la réunion se tiendra à l'auditorium de l'Institut de myologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Les membres du Conseil d'administration de l'IRME assisteront également aux présentations de ces résultats scientifiques, ce qui permettra une discussion générale sur les missions de l'IRME telles que souhaitées par son conseil d'administration (périmètre et pathologies, axes prioritaires, technologies émergentes à soutenir et introduire dans la recherche, identification de nouveaux groupes dont la recherche est en rapport avec ce périmètre, axes prioritaires, recherche clinique versus pré-clinique).

Que ce soit dans le domaine des lésions de moelle ou dans celui des traumatismes crâniens, de nombreux axes de recherche depuis le fondamental jusqu'à la clinique et de nombreuses technologies (imagerie, cellules souches, réhabilitation, etc.) font partie des missions que s'est fixé l'IRME.

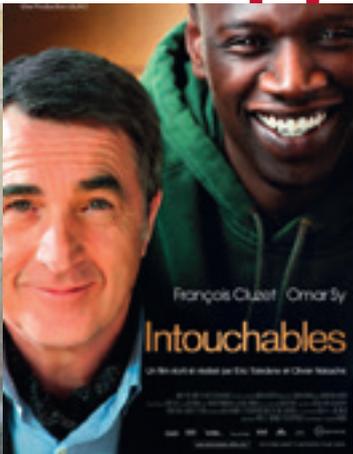
→ Six équipes présenteront l'avancée de leur projet et les axes de recherche :

- **DANGLLOT Lydia**
INSERM ERL950 Trafic membranaire et morphogenèse épithéliale et neuronale – Université Paris-Diderot
Molecular mechanisms in the pathogenesis of glutamate excitotoxicity in traumatic brain injury induced hemorrhages
- **DUHAMEL Guillaume**
CRMBM/CEMEREM, UMR 7339, CNRS Faculté de médecine Marseille
Mesure de la perfusion Médullaire par IRM pour la caractérisation des patients atteints de Traumatismes
- **BARON-VAN EVECOOREN Anne**
CRICM U 975 INSERM ICM
Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la transplantation de précurseurs neuraux humains
- **CALLOT Virginie**
CRMBM – UMR 7339, CNRS Université Aix Marseille
Analyse des traumatismes médullaires chez la souris par une approche multiphysique combinant Imagerie par résonance Magnétique (IRM) et Biomécanique
- **LIU Song**
UMR 788, INSERM Université Paris-Sud – Kremlin Bicêtre
Réparation de la paralysie faciale incomplète et persistante par l'anastomose hypoglosso-faciale et la thérapie génique
- **PUYBASSET Louis**
Université Pierre et Marie Curie INSERM UMRS 678
Neural correlates of neuro-recovery after severe TBI : a long term study combining neuropsychological and clinical assessments with multimodal MRI

Photos (de gauche à droite)

- 1 - IRM © smart.art - Fotolia.com
- 2 et 3- Hôpital de la Pitié Salpêtrière © Mbzt
- 4 - Dessin © NLshop - Fotolia.com
- 5 - Affiche du film « Intouchables »
© Gaumont - X
- 6 - Philippe Pozzo di Borgo et son épouse
© L'Express

Philippe Pozzo di Borgo



Président d'honneur de l'IRME

27
↓ La lettre de l'IRME

Philippe Pozzo di Borgo, parrain de l'IRME aux côtés des sportifs Luc Alphand et William Servat, devient Président d'honneur de l'IRME

Très intéressé et motivé par les différentes recherches de l'IRME, il souhaite nous aider à nous faire connaître aux travers des médias.

C'est grâce à son aide et ses contacts qu'un spot publicitaire est en cours de réalisation, qui devrait être diffusé à l'automne prochain.

Nous remercions les patients qui ont accepté de participer au tournage de ce spot publicitaire et également la société de production dont le travail était bénévole.

La diffusion de ce spot publicitaire est prévue lors de la programmation du film *Intouchables*, succès mondial, qui raconte l'expérience et le retour à la vie de Philippe Pozzo di Borgo, tétraplégique depuis 1993 à la suite d'un accident de parapente.

Aidez-nous à reconstruire l'espoir
www.irme.org

Faites connaître l'IRME autour de vous !

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

VOUS POUVEZ NOUS AIDER GRÂCE À VOTRE RÉSEAU !



À lire

→ **Le Guide handicap & automobile**

Roger Mandart et Christine Mandart-Loscot

Le nouveau guide 2014 est arrivé !!!

Achetez-le en ligne...
ou à la permanence APCH
à l'hôpital de Garches.

Créé il y a plus de 25 ans,
le *Guide handicap & automobile*
de Roger Mandart est
une référence reconnue par
les professionnels du handicap.
Sa mission : vous aider dans
toutes vos démarches ayant
trait à la voiture. Laissez
le sommaire vous guider.

→ SOUTENEZ L'ACTION DE L'IRME

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

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

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

Je souhaite :

- adhérer à l'IRME et/ou
- faire un don

membre actif (30 euros/an et +)

membre bienfaiteur (150 euros et +)

et verse la somme de €

Je souhaite recevoir à l'adresse ci-dessous :

- La lettre de l'IRME
- un justificatif fiscal
(pour tout don à partir de 15 euros)

Mme Mlle M.

Nom

Prénom

Je suis paraplégique tétraplégique

trauma-crânien de la famille

sympathisant

Organisme

Fonction

Adresse

Code postal Ville

Tél :

E-mail

66% de déduction fiscale

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

→ ACTUALITÉS

Qui finance les recherches de l'IRME ?



Ces sponsors sans qui rien ne serait possible

L'IRME et son Président d'honneur Philippe Pozzo Di Borgo, remercient tous ceux qui ont permis, cette année encore, de faire progresser les recherches.

Les institutionnels

- ★ le Fonds d'entraide de la GMF
- ★ la Fondation Paul Bennetot
- ★ la CNP
- ★ la FFSA

Les associations

- ★ l'AFM et le Téléthon,
- ★ Demain Debout,
- ★ la Fondation Sécurité Routière,
- ★ les Lions Club,
- ★ Progolf,
- ★ Tous ensemble pour Malou,
- ★ Combattre la paralysie,
- ★ Titoine, un combat pour l'espoir

ET UN GRAND MERCI À TOUS LES DONATEURS PARTICULIERS !

**C'est grâce à vous et votre soutien que vaincre
le handicap sera un jour possible.**

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