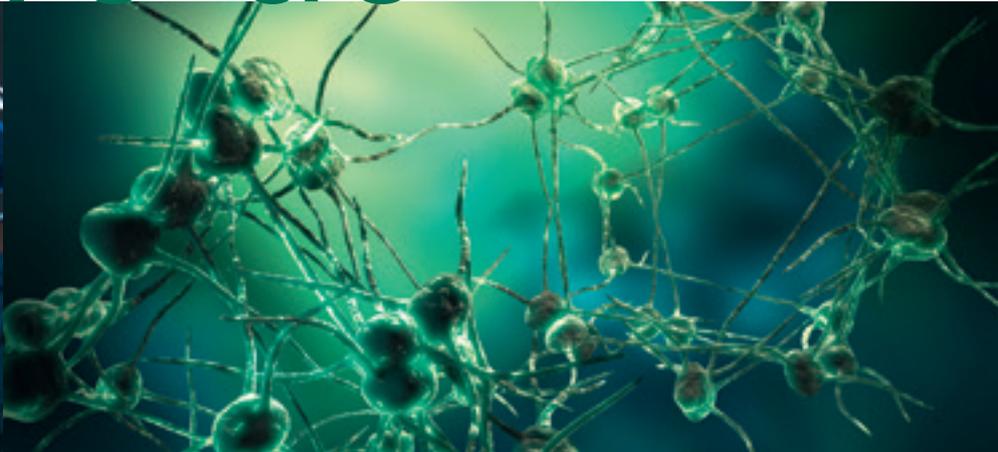


La lettre de



décembre 2014

L'IRME

Éditorial

Face aux multiples questions posées à l'IRME, suscitées par la publication dans la presse de la « première mondiale » réalisée en Pologne, il nous a semblé indispensable de faire le point de la manière la plus objective et donc la plus scientifique possible sur cette réalisation. C'est pourquoi ce numéro de la lettre de l'IRME est en partie consacré à ce sujet pour vous faire part des analyses des principaux chercheurs travaillant sur ce sujet des cellules gliales olfactives.

Mais nous tenons aussi, au seuil de l'année 2015, à repreciser quels sont les axes de recherche définis par le conseil scientifique de notre institut pour les trois ans qui viennent et quelles sont les retombées que nous pouvons en attendre pour diminuer les handicaps causés par les traumatismes du système nerveux.

Les trois axes prioritaires de l'IRME sont :

- l'essai clinique de l'association de trois médicaments dans la phase aigüe de la prise en charge des traumatismes médullaires ;
- l'anastomose de nerfs spinaux ou intercostaux avec les racines sous jacentes à la lésion associée dans un second temps à la thérapie cellulaire ;
- la création des centres de référence de prise en charge des traumatisés crâniens et la réalisation d'un essai clinique sur la prise en charge en rééducation neuropsychologique intense chez les blessés séquellaires.

Ces trois axes prioritaires ne nous font pas négliger pour autant :

- la moelle artificielle,
- la thérapie génique dans la cicatrice gliale,
- les projets retenus par le conseil scientifique dans le cadre de l'appel d'offres.

suite page 2 >

Sommaire

MÉDIA 3

Le succès d'une greffe chez un paraplégique

ACTUALITÉS 13

L'IRME A 30 ANS 15

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 22

Procès verbal des délibérations de l'assemblée générale ordinaire du 24 octobre 2014

ASSOCIATION 24

Photos (de gauche à droite)

1 - Chirurgiens © xixinxing - Fotolia.com

2 - Réseau de cellules nerveuses © monstij - Fotolia.com

Page 24 :

1 - Noëlla Bourdaudhui entourée de bénévoles
© Titoine, un combat pour l'espoir



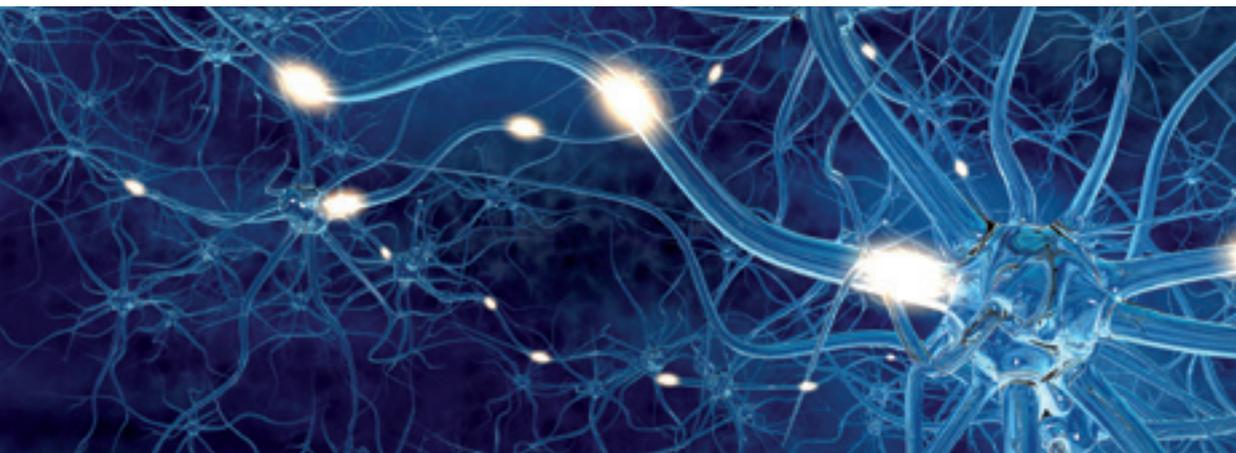
IRME

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

25, rue Duranton - 75015 Paris - France

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

www.irme.org



Photos (de gauche à droite)
1 - Conduction des impulsions dans les cellules nerveuses © Sagittaria - Fotolia.com

Plus en détails :

L'essai clinique de trois médicaments s'attaquant chacun à un des mécanismes responsables du caractère définitif de la lésion médullaire est en train de franchir les étapes réglementaires d'autorisation pour pouvoir commencer au printemps 2015.

La chirurgie des greffes ou anastomoses pour réparer les lésions chroniques post-traumatiques de la moelle épinière commencera dans le cadre d'un partenariat avec la Chine au cours de l'année 2015. Parallèlement cette technique, comportant de la thérapie cellulaire, sera appliquée en recherche fondamentale chez des animaux transgéniques.

Le premier centre de référence de prise en charge des traumatisés crâniens est mis en place au CHU de Bicêtre pour s'ouvrir en janvier 2015 et l'étude sur les effets de la rééducation intense à distance du traumatisme y débutera l'année prochaine.

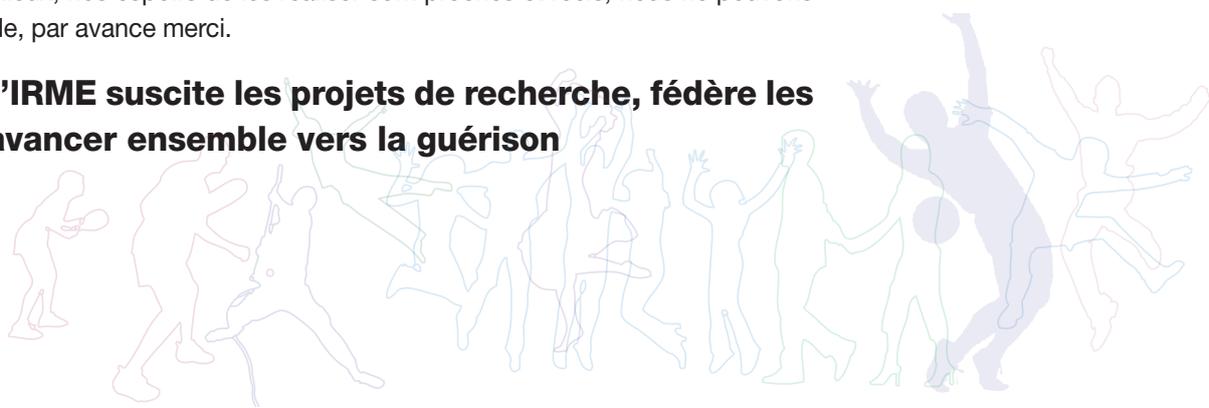
Le projet moelle artificielle va entrer dans la phase de démarrage de réalisation dans le cadre d'un partenariat de compétence avec une grande entreprise française.

Comme vous pouvez le voir, chers amis de l'IRME, les objectifs précis sont définis, les chemins pour les atteindre sont tracés, les espoirs d'amélioration pour les blessés, nouveaux mais aussi plus anciens, sont réels et proches d'être réalisés. Mais pour parcourir ces chemins il faut du « carburant », c'est-à-dire que l'IRME doit trouver les soutiens financiers indispensables à la réalisation de ces projets. C'est pourquoi, en cette période de crise où tout devient plus difficile, à commencer pour les personnes fragiles que sont les victimes de traumatismes, nous faisons plus que jamais appel à votre soutien et votre générosité pour que nous puissions être à la hauteur des espoirs que ces axes prioritaires suscitent.

En contrepartie, comme chacun des axes de recherche est clairement défini, si vous acceptez de nous aider en faisant un don, vous pouvez indiquer à quel axe de recherche vous souhaitez qu'il soit affecté, car pour nous ils sont tous les trois aussi importants et prioritaires. Nous nous engageons à vous tenir informés régulièrement de l'avancée du protocole de recherche que vous aurez indiqué comme étant celui que vous souhaitez soutenir.

Nos projets sont ambitieux, nos espoirs de les réaliser sont proches et réels, nous ne pouvons y arriver sans votre aide, par avance merci.

Depuis 30 ans l'IRME suscite les projets de recherche, fédère les équipes, pour avancer ensemble vers la guérison



SCOOP MÉDIATIQUE



Le succès d'une greffe chez un paraplégique

Wroclaw, Pologne

Le résultat médiatisé comme étant spectaculaire publié dans *Cell Transplantation* : une greffe autologue de neurones prélevés dans le bulbe olfactif, semble avoir permis une récupération partielle de la sensibilité et des mouvements volontaires des deux membres inférieurs chez un patient polonais de 38 ans, paraplégique depuis 4 ans suite à une blessure médullaire par arme blanche.

Ce résultat suscite naturellement d'immenses espoirs à travers le monde. Mais il soulève d'abord des questions, qui demandent à être resituées dans la perspective des recherches menées depuis une quinzaine d'années sur les neurones olfactifs. Ces recherches sont passées par plusieurs essais cliniques dont les résultats n'ont pas été concluants. Ce sont donc les particularités du patient polonais, et de l'intervention réalisée chez lui, qu'il est important d'analyser.

En ce qui concerne le patient, il faut souligner qu'il avait eu une lésion incomplète et qu'il est connu qu'une rééducation active et prolongée peut obtenir à elle seule une récupération. En ce qui concerne l'intervention, aux cellules olfactives ont été ajoutés des pontages obtenus avec le nerf sural : c'est avec des pontages qu'une équipe de l'IRME avait obtenu la réapparition de contractions musculaires volontaires visibles en électrophysiologie.

Néanmoins, à la lumière de ces résultats et dans la mesure où un des axes prioritaires de l'IRME pour les trois ans à venir consiste en l'application clinique de greffes et d'anastomoses nerveuses, les experts de l'IRME en cellules olfactives vont étudier l'adjonction de telles cellules aux greffes prévues.

L'avis des experts

→ Pr François Clarac

Un grand espoir ? Les cellules olfactives engainantes (COE) seraient très utiles.

Darek Fidyka, un Polonais de 40 ans était paraplégique après avoir été agressé en 2010. Il a bénéficié en 2012 de deux opérations menées par une équipe de médecins polonais dirigée par le docteur Pawel Tabakow, de l'université de Wroclaw. Les chirurgiens ont pratiqué près de centaines de micro-injections de cellules nerveuses engainantes du nez du patient (COE-OEC, pour Olfactory Ensheathing Cells, en anglais), à l'endroit où la moelle avait été sectionnée. Là, ces cellules ont aidé les

fibres nerveuses endommagées à se reconstituer.

L'opération a été financée par la Nicholls Spinal Injury Foundation (NSIF) et la Fondation britannique sur les cellules souches. Six mois après l'opération, le patient pouvait faire ses premiers pas entre deux barres parallèles avec l'aide d'un kinésithérapeute. Maintenant il se déplace grâce à un déambulateur. Il a récupéré de nombreuses sensations ventrales et même ses fonctions sexuelles.

L'article publié mardi 21 octobre dans la revue scientifique *Cell Transplantation* annonce ce résultat remarquable. Ce serait la première personne au monde à se remettre d'une lésion totale de la moelle épinière. L'équipe d'ailleurs, envisage de soigner dix autres patients en Pologne et au

Photos (de gauche à droite)

1 - Patient greffé : rétablissement d'une contraction volontaire dans le quadriceps

2 - Cellules © Jezper - Fotolia.com

3 - Neurone © vitstudio - Fotolia.com



Pr François Clarac



Royaume-Uni dans les années à venir. Cette première expérience devrait être renouvelée pour s'assurer d'un tel succès.

Le docteur Privat souligne le grand intérêt de l'opération mais considère qu'il faut réaliser un véritable essai clinique pour confirmer de telles réalisations.

→ Pr Alain Privat

Annonce intéressante, mais qu'il faut analyser soigneusement, compte tenu des espoirs injustifiés qu'elle peut susciter auprès des patients et de leur famille. Il s'agit d'un SEUL patient, qui présentait une lésion incomplète (persistance de contractions volontaires de quelques muscles des membres inférieurs préalablement à l'intervention). Entre 15 et 20% de ces patients peuvent récupérer spontanément.

Il ne s'agit pas d'une récupération d'une locomotion autonome, mais d'une amélioration de la commande musculaire des membres inférieurs, contrôlée par EMG. L'intervention est complexe, elle comporte une exérèse chirurgicale étendue du tissu cicatriciel, une transplantation de fragments de nerfs périphériques, et d'une suspension de « cellules engainantes olfactives » dont on ne connaît pas très bien d'après l'article la technique de purification.

Les travaux pré-cliniques utilisant ces transplantations cellulaires (travaux de Geoff Raisman) n'ont jamais permis de récupérations fonctionnelles après des lésions importantes, seulement après des lésions limitées, en particulier aux cordons postérieurs (faisceau pyramidal).

On attend avec impatience un vrai essai clinique avec un groupe de patients homogène et des procédures d'intervention individualisées (OEC seules, OEC avec greffons....).

→ Pr François Roman

Bien que les mécanismes cellulaires qui auraient contribué à cette récupération ne soient pas explicités, il n'en demeure pas moins que le résultat est là et semble confirmer que la thérapie à partir de greffes de cellules du système olfactif dans la récupération des lésions du système nerveux central est des plus encourageantes.

→ Pr François Féron

Professor in Neuroscience at Aix-Marseille University (AMU) / Co-director of A*MIDEX Master and PhD programs in Neuroscience / Leader of the team « Olfactory plasticity and brain repair » NICN, CNRS UMR 7259

Le 21 octobre dernier, une équipe polonaise a publié une étude (Tabakow *et al.*, Cell Transplant., 2014) qui décrit le cas d'un patient paraplégique de 38 ans qui a vu son état de santé grandement amélioré, un an et demi après une greffe de cellules engainantes olfactives. Les cliniciens ont observé une récupération des sensations superficielles et profondes, une amélioration des mouvements volontaires dans les membres inférieurs ainsi qu'une augmentation de la masse musculaire de la cuisse gauche. Au cours des 18 mois, la cote ASIA du patient est passée de A à C. Ce résultat est d'autant plus spectaculaire que la moelle avait été presque complètement sectionnée et que la greffe a été très tardive. Il confirme l'intérêt thérapeutique des cellules engainantes qui ont déjà fait l'objet de plusieurs études expérimentales encourageantes (Lu *et al.*, 2002 ; Li *et al.*, 2003) et essais cliniques (Mackay-Sim *et al.*, 2008 ; Lima *et al.*, 2010 ; Tabakow *et al.*, 2013). **Toutefois, deux facteurs confondants empêchent de tirer des conclusions définitives** : quatre bandes nerveuses ont été implantées au niveau de la section médullaire, en même temps que les cellules, et le patient a bénéficié d'une kinésithérapie intensive, avant et après la transplantation. Par ailleurs, il faut noter que les cellules olfactives n'ont pas été prélevées dans la cavité nasale mais dans un bulbe olfactif, ce qui a obligé les cliniciens à entrer dans la boîte crânienne. On peut donc difficilement imaginer de futurs essais cliniques basés sur la greffe de cellules bulbaires. Enfin, ce n'est pas un hasard si cette étude et le dernier essai clinique en date (Tabakow *et al.*, 2013) ont été menés en Pologne, pays où la réglementation européenne en matière de thérapie cellulaire bénéficie d'une lecture moins restrictive que dans les pays de l'Europe de l'Ouest. ■



Pr Alain Privat

Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Institut des Neurosciences de Montpellier



Pr François Roman

Aix-Marseille Université / CNRS UMR 7259 - NICN - Neurobiologie des processus Mnésiques

Récupération fonctionnelle



d'un paraplégique

Analyse et commentaires du Dr Patrick Gauthier

En octobre 2014, l'annonce d'une récupération fonctionnelle d'un paraplégique, paralysé depuis plus d'un an, après une intervention chirurgicale effectuée en Pologne, a fait récemment un « SCOOP » dans les médias nationaux et internationaux avec entre autres :

- « UCL research helps paralysed man to recover Function » (UCL-Institute of Neurology - University College London / BBC news)
- « Paraplégique, il peut à nouveau marcher grâce à une transplantation de cellules du nez » (<http://www.techniques-ingenieur.fr/>)
- « Un paraplégique marche à nouveau grâce à une transplantation cellulaire » (<http://www.lanouvellerepublique.fr/>)
- Journal Télévisé (JT 20H TF1, 21/10/2014)
- Radio France Infos (22/10/2014)

Cette « Une » médiatique fait référence à une publication de Tabakow *et al.*, 2014 dans « Cell Transplantation » (in press) intitulée : *Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging.*

La récupération fonctionnelle décrite chez le patient, un Polonais de 38 ans paraplégique depuis 2010, fait appel à une « stratégie cocktail », c'est-à-dire à plusieurs stratégies combinées et appliquées sur le même patient.

Certaines de ces stratégies ont depuis plusieurs années déjà été utilisées par plusieurs équipes de recherche affiliées à l'IRME. La transplantation de cellules gliales olfactives (CGO) a déjà fait l'objet de plusieurs études expérimentales encourageantes (Lu *et al.*, 2001 ; Li *et al.*, 2003, Polentes *et al.*, 2004 ; Polentes et Gauthier, 2005a,b ; Stamegna *et al.* 2011) et les pontages nerveux ont permis une réinnervation efficace de structures centrales et musculaires (Gauthier *et al.*, 2002 ; Liu *et al.*, 2003 ; Gauthier *et al.*, 2006 ; Dam-Hieu *et al.* 2004). C'est notamment avec des stratégies de pontages nerveux qu'une équipe de l'IRME (Dam-Hieu, Liu, Tadié) avait obtenu en 2004 chez un patient paraplégique, la réapparition de contractions musculaires volontaires visibles en électrophysiologie¹.

Cet article a pour objectif, en complément des commentaires déjà effectués sur le site de l'IRME (Pr. Tadié, Clarac, Privat, Roman et Féron), de faire le point sur les tenants et les aboutissants des améliorations obtenues sur le patient, la nature des stratégies utilisées ainsi que sur l'incidence et l'espoir que cela peut apporter dans le domaine de la « réparation » après traumatisme spinal.

→ Les études cliniques et expérimentales préalables des équipes Britanniques et Polonaises

Les résultats décrits chez ce patient résultent d'une suite de recherches coordonnées et logiques ayant à leur source les travaux des équipes des Pr. Raisman (ex-membre du conseil scientifique de l'IRME) et Tabakow sur l'utilisation de matériel olfactif dans le domaine de la réparation spinale.

En 2013, les équipes polonaise (P. Tabakow) et britannique (G. Raisman) publient un essai clinique



Dr Patrick Gauthier

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

LEXIQUE

¹ **Électrophysiologie :**

Étude des phénomènes électriques et électrochimiques qui se produisent dans les cellules ou les tissus des organismes vivants et, en particulier, dans les neurones et les fibres musculaires.

² **Physiothérapie :**

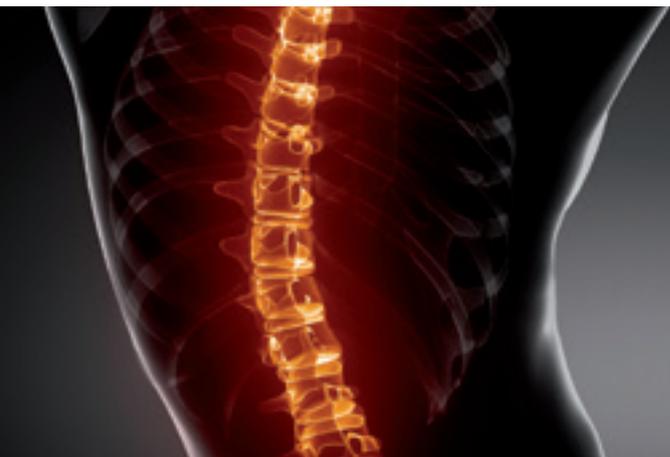
Discipline qui traite les limitations fonctionnelles découlant de blessures et de maladies affectant les muscles, les articulations et les os, ainsi que les systèmes neurologique (cerveau, nerfs, moelle épinière), respiratoire (poumons), circulatoire (vaisseaux sanguins) et cardiaque (cœur).

³ **ASIA :** Échelle clinique de

testing moteur et sensitif.

Le stade A correspond à

« Complet : pas de fonction sensorielle ou motrice préservée dans les segments sacrés S4-S5 ».



“ Les cellules gliales olfactives issues du bulbe olfactif, à l’instar de celles issues de la muqueuse, sont les plus adéquates pour faciliter une repousse de voies spinales lésées lorsqu’elles sont couplées avec la greffe de nerf périphérique implanté à des fins de pontage au sein d’une moelle épinière lésée. ”

6
→
La lettre de l'IRME

de phase I (Tabakow *et al.*, 2013) sur 6 patients ASIA³ A (3 tests et 3 contrôles). Cette étude confirme l’innocuité de la procédure de transplantation de cellules olfactives au sein d’une lésion spinale, revalidant ainsi le principe de l’utilisation de cette stratégie, qui avait en fait déjà été établie en 2008 au cours d’un autre essai clinique de phase I en Australie (Mackay-Sim *et al.*, 2008).

L’aspect le plus novateur de la publication de Tabakow *et al.*, 2013 est de souligner l’intérêt fonctionnel d’appliquer de façon conjointe : physiothérapie² et transplantation de CGO issues de la muqueuse olfactive des patients (auto transplantation). Pour mémoire, une autre étude clinique avait aussi auparavant souligné l’importance de la physiothérapie lors de la transplantation de matériel olfactif, mais il s’agissait dans ce cas de la transplantation de fragments tissulaires de muqueuse olfactive, sans purification cellulaire (Lima *et al.*, 2010).

Après les protocoles de Tabakow *et al.*, deux des patients « test » opérés présentent des améliorations fonctionnelles notables (passage du stade ASIA A au stade ASIA C), le troisième patient, resté ASIA A, présentant aussi quelques améliorations. Les patients témoins n’ayant reçu que la physiothérapie n’ont en revanche présenté aucune amélioration significative.

Par la suite, les mêmes équipes montrent en 2014, chez l’animal, que les CGO issues du bulbe olfactif, à l’instar de celles issues de la muqueuse, sont les plus adéquates pour faciliter une repousse de voies spinales lésées lorsqu’elles sont couplées avec la greffe de nerf périphérique implanté à des fins de pontage au sein d’une moelle épinière lésée (Ibrahim *et al.*, 2014).

Il semble donc que ce soit la suite logique des résultats de ces deux publications (Tabakow *et al.*,

2013 ; Ibrahim *et al.*, 2014) qui ont amené les chercheurs et cliniciens à tester une procédure de multi stratégie cocktail utilisant : la thérapie cellulaire par transplantation de cellules gliales issues du bulbe olfactif, les pontages nerveux autologues⁴, la physiothérapie ainsi qu’une réduction de la cicatrice gliale.

→ **Le patient de l’étude de Tabakow *et al.*, 2014 : un paraplégique ASIA A**

Ce patient de 38 ans était devenu paraplégique à la suite d’une section de la moelle épinière thoracique au niveau vertébral T9, par agression au couteau. 21 mois après le traumatisme, ce patient présentait les symptômes cliniques d’une lésion fonctionnelle complète de moelle épinière (STADE ASIA A, classification de l’American Spinal Injury Association) bien qu’une très petite partie de sa moelle ait échappé à la lésion primaire au niveau

4 Autologue : Constituants de l’organisme tels que cellules, tissus, qui sont propres à un individu. Cette notion revêt surtout une importance dans le monde de la greffe : en cas de greffe autologue, on prélève une partie d’un individu pour le greffer sur une autre partie de son corps. L’organisme reconnaîtra le greffon comme lui appartenant, et aucune réaction de rejet n’aura lieu.



du cordon latéral droit (environ 2mm de moelle « préservée »).

Le bilan anatomique était une disjonction (« spinal gap ») de 8mm entre les bords amont et aval de la moelle sectionnée, à l'exception de la petite zone latérale droite non sectionnée. L'observation neurologique initiale du patient avait montré une perte complète des fonctions sensorielles et motrices au niveau sous-lésionnel (caractéristique du stade ASIA A) y compris les dermatomes S4-S5, avec une petite zone de préservation sensorielle partielle au niveau T9.

La stimulation trans-crânienne et l'analyse des décharges motrices musculaires (EMG, électromyographie) ont confirmé l'absence de mouvements moteurs spontanés ou provoqués au niveau des membres inférieurs, notamment une paralysie complète au niveau des muscles de la jambe gauche. Le patient manifestait aussi ;

- une instabilité au niveau du tronc (faiblesse des muscles impliqués) lors d'efforts pour se tenir droit,
- une sensation continue de froid au niveau des jambes en raison d'une mauvaise autorégulation vasculaire.

Il avait été aussi établi que ce patient n'avait montré aucune amélioration neurologique au cours de différents programmes à visée réhabilitatrice qui lui avaient été appliqués au cours des 19 mois qui avaient suivi son accident spinal. Comme certains de ces programmes avaient du être partiellement interrompus pour des raisons médicales (traitement anti-inflammatoire au niveau respiratoire ainsi que pour escarres et ulcères veineux), ce patient a reçu, 8 mois avant l'intervention chirurgicale, des programmes additionnels et intenses (5 heures/jour, 5 jours/semaine) de neuro-réhabilitation qui permirent de confirmer l'absence de récupération spontanée.

→ Les stratégies appliquées : un « cocktail de stratégies différentes »

Ce patient offrait ainsi toutes les caractéristiques pour bénéficier de la stratégie de base effectuée au cours de l'essai clinique de 2013, mais présentait cependant une contre-indication pour un prélèvement de muqueuse nasale, tissu source potentiel à partir duquel les CGO seraient mises en culture et ultérieurement transplantées : patient avec anosmie (trouble de sensation des odeurs) + sinusite chronique allergique ainsi que polypes nasaux. C'est ainsi que le bulbe olfactif fût considéré comme une région « source » plus adéquate de CGO destinées à être transplantées.

Après accord préalable du patient pour l'ensemble des procédures ainsi que pour les risques potentiels de l'essai ainsi que l'éventualité d'aucun bénéfice, le patient a subi dans un premier temps une première opération permettant de réaliser une bulbectomie partielle ayant amené à la résection⁵ de deux fragments d'un des deux bulbes olfactifs, après craniectomie⁶ partielle.

C'est à partir de ces prélèvements et de complexes procédures de culture et d'extraction qu'une solution contenant des CGO (bulbaires) ainsi que d'autres cellules gliales, des fibroblastes, fût préparée pour une transplantation ultérieure au sein de la moelle épinière lésée. 12 jours après le prélèvement olfactif, le patient fût ré-admis en neurochirurgie (Wroclaw Medical University) pour la réalisation des différentes procédures.

Après laminectomie⁷ T7, T8, T9 (résection partielle de la partie dorsale des vertèbres), résection de zones adhésives entre la dure-mère et les vertèbres, durotomie (ouverture de la dure-mère, une des membranes enveloppant la moelle épinière) et

⁵ **Résection** : Ablation d'un fragment d'organe

⁶ **Craniectomie** : Acte de neurochirurgie qui consiste à sectionner un ou plusieurs os du crâne et retirer ainsi une partie de la voûte crânienne. Il permet d'exposer une partie du cerveau et de pratiquer une intervention sur ce dernier ou une décompression à ce niveau.

⁷ **Laminectomie** : Intervention chirurgicale effectuée sur la colonne vertébrale et destinée à retirer une partie de l'os vertébral appelée lame vertébrale.

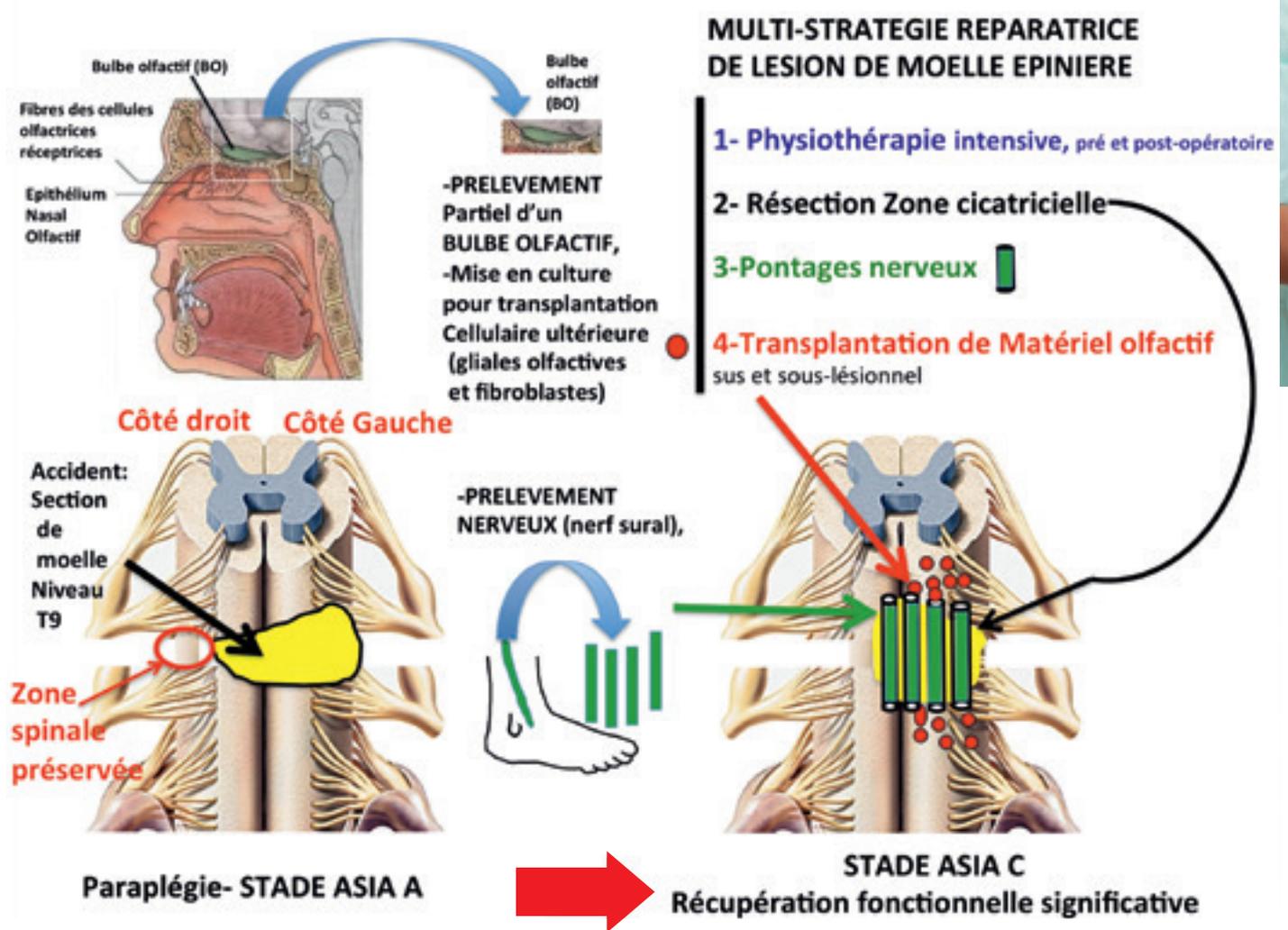
⁸ **Sural** : Le muscle triceps sural est un des muscles qui constituent le mollet et lui apportent du volume sur la face postérieure.

Photos (de gauche à droite)

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

2 - IRM © smart.art - Fotolia.com

3 - Neurone © Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com



COLLE BIOLOGIQUE

La colle biologique se présente sous la forme d'une solution fortement concentrée en protéines plasmatiques de la coagulation, obtenues à partir du sang de donneurs. Mélangée à de la thrombine et à du calcium, la préparation devient coagulable. Appliquée sur les tissus pendant l'opération, elle y forme une nappe adhésive comparable à de la colle. Ultérieurement, elle se résorbe spontanément. L'usage de la colle biologique s'est répandu dans la quasi-totalité des spécialités chirurgicales (neurochirurgie, chirurgie plastique, thoracique, vasculaire, etc.). Elle complète l'hémostase (arrêt des saignements), comble les petites cavités et colle les sutures et les plaies des organes.

(Larousse médical)

résection des adhésions post-traumatiques entre la surface de la moelle et la dure-mère, le niveau lésionnel spinal est atteint. Les zones cicatricielles connectant et enrobant les deux parties écartées de la moelle amont et aval (inter distance de 8mm) sont excisées ce qui incrémente alors l'espace inter-moelle de 8 à 10mm. À ce stade de l'opération, des injections de suspensions cellulaires de CGO et de fibroblastes sont effectuées à 8mm en amont et en aval de l'épicentre de la lésion (c'est-à-dire à environ 3mm du bord amont et aval de chaque partie de la moelle par introduction de l'aiguille d'injection au niveau du sillon postéro-latéral entre les racines dorsales et injections à différentes hauteurs au niveau des colonnes latérales spinales). Au cours de la dernière étape de l'intervention, à partir du prélèvement d'un fragment de 6 cm de nerf sural⁸ autologue, 4 segments nerveux de 12mm ont été utilisés pour établir des « pontages » entre les bords supérieurs (amont) et inférieurs (aval) de la moelle. Ces segments de nerf, placés dans le sens longitudinal de la moelle, ont

été fixés à l'aide de colle biologique.

À la suite de cette opération « multi-stratégies », le patient a continué une physiothérapie intense. Pendant cette période une batterie de tests a été mise en place pour suivre l'évolution anatomo-fonctionnelle du patient ainsi que son état psychologique.

→ Évolution anatomo-fonctionnelle du patient et effets bénéfiques

Aucun trouble ou effet délétère suite à l'excision du bulbe olfactif n'a été constaté, hormis la perte de sensation aux odeurs du côté gauche, côté où s'est effectuée la bulbectomie. Par contre, de façon insoupçonnée, une récupération partielle tardive de cette faculté a été constatée et a persisté jusqu'à la fin de la période d'observation du patient (20 mois). Il n'a pas non plus été constaté de signe d'œdème, d'inflammation, de tumeur, ou de sténose de la moelle épinière. De même, aucun signe d'instabilité spinale postopératoire n'a été constaté.

Les nerfs implantés sont décrits comme ayant été



revascularisés, bien intégrés dans le tissu hôte et ayant gardé leur taille (l'utilité de ces nerfs a été de servir de « guide » pour la repousse de fibres nerveuses de la moelle épinière ; les fibres nerveuses d'origine de ces nerfs ayant dégénéré après excision et réimplantation).

Les effets bénéfiques des interventions

L'état neurologique du patient n'a commencé à changer qu'après les 4 premiers mois après l'opération. À 5 mois, les premiers signes de récupération sensitive sont apparus au niveau des dermatomes S4-S5 et sont devenus plus évidents à 6 mois. Une récupération graduelle des sensations superficielles, particulièrement au niveau droit a été constatée au cours de la période des 19 mois d'évaluation. De même, une récupération graduelle des sensations profondes au niveau des jambes a aussi été constatée.

À 6 mois le patient a commencé à sentir la tension appliquée aux muscles de ses jambes ainsi que les sensations de mouvements des articulations durant les processus de training.

Entre les 10^e et 19^e mois la récupération des sensations profondes est confirmée avec des tests spécifiques tels que des tests de vibration et des tests d'évaluation de position des jambes. Le patient peut ainsi, les yeux fermés, discerner la direction de mouvement imposée à son pied ainsi que le mouvement de l'orteil par rapport au pied. Simultanément avec l'amélioration des sensations superficielles et profondes, une amélioration évidente s'est produite au niveau de la motricité volontaire des muscles précédemment paralysés. Cette amélioration s'est produite de façon progressive en partant de la partie basse des abdominaux et des autres muscles du tronc. Ceci a été particulièrement évident 5 mois post intervention.

En résumé

Cette étude montre une récupération d'un stade ASIA A (pendant 21 mois post-accident, avec perte motrice et sensitive complète en dessous du niveau lésionnel) à un stade ASIA C sur une période d'analyse allant jusqu'à 19 mois après l'opération, avec les bénéfices suivants :

- constat de l'évolution de certaines fonctions autonomes : amélioration des sensations vésicales, de la sensibilité viscérale, du contrôle de l'érection ainsi que de l'autorégulation vasculaire notamment au niveau de la jambe gauche ;
- récupération sensitive incomplète, avec amélioration des sensations superficielles et profondes ;
- récupération motrice incomplète avec une amélioration des mouvements volontaires dans les membres inférieurs ;
- augmentation de la masse musculaire de la cuisse gauche ;
- amélioration de la stabilité du tronc ainsi que du déplacement vertical avec possibilité de déplacement du patient à l'aide de déambulateur ;
- l'amélioration du déplacement debout du patient ne semble pas seulement due à une augmentation de force musculaire au niveau des muscles du tronc et des jambes mais aussi à la récupération des sensations profondes (jambes droite et gauche) et superficielles (principalement la jambe droite) au niveau des deux jambes. Une telle récupération sensorielle a certainement permis une meilleure coordination et perception des mouvements des jambes concourant à une amélioration de la qualité de la marche.

Parmi les processus fondamentaux certainement impliqués dans la récupération fonctionnelle, les auteurs soulignent :

- une régénération de voies nerveuses spinales

Références (citation par ordre anti-chronologique) Tabakow et al. 2014

Tabakow P., Raisman G., Fortuna W., Czyz M., Huber J., Li D., Szweczyk P., Okurowski S., Miedzybrodzki R., Czapiga B., Salomon B., Halon A., Li Y., Lipiec J., Kulczyk A., Jarmundowicz W. (2014). *Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging*. Cell Transplantation, 2014 Oct. 21 (in press)

Ibrahim A., Li D., Collins A., Tabakow P., Raisman G., Li Y. (2014). *Comparison of olfactory bulbar and mucosal cultures in a rat rhizotomy model*. Cell Transplant. 23(11):1465-1470.

Tabakow P., Jarmundowicz W., Czapiga B., Fortuna W., Miedzybrodzki R., Czyz M., Huber J., Szarek, D., Okurowski S., Szweczyk P., Gorski A., Raisman G. (2013). *Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury*. Cell Transplant. 22(9):1591-1612.

Stamegna J. C., Felix M. S., Peyronnet J., Rossi V., Féron F,

Photos (de gauche à droite)

1 - Rééducation © Photographee.eu - Fotolia.com

2 - Rééducation © DNY59- iStockphoto

3 - Rééducation © Robert Kneschke - Fotolia.com



Cet essai thérapeutique est bien en faveur de l'idée que les espoirs d'amélioration significative de lésions de la moelle épinière, à l'inverse de s'amenuiser, sont progressivement de plus en plus satisfaisants et significatifs.

à la fois afférentes (sensitives) et efférentes (motrices), notamment au niveau du côté gauche (côté spinal où la lésion est complète), où la majorité des pontages nerveux ont été placés ;

- la restitution de l'intégrité d'une grande part du faisceau cortico-spinal qui avait été interrompue lors de la lésion, ce qui constitue une forte permissivité pour l'expression d'une commande motrice volontaire ;
- un aspect bénéfique de l'excision des zones cicatricielles qui aurait d'une part contribué à minimiser une partie des barrières physiques et chimiques présentes dans la cicatrice gliale et d'autre part fait « basculer » le traumatisme chronique en une lésion de type aigu en favorisant les interactions CGO + fibroblastes avec les astrocytes intrinsèques, notamment en induisant un réalignement des astrocytes, aspect favorable à la repousse axonale ;
- un aspect bénéfique potentiel de la transplantation d'une mixture CGO + fibroblastes, où ces derniers pourraient jouer un rôle facilitateur de l'intégration des CGO dans le tissu hôte.

→ Un espoir croissant pour les patients para- et tétraplégiques ?

Il semble clair que cet essai thérapeutique et les éléments de réflexions suivants qui en découlent sont bien en faveur de l'idée que les espoirs d'amélioration significative de lésions de la moelle épinière, à l'inverse de s'amenuiser, sont progressivement de plus en plus satisfaisants et significatifs. En effet :

① Ces résultats décrivent une récupération fonctionnelle significative décrite chez un patient paraplégique, suite à une intervention effectuée avec

un long délai de plus d'un an et demi (21 mois) après l'accident. C'est malheureusement le cas de figure de nombreux patients chroniques en attente de traitements post-traumatiques et pour lesquels les possibilités d'améliorations spontanées sont considérées comme très faibles, si ce n'est quasi inexistantes. Dans le cas du patient traité, les auteurs considèrent que dans ce cas précis, la probabilité d'une origine « spontanée » des récupérations observées est plus faible que 1 %.

② Le patient ayant présenté ces améliorations était considéré comme au plus haut de l'échelle de handicap (ASIA A, avec une lésion considérée comme « fonctionnellement » complète) avec des possibilités d'améliorations « spontanées » très faibles. On peut donc logiquement considérer que les améliorations constatées résultent bien de la nature des stratégies appliquées et que des interventions similaires sur des patients moins gravement atteints puissent aussi apporter un bénéfice significatif.

③ La stratégie d'intervention à vocation réparatrice a consisté en un « cocktail de différentes stratégies » dont chacune avait déjà fait preuve d'une certaine efficacité lorsque appliquées séparément. On peut donc raisonnablement considérer que le choix d'un tel cocktail de stratégies est parfaitement justifié dans le contexte actuel de nos connaissances.

④ Pour les 4 stratégies appliquées, le facteur « risque potentiel délétère » de chacune des stratégies semble finalement relativement très minime. Résection cicatricielle modérée et physiothérapie intensive ne sont pas considérées comme pouvant constituer des facteurs aggravants notamment lors de lésion chronique ancienne et surtout pour des patients ASIA A avec des possibilités de

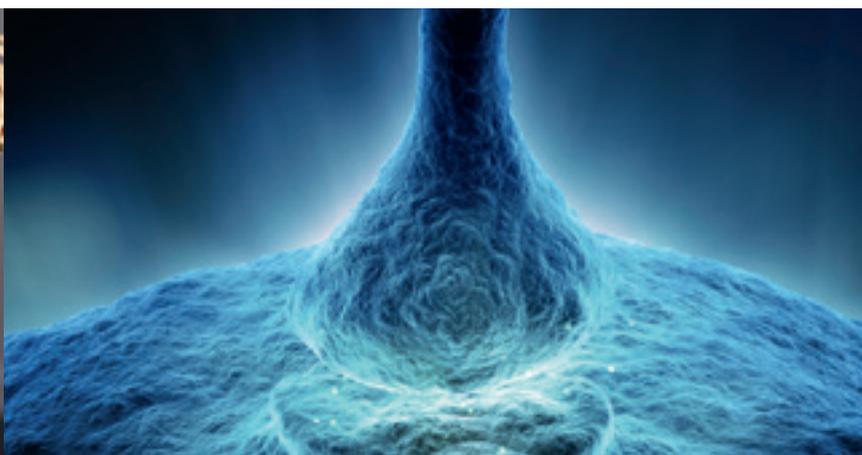
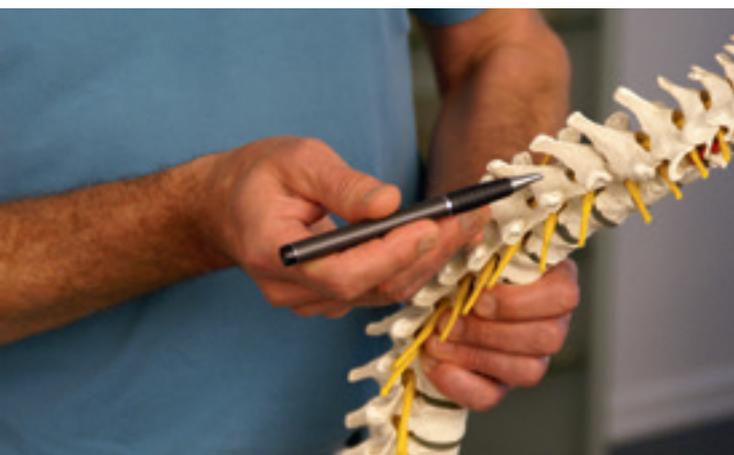
Gauthier P. and Matarazzo V. (2011). *Nasal olfactory transplantation promotes respiratory recovery in a subchronic rat model of cervical spinal cord contusion*. Exp. Neurol., 229, 120–131.

Lima C., Escada P., Pratas-Vital J., Branco C., Arcangeli C. A., Lazzeri G., Maia C. A., Capucho C., Hasse-Ferreira A., Peduzzi J. D. (2010). *Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury*. Neurorehabil Neural Repair, 24(1):10-22.

Mackay-Sim A., Feron F., Cochrane J., Bassingthwaite L., Bayliss C., Davies W., Fronck P., Gray C., Kerr G., Licina P., Nowitzke A., Perry C., Silburn P. A., Urquhart S., Geraghty T., (2008). *Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3 year clinical trial*. Brain 131, 2376–2386.

Gauthier P., Baussart B., Stamegna J. C., Tadié M., Vinit S. (2006). *Diaphragm recovery by laryngeal innervation after bilateral phrenicotomy or complete C2 spinal section in rats*. Neurobiol. Dis. 24, 53-56.

Polentes J. and Gauthier P. (2005a). *Transplantation de cellules gliales olfactives après traumatisme médullaire : I. Des données expérimentales aux visées réparatrices après lésion centrale*. Neurochirurgie, 51 (5), 421-434.



Polentes J. and Gauthier P. (2005b). *Transplantation de cellules gliales olfactives après traumatisme médullaire : II. Variabilités expérimentales et perspectives cliniques*. Neurochirurgie, 51 (6), 563-576.

Dam-Hieu P., Liu S., Tadié M. (2004). *Experimental bypass surgery between the spinal cord and caudal nerve roots for spinal cord injuries*. Neurochirurgie, 50(5):500-14.

Polentes J., Stamegna J. C., Nieto-Sampedro M. and Gauthier P. (2004). *Phrenic rehabilitation and diaphragm recovery after cervical injury and transplantation of Olfactory Ensheathing Glial Cells*. Neurobiol. Dis., 16, 638-653.

Li Y., Carlstedt T., Berthold C. H., Raisman G., 2004. *Interaction of transplanted olfactory-ensheathing cells and host astrocytic processes provides a bridge for axons to regenerate across the dorsal root entry zone*. Exp. Neurol. 188, 300-308.

Liu S., Damhieu P., Devanze P., Saïd G., Heard J. M., Tadié M. (2003). *Efficient reinnervation of hindlimb muscles by thoracic motor neurons after nerve cross-anastomosis in rats*. J Neurosurg., 99(5):879-85.

Gauthier P., Réga P., Lammari-Barreault N. and Polentes J. (2002). *Functional reconnections established by central respiratory neurons regenerating axons into a nerve graft bridging the respiratory centers to the cervical spinal cord*. J Neurosci.Res, 70/1, 65-81.

Lu J., Feron F., Ho S. M., Mackay-Sim A., Waite P. M., (2001). *Transplantation of nasal olfactory tissue promotes partial recovery in paraplegic adult rats*. Brain Res. 889, 344-357.

récupérations spontanées très faibles. Les deux autres stratégies consistent en des transplantations de type autologue, dans des conditions où le patient a été à la fois le donneur et le receveur, c'est-à-dire sans risque de rejet ni de contamination, ce qui a été confirmé dans cette étude.

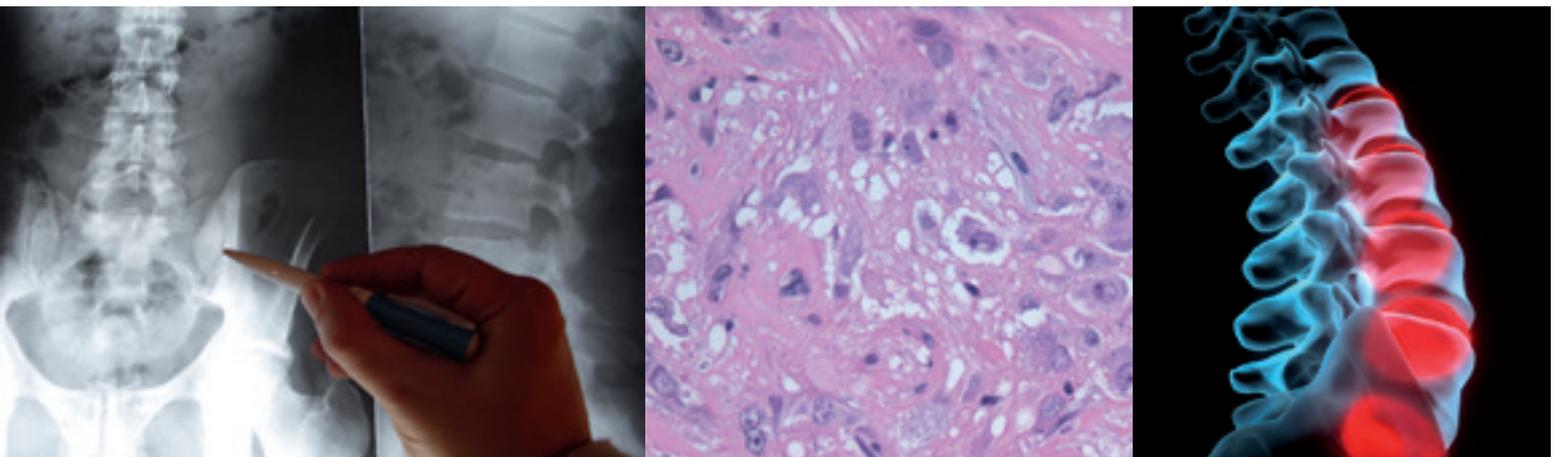
→ Nécessaire principe de précaution et quelques points d'ombre

Avant de provoquer des espoirs démesurés, il est certain que ce type de « cocktail de stratégies » testé avec un certain succès sur un patient, doit nécessairement faire l'objet d'un essai clinique approfondi sur un plus grand nombre de patients, pour d'une part, en confirmer l'innocuité et d'autre part, en déterminer le bénéfice fonctionnel sur des patients dont la nature traumatique et le type lésionnel ne seront pas nécessairement similaires aux conditions particulières rencontrées chez le patient polonais : lésion franche provoquée par section, déficit sensitivo-fonctionnel complet (ASIA A) avec cependant une lésion incomplète par préservation d'une bandelette de moelle intacte au niveau du côté latéral droit.

En effet, la grande majorité des lésions médullaires sont des lésions traumatiques de type contusionnel (mélange de zones détruites et intactes, de cavités, de tissu cicatriciel) tandis que les cas de lésion franche, par section, sont relativement beaucoup moins courantes. Les auteurs annoncent cependant la poursuite de leurs travaux sur des patients présentant des lésions similaires.

Il est encore difficile de déterminer quelle stratégie parmi celles utilisées a de façon prédominante contribué aux récupérations neurologiques constatées. Bien que la question elle-même ne relève pas nécessairement d'une importance capitale, ne serait-ce que pour le patient, il est probable que chaque type de stratégie ait eu sa propre importance intrinsèque ainsi que son propre impact et que chaque stratégie appliquée séparément n'ait probablement eu qu'un impact plus limité. En tout cas c'est effectivement ce que l'on a pour l'instant observé lors d'application clinique de mono-stratégie. Il est aussi possible qu'un effet « potentialisateur » soit créé lorsque des stratégies différentes sont appliquées de façon conjointe, et que le « tout » fasse plus que la somme des parties...

Un autre point d'ombre est celui de la source de prélèvement de tissu olfactif en ce qui concerne la stratégie appliquée à ce patient polonais. Chez ce patient, le choix de prélèvement de tissu olfactif a dû se porter sur le bulbe olfactif pour des raisons inhérentes à l'état du patient, ce qui a nécessité une craniectomie (ouverture du crâne) et une intervention profonde qui ne sont pas nécessairement anodines. Par comparaison à cette lourde intervention, il est clair que l'obtention de cellules gliales olfactives (CGO) à partir d'une simple biopsie nasale au niveau de la muqueuse olfactive constitue un processus plus simple, moins intrusif et bien validé actuellement. Les auteurs ont fait le choix de l'utilisation de CGO du bulbe olfactif pour des raisons inhérentes à l'état du patient mais aussi en raison de la moindre efficacité des CGO de la muqueuse par rapport aux CGO du bulbe olfactif lorsqu'elles sont couplées à une stratégie de greffe de nerf (fait décrit chez l'animal).



12

 ↑
 La lettre de l'IRME

→ Pour l'avenir : continuation des recherches fondamentales et appliquées

C'est la première fois qu'une intervention impliquant un « cocktail » de stratégies différentes est appliquée au niveau clinique, avec l'obtention de bénéfices fonctionnels significatifs. Bien que ces résultats ne concernent qu'un seul patient, ils n'en constituent pas moins une avancée appréciable dans le domaine du traitement ou de l'amélioration des blessés médullaires. Au delà de cette avancée significative, un certain nombre de questions reste cependant en suspens :

- Est-ce-que les prochaines interventions que les auteurs projettent d'effectuer sur de nouveaux patients seront aussi réalisées avec des CGO du bulbe olfactif ? C'est ce que les auteurs semblent suggérer dans leurs conclusions prospectives. Compte tenu de l'aspect nécessairement invasif pour prélever des fragments de bulbe olfactif, par rapport à la facilité relative de prélèvement par biopsie nasale, ce point n'est pas sans susciter quelques interrogations scientifiques et éthiques. Il reste aussi à élargir notre champ de connaissances sur l'intérêt de l'injection d'une mixture CGO/fibroblastes par rapport à des CGO purifiées, les interactions entre ces deux types de cellules gliales restant encore largement peu connues.
- Qu'en est-il de l'état de la question concernant l'efficacité conjointe de CGO issues de la muqueuse olfactive associées à une stratégie de transplantation de nerf ? Serait-elle aussi probante ?

Un ensemble de questions dont l'IRME est déjà partie prenante et dont les réponses seront apportées par la continuation des recherches fondamentales et cliniques dans les années à venir. ■

Photos (de gauche à droite)

1 - Radio colonne vertébrale © luxpainter - Fotolia.com

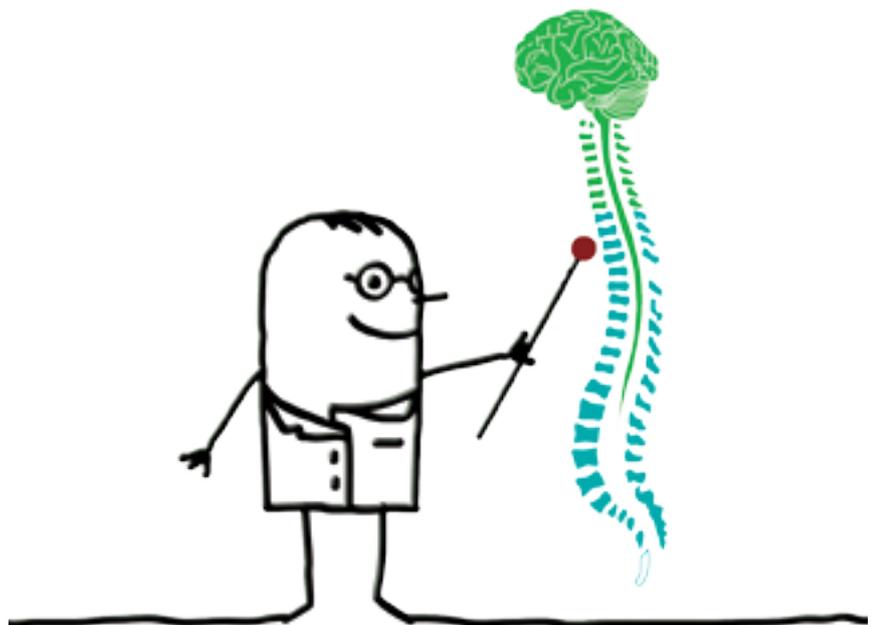
2 - Cellules gliales © Jensflorian

3 - Colonne vertébrale © animgoberlin - Fotolia.com

4 - Dessin © NLshop - Fotolia.com

5 - M. Jean Vecchierini de Matra © M. Jean Vecchierini de Matra

6 - Médaille de Chevalier de la Légion d'Honneur © Légion d'Honneur



Le Trésorier de l'IRME à l'honneur



LA VIE DE L'IRME VOUS INTÉRESSE

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

Un immense merci à tous ceux qui nous ont adressé des dons depuis ce début d'année 2014 !

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

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

Merci à tous.

“ Une cause qui ne peut pas nous laisser indifférents ”

« Ayant eu l'occasion d'apprécier en 2005 l'excellence du Service de neurochirurgie du Professeur TADIÉ au CHU de Bicêtre et découvrant à cette occasion l'existence de l'IRME et l'utilité majeure des recherches qu'elle subventionne sur les affections et les traumatismes de la moelle épinière, j'ai souhaité participer aux activités de l'association, dans mon domaine qui est celui de la finance (assurance et banque).

C'est ainsi que j'ai été coopté comme administrateur, adjoint du Trésorier Gérard Vidalenche auquel j'ai succédé quelques années plus tard.

Dans ce rôle jamais achevé de chercheur d'or, j'ai pu mettre en avant la très grande qualité des responsables scientifiques de l'IRME et le sérieux de travaux de recherche sélectionnés avec rigueur pour convaincre, aux côtés du Président, plusieurs dirigeants de l'assurance française de contribuer de manière significative au financement de nos programmes.

Dans une conjoncture où cette nécessaire recherche de subventions devient de plus en plus difficile, le soutien d'un maximum de donateurs individuels sera déterminant pour l'avenir de notre Institut et donc pour le développement de la recherche au profit des traumatisés de la moelle, une cause qui ne peut pas nous laisser indifférents ».

Jean Vecchierini de Matra

M. Jean Vecchierini de Matra, Délégué Général du Groupement Français des Bancassureurs et Trésorier de l'IRME, a été élevé à la dignité de Chevalier de la Légion d'Honneur (promotion Finances et Comptes Publics). L'IRME lui adresse toutes ses félicitations et le remercie pour l'énergie qu'il dépense pour notre Institut.



Nomination du professeur John Donoghue à l'université de Genève.

L'EPFL (École polytechnique fédérale de Lausanne) et l'Université de Genève (UNIGE) ont annoncé cet été la nomination de John Donoghue actuellement à Brown University aux US, comme professeur. Ce très grand scientifique américain va diriger le Centre Wyss au Campus Biotech de Genève. Nous connaissons très bien ce chercheur qui était venu à un de nos congrès organisé conjointement avec la FRM et l'ICM les 4-5 Novembre 2009 à Paris sur « les interfaces Cerveau-Machine » (*Brain-machine interface meeting*).

John Donoghue avait donné une conférence intitulée *Creating a Physical Nervous System: Neural Interfaces to Restore Action for Humans with Paralysis* (« Créer un système nerveux artificiel : Interfaces nerveuses pour restaurer les activités humaines après une paralysie »).

C'est l'un des scientifiques les plus appréciés dans le domaine de la neuroingénierie. Il est lauréat de nombreuses distinctions. Son objectif ultime en développant les parties d'un système nerveux artificiel susceptible de remplacer le modèle biologique, est de faire voir les aveugles, entendre les sourds et faire marcher les paralysés, à l'aide de systèmes neuro-prothétiques. ■

François Clarac

LES PRÉSIDENTS DE L'IRME

- Jean DELOURME (1984-1991)
- Dr Henri CHOAY (1992-1995)
- Gabriel MAILLARD (1995-2003)
- Dominique FOURTY
Directeur international
de la branche système
du groupe EADS (ex Matra
Aérospatiale puis Thales puis
Dassault Aviation puis DG de
Giravion Dorand Industrie)
(2003-2004)
- Marc TADIE
(depuis 2004)



30 ans d'existence pour l'IRME



Pr Marc Tadié

Le Professeur Marc Tadié est neurochirurgien et chercheur, ses recherches ont toujours concerné les traumatismes du système nerveux central. Il a notamment coordonné l'essai GK11 pour le laboratoire IPSEN et a réalisé avec l'équipe de Nantes (Pr Roger Robert et Pr B. Perrouin Verbe) les premières greffes nerveuses motrices qui ont permis chez des patients une récupération motrice avec contraction musculaire volontaire.

Il a coordonné l'étude multicentrique internationale sur la prise en charge des traumatisés médullaires et la chirurgie précoce qui a permis la mise en place du réseau de prise en charge de ces blessés, un des plus efficaces au monde actuellement.

Depuis sa création en 1984 par Jean Delourme, quasiment toutes les équipes en France dont les axes de recherche concernent les traumatismes du système nerveux central ont reçu des subventions de l'IRME.

LES PARRAINS DE L'IRME

Les accidents de sport sont une proportion importante des nouveaux cas de lésions médullaires et cérébrales, chaque année en France. Les sportifs de haut niveau sont souvent sensibilisés à ces risques. Après Didier Auriol, coureur automobile, deux sportifs de carrière ont souhaité soutenir l'IRME et ses objectifs.

2010

Luc Alphand

Pour Luc Alphand, parrain de l'IRME, une priorité " **Unissons nos forces pour reconstruire la vie** ".

L'Institut pour la recherche sur la Moelle Épinière et l'Encéphale (IRME) soutient depuis 30 ans des chercheurs qui étudient les différentes lésions du système nerveux, leur mécanisme, leur évolution, leur traitement.

Sportif de haut niveau, Luc ALPHAND a été victime le 29 juin 2009 d'un traumatisme de la moelle épinière lors d'une compétition de moto en Auvergne. Une prise en charge chirurgicale en urgence a permis à Luc ALPHAND une très bonne récupération et la reprise de ses activités sportives. Il a pris conscience de sa chance et c'est avec une grande

APRÈS L'ACCIDENT
**LIMITER ET RÉPARER
LES LÉSIONS CÉRÉBRALES
ET MÉDULLAIRES
C'EST POSSIBLE**

"Unissons
nos forces pour
reconstruire
la vie"
Luc Alphand

Luc Alphand
parrain de l'IRME

IRME - 25, rue Duranton - 75015 Paris - tél. : 01 44 05 15 43 - email : irme@noos.fr
www.irme.org

motivation qu'il est devenu le parrain de l'IRME pour sensibiliser le public, grâce à sa notoriété, sur les accidentés victimes de lésions du système nerveux.



Photos (de gauche à droite)
1 - William Servat © Lena
2 - Philippe Pozzo di Borgo et Abdel Sellou
© Philippe Pozzo di Borgo

2012 William Servat

Les traumatismes rachidiens surviennent principalement dans les accidents de la voie publique, les chutes puis dans les accidents de sport.

Le rugbyman professionnel William SERVAT, très sensibilisé aux accidents qui surviennent lors des matchs, a décidé de soutenir l'IRME et ses actions.

Ce joueur au palmarès impressionnant, a remporté deux fois le tournoi des VI nations en 2004 et 2010, trois fois la coupe d'Europe en 2003, 2005 et 2010 et deux fois le top 14 (2008 et 2011).



**APRÈS L'ACCIDENT
LIMITER ET RÉPARER
LES LÉSIONS CÉRÉBRALES
ET MÉDULLAIRES
C'EST POSSIBLE**



*"Amis sportifs,
soutenez l'IRME
avec moi parce que
tout commence
par la prévention"*
William Servat

William Servat
parrain de l'IRME

IRME - 25, rue Duranton - 75015 Paris - tél. : 01 44 05 15 43 - email : irme@noos.fr
www.irme.org



**APRÈS L'ACCIDENT
LIMITER ET RÉPARER
LES LÉSIONS CÉRÉBRALES
ET MÉDULLAIRES
C'EST POSSIBLE**



*"N'attendez pas
d'être intouchable
pour réapprendre
le goût du bonheur"*
Philippe Pozzo di Borgo

Philippe Pozzo di Borgo
parrain de l'IRME

IRME - 25, rue Duranton - 75015 Paris - tél. : 01 44 05 15 43 - email : irme@noos.fr
www.irme.org

2013 Philippe Pozzo di Borgo

C'est en 2013 que Philippe Pozzo di Borgo a décidé de soutenir l'IRME et ses actions. Depuis cette année, il est le Président d'honneur de notre Institut. Il suit de près les projets de recherche qui sont financés.

D'origine corse, Philippe Pozzo di Borgo est l'ancien dirigeant de la maison de vin de Champagne. Le 27 juin 1993, il se blesse dans un grave accident de parapente au Col des Saisies et perd toute mobilité des quatre membres. Avec l'aide de son auxiliaire de vie d'origine algérienne, Abdel Yasmine Sellou, il commence une nouvelle vie qui a été adaptée à l'écran avec le film Intouchables.

C'est par l'intermédiaire de Patrick HOUEL, membre de notre Conseil d'Administration, que Philippe Pozzo di Borgo, auteur du « Second souffle », adapté ensuite à l'écran dans le film Intouchables, a décidé de parrainer les actions de l'IRME.

Philippe Pozzo di Borgo est Président d'honneur de l'IRME. Il suit attentivement les actions de notre association, donnant son avis en rappelant les problèmes rencontrés au quotidien du fait des séquelles dues aux lésions médullaires»

En 1995, l'IRME

lance un premier appel d'offres spécifique destiné aux laboratoires de recherche sur le thème « Lésions de la moelle épinière, notamment étude des lésions traumatiques expérimentales et évaluation clinique chez l'homme des manifestations neuro-végétatives ».

Depuis, c'est chaque année qu'un appel d'offres pour soutenir financièrement des projets de recherche est lancé.

Les 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
- Évaluation quantitative des lésions et de leurs conséquences fonctionnelles chez l'animal et chez l'homme
- Évaluation de nouvelles thérapies et techniques innovantes en rééducation et réadaptation fonctionnelle
- Nouvelles thérapies et techniques innovantes de neuroprotection et de reconstruction

Congrès

L'IRME organise régulièrement des journées internationales afin de faire le point sur les recherches. Ces symposiums permettent aux équipes de se rencontrer. C'est notamment l'occasion de susciter de nouvelles collaborations.

C'est en 1991 qu'a eu lieu le premier congrès « Colloque sur la restructuration médullaire (avec l'International Coalition on Spinal Cord Injury, l'IRME et le Miami Project to cure paralysis).

Parmi les plus marquants :

- Symposium International sur la Repousse Axonale (Deauville 04/1995)
- Symposium international sur les lésions traumatiques de la moelle épinière (10/1998), avec 5 thèmes (neuroprotection, modèles animaux, organisation des activités sous lésionnelles : locomotion et fonctions génito-sphinctériennes, imagerie des lésions traumatiques de la moelle épinière, régénérescence)
- Symposium international sur les lésions traumatiques de la moelle épinière (04/2002)
- Congrès à l'Espace Renault (11/2006)
- École d'Automne (IRME, ICM et FRM) « Du code neural à l'interface cerveau homme machine » (11/2007)
- Congrès FRM IRME ICM, Réunion cerveau machine interface (11/2009)

La dernière journée consacrée aux lésions médullaires, traitement et rééducation intensive a eu lieu le 1^{er} février 2013 ; le focus était mis sur la recherche translationnelle. Cette journée intitulée « Avancées dans les traumatismes de la moelle épinière : du laboratoire aux applications cliniques » s'est déroulée à l'Institut de Myologie ».

Enfin le dernier symposium portait sur les études faites dans les lésions cérébrales, le 14 mai 2014 à l'Institut Mutualiste Montsouris, organisé avec la Fondation Paul Bennetot.



17
↓ La lettre de l'IRME



“ J’ai connu les premiers pas de l’IRME,

en 1984, à l’occasion d’une rencontre avec son fondateur Jean Delourme, à Montpellier. Après avoir assisté à une conférence que j’avais donnée au centre de traitements pour paraplégiques Propara, avec lequel je collaborais, Jean Delourme m’a fait part de ses projets d’impulser la recherche fondamentale sur la paraplégie, dont il était convaincu qu’elle pourrait à terme améliorer le sort des patients. Il m’a demandé de réunir un petit groupe de chercheurs et dès la fin de l’année, avec Jacques Mallet, Chris Henderson, et Michel Weber, nous jetions les bases d’un programme de recherches centré autour des problèmes fondamentaux de plasticité du système nerveux adulte, depuis le niveau moléculaire jusqu’au fonctionnel. Très rapidement nous ont rejoints Jean-Claude Horvat, Marc Tadié, puis Patrick Gauthier, et Didier Orsal. Issus de disciplines différentes, mais complémentaires, nous avons progressivement élaboré des programmes de recherches qui dans les premières années étaient soumis à des scientifiques extérieurs, plus tard au Conseil scientifique de l’IRME. Jean Delourme m’avait également demandé d’organiser des rencontres scientifiques avec des scientifiques étrangers, et nos premiers invités furent Richard et Mary Bunge, pionniers des recherches sur la moelle épinière qui venaient de fonder le « Miami Project to Cure Paralysis », puis Gopal Das grand précurseur avec J. Altman des études sur les cellules souches neurales. J’ai assuré pendant près de vingt ans la coordination scientifique de ces colloques, dont la fréquentation a crû exponentiellement avec le développement de ces recherches.

Les premiers résultats encourageants furent enregistrés en 1986, avec notre publication princeps sur les greffes de neurones sérotonergiques sous une lésion médullaire. En 1988, nous montrions

pour la première fois qu’une locomotion réflexe pouvait être restaurée après une section médullaire complète chez un rat. Nous allions pendant quinze ans analyser en détail le rôle de la sérotonine dans la locomotion, dans une série de publications avec la collaboration de Didier Orsal entre 1998 et 2000. En parallèle, nous avons lancé avec Jacques Mallet une recherche de biologie moléculaire sur la GFAP, protéine clé des astrocytes, dont j’avais étudié depuis dix ans la prolifération et l’hyper-trophie dans le nerf optique lésé, conduisant à la formation de cicatrices. Cette même année 1988, nous publions avec J. Mallet le clonage de la GFAP humaine.

Cette recherche très fondamentale allait connaître quinze ans plus tard, en 2003, un développement spectaculaire : utilisant des souris transgéniques, dont le gène responsable de la synthèse de GFAP était inactivé, nous montrions qu’après une lésion médullaire sévère (hémisection) le tissu nerveux ne formait plus de cicatrices, et qu’après un mois, les souris retrouvaient une locomotion volontaire quasi normale et durable. Là encore, le rôle clé de la sérotonine était mis en évidence. L’étape suivante a été, de nouveau avec J. Mallet, l’utilisation de vecteurs viraux porteurs de cRNA pour inactiver localement la synthèse de GFAP après une lésion médullaire. Les résultats, dont la publication se termine cette année, reproduisent ceux obtenus chez la souris transgénique, validant ainsi une approche thérapeutique utilisable chez l’homme.

Enfin, un troisième axe de recherche, conduit avec une équipe de chimistes dirigée par J. M. Kamenka, nous a permis d’isoler une molécule de synthèse le GK11, ou Gacyclidine, qui s’est révélée être un puissant protecteur du tissu nerveux, dans les heures qui suivent un traumatisme médullaire ou cérébral. Cette recherche donna lieu à un essai

18

La lettre de l’IRME →



Pr Alain Privat
Membre correspondant de
l’Académie de Médecine
Institut des Neurosciences
de Montpellier

Photos (de gauche à droite)
1 - IRM © James Steidl - Fotolia.com
2 - Laboratoire © Andrey Kiselev -
Fotolia.com

“ L'IRME,
coordonnateur
et fédérateur
des recherches. ”



clinique sur plus de 300 paraplégiques dans toute la France, sous la direction de Marc Tadié. Les résultats prometteurs n'ont pas eu de suite, notre partenaire dans ce projet, le laboratoire IPSEN, ayant changé de direction et d'objectifs. Nous avons montré un peu plus tard que la Gacyclidine pouvait aussi contribuer à réduire les cicatrices nerveuses, dans une fenêtre temporelle plus tardive (24 heures). Une relance de cette recherche au niveau international est aujourd'hui à l'étude.

Depuis deux ans, le relais de ces recherches est assuré par Florence Perrin, Professeur de Neurosciences à l'Université de Montpellier, qui développe une démarche originale s'appuyant sur deux outils très performants :

- au niveau moléculaire, le screening par puces ADN lui a déjà permis d'identifier des acteurs insoupçonnés dans une pathologie médullaire dégénérative, la maladie de Charcot, et l'application aux lésions médullaires traumatiques s'avère prometteuse ;
- au niveau tissulaire, l'utilisation d'une IRM dédiée à haute résolution permet de suivre de façon non invasive la progression des lésions, et éventuellement leur modification par des traitements pharmacologiques (neuroprotection) ou moléculaires (cicatrice). L'utilisation dans ce cadre d'un nouveau modèle animal, le lémurien *Microcebus Murinus*, s'avère décisif dans la mesure où sa moelle épinière est très proche de celle de l'homme.

Pendant ces trente années, l'IRME a joué un rôle majeur dans le soutien de ces recherches. L'amitié profonde qui me liait à Jean Delourme y fut pour beaucoup, comme le fut plus tard la confiance des présidents successifs, Choay, Maillard, Tadié. Les collaborations qui se sont nouées au fil des ans entre les différentes équipes ont été déterminantes et c'était l'un des credo du fondateur.

Sur la scène internationale, l'IRME est apparu comme un précurseur, qui n'avait d'égal à l'époque que le Miami Project, aux États-Unis, mais dont l'exemple a été suivi en Grande Bretagne, Allemagne, Suisse, Espagne, par des fondations analogues. En France, son rôle central dans la recherche sur les pathologies médullaires est unanimement reconnu. **Plus généralement, l'aventure de l'IRME illustre le rôle irremplaçable des initiatives individuelles dans le progrès des connaissances.** À l'heure de l'omniprésence et de l'omnipotence de l'État, il n'est pas inutile de le rappeler. ”

Pr Alain Privat

Comment sont attribuées les subventions ?

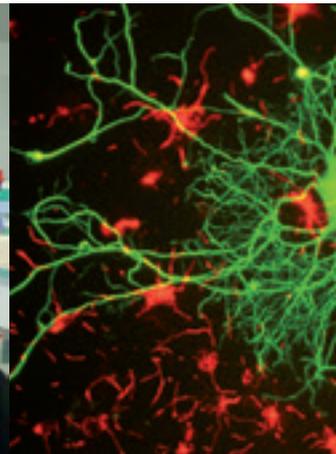
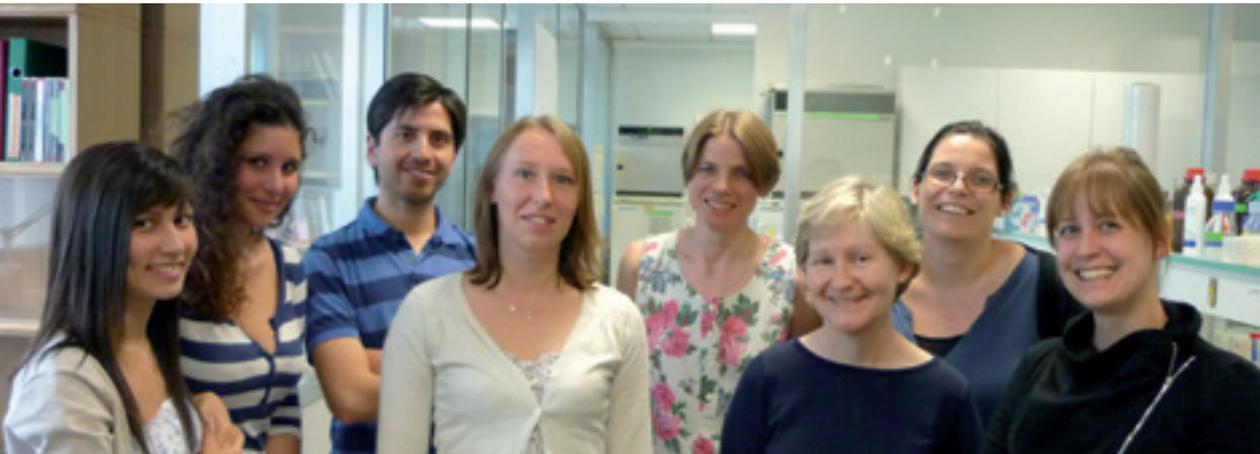
Les laboratoires subventionnés par l'IRME soumettent chaque année un état d'avancement de leurs travaux, font un point sur les résultats obtenus et le programme de l'année à venir ainsi que la ventilation du financement souhaité.

Ces rapports sont examinés par le Directeur scientifique

Les dossiers reçus en réponse à l'appel d'offres : le bureau du Conseil scientifique désigne deux à trois rapporteurs par dossier reçu, prenant en compte le thème de la recherche adapté à ceux définis par l'Appel d'offres, la faisabilité du projet et la qualité du demandeur à le réaliser, le bien fondé d'une hypothèse scientifique et l'adéquation avec les objectifs de l'IRME, la coopération entre les équipes de recherche.

Les conclusions sont discutées lors d'un Conseil scientifique où chaque membre donne son avis et les projets sont ainsi classés dans l'ordre du souhait de subvention.

Ce classement est ensuite soumis au bureau du Conseil d'administration qui donne son accord pour les montants accordés.



“ La principale thématique de recherche

20

→ La lettre de l'IRME

de l'équipe est la réparation post-lésionnelle des circuits neuronaux. Notre objectif principal est de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant la plasticité neuronale et les facteurs qui promeuvent ou empêchent la re-croissance axonale pour améliorer la récupération fonctionnelle après un traumatisme de cerveau. Pour ce faire, nous nous servons de la voie olivocérébelleuse du cerveau de rongeur comme modèle de lésion axonale. Nous avons montré que cette voie peut se réparer correctement chez l'animal jeune après une lésion, en développant des connexions alternatives qui remplacent la fonction des connexions lésées. Nous cherchons à améliorer cette réparation chez l'animal plus âgé, et nous avons montré chez les animaux adolescents et adultes le lien entre les séquelles comportementales et la réparation anatomique des circuits neuronaux induite par un traitement de facteurs de croissance.

Actuellement nous avons deux axes de recherche. D'une part nous testons l'implication de plusieurs gènes et signaux cellulaires dans ce processus de réparation anatomique et fonctionnelle. D'autre part, nous étudions les interventions rééducatives, en cherchant les mécanismes sous-jacents pour optimiser des programmes non-invasifs, soit comme traitement principal soit comme complément de traitement. Nous utilisons des méthodes de stimulation non-invasive, l'activité psychomotrice ou la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS), pour essayer de faciliter la

réparation de notre voie modèle. La rTMS est utilisée en clinique mais les mécanismes de son action sont mal connus. Avec un modèle simple comme le nôtre, on pourra mieux définir les paramètres de stimulation efficaces et étudier comment cette stimulation modifie la réparation post-lésionnelle. Grâce au soutien de l'IRME nous avons réussi à montrer que la rTMS peut réorganiser des connexions neuronales mal ciblées pour améliorer le fonctionnement de ces connexions. En plus de cette réorganisation, la rTMS peut aussi faciliter la mise en place de nouvelles connexions après une lésion.

Nous gardons toujours l'espoir de trouver un mécanisme ou un protocole qui pourra être transféré à la clinique pour améliorer les traitements et la récupération fonctionnelle d'un cerveau lésé. Même une récupération partielle a des effets importants sur la qualité de vie. En plus de notre espoir d'améliorer les traitements clinique, notre motivation pour la recherche fondamentale continue ; il y a toujours des résultats inattendus qui ouvrent un nouveau champ d'investigation, qui souvent devient plus prometteur qu'auparavant et facilite nos avancées.

C'est dans ce domaine de recherche fondamentale que l'IRME est le plus important pour nous – il nous donne la possibilité de faire des études pilotes prometteuses qui donnent l'espoir d'avancer vers le but, même si ce progrès n'est pas toujours rapide. ”

Rachel Sherrard



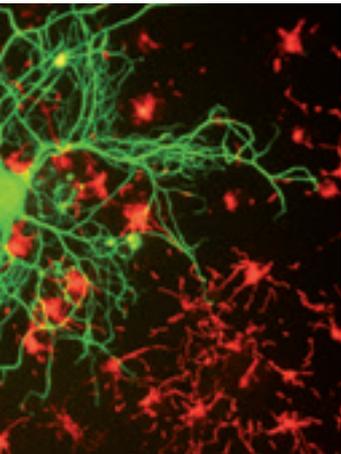
Pr Rachel Sherrard

UMR 8256 B2A,
Adaptation Biologique
et Vieillesse, Équipe
Développement, Réparation
et Vieillesse Cérébral
Université Pierre et Marie Curie

Photos (de gauche à droite)
1 - L'équipe (UPMC-UMR 7102) © Rachel Sherrard

2 - Neurone © GerryShaw
3 - Laboratoire © alex.pin - Fotolia.com





“ Au cours de ma carrière de chercheur

au CNRS, mon objectif était de comprendre comment se mettent en place les réseaux de neurones qui contrôlent nos comportements. Or, ces mécanismes, et ces coopérations entre neurones et leur environnement, qui concourent à la pousse des axones et aux connexions précises qu'ils établissent pour créer un réseau, sont opérant au cours du développement du système nerveux, mais ne sont plus fonctionnels chez l'adulte. Ce sont cependant ces mécanismes qu'il faut réactiver pour aider à la réparation de lésions de moelle. Je suis heureuse de constater que le savoir dans ce domaine progresse très rapidement en raison des progrès scientifiques et des évolutions technologiques. Mon ambition maintenant est l'envie d'agir, de transférer ces connaissances pour le bénéfice des malades, et c'est cette opportunité que m'offre l'IRME.

Grâce à la participation à son conseil scientifique, je peux avoir une meilleure connaissance des atouts dont dispose la France et ainsi aider à encourager des partenariats et des collaborations entre équipes, réunir toutes les compétences autour d'une problématique de recherche, susciter des vocations grâce à l'octroi de bourses d'études, organiser la circulation de l'information et des connaissances à travers l'organisation de congrès, informer les

malades et leurs familles des recherches en cours et des progrès réalisés.

En d'autres termes, pour moi l'IRME, par le soutien et l'ouverture apportés aux chercheurs, est le catalyseur qui accélère le transfert de connaissances vers la création de solutions pour améliorer l'état de santé des malades avec traumatismes de moelle. ”

Geneviève Rougon



Pr Geneviève Rougon

Directrice scientifique de l'IRME
Institut de Neurosciences
de la Timone UMR 7289
CNRS & Aix-Marseille Université

21
↓ La lettre de l'IRME

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

21 JUN 2013 - 14h30

HIA PERCY
101 AVENUE HENRI BARBUSSE, CLAMART
Salle de conférence

CONFÉRENCE
LA RECHERCHE EN MATIÈRE DE TRAUMATISME DE LA MOELLE ÉPINIÈRE
entre espoirs et réalités en 2013

- L'IRME organise
- des conférences dans
- les centres de rééducation
- afin de venir rencontrer
- les patients et soignants
- et répondre à leurs questions.

Procès verbal des délibérations de l'assemblée

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

Participent également M. Jean Barbizet administrateur; M. Yves Christen administrateur, Mme Dominique Maillard administratrice, M. Alain Michel administrateur, Mme Geneviève Rougon directrice scientifique, M. Jean Vecchierini de Matra administrateur trésorier, M. Jean-Pierre Vercamer, représentant le Cabinet Deloitte commissaire aux comptes, M. Thierry Legrand expert comptable, représentant du cabinet Exponens, ainsi que des donateurs et sympathisants de l'IRME.

Monsieur le professeur Tadié accueille les participants et ouvre la séance.

Puis, M. le président fait état des évolutions récentes et du développement important de la recherche fondamentale comme de la recherche clinique lors de l'exercice précédent. Il présente une synthèse de l'activité scientifique menée au cours de l'exercice 2013.

Le but de l'IRME a été et sera toujours le soutien financier des équipes de recherches qui travaillent sur le traumatisme crânien et médullaire.

Deux types de recherches interviennent dans cette direction :

- les équipes de recherche fondamentale qui proposent des projets très en amont mais essentiels sur la connaissance des structures nerveuses impliquées dans les traumatismes crâniens et médullaires,
- des approches cliniques avec étude sur des cohortes de patients, qui nécessitent des budgets plus importants mais qui sont réalisables dans le cadre hospitalier. L'IRME est promoteur d'études cliniques, aide à la réalisation des dossiers réglementaires et à l'organisation dans les services de telles études.

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

Année 2013

L'exercice est caractérisé par un résultat déficitaire significatif (- 168.444 €).

- Les éléments d'exploitation ont évolué à des rythmes différents :
 - les charges d'exploitation (860687 €) sont en hausse de 9 % par rapport à 2012,
 - les produits d'exploitation (653656 €) sont en hausse de 41 % par rapport à l'exercice précédent.
- Les produits exceptionnels qui ne correspondent qu'à la vente aux enchères de vins sont très inférieurs à ceux de l'année précédente où nous avons bénéficié de deux legs (20670 € contre 352454 € en 2012).
- Les produits financiers sont à un niveau légèrement inférieur à ceux de 2012 (11864 € contre 14234 € en 2012).
- Le report de ressources non utilisées des exercices antérieurs et les engagements de subventions de recherche affectées à des laboratoires et non encore versées sont à des niveaux très inférieurs à ceux de l'exercice précédent (respectivement 20788 € contre 228482 € et 12092 € contre 121946 €).

L'ensemble de ces éléments aboutit donc à un résultat déficitaire de l'exercice de 168444 €, contre un bénéfice de 140609 € pour 2012.

Les subventions que nous recevons en faveur de la recherche constituent comme les années précédentes l'essentiel (86 %) des produits d'exploitation. D'un total de 565639 € elles sont largement supérieures à celles de l'année précédente (383486 €) grâce à la Fondation Paul Bennetot et à l'AFM.

Les autres charges d'exploitation (dont une partie est directement liée au suivi des travaux de recherche) sont globalement en légère hausse (8 % par rapport à l'exercice précédent), consécutivement à des reliquats de subventions de 2009 versés en 2013.

Le poste « collecte » (dons de particuliers) demeure stable : 86016 € contre 79598 € en 2012.

Le total du bilan s'élève à 885908 € à fin 2013, niveau légèrement supérieur à celui de l'année précédente (855359 €).

En raison de la perte de l'exercice, les fonds propres de l'association sont en baisse de 168444 €, montant de la perte de l'exercice, passant de 323970 € à 155522 €.

La trésorerie de l'association a été constamment positive au cours de l'année et placée de manière totalement sécurisée.

Elle s'élevait à 590507,70 € au 31 décembre 2013.

Prévisions 2014

Dans un environnement encore plus difficile, l'association s'efforce de fonctionner de la manière la plus économe possible afin que l'essentiel de ressources,

toujours plus difficiles à obtenir, puisse être alloué au financement de la recherche. Le renouvellement des subventions antérieures et l'obtention de nouveaux partenariats sont essentiels pour l'équilibre de l'exercice en cours et seront déterminants pour l'évolution ultérieure de notre institut.

M. Vercamer, représentant le Cabinet Deloitte, commissaire aux comptes, rend compte de l'audit des comptes réalisé par ledit Cabinet, qui fait état de l'établissement du rapport spécial ainsi que de l'absence de conventions réglementées au cours de l'exercice.

• Rapport général

Ce rapport fait état de la révision des comptes annuels 2013 et précise que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de l'association à la fin de cet exercice.

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

• Rapport spécial

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

M. Legrand, représentant du cabinet Exponens commente le tableau « Emplois et ressources » pour l'exercice 2013, ceci dans le souci d'une très grande transparence voulue par l'IRME. Sur ce tableau, il apparaît clairement que plus de 80 % des ressources sont affectés à la recherche et que les frais de fonctionnement sont parfaitement maîtrisés. En outre, le tableau donne un détail exact de l'origine des ressources.

Par ailleurs, M. Legrand propose d'affecter le résultat de l'exercice (déficit de 168444 €) dans le compte « Report à nouveau ».

Puis M. Christen, président du Conseil Scientifique et Mme Rougon, directrice du comité scientifique, commentent le rapport d'activité 2013 et font le point sur la recherche.

1 Résumé sur les activités scientifiques fondamentales de l'année :

L'année 2013 a été marquée par les activités annuelles habituelles.

À la suite de l'appel d'offres, 8 équipes ont pu être soutenues dont 2 en recherche clinique.

Le travail fourni à la suite du financement obtenu est contrôlé très rigoureusement. Tous les six mois, chaque groupe doit présenter un « rapport d'étape » démontrant les expériences réalisées et les premiers résultats obtenus.

Leurs travaux ont été présentés lors d'une journée « des chercheurs de l'IRME » le 24 octobre 2014.

Projets soutenus :

- **Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la transplantation de précurseurs neuraxiaux humains** Anne Baron-van Evencooren *CRICM U 975 - INSERM - ICM*
- **Rôle des contrôles descendants sérotoninergiques dans les douleurs neuropathiques périphériques** Jean-François Bernard *INSERM U894 - Centre de psychiatrie et neurosciences - Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie*
- **Molecular mechanisms in the pathogenesis of glutamate excitotoxicity in traumatic brain injury induced hemorrhages** Lydia Danglot *INSERM ERL950 - Trafic membranaire et morphogénèse épithéliale et neuronale - Université Paris-Diderot*
- **Mesure de la perfusion Médullaire par IRM pour la caractérisation des patients atteints de Traumatismes** Guillaume Duhamel *CRMBM/CEMEREM, UMR 7339, CNRS Faculté de médecine Marseille*
- **Développement d'un modèle de lésion médullaire dans le zebrafish pour déterminer le rôle de la protéine TDP-43** Edor Kabashi *CRICM U 975 - INSERM - ICM*
- **Réparation de la paralysie faciale incomplète et persistante par l'anastomose hypoglosso-faciale et la thérapie génique** Song Liu *UMR 788, INSERM Université Paris-Sud - Kremlin Bicêtre*
- **Analyse de l'activité cérébrale intrinsèque pendant le coma et lors du retour à la conscience « valeur diagnostique et pronostique des lésions anatomiques et fonctionnelles initiales »** Stein Silva *INSERM U825 - Service de Réanimation Polyvalente - CHU Toulouse*

générale ordinaire du 24 octobre 2014

2 Recherche Clinique

Les activités cliniques ont suivi leur cours en 2013. L'IRME est promoteur de deux études dans les pathologies de la moelle épinière (avec étude en IRM de DTI et électrophysiologie) et, promoteur et coordinateur d'un projet dans les traumatismes crâniens légers, suivis en longitudinal. Ce projet financé par la Fondation Paul Bennetot a permis de suivre 220 patients TC légers sur 6 mois. Les résultats d'une prise en charge neuropsychologique et rééducative ont été démontrés comme très favorables aux patients suivis et un projet de création de centre est actuellement soumis.

Ceci est dans la continuité des différentes cohortes suivies par l'IRME depuis 2007, qui ont permis une meilleure connaissance de facteurs pronostics de chronicité, d'élaborer des stratégies de prise en charge préventive très tôt après l'accident afin d'éviter le syndrome post-commotionnel (qui concerne 10 à 15 % des TCL).

TRAUMATISMES DE LA MOELLE

Les nouvelles techniques d'imagerie (et la recherche de marqueurs afin de quantifier les anomalies de la moelle) sont un des axes prioritaires depuis plusieurs années maintenant.

- **Étude prospective des patients porteurs d'une fente intramédullaire** Nozar Aghakhani Service de Neurochirurgie -Centre de référence maladie rare syringomyélie CHU de Bicêtre

Cette étude en tenseur de diffusion sur la moelle entière dont l'IRME est promoteur et assure le suivi dans le service, a pour objectif de diagnostiquer précocement les syringomyélias (post traumatique notamment) afin de les différencier de la fente intramédullaire dont l'évolution n'est pas la même.

TRAUMATISMES DU CRANE

- **Étude sur la mise en place d'une rééducation neuropsychologique chez des traumatisés crâniens légers et modérés à l'origine de troubles neuropsychologiques.**

Les études menées par l'IRME chez les traumatisés crâniens se sont poursuivies, proposant dans le nouveau protocole une prise en charge adaptée. Étude financée par la Fondation Paul Bennetot.

Le Conseil Scientifique, lors de sa séance d'octobre 2013 a procédé au classement des dossiers qui avaient préalablement été confiés à deux rapporteurs. 7 projets seront financés en 2014.

Puis Monsieur le Président met aux voix les résolutions suivantes :

1^{re} résolution : L'Assemblée générale ordinaire, après avoir entendu lecture du rapport moral et du rapport financier du conseil d'administration sur l'exercice 2013 et après avoir entendu les rapports du commissaire aux comptes, approuve les rapports du conseil ainsi que les comptes annuels de l'association.

Elle donne quitus au président, au trésorier et aux autres administrateurs pour l'exécution de leur mandat pendant ledit exercice.

Résolution adoptée à l'unanimité.

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

Résolution adoptée à l'unanimité.

3^e résolution : L'Assemblée générale décide d'affecter le résultat déficitaire 2013 (-168 444 €) au report à nouveau.

Résolution adoptée à l'unanimité.

4^e résolution : L'assemblée générale approuve le renouvellement du mandat de commissaire aux comptes, le Cabinet Deloitte, pour une durée de 6 ans qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2019.

Résolution adoptée à l'unanimité.

5^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Jean Barbizet, qui viendra à expiration à la date de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

6^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de Mme Marie-Christine Cazals, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

7^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Yves Christen, qui viendra à expiration à la date

de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

8^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Patrick Houel, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

9^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Jean-Yves Le Coz, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

10^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de Mme Nathalie Moine de Carmoy, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

11^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de Mme Rosamée Moine Lamirault, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

12^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Georges Placet, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

13^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'Administrateur du professeur Marc Tadié, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

14^e résolution : L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'Administrateur de M. Jean Vecchierini de Matra, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

15^e résolution : L'assemblée générale ratifie la nomination effectuée à titre provisoire lors du Conseil d'Administration du 19 juin 2014 de M. Alain Michel pour une durée de 3 années, venant à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

16^e résolution : L'assemblée générale ratifie la nomination effectuée à titre provisoire lors du Conseil d'Administration du 9 octobre 2014 de Mme Dominique Maillard pour une durée de 3 années, venant à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

17^e résolution : L'assemblée générale ratifie la nomination effectuée à titre provisoire lors du Conseil d'Administration du 9 octobre 2014 de M. Jean-Jacques Mazairat pour une durée de 3 années, venant à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité.

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

Résolution adoptée à l'unanimité.

Puis Monsieur le Président reprend la parole et refait le point sur l'étude, menée avec le soutien financier de la Fondation Bennetot, sur le suivi neuropsychologique précoce des traumatisés crâniens légers, étude qui débouche par la mise en place fin 2014 de l'expérimentation à l'hôpital Bicêtre d'un centre de référence, financé par l'ARS à hauteur de 80 000 €. Il précise également qu'actuellement l'IRME est en négociation avec la GMF pour obtenir un soutien financier pour développer cette expérimentation.

En ce qui concerne le projet de polythérapie, l'IRME est en attente de réponse de la Fondation EDF et des Lions club pour obtenir les financements nécessaires à la mise en place de cette étude.

L'AFM a attribué un budget de 149 000 € au projet SPINE 2, non encore débuté.

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

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

M. le Professeur Marc Tadié, Président

“ SOUTENEZ L’ACTION DE L’IRME

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

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

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

Je souhaite :

adhérer à l’IRME et/ou

faire un don

membre actif (30 euros/an et +)

membre bienfaiteur (150 euros et +)

et verse la somme de €

Je souhaite recevoir à l’adresse ci-dessous :

La lettre de l’IRME

un justificatif fiscal

(pour tout don à partir de 15 euros)

Mme Mlle M.

Nom

Prénom

Je suis paraplégique tétraplégique

trauma-crânien de la famille

sympathisant

Organisme

Fonction

Adresse

Code postal Ville

Tél :

E-mail

66% de déduction fiscale

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

ASSOCIATION

TITOINE



un combat pour l’espoir

L’association « TITOINE un combat pour l’espoir » fondée en février 2012 pour venir en aide aux personnes handicapées, est toujours plus présente.

Les tricoteuses de l’espoir ont organisé une vente d’écharpes au profit de l’IRME, ce qui a permis de récolter plus de 600 euros. La très dynamique association est également présente au Marché de Noël de Tourcoing les 6, 7, 15, 18 et 22 décembre. Nous leur adressons à nouveau tous nos remerciements pour leur soutien, les fonds récoltés par cette association sont dédiés à l’étude dans les traumatismes en phase aigue.

L’association a également une permanence chaque jeudi de 9h à 12h à la Mairie de Tourcoing afin d’informer et sensibiliser toutes les personnes sur les lésions du système nerveux central et faire connaître les actions de l’IRME.

Présidée par Noella Bourdaudhui, l’association s’est créée dans le contexte de l’accident d’Antoine, son fils, victime d’une tétraplégie due à une fracture de C5, en plongeant dans une piscine. Elle souhaite apporter une aide réelle dans tout l’encadrement des victimes et de leur famille. Sa volonté est d’aider la recherche mais également soutenir dès l’accident et aider à la réinsertion les personnes handicapées.

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. ■



- Tous les bénéfices de leurs actions
- sont reversés à l’IRME.
- Renseignements au 06 24 22 88 99 ou 06 80 41 22 78
- email : asso.titoine@orange.fr.
- Retrouvez cette association via son site
- titoine.asso-web.com/

Vous souhaitez faire connaître l’IRME autour de vous ?

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

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