

# La lettre de



décembre 2016

# L'IRME

## Éditorial

Les étapes qui vont de la recherche fondamentale aux applications thérapeutiques sont complexes et demandent la mise en œuvre de compétences nombreuses et diverses. L'IRME a pour ambition de participer au développement d'une recherche de pointe, porteuse de progrès médicaux. C'est le sens de son soutien, qui se concentre maintenant uniquement sur la recherche dite « translationnelle ».

Avec cet objectif, les chercheurs accentuent leurs efforts pour mieux comprendre les éléments et événements qui caractérisent la pathologie, testent et proposent les approches thérapeutiques, de nouvelles modalités de leur application concourant à une meilleure prise en charge des patients. Ceci nécessite la mise au point de modèles animaux qui reproduisent au mieux les lésions chez l'homme mais aussi la mise en œuvre de nouveaux outils d'évaluation tels ceux apportés par les développements de l'imagerie.

Cette année l'appel d'offres de l'IRME est uniquement ciblé sur les traumatismes spinaux. La pertinence et l'application en clinique des projets soumis seront évaluées par les experts du Conseil scientifique.

C'est en favorisant le dialogue entre cliniciens et chercheurs que de nouvelles thématiques de recherches translationnelles pourront émerger.

Dans cet esprit, l'IRME organise une journée symposium le 16 décembre, largement ouverte aux communautés scientifiques et médicales, qui fera le point sur les avancées en matière de recherche dans les traumatismes médullaires. Une conférence du Pr Courtine, ouverte à tous, vous est ensuite proposée.

La poursuite des progrès repose sur le financement de la recherche translationnelle et de la recherche clinique. Pour faire le lien entre la découverte scientifique et le financement, il est donc vital pour les scientifiques et cliniciens de communiquer efficacement et fréquemment avec le public et les décideurs. L'IRME est déterminée à travailler et aider les acteurs de la communauté pour renforcer le soutien à la recherche sur les traumatismes. ■

*Pr Geneviève Rougon, Directrice scientifique de l'IRME*



**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](http://www.irme.org)

## Sommaire

### RECHERCHE 2

**Les neuroprothèses : nouvelles avancées dans les travaux de Grégoire Courtine**  
**Protocole de rééducation fonctionnelle intensive et prolongée basé sur l'ICM**

### ÉTUDES & PROJET 10

**Traumatismes crâniens légers en phase chronique**  
**Reprise des greffes de nerfs ?**  
**L'efficacité neuroprotectrice d'un biomatériau**

### MÉCÉNAT 16

### CONGRÈS 17

**Avancées en matière de recherches dans les traumatismes de la moelle épinière**

### ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 18

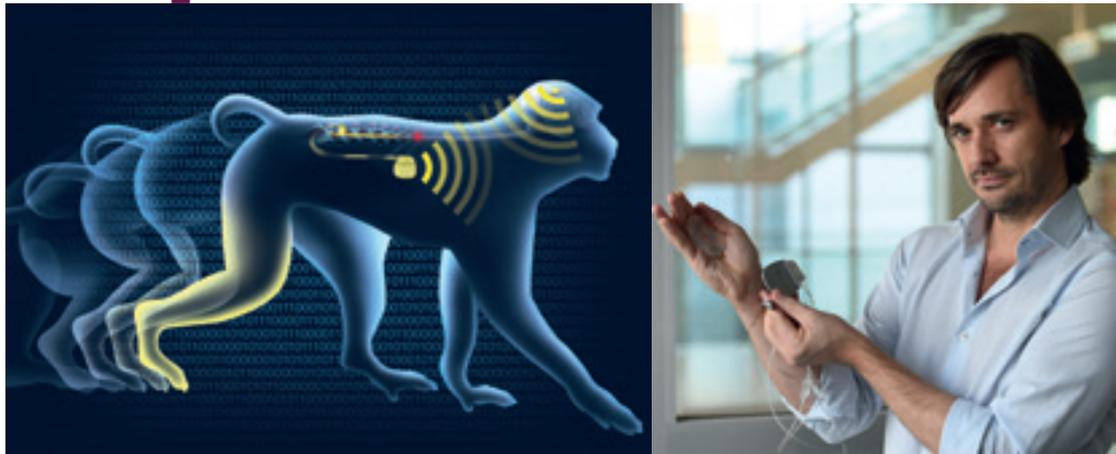
**Procès-verbal de l'AGO du 29 juin 2015**

*Photos (de gauche à droite)*

*1 - Grégoire Courtine présentant quelques éléments de l'interface cerveau-moelle épinière © Hillary Sanctuary / EPFL*

*2 - Hôpital de la Pitié Salpêtrière © Mlzt*

# Les neuroprothèses



## Nouvelles avancées dans les travaux membre du Conseil Scientifique de l'IRME

**Nous vous présentons dans notre Lettre, les résultats obtenus chez le rat par l'équipe du Pr Grégoire Courtine en décembre 2015 (encadré); une année après, voici les singes hémiplegiques qui remarchent grâce à une neuroprothèse.**

Photos (de gauche à droite)

1 - Des neuro-implants permettent à des singes de remarcher. © EPFL / Fraunhofer ICT-IMM / Brown University

2 - Grégoire Courtine présentant quelques éléments de l'interface cerveau-moelle épinière © Hillary Sanctuary / EPFL

3 - Quelques éléments de l'interface cerveau-moelle épinière: un microréseau d'électrodes sur un modèle en silicium d'un cerveau de primate, un générateur d'impulsions et un implant rachidien composé de 16 électrodes © Alain Herzog / EPFL

L'équipe internationale de chercheurs de l'école polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), en Suisse, est parvenue à faire remarcher des primates hémiplegiques. Ils ont retrouvé le contrôle de leurs jambes grâce à une neuroprothèse, placée sur leur moelle épinière et reliée à leur cerveau. Ces résultats sont publiés dans la prestigieuse revue scientifique *Nature* et un essai clinique chez l'homme va démarrer prochainement.

### Un « pont » entre la moelle épinière et le cerveau pour rétablir la transmission

Les singes qui ont bénéficié de la neuroprothèse étaient hémiplegiques, c'est-à-dire que l'une de leur jambe ne répondait plus aux ordres du cerveau, car leur moelle épinière qui assure la transmission principale entre le cerveau et le reste du corps, avait été lésée. Les neurones du cortex moteur qui, responsables de l'envoi des signaux électriques vers les muscles des jambes par l'intermédiaire de la moelle épinière, ne parviennent plus à transmettre l'information, comme si le circuit était coupé. Pour rétablir le courant, les chercheurs ont créé un pont sans fil entre le cerveau et la moelle épinière.

### Explication du fonctionnement de ces neuroprothèses

« Lorsqu'il y a contusion ou section de la moelle épinière, l'information est bloquée. (...) Donc, il s'agit de restaurer l'existence de ce pont qui

auparavant était physique. Cette fois-ci, cela devient électronique, sans fil, pour restaurer cette voie de communication. »

### Bientôt une étude sera menée sur huit patients

Un implant est ainsi installé dans le cerveau du singe. Ce composant électronique miniature lit les intentions du primate, puis les envoie à un ordinateur qui les decode. Ensuite, via une liaison sans fil, par Bluetooth\*, l'ordinateur commande un stimulateur composé d'électrodes qui activent les muscles.

Un composant, installé dans le cerveau, transmet les informations aux muscles via Bluetooth.

Grégoire Courtine, qui coordonne cette recherche à l'EPFL, explique qu'« il y a vraiment une interface entre le cerveau et la moelle épinière. On decode l'intention motrice en temps réelle, cette intention motrice est envoyée vers le stimulateur, qui induit le mouvement désiré de l'animal. Donc c'est vraiment l'animal qui se stimule lui-même de façon à réutiliser son membre paralysé d'une manière qui est quasiment normale pour une marche de base. »

Ce système va maintenant être testé sur huit personnes hémiplegiques. À terme, il n'est pas exclu que des paraplégiques puissent en bénéficier.

### Résultats

**Lorsque le système entre en action, le primate déambule sur un tapis roulant en faisant montre d'une indéniable récupération motrice.**

### LEXIQUE

**\*Bluetooth :** est un standard de communication permettant l'échange bidirectionnel de données à très courte distance et utilisant des ondes radio UHF sur une bande de fréquence de 2.4GHz. Son objectif est de simplifier les connexions entre les appareils électroniques en supprimant des liaisons filaires. Elle peut remplacer par exemple les câbles entre ordinateurs, tablettes, téléphones mobiles entre eux ou avec des imprimantes...

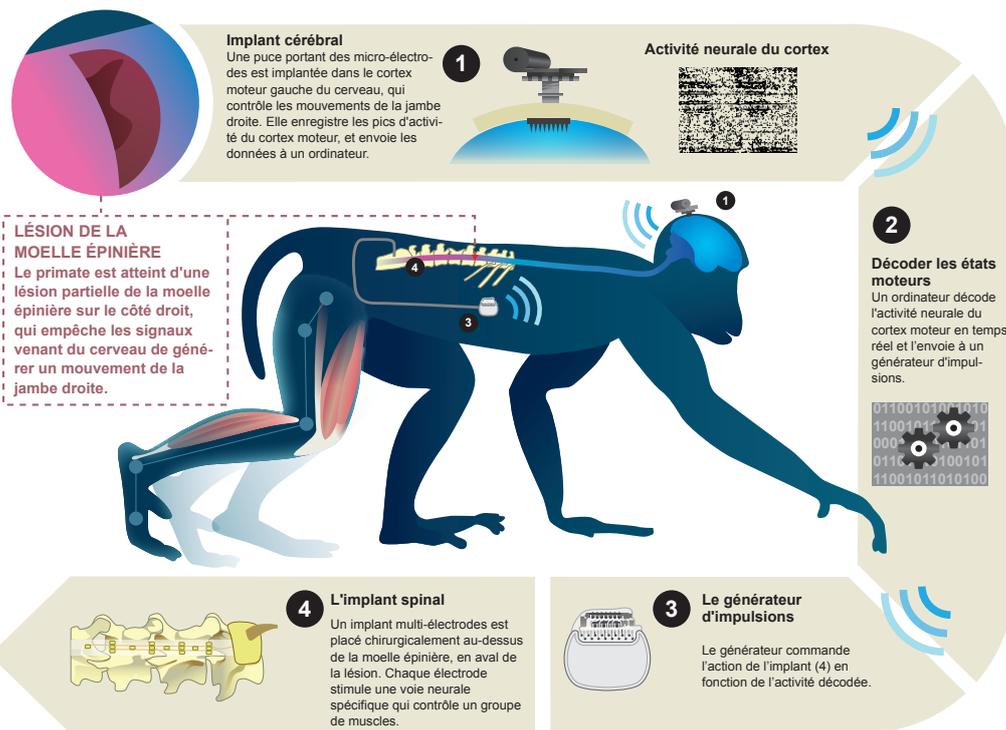


Le Pr Grégoire Courtine conclut la journée Symposium sur les traumatismes médullaires organisée par l'IRME le 16 décembre prochain, par une conférence ouverte au public

## de Grégoire Courtine

### Des primates retrouvent le contrôle d'un membre paralysé

Des primates non-humains retrouvent le contrôle d'un membre paralysé. Une interface neuro-prothétique fait office de pont sans fil entre le cerveau et la moelle épinière, contournant entièrement la lésion.



Ces dernières années, l'équipe du Pr. Courtine a éprouvé sa technologie à maintes reprises sur des rats. Ces rongeurs ont d'abord eu la moelle épinière sectionnée au niveau du thorax, ce qui les a rendus paraplégiques. Les scientifiques leur ont alors administré un double traitement: d'une part un cocktail de molécules pharmacologiques servant à « stimuler » leur système nerveux, de l'autre des impulsions électriques par le biais d'électrodes implantées sur leur épine dorsale. Avec

succès, puisque les rats parvenaient à recouvrer une mobilité des pattes.

C'est cette deuxième partie de la solution que les scientifiques ont reproduite sur les singes dans des laboratoires de Pékin, où les expériences ont pu être menées avec plus de facilité, en collaboration avec Erwan Bezaud, de l'Institut des maladies neurodégénératives (Inserm, CNRS, université de Bordeaux). Ils ont d'abord installé dans le cortex moteur des primates une puce carrée couverte de

Durant la dernière décennie, l'équipe menée par le Professeur Grégoire Courtine a développé une thérapie innovante qui a rétabli la marche chez des rongeurs paralysés. Cette thérapie s'articule sur deux fenêtres temporelles. À court terme, des stimulations électriques et chimiques sont délivrées au niveau de la région de la moelle épinière qui contrôle les muscles des jambes afin de réveiller ces cellules nerveuses. À long terme, un entraînement facilité par ces stimulations électrochimiques et un système robotique de nouvelle génération encourage la réorganisation des connexions nerveuses, et donc l'amélioration des capacités locomotrices. Durant cette conférence, Grégoire Courtine présente les étapes clés du développement de cette thérapie à l'aide de vidéos et d'infographies captivantes. Il partagera également l'aventure humaine qui a jalonné ces développements, depuis les balbutiements sur des modèles rongeurs jusqu'aux premiers tests cliniques avec des personnes souffrant de paraplégie.



96 pointes de 1,5 mm de long, capable de détecter les activations des zones neuronales régissant les mouvements. Puis ils ont greffé sur leur moelle épinière – en dessous de la lésion – un implant épousant celle-ci, mis au point par l'entreprise Medtronic et constitué de 16 électrodes pouvant induire des microdécharges dans les circuits nerveux commandant les muscles.

### Des stimulations ciblées

Ces deux implants, cortical et spinal, étaient reliés par une connexion sans fil. Dès lors, lorsque le singe pensait à bouger sa patte (rendue paralysée), l'électrode détectait les signaux induits dans le cerveau et envoyait un ordre à l'implant, qui stimulait électriquement le membre inférieur. « L'avantage de cette technique est qu'elle recueille les informations dans le cortex des singes en temps réel et permet des stimulations ciblées. Même si celles-ci sont pour l'heure limitées à l'extension et à la flexion de la jambe », note Grégoire Courtine.

« Or, dans cette nouvelle étude, la stimulation électrique n'est pas faite sur les muscles mais sur la moelle épinière, qui les commande, reprend Binhai Zheng. C'est une reconstruction plus naturelle, qui n'évite pas les circuits nerveux fonctionnant encore mais ne fait que court-circuiter la lésion de la moelle. »

Autre avantage de cette approche: la finesse de la stimulation électrique. « Elle n'est pas réalisée de manière continue, comme dans d'autres expériences », remarque Grégoire Courtine. Les chercheurs suisses ont développé un algorithme qui excite des points précis de la moelle épinière, de manière discontinue mais cyclique, de façon à reproduire aussi bien que possible une marche normale. L'algorithme a été optimisé à l'aide d'une autre technique mise au point jadis sur les rats à

l'EPFL: une étude très approfondie via un ordinateur équipé de caméras, des mouvements des membres du cobaye sain permet ensuite de savoir plus précisément, sur l'animal lésé, quels muscles il faudra stimuler artificiellement.

Or cette méthode est déterminante parce qu'elle « induit la neuroplasticité, à savoir le mécanisme par lequel les connexions entre deux neurones se renforcent lorsque ceux-ci sont actifs en même temps, qui joue un rôle dans la réhabilitation à la suite de lésions de la moelle épinière », explique Andrew Jackson, neuroscientifique à l'université de Newcastle, dans un commentaire aussi publié dans *Nature*.

« Dans toutes ces recherches sur l'homme, l'objectif est désormais d'abord de faire fonctionner l'implant cortical de manière stable sur de longues durées », précise Jocelyne Bloch. Après seulement quelques mois, en effet, les 96 micropointes de la puce corticale ne sont plus toutes efficaces pour acquérir les signaux neuronaux. « C'est là le grand défi technologique de tout ce domaine », confirment tant Binhai Zheng qu'Andrew Jackson. « Néanmoins, cette étude [de l'EPFL] représente une avancée majeure vers la restitution de fonctions motrices à l'aide d'interfaces neurales », conclut ce dernier. ■

Photos (de gauche à droite)

1 et 2 - Grégoire Courtine présente un modèle en silicium du cerveau d'un primate et un implant cérébral. L'interface entre le cerveau et la colonne vertébrale utilise une matrice de micro-électrodes pour détecter l'activité de stimulation du cortex moteur du cerveau © Alain Herzog / EPFL

Aidez-nous à reconstruire l'espoir  
[www.irme.org](http://www.irme.org)  
 Faites connaître l'IRME autour de vous !

L'AVIS DU PR FRANÇOIS CLARAC

# Des primates retrouvent le **contrôle** de **membres paralyés**

**Une interface neuroprothétique reconnecte la moelle épinière de part et d'autre d'une lésion**

**Des primates non-humains ont recouvré le contrôle de leur jambe paralysée grâce à une interface neuroprothétique, qui agit comme une passerelle sans fil entre le cerveau et la moelle épinière, en surmontant la blessure. Une étude clinique de faisabilité a commencé à l'Hôpital universitaire de Lausanne (CHUV), en Suisse, afin de tester les effets thérapeutiques de la partie spinale de l'interface chez des personnes atteintes d'une blessure de la moelle épinière.**

Le 23 juin 2015, un primate présentant une blessure de la moelle épinière a recouvré le contrôle de sa jambe paralysée grâce à un système neuroprothétique\* appelé « interface cerveau-moelle épinière » qui court-circuitait la lésion, rétablissant la communication entre le cerveau et la moelle épinière, et donc les mouvements de la jambe. Les résultats sont publiés aujourd'hui dans *Nature*.

L'interface décode l'activité cérébrale associée aux mouvements de marche et relaie cette information à la moelle épinière – en aval de la lésion – par des électrodes qui stimulent la voie neuronale activant les muscles pendant la locomotion naturelle.

L'interface neuroprothétique a été conçue à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), en Suisse, et développée avec un réseau international de collaborateurs incluant Medtronic, la Brown University et Fraunhofer ICT-IMM. Elle a été testée en collaboration avec l'Université de Bordeaux, Motac Neuroscience et l'Hôpital universitaire de Lausanne (CHUV).

« C'est la première fois qu'une neurotechnologie restaure la locomotion chez des primates », dit le neuroscientifique Grégoire Courtine, qui a conduit la collaboration « Mais il reste beaucoup de défis devant nous et il faudra peut-être plusieurs années avant que tous les composants de cette intervention aient pu être testés sur des humains. »

## Décoder les signaux du cerveau et activer les muscles des jambes

Le cerveau est un gigantesque réseau de cellules appelées neurones. L'information est traitée dans le cerveau par la transmission de pics d'électricité d'un neurone au suivant. Cette excitation électrique produit des signaux cérébraux qui peuvent être mesurés et interprétés.

La région lombaire de la moelle épinière contient également des réseaux complexes de neurones qui activent les muscles des jambes lorsque l'on marche. Des faisceaux de nerfs issus du cerveau transportent à la moelle épinière l'information nécessaire pour activer les muscles de la jambe dans le but souhaité.

Dans les systèmes nerveux intacts, les signaux relatifs à la marche sont issus d'une petite région du cerveau (à peu près de la taille d'une pièce de dix cents chez les primates), nommée le cortex moteur. Les signaux issus du cortex moteur voyagent le long de la moelle épinière, atteignent les réseaux neuronaux situés dans la région lombaire, lesquels à leur tour activent les muscles des jambes afin de produire les mouvements de la marche.

Des lésions à la moelle épinière empêchent, partiellement ou complètement, ces signaux d'atteindre les neurones qui activent les muscles des jambes, ce qui conduit à la paralysie. Mais le cortex moteur est toujours capable de produire l'activité électrique contrôlant la marche, et de leur côté les



L'interface entre le cerveau et la colonne vertébrale utilise un implant cérébral comme celui-ci pour détecter l'activité de stimulation du cortex moteur du cerveau. On peut voir un réseau de micro-électrodes et un modèle en silicium du cerveau d'un primate, ainsi qu'un générateur d'impulsions utilisé pour stimuler les électrodes implantées sur la moelle épinière © Alain Herzog / EPFL

5  
↓ La lettre de l'IRME

## LEXIQUE

### \*Neuroprothétique :

Spécialité des neurosciences concernant les prothèses qui incorporent un système capable d'émuler les fonctions du système nerveux humain. La neuroprothèse la plus couramment utilisée est l'implant cochléaire, qui en 2006, était implanté sur environ 100 000 patients dans le monde. Il existe un grand nombre d'autres prothèses, comme l'implant rétinien.

Les neuroprothèses relient en général le système nerveux à une prothèse. Le plus souvent les neuroprothèses sont connectées à n'importe quelle partie du système nerveux, par exemple les nerfs des membres.

réseaux neuronaux qui activent les muscles de la jambe paralysée demeurent intacts et peuvent toujours générer des mouvements des jambes.

### Transmission sans-fil de part et d'autre de la lésion

L'interface cerveau-moelle épinière contourne la lésion de la moelle épinière, en temps réel et sans fil. Le système neuroprosthétique décode l'activité électrique issue du cortex moteur puis retransmet cette information à un système d'électrodes situé à la surface de la moelle épinière lombaire, en aval de la lésion. Une stimulation électrique de quelques volts, appliquée à des endroits précis de la moelle épinière, module des réseaux de neurones distincts qui peuvent activer des muscles spécifiques dans les jambes.

« Pour mettre en place l'interface cerveau-moelle épinière, nous avons développé un système sans fil qui travaille en temps réel, et qui a permis à un primate de se comporter librement, sans la contrainte d'une électronique raccordée par des câbles », explique Courtine. « Nous avons compris comment extraire les signaux cérébraux qui encodent les mouvements de flexion et d'extension de la jambe avec un algorithme mathématique. Nous avons ensuite lié ces signaux décodés à la stimulation de zones sensibles de la moelle épinière qui induisent le mouvement de la marche. »

Pour des lésions partielles, les scientifiques ont montré que l'interface cerveau-moelle épinière fonctionne instantanément. L'interface devrait aussi fonctionner pour des lésions plus sévères de la moelle épinière, selon les scientifiques, vraisemblablement avec l'aide d'agents pharmacologiques. Il est à noter que pour des lésions partielles de la moelle épinière, le primate est capable de

retrouver spontanément une mobilité complète après trois mois de réhabilitation.

« Le primate a pu marcher immédiatement, dès que l'interface cerveau-moelle épinière a été activée. Aucune physiothérapie ni entraînement n'ont été nécessaires », dit le neuroscientifique Erwan Bezard de l'Université de Bordeaux, qui a supervisé les expériences sur les primates.

### Essais cliniques

« Le lien entre le décodage du cerveau et la stimulation de la moelle épinière – de manière à ce que cette communication existe – est complètement nouveau », dit la neurochirurgienne Jocelyne Bloch du Centre hospitalier universitaire de Lausanne (CHUV), qui dirige le département de neurochirurgie fonctionnelle et qui a placé chirurgicalement les implants du cerveau et de la moelle épinière.

Elle poursuit: « Pour la première fois, je peux m'imaginer un patient complètement paralysé être capable de remuer ses jambes grâce à l'interface cerveau-moelle épinière. »

En collaboration avec l'EPFL, J. Bloch conduit actuellement une étude de faisabilité clinique pour évaluer le potentiel thérapeutique de cette technologie de stimulation de la moelle épinière, sans l'implant dans le cerveau, pour améliorer la marche chez des gens souffrant d'une lésion partielle de la moelle épinière affectant les membres inférieurs. ■



Photos (de gauche à droite)  
1 et 2 - Gros plan d'un microréseau d'électrodes pour implant cérébral © Alain Herzog / EPFL  
3 - La neurochirurgienne Jocelyne Bloch © Hillary Sanctuary / EPFL



# Commentaires sur la publication faite par **Grégoire Courtine** (EPFL) dans la revue *Nature*

Par François Clarac

Le travail qui vient d'être publié par l'équipe de Grégoire Courtine (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) mérite d'être salué par notre association. Nous avons eu dans les années passées, tellement d'espoirs déçus, tellement d'annonces insatisfaites, qu'il faut aujourd'hui se réjouir de ces premiers résultats et comprendre que leur apport correspond peut-être enfin, à un réel espoir.

Voilà, un travail sérieux sur la réparation de la moelle épinière chez le singe, un primate, donc un animal très proche de nous! D'ailleurs ce même auteur avait déjà réussi à faire remarcher récemment des rats. Nous connaissons bien dans notre association ce brillant groupe international, nous l'avions souvent invité dans les précédentes réunions de l'IRME.

Réalisée sur des singes à Pékin par Grégoire Courtine et Jocelyne Bloch, cette avancée fait l'objet ce jeudi d'une publication dans la grande revue internationale, « Nature », et attire les commentaires les plus flatteurs de la communauté scientifique. Les vidéos présentées en complément, sont spectaculaires. Dès que le système électronique se met en route, le primate marche très bien sur le tapis roulant malgré sa lésion spinale.

Cette équipe a travaillé sur deux singes qui avaient expérimentalement subi une lésion partielle de la moelle épinière paralysant l'animal du membre inférieur droit. Une puce portant des micro-électrodes a été implantée dans le cortex moteur gauche qui contrôle très précisément, tous les muscles de la jambe droite. La puce enregistre l'activité cérébrale et envoie les données à un ordinateur qui va pouvoir commander l'action de l'implant en fonction de l'activité codée. L'implant multi-électrodes est situé au-dessus de la moelle épinière en aval de la lésion et chaque électrode commande les muscles appropriés.

Les chercheurs suisses ont développé un algorithme qui excite des points précis de la moelle épinière, de manière discontinue mais cyclique, afin d'imiter le mieux possible une marche normale.

Ces scientifiques vont naturellement continuer leurs recherches sur d'autres singes pour confirmer ces premières données. Mais surtout, les chercheurs de l'EPFL testent déjà leur méthode sur des patients humains, en collaboration avec le Centre hospitalier universitaire vaudois, à Lausanne. Il y a quelques semaines, ils ont ainsi greffé sur la moelle épinière de deux personnes partiellement paralysées un implant similaire à celui des singes. Et c'est dans ce cadre qu'ils mettent au point un futur projet de marche qui prévoit déjà, l'amélioration de huit patients.

Les progrès concernant les réparations ou les substitutions spinales se multiplient depuis quelques années. Il y a peu de temps, il a été montré sur le poisson zèbre\*, que ce petit poisson transparent, était capable de régénérer complètement sa moelle épinière à la suite d'une blessure. Cette possibilité de régénération est tout à fait remarquable, malheureusement, si elle est présente chez les poissons et chez les batraciens, elle disparaît chez les vertébrés supérieurs. On peut espérer cependant qu'un jour on sera capable de comprendre par quels processus ce mécanisme est possible et espérons qu'on pourra l'adapter même aux espèces supérieures.

Sommes-nous déjà au début de progrès irréversibles? Tout scientifique doit rester extrêmement prudent... D'abord, il faut observer à long terme, l'avenir de ces deux singes et des différentes étapes de la récupération; il faudra analyser les expériences complémentaires... Il faudra enfin suivre très précisément comment sera abordée l'expérimentation humaine... on est très loin du terme... mais on est peut-être déjà sur la bonne voie! ■



Photos

1 - Quelques éléments de l'interface cerveau-moelle épinière: un microréseau d'électrodes sur un modèle de silicium d'un cerveau de primate, un générateur d'impulsions et un implant rachidien composé de 16 électrodes © Hillary Sanctuary / EPFL

2 - Poisson zèbre (*Brachydanio rerio*) © Marrabbio2



## LEXIQUE

**\*Le poisson zèbre:** est une espèce de poissons de la famille des Cyprinidés qui se rencontre en Inde. Il est couramment utilisé en aquariophilie et surtout en laboratoire où il sert d'organisme modèle car ce petit poisson possède pratiquement le même génome que l'être humain. Cette caractéristique unique au monde fait de cette espèce un intéressant sujet d'étude pour les généticiens qui affirment aujourd'hui pouvoir comprendre certaines maladies génétiques qui touchent l'être humain simplement en procédant à des comparaisons avec les gènes du poisson.

# Protocole de rééducation fonctionnelle

*Un protocole de rééducation fonctionnelle intensive et prolongée basé sur l'interface cerveau-machine induit une récupération neurologique partielle chez des patients paraplégiques*

**Donati A. R., Shokur S., Morya E., Campos D. S., Moiola R. C., Gitti C. M., Augusto P. B., Tripodi S., Pires C. G., Pereira G. A., Brasil F. L., Gallo S., Lin A. A., Takigami A. K., Aratanha M. A., Joshi S., Bleuler H., Cheng G., Rudolph A., Nicoletis M. A.**



## basé sur l'interface cerveau-machine

**L'avis du Pr Bernard BUSSEL**, MPR CHU de Garches sur un article publié dans *Nature*: *Long-Term Training with a Brain-Machine Interface-Based Gait Protocol Induces Partial Neurological Recovery in Paraplegic Patients.*

**Les interfaces cerveau-machine fournissent une nouvelle stratégie d'assistance visant à rétablir la mobilité chez les patients sévèrement paralysés. Pourtant, aucune étude chez l'animal ou chez l'homme n'a révélé qu'une formation à long terme sur l'ICM pourrait induire un quelconque type de rétablissement clinique.**

### LEXIQUE

#### \*Paradigme :

1. Représentation, vision du monde, modèle, courant de pensées (exemple : le paradigme technologique, le paradigme scientifique).
2. Ensemble des différentes formes que peut prendre un mot, comme les déclinaisons ou la conjugaison d'un verbe (exemple : le paradigme de la première conjugaison comprend uniquement les verbes du premier groupe qui se terminent en ER).
3. Ensemble des unités qui peuvent se substituer les unes aux autres.
4. Manière d'utiliser des techniques et des exemples propres à chaque problème (exemple : le paradigme de programmation).

**\*EEG :** C'est une méthode d'exploration cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu souvent représentée sous la forme d'un tracé appelé électroencéphalogramme.

Huit patients paraplégiques atteints de lésions médullaires – SCI (Spinal cord injury) – chroniques (3 à 13 ans) ont été soumis à une formation de longue durée (12 mois) avec un paradigme\* de neuroréduction de la démarche à plusieurs étapes basé sur l'interface cerveau machine (ICM) visant à restaurer la locomotion. Ce paradigme combinait un entraînement intensif à la réalité virtuelle immersive, une rétroaction visuelle tactile enrichie et une marche avec deux actionneurs robotiques contrôlés par l'EEG\* (électroencéphalographie), y compris un exosquelette de membre inférieur conçu sur mesure capable de fournir une rétroaction tactile aux sujets. Après 12 mois de formation avec ce paradigme, les huit patients ont présenté des améliorations neurologiques dans les sensations somatiques (localisation de la douleur, toucher fin et grossier, et détection proprioceptive) dans les dermatomes\* multiples. Les patients ont également repris le contrôle moteur volontaire dans les muscles clés en dessous du niveau SCI, comme mesuré par les EMG\* (électromyographie), ce qui entraîne une nette amélioration de leur indice de marche. En conséquence, 50 % de ces patients ont été mis à niveau pour une classification de paraplégie incomplète. La récupération neurologique a été parallèle à la réémergence de l'imagerie motrice des membres inférieurs au niveau cortical. Nous émettons l'hypothèse que cette récupération neurologique sans précédent résulte

de la plasticité corticale et de la moelle épinière déclenchée par l'utilisation à long terme de l'ICM.

**Important travail réalisé par un groupe de chercheurs brésiliens et américains menés par M. Nicoletis (Sao Paulo et Duke université)**

Ce travail a été réalisé chez 8 patients paraplégiques jeunes (27 à 38 ans) après une lésion de la moelle thoracique (7 ASIA A et 1 ASIA B – Score ASIA: classification neurologique standard des lésions médullaires), ayant une paraplégie datant de 3 à 13 ans.

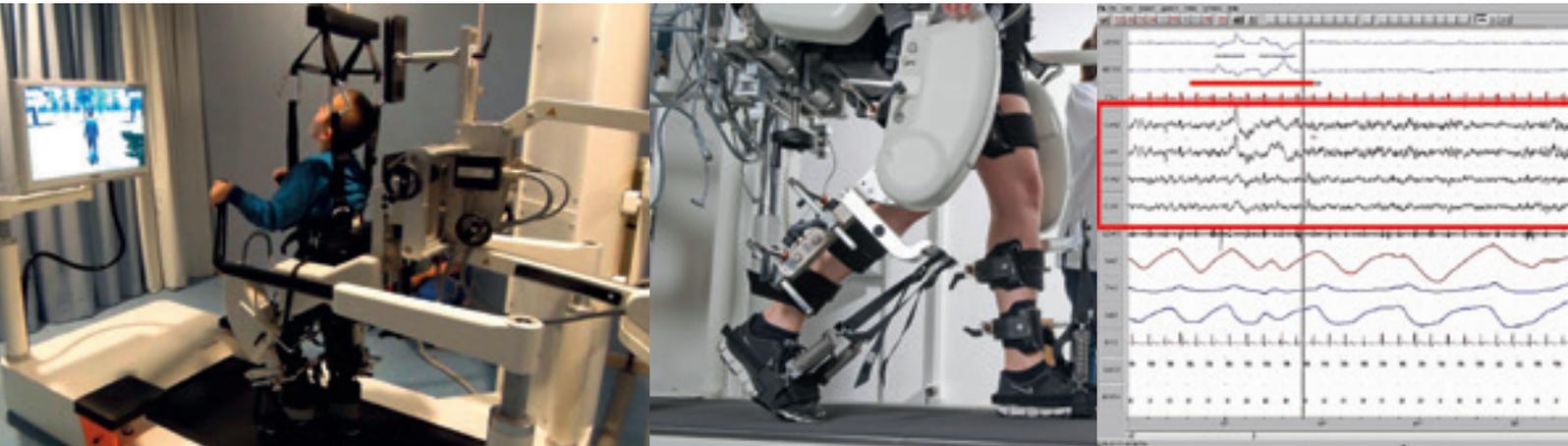
Les résultats de ce travail sont incroyables, tous les patients se sont améliorés et la moitié de ces patients ont progressé de façon importante de ASIA A à ASIA C! et gagnant jusqu'à 6 points au WISCI (Walking Index for Spinal Cord Injury)!

Ces résultats ont été obtenus sans interventions chirurgicales ou traitements médicamenteux potentiellement dangereux ou utilisation de matériel coûteux et uniquement avec des techniques de rééducation!!! (250 heures dans l'année chez chaque patient).

Cette rééducation est particulière; 2 points sont essentiels:

- un travail du cortex cérébral durant des « exercices de locomotion »; par exemple, le patient assis utilise son activité cérébrale, enregistrée via un

# intensive et prolongée



**\*Dermatome:** C'est une aire de la peau innervée par un même nerf spinal ou nerf crânien. En médecine, le dermatome permet de déterminer les zones de lésion de la moelle épinière ou du tronc cérébral.

**\*EMG:** l'électromyographie (ou électroneuromyogramme - ENMG) est une technique médicale qui permet d'étudier la fonction des nerfs et des muscles, et donc de compléter certains diagnostics neurologiques.

**\*Lokomat®:** exosquelette de membres inférieurs électro mécanisé, disposant des capacités les plus avancées en matière de thérapie locomotrice robotisée.

EEG à 16 canaux, pour contrôler les mouvements d'un avatar du corps humain;

- et d'autre part un travail de marche sur différents systèmes (Lokomat\*, contrôle d'un exosquelette porté par le patient etc.) en mesurant l'activité EEG. Ce travail modifie, à terme, chez ces patients, les potentiels évoqués cérébraux tardifs (réalisés à distance).

Les structures supra spinales reçoivent une stimulation de l'activité locomotrice, système simple et ingénieux. Lors de la locomotion, sur un Lokomat par exemple, des stimulations tactiles sont appliquées à la face interne des avant-bras en phase avec la stimulation des soles plantaires.

À 1 an, on observe chez ces patients une amélioration de la motricité et de la sensibilité sous lésionnelle. L'amélioration de la motricité se manifeste

préférentiellement sur les muscles fléchisseurs, et la sensibilité sur 1 à 3 segments sous-jacents, sur la sensibilité douloureuse.

Sont présentées ensuite des méthodes qui, d'après les auteurs, favorisent le rôle des faisceaux vestibulo spinal et spino thalamique dans la réinnervation sous lésionnelle.

Manque, il me semble, dans ce remarquable travail une IRM médullaire qui permettrait, entre autres, de mesurer l'étendue du syndrome lésionnel qui manifestement chez ces patients était très faible.

Quoi qu'il en soit ces magnifiques résultats inciteront très certainement de nombreuses équipes à tenter de nouveaux essais chez des patients médullo lésés, soit ASIA A soit ASIA C avec des résultats peut être moins spectaculaires mais fonctionnellement peut-être plus utiles aux patients.

Photos (de gauche à droite)  
 1 - Electroencéphalogramme © iStockphoto.com / annedde  
 2 - Miguel Nicoletis et un mannequin portant l'exosquelette © Nicoletis Lab  
 3 - Lokomat (société Hocoma) © Fondazione Centri di Riabilitazione Padre Pio Onlus  
 4 - Lokomat © Hocoma  
 5 - EEG © MrSandman

# Traumatismes crâniens légers en



**15 %** des patients  
présentent des séquelles

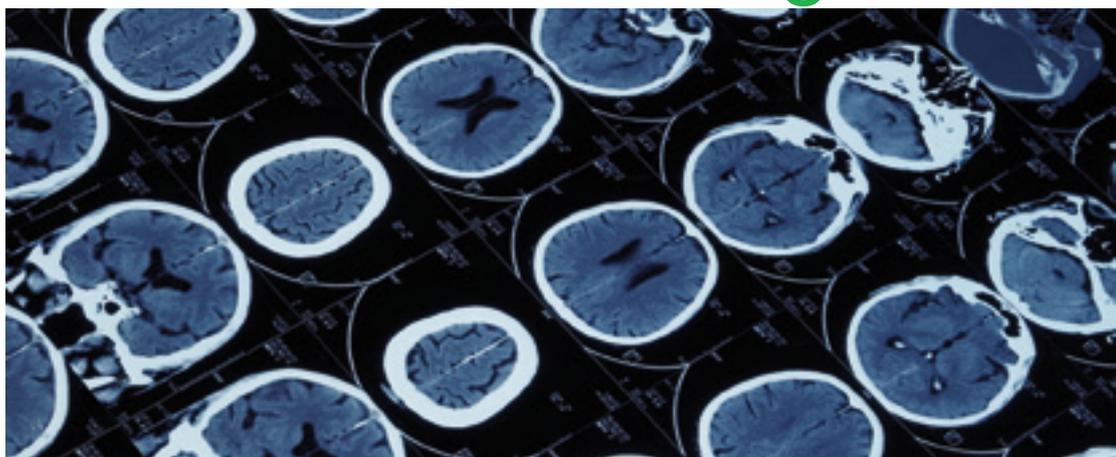
Chaque année, on compte

**150 000**

nouveaux cas de traumatisme  
crânien léger ou modéré  
en France

## Symptômes principaux, classés en fonction de leur prévalence

- Céphalées/douleurs
- Fatigue
- Vertiges
- Troubles du sommeil
- Troubles de la mémoire
- Dépression
- Sensation de tête vide ou pleine
- Troubles de l'équilibre
- Troubles sensoriels (phosphènes, acouphènes)
- Intolérance au bruit
- Troubles du sommeil (hypersomnie, insomnies)
- Difficultés de concentration
- Modification du caractère (irritabilité, apathie, désintérêt pour l'environnement)



## Une nouvelle étude de l'IRME pour améliorer

Après avoir proposé un suivi (par IRM, avec bilans neuropsychologiques et suivi clinique), à différentes cohortes de patients ayant subi un traumatisme crânien léger à modéré, et participé grâce à l'ARS à l'ouverture d'une consultation dédiée à ces patients (Centre d'évaluation du TC au CHU de Bicêtre), l'IRME organise actuellement une nouvelle étude qui propose une prise en charge des patients TC légers pathologiques en phase chronique, entre 6 mois et deux ans du traumatisme. Cette nouvelle proposition de prise en charge, financée grâce au Fond de solidarité GMF, répond à une demande importante car ces patients en phase chronique ont des difficultés à être bien orientés et à bénéficier d'une prise en charge adaptée.

Les patients ayant été victimes d'un TCL présentent fréquemment des déficits cognitifs, notamment une atteinte conjuguée des fonctions attentionnelles, exécutives et de la mémoire de travail. Pour un certain nombre de cas, ces troubles persistent au-delà de la période habituelle de récupération spontanée des 3 mois et peuvent perturber le fonctionnement quotidien de l'individu.

Dans une étude précédente, nous avons démontré les bénéfices d'une prise en charge précoce (clinique et neuropsychologique) sur l'évolution cognitive des patients et sur la réduction de l'impact des symptômes.

Selon le principe de plasticité cérébrale, le cerveau serait capable de se réorganiser à la suite d'une lésion en créant de nouvelles connexions synaptiques, voire plusieurs années après la lésion.

Cette nouvelle étude a pour objectif d'étudier l'effet d'une prise en charge globale des symptômes post-commotionnels persistants (stade chronique) sur la qualité de vie des patients traumatisés crâniens légers.

Les signes présentés d'emblée par ces patients aux examens standards (examen clinique et scanner) ne justifient pas d'une hospitalisation ou d'une prise en charge médicale spécialisée. Ils ont parfois un scanner en urgence et regagnent leur domicile.

C'est généralement 3 à 6 mois plus tard que certains d'entre eux consultent de nouveau pour des douleurs (céphalées, troubles de l'équilibre, cervicalgies), et des troubles cognitifs de la mémoire, des capacités attentionnelles ainsi que des troubles de l'humeur. L'ensemble de ces symptômes s'appelle « le syndrome post-traumatique du traumatisé crânien léger (SPT) ».

Le syndrome post-traumatique (SPT), encore appelé « syndrome post-commotionnel », est au cœur de la problématique des TCL. Il comprend un ensemble de symptômes qui apparaissent dès la phase aiguë du traumatisme. Ces symptômes recouvrent trois dimensions distinctes: la dimension somatique, cognitive et émotionnelle ou comportementale (Rimel et al., 1981). Elles sont relativement stéréotypées, d'un degré d'intensité variable et sont souvent nombreuses. Levin et al. (1987), a détaillé les symptômes principaux, classés en fonction de leur prévalence.

Le taux de TCL ayant un SPT, est estimé selon une fourchette de 15 à 25 % de TCL dont la persistance des plaintes peut s'étendre au-delà de 3 mois jusqu'à plusieurs années (Levin et al., 1987; Mittenberg et Strauman, 2000; Ponsford et al., 2000 et 2002; Boake et al., 2004; Carroll et al., 2004; Wood, 2004; Iverson, 2005).

# phase chronique

## POUR RAPPEL

Les traumatismes crâniens sont d'importance très variable et il est apparu nécessaire de définir des critères permettant de les classer en légers, modérés et graves. Le traumatisme crânien léger (TCL) se définit habituellement par un score de Glasgow initial (*Teasdale et Jennet, 1974*) compris entre 13 et 15, associé ou non à une perte de connaissance inférieure à 30 minutes et une durée de la phase d'amnésie post-traumatique de 1 à 24 heures selon les auteurs. Près de 15 % des traumatisés évoluent de façon défavorable.



## la prise en charge

Ces troubles peuvent rendre ces patients inaptes à la poursuite d'une vie socioprofessionnelle normale, entraver une reprise du travail et altérer leur vie personnelle et familiale.

Indifférents, dépressifs et irritables, ils disent « qu'ils ne sont plus eux-mêmes », ce que confirme leur entourage familial et professionnel.

Actuellement aucune prise en charge spécifique n'est entreprise pour lutter contre cette cause majeure de handicap et ce n'est bien souvent qu'à un stade trop tardif que les blessés d'évolution peu favorable bénéficient d'une prise en charge qui se révèle moins efficace dans la mesure où les symptômes se sont enkystés.

C'est pourquoi nous souhaitons étudier la pertinence d'une intervention thérapeutique en phase chronique, adaptée, multidisciplinaire chez des patients chroniques selon le DSM IV TR, *versus* une thérapeutique basée sur la psycho éducation.

### Les objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de mesurer les effets (entre 6 mois et deux ans après la survenue du traumatisme crânien léger) d'une prise en charge globale et multidisciplinaire (cognitive, physique, psychologique) des symptômes post-commotionnels persistants chez les patients TC légers chroniques (selon le DSM IV-TR).

De plus, cette étude propose d'évaluer la généralisation des effets en vie quotidienne et les liens avec, d'une part, les performances en mémoire de travail, et d'autre part, l'état thymique\* et émotionnel.

De façon plus générale, nous observerons l'évolution de l'effet/maintien de l'amélioration de cette prise en charge multidimensionnelle dans le temps. L'analyse des données de cette nouvelle cohorte de patients permet un apport de connaissances

## Diagnostic des patients traumatisés crâniens légers chroniques

Nous allons utiliser les critères pour le diagnostic d'une lésion cérébrale traumatique légère selon l'American Congress of Rehabilitation Medicine.

Un patient ayant une lésion cérébrale traumatique légère a eu une interruption physiologique de la fonction cérébrale à la suite d'un traumatisme, telle que manifestée par un ou plusieurs des éléments suivants :

- une perte de conscience pouvant durer jusqu'à 30 minutes
- une perte de mémoire des événements immédiatement avant ou après l'accident pouvant durer jusqu'à 24 heures
- une altération de l'état mental au moment de l'accident (par exemple : étourdissement, désorientation ou confusion), ou
- un déficit neurologique focal qui peut ou non être transitoire, mais lorsque la gravité de la blessure ne se caractérise pas par :
  - une perte de conscience de plus de 30 minutes.
  - une amnésie post-traumatique de plus de 24 heures
  - un score à l'échelle du coma de Glasgow de moins de 13 après 30 minutes.

*Adaptation d'un document du Mild Traumatic Brain Injury Committee de l'American Congress of Rehabilitation Medicine*

sur l'épidémiologie des TCL et leur devenir et la proposition de mise en place d'un circuit de prise en charge spécifique pour les traumatismes crâniens légers en phase chronique, ce qui répondrait à une réelle demande de nombreux patients qui nous sollicitent.

### La méthodologie

Nous proposons à 70 patients ayant subi un traumatisme crânien léger dans les deux dernières années, des bilans cliniques réguliers et une évaluation par un neuropsychologue afin de quantifier les troubles persistants depuis le traumatisme.

*Photos (de gauche à droite)  
1 - IRM © beerkoff - Fotolia.com  
2 - Visages © Perrush - Fotolia.com*

### LEXIQUE

**\*État thymique :** concerne l'humeur, en rapport avec le comportement extérieur de l'individu, son affectivité, ses émotions (exaltation, excitation, indifférence...).



12  
→  
La lettre de l'IRME

Ces patients sont divisés par tirage au sort en deux groupes de 35 patients dont la prise en charge est différente pour évaluer celle dont on peut attendre une récupération :

- au premier groupe sont proposées 39 sessions de rééducation cognitive informatisée à l'aide d'un logiciel d'exercice, se déroulant sur 13 semaines (à raison de 3 sessions par semaine de 25 minutes chacune que le patient réalise chez lui avec un suivi en temps réel des neuropsychologues) et 12 séances de thérapie cognitivo-comportementale (TCC)
- le second groupe de patients bénéficie d'une prise en charge téléphonique de psycho éducation avec des appels réguliers des psychologues, la lecture d'une consigne et surtout le recueil des plaintes.

Cette étude sera réalisée sur une année afin d'organiser ensuite la meilleure prise en charge possible pour des patients TC légers dont la vie quotidienne reste altérée du fait de séquelles pour lesquelles il est difficile de trouver la prise en charge adaptée. ■

### Pour réaliser ce bilan, une consultation multidisciplinaire vous est proposée à l'hôpital Bicêtre.

- Cette consultation comporte :
- un examen clinique et neurologique,
  - un bilan neuropsychologique (ensemble de tests visant à évaluer la mémoire, l'attention ou autres troubles),
  - un bilan ergothérapeutique.

En fonction des résultats de cette évaluation, une prise en charge adaptée vous sera proposée :

- un suivi simple,
- des examens complémentaires ou des séances de rééducation.

Cette consultation, coordonnée par le Pr Nozar AGHAKHANI et le Dr Anne HERBRECHT est ouverte à tout patient ayant été victime d'un traumatisme crânien.

Pour toute information :  
Tél. : 01 45 21 74 90  
consult.trauma-cranien@bct.aphp.fr

**SOIGNER**

Centre d'évaluation et de prise en charge multidisciplinaire du

**T**raumatisme crânien léger

Vous venez d'avoir un traumatisme crânien (pour lequel vous avez consulté vos urgences)

vous pouvez bénéficier d'un examen multidisciplinaire complémentaire

**Hôpital Bicêtre**  
Service de neurochirurgie

INFORMATION  
01 45 21 74 90  
consult.trauma-cranien@bct.aphp.fr

Hôpitaux universitaires Paris-Sud  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

**Un traumatisme crânien n'est jamais bénin.**

Quelques chiffres :

- **25 000 personnes** sont victimes chaque année en France d'un traumatisme crânien léger.
- **100%** des cas connaissent une évolution favorable (disparition des signes cliniques traumatiques)
- **20%** des signes persistent à très long terme, constituant ce que l'on appelle « syndrome post-traumatique »

**Les traumatismes crâniens qualifiés de « légers » présentent les caractéristiques suivantes :**

- un traumatisme crânien identifié de façon certaine
- avec ou sans perte de connaissance immédiate
- avec une amnésie post-traumatique d'au moins 30 minutes
- et suivi parfois de signes cliniques rapidement dégradés.

**Dans les jours qui suivent le traumatisme, certains signes doivent vous alerter :**

- maux de tête persistants
- vomissements
- somnolence
- crise épileptique
- troubles visuels

**En cas d'apparition de ces signes consulter immédiatement dans un service d'urgences.**

Habituellement les signes disparaissent rapidement. Cependant, dans les semaines qui suivent le traumatisme, certains signes isolés ou associés peuvent persister ou survenir :

- persistance de céphalées, douleurs cervicales, fatigue importante, troubles du sommeil, troubles de l'attention, intolérance au bruit
- troubles de la mémoire, troubles de l'attention, réajustement du traitement de l'anxiété, irritabilité,
- troubles de l'humeur, irritabilité.

**La persistance au-delà de 3 mois post-traumatiques constitue une évolution défavorable.**

**Il est possible, à partir des plaintes et d'un bilan neuropsychologique, de définir rapidement après l'accident si une prise en charge est nécessaire.**

Ce bilan d'évaluation est essentiel pour adapter au mieux votre prise en charge et prévenir ainsi une évolution défavorable des troubles persistants.

**Glossaire**

→ **TCL** : Traumatisme Crânien Léger

Il est défini par un score de Glasgow inférieur ou égal à 15, un œil fermé à 3, une ouverture de la paupière à 3, une réponse à la douleur à 4, une réponse verbale à 5.

→ **SPT** : Syndrome Post-Traumatique

« Post-traumatique » = syndrome consécutif à un événement post-traumatique.

Il comprend tout un ensemble de symptômes traumatiques. Ces symptômes recouvrent des dimensions physiques et émotionnelles, cognitives et émotionnelles. Ils sont relatifs à l'événement, d'une durée d'intensité variable et sont souvent nombreux.

Photos (de gauche à droite)

1 - Entretien © AlexRaths - iStockphoto.com

2 et 3 - Affiche et dépliant © Hôpital Bicêtre-APHP

# Reprise des greffes



## Un projet de l'IRME

- Reinnervation of denervated lumbar ventral roots and their target muscle by thoracic spinal motoneurons *via* an implanted nerve autograft in adults rats after SCI (Liu et al 1999)

- Innervation of the caudal ventral roots and their target muscles by the rostral spinal motoneurons after implanting a nerve autograft in spinal cord-injured adult marmosets (Liu et al 2001)

### LEXIQUE

**\*Laminectomie:** Intervention chirurgicale consistant à supprimer une ou plusieurs lames vertébrales (portion plate et large d'une vertèbre située à l'arrière de celle-ci et reliant une apophyse transverse à l'apophyse épineuse).

**En 2000, une équipe pluridisciplinaire menée par le Pr Perrouin Verbe et le Pr Mathé à Nantes, service de Médecine Physique et Réadaptation, avec des chirurgiens dont le Pr Tadié, le Pr Liu et le Pr Robert, avait observé une récupération partielle chez un paraplégique.**

Ce protocole clinique « réparation de la moelle épinière lésée par autogreffe de nerf » concernait des patients paraplégiques ASIA A, de niveau lésionnel T9-T12, en chronique à plus d'un an de la lésion. L'étude comprenait l'examen clinique, des examens électrophysiologiques (Pr Péréon), des examens d'imagerie (angiographie médullaire et IRM). Le protocole chirurgical comportait une laminectomie\* de T7 à L12, l'identification électrophysiologique des racines bilatérales L2, L3, L4 et la section de leur faisceau ventral puis l'implantation de trois autogreffes nerveuses (nerf sural) dans le quadrant antéro-latéral de la moelle épinière rostrale à la blessure et enfin le raccordement de l'extrémité distale des greffons aux racines ventrales lombaires sectionnées.

Le suivi postopératoire comportait des examens clinique et électrophysiologiques et radiologiques (IRM) sur deux ans après l'intervention, à intervalles réguliers. De la physiothérapie postopératoire était pratiquée (électrostimulation des muscles cibles).

### Les résultats

Sur trois patients volontaires, hommes âgés de 28, 47 et 52 ans avec un niveau lésionnel T9-T10 (et un délai accident-chirurgie allant de 19 mois à 7 ans), les résultats n'ont pas montré d'aggravation en postopératoire.

Les résultats ont été partiellement intéressants sur un des trois patients, à 15 mois d'un accident de la circulation, chez qui aucune contraction

musculaire n'était décelée en préopératoire. À 8 mois de la chirurgie, on constatait une contraction volontaire palpable dans les deux adducteurs et quadriceps gauche avec à l'EMG une activation volontaire dans les deux adducteurs, et gauche et droite, et une réponse (potentiels évoqués) reproductible dans les deux adducteurs et quadriceps gauche.

### Interview du Pr Tadié sur cette technique et ce résultat

#### Les points positifs de ce protocole

Le concept de pouvoir faire repousser des nerfs de la moelle épinière saine au-dessus d'une lésion vers des muscles situés au-dessous de la lésion chez l'homme a été prouvé: un patient paraplégique a pu contracter volontairement le muscle quadriceps qui était la cible du traitement.

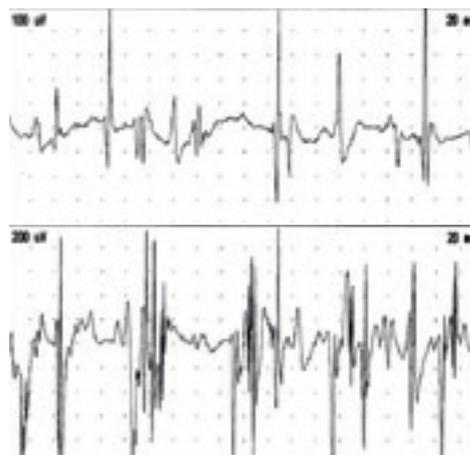
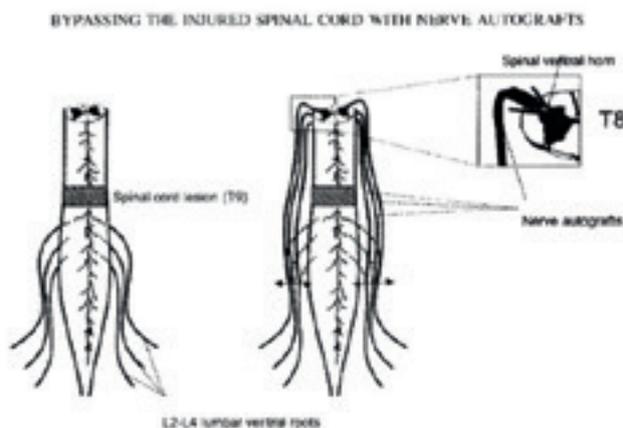
Le principe de pouvoir traiter par cette technique les lésions de la moelle épinière ou des nerfs périphériques est donc validé.

#### Les points négatifs de ce protocole

La repousse axonale obtenue n'était pas suffisante pour obtenir un mouvement fonctionnellement utile au patient, alors que chez les animaux (rats et singes) la restauration du mouvement était fonctionnelle.

La cause de cet échec relatif est double: d'une part le nombre d'axones qui ont repoussé chez l'homme (20 %) n'était pas suffisant pour rétablir

Photos (de gauche à droite)  
Documents © B. Perrouin-Verbe et J. F. Mathé (Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Nantes), M. Tadié et S. Liu (Department of Neurosurgery, le Kremlin-Bicêtre), R. Robert et O. Hamel (Department of Neurotraumatology, Nantes), P. Guihenneuc et Y. Péréon (Department of Electrophysiology, Nantes).



une fonction, alors que chez l'animal, le pourcentage obtenu le permettait; d'autre part l'implantation des greffes était faite juste au-dessus de la lésion sans qu'il soit possible d'être sûr que les fibres motrices sus-lésionnelles étaient encore en nombre suffisant à ce niveau.

Il est maintenant possible de tenter de surmonter ces obstacles identifiés grâce à de nouvelles techniques.

### Stratégies futures

La notion d'association de stratégies thérapeutiques ayant chacune prouvé leur faisabilité et leur utilité de façon certes partielle et incomplète, mais scientifiquement valable, est maintenant considérée comme indispensable.

Dans le cas des greffes il faut à la fois améliorer la technique chirurgicale, favoriser la repousse axonale, rendre le terrain le plus favorable possible pour une récupération fonctionnelle.

### Amélioration de la technique chirurgicale

Cela consiste à identifier en préopératoire chez les patients, le siège et la densité des fibres motrices et sensibles fonctionnelles sus-lésionnelles. C'est désormais possible grâce aux techniques d'imagerie de DTI et à l'électrophysiologie de pointe.

L'implantation des greffes dans ces faisceaux identifiés sera rendue plus précise en utilisant la chirurgie assistée par ordinateur.

### Favoriser la repousse axonale

Par l'utilisation de traitements visant à augmenter la croissance axonale, diminuer l'inflammation ainsi que la réaction cicatricielle au greffon (thérapeutiques pharmacologiques et biomatériau).

### Rendre le terrain le plus favorable possible

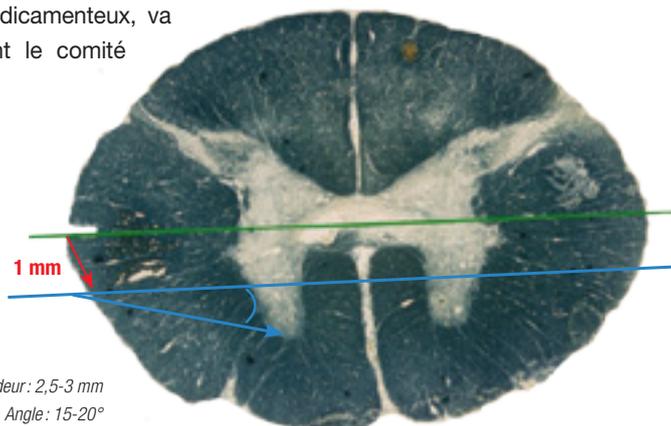
Par la rééducation intensive pré et postopératoire associée à des stimulations électromagnétiques.

### Comparaison avec d'autres techniques réalisées depuis

- Études expérimentales chez le rat et utilisation des nerfs intercostaux inférieurs (Liu 2003) Reconstitution axonale des neurones moteurs supérieurs (Brunelli 2003)
- Combinaison avec d'autres stratégies de réparation
- Ponts dorsaux et réinervation sensorielle (Dam-Hieu 2002)
- Utilisation de facteurs neurotrophiques, de cellules de Schwann purifiées, de cellules gliales engainantes.

### Quelles perspectives à court terme chez le patient ?

Un nouveau protocole associant un bilan préopératoire par IRM de DTI, une évaluation complète par électrophysiologie, une stratégie chirurgicale de chirurgie assistée par ordinateur et électrophysiologie pré opératoire, et l'adjonction d'un traitement médicamenteux, va être déposé devant le comité d'éthique. ■



Photos (de gauche à droite)  
1 - IRM ©  
2 - Schéma © Tadié et al. J of Neurotrauma 2002  
3 - Résultats EMG (adducteur gauche)  
- à 8 mois après chirurgie (haut)  
- à 9 mois après chirurgie (bas)

# L'efficacité neuroprotectrice

## d'un biomatériau

Ils nous **soutiennent**  
depuis  
de nombreuses années

L'association « **Tous ensemble pour Malou** » a été créée en 2004 à la suite de l'accident de moto de Marine, alias « Malou ». Régulièrement une partie des dons collectés est adressée à l'IRME afin de financer ses recherches.

## Préclinique de l'IRME en cours

**Le Conseil Scientifique de l'IRME a décidé d'une étude préclinique menée par le Dr Song Liu (M.D., Ph.D.U 1195, Inserm et Université Paris-Sud) pour tester un hydrogel biocompatible qui favoriserait la repousse des fibres nerveuses après une lésion médullaire. L'objectif est d'implanter l'hydrogel dans la lésion de la moelle épinière pour créer ainsi un support de repousse aux fibres endommagées.**

Photos (de gauche à droite)  
1 - Neurogel © Pr Song Liu  
2 - Schémas © Pr Song Liu

15  
↓  
La lettre de l'IRME

Financé grâce à l'association *Tous pour Malou* et organisée par l'IRME, cette étude préclinique a débuté en septembre et sera terminée en décembre. L'équipe du Pr Song Liu, neurochirurgien et chercheur Inserm à Paris a mis au point le protocole chirurgical (modèle lésionnel et protocole de mise en place du biomatériau). Il a testé avec le Dr ShiWei la faisabilité de ce protocole en avril et août dernier.

Il entreprend ainsi le protocole de préclinique nécessaire pour répondre aux conditions requises d'un dossier de demande d'application chez les patients, si bien entendu les résultats étaient probants et statistiquement significatifs.

Cette étude compare deux groupes d'animaux, lésés de façon reproductible, un groupe bénéficie de la mise en place du biomatériau.

Les deux phases de cette préclinique étaient prévues mi septembre et mi-octobre. Les résultats passent par l'étude du comportement, donc l'évaluation de la récupération potentielle, une étude d'électrophysiologie en plusieurs temps et enfin l'analyse histologique qui permet de quantifier la repousse nerveuse éventuelle.

L'association *Tous pour Malou* et la famille de Marine ainsi que l'association qui avait permis la création du biomatériau ont décidé de financer ce projet : un grand merci de leur soutien. ■

## Le protocole d'étude

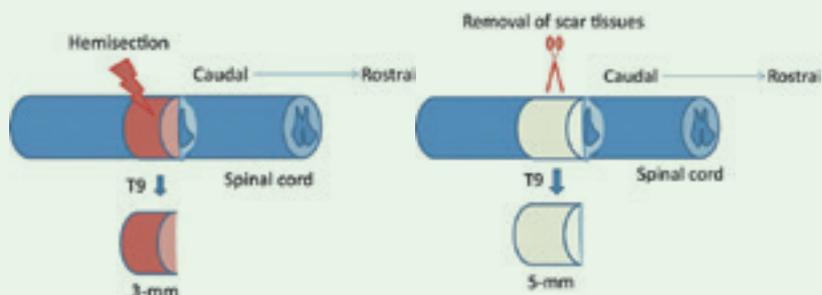
### Deux groupes d'animaux

hémisection de moelle thoracique  
(avec/sans excision en chronique à 4 semaines + biomatériau).

### Étude du comportement sur 8 semaines

#### Résultats corrélés

- les scores de comportement (BBB) + PES et PEM (électrophysiologie pour évaluer les réponses motrices et sensitives);
- le comportement des animaux est évalué régulièrement (des scores cotés qui sont ensuite comparés);
- après le sacrifice, l'analyse histologique permettra de quantifier la repousse des fibres nerveuses.



4 semaines après la lésion médullaire initiale, les animaux ont une nouvelle anesthésie; la lésion est excisée sous microscope opératoire. Le site de la lésion est identifié et les tissus cicatriciels entourant le site seront retirés à l'aide de micros ciseaux sur les deux marges des souches de la moelle épinière, ce qui créera un nouvel écart de 5 mm.

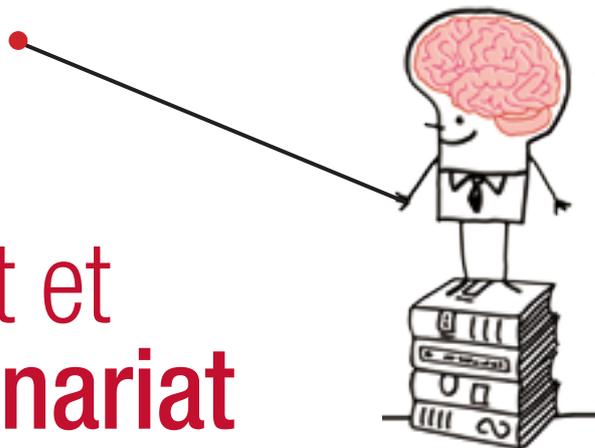
# Philippe Pozzo di Borgo



Une soirée de gala a été organisée par le Comité de soutien de l'IRME, en présence de Philippe Pozzo di Borgo. L'intégralité des fonds est destinée à financer des projets qui ont pour but de limiter le handicap dans les traumatismes médullaires.

## Président d'honneur de l'IRME

**Philippe Pozzo di Borgo**, auteur du « Second souffle », adapté ensuite à l'écran dans le film *Intouchables*, a décidé de parrainer depuis quelques années déjà les actions de l'IRME. En 2015, Philippe Pozzo di Borgo publie un nouveau livre inspiré des dernières années et de ses hospitalisations: dans *Toi et moi, j'y crois* (éditions Bayard), l'auteur revisite ses différents « Moi » forgés au fil des événements de sa vie. Il explore aussi le lien à l'autre et les conditions d'une véritable rencontre avec tous les « Toi » de la vie, des plus proches aux plus éloignés, sans jamais oublier les personnes les plus fragiles. ■



## 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 2016!

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.

## Mécénat et partenariat

**S'associer en tant que mécène ou parrain de l'IRME, c'est s'engager avec nous pour combattre le handicap. Parce que les lésions traumatiques de la moelle épinière touchent essentiellement une population jeune, qu'un accident peut arriver à chacun de nous.**

Être mécène ou parrain, c'est **optimiser votre image et votre notoriété** en bénéficiant de contreparties de visibilité. En interne, c'est également un moyen de **fédérer vos collaborateurs et parties prenantes** autour de projets de santé et de recherche, porteurs de sens.

Parce que les connaissances sur la moelle épinière se sont approfondies, de nombreux projets de santé et de recherche restent à mener, **nous avons besoin de votre soutien**. Votre action peut prendre la forme d'un **partenariat annuel ou pluriannuel**.

Pour les mécènes, **des réductions fiscales sont accordées**. Votre entreprise peut réduire du montant de son impôt, 60 % de la valeur du don, dans la limite de 0,5 % du total du chiffre d'affaires. ■

# Congrès de l'IRME

## 16 décembre 2016



### Avancées en matière de recherches dans les traumatismes de la moelle épinière

**Institut de Myologie (Hôpital de la Pitié Salpêtrière)**

Le domaine des traumatismes médullaires a connu des progrès considérables ces dernières années. Grâce aux travaux réalisés dans des modèles animaux, nous connaissons mieux les mécanismes biologiques qui interviennent dans la cascade des événements moléculaires qui conduisent aux lésions médullaires. Les bases neurales à l'origine des symptômes qui, comme la spasticité ou les douleurs, jouent un rôle majeur dans le handicap sont maintenant mieux analysées. Ces connaissances laissent entrevoir de nouvelles cibles thérapeutiques de neuroprotection ou visant à améliorer les symptômes. À côté de ces perspectives à court et moyen termes, on assiste à l'essor de stratégies innovantes basées sur la thérapie génique ou l'utilisation de cellules-souches. On citera également, entre autres, les travaux basés sur les interfaces homme-machine ou les protocoles innovants de rééducation utilisant des systèmes robotisés.

Ce symposium a pour but de faire un bilan des avancées les plus récentes dans le domaine des traumatismes médullaires, avec des experts internationaux et des équipes soutenues par l'IRME dans le souci d'établir un pont entre la recherche fondamentale et les applications cliniques.

Il s'adresse à tous ceux qui s'intéressent au domaine des traumatismes ou plus généralement des pathologies de la moelle épinière qu'ils soient chercheurs, cliniciens ou personnels paramédicaux. ■



Photos (de gauche à droite)

1 - Philippe Pozzo di Borgo et son épouse

© L'Express

2 - Dessin © NL shop - Fotolia.com

3 - Neurone © Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com

4 - Laurent Vinay © INT

5 - Affiche de la 3<sup>e</sup> conférence en neurosciences © INT

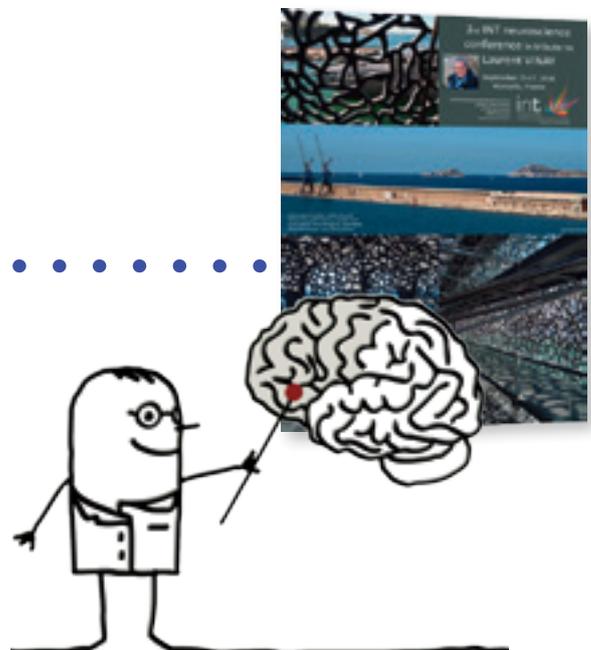
6 - Dessin © NL shop - Fotolia.com



## 3<sup>e</sup> édition des conférences en neurosciences de l'INT

### Laurent Vinay

Membre du Conseil Scientifique de l'IRME, Laurent Vinay était le directeur adjoint de l'Institut de Neurosciences de la Timone et le principal créateur de l'ICN PhD program. Après son décès soudain en mars 2015, l'Institut a décidé de l'honorer pour sa 3<sup>e</sup> édition de conférences en Neurosciences en septembre 2016. Laurent a dédié sa vie aux sciences. Il a contribué significativement à la découverte de mécanismes impliqués dans le fonctionnement et la plasticité développementale de la moelle épinière normale ou traumatisée. ■



# Procès-verbal des délibérations de l'assemblée

L'assemblée est présidée par M. Jean Vecchierini de Matra administrateur trésorier, Monsieur le professeur Marc Tadié, en sa qualité de président de l'IRME étant excusé.

Participant également: M. Michel de Tapol, administrateur, M. Jean-Pierre Vercamer, représentant le Cabinet Deloitte, commissaire aux comptes, Mme Sophie Blancho, secrétaire générale. M. le professeur Song Liu, neurochirurgien et chercheur est présent.

M. Vecchierini de Matra accueille les participants et ouvre la séance.

Puis, M. Vecchierini de Matra fait état des évolutions récentes et procède à la lecture du rapport financier :

## Année 2015

L'exercice est à nouveau caractérisé par un résultat excédentaire: 19792 € contre 15680 € en 2014. Ce résultat est constitué par la différence entre:

- d'une part 509468 € de produits :
    - 479895 € de produits d'exploitation (en hausse de 17 % par rapport à 2014)
    - 9770 € de produits financiers
    - 19803 € de ressources non utilisées reportées
  - et d'autre part 489676 € de charges :
    - 300581 € (-26 %) de charges d'exploitation constatées,
    - 186691 € d'engagements à réaliser, soit 5 1/2 fois plus que l'année précédente (comme évoqué dans le Rapport moral) et dont l'importance explique la faiblesse des charges d'exploitation constatées
    - 2344 € d'impôts sur les bénéfices
- À noter 60 € de charges exceptionnelles (pénalités Urssaf rattachées au solde 2013 et 2014 réglées en 2015).

À noter l'importance cette année des ressources en nature à hauteur de 800 K€ (diffusions à titre gracieux du spot publicitaire IRME).

Les subventions en faveur de la recherche, d'un montant de 419 K€, constituent près des 9/10<sup>e</sup> (87 %) de nos produits d'exploitation.

Reçues de trois institutions (AFM, GMF et CADF), ces subventions sont en hausse sensible par rapport à l'année précédente (+26 %) sans toutefois atteindre le niveau de 2013 (566 K€).

S'y ajoutent au niveau des ressources 61 K€ de dons de particuliers (13 %) en léger recul par rapport à 2014 (-6 %).

La baisse des charges d'exploitation est en partie directement liée à une diminution des travaux de recherche subventionnée pendant l'exercice, mais également à une maîtrise encore accrue des frais généraux (télécommunications, salaires et charges en particulier).

Le total du bilan s'élève à 877 K€ contre 890 K€ à fin 2014.

Les fonds propres s'accroissent du montant du résultat de l'exercice et atteignent 191 K€.

Comme les années précédentes, la trésorerie de l'association (865034 € au 31 décembre 2015) a été constamment positive et placée de manière totalement sécurisée.

## Prévisions 2016

Dans un environnement de plus en plus difficile, l'Association s'efforce de fonctionner de la manière la plus économe possible afin que l'essentiel des ressources, peu aisées 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, une fois de plus, déterminants pour l'évolution future de notre Institut.

M. Vercamer, représentant le Cabinet Deloitte, Commissaire aux comptes, rend compte de l'audit des comptes réalisés 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 2015 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

Les comptes de l'exercice sont donc validés sans observation ni réserve.

## • 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.

## LA RECHERCHE

### Rappels sur le fonctionnement de la recherche

Les projets issus de l'Appel d'offres annuel sont évalués par deux experts du Conseil Scientifique de l'IRME. Les équipes dont les projets sont sélectionnés sont depuis 2014 auditionnées par le Conseil Scientifique.

Le Conseil Scientifique classe les projets en fonction de leur intérêt scientifique, des capacités de l'équipe à mener à bien le projet et des retombées potentielles en clinique.

Ce classement est soumis au Conseil d'Administration qui autorise le financement en fonction des possibilités budgétaires de l'année.

Les subventions sont versées dans le cadre de conventions (sur une année), en deux parties: la deuxième n'étant attribuée qu'après approbation par le Directeur Scientifique de l'IRME, d'un rapport financier et scientifique à mi-parcours.

Sur justification scientifique la convention peut être prolongée d'une année.

À l'expiration de la date de la convention, les sommes non utilisées (non demandées par l'équipe) sont réattribuées. Le directeur scientifique de l'IRME est responsable de l'évaluation de la qualité scientifique des projets menés.

Chaque projet issu de l'Appel d'offres annuel a été évalué par deux experts du Conseil Scientifique de l'IRME. Une dizaine de porteurs de projets sélectionnés ont ensuite été auditionnés par le Conseil Scientifique le 24 octobre 2015.

Le classement des projets auditionnés et retenus a été soumis au Conseil d'Administration qui a autorisé le financement en fonction des possibilités budgétaires de l'année (environ 200000 euros sur les fonds propres de l'IRME).

L'année 2015 a permis la subvention de deux projets supplémentaires IRME communs avec l'AFM, (cellules-souches et anastomoses nerveuses).

## 1/ Recherche fondamentale

- **La Calpain cible potentielle dans le traitement de la spasticité**, Brocard Frédéric
- **Specific Spinal Cord Myelin imagin by inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT) MRI**, Duhamel Guillaume
- **Rendre visible l'invisible: imagerie moléculaire des TC légers**, Vivien Denis / Ali Carine
- **Cortical regeneration and remodeling following premature brain injury**, Donega Vanessa

# générale ordinaire du 23 juin 2016

## 2/ Recherche clinique

La recherche clinique est une priorité pour l'IRME qui suscite des projets et en assume la promotion.

Les projets cliniques financés

- Rééducation de la mémoire de travail après traumatisme crânien: étude de la plasticité cérébrale, Azouvi Philippe
- Prise en charge précoce des traumatismes crâniens légers et modérés: une nouvelle étude IRME financée par la GMF propose aux patients TC légers chroniques une rééducation pendant 9 mois.
- SPINE 2 (imagerie et électrophysiologie pathologies médullaires): cette étude IRME corrèle de l'imagerie, des potentiels moteurs et sensitifs, des bilans de quantification de la force musculaire pour définir des marqueurs (mesure et variation d'atrophie médullaire)
- Induction de plasticité ventilatoire par des séances répétées de stimulation transcutanée spinale (tsDCS), Similowski Thomas

La somme totale des subventions accordées pour l'année 2016 avoisine 200 000 euros.

## 3/ Journée des chercheurs

Comme chaque année depuis 2005, les différentes équipes de recherche soutenues par l'IRME avec l'Association Française contre le Myopathies (AFM) ont présenté le 24 octobre 2015 les résultats scientifiques obtenus.

Ce bilan permet de mettre en valeur la problématique utilisée, de comprendre les progrès réalisés et de proposer des projets futurs.

Cette journée ouverte à un public scientifique permet des échanges et des rencontres, toujours dans l'optique de susciter des projets menés par différentes équipes qui réuniraient leurs compétences.

## QUESTIONS AUX CHERCHEURS

Le Dr Song Liu, neurochirurgien expose le préclinique en cours de l'étude IRME d'une trithérapie administrée en phase aiguë d'une lésion thoracique par compression par ballonnet.

Il présente les résultats prometteurs des différents groupes d'animaux traités par molécule seule versus les groupes d'animaux contrôles et traités par l'association des trois molécules.

Ses résultats reprennent les différents tests (par IRM, électrophysiologie et les scores BBB du comportement). Cette phase de préclinique sera poursuivie et les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2016.

## COMMUNICATION

### 1/ Les publications

Deux numéros de La Lettre de l'IRME sont parus en 2015.

Chaque numéro présente désormais un coup de projecteur sur un laboratoire de recherche fondamentale dont le projet est soutenu par l'IRME afin de mieux faire connaître et comprendre les axes principaux de la recherche qui est menée. La lettre ouvre également ses colonnes aux personnes handicapées et à leur famille et à ceux qui se mobilisent pour trouver des fonds destinés à financer la recherche.

### 2/ Le site internet

Le site de l'IRME qui est régulièrement mis à jour est un outil de communication très important, tant vers le public avec la publication en ligne de la Lettre, que les chercheurs qui y trouvent toutes les informations et les dossiers à remplir concernant l'appel d'offres et le congrès de l'IRME.

À noter l'augmentation des questions de blessés et familles via le site.

Les donateurs peuvent faire leurs dons en ligne avec le serveur de paiement sécurisé du CIC, bien que cette pratique soit encore loin d'être généralisée.

## 3/ Spot publicitaire

Un spot de 30 secondes a été réalisé gracieusement par une société de production (Fighting Fish): une demande de diffusion a été soumise à la SNPTV et plusieurs chaînes de télévision ont donné leur accord pour la diffusion, le spot a été diffusé sur toutes les chaînes nationales et certaines chaînes du câble.

## 4/ Mécénat

Plusieurs associations ont organisé des manifestations au profit de l'IRME (Progolf, Tous pour Malou, Titoine, Combattre la Paralyse).

Puis M. Vecchierini de Matra met aux voix les résolutions suivantes:

**1<sup>re</sup> résolution:** Rapport moral et financier / comptes annuels - exercice 2015

Après avoir entendu lecture du rapport moral et financier du conseil d'administration, pris connaissance des comptes 2015 et entendu lecture des rapports du commissaire aux comptes, l'assemblée générale ordinaire approuve le rapport moral et financier ainsi que les comptes annuels de l'association et décide d'affecter le résultat au compte « report à nouveau ». Elle donne quitus au président, au trésorier et à l'ensemble des administrateurs pour l'exécution de leur mandat pendant ledit exercice.

**Résolution adoptée à l'unanimité**

**2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> résolution:** Budget

L'assemblée générale ordinaire approuve le projet synthétique de budget 2016 présenté par le conseil.

**Résolution adoptée à l'unanimité**

**4<sup>e</sup> résolution:** Nomination d'un nouvel administrateur

L'Assemblée générale ordinaire nomme Mme Herta Bourely pour une durée de trois années venant à expiration lors de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2019.

**Résolution adoptée à l'unanimité**

**5<sup>e</sup> résolution:** Nomination d'un nouvel administrateur

L'Assemblée générale ordinaire nomme Mme Sanam Adle pour une durée de trois années venant à expiration lors de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2019.

**Résolution adoptée à l'unanimité**

**6<sup>e</sup> résolution:** L'Assemblée Générale prend acte de la démission de M. Jean Yves Le Coz et de Mme Nathalie Moine acceptées lors du Conseil d'Administration du 8 juin 2016.

**Résolution adoptée à l'unanimité**

**7<sup>e</sup> résolution:** Accomplissement des formalités légales

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**

Plus aucune question n'étant proposée et l'ordre du jour étant épuisé, le Président de l'Assemblée lève la séance à 20 heures.

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

M. Jean Vecchierini de Matra, *trésorier*

# “ 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.

# 2017

## L'appel d'offres

**L'Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME) a lancé cette année un appel d'offres particulièrement ciblé pour soutenir financièrement des projets de recherche sur la thématique suivante :**

### Traumatismes de la moelle épinière : Applications précliniques et cliniques Approches thérapeutiques

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

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

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

**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 !**