



décembre 2017

L'IRME

Éditorial

Chers amis de l'IRME,

Ne nous abandonnez pas !

Force est de reconnaître que face aux enjeux que sont la lutte contre le cancer, le diabète, la faim dans le monde, le problème des lésions traumatiques de la moelle épinière paraît bien insignifiant, excepté pour ceux qui le vivent au quotidien : victimes et familles de victimes, chercheurs, chirurgiens et médecins rééducateurs.

Pourtant ces traumatismes surviennent chaque jour et peuvent nous toucher à n'importe quel moment. Paradoxalement, alors que l'on parle de moins en moins des avancées de la recherche dans ce domaine, nous sommes prêts d'aboutir et d'appliquer en clinique des traitements capables d'améliorer l'avenir des traumatisés récents et anciens, grâce aux années passées à accumuler des données fondamentales. Polythérapie, reconstruction médullaire, thérapie génique sont les trois thérapeutiques que nous pouvons enfin appliquer.

Nous vous adressons le numéro 50 de notre *Lettre de l'IRME*. Nous y faisons un point mais n'hésitez pas à nous demander des compléments d'informations. Vous pourrez alors dédier vos dons à un projet précis.

Notre objectif est toujours de pouvoir proposer un traitement aux patients. Notre nouveau protocole de greffes en préclinique pourra, nous l'espérons, être appliqué dans des délais relativement court. Forts des premiers essais chez l'homme et de l'échec relatif de la première étude, le protocole et la technique ont été réadaptés et les résultats chez l'animal pourront être analysés dans leur totalité en fin d'année. Parallèlement des équipes travaillent sur la douleur, la spasticité, la rééducation intensive avec des résultats encourageants.

Nos budgets étant entièrement consacrés aux subventions d'équipes de recherche, notre visibilité dépend essentiellement de vous. Faites connaître l'IRME, nous comptons sur vous! ■



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

Sommaire

PÉDAGOGIE 2

La thérapie génique

APPEL D'OFFRES 3

ZOOM 4

L'institut des neurosciences de Marseille

LA VIE DE L'IRME 7

ZOOM 8

**Le CRMBM-CEMEREM :
rencontre avec Virginie Callot**

ACTUALITÉS 11

RECHERCHE 12

Biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire

Deux projets de recherche clinique de l'IRME pour les trois ans à venir

ASSOCIATIONS 21

MERCI À TOUS 22

Progolf 2017

Photos (de gauche à droite)

1 - Philippe Pozzo di Borgo © BRITTA PEDERSEN-AFP

2 - Rééducation © DNY59 - iStockphoto

3 - Laboratoire © Franz Pfluegl - Fotolia.com

La thérapie génique



Professeur François Clarac,
Membre d'honneur
de l'IRME

une méthode de soin révolutionnaire

par François Clarac, neurobiologiste

La thérapie génique tente d'agir directement sur les acides nucléiques, ADN ou ARN de toutes nos cellules, pour soigner ou prévenir les maladies. On introduit le gène fonctionnel qui remplace le gène défectueux à l'origine de la maladie. Ces acides nucléiques sont le plus souvent transportés chez le patient grâce à un vecteur viral, mais ils peuvent également être injectés directement dans les cellules, sous forme d'ADN nu.

En 2014, deux médicaments ont été commercialisés comme agissant sur les gènes.

La Gendicine est utilisée en Chine depuis 2004 dans le traitement de carcinomes de la tête et du cou. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, véhiculé par un adénovirus. Plus de 10 000 patients ont été traités à ce jour, sans effet indésirable. La Chine a approuvé en 2003, la production et l'utilisation de la Gendicine, à l'issue de tests cliniques qui ont démontré qu'elle augmentait considérablement le taux de survie des patients souffrant de cancers de la tête et du cou. Quelque 400 patients, dont 20 venus de l'étranger ont reçu des cures sur huit semaines. En Europe, le premier médicament de thérapie génique, le Glybera, injectable par voie intramusculaire, a été approuvé fin 2012. Il est conseillé en cas de déficit familial en graisse, dû en particulier à l'absence d'une enzyme, la lipoprotéine lipase.

Le traitement, « Kymriah », a été développé par un chercheur de l'université de Pennsylvanie et breveté par les laboratoires helvétiques Novartis pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë. Cette leucémie est le cancer du sang pédiatrique le plus fréquent aux États-Unis avec environ 3 100 nouveaux cas diagnostiqués annuellement chez les moins de 20 ans, selon l'Institut national du cancer (NCI). Ce traitement, dont le coût est

de 475 000 dollars, modifie génétiquement le système immunitaire d'un malade pour combattre une forme agressive de leucémie. Selon Novartis, 600 malades y seraient éligibles tous les ans aux États-Unis.

Des traitements pour chaque patient

Emily Whitehead, cinq ans après avoir été traitée par Kymriah, est toujours en rémission au Children's Hospital of Philadelphia/AP. L'innocuité et l'efficacité du Kymriah ont été démontrées par un essai clinique mené avec 63 malades pédiatriques et de jeunes adultes qui n'avaient pas répondu aux autres traitements ou avaient rechuté. Selon cette technique, un traitement est créé pour chaque patient dont des cellules immunitaires sont prélevées et congelées avant d'être acheminées dans un laboratoire où elles sont modifiées génétiquement pour attaquer la leucémie. Le taux de rémission a atteint 83 % dans les trois premiers mois du traitement qui a consisté en une seule dose de cellules immunitaires modifiées, précise la FDA (Food and Drug Administration).

La thérapie génique est encore une technique expérimentale mais les progrès en quelques années, ont été considérables! ■

Définitions pour un néophyte

L'Adénovirus ou Adenoviridae est une famille de virus qui regroupe une centaine de variétés, dont une quarantaine environ peut infecter l'Homme. C'est en 1953 que ceux-ci ont été mis en évidence par Wallace P. Rowe à partir de fragments d'amygdale.

La lipoprotéine lipase est une hydrolase (classe d'enzymes qui catalysent les réactions d'hydrolyse de molécules) intervenant dans le métabolisme lipidique. Son gène est LPL situé sur le chromosome 8 humain.

2018

Appel d'offres



+ de **1 800** essais cliniques de thérapie génique sont en cours, dont **65 %** en cancérologie, **10 %** dans le domaine cardiovasculaire et **10 %** dans celui des maladies monogéniques, immunodéficientes, hématologiques...

La leucémie aiguë lymphoblastique

est un type de cancer et de leucémie provoquée par la multiplication de lymphocytes défectueux dans la moelle osseuse appelés blastes. Elle affecte surtout les enfants et comme l'adjectif « aiguë » l'indique, elle apparaît brutalement, avec seulement quelques jours ou semaines entre les premiers symptômes et le diagnostic, le traitement pouvant alors débuter dans les jours ou les heures qui suivent le diagnostic.

Photos de gauche à droite :

1 - Double hélice d'ADN avec ses nucléotides
© Joseluis3

2 - Micrographie électronique de la transmission d'adénovirus
© CDC/Dr. G. William Gary Jr.

3 - Équipe médicale © Sean Prior - Fotolia.com

L'IRME et la thérapie génique

Conscient de l'intérêt de la thérapie génique dans les lésions de la moelle épinière, l'IRME poursuit son soutien à différents projets. Il favorise les protocoles associant par exemple l'inhibition de la cicatrice gliale par thérapie génique à la prise en charge coordonnée : polythérapie, chirurgie précoce, stimulation électromagnétique et exosquelette. De même en phase chronique, la thérapie cellulaire et les greffes doivent être associées à l'utilisation de biomatériaux.

Le projet étudiant l'inhibition de la cicatrice gliale par thérapie génique, en partenariat avec l'AFM, est dans sa dernière phase préclinique et confirme l'intérêt de ce traitement dans des lésions aiguës, dans les jours qui suivent la prise en charge de la lésion et sa décompression chirurgicale initiale. Elle pourrait être également utile en traitement d'appoint des méthodes de reconstruction médullaire (biomatériaux, greffes de nerfs ou de cellules).

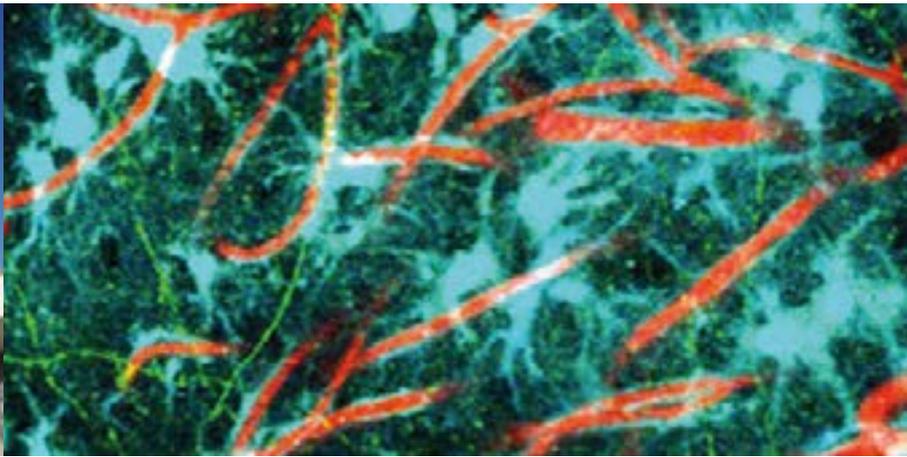
L'IRME a ciblé cette année son appel d'offres annuel sur les thérapies innovantes et en particulier les thérapies géniques, pour soutenir financièrement des projets de recherche répondant à la thématique suivante :

Thérapies géniques et cellulaires des traumatismes de la moelle épinière : mécanismes et approches thérapeutiques

- **Compréhension des mécanismes génétiques et cellulaires** impliqués dans les lésions primaires et secondaires survenant après un traumatisme du système nerveux central dans le but de mettre en place des thérapies géniques et cellulaires (cellules souches, IPS) ciblant les processus de mort cellulaire, les voies de signalisation, les cascades biochimiques, la mise en place de la cicatrice gliale et les modifications de la matrice extra-cellulaire post-traumatique ainsi que des facteurs inhibant la repousse axonale. Alternative : en vue de favoriser la neuroprotection et les processus de réparation.
- **Mise au point de vecteurs** spécialement adaptés à une thérapie génique des traumatismes du système nerveux central.
- **Mise au point de méthodes** permettant d'assurer la sécurité des thérapies géniques et cellulaires afin notamment de les stopper en cas d'événements délétères (processus tumoral, processus immunitaires non désirés, etc.).
- **Mise au point d'essais** cliniques pilotes ou de méthodes d'investigations cliniques de thérapies géniques ou cellulaires destinées à évaluer les risques potentiels ainsi que les effets neuroprotecteurs ou la reconstruction. Des projets focalisés sur d'autres pathologies de la moelle épinière et de l'encéphale pourront être envisagés sous réserve qu'ils présentent un intérêt thérapeutique direct pour les lésions traumatiques.

Les projets sont décrits page 7 (dans l'encadré vert).

Institut des Neurosciences de Marseille



L'INT est situé sur le campus de la Faculté de médecine en continuité du CHU de la Timone qui regroupe l'essentiel des services de neurosciences cliniques et des moyens exceptionnels en imagerie biomédicale (IRM 3T et 7T avec le CEMEREM, PET scan avec le CERIMED, MEG) dédiés aux neurosciences, également situé sur le site de l'Hôpital.

L'objectif : partager les compétences et faire interagir les équipes

Ce regroupement des équipements scientifiques au sein de grands plateaux techniques mutualisés est dédié aux différentes approches expérimentales (neurosciences cognitives, neurophysiologie, neurosciences cellulaires ou comportementales) et est articulé autour de ressources communes (animalerie, ateliers mécaniques et électroniques ou encore plateformes d'imagerie). La conception de chaque plateau technique met en avant la standardisation des espaces expérimentaux permettant une plus grande évolution des équipes et un partage des compétences autour de chaque poste expérimental.

Favoriser le translationnel

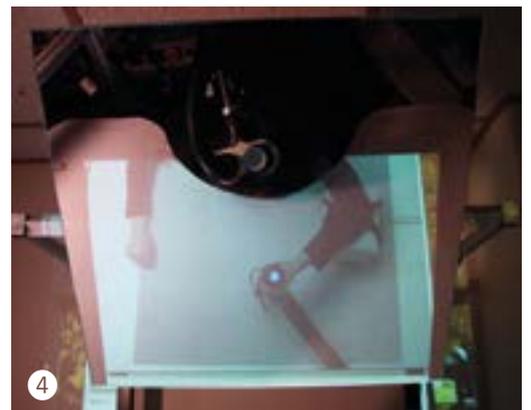
L'objectif de l'INT est de développer des recherches de haut niveau en neurosciences fondamentales, du cellulaire au cognitif, et de faire tomber les frontières entre les approches fondamentales et cliniques.

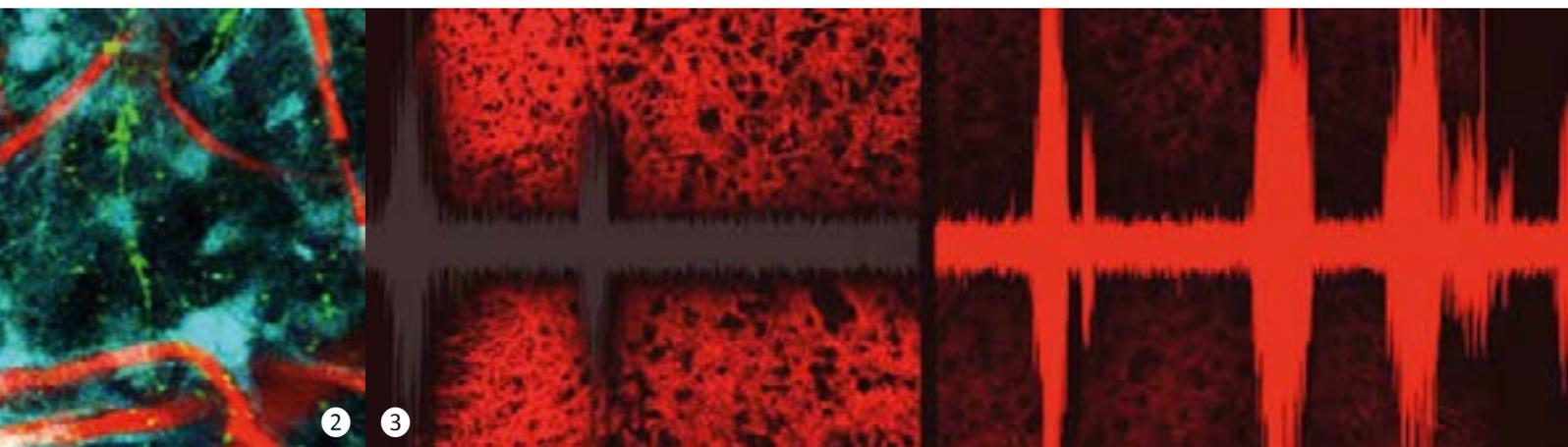
Les neurosciences intégratives, liant les différents niveaux d'organisation du système nerveux dans une approche fonctionnelle, jouent un rôle essentiel dans la compréhension des bases neurales de nos comportements et de leur désorganisation dans les maladies neurologiques et psychiatriques.

En fédérant ces différentes approches, l'INT veut donner les moyens aux chercheurs et cliniciens pour :

Explorer, comprendre et modéliser le fonctionnement normal et pathologique du cerveau et de la moelle épinière, avec une approche intégrée allant du neurone au comportement grâce à la neurophysiologie et l'imagerie multi-échelle. Pour une fonction donnée (perception visuelle, contrôle corticospinal, motivation, cognition sociale...), il s'agit de comprendre comment l'activité neuronale est régulée au niveau cellulaire, propagée au niveau des petits réseaux corticaux ou sous-corticaux et assemblée au sein de grands systèmes qui sous-tendent le comportement.

Élucider le code neuronal : comprendre comment la dynamique des grands et petits réseaux neuronaux explique les comportements les plus





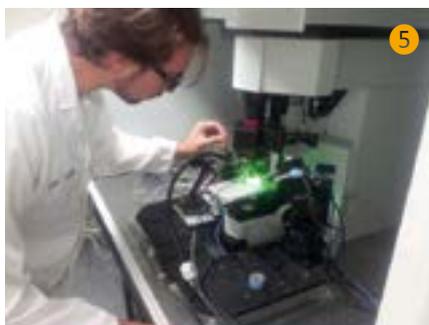
2

3

intégrés comme la perception, les émotions ou encore le contrôle des mouvements de la main ou des yeux.

Comprendre comment les dysfonctionnements ou la mort cellulaire des neurones et des cellules gliales provoquent des troubles neurologiques ou psychiatriques tels que les pathologies des motoneurones (SLA), les lésions de la moelle épinière (spasticité), les troubles du contrôle de l'impulsivité (incluant les addictions, notamment dans la maladie de Parkinson), les pathologies du développement cognitif et social (autisme, troubles bipolaires, schizophrénie), ou encore les pathologies liées au stress (stress post-traumatique, dépression). Pour cela nous avons choisi une approche intégrée allant de la paillasse (modèles cellulaires, animaux) aux patients (exploration d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, analyse du comportement).

Enfin, **la formation « à » et « pour » la recherche** (Master, PhD Program) est une des priorités pour l'Institut qui s'est donné comme objectif d'offrir une offre de formation doctorale pour les jeunes scientifiques et cliniciens qui soit interdisciplinaire et ouverte afin de conjuguer l'excellence technique, la curiosité et le goût de la recherche. ■



5



5
↓ La lettre de l'IRME



6



7

5 - Expérience © INT-La Timone

6 - Équipe ImaPath © INT-La Timone

7 - Équipe P3M, de gauche à droite, 1^{er} rang : F. Brocard, (team leader), F. Cayetannot, H. Bras, Brocard C., I. Sanchez-Brualla, L. Troude (absent) ; 2^e rang : J. Dadoun, P. Coulon, R. Bos, J.-O. Coq, J. Durand, J. Peyronnet-Roux, J.-C. Vlemari, S. Liabeuf © INT-La Timone



L'INT accueille 9 équipes de recherche. La volonté de l'IRME est de soutenir ces équipes qui proposent des projets en adéquation avec sa thématique notamment du traumatisme de la moelle.

MoMoThe

Maladies des motoneurones : modélisation et thérapie

ImaPath

Imagerie *in vivo* des interactions cellulaires dans les pathologies du système nerveux central

« La dynamique des interactions cellule-cellule dans le système nerveux central ainsi que leurs conséquences sont encore peu connues, en raison du manque de méthodes d'imagerie non invasives résolutive. Afin de pouvoir visualiser les cellules nerveuses, les cellules immunitaires ainsi que les vaisseaux sanguins dans des modèles murins de pathologies du SNC, nous avons donc mis en place deux stratégies d'imagerie *in vivo* avec différentes échelles de résolution spatiale : tomographie à densité (TDM) à rayon X et microscopie 2-photon (2P) ».

Responsables de l'équipe :



Debarbieux Franck
chef d'équipe - team Leader



Rougon Geneviève
chercheur émérite - researcher
Directrice scientifique de l'IRME, elle assure le bon déroulement des projets soutenus par l'IRME et examine les rapports de résultats.

P3M

Plasticité et physio-pathologie des réseaux moteurs rythmiques

Responsable de l'équipe :



Brocard Frédéric
chef d'équipe - team leader

« Nous étudions l'organisation fonctionnelle des circuits neuronaux de la moelle épinière au stade développemental et dans des conditions pathologiques (e.g. après traumatismes de la moelle épinière). Nous nous intéressons aux mécanismes par lesquels les neurones et les réseaux neuronaux opèrent pour générer des mouvements. Nous utilisons des rongeurs (rats et souris) comme modèles d'étude pour comprendre le développement et l'organisation moléculaire, cellulaire et intégrative des réseaux moteurs spinaux. Le laboratoire est aussi engagé dans la caractérisation de la plasticité fonctionnelle des motoneurones après traumatismes de la moelle épinière et dans la découverte de traitements ciblés des troubles moteurs dysfonctionnels chez les patients médullo-lésés ».

L'IRME a soutenu en 2016-2017 son projet « La Calpain : cible potentielle dans le traitement de la spasticité ». Nous reviendrons sur ce laboratoire et ses résultats prometteurs dans le prochain numéro de notre Lettre de l'IRME.

CoMCo

Contrôle moteur cognitif

InVibe

Inférence et comportements visuels

BaNCo

Bases neurales de la communication

BaGaMoRe

Ganglions de la base : motivation et récompense

mirCOS

Micro-rna et cognition sociale

SCaLP

Cognition sociale : développement normal et pathologique

LA VIE DE
L'IRME
VOUS
INTÉRESSE

L'IRME finance des équipes dans le domaine de la traumatologie médullaire et crânienne

Son objectif : permettre aux recherches d'aboutir plus vite et proposer aux patients traumatisés des solutions afin de diminuer le handicap.

Institut indépendant, l'IRME poursuit son action grâce à votre générosité (dons, donations, legs). Le don mensuel, au nom d'une société ou d'un particulier est simple.

Vous pouvez dédier vos dons à un projet précis et être informé de son avancement. Des procédures de contrôle garantissent la rigueur de notre fonctionnement.

Donnez en toute confiance !



Sans votre soutien, le financement des projets ne peut se faire.

GUEROUT Nicolas EA3830 Faculté de Médecine de Rouen / Study of the spinal cord neurogenesis

« Ce jeune chercheur propose dans un projet ambitieux de caractériser les propriétés des cellules pouvant présenter des caractéristiques de neurogenèse afin de pouvoir les mobiliser dans le contexte de lésion de moelle épinière. Ce travail va se réaliser en collaboration avec un groupe au MIT/Havard (USA) qui détient une nouvelle technique de séquençage à partir d'un seul noyau d'une cellule. Ce projet est très ambitieux et présente un intérêt scientifique important »

BROCARD Frédéric Institut de Neurosciences Timone Marseille / Thérapie génétique de la spasticité après une lésion de la moelle épinière « Ce projet est dans la continuité de travaux de recherche de base sur les mécanismes moléculaires et cellulaires, mettant en évidence le rôle de la « calpain » dans la spasticité post-lésionnelle. Le projet consiste à interférer l'expression de la calpain par thérapie génique in vivo chez le rat après lésion médullaire. Ce projet collaboratif est prometteur et d'un excellent niveau »

SOARES Sylvia NPS, UM119/UMR8246U1130 Neurosciences Paris Seine / Approche combinatoire pour le trauma de la moelle épinière chez le rat : biomatériaux et cellules souches « L'équipe vient de publier un article démontrant l'efficacité d'un biomatériau (breveté) pour restaurer une lésion traumatique et comme support pour la survie cellulaire. Ce projet est en collaboration avec le Dr Gaillard, qui va générer la différenciation de cellules pluripotentes (hiPSc) en neurones de la moelle épinière. La grande originalité du projet est de combiner deux approches thérapeutiques pour atteindre une synergie d'effets, ce qui peut être le futur à envisager face à la complexité des lésions du système nerveux central. C'est un projet prometteur et original pour une équipe bien établie »

GAILLARD Afsaneh Laboratoire de neurosciences Expérimentales et Cliniques INSERM U1084 - Poitiers Greffes de neurones corticaux dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines pour le traitement de lésions corticales « Ce projet d'une équipe bien établie dans le domaine des greffes de neurones, propose de différencier des cellules souches pluripotentes en neurones corticaux et de les caractériser avant de les greffer après un traumatisme crânien. Ce travail présente une avancée très prometteuse dans le domaine des transplantations cérébrales. »



L'IRME a renouvelé son Conseil scientifique pour cette année 2017, multidisciplinaire il a pour mission de reviewer les projets à subventionner. Ce conseil est composé de chercheurs, cliniciens chirurgiens et rééducateurs, spécialiste de la douleur notamment. Toutes les thématiques de recherche pour améliorer la prise en charge et le quotidien des patients sont discutées au sein de ce conseil.

Conseil scientifique de l'IRME

Président : Dr Yves CHRISTEN

Directeur scientifique : Pr Geneviève ROUGON (PI Imapath Team / UMR 7289 INT, ANR scientific Adviser Aix-Marseille Université - Timone)

Vice-présidente : Pr Brigitte PERROUIN-VERBE (Service de MPR, CHU de Nantes)

Membres du Conseil :

- Pr Nozar AGHAKHANI / Service de neurochirurgie, CHU Bicêtre
- Dr Nadine ATTAL / Évaluation et traitement de la douleur, CHU Ambroise Paré
- Dr Jérôme BADAUT / CNRS Group leader of brain molecular imaging, INCIA
- Pr Bernard BUSSEL / Service de rééducation neurologique, CHU Raymond Poincaré, Garches
- Dr Virginie CALLOT / Centre de résonance magnétique biologique et médicale (CRMBM-CEMEREM) UMR 7339, CNRS, Aix-Marseille Université
- Pr Grégoire COURTINE / International Paraplegic Foundation Chair in Spinal Cord Repair Center for Neuroprosthetics and Brain Mind Institute SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY (EPFL)
- Pr Pierre DENYS / Médecine physique et réadaptation CHU de Garches - Troubles urologiques et sexologiques d'origine neurologique

- Pr Stéphane FUENTES / Service de neurochirurgie, CHU La Timone, Marseille
- Pr Pierre GUIGUI / Service de chirurgie orthopédique HEGP
- Dr Fatiha NOTHIAS / CNRS Research Director Team Leader: "Axon growth and regeneration"
- Pr Jean-François PITTET / Department of Anesthesiology, University of Alabama, Birmingham
- Pr Pascale PRADAT-DIEHL / Chef de service de médecine physique et réadaptation neurologique CHU Pitié Salpêtrière
- Dr Olivier RAINETEAU / Institut de recherche du cerveau - Neuromorphology, Université de Zurich
- Dr Philippe RAVASSARD / ICM, Équipe « Biotechnologie et biothérapie » (Bio-Modeling in Neurodegenerative Diseases)
- Pr Damien RICARD / Service de neurologie HIA Percy UMR CNRS 8257 -SSA MD 4 « COGNAC G »
- Pr Pierre-Paul VIDAL / Directeur du CeSeM, Université Paris Descartes

Membres d'honneur :

- Pr François CLARAC
- Dr Paul DOLLFUS

Le CRMBM-CEMEREM



Virginie Callot

Doctorat en Physique,
HDR en Neurosciences,
Directrice de Recherche au CNRS

L'ensemble CRMBM-CEMEREM est une structure mixte composée

- d'une unité de recherche, le Centre de résonance magnétique biologique et médicale (CRMBM, UMR 7339, CNRS/Aix-Marseille Université, actuellement dirigée par Monique Bernard),
- et d'un service hospitalier du Pôle d'imagerie médicale de l'hôpital de la Timone/AP-HM, le Centre d'exploration métabolique par résonance magnétique (CEMEREM, chef de service Pr Maxime Guye).

<http://crmbm.univ-amu.fr>

Constitution de l'équipe :
A. Massire (postdoctorant),
V. Callot (DR2 CNRS), G. Duhamel (CR1 CNRS),
M. Bonhomme (M1), S. Levy (doctorant),
H. Rasoanandrianina (doctorante),
O. Girard (IRAMU), L. Pini (manipulatrice radio)
© CRMBM-CEMEREM



Rencontre avec Virginie Callot

Les recherches menées au CRMBM-CEMEREM visent à développer de nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) dédiées à l'exploration du système nerveux central, du système cardio-vasculaire et système musculo-squelettique, et à identifier de nouveaux bio-marqueurs permettant de mieux caractériser les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans de nombreuses maladies de ces systèmes (en particulier les maladies d'origine traumatique ou neurodégénératives (sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), l'épilepsie, les pathologies de la moelle épinière, les cardiomyopathies (diabétiques, hypertrophiques) et les myopathies et pathologies ostéoarticulaires (vieillesse et inflammation du muscle et du cartilage).

Déroulement de carrière

Depuis son entrée dans le monde de la recherche, Virginie Callot s'est principalement intéressée au développement de nouvelles techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permettant de mieux décrire et caractériser les altérations tissulaires.

Actuellement responsable de la thématique Imagerie médullaire au CRMBM-CEMEREM¹, son activité de recherche est dédiée à l'amélioration de la caractérisation des atteintes tissulaires au niveau de la moelle et de la compréhension des mécanismes physiopathologiques dans les pathologies médullaires, grâce, notamment, à l'apport de l'IRM multiparamétrique, combinant imagerie morphométrique, structurelle et fonctionnelle.

Directrice de recherche (DR2 CNRS) depuis 2016, coresponsable du LIA iLab-Spine² et membre du bureau de la SFRMBM (Société française de résonance magnétique en biologie et médecine), Virginie Callot est récemment entrée au Conseil scientifique de l'IRME.

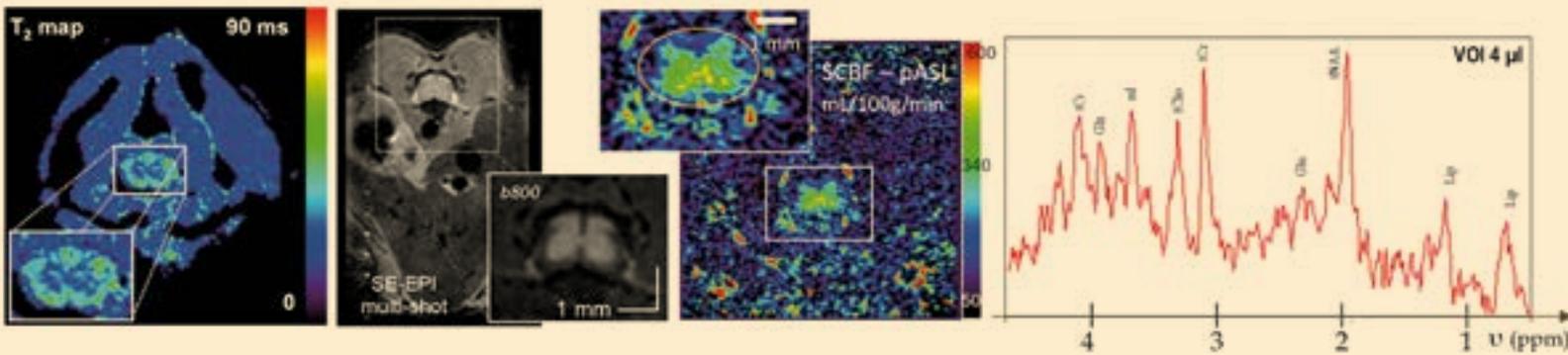
Curriculum Vitae

Après un cursus universitaire en physique, un doctorat centré sur l'IRM, une expérience postdoctorale aux USA, et un recrutement au CNRS en 2006, Virginie Callot a pu mettre en place au CRMBM-CEMEREM une thématique de recherche autour de l'imagerie multimodale de la moelle épinière.

Les techniques développées visent à améliorer la compréhension des mécanismes d'atteinte de la moelle (lésion dégénérative, lésion traumatique

1. L'ensemble CRMBM-CEMEREM est une structure mixte composée d'une unité de recherche, le Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM, UMR 7339, CNRS/Aix-Marseille Université, actuellement dirigée par Monique Bernard), et d'un service hospitalier du Pôle d'Imagerie Médicale de l'hôpital de la Timone/AP-HM, le Centre d'Exploration Métabolique par Résonance Magnétique (CEMEREM, chef de service Pr Maxime Guye).

2. LIA iLab-Spine : Laboratoire International Associé, spécialisé en Imagerie et Biomécanique du Rachis, labellisé par le CNRS en 2015, et regroupant 8 institutions franco-canadiennes : IFSTTAR, CNRS, Aix-Marseille Université, AP-HM à Marseille et ETS, EPM, Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sacré-Cœur à Montréal.



et lésions secondaires, ..) et à identifier des biomarqueurs transférables vers la clinique.

Après des mises au point réalisées sur la moelle épinière du petit animal, le projet s'appuie désormais sur une approche intégrée comportant plusieurs axes spécifiques mais intrinsèquement liés, portant sur :

- l'amélioration de la sensibilité et/ou spécificité de techniques IRM permettant d'accéder à des valeurs descriptives pertinentes au regard des pathologies médullaires (incluant des développements et explorations IRM à très haut champ (7T) chez l'homme),
- une exploration sur modèles animaux permettant un contrôle et une connaissance des conditions pathologiques,
- l'exploration et le suivi longitudinal de patients répondant à des critères d'inclusion spécifiques (collaboration avec les services de radiologie, neurologie et neurochirurgie, AP-HM),
- une approche multiphysique combinant IRM et biomécanique au sein du iLab-Spine² (financement A*midex international – Programme investissements d'avenir).

D'où vous vient votre intérêt pour la recherche ?

Intérêt et curiosité pour les sciences depuis mon plus jeune âge, très certainement initiés par mes parents, motivation renforcée par quelques professeurs de physique, des lectures scientifiques, un cursus universitaire et des stages en physique nucléaire et physique des particules qui m'ont progressivement permis de m'orienter vers le domaine plus appliqué de la recherche en Imagerie par résonance magnétique (IRM), qui est toujours en plein essor depuis bientôt 40 ans et dans lequel il reste encore beaucoup à découvrir et produire.

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

L'idée générale est de mettre au point de nouvelles techniques d'imagerie, chez l'homme ou le petit animal, qui puissent être utilisées pour mieux décrire les atteintes de la moelle épinière rencontrées dans le cadre des pathologies dégénératives ou des traumatismes médullaires ; de fournir des paramètres quantitatifs robustes, qui puissent être utilisés comme marqueur d'évolution, de diagnostic précoce, qui puissent guider une intervention chirurgicale ou thérapeutique, et qui puissent aider à quantifier l'efficacité de nouveaux traitements ou stratégies régénératives.

Les examens réalisés en routine clinique permettent une imagerie « anatomique » (visualisation de la présence de potentielles lésions, de leur extension, etc...). Ces techniques sont fondamentales pour le diagnostic, en complément des examens neurologiques, mais elles ne permettent généralement pas de prédire de manière objective l'évolution du patient ou son potentiel de récupération, et une grande partie des atteintes tissulaires sous jacentes (déficit de perfusion, atteinte axonale, démyélinisation, etc.) n'est pas décrite, d'où la nécessité de développer de nouvelles techniques d'imagerie, quantitatives, adaptées aux contraintes de la moelle épinière [structure de petite taille, tubulaire, dont la qualité des images peut être dégradée par des mouvements physiologiques (pulsatilité du liquide céphalo-rachidien, respiration...)].

Les recherches conduites ces dernières années nous ont par exemple permis d'accéder pour la première fois à une mesure non invasive de la perfusion médullaire (débit sanguin/microcirculation

IRM multiparamétrique (relaxométrie, diffusion et perfusion en coupe axiale, et spectroscopie monovoix) à 11.75T chez le petit animal, permettant de collecter des informations quantitatives au niveau structurel, vasculaire et métabolique. En comparaison avec une base normative acquises sur sujets sains, ces paramètres renseignent sur la gravité de l'atteinte tissulaire (ischémie, mort neuronale, perte axonale, etc.). L'évolution de ces paramètres au cours du temps permet de caractériser de manière objective la cascade des événements mis en jeu (aggravation ou récupérations tissulaire et fonctionnelle). Un des enjeux est de pouvoir prédire précocement l'évolution de ces paramètres afin de guider le pronostic. Un autre enjeu est de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et d'identifier de potentielles fenêtres ou cibles thérapeutiques.

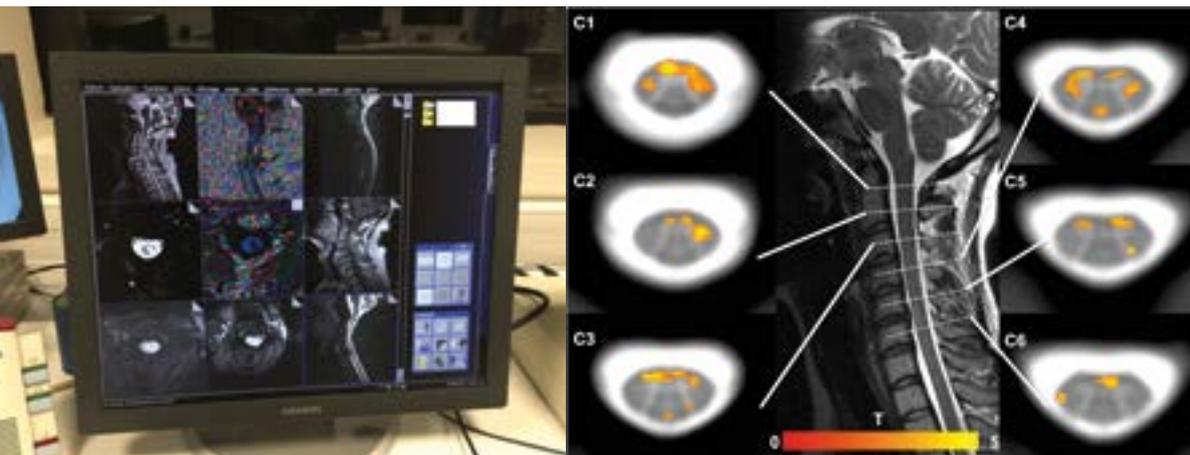
© CRMBM-CEMEREM

Définitions pour un néophyte

Sclérose : Durcissement pathologique d'un organe, d'un tissu ou d'une lésion causé par une formation excessive de collagène.

Axone : ou fibre nerveuse, c'est le prolongement du neurone qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les zones synaptiques.

Myéline : substance servant à isoler et à protéger les fibres nerveuses, comme le fait le plastique autour des fils électriques.



capillaire) chez le petit animal et de mettre en évidence sur des modèles expérimentaux de contusion, une phase ischémique dans les premiers jours suivant le trauma, suivie quelques semaines plus tard d'une hyperperfusion accompagnant la régénération des tissus. La mesure de ce paramètre en clinique pourrait aider à définir des seuils lésionnels, à mieux comprendre et décrire l'installation de lésions secondaires.

L'imagerie haute résolution de la moelle épinière (permettant de différencier la substance blanche et la substance grise), l'optimisation de séquences d'imagerie plus spécifiques de la structure et myélinisation des faisceaux de fibres de la substance blanche (IRM de diffusion, IRM du transfert d'aimantation inhomogène) et le développement d'atlas probabilistes et d'outils de segmentation automatique de la moelle épinière ont, quant à eux, permis de mettre par exemple en évidence une atrophie de la substance grise (qui contient notamment les motoneurones) et une démyélinisation des faisceaux de substance blanche avec l'âge.

L'ensemble de ces techniques est actuellement appliqué pour l'exploration de patients atteints de sclérose en plaques (collaboration avec les Prs. Pelletier et Audoin, hôpital de La Timone), de sclérose latérale amyotrophique (collaboration avec les Pr Attarian et Dr. Verschueren, hôpital de la Timone) et de myélopathies dégénératives (collaboration avec les Pr. Roche et Dr. Melot, hôpital Nord, AP-HM). Là encore, ces techniques pourraient être utilisées comme marqueur de l'évolution du patient ou bien pour évaluer l'efficacité de traitements ou de stratégies chirurgicales.

Enfin, l'arrivée des très hauts champs, tel que l'imageur corps entier à 7T installé fin 2014 au

CEMEREM (programme investissement d'avenir), avec un champ magnétique 2 à 4 fois supérieur aux imageurs utilisés en routine clinique (1.5 et 3T), offre de nouvelles perspectives pour l'imagerie médullaire, tant au niveau de la résolution spatiale que des nouveaux contrastes, qui permettront de visualiser de nouvelles sous-structures ou de décrire plus finement les atteintes tissulaires. Ces imageurs impliquent de nouveaux challenges techniques auxquels nous nous attachons d'ores et déjà de manière à pouvoir rapidement bénéficier des nouvelles potentialités qui s'offrent, notamment au niveau de la caractérisation fonctionnelle de la moelle épinière (c'est-à-dire au-delà de la caractérisation structurelle actuellement obtenue en recherche clinique).

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

Les phases de mise en place méthodologique/technologique, la mise en évidence de nouveaux paramètres qui pourraient être utiles en clinique, l'aspect pluridisciplinaire et intégratif de cette recherche (collaboration avec les médecins, collaboration avec les biomécaniciens pour comprendre les relations de cause à effet dans le cadre des traumatismes par exemple), d'être entourée/soutenue de collègues et étudiants eux-mêmes motivés par l'aventure.

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

J'ai la chance d'être dans un laboratoire doté d'équipements de pointe, permettant une recherche translationnelle du petit animal à l'homme [imageurs à 11.75T et 7T pour le petit animal, à haut champ et ultra-haut champ pour

Publications les plus significatives et les plus récentes

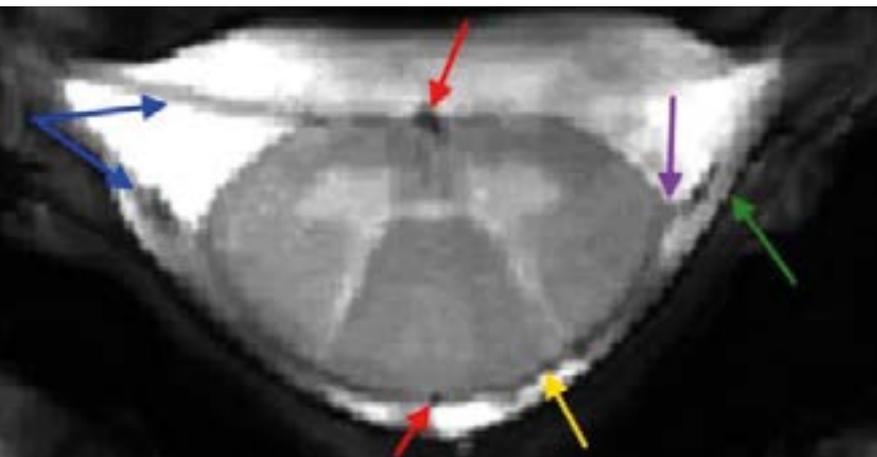
1. Rasoanandrianina H, Grapperon AM, Taso M, Girard OM, Duhamel G, Guye M, Ranjeva JP, Attarian S, Verschueren A, Callot V. *Region-specific impairment of the cervical spinal cord (SC) in amyotrophic lateral sclerosis: A preliminary study using SC templates and quantitative MRI (diffusion tensor imaging/ inhomogeneous magnetization transfer)* NMR Biomed. 2017 Dec;30(12).
2. A. Massire, M. Taso, P. Besson, M. Guye, J.-P. Ranjeva, V. Callot, *High-resolution multi-parametric quantitative magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord at 7T*, Neuroimage, 2016, 143, 58-59
3. M. Taso, O. Girard, G. Duhamel, A. Le Troter, T. Feiweier, M. Guye, J.-P. Ranjeva, V. Callot, *Tract-specific and age-related variations of the spinal cord microstructure: a multi-parametric MRI study using diffusion tensor imaging (DTI) and inhomogeneous magnetization transfer (ihMT)*, NMR in Biomed, 2016, 29(6):817-32

Définitions pour un néophyte

L'ischémie est une diminution (ischémie relative), ou abolition (ischémie complète) de l'apport sanguin artériel dans un territoire limité de l'organisme.

Elle provoque une hypoxie (diminution relative de l'oxygène délivré au tissu par rapport à ses besoins) ou, selon son degré de sévérité, une anoxie (suppression de l'apport d'oxygène au tissu).

La coupe transversale de la moelle épinière présente deux régions : au centre, la substance grise (en forme de H) qui renferme les corps cellulaires des neurones ; en périphérie, la substance blanche qui est composée d'axone dans leur gaine de myéline.



4. O. Girard, V. Callot, V. Prevost, B. Robert, M. Taso, G. Ribeiro, G. Varma, N. Rangwala, D. Alsop, G. Duhamel, *Magnetization Transfer from Inhomogeneously Broadened Lines (ihMT): Improved Imaging Strategy for Spinal Cord Applications*, *Magn Reson Med*, 2016, doi: 10.1002/mrm.26134

5. M. Taso, A. Le Troter, M. Sdika, J. Cohen-Adad, P.-J. Arnoux, M. Guye, J.-P. Ranjeva, V. Callot, *A reliable spatially normalized template of the human spinal cord - Applications to automated white matter/gray matter segmentation and Tensor-Based Morphometry (TBM) mapping of gray matter alterations occurring with age*, *Neuroimage*, 2015, 117:20-8.

6. M. Taso, L. Fradet, V. Callot, P.-J. Arnoux, *Anteroposterior compression of the spinal cord leading to cervical myelopathy: a finite element analysis*. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2015 Oct;18 Suppl 1:2070-1.

7. L. Fradet, P.-J. Arnoux, J.-P. Ranjeva, Y. Petit, V. Callot, *Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high resolution anatomical MRI*, *Spine*; 2014, 39(4): E262-9

8. M. Taso, A. Le Troter, M. Sdika, J.-P. Ranjeva, M. Guye, M. Bernard, V. Callot, *Construction of a Spinal Cord In Vivo Atlas based on high resolution MR images at cervical and thoracic levels : preliminary results*, *MAGMA*, *Magn. Reson. Mater. Phy*, 2014, 27, 257-267

9. M. Tachrount, G. Duhamel, J. Laurin, T. Marqueste, A. Maues de Paula, P. Decherchi, P.-J. Cozzone, V. Callot, *In vivo short TE localized 1H MR spectroscopy of mouse cervical spinal cord at very high magnetic field (11.75T)*, *Magn Reson Med.*, 2013, 69(5): 1225-36

l'homme (1,5T, 3T et 7T corps entier)], au sein de l'hôpital permettant une interaction privilégiée avec les médecins et un accès aux patients facilité pour la recherche clinique.

Les besoins actuels sont essentiellement en ressources humaines. Des recrutements de jeunes chercheurs, et/ou financement de doctorants, post-doctorants, ou ingénieurs permettraient d'accélérer la mise en place et l'investigation de nouvelles méthodologies. ■

L'IRME est toujours à la recherche de financements et déploie de gros efforts dans la prise de contact pour des partenariats et des actions de communication.

Vous participez à des réunions, des conférences, vous vous réunissez avec vos amis ou vous organisez des manifestations.

VOUS POUVEZ NOUS AIDER GRÂCE À VOTRE RÉSEAU !

Photos de gauche à droite

1 - IRM médullaire multiparamétrique à 3T © CRMBM-CEMEREM

2 - Étude en « Tensor-Based Morphometry », réalisée à partir d'images anatomiques haute résolution acquises à 3T sur sujets jeunes (<35 ans) et sujets plus âgés (>50 ans).

Les pixels en jaune-orangé mettent en évidence des zones de possible atrophie de la substance grise © CRMBM-CEMEREM

3 - Imagerie anatomique à très haute résolution spatiale (0,18 mm x 0,18 mm x 3 mm) réalisée sur le nouvel imageur corps entier à 7T. La substance grise et la substance blanche sont très clairement délimitées, et d'autres structures comme les racines nerveuses (bleu), les ligaments (violet), les vaisseaux sanguins (rouge) peuvent également être visualisées © CRMBM-CEMEREM

4 - Hôpital d'instruction des armées Percy à Clamart © Mickael Denet



La France compte chaque année 150000 nouveaux cas de traumatisme crânien léger ou modéré. 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. 15 à 25 % d'entre eux développent un syndrome post-commotionnel avec un ensemble de symptômes qui apparaissent dès la phase aiguë du traumatisme, plaintes qui peuvent s'étendre au-delà de 3 mois jusqu'à plusieurs.

L'IRME a mené différentes études sur le syndrome post-traumatique (SPT), encore appelé « syndrome post-commotionnel » qui est au cœur de la problématique des TCL. Fort des résultats du bénéfice d'une prise en charge précoce et adaptée, multidisciplinaire, prenant en compte un ensemble de symptômes recouvrant les trois dimensions somatique, cognitive et émotionnelle ou comportementale, un parcours dédié à ces patients est actuellement mis en place avec le soutien de l'IRME.

C'est donc avec les résultats de cette cohorte de patients prise en charge précocement que l'IRME a pris l'initiative de solliciter en juin 2014, un budget FIR (Fonds d'intervention régional) à l'Agence Régionale de Santé île-de-France : ce budget obtenu en octobre 2014 a permis de créer le Centre d'évaluation du traumatisme crânien léger, au sein du service de neurochirurgie du CHU de Bicêtre, qui s'est ouvert en mars 2015.

Cette évaluation permet d'orienter les patients vers une prise en charge rééducative, psychologique ou plus spécialisée : le centre de prise en charge post-évaluation initiale s'ouvre à l'Hôpital d'Instruction des Armées de Percy à Clamart, dans le service de neurologie, coordonné par le Pr Damien Ricard, le Pr Thierry de Greslan et le Dr Flavie Bompaire.

C'est grâce au soutien du Fonds de garantie GMF Solidarité que l'IRME a pu aider à l'organisation de ce nouveau circuit.

Car sans prise en charge spécifique pour lutter contre cette cause majeure de handicap, ce n'est donc 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. ■

Biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire



Photos ci-dessus

Chitine de calamar, chitosane en poudre, hydrogel (composé de chitosane et de > 90 % H₂O) et gel fragmenté injectable © F. Nothias

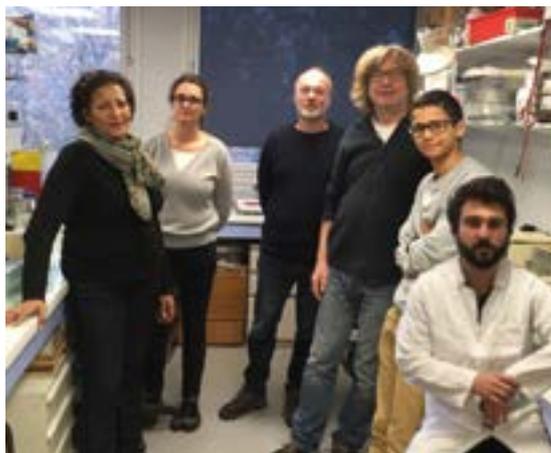
Photos de gauche à droite :

1 - Équipe © F. Nothias

2 - Neurogel © Pr Song Liu

3 - Récupération significative fonctionnelle de la locomotion (score BBB) © F. Nothias

4 - Échantillon de gel d'agarose © bl4ckix



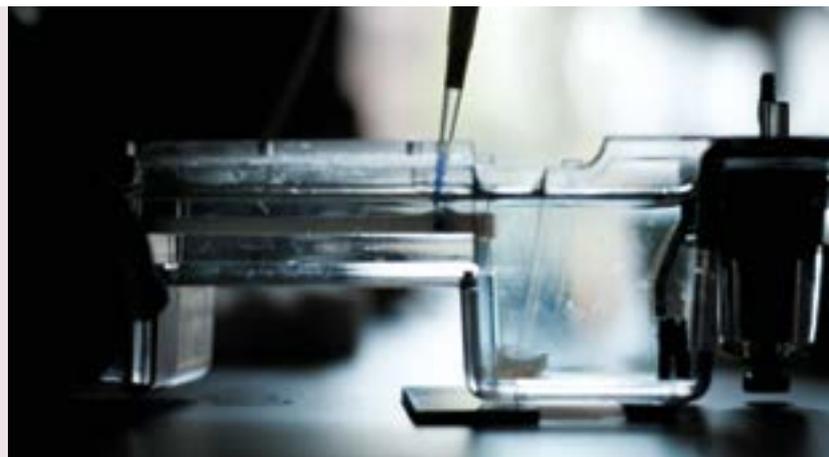
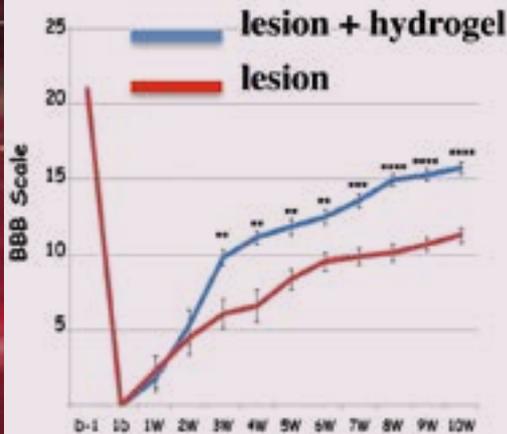
Une approche en exploration pour une stratégie combinatoire de la réparation de la moelle épinière traumatique.

Une lésion traumatique de la moelle épinière (ME) déclenche une série d'événements stéréotypés qui conduisent dans la grande majorité des cas à une neurodégénérescence progressive (lésion secondaire) à partir du site lésionnel et la formation d'une cavité entourée d'une cicatrice gliale. En effet, le site lésionnel devient un milieu hostile pour qu'une réparation tissulaire se déroule correctement, dû en grande partie à une inflammation qui perdure et un déficit dans la revascularisation qui provoquent la formation d'une nécrose remplacée par la suite par une cavité. Associée à ces événements, la réaction gliale augmente et finit par créer une vraie barrière chimique et physique à la repousse des axones (fibre nerveuse). Comprendre ce processus a fait l'objet, ces dernières décennies, d'un immense travail dans le domaine de la recherche fondamentale afin de déchiffrer les mécanismes fondamentaux cellulaires et moléculaires qui soutiennent cette condition clinique multifactorielle. Actuellement, les chercheurs croient qu'avec certaines mesures, la régénération peut se produire, si le site lésionnel est modulé de façon à créer un environnement pro-régénérateur. Cet optimisme est soutenu par le développement de diverses stratégies de réparation à travers des modèles expérimentaux. Cependant, le principal défi reste à développer des thérapies efficaces et translationnelles vers la clinique, avec un consensus à propos de la combinaison des traitements comme thérapie la plus efficace.

Les progrès récents dans la fabrication de nouveaux biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative ouvrent des perspectives particulièrement prometteuses pour une

combinaison d'approches, incluant l'implantation dans le site lésionnel de biomatériau comme structures d'échafaudages.

L'idée idéale et entreprise dans la conception de biomatériaux pour réparer la lésion médullaire est d'arriver à créer des échafaudages pouvant fournir un soutien mécanique et un guidage physique pour la repousse des axones et, en même temps, contribuer à atténuer l'environnement hostile par la distribution *in situ* de molécules thérapeutiques (neuroprotectrices ou contrecarrant l'effet des molécules inhibitrices) et/ou encore, en combinant avec la thérapie cellulaire. En effet, il est à souligner que malgré les grandes avancées dans la thérapie cellulaire, la survie des cellules une fois implantées dans le site lésionnel de la moelle épinière, est compromise à cause de l'environnement hostile, comme le reste du tissu hôte. Leur combinaison avec un biomatériau les protégerait de cette agression. En outre, la conception de l'échafaudage évolue de manière significative grâce aux nombreuses études précliniques entreprises depuis quelques années à partir des premiers tubes creux simples, au début axée sur la réparation de nerfs périphériques, à des échafaudages avec des architectures plus complexes en 3 dimensions. Ces structures sophistiquées peuvent être en plus fonctionnalisées, renfermant des molécules de guidage axonal ou des cellules ou encore capable de larguer différentes molécules. Concevoir de telles plateformes polyvalentes est un grand challenge qui doit être porté par un consortium multidisciplinaire. De plus le choix du biomatériau doit répondre à des critères de base dans l'ingénierie tissulaire. Il doit être poreux pour permettre dans



le cas du système nerveux la circulation du liquide céphalo-rachidien, biocompatible, ne créant pas d'inflammation supplémentaire et avec une biodégradation adaptée au temps de restauration.

L'ingénierie tissulaire s'impose désormais comme une stratégie d'avenir pour régénérer efficacement un tissu nerveux lésé.

1. Les biomatériaux candidats

Les hydrogels peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont composés de chaînes de polymères maintenues ensemble par des liaisons contenant une très grande quantité d'eau (généralement 80 % ou plus). Ils forment un filet très lâche qui emprisonne les molécules d'eau. Il en résulte un gel plus ou moins solide : l'eau emprisonnée participe à la mise en place d'un réseau tridimensionnel dans lequel des cellules ou fibres nerveuses peuvent migrer, par exemple.

Le choix d'un hydrogel se base sur différents critères y compris l'origine (synthétique vs biologique, animale vs végétale), la biocompatibilité, la vitesse de résorption, le mode d'implantation. La biocompatibilité permet de minimiser les réactions immunitaires et la toxicité. De multiples hydrogels ont fait l'objet d'essais précliniques pour réparer le SNC et ont montré des résultats thérapeutiques importants, mais peuvent aussi présenter des inconvénients.

1.1. Les hydrogels d'origine biologique

Les polymères naturels peuvent généralement être considérés comme biocompatibles et non toxiques, ayant une vitesse de résorption modulable. Ces propriétés les ont rendus attractifs pour la préparation d'ingénierie de tissus nerveux.

Un des avantages majeurs concernant l'utilisation de molécule d'origine biologique (par exemple des GAGs (glycosaminoglycans) ou des chaînes

polysaccharidiques, c'est dire des sucres) pour la synthèse d'hydrogels est leur biocompatibilité importante avec le tissu hôte et leur vitesse de résorption modulable.

L'**agarose**, a été le premier biomatériau utilisé pour la synthèse d'un hydrogel. Issues d'extraits d'algue rouge, ses chaînes linéaires polysaccharidiques sont employées dans l'ingénierie tissulaire pour former des gels thermosensibles, possédant de bonnes propriétés de rigidité, de porosité et de biocompatibilité. Mais, une matrice d'agarose présente deux inconvénients : elle n'est pas biodégradable et sa température de gélification est inférieure à 37 °C, ce qui nécessite soit un système de refroidissement permettant la formation du gel après implantation de la matrice, soit de prédécouper l'hydrogel préformé aux dimensions de la cavité lésionnelle, opération délicate, voire impossible.

L'**alginate**, est une chaîne polysaccharidique linéaire. Les hydrogels d'alginate ont été utilisés comme ponts de régénération : ils sont colonisés et stimulent la croissance axonale mais en revanche, ce polymère n'est pas biodégradable.

Le **collagène**, est la protéine la plus commune de la MEC chez les mammifères et a été largement utilisée comme échafaudage pour favoriser la régénération des axones au niveau de SNP et SNC. Cependant, de fortes concentrations de collagène peuvent entraver aussi la croissance des neurites (Willits & Skornia, 2004).

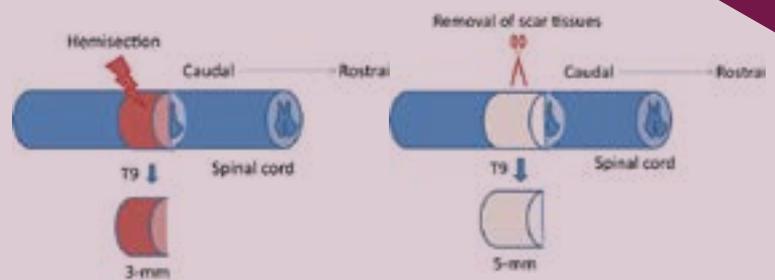
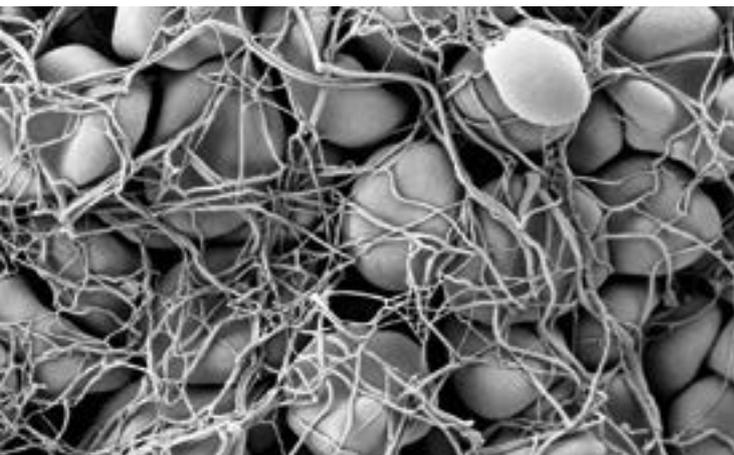
La **fibrine**, se produit au cours de la coagulation du sang lorsque le fibrinogène est clivé par la thrombine pour former des monomères de fibrine, qui polymérisent alors spontanément pour former une matrice à trois dimensions. En dépit de certains avantages, les gels de fibrine se dégradent rapidement et peuvent être contaminés par des agents pathogènes transmissibles par le sang, activer les astrocytes et les cellules inflammatoires résidentes (microglie).

Définitions pour un néophyte

Le SNC ou système nerveux central représente la partie du système nerveux comprenant l'encéphale et la moelle spinale. Le cerveau est protégé par le crâne tandis que la moelle épinière est protégée par les vertèbres, les deux enfermés dans les méninges.

Le SNP ou système nerveux périphérique est formé des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre organes et système nerveux central (SNC).

La MEC ou matrice extracellulaire est composée par l'association de 3 types de molécules : des fibres (collagène et élastine) des glycoprotéines (moins abondant que les fibres mais ayant un rôle plus important dans l'adhérence cellulaire comme la fibronectine) et la laminine.



14

La lettre de l'IRME ↑

Le **hyaluronane** (acide hyaluronique ou hyaluronate) est un polysaccharide (GAG) composant de la MEC dans le SNC qui peut être utilisé seul pour former un hydrogel. Largement utilisés en cosmétologie et en médecine régénérative, testés dans différents modèles de lésions du SNP, les hydrogels de hyaluronane sont capables d'être colonisés par des fibres nerveuses, qui présentent, de plus, une meilleure vitesse de conduction. Il est cependant peu efficace dans le cadre d'une lésion traumatique du SNC car l'acide hyaluronique se dégrade rapidement surtout dans un environnement inflammatoire.

Le **Matrigel™** (BD Biosciences) est le nom commercial d'un mélange de protéines gélatineuses obtenu du sarcome de la souris, généralement utilisé comme support tridimensionnel pour les études de cultures cellulaires *in vitro*. Ce mélange complexe de protéines gélatineuses imitant la MEC, a la propriété d'être liquide à des températures inférieures à 4 °C et de se gélifier rapidement au dessus mais la composition exacte du Matrigel est inconnue, ce qui limite son utilisation en thérapie clinique.

Le **chitosane**, ce biomatériau est décrit plus loin.

1.2. Les hydrogels d'origine synthétique

La **méthylcellulose** a la propriété de gélifier à des températures physiologiques en présence de sels ou d'autres composés et n'induit pas de réaction inflammatoire, mais elle n'a aucune activité trophique. Ses propriétés doivent donc être optimisées par enrichissement moléculaire en la combinant par exemple au hyaluronane, afin d'augmenter sa vitesse de gélification.

Le **poly-(2-hydroxyethyl) méthacrylate (pHEMA)**, fait partie des hydrogels dérivés du méthacrylate qui ont pour intérêt majeur de posséder des propriétés mécaniques analogues à celles du tissu nerveux. Le pHEMA est le plus utilisé dans cette

classe d'hydrogels. Il permet une bonne adhérence cellulaire et un développement neuronal adéquat lorsqu'il est associé à des molécules, telles que la laminine ou le collagène ou des oligopeptides issus de ces molécules. Le pHEMA a été principalement utilisé dans le cadre de lésions médullaires. Le Neurogel en particulier, un hydrogel de pHEMA réticulé, a permis le développement d'un pont revascularisé favorisant la régénération médullaire des axones chez le rat et le chat et aussi la réduction de la cicatrice gliale (cf. encadré). D'autres hydrogels de composition similaire, comme le poly-(glyceryl méthacrylate) (pGMA) imprégné de collagène, ont été testés dans le cadre de lésions cérébrales. Cependant, la synthèse d'un hydrogel de pHEMA implique l'utilisation d'un monomère toxique. Seule la forme polymérisée de l'hydrogel est utilisable, nécessitant ainsi le prédécoupage du gel aux dimensions exactes de la cavité avant son implantation, ce qui est d'une part techniquement impossible et d'autre part très limitant pour des cavités lésionnelles difficiles d'accès.

Le **polyéthylène glycol (PEG)**, injectable à l'état liquide, peut être réticulé par photopolymérisation. Polymère hydrophile, le PEG est non-toxique, biodégradable et biorésorbable. Son utilisation dans le cadre du SNC a donné également des résultats encourageants. Suite à une LME (lésion de la moelle épinière), l'administration intrathécale de PEG chez le cobaye et intraveineuse chez le chien aboutit à la récupération de la fonction locomotrice. Cependant, le PEG présente une faible adhérence pour les protéines et les cellules, ce qui limite ses applications. Des essais d'enrichissement en groupement peptidiques ou molécules neurotrophiques ont ainsi été réalisés pour optimiser ses propriétés. Les hydrogels à base des PEG sont actuellement plutôt utilisés pour la fabrication de microsphères implantables, susceptibles de

Le projet neurogel

En décembre 2016 nous vous informions dans notre Lettre, du démarrage d'une étude fondamentale testant l'efficacité d'un biomatériau : le Neurogel (encadré ci-dessus).

Cette étude, entièrement financée par l'association *Tous pour Malou*, a montré la bonne tolérance du neurogel au sein de la moelle épinière ; son intégration au sein de la lésion n'a pas suscité de nouvelle cicatrice gliale. En revanche, le biomatériau utilisé seul, ne permet pas d'initier une repousse axonale. Le neurogel semble donc un support intéressant en association avec des stimulateurs de la repousse axonale.

Photos de gauche à droite :
1 - Hématies dans le réseau de fibrine d'un caillot sanguin © Fuzis
2 - Schémas © Pr Song Liu
3 - Polyethylene glycol © Anypodetos

Neurogel, 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 sensibles); 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.



Définitions pour un néophyte

Un monomère est une molécule qui par enchaînements successifs avec des molécules identiques ou différentes, donne naissance à une structure polymère.

Neurite : tout prolongement du corps cellulaire d'un neurone. Il peut s'agir d'un axone ou d'une dendrite. À l'étape dite de croissance neuritique, les neurites sont les deux excroissances partant du corps cellulaire des jeunes neurones et qui vont se différencier par la suite pour donner, d'un côté, l'axone et de l'autre, par ramification, les dendrites.

libérer leur contenu selon une cinétique modulable. Des microsphères contenant des neurotrophines, chacune ayant sa propre vitesse de libération, ont ainsi pu être implantées dans des cavités lésionnelles de la ME, favorisant la repousse neuritique.

2. Échafaudage design-architecture et topographie

Pour fabriquer des pontages adaptés pour la restauration de la moelle traumatique, en tenant compte des avantages des polymères naturels et synthétiques, des mélanges ont été étudiés activement, comme en témoignent les différentes combinaisons de polymère synthétique avec le collagène ou le chitosane. Pour améliorer la bioactivité des conduits, ceux-ci ont été modifiés avec des peptides d'adhésion cellulaire ou des protéines de matrice extracellulaire comme la fibronectine ou la laminine. L'incorporation de composants extracellulaires sur les ponts nerveux présume l'amélioration de l'adhérence cellulaire et favorise la repousse de l'axone.

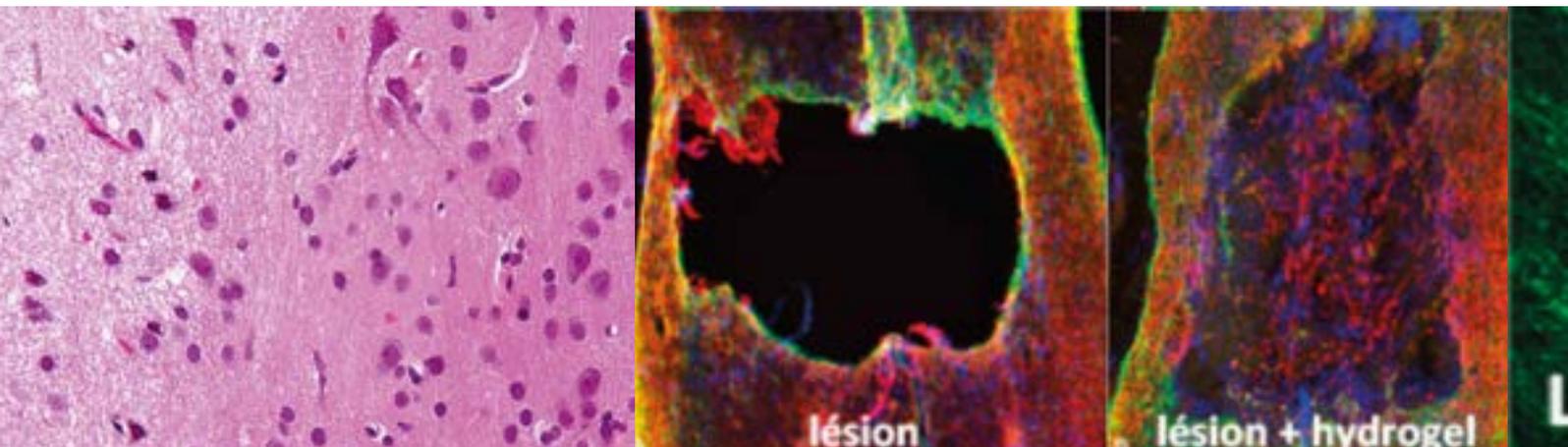
Certains des matériaux mentionnés ci-dessus pourraient être traités afin d'être solides ou liquide (injectables). L'utilisation de matières injectables est considérée comme présentant un intérêt particulier pour les lésions traumatiques de la moelle où la dureté n'est pas compromise. Dans ce cas, l'utilisation d'hydrogels de réticulation *in situ* qui peuvent remplir la cavité formée sans causer d'autres dommages au tissu est préférable à l'implantation d'un dispositif solide.

Une classe importante de matériaux, qui a également été étudiée pour la préparation des conduits nerveux, est celle des polymères conducteurs. Il a été démontré que la stimulation électrique augmente la croissance des neurites. Par conséquent, fournir des échafaudages avec des propriétés conductrices peut contribuer positivement au processus

de régénération. Cependant, les polymères conducteurs synthétiques, comme le poly (pyrrole) et le poly (aniline), présentent une biodégradabilité et une faible biocompatibilité, et sont difficiles à traiter dans différentes conceptions d'échafaudages. Les recherches d'actualité sont de procéder à l'application de ces polymères comme revêtement ou mélangés avec d'autres polymères synthétiques ou naturels comme moyens d'améliorer la biocompatibilité tout en maintenant la conductivité électrique.

L'utilisation de conduits creux pour relier les segments de la moelle en amont et en aval de la lésion a montré un succès limité; il y a un risque que le conduit s'effondre peu de temps après l'implantation compromettant ainsi la régénération axonale. Une autre conception de biomatériaux en cours d'exploration sont les conduits pour améliorer les performances de guidage des fibres nerveuses. De tels dispositifs consistent en l'incorporation dans le lumen interne (à l'intérieur) des tube-ponts des canaux très fins ou de nanofibres (fibre « electrospun ») à base d'hydrogels pour favoriser un attelage cellulaire orienté et augmenter le guidage des fibres en régénération. Des architectures de lumen interne plus complexes peuvent être réalisées grâce à la conception de moules assistée par ordinateur et à la fabrication solide de formes libres. Pour l'instant les résultats restent limités liés à la dégradation du conduit et à la détermination de la taille-diamètre des fibres.

Pour que la réparation tissulaire fonctionnelle se produise, la croissance orientée des axones est nécessaire, mais le manque d'organisation des cellules gliales après la lésion contribue à l'échec de la régénération. Cet aspect doit être inclus dans les premières étapes de l'évaluation biologique d'un biomatériau qui est importante pour valider son choix pour la réparation de la moelle épinière. Ce point est plus développé dans le chapitre suivant.



16

 ↑
 La lettre de l'IRME

3. Biomatériau à base de chitosane, une voie d'exploration pour la réparation de la moelle épinière

Le Chitosane, est un polysaccharide (un sucre), linéaire et flexible, formé d'une chaîne de D-glucosamines); il présente des analogies structurales fortes avec l'acide hyaluronique. Le chitosane est un dérivé de la chitine qui est le deuxième biopolymère le plus abondant dans la nature, après la cellulose. La chitine est un constituant majoritaire de l'exosquelette des arthropodes (crustacé, insectes) et aussi de la paroi cellulaire de certains champignons, algues et levures. Cependant, pour une raison commerciale, la chitine est extraite principalement des carapaces de crustacés. Le terme de chitosane englobe une série de polymères qui varient en fonction de leurs propriétés physico-chimiques qui peuvent être manipulées pour moduler la viscosité, la solubilité, la biocompatibilité et la biodégradabilité. En d'autres termes, pour l'ingénierie tissulaire, les paramètres physico-chimiques du polymère doivent être adaptés à chaque type de tissu. La maîtrise des propriétés physico-chimiques du chitosane est délicate, mais permet la préparation d'hydrogels injectables (polymérisant dans le tissu) ou physiques (c'est-à-dire déjà polymérisés) simples (bloc), multicouches ou multi-membranaires, largement évalués pour la régénération des tissus épithéliaux et des tissus mous. En effet la chitine et les dérivés à base de chitosane suscitent un intérêt large dans plusieurs domaines d'application : pharmaceutique, ingénierie biomédicale, cosmétique, alimentaire, environnemental, etc. Les matériaux et les dérivés à base de chitosane reçoivent une attention accrue dans l'ingénierie des tissus en raison de leurs propriétés biologiques uniques et attrayantes telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité et la non-toxicité.

Leurs caractéristiques bénéfiques comprennent la préservation des phénotypes cellulaires, la liaison et l'amélioration de l'activité des facteurs bioactifs, et la synthèse et le dépôt de matrice extracellulaire spécifique aux tissus. Ils présentent également des propriétés analgésiques, anti-tumorales, hémostatiques, antimicrobiennes et anti-oxydantes. Les processus de biodégradation du chitosane *in vivo* sont similaires à ceux de la glucosamine et les catabolites sont éliminés par les voies métaboliques normales. La vitesse de biorésorption modulable du chitosane permet d'utiliser ce polymère pour la réalisation d'hydrogels supports de tissus en reconstruction, pour des durées de quelques jours à plusieurs mois. Le potentiel de diverses formes physiques de chitosane pour l'ingénierie tissulaire du cartilage, de la peau, du péritoine, de l'os, a fait l'objet de plusieurs investigations pour le développement d'applications biomédicales et est largement documenté. Dans le contexte de la réparation des SCI, les biomatériaux à base de chitosane ont été utilisés comme macro ou micro-channels remplis de composants de la matrice extracellulaire (collagène) et d'incorporation de cellules (par exemple : cellules souches et progéniteurs neurales ou cellules de Schwann) ou facteurs trophiques. Cependant, l'effet du biomatériau seul n'a pas été étudié ou n'a montré aucun effet significatif sur la régénération des axones. En outre, la plupart de ces études n'ont pas étayé leurs analyses sur la formation de la cicatrice (réaction gliale), l'inflammation et la vascularisation.

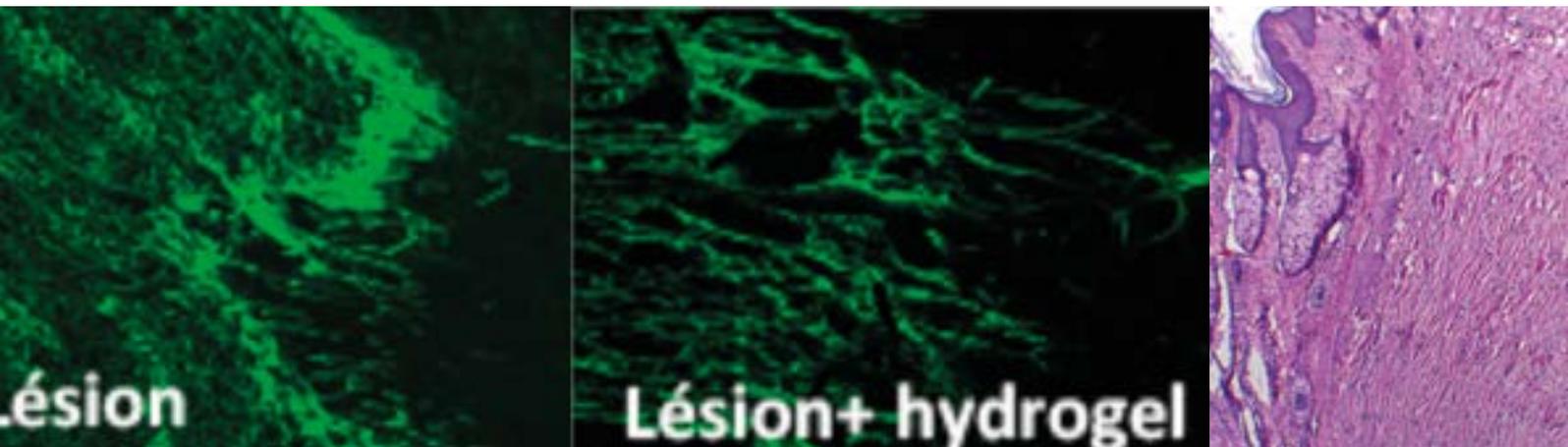
Une nouvelle stratégie thérapeutique qui mérite d'être décrite dans ce chapitre émane d'une étude de l'équipe de F. Nothias composée de neuroscientifiques avec une expertise dans le domaine du trauma médullaire (Laboratoire Neurosciences Paris Seine, CNRS, INSERM, UPMC) en collaboration avec l'équipe de L. David de physico-chimistes

Équipe Biologiste/ Neuroscientifique

Équipe « Régénération et croissance de l'axone » (Neurosciences Paris Seine, UMR8246, U1130, UPMC) dirigée par Fatiha Nothias (Directrice de recherche au CNRS).

L'activité de recherche principale de l'équipe porte sur l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la réorganisation structurale du système nerveux adulte en réponse à une lésion. L'équipe a développé une grande expertise dans l'étude de la régénération axonale après lésion traumatique (moelle épinière et nerfs périphériques), sur des modèles animaux (rat ou souris) et en biologie cellulaire et biochimie, pour compléter les analyses fonctionnelles à l'échelle moléculaire.

Depuis ces dernières années, l'équipe s'investit sur le développement de stratégies thérapeutiques pour la réparation de la moelle épinière traumatique. L'équipe a bénéficié à plusieurs reprises de subventions de l'IRME.



Équipe physico-chimiste

Équipe « Matériaux polymères à l'interface avec les sciences de la vie » (UMR CNRS 5223) dirigée par Laurent David (Professeur/PR1 à l'Université Claude Bernard-Lyon 1).

Ce groupe est expert en physico-chimie des solutions de polymères naturels, en particulier les polysaccharides, et leur transformation en gel sous forme de macro- ou nano- hydrogels physiques à structure et propriétés physiques, mécaniques et biologiques contrôlées.

L'IMP a également une grande expertise pour l'élaboration et la caractérisation des matériaux à base de chitosane à différentes échelles morphologiques.

experts dans la fabrication et leur design pour l'ingénierie tissulaire de biomatériaux, notamment à base de chitosane (Matériaux polymères à l'interface avec les sciences de la vie, CNRS, UCB-Lyon1). Grâce à leurs expertises complémentaires, il a été possible de procéder à l'évaluation biologique de diverses formulations à base de chitosane pour la réparation de la moelle épinière chez le rat, en variant les caractéristiques physiques et chimiques, pour déterminer vers quelle amélioration il était nécessaire de s'orienter. Ce dépistage s'est réalisé d'abord sur 4 critères essentiels anatomiques : réaction astrocytaire, repousse axonale à travers la lésion/polymère, inflammation et vascularisation, pour aboutir à déterminer la formulation la plus « adéquate » du polymère.

Le biomatériau est composé uniquement de chitosane. Sa fabrication consiste à former un bloc de polymère poreux, ensuite à le fragmenter en particules dont la taille avait été délimitée (de l'ordre de la taille d'une cellule). C'est sous forme de suspension stérile qu'il est injecté dans le site lésionnel.

Les analyses montrent que le site lésionnel est colonisé par les différents types de cellules. Une forte réduction de la réaction gliale astrocytaire est observée. De plus, l'orientation de leurs processus est dirigée vers la lésion, preuve de la compatibilité du matériel implanté. À rappeler, que face à un corps étranger du système nerveux central, les prolongements des astrocytes entourent « l'intrus » de façon à l'isoler; création d'une barrière physique. Une vascularisation tissulaire fonctionnelle se met en place au sein du site de l'implant. Le plus remarquable est le nombre très important d'axones qui traversent l'implant en résorption, témoignant d'un environnement extrêmement favorable pour leur repousse. Une myélinisation est également observée par des cellules de Schwann qui envahissent la lésion. Ces axones à l'entrée de la lésion sont

souvent associés aux processus astrocytaires, révélant l'instauration d'un tissu dynamique.

L'analyse poussée de la réponse immunitaire/inflammation en présence du biomatériau, montre que cette réponse est mieux orchestrée et peut être considérée comme l'une des raisons d'une reconstitution d'un tissu qui perdure et évitant la formation de cavité. En effet, la réaction des macrophages inflammatoires est réduite dans le temps et balancée par les macrophages anti-inflammatoires favorisant la mise en place d'un tissu vascularisé. De plus, associé à cette restructuration tissulaire, les animaux traités font preuve d'une récupération fonctionnelle de la locomotion bien significative en comparant avec les animaux lésés non traités.

Cette étude sous presse (Chedly, Soare et coll, 2017) montre le potentiel des effets bénéfiques que peut apporter l'implantation du chitosane à lui seul, répondant à plusieurs critères requis pour réparer un tissu. Les perspectives de ce travail consistent, dans un premier temps, à combiner cette stratégie avec la neuroprotection pour prévenir la lésion secondaire le temps que le tissu soit reconstitué au niveau de la lésion primaire. Une combinaison avec des cellules souches peut être également envisagée pour servir de « booster » et permettre au réseau neuronal de se former entre les segments spinaux en amont et en aval de la lésion primaire. ■

Physical chitosan microhydrogels as scaffolds for spinal cord injury restoration and axon regeneration.

Chedly J., Soares S., Montembault A., von Boxberg Y., Veron-Ravaile M., Mouffle C., Benassy M.-N., Taxi J., David L., Nothias F.

Biomaterials. 2017 Sep;138:91-107. doi: 10.1016/j.

Biomaterials. 2017.05.024. Epub 2017 May 19.

Photos de gauche à droite :

1 - Cellules gliales © ArizonaLifeScience

2 - Restauration tissulaire (noyaux des cellules en bleu), régénération axonale (rouge) © F. Nothias

3 - Réduction de la réaction gliale (vert) © F. Nothias

3 - Micrographie de chéloïde. Les fibres épaisses de collagène sont caractéristiques de ce processus de cicatrisation aberrante. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine © Department of Pathology, Calicut Medical College

Deux projets de recherche clinique de



Que faites-vous pour les nouveaux blessés médullaires? Que fait l'IRME pour les anciens traumatisés de la moelle? Avez-vous abandonné les greffes? Y a-t-il encore de l'espoir d'amélioration pour les paralysés?

Ces questions reviennent fréquemment dans les lettres ou les messages adressés à l'IRME, d'autant plus que le nombre des blessés graves de la moelle épinière ne diminue pas et que l'espérance de vie, au contraire, augmente pour les anciens traumatisés, ce qui explique leurs attentes d'amélioration. Pour tenter d'y répondre, nous souhaitons décrire dans cet article deux des protocoles de recherche que l'IRME a mis au point : l'un a pour objectif l'amélioration de la prise en charge des blessés médullaires à la période aiguë, l'autre la restauration des voies de la sensibilité chez les blessés chroniques.

1^{ER} PROJET

Prise en charge coordonnée des traumatismes médullaires à la période aiguë.

État des lieux

Lorsque, en 1992, l'étude américaine sur la méthylprednisolone¹ à forte dose, en flash, avait été publiée, celle-ci avait suscité de grands espoirs. Si cette publication a été ensuite remise en question pour des raisons de rigueur méthodologique, elle a eu plusieurs mérites et un inconvénient.

Le premier mérite a été de mettre en évidence que la corticothérapie (méthylprednisolone), administrée précocement, à dose massive, avait sûrement un effet bénéfique de par son action sur l'inflammation et l'œdème post-traumatique.

Le deuxième mérite a été d'attirer l'attention, en France, sur la prise en charge des blessés médullaires et a permis, grâce à l'IRME, de mettre en

place le réseau coordonné, associant Samu, Smur, sapeurs-pompiers, services de chirurgie spécialisés dans la prise en charge des traumatismes du rachis et centres de rééducation. C'est ainsi que l'étude effectuée à cette occasion par l'IRME a mis en évidence que la chirurgie précoce, dans les douze premières heures après l'accident, améliorerait de façon significative le pronostic. Ce que les Anglo-Saxons résument maintenant par la formule « time is spine* ».

Le troisième mérite a été de motiver les différents acteurs de cette prise en charge pour travailler ensemble et, en améliorant la prise en charge, de constituer un réseau propice aux nouvelles études cliniques.

L'inconvénient a été que certaines équipes de par le monde, pensant que la corticothérapie était le traitement miracle, ont modifié les doses et la durée du traitement. Le résultat étant que les effets indésirables de la corticothérapie sont apparus, notamment les infections. C'est la raison pour laquelle ce traitement, maintenu comme obligatoire dans certains pays, a été en revanche déconseillé dans d'autres, notamment en France.

Ce qui est certain et admis maintenant par la majorité de la communauté scientifique, c'est que, compte tenu de la complexité de la cascade d'événements biologiques post-traumatiques, une seule molécule ne peut constituer le remède miracle. D'où le concept de polythérapie qui se fait jour.

Le présent et l'avenir

Depuis deux ans l'IRME a coordonné des projets de recherche précliniques associant les molécules

LEXIQUE

¹ Méthylprednisolone : aussi appelée 6-alpha-méthylprednisolone, c'est un corticoïde de la famille des glucocorticoïdes. Elle est utilisée dans les traitements anti-inflammatoires et dans les dérèglements du sang.

* Que l'on peut traduire littéralement par : le temps est la colonne vertébrale.

L'IRME pour les trois ans à venir.



qui, isolément, avaient montré une tendance à l'amélioration de la récupération de la paralysie post-traumatique. Certaines de ces études ont malheureusement permis d'identifier des associations qui, au lieu d'être plus efficaces, au contraire supprimaient les effets bénéfiques obtenus isolément, ce qui montre la complexité du problème et la prudence indispensable. Mais une autre de ces études a permis d'identifier une association de deux molécules, la Minocycline² et la Méthylprédnisolone, qui est efficace. Il faut maintenant accomplir les étapes indispensables à l'obtention de l'autorisation d'essai clinique de la pharmacologie de cette association.

Une fois celles-ci franchies, nous pourrions entreprendre l'essai clinique associant la chirurgie précoce, la bithérapie et la prise en charge en rééducation précoce, intense et prolongée associant à la rééducation classique l'électrostimulation et l'emploi d'exosquelette.

Nous avons donc un espoir raisonnable de pouvoir diminuer les séquelles des traumatismes graves grâce à cette nouvelle prise en charge, en réalisant, si les moyens nous en sont donnés, cet essai clinique.

2^E PROJET

Reconstruction de la moelle épinière : rétablissement de la sensibilité par anastomoses de nerfs.

État des lieux

La repousse axonale au travers de greffons de nerfs périphériques est un concept qui est bien connu depuis les travaux du Dr Aguayo repris ensuite par le Pr Horvat. Après avoir appliqué leurs résultats dans des techniques de greffes de nerfs implantés

au-dessus d'une lésion médullaire et anastomosés³ à des racines motrices sous-jacentes à la lésion chez les rongeurs, nous avons eu l'autorisation de réaliser cette technique chez des volontaires victimes d'un traumatisme de la moelle épinière. Les critères d'inclusion étaient un traumatisme datant d'au moins deux ans et l'absence totale de récupération motrice ou sensitive au-dessous de la lésion. Cinq patients avaient été inclus dans cette étude préliminaire. Nous avons observé une bonne tolérance de la technique et une récupération de contractions musculaires volontaires dans le territoire de la racine greffée (L4), mais cette récupération était insuffisante pour être fonctionnelle et utile. Depuis ce premier essai, les techniques d'imagerie se sont améliorées (IRM de tracking de fibres et fonctionnelle) ainsi que les techniques chirurgicales (chirurgie assistée par ordinateur) permettant de mieux identifier la lésion, les fibres et de suivre l'évolution.

Parallèlement la notion d'être utile au handicapé a évolué ainsi que les réflexions sur la physiologie. En effet, toute action étant une réaction, le rétablissement d'une fonction motrice utile et harmonieuse est indissociable d'une restauration de la sensibilité superficielle et profonde. Les blessés médullaires expriment le souhait, avant tout, de récupérer une sensibilité et de voir diminuer les douleurs neuropathiques. Restaurer la sensibilité permettrait de diminuer ce type de douleurs. Comme dans les douleurs du membre fantôme, la sensation douloureuse apparaît lorsqu'aucune sensation normale ne vient stimuler les centres nerveux de la sensibilité (le thalamus notamment). À l'état normal la sensibilité est véhiculée par des fibres à transmission rapide et d'autres à transmission lente. Une partie des sensations normales sont véhiculées par des fibres rapides, alors que

LEXIQUE

²Minocycline : Antibiotique du groupe des cyclines, elle fait partie des tétracyclines de deuxième génération. Elle est indiquée contre nombre d'infections bactériennes. On l'utilise principalement comme anti-acnéique.

³Anastomose : Connexion entre deux structures, organes ou espaces. Il s'agit en général de connexions entre vaisseaux sanguins, ou d'autres structures tubulaires telles une boucle de l'intestin. Lorsqu'un segment d'intestin est réséqué, les deux extrémités restantes sont raccordées par couture ou par agrafes (« anastomées »).

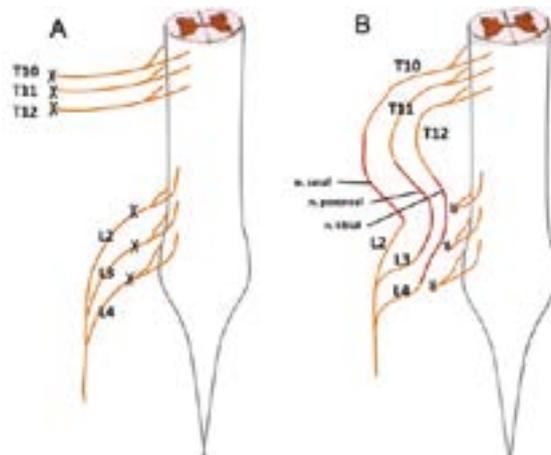
Photos de gauche à droite :

1 - Premiers secours © Observatore

2 - Greffon nerveux implanté au-dessus de la lésion et relié à la racine motrice L4 sous-jacente.

3 - Salle de régulation du Samu © Miguel Martínez Almoyna

4 - IRM © Paco Ayala - Fotolia.com



20

La lettre de l'IRME →

les sensations douloureuses le sont par des fibres lentes. Lorsqu'il n'y a plus de sensations normales pour occuper le terrain, seules les sensations douloureuses prennent le dessus.

Dans la perspective de rétablir une forme de sensibilité, L'IRME a soutenu différentes études fondamentales ayant pour objectif la restauration de la sensibilité après une lésion de la moelle épinière. Tirant la leçon des expériences précédentes, nous avons modifié la technique des anastomoses; en effet, si la repousse axonale était insuffisante pour rétablir un mouvement fonctionnel, c'était en partie lié au fait que l'implantation du greffon au sein même de la moelle induisait un nouveau traumatisme et une réaction inflammatoire et gliale au site d'implantation. Il fallait donc mettre au point une autre technique a-traumatique.

Le présent et l'avenir.

Le présent : Cette nouvelle technique consiste à anastomoser les nerfs intercostaux situés au-dessus d'une lésion médullaire, avec les racines sensibles des membres inférieurs situées au-dessous de la lésion.

Les nerfs intercostaux sont des nerfs qui jouent un rôle principalement sensitif de la région thoracique. Ils ont un petit contingent moteur ayant un rôle accessoire dans la respiration en favorisant l'expansion active de la cage thoracique. Le contingent sensitif peut être détourné pour être anastomosé sans pour autant provoquer des troubles.

L'étude préclinique qui vient de se terminer a consisté à créer un traumatisme médullaire au niveau thoracique moyen, entraînant ainsi un déficit sensitivomoteur sous-jacent. À distance du traumatisme, un examen clinique est pratiqué confirmant le siège et l'importance du déficit moteur et sensitif, des examens électrophysiologiques et

d'imagerie sont réalisés pour mettre en évidence le siège et l'ampleur de la lésion. Sous anesthésie générale, les nerfs intercostaux inférieurs sont disséqués de leurs trajets sous-costaux thoraciques mais leur origine proximale¹, médullaire intrarachidienne est conservée. Leur extrémité distale² est reliée, par l'intermédiaire d'un greffon nerveux prélevé au niveau de nerf périphérique distal, aux extrémités proximales des racines sensibles destinées aux membres inférieurs. Le suivi se fait sur la récupération sensitive clinique, sur l'électrophysiologie avec l'étude des potentiels évoqués sensitifs et sur les résultats de l'IRM fonctionnelle. À six mois de l'intervention, l'étude histologique et les marquages rétrogrades ont montré une repousse axonale importante et satisfaisante. Par ailleurs une preuve indirecte de la récupération était apportée par la disparition des troubles trophiques³ observés en cas de paralysie complète.

L'avenir : Cette technique est parfaitement réalisable chez l'homme sans causer de nouveau traumatisme ou de nouvelle lésion. Elle a déjà été employée comme technique de réparation des lésions du plexus brachial. Des simulations ont pu être réalisées pour mettre au point la technique de ces anastomoses nerfs intercostaux/racines lombaires chez l'être humain. Il nous faut maintenant obtenir les autorisations afin de pouvoir entreprendre dès que possible l'étude de faisabilité et de tolérance chez les blessés médullaires, à distance du traumatisme.

C'est ainsi que l'IRME, tirant parti des expériences précédentes et des résultats obtenus, demeure toujours vigilant et entreprenant pour arriver à diminuer le handicap en améliorant la prise en charge des blessés en aigu et en mettant au point de nouvelles techniques pour restaurer les fonctions disparues. ■

LEXIQUE

1 Proximale :

En anatomie, qui est situé le plus près du centre du corps ou d'un organe. En parlant d'un membre, qui est situé le plus près du point d'attache.

2 Distale : En parlant d'une partie d'une structure anatomique, qui est le plus éloigné du centre du corps. En parlant du segment d'un membre, qui est le plus éloigné de la racine du membre.

3 Troubles trophiques : Ils résultent d'un mauvais apport circulatoire ou d'un mauvais contrôle nerveux de la nutrition.

Photos de gauche à droite :
 1 - Physiothérapie © Photographee.eu - Fotolia - Fotolia.com
 2 - Dérivation des nerfs intercostaux reliés aux racines sensibles lombaires.
 3 - Antoine Maldémé © (HR)jhm.fr
 4 - La Présidente et Antoine, à Calvé © Titoine, un combat pour l'espoir
 5 - Tourcoing Plage © Titoine, un combat pour l'espoir
 6 - Jean Mouliets © Photo A. P.

Ces associations qui nous soutiennent



Le témoignage
poignant et sincère
d'Antoine Maldémé

On y découvre un homme qui a le courage de livrer son histoire, son accident, son retour à la vie et dont la force face à une terrible épreuve est un exemple pour tous. Une fois le livre refermé, nous n'aurons qu'un souhait : rencontrer son auteur.

Il est un modèle de courage et de ténacité et l'IRME remercie très vivement Antoine pour son soutien. Car c'est ENSEMBLE, en réunissant toutes nos ressources, que nous pourrons vaincre le handicap.

Tétraplégique après un accident, Antoine Maldémé nous raconte son parcours avec émotion :

« Ce livre raconte le combat que j'ai mené pour me tenir à nouveau debout. Effectivement, après cet accident je me suis retrouvé tétraplégique. C'est avec plein d'émotion que je me livre et que je raconte mon parcours. C'est un combat, une épreuve de la vie, un témoignage, mon témoignage ! »

« Cette histoire je la raconte, comme je l'ai vécu, avec mes mots, avec mon cœur. »

« ... Nous avons fait ce livre, afin de redonner de l'espoir, du courage aux personnes qui mènent une lutte contre la maladie, la souffrance, le handicap. Nous aimerions aussi sensibiliser les gens, leur dire qu'à travers ce handicap, il y a une souffrance physique, mais également une souffrance morale et cette dernière est moins supportable. » ■

Le souffle de l'espoir,
Antoine Maldémé,
février 2016 (297 pages)

www.lesouffledelespoir.fr



www.facebook.com/lesouffledelespoirmaldemeantoine

- Une vente aux enchères de grands vins
- et spiritueux est prévue à Beaune,
- organisée au profit de l'association
- *le souffle de l'espoir* afin de pouvoir
- soutenir l'IRME.



TITOINE

un combat pour l'espoir

Nous adressons tous nos vifs remerciements aux tricoteuses de l'espoir, qui encore cette année, ont permis de récolter des fonds pour la recherche en traumatologie médullaire. Bravo et merci à toutes !

Noella et Bernard organisent avec un dynamisme inépuisable différentes manifestations pour faire connaître l'IRME, sensibiliser le public au handicap entraîné par les lésions de la moelle épinière. Un grand merci à tous les deux.



- 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/
- ou contactez Noella Bourdaudhui via 

Tous pour Malou



L'IRME a la grande tristesse de vous faire part du décès de Jean Mouliets, grand-père de Marine et très impliqué dans les recherches organisées autour du Neurogel, soutenues par l'association *Tous pour Malou* et la famille Mouliets.

Nous adressons notre très affectueux souvenir à sa famille et comme nous l'avons assuré à la très dynamique association *Tous pour Malou* et sa présidente Maddie Dessales, nous poursuivrons notre combat contre le handicap qui était aussi celui de M. Mouliets pour sa petite-fille.

Les premières étapes précliniques ont été faites à l'Inserm du CHU de Bicêtre; nous travaillons actuellement à un protocole associant le Neurogel et une thérapie génique. Nous continuons avec Jean-Yves Crenn, parent d'une tétraplégique et ami de longue date de Jean Mouliets, à réadapter au mieux le protocole réalisé par le Pr Liu (cf. encadré page 15). ■

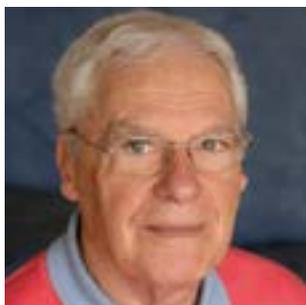
ProGolf



2017

22

↑
La lettre de l'IRME



Alain Michel organise depuis plusieurs années le tournoi de Golf au profit de l'IRME. Il est entré récemment au Conseil d'Administration où il assure désormais l'organisation du comité de soutien de l'IRME

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

Chaque année entre 1200 et 1500 traumatismes médullaires, touchant principalement des jeunes, 10000 traumatismes crâniens graves et 150000 traumatismes crâniens modérés.

Les objectifs de l'IRME :

- susciter des projets de recherche
- soutenir des équipes
- coordonner des projets
- appliquer les recherches sur les traumatismes du système nerveux pour vaincre le handicap

Les objectifs

RALENTIR : Prévenir la perte de fonction

- protéger les cellules nerveuses (neuroprotection)
- diminuer le phénomène de cicatrice gliale au niveau de la zone traumatisée qui constitue une barrière infranchissable pour la repousse des fibres nerveuses
- découverte de nouvelles molécules

RÉPARER : Restaurer les fonctions

- stimuler la régénération
- favoriser la remyélinisation (gaine entourant les neurones)
- stimuler les reconnections entre les neurones
- transplantation de cellules nerveuses ou de cellules souches
- greffes de nerfs
- stimulation des réseaux de neurones sous la lésion

SOULAGER : Diminuer les complications

- comprendre les mécanismes de la douleur et de la spasticité...

Jeudi 20 Avril 2017

17^{ème} ProGolf ASSED[®]-IRME *

avec le soutien de ffgolf[®]

9 h Accueil et 1ers swings

10 h Départ en SHOTGUN

15h : Repas et Remise des Prix

Golf de VAUGOUARD

Alain MICHEL

Patrice BOUVET

* organisé par l'Association Sport Economie Dauphine

* au profit de l'Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale

Photos (de gauche à droite)
 1 - Terrain de golf © sculpiers - Fotolia.com
 2 - © Trolem
 3 - © Patrice Hagelauer
 4 - © Jean Ragnotti
 5 - Golf © Freeze Frame Photography - Fotolia.com
 6 - © Claire Bouvet



Les actions de l'IRME

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

Les avancées de l'IRME

- Réseau de prise en charge des traumatisés médullaires :
 - blessés opérés dans les 12 heures qui suivent l'accident
 - réduction de 30 % des handicaps
- Premières greffes de nerfs périphériques chez l'être humain (projet de reprise du protocole sur greffe de nerfs sensitifs):
 - possibilité de redonner des contractions musculaires volontaires

Grâce au Progolf* et à votre soutien :

- préclinique d'une trithérapie dans les traumatismes médullaires en phase aiguë
- les actions sont de 4 ordres
 - inhibiteur des éléments toxiques qui se déclenchent dès l'accident
 - anti inflammatoire
 - stimulateur de la repousse axonale facteur de croissance
 - inhibiteur de la cicatrice gliale (neuroprotecteur)

La recherche ne peut avancer sans vous. Les recherches cliniques représentent des budgets importants et les étapes réglementaires sont longues.

Nous n'existons pas sans votre aide.

Un grand merci à vous tous.

* 5000 euros, équivalent moyen du montant annuel des dons reçus pour nos Progolfs depuis 2003.

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 2017 !

Merci aussi à tous ceux qui organisent des manifestations pour mieux faire connaître 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.

“ 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.



Photos (de gauche à droite)

1 - Laboratoire © Andersen Ross - Fotolia.com

2 - ©Tomasz Zajda - stock.adobe.com

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)
 j'accepte de recevoir mon justificatif fiscal par email

Mme Mlle M.

Nom Prénom

Je suis paraplégique tétraplégique trauma-crânien de la famille sympathisant

Organisme

Fonction

Adresse

Code postal Ville

Tél : E-mail

Je souhaite apporter un SOUTIEN RÉGULIER par prélèvement automatique :

Pour mettre en place un prélèvement automatique, il vous suffit de nous envoyer votre RIB accompagné du bulletin de soutien ci-dessous :

J'autorise l'IRME à demander à ma banque de prélever chaque mois sur mon compte, la somme de

10 € 15 € 30 € autre montant €

membre actif (30 euros/an et +) membre bienfaiteur (150 euros et +)

Mes coordonnées bancaires (merci de joindre votre IBAN)

IBAN

BIC

Référence unique de mandat (à compléter par l'IRME) :

Identification du créancier
IRME

25, rue Duranton
75015 Paris - France

Signature obligatoire :

Fait à Le

En signant ce formulaire de mandat, vous autorisez l'IRME à envoyer des instructions à votre banque pour débiter votre compte, et votre banque à débiter votre compte conformément aux instructions de l'IRME. Vous bénéficiez du droit d'être remboursé par votre banque selon la convention passée avec elle. Une demande de remboursement doit être présentée dans les 8 semaines suivant la date de débit pour un prélèvement autorisé, sans tarder et au plus tard dans les 13 mois en cas de prélèvement non autorisé. Vos droits concernant le présent mandat sont expliqués dans une brochure que vous pouvez vous procurer auprès de votre banque.

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.