



décembre 2018

L'IRME

Éditorial

Les médias se sont fait l'écho, à juste titre, des avancées récentes de trois équipes dont celle de l'un des membres de notre conseil scientifique, Grégoire Courtine, dans le domaine de la récupération motrice de traumatisés de la moelle épinière ayant pour séquelle une paraplégie. Ceux-ci ont pu faire quelques pas, l'un maintenu debout par un appareillage et marchant sur un tapis roulant, deux autres arrivant à marcher spontanément – les trois ayant eu une rééducation active avec électro stimulation, sur une longue durée et ayant cette stimulation électrique pour faire ces quelques pas (voir l'article de François Clarac sur ce sujet).

L'électro stimulation est une méthode utilisée depuis plusieurs années dans le traitement des douleurs neuropathiques d'une part et dans le contrôle vésical d'autre part avec des résultats encourageants. Son application dans le domaine de la récupération motrice semble donc intéressante. Si sur le plan chirurgical la technique est simple, consistant à positionner une plaque d'électrodes au contact de la partie basse du filum terminal, reliée à un boîtier électrique, la compréhension du mécanisme d'action est plus complexe mais indispensable pour progresser.

Deux hypothèses sont possibles: la rééducation active et prolongée a permis de développer des interneurons au niveau et en dessous de la lésion et leur stimulation électrique permet de les activer et de redonner des mouvements, soit (ou et) la même rééducation a permis de réactiver le centre automatique de la marche (centre qui existe chez le quadrupède mais qui semble atrophié chez l'être humain) et son activation électrique permet une marche automatique. Depuis des décennies cette possibilité de récupération est connue chez l'animal.

Ces découvertes constituent donc un réel progrès qu'il faut approfondir pour espérer une véritable application fonctionnelle. L'IRME va donc proposer de réunir des fonds pour susciter trois axes de recherche dans son domaine de compétence: une étude en imagerie fonctionnelle et en tracking de fibres pour comprendre le mécanisme d'action de cette électro stimulation, une étude associant l'électro stimulation et les anastomoses permettant de récupérer la sensibilité et une étude au niveau de la moelle cervicale pour les membres supérieurs. Les équipes de l'IRME travaillant dans ces trois secteurs vont donc être sollicitées pour progresser en collaboration. C'est tous ensemble que nous réussirons. ■

Pr Marc Tadié



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

APPEL D'OFFRES 2

Appel d'offres 2019
Résultats de l'appel d'offres 2018, les équipes soutenues par l'IRME en collaboration avec l'AFM

ZOOM 7

Le SBRI (The Stem cell and Brain Research Institute/Institut de recherche sur les cellules souches et le cerveau)

RECHERCHE 10

L'électrothérapie: de la technique à visée antalgique au traitement

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 18

Procès-verbal de l'AGO du 29 novembre 2017

ASSOCIATIONS 21

ACTUALITÉS 22

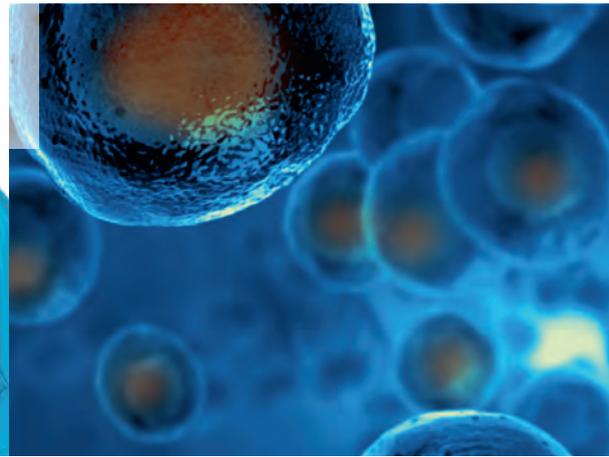
Photos (de gauche à droite)

1 - Cellules souches © Olivier Raineteau

2 - Lokomat © Hocoma

3 - Traitement de physiothérapie © DedMityay - fotolia by Adobe

2019 Appel d'offres



PROJETS CLINIQUES

État des lieux sur la prise en charge des traumatisés médullaires en France

Les traumatismes rachidiens avec atteinte de la moelle épinière sont fréquents (environ 1 000 à 1 200 nouveaux cas chaque année) et laissent le plus souvent des séquelles irréversibles très importantes. La réalisation d'une prise en charge précoce et coordonnée (précautions dans la prise en charge des blessés sur le terrain, maintien d'une pression artérielle moyenne et d'une bonne oxygénation) suivie d'une orientation rapide vers un centre doté de moyens de réanimation, imagerie et chirurgie, puis de rééducation, est critique pour limiter ce handicap.

Seront financées des allocations de recherche dans les domaines de l'épidémiologie en vue d'évaluer et renforcer le réseau de prise en charge (initiale, chirurgicale, en rééducation) des traumatisés médullaires en France.

Objectifs

- Renforcer les réseaux de prise en charge de ces patients dans les différents services concernés et constituer une base de données épidémiologiques des blessés médullaires (suivis pendant un an post-traumatique).
- Recenser les services de médecine physique et rééducation concernés par la prise en charge et susciter des programmes de recherche en rééducation intensive/stimulation/exosquelette.

Les projets présentés par des consortia regroupant des équipes régionales seront fortement encouragés.

PROJETS PRÉCLINIQUES

Biomatériaux, thérapies géniques et cellulaires des traumatismes de la moelle épinière: mécanismes et approches thérapeutiques

- Toute recherche préclinique visant à la mise en place de thérapies géniques ou cellulaires (cellules souches, IPS) et/ou utilisation de biomatériaux en vue de favoriser la neuroprotection et les processus de réparation.
- Mise au point de vecteurs adaptés à une thérapie génique pour des traumatismes du système nerveux central et les méthodes permettant d'assurer la sécurité de leur utilisation.
- Mise au point d'essais pilotes ou de méthodes d'investigation destinées à évaluer les risques potentiels ainsi que les effets neuroprotecteurs ou la reconstruction de thérapies.

Les projets regroupant des équipes aux compétences complémentaires seront encouragés.

Photos (de gauche à droite)

1 - Équipe médicale © Sean Prior - fotolia by Adobe

2 - Cellules souches embryonnaires © Giovanni Cancemi - fotolia by Adobe

3 - Exosquelette © Chudakov - AdobeStock

4 - Mitose de cellules © solvod - fotolia by Adobe

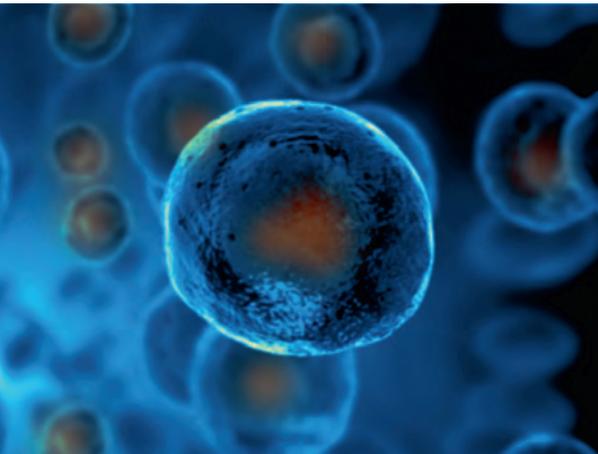
Il faut replacer l'appel d'offres de notre institut de recherches dans le contexte national et international actuel de la recherche en matière de traumatologie de la moelle épinière.

Cet appel à projets comporte un volet clinique et un volet préclinique.

Le volet clinique souhaite susciter une étude sur l'épidémiologie actuelle des traumatismes de la moelle épinière; deux raisons primordiales ont dicté ce choix au conseil scientifique: l'absence de données récentes sur l'épidémiologie des accidents provoquant des lésions de la colonne vertébrale avec atteinte de la moelle épinière d'une part et la nécessité de faire le point sur les réseaux de prise en charge d'autre part.

L'absence de données récentes épidémiologiques

Tous les articles publiés dans la littérature scientifique internationale reprennent depuis des décennies les mêmes chiffres, que ce soit pour le nombre par habitant, l'âge, la répartition en fonction du niveau de la lésion, son caractère complet ou incomplet et l'étiologie du traumatisme par exemple. Or, depuis vingt ans, cette épidémiologie a sans conteste évolué: alors même que les normes de sécurité s'améliorent et se multiplient, il ne semble pas que le nombre des blessés diminue. Pourquoi? Le vieillissement de la population, qui s'accompagne fort heureusement d'un dynamisme accru augmentant le nombre des seniors actifs, sportifs, conduisant deux et quatre roues, voyageant, a-t-il changé la notion que le traumatisme de la moelle épinière était l'apanage du sujet jeune? La multiplicité de sports ayant pour objectif principal de faire monter le taux d'adrénaline a-t-il



augmenté les lésions de la moelle? L'utilisation de plus en plus fréquente des deux roues alors que les équipements de sécurité dans les voitures se sont multipliés a-t-elle modifié les causes des accidents de la circulation? Et ces changements dans les causes ont-ils modifié la répartition entre les lésions cervicales, thoraciques ou lombaires et surtout le caractère complet ou incomplet? Voici quelques-unes des questions auxquelles nous espérons pouvoir répondre au travers des protocoles de recherche que nous voulons susciter. Nous pourrions ainsi créer une cohorte dont le suivi sera très important pour l'application clinique d'autres protocoles.

Mais cet appel à projets à un autre objectif que la seule épidémiologie. En renseignant, patient par patient sur sa prise en charge depuis le moment de l'accident jusqu'à sa sortie de rééducation et sa réinsertion dans la vie socioprofessionnelle, nous pourrions identifier si chacun a pu bénéficier de la prise en charge optimale. Ou sinon pourquoi? Afin de tenter d'y remédier. Cette prise en charge optimale, vous le savez est constituée par un diagnostic sur le terrain permettant une immobilisation d'emblée, le maintien d'une oxygénation et d'une tension artérielle satisfaisante puis le transfert direct dans un centre comportant les moyens d'imagerie, de réanimation et de chirurgie, indispensables au diagnostic des lésions et à une décompression précoce quand elle est nécessaire puis le transfert dans un service de rééducation habitué à ce genre de blessés le plus rapidement possible et pendant une durée suffisante pour lui donner toutes les chances de récupération. Ces différentes étapes, notamment celle de la chirurgie précoce longtemps défendue par l'IRME mais contestée par d'autres pays, sont maintenant admises comme indispensables par tous, afin de limiter les lésions

et de réduire le handicap. Or, sans être alarmiste, la diminution du nombre de médecins même chez les urgentistes, les chirurgiens et les médecins de rééducation rend plus difficile cette prise en charge coordonnée. La réduction des places dans les services conduit à des situations aberrantes et dangereuses comme d'hospitaliser des traumatismes du rachis dans des services de médecine ou de chirurgie cardiaque, par exemple, en fonction des places. Il y a donc urgence à réaliser une étude sur la prise en charge en 2019 des traumatismes de la moelle épinière afin que toutes les chances soient données à chaque traumatisé d'avoir le moins de séquelles possible. C'est pourquoi l'IRME a jugé indispensable et urgent de trouver le financement pour soutenir ces études.

Dans le domaine de la préclinique, l'appel d'offres a pour objectif de susciter des protocoles de recherche permettant d'augmenter le potentiel de repousse axonale obtenu grâce aux greffes de cellules ou de nerfs périphériques. En effet, les protocoles précliniques effectués à ce jour permettent d'obtenir une repousse axonale réelle mais limitée et donc peu fonctionnelle. Il faut donc arriver au moyen de la thérapie génique et des facteurs de croissance à obtenir une repousse axonale suffisante pour rétablir une fonction sensitive ou motrice suivant le type des greffes ou des anastomoses effectuées. Pour cela, il faut trouver des supports biocompatibles, n'entraînant pas de réaction nocive ou de cicatrice et s'intégrant au mieux dans le tissu à réparer. C'est la raison pour laquelle l'étude des biomatériaux fait partie de cet appel d'offres: il faut arriver à sélectionner le biomatériau qui sera le plus maniable au sein d'un tissu fragile et dans lequel les neurones repousseront en plus grand nombre et sur les plus longues distances afin de pouvoir enfin les appliquer

Définitions pour un néophyte

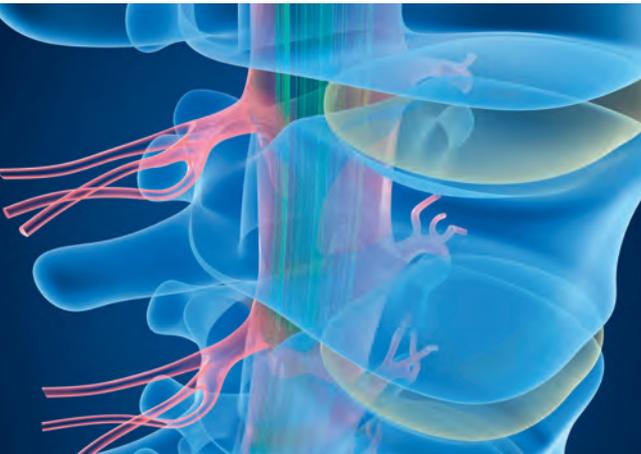
IPS: cellules pluripotentes induites. Elles ont pour origine une cellule adulte somatique (qui concerne le corps – par opposition à psychique), redevenue pluripotente (capable de se différencier en de nombreux types cellulaires différents) grâce à l'action de facteurs de croissance (substance régulatrice qui favorise la multiplication des cellules d'un organisme) et de facteurs de transcription (mécanisme biologique permettant la synthèse d'une molécule d'ARN à partir d'une molécule d'ADN complémentaire).

Étiologie: étude des causes des maladies; par extension, c'est aussi l'ensemble des causes d'une maladie.

Épidémiologie: étude des rapports entre maladies et facteurs susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, distribution et évolution.

Biocompatible: qui est toléré par l'organisme.

Recherches de l'IRME



1^{re} application de greffes chez des paraplégiques

4
→
La lettre de l'IRME

en clinique. Actuellement les études précliniques des anastomoses nerveuses pour rétablir la sensibilité ont montré leur faisabilité et des résultats positifs sur la repousse axonale et la récupération fonctionnelle. L'adjonction d'une thérapie cellulaire ou génique permettra d'optimiser la récupération.

L'IRME a donc bon espoir d'arriver à des essais cliniques de reconstruction médullaire dans un avenir proche.

Cet appel d'offres couvre donc à la fois la prise en charge en phase aiguë des blessés médullaires et la réparation à distance du traumatisme pour limiter le handicap.

Si cet appel à projets peut paraître sélectif c'est parce que l'IRME veut compléter, accélérer et aboutir dans les secteurs où il garde un savoir-faire et une avance permettant des retombées cliniques; ces domaines d'excellence sont la prise en charge des blessés médullaires du moment de l'accident à la réinsertion d'une part et les greffes de nerfs pour redonner la mobilité et la sensibilité d'autre part.

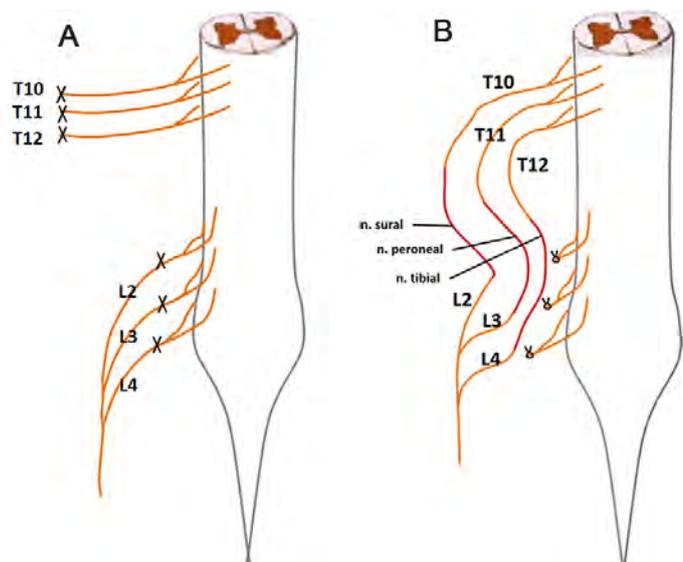
Mais aboutir à des résultats satisfaisants pour tous les blessés, ne peut se faire sans votre soutien, votre confiance et votre aide. ■

Rétablissement des connexions sensorielles entre les nerfs intercostaux inférieurs et les racines spinales (niveau lombaire) sous jacentes à la lésion par l'intermédiaire d'autogreffes nerveuses chez des patients paraplégiques

Un projet de l'IRME actuellement mené en Chine chez cinq patients paraplégiques, à l'hôpital Tiantan par le Pr Song Liu, neurochirurgien

Le comité d'éthique de l'hôpital, a donné son accord pour une étude de faisabilité chez cinq patients paraplégiques.

L'objectif principal de ce projet est d'explorer une méthode chirurgicale, validée en préclinique en 2017, pour réparer la fonction sensorielle après traumatisme médullaire. Cette méthode pourrait également permettre une réduction des douleurs neuropathiques.



Photos (de gauche à droite)

1 - Colonne vertébrale humaine, rendu 3D

© Alexandr Mitiuc - fotolia by Adobe

2 et 3 - Salles d'opération Tiantan Puhua

International Hospital © Pr Song Liu

4 - Schéma : dérivation des nerfs intercostaux

reliés aux racines sensibles lombaires.

Reconstruction médullaire par greffes

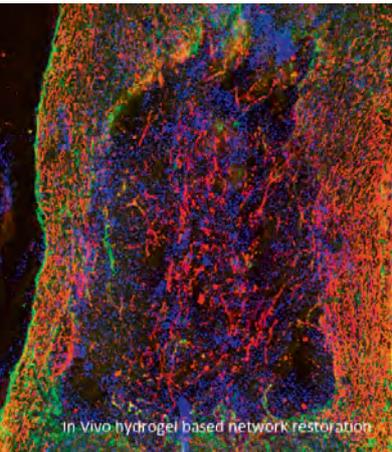
nerveuses © Pr. Song Liu

Aidez-nous à reconstruire l'espoir

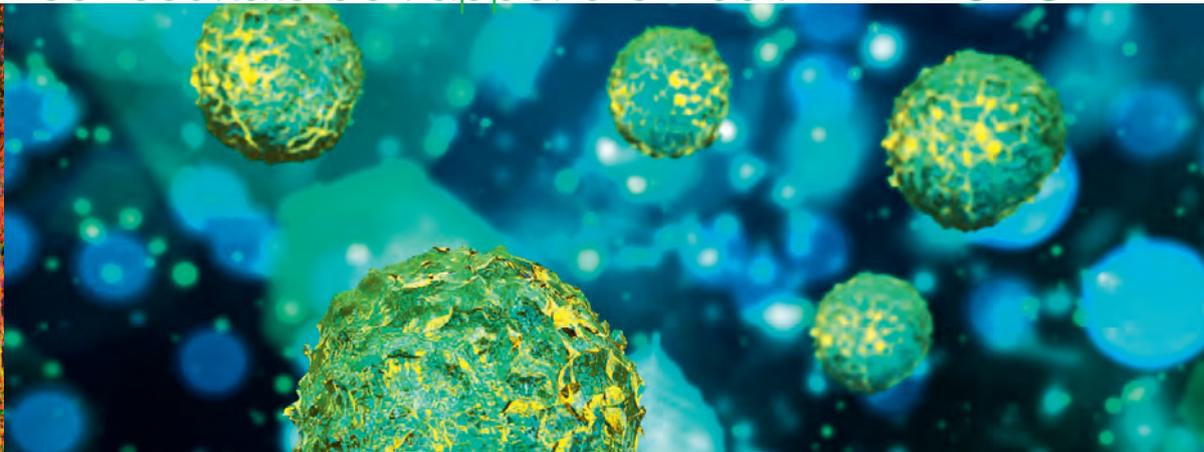
www.irme.org

Faites connaître l'IRME autour de vous !

Les résultats de l'appel d'offres IRME 2018



In vivo hydrogel based network restoration



Les équipes soutenues par l'IRME en collaboration avec l'AFM

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, des voies de signalisation, des 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'investigation 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.

1 Approche combinatoire pour le trauma de la moelle épinière chez le rat: biomatériaux et cellules souches

Sylvia Soares, Ph. D

Équipe Régénération & Croissance de l'axone
Neurosciences Paris Seine - UM 119/UMR8246/
U1130 UPMC

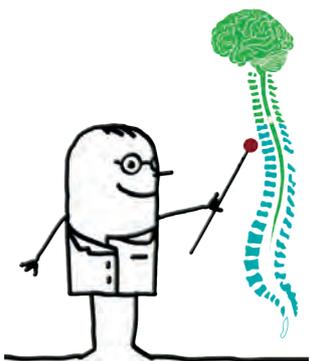
Cette chercheuse de l'équipe de Fatiha Nothias à l'UPMC, Paris a déjà montré que l'implantation immédiate d'un hydrogel de chitosane après une hémisection dorsale bilatérale de la moelle épinière de rat entraîne une réorganisation tissulaire favorable, accompagnée d'une récupération fonctionnelle significativement supérieure à une lésion seule. Elle se propose maintenant d'améliorer ce projet de thérapie en (1) utilisant un modèle de contusion plus proche de la réalité clinique et (2) développant une stratégie combinatoire visant à créer un relais favorable pour la reconnexion des fibres ascendantes et descendantes à faible capacité de régénération. Dans cet objectif le chitosane sera implanté soit 24 heures soit 3 mois après contusion, conjointement à des cellules progénitrices issues de cellules souches pluripotentes humaines induites (IPS) fournies par Afsaneh Gaillard (voir son projet). Elle évaluera les effets sur la réorganisation tissulaire et la survie des cellules, en fonction de la date de l'implantation dans la perspective de définir une fenêtre optimale pour cette thérapie.

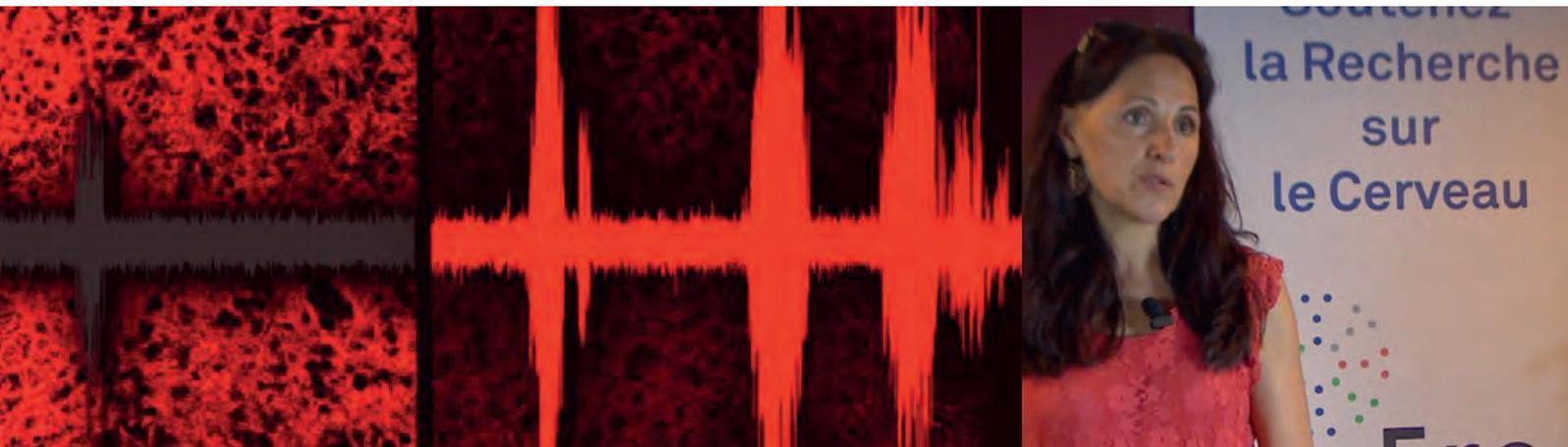
Photos (de gauche à droite)

1 - Restauration in vivo sur base d'hydrogel © IBPS

2 - Cellules souches hématopoïétiques, rendu 3D © ustas - fotolia by Adobe

3 - Dessin © NLshop - fotolia by Adobe





2 Thérapie génétique de la spasticité après une lésion de la moelle épinière

Frédéric Brocard, Ph. D

Institut de Neurosciences de la Timone

UMR7289 CNRS & AMU

Faculté de Médecine de la Timone Marseille

Ce chercheur basé à l'Institut des Neurosciences de la Timone (Marseille) – cf. zoom de *La Lettre de l'IRME* n° 50 – est l'auteur d'un travail de haut niveau sur la calpaïne, une enzyme protéolytique, et son intérêt dans le traitement de la spasticité. Il a reçu l'aide de l'IRME pour ce travail. Le projet soumis vise à utiliser ces connaissances afin de mettre au point une thérapie génétique de la spasticité après une lésion de moelle épinière. L'intérêt de cette approche tient au fait que les inhibiteurs pharmacologiques de la calpaïne ne sont pas utilisables en thérapeutique car ils ne sont pas spécifiques d'une calpaïne précise ni d'un organe précis. Le projet proposé consiste à identifier dans un premier temps le ou les isoformes de calpaïnes recrutés après lésion de la moelle épinière (travail déjà entamé) et ce au niveau des motoneurones innervant les muscles spastiques, puis à construire des outils génétiques (à partir d'AAV) porteurs de séquences complémentaires permettant de les inhiber, puis à les injecter en intramusculaire afin d'être transportés de façon rétrograde jusqu'au motoneurone. Pour cela, M. Brocard s'associe à une équipe de biologistes moléculaires aptes à réaliser les techniques de transfert génétique. Le projet a été jugé innovant, réalisable et d'une utilité thérapeutique certaine.



Photos (de gauche à droite)

1 - P3M © INT-La Timone

2 - 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. Viemari, S. Liabeuf © INT-La Timone

3 - Pr Afsaneh Gaillard © INSERM U1084

Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory Cellular Therapies in Brain Diseases Group Poitiers

3 Greffes de neurones corticaux dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines pour le traitement de lésions corticales



Pr Afsaneh Gaillard

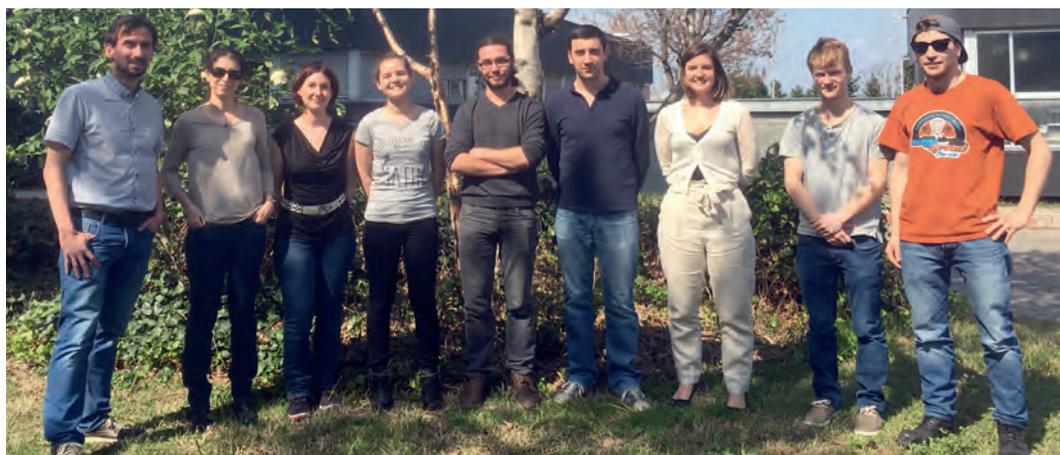
INSERM U1084

Experimental and Clinical

Neurosciences Laboratory Cellular Therapies in Brain Diseases Group Poitiers

Cette équipe de Poitiers dirigée par le professeur Gaillard, bénéficie d'une reconnaissance internationale et est régulièrement soutenue par l'IRME. Elle a déjà montré que les neurones corticaux moteurs fœtaux greffés homotopiquement dans le cortex moteur endommagé de souris adultes, développent des projections efférentes connectant des cibles hôtes corticales et sous-corticales appropriées, y compris dans la moelle épinière. Néanmoins, l'accessibilité de tissu cortical fœtal humain constitue une limitation sérieuse à considérer de telles approches dans un contexte clinique. L'équipe se propose d'une part d'induire des neurones corticaux moteurs à partir de cellules souches pluripotentes générées à partir de cellules de la peau de patient. Ensuite ces neurones, induits lors d'une étape de culture, seront greffés chez des souris portant une lésion du cortex moteur et leur capacité à promouvoir la réparation anatomique et fonctionnelle, évaluée. Le projet qui teste les compétences de cellules humaines pour la réparation, est innovant, compétitif et sa faisabilité garantie par les compétences reconnues d'Afsaneh Gaillard dont l'objectif est le transfert de ces techniques à la thérapie.

The Stem cell and Brain Research Institute



Olivier Raineteau

Directeur de Recherche, INSERM,
Stem Cell and Brain Research
Institute, U846, Lyon

Institut de recherche sur les cellules souches et le cerveau

Le SBRI (The Stem cell and Brain Research Institute/Institut de recherche sur les cellules souches et le cerveau) a été créé en 2007 par Henry Kennedy et renouvelé en 2011 sous la direction de Colette Dehay, avec Henry Kennedy au poste de directeur adjoint. SBRI est affilié à l'Inserm et à l'Université de Lyon et entretient des liens étroits avec l'Inra et le CNRS.

La recherche SBRI est une recherche multidisciplinaire ayant des intérêts allant de la biologie des cellules souches à la neurobiologie du développement, aux neurosciences intégrative et cognitive, aux troubles de la chronobiologie et à la robotique. Olivier Raineteau a rejoint l'Institut de recherche sur le cerveau à Zurich en 2008. Ses travaux visent à mieux comprendre les mécanismes fondamentaux contrôlant le comportement des cellules souches neurales dans le système nerveux central postnatal afin de concevoir des approches innovantes pour recruter ces cellules après une lésion ou une pathologie.

L'équipe du Dr Olivier Raineteau s'intéresse aux capacités du système nerveux central du nouveau-né à se réparer. Sa recherche, effectuée sur la souris, se concentre depuis plusieurs années sur les progéniteurs neurales qui persistent dans la zone sous ventriculaire, une région qui borde les ventricules latéraux. Cette région est dite germinale, puisque les progéniteurs neurales qui y résident, continuent de proliférer et produisent des cellules neuronales et gliales qui contribuent au développement et à l'homéostasie du cerveau. Après avoir contribué à la démonstration que ces progéniteurs neurales produisent différents types de cellules en fonction de leur localisation précise

dans la zone sous ventriculaire, la recherche de l'équipe s'est attachée à comprendre leurs spécificités spatiales. Notamment, l'équipe a effectué plusieurs études « transcriptionnelles » permettant d'identifier les gènes différenciellement exprimés dans ces progéniteurs en fonction de leur localisation. Ces données ont permis l'identification de petites molécules permettant d'influencer cette identité spatiale et donc de diriger le devenir des progéniteurs vers un type cellulaire choisi. Cette recherche amène de nouvelles questions auxquelles l'équipe tente maintenant d'apporter des réponses. Les progéniteurs neurales du cerveau postnatal sont-ils encore capables de générer des sous-types de neurones produits pendant le développement embryonnaire, en particulier des neurones corticaux ayant leurs propres identités morphologiques et fonctionnelles? La récente étude supportée par l'IRME et visant à caractériser ces progéniteurs au niveau de la cellule unique représente une première étape dans cette direction.

Déroulement de carrière

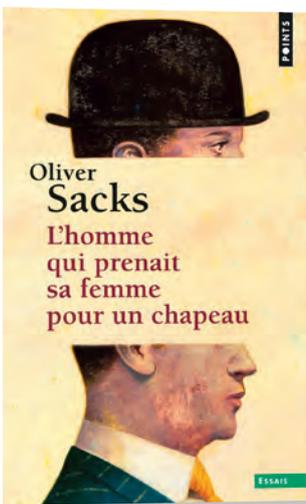
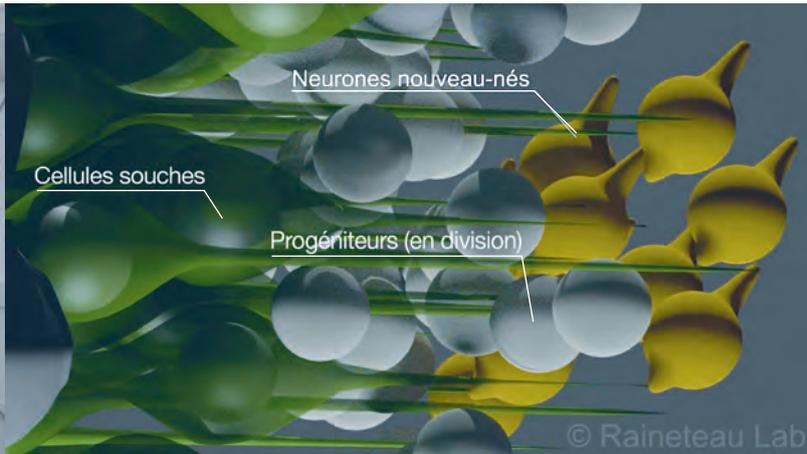
Olivier Raineteau a reçu son titre de thèse en 2000 de l'École polytechnique fédérale de Zürich (ETH), où il s'est intéressé aux capacités et limites du système nerveux central à se réorganiser après

Définition pour un néophyte

Cellule progénitrice :

C'est une cellule biologique qui, comme une cellule souche, a tendance à se différencier en un type de cellule spécifique, déjà plus spécifique qu'une cellule souche et poussée à se différencier en une cellule cible ; une progénitrice ne peut se diviser qu'un nombre limité de fois.

Photos (de gauche à droite)
1 - Olivier Raineteau © O. Raineteau
2 - Equipe du SBRI © O. Raineteau



Oliver Wolf Sacks, né le 9 juillet 1933 à Willesden (Londres) et mort le 30 août 2015 à Greenwich Village (New York), est un médecin, neurologue et écrivain britannique.

L'Homme qui prenait sa femme pour un chapeau est un recueil dans lequel l'auteur décrit les affections « les plus bizarres » qu'il a rencontrées. Le titre provient du cas d'un homme qui savait reconnaître les objets composés de formes géométriques simples, tel un chapeau, mais pas les visages, dont le sien et celui de sa femme.

Photos (de gauche à droite)
1 - Olivier Raineteau dans son laboratoire
© O. Raineteau
2 - Schéma © O. Raineteau

lésion. Pour ce travail, il a obtenu la médaille d'argent de l'ETH. Il a ensuite travaillé comme postdoc dans le laboratoire du Professeur Beat Gähwiler (2001-2004) dans le département de neurophysiologie de l'Université de Zurich, où il s'est intéressé à la neurogenèse dans le système nerveux central adulte.

Après la mise en place de son laboratoire au Brain Repair de Cambridge entre 2004 et 2008, Olivier Raineteau a rejoint l'Institut de recherche sur le cerveau à Zürich en 2008, puis l'Inserm en 2014. Le travail développé au sein de son équipe vise à mieux comprendre les mécanismes fondamentaux contrôlant le comportement des cellules souches neurales dans le système nerveux central postnatal afin de concevoir des approches novatrices pour recruter ces cellules lors de lésions ou dans des conditions pathologiques.

Il a été récompensé par le Prix Ulrich Schellenberg en 2010.

D'où vous vient votre intérêt pour la recherche ?

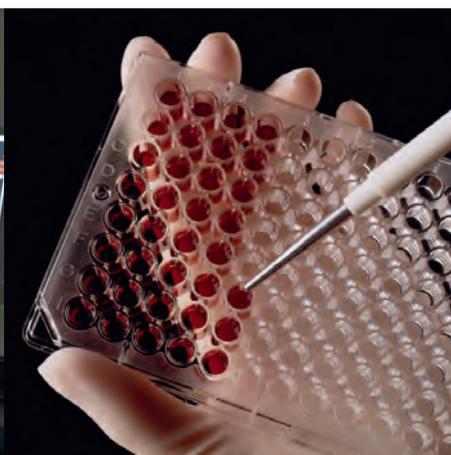
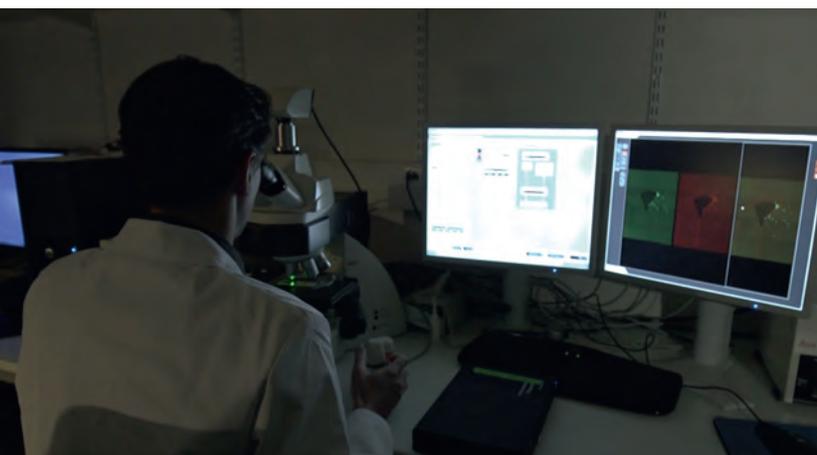
Le véritable élément déclencheur a été la lecture de deux ouvrages à la fin de ma troisième année de fac, qui ont éveillé ma curiosité: l'excellent « L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau » du neurologue Oliver Sacks, et « The Astonishing Hypothesis » de Francis Crick, prix Nobel pour sa découverte de la double hélice d'ADN et alors devenu théoricien en neurobiologie. Ces deux ouvrages m'ont motivé à me rediriger vers un cursus cellulaire et moléculaire pour ensuite me diriger vers les neurosciences.

Ensuite, la rencontre avec Martin Schwab dans le laboratoire dans lequel j'ai fait ma thèse, a fortement influencé mon intérêt pour la plasticité anatomique et fonctionnelle postlésionnelle et pour la

recherche en général. Cet intérêt s'est renforcé au cours du temps, au fil des rencontres avec des scientifiques d'exception comme Beat Gähwiler, James Fawcett ou encore François Guillemot... des personnes qui ont des approches différentes, des façons différentes d'aborder la recherche et qui m'ont convaincu de la richesse de cette profession.

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

Mon équipe s'intéresse autant à des questions fondamentales qu'à des questions plus translationnelles. Coté fondamental, les questions ayant rapport avec l'identité des cellules progénitrices (souvent appelées cellules souches) du cerveau embryonnaire et postnatal m'intéressent particulièrement. Ces questions nous informent notamment sur l'évolution de la compétence de ces cellules, c'est-à-dire leur capacité à produire différents types de cellules, en particulier des neurones au cours du temps. Coté translationnel, mon équipe s'intéresse particulièrement aux capacités de régénération du cerveau immature. Cette période (de quelques semaines chez la souris et de plusieurs années chez l'homme) est appelée « période de plasticité critique » car elle correspond à la période de formation et d'affinage des réseaux neuronaux. Il a notamment été montré qu'une lésion à ce stade entraîne moins de déficits fonctionnels car les réseaux de neurones sont encore capables de plasticité et donc de s'adapter. Nous pensons qu'une telle période de plasticité n'est pas restreinte à une réorganisation des réseaux neuronaux, mais comprend aussi une capacité à régénérer certains types cellulaires, notamment certains types de neurones.

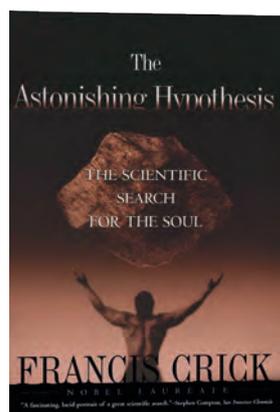


Qu'est-ce qui est pour vous le plus motivant ?

Les discussions critiques avec les membres de mon équipe, ou les collaborateurs proches. Je ne suis jamais ressorti d'une de ces discussions en me disant que ça n'avait servi à rien. Ces discussions sont motivantes car elles font évoluer les idées, les projets...

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

Des personnels permanents qui permettraient de maintenir une véritable mémoire des méthodologies, des acquis, des projets... dans le laboratoire. Ce socle est important pour accueillir des étudiants et des postdocs qui viennent pour une durée limitée, afin de leur laisser exprimer toute leur créativité. ■



Francis Harry Compton Crick, né le 8 juin 1916 au Royaume-Uni et mort le 28 juillet 2004 aux États-Unis, est un biologiste britannique. Il reçut avec James Watson et Maurice Wilkins le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1962 pour la découverte de la structure de l'ADN.

The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for The Soul (L'hypothèse stupéfiante : à la recherche scientifique de l'âme) est un ouvrage sur « le mystère de la conscience et son explication en termes scientifiques ». Il est divisé en trois parties :

1. Le fonctionnement des cellules nerveuses ; la nature de la conscience ; la nature de la vision. 2. Le cerveau et la nature du système visuel. 3. Diverses approches expérimentales concernant la conscience visuelle.

Publications les plus significatives et les plus récentes

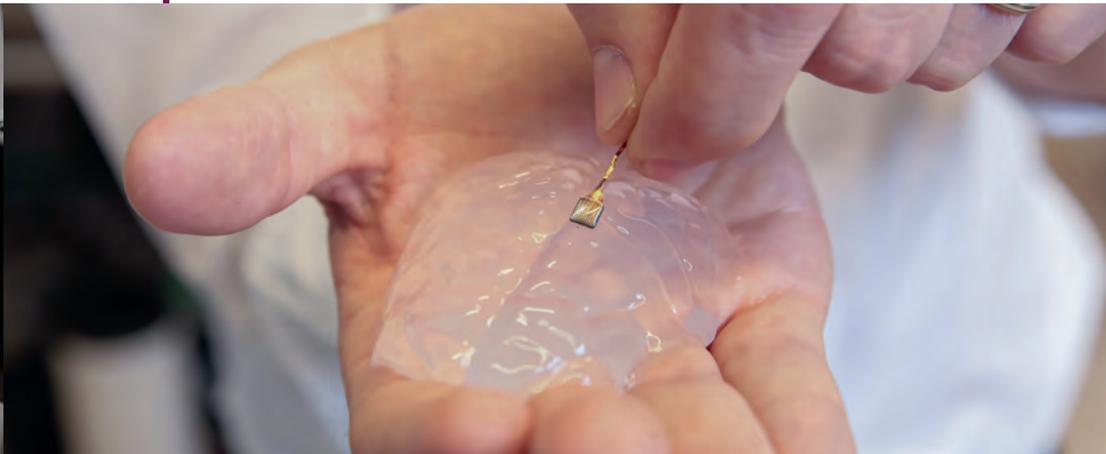
1. Donega V., Marcy G., Lo Giudice Q., Zweifel S., Angonin D., Fiorelli R., Abrous D. N., RivalGervier S., Koehl M., Jabaudon D., Raineteau O. *Transcriptional Dysregulation in Postnatal Glutamatergic Progenitors Contributes to Closure of the Cortical Neurogenic Period.* Cell Rep. 22(10):2567-2574 (2018).
2. Azim K., Angonin D., Marcy G., Pieropan F., Rivera A., Donega V., Cantu C., Williams G., Berninger B., Butt A. M., Raineteau O. *Pharmacogenomic identification of small molecules for lineage specific manipulation of subventricular zone germinal activity.* Plos Biology; 15(3):e2000698 (2017).
3. Donega V., Raineteau O. *Postnatal Neural Stem Cells: Probing their competence for cortical repair.* The Neuroscientist. 1-11 (2017).
4. Azim K., Hurtado-Chong A., Fischer B., Kumar N., Zweifel S., Taylor V., Raineteau O. *Transcriptional Hallmarks of Heterogeneous Neural Stem Cell Niches of the Subventricular Zone.* Stem Cells. 33(7):2232-42 (2015).
5. Fiorelli R., Fischer B., Azim K., Raineteau O. *Adding a spatial dimension to postnatal ventricular-subventricular zone neurogenesis.* Development. 142(12):2109-20 (2015).
6. Azim K., Fischer B., Hurtado-Chong A., Draganova K., Zemke M., Sommer L., Butt A., Raineteau O. *Persistent Wnt/ β -Catenin signaling determines dorsalization of the postnatal subventricular zone and neural stem cell specification into oligodendrocytes and glutamatergic neurons.* Stem Cells. 32(5):1301-12 (2014).
7. Azim K., Zweifel S., Klaus F., Yoshikawa K., Amrein I., Raineteau O. *Early decline in progenitor diversity in the marmoset lateral ventricle.* Cerebral Cortex, 23(4):922-31 (2013).
8. Brill M. S., Ninkovic J., Winpenny E., Hodge R. D., Ozen I., Yang R., Lepier A., Gascón S., Erdelyi F., Szabo G., Parras C., Guillemot F., Frotscher M., Berninger B., Hevner R. F., Raineteau O., Götz M. (Equal senior authorship). *Adult generation of glutamatergic olfactory bulb interneurons.* Nature Neuroscience. 12(12):1524-3 (2009).

Photos (de gauche à droite)

1 - Olivier Raineteau dans son laboratoire © O. Raineteau

2 - © Fotosearch

L'électrothérapie



De la technique à visée antalgique au traitement

La stimulation électrique épidurale a été, à l'origine, mise au point à visée antalgique. Plusieurs équipes ont récemment réalisé son potentiel thérapeutique.

Le principe est de glisser via une incision au niveau du pelvis, deux électrodes dans l'espace épidural de la zone située entre les vertèbres L1 et les vertèbres sacrées, puis de stimuler, au cours de la rééducation, les corps cellulaires des neurones contrôlant les muscles des jambes. Les électrodes sont placées sous la région lésée de la moelle épinière reliée à une batterie greffée sous la peau de l'abdomen. Après cette installation, des séances de rééducation intensives ont permis dans un premier

temps aux patients de se tenir debout et de recouvrer une forme de stabilité thoracique puis, dans un deuxième temps, de marcher de nouveau.

L'approche de la stimulation électrique épidurale suscite beaucoup d'espoir dans d'autres domaines de la rééducation. En juin dernier, des médecins californiens avaient décrit 6 cas de patients paralytiques qui avaient regagné un certain niveau de contrôle de leur continence grâce à l'électrostimulation épidurale.

Définitions pour un néophyte

Sensorimoteur : concerne à la fois les fonctions sensorielles et la motricité, et leurs interactions.

Agoniste : dont l'action va dans le même sens, dont l'effet est identique. Substance ou médicament qui produit des effets identiques à ceux d'une substance de référence.

nature medicine

Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia

Megan L. Gill, Peter J. Grahn, Jonathan S. Calvert, Margaux B. Linde, Igor A. Lavrov, Jeffrey A. Strommen, Lisa A. Beck, Dimitry G. Sayenko, Meegan G. Van Straaten, Dina I. Drubach, Daniel D. Veith, Andrew R. Thoreson, Cesar Lopez, Yury P. Gerasimenko, V. Reggie Edgerton, Kendall H. Lee, Kristin D. Zhao
Nat Med. 2018 Sep 24. doi: 10.1038/s41591-018-0175-7

« Les réseaux sensori-moteurs spinaux fonctionnellement déconnectés du cerveau en raison d'une lésion médullaire peuvent être facilités par stimulation électrique épidurale (SEE) afin de restaurer une activité motrice robuste et coordonnée chez l'homme atteint de paralysie. Auparavant, nous avons signalé un cas clinique de paralysie sensori-motrice complète des membres inférieurs dans laquelle le SEE avait rétabli la capacité de se tenir debout et la capacité de contrôler une activité en marche tout en étant couché sur le côté ou suspendu verticalement dans un système de soutien du poids corporel. Depuis lors, une formation dynamique spécifique à la tâche en présence de l'EES, appelée réadaptation multimodale (ROR), a été dispensée pendant 43 semaines et a abouti à un pas bilatéral sur un tapis roulant, indépendant de l'aide du formateur ou du BWS. De plus, le système MMR permettait de marcher de manière indépendante sur le sol tout en utilisant un déambulateur à roues avant avec une assistance de formateur aux hanches pour maintenir l'équilibre. De plus, MMR a mis en œuvre des réseaux sensori-moteurs pour obtenir des performances dynamiques en station debout et en marche. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport de pas indépendant rendu possible par une formation spécifique à la tâche en présence de SEE par un être humain présentant une perte complète de la fonction sensori-motrice des membres inférieurs en raison d'une lésion médullaire ».



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury

Claudia A. Angeli (Ph.D.), Maxwell Boakye (M.D.), Rebekah A. Morton (B.S.), Justin Vogt (B.S.), Kristin Benton (B.S.), Yangshen Chen (Ph.D.), Christie K. Ferreira (B.S.), Susan J. Harkema (Ph.D.)

N Engl J Med. 2018 Sep 27;379(13):1244-1250. doi: 10.1056/NEJMoa1803588

« Les personnes présentant une lésion médullaire complète de la motricité, ce qui signifie qu'aucun mouvement volontaire ni aucune fonction du sphincter ne sont inférieurs au niveau de la lésion mais qui conservent une certaine sensation, ne recouvrent pas la marche de manière autonome. Nous avons testé la formation intense d'un tapis roulant locomoteur avec soutien du poids et stimulation épidurale simultanée de la moelle épinière chez quatre patients de 2,5 à 3,3 ans après une lésion traumatique à la colonne vertébrale et après une incapacité à s'améliorer uniquement avec l'entraînement locomoteur. Deux patients, l'un avec des lésions de la région mi-cervicale et un avec des lésions de la région thoracique haute, ont réussi à marcher au sol (pas sur un tapis roulant) après 278 séances de stimulation épidurale et d'entraînement à la marche sur une période de 85 semaines et 81 séances sur une période de 15 semaines, respectivement. Un patient a eu une fracture de la hanche pendant l'entraînement ».

LA CLÉ: ASSOCIER LES THÉRAPEUTIQUES

Des rats ayant une lésion spinale arrivent de nouveau à nager et à monter des escaliers. En 2012, l'équipe dirigée par Grégoire Courtine à l'École polytechnique de Lausanne (EPFL) avait montré dans *Science* comment des rats parapalégiques pouvaient récupérer une motricité après stimulation électrochimique de la moelle épinière et une physiothérapie soutenue avec assistance robotisée.

Dans *Nature*, l'équipe suisse renouvelle l'expérience et met à jour le mécanisme grâce auquel ce type de rééducation intensive multimodale permet de récupérer une motricité chez le rat.

Grâce à des outils technologiques de pointe, les chercheurs ont montré comment le cerveau est capable de réacheminer des commandes motrices spécifiques par des voies alternatives, via le développement de nouvelles connexions entre le cortex

motricité et le tronc cérébral, et entre le tronc cérébral et la moelle épinière.

« La guérison n'est pas spontanée, souligne Léonie Asboth, de l'EPFL et premier auteur. Pour que le câblage ait lieu, les animaux doivent suivre une thérapie de rééducation intensive. »

Dans l'étude, la rééducation associait une stimulation électrique via des électrodes épidurales au-dessous de la lésion au niveau de L2 et S1 et chimique via l'administration systémique d'un agoniste sérotoninergique (quipazine). La physiothérapie était effectuée sur un tapis roulant avec un harnais intelligent qui allège le poids de la gravité. Le programme de rééducation prévu sur 2 mois était débuté 7 jours après la lésion spinale, à raison d'une séance quotidienne de 40 minutes, 6 jours par semaine. Cinq minutes avant chaque séance, une injection de quipazine ajustée aux performances locomotrices de la veille était administrée.



Photos (de gauche à droite)

1 - Rétablissement d'une contraction volontaire dans le quadriceps © X

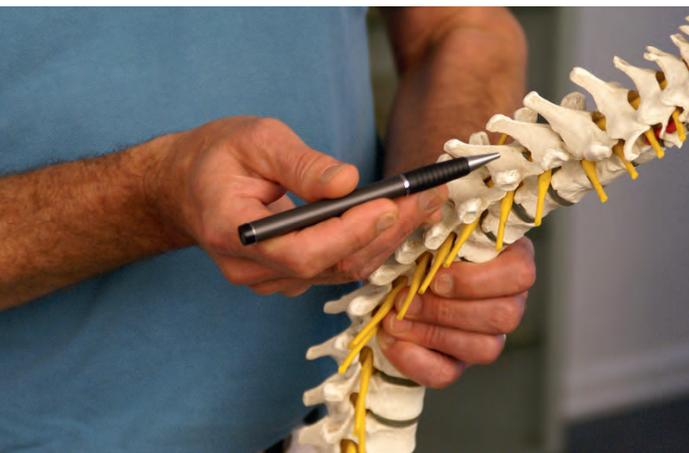
2 - Grégoire Courtine présente un modèle en silicium du cerveau d'un primate et un implant cérébral.

L'interface entre le cerveau et la colonne vertébrale utilise une matrice de micro-électrodes pour détecter l'activité de stimulation du cortex moteur du cerveau © Alain Herzog / EPFL

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

4 - Grégoire Courtine dans son laboratoire © EPFL / Alban Kakulya

Les membres du conseil



Il n'est pas utopique de penser qu'un jour, les interfaces cerveau machine pourront restaurer les sensations après une lésion de la moelle épinière ou un accident vasculaire cérébral, la vision pour les aveugles et l'ouïe pour les sourds.

12

↑
La lettre de l'IRME

La stimulation électrique au niveau de L2 et S1 était continue pendant l'entraînement sur tapis roulant.

La formation réticulée comme acteur clef

En comparant les cerveaux de rats blessés réhabilités et ceux de rats normaux, les scientifiques ont identifié une région spécifique du tronc cérébral comme acteur clef du rétablissement: la formation réticulée.

À l'aide d'un puissant microscope à « feuilles lumineuses » (« light sheet microscope ») récemment mis au point par le Wyss Center for Bio and Neuroengineering de Genève, les chercheurs ont obtenu des images 3D qui illustrent la réorganisation des connexions.

La grande question est de savoir si ces résultats sont transposables chez l'homme. Grégoire Courtine se veut confiant: « Nous avons déjà montré que la plasticité du système nerveux [...] est encore plus robuste chez l'homme que chez le rongeur. » L'équipe est actuellement en train de tester leur approche chez des personnes atteintes d'une lésion de la moelle épinière au centre hospitalier universitaire vaudois. Nous attendons ces résultats d'ici peu. ■

Définitions pour un néophyte

Électrocorticogramme : enregistrement graphique de l'activité cérébrale grâce à des électrodes en contact direct avec le cortex.

Formation réticulée : structure nerveuse du tronc cérébral à l'interface des systèmes autonome, moteur et sensitif. Elle intervient dans la régulation de grandes fonctions vitales (ex.: cycles veille-sommeil), le contrôle d'activités motrices réflexes ou stéréotypées (ex.: marche ou tonus postural) et dans des fonctions cognitives telles que l'attention. De par son rôle central dans la régulation de la vigilance, les lésions de la formation réticulée entraînent souvent un coma.

Instance indépendante, le conseil scientifique de l'IRME évalue chaque année l'avancement et la qualité des travaux de recherche subventionnés. Il est constitué de chercheurs et cliniciens, experts dans les traumatismes médullaires et traumatismes crâniens.

N'hésitez pas à leur poser des questions: irme@noos.fr ou sur notre site www.irme.org

PERCÉES DANS LE TRAITEMENT DES TRAUMATISMES MÉDULLAIRES

Le domaine du traitement de la moelle épinière progresse sans cesse ces dernières années, donnant un nouvel espoir aux personnes qui ont subi des lésions. Ces réalisations sont rendues possibles grâce aux progrès importants en neurosciences qui s'appuient sur la biologie, l'ingénierie, l'informatique et les mathématiques pour créer de nouvelles connaissances et de nouveaux outils et, en fin de compte, de nouveaux traitements. Nous rapportons ci-dessous les avancées récentes ou en cours dans 3 grands types d'approche. Les publications s'y référant, toutes dans des journaux de renommée internationale, sont citées en référence.

La neuro-technologie qui permet au patient paralysé de retrouver son mouvement

Il s'agit d'un ordinateur relié au cerveau de patient qui lit ses pensées et les traduit en signaux électriques, c'est que l'on appelle plus communément une « interface homme machine ». L'information nécessaire à l'exécution d'une action, d'un mouvement, d'une pensée est transmise par des groupes de neurones. Un rôle crucial joué par les chercheurs dans cet effort au cours de la dernière décennie a été la mise au point de réseaux

Photos (de gauche à droite)

1 - Vertébrés © MAST - fotolia by Adobe

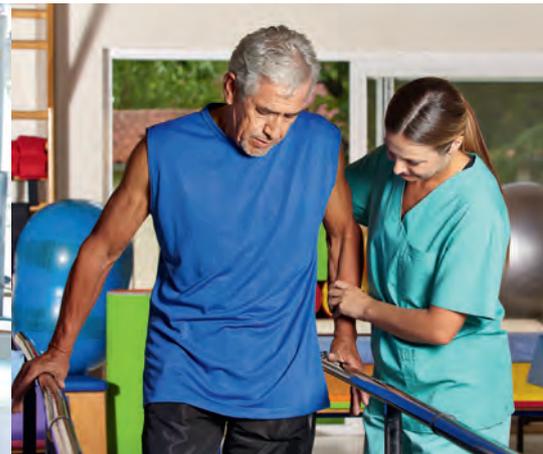
2 - Une puce d'ordinateur dans le cerveau de Ian Burkhart lit ses pensées, les décode, puis envoie des signaux à un manchon sur son bras, qui lui permet de déplacer sa main. © Ohio State University Wexner Medical Center/ Batelle

3 - Rééducation © auremar - fotolia by Adobe

4 - Rééducation © Robert Kneschke - fotolia by Adobe



scientifique font le point sur les avancées



d'électrodes multiples, c'est-à-dire de dispositifs qui captent les signaux de centaines de neurones voisins à la fois. Par exemple, Richard Andersen, du « California Institute of Technology », a enregistré l'activité d'une région du cerveau responsable de la planification des mouvements, le cortex pariétal postérieur. Néanmoins, la collection de ces signaux (electrocorticogramme) est seulement une partie du défi. Il a fallu ensuite décoder cette information enregistrée et l'utiliser. Pour cela les informaticiens ont créé des programmes, ou algorithmes, pour interpréter l'information qui, en fin de compte, transmet une commande aux muscles du membre paralysé ou a un exosquelette/prothèse. De récentes démonstrations de la fonctionnalité de cette technologie, mise au point essentiellement aux États-Unis, ont été apportées sur des patients volontaires pour aider à la tester et l'améliorer. Des résultats détaillés sont publiés dans les articles 1-3 (références ci-contre).

Cependant, « fermer le circuit » c'est-à-dire prendre en retour les signaux du bras, la sensation du toucher, et les renvoyer au cerveau est vraiment important pour mener à bien les activités quotidiennes. Pour le moment, l'expérience tentée a été un bras robotique qui enregistre les signaux de capteurs de pression plantés au bout de ses doigts et les transmet à une neuroprothèse implantée dans le cortex sensoriel primaire du cerveau. L'appareil « prototype » a permis à un homme quadriplégique de sentir quel doigt du bras robotique était touché.

Pour le moment, ces démonstrations nécessitent l'utilisation de fils provenant d'un ordinateur, qui se fixent à un connecteur sur la tête de la personne. Pourtant, de nombreux chercheurs sont confiants qu'en continuant les efforts, les neuroprothèses ne fermeront pas seulement la boucle entre le

1. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia.

Bouton CE *et al.*
Nature. 2016 May 12;533(7602):247-50.
doi: 10.1038/nature17435.

2. Using an Artificial Neural Bypass to Restore Cortical Control of Rhythmic Movements in a Human with Quadriplegia.

Sharma G, *et al.*
Sci Rep. 2016 Sep 23;6:33807.
doi: 10.1038/srep33807.

3. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration.

Ajiboye AB *et al.*
Lancet. 2017 May 6;389(10081):1821-1830.
doi: 10.1016/S0140-6736(17)30601-3.

4. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia.

Gill ML *et al.*
Nature Medecine. 2018 Sep 24.
doi: 10.1038/s41591-018-0175-7.

5. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia.

Grahn, P. J. *et al.*
Mayo Clin. Proc. 92 544-554 (2017)

cerveau et une prothèse mais aussi qu'il n'y aura plus besoin de fils externes. Cette technologie est nouvelle et sa transition vers la clinique dans ses prémices, mais il n'est pas utopique de penser qu'un jour, les interfaces cerveau machine pourront restaurer les sensations après une lésion de la moelle épinière ou un accident vasculaire cérébral, la vision pour les aveugles et l'ouïe pour les sourds. Nous verrons beaucoup de ces choses dans notre vie!

Stimulation épidurale de la moelle épinière (scES) pour compléter la rééducation

Récemment, la stimulation électrique périodurale des réseaux sensori-moteurs spinaux qui sont fonctionnellement déconnectés du cerveau a été testée avec succès par plusieurs équipes aux USA et en Suisse, afin de rétablir une activité motrice robuste et coordonnée chez les personnes paralysées. Ceci représente une avancée par rapport aux expériences précédentes qui rapportaient, pour un cas clinique de paralysie sensori-motrice complète des membres inférieurs que la stimulation électrique périodurale rétablissait la capacité de se tenir debout voire de monter une marche en position latérale ou en suspension verticale aidé par un système de soutien du poids corporel, mais pas de marcher (article 4, ci-contre).

En ce qui concerne l'étude conduite aux USA (article 5), après un important accident de moto qui lui a causé une fracture du cou à l'âge de 28 ans, le patient ne pouvait plus bouger les jambes. Lorsque les tentatives de rééducation conventionnelles ne semblaient pas fonctionner, les chercheurs ont utilisé la stimulation épidurale de la moelle épinière en association avec la rééducation. Un générateur d'impulsions a été implanté dans l'abdomen du



la plasticité, dépendante de l'activité, peut rétablir le contrôle volontaire du mouvement et de la position debout après une paralysie complète chez les humains, même des années après un accident.

14

↑
La lettre de l'IRME

patient pour faciliter le processus. Après 44 mois supplémentaires de rééducation et de stimulation épидurale le patient peut maintenant déplacer ses membres inférieurs sans l'aide d'infirmières ou de stimulation.

En parallèle, l'étude STIMO, dirigée par le chercheur Grégoire Courtine à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) et au Centre hospitalier universitaire de Lausanne (CHUV) en Suisse, est publiée dans les numéros du 1^{er} novembre 2018 de *Nature* et *Nature Neuroscience* (articles 6 et 7). Trois paraplégiques qui ont subi des blessures à la colonne vertébrale il y a de nombreuses années peuvent désormais marcher à l'aide de béquilles ou d'un déambulateur grâce à de nouveaux protocoles de rééducation combinant une stimulation électrique ciblée de la colonne vertébrale et un traitement assisté du contrôle du poids. Tous les patients participant à l'étude ont retrouvé le contrôle volontaire des muscles des jambes paralysés depuis de nombreuses années. Contrairement aux conclusions de l'étude menée aux États-Unis sur un concept similaire, il est démontré que la fonction neurologique persistait au-delà des séances d'entraînement, même lorsque la stimulation électrique était désactivée. Cette étude, par rapport à l'étude menée aux USA, atteint un niveau de précision sans précédent en ce qui concerne la stimulation électrostatique de la colonne vertébrale. L'ensemble d'électrodes implantées permettent de cibler précisément des groupes musculaires individuels dans les jambes. C'est à dire qu'elles imitent parfaitement les signaux que le cerveau délivrerait pour produire la marche.

Les chercheurs expliquent que « la plasticité, dépendante de l'activité, peut rétablir le contrôle volontaire du mouvement et de la position debout

après une paralysie complète chez les humains, même des années après un accident ».

Plus généralement, si les observations se confirment sur d'autres patients, cela devrait ouvrir de nouvelles possibilités de réadaptation axée sur une combinaison transitoire de rééducation et stimulation épидurale pour apprendre à fonctionner avec des stratégies compensatoires, grâce à ce que l'on appelle « la plasticité du système nerveux » même pour ceux qui ont les blessures les plus graves.

La thérapie par cellules souches humaine induit la régénération de la moelle épinière chez les animaux

La greffe de cellules souches neurales humaines est également une stratégie prometteuse de réparation des tissus du système nerveux central chez les patients souffrant de déficits neurologiques dus à des lésions chroniques de la moelle épinière.

Il faut rappeler que plusieurs mécanismes contribuent à l'échec de la régénération axonale dans le système nerveux central adulte (article 6), notamment :

- ❶ l'absence de substrats permissifs pour la croissance axonale dans la cavité de la lésion,
- ❷ l'incapacité du neurone adulte à réguler l'état de croissance de son axone,
- ❸ la présence d'inhibiteurs de la croissance axonale dans la myéline adulte et la matrice extracellulaire de la cicatrice environnante.

Des expériences très récentes menées chez le singe montrent que des greffes de cellules progénitrices neurales humaines à des sites de lésion de la moelle épinière résultent la régénération d'axones hôtes (donc du singe lésé) dans le site de lésion et également l'extension des axones dérivés du greffon de cellules humaines dans la moelle

Photos (de gauche à droite)

- 1 - L'implant est placé dans l'espace épидural (la partie la plus externe du canal rachidien) à un endroit spécifique sous la zone lésée. L'électrode se connecte à un générateur d'impulsions sous la peau de l'abdomen et communique sans fil avec un contrôleur externe. La clinique Mayo aux USA a reçu l'autorisation de la Food and Drug Administration des États-Unis d'utiliser l'appareil pour ses travaux de recherche clinique © Clinique Mayo
- 2 - IRM © smart.art - fotolia by Adobe
- 3 - Rééducation © Photographee.eu - fotolia by Adobe
- 4 - Rééducation © kal19 - iStock
- 5 - Colonne vertébrale © reineg - fotolia by Adobe

6. Spatial and temporal arrangement of neuronal intrinsic and extrinsic mechanisms controlling axon regeneration.

Tedeschi A, Bradke F. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Feb;42:118-127. doi: 10.1016/j.conb.2016.12.005. Epub 2016 Dec 28. Review.

7. Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord.

Rosenzweig ES, et al. *Nat Med.* 2018 May;24(4):484-490. doi: 10.1038/nm.4502. Epub 2018 Feb 26.

8. Injured adult motor and sensory axons regenerate into appropriate organotypic domains of neural progenitor grafts.

Dulin JN et al. *Nature Commun.* 2018 Jan 8;9(1):84. doi: 10.1038/s41467-017-02613-x.



Geneviève Rougon

Directrice scientifique de l'IRME,
CNRS (DRCE emeritus)

9. Activation of Intrinsic Growth State Enhances Host Axonal Regeneration into Neural Progenitor Cell Grafts.

Kumamaru H *et al.*
Stem Cell Reports. 2018. Oct 9;11(4):861-868.

10. Clinical Outcomes from a Multi-Center Study of Human Neural Stem Cell Transplantation in Chronic Cervical Spinal Cord Injury.

Levi AD *et al.*
J Neurotrauma. 2018 Sep 5. doi: 10.1089/neu.2018.5843.

11. A First-in-Human, Phase I Study of Neural Stem Cell Transplantation for Chronic Spinal Cord Injury.

Curtis E *et al.*
Cell Stem Cell. 2018 Jun 1;22(6):941-950.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.014.

épineur hôte (article 7). Les axones de l'hôte se régénérant dans les greffons et les axones greffés s'étendant dans l'hôte forment des connexions appelées synapses, qui sont électrophysiologiquement actives, donc transmettent de l'information. En effet, une amélioration fonctionnelle est observée après de telles greffes de cellules progénitrices neurales à des sites de lésions cervicales ou thoraciques.

Néanmoins, des améliorations peuvent encore être apportées pour améliorer l'efficacité de ces greffes dans la récupération fonctionnelle. Ceci est en cours grâce à de nombreuses expériences faites chez l'animal. Par exemple, même si des axones de l'hôte peuvent se régénérer au contact des greffons, la pénétration de certains de ces axones hôtes est limitée aux régions les plus superficielles des greffons, alors que la régénération axonale de l'hôte dans les régions plus profondes des greffons est limitée; ceci est particulièrement vrai pour les axones sensoriels (article 8). Pour améliorer les résultats fonctionnels il faudrait donc pouvoir stimuler une régénération plus profonde et plus étendue des axones de l'hôte dans les greffons. Une des solutions à ce problème vient d'être rapportée. Il s'agit de délivrer des facteurs qui modifient l'environnement du greffon et stimulent la croissance des axones lésés (article 9).

Afin de transposer cette thérapie à l'homme, une étude de phase II, de preuve de concept randomisée, de l'innocuité et de l'efficacité de la greffe de cellules progénitrices humaines dans la moelle épinière cervicale, a été entreprise chez des patients atteints de tétraplégie chronique en C5-7, 4 à 24 mois après une blessure (article 10). Dans la cohorte I de 6 patients la dose optimale a été déterminée en greffant des nombres croissant de cellules (15 à 40 millions). Dans la cohorte II, six

autres participants ont été transplantés à la dose cible de 40 millions comparativement à quatre témoins non traités. Dans le groupe des transplantés, il y avait 9 participants avec un AIS B et 3 avec un AIS A, avec un âge médian à la transplantation de 28 ans, et un délai moyen d'un an avant la transplantation après lésion. L'immunosuppression s'est poursuivie pendant 6 mois après la transplantation avec une bonne tolérance. Un an après la transplantation, l'imagerie par résonance magnétique n'a révélé aucun signe de lésion supplémentaire de la moelle épinière. En résumé, dans cette étude de faisabilité l'augmentation progressive du nombre de cellules greffées a établi l'innocuité, la bonne tolérance et la faisabilité chirurgicale au sein de la cohorte I. L'analyse en cours des cohortes I et II a démontré une tendance à l'amélioration du score moteur chez les participants traités, mais d'une importance inférieure au seuil d'efficacité clinique requis, établi par le promoteur pour recommander la poursuite des développements ultérieurs, entraînant donc l'arrêt précoce des études. Un essai portant sur un nombre limité de deux patients conclut également à l'innocuité de la technique et des effets bénéfiques limités (article 11). Il faut donc poursuivre les mises au point en cours chez l'animal pour amener cette approche à des applications efficaces chez l'homme. ■

Geneviève Rougon



Ces séances ont dans un premier temps permis aux patients de se tenir debout, puis ils ont retrouvé une stabilité thoracique et enfin ils ont remarché !

16

↑
La lettre de l'IRME



Pr François Clarac

Membre d'honneur du conseil scientifique de l'IRME

PREMIERS TESTS SIGNIFICATIFS DANS LES STIMULATIONS ÉPIDURALES

Deux articles sur des patients atteints d'une paralysie des membres inférieurs après une lésion totale de la moelle épinière, montrent des progrès significatifs dans les traitements employés. Les sujets « remarchent » grâce à une stimulation chronique épidurale associée à des exercices de réadaptations intenses. Ces données ont paru dans deux revues de « top » niveau international, dans *Nature Medecine* par les chercheurs de la Mayo Clinic et par *New England journal of medecine*, qui présente le cas de deux autres accidentés, pris en charge par l'institut Frazier de réhabilitation de l'université de Louisville (Kentucky).

Les sujets ont d'abord subi le test ASIA adapté pour classer les déficits moteurs et sensoriels, score qui va de A à E (A étant le plus grave et E correspondant aux réponses normales). Les patients étaient tous de niveau A, incapables de réagir au niveau des jambes. Le premier était soigné à Rochester (États-Unis) depuis 4 ans et sans aucun résultat. Au départ la stimulation devait empêcher de le faire souffrir.

La stimulation électrique épidurale a été placée après une incision à la hauteur du bassin, entre les vertèbres L1 et les vertèbres sacrées. Ainsi au cours de la rééducation, on a stimulé les muscles de la jambe. Les électrodes ont été reliées à une batterie greffée sous la peau de l'abdomen. Ces séances ont dans un premier temps permis aux patients de se tenir debout, puis ils ont retrouvé une stabilité thoracique et enfin ils ont remarché. Les neurochirurgiens, les Pr Zhao, et le Pr Kendall Lee précisent dans la lettre de *Nature Medecine*, qu'ils n'expliquent pas encore l'origine de ces améliorations.

Le patient de la Mayo Clinic a été suivi pendant 43 semaines, et à la fin, il marchait sur un tapis roulant sans aide extérieure. Les 2 patients soignés dans le Kentucky ont, eux, bénéficié de respectivement 278 sessions d'entraînement sous stimulation pendant 85 semaines, et de 81 sessions pendant 15 semaines. Tous deux parvenaient, à marcher, même sans tapis roulant. Même avec grande prudence, il semblerait que nous soyons proches de faire remarcher des patients atteints de graves lésions de la moelle épinière! ■

Pr François Clarac





Dr Yves Christen

Président du conseil scientifique de l'IRME

CONGRÈS DE NEUROSCIENCES

En novembre 2017, plusieurs communications présentées à l'occasion de l'important congrès de la Society for Neuroscience à Washington donnaient à penser que la stimulation électrique épидurale constituait un réel espoir dans le traitement de la paraplégie consécutive aux lésions de moelle épinière. En particulier, les équipes de Reggie Edgerton et Kristin Zhao (University of California à Los Angeles & Mayo Clinic de Rochester) et ceux de Susan Harkema (Frazier Rehabilitation Institute, University of Louisville) avaient attiré l'attention en présentant sous forme de posters une

impressionnante série de travaux. Un spécialiste de la restauration des fonctions locomotrices chez des souris et des primates non humains paralysés, Grégoire Courtine, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) évoquait alors « l'étonnante capacité [de ces techniques de stimulation] à rétablir un contrôle volontaire partiel des mouvements isolés de la jambe ». Il pronostiquait que « la stimulation de la moelle pourrait bien devenir le traitement de la paraplégie dans les prochaines années ». ■

Dr Yves Christen

Faire repousser les nerfs

Grégoire Courtine, membre du conseil scientifique de l'IRME, comme il vous l'annonçait dans notre *Lettre* de l'an passé, a publié ses résultats sur les patients paraplégiques.

Cette lourde et longue expérimentation, un réel espoir pour les paraplégiques, établit « *un nouveau cadre thérapeutique pour améliorer la réhabilitation après une blessure de la moelle épinière* ».

Publiée dans *Nature* et *Nature Neuroscience* cette nouvelle étude, appelée STIMO (Stimulation Movement Overground), testait une stimulation ciblée de certaines zones de la moelle épinière chez des patients paraplégiques, dont le traumatisme était ancien. L'équipe de scientifiques suisses emmenée par Grégoire Courtine et Jocelyne Bloch a constaté de bien meilleurs résultats que d'autres essais précédents de stimulation électriques. Les trois premiers patients, qui avaient tous des sévérités de paralysie différentes, « *ont tous récupéré un contrôle volontaire de leurs muscles* ».

« Notre grande surprise, c'est qu'après quelques mois de réhabilitation, même sans stimulation, ils ont été capables de réactiver des muscles inactifs depuis des années », explique Grégoire Courtine, qui avait validé cette technique chez l'animal et

montré que « les nerfs repoussent » et que de nouvelles connexions nerveuses se créent.

Un résultat lié à la précision des stimulations, pensent les chercheurs : « La synchronie entre le patient qui essaye de faire le mouvement et le dispositif qui stimule exactement cette région de la moelle épinière qu'il essaie d'activer, fait qu'il y a un recâblage nerveux. »

Une expérimentation lourde

Ces patients ont retrouvé l'usage de leurs jambes après un entraînement lourd et intense : autour de cinq mois, à raison de plusieurs heures par jour. Mais cela reste limité encore, à des déplacements sur de longues distances avec un déambulateur, ou sans aucune aide entre des barres parallèles, modère Grégoire Courtine : « Celui qui a le plus récupéré et capable maintenant de marcher cinq, six, sept pas, sans aucune stimulation, par contre il a besoin d'un peu d'assistance car sur l'aspect latéral, le contrôle de l'équilibre reste très difficile. » *A suivre ! n*

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations

Définition pour un néophyte

Proprioception : (formé de proprio-, tiré du latin *proprius*, « propre », et de [ré]ception) ou sensibilité profonde désigne la perception, consciente ou non, de la position des différentes parties du corps ; se dit de la sensibilité du système nerveux aux informations sur les postures et mouvements, venant des muscles et des articulations.



Procès-verbal des délibérations de l'assemblée

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

Participant également: M. Jean Barbizet, administrateur, Mme Marie-Christine Cazals, administratrice, Mme Jeanne Callard, administratrice, M. Yves Christen, administrateur et président du conseil scientifique de l'IRME, M. Alain Michel, administrateur, Mme Françoise Stoki, administratrice, M. Jean-Pierre Vercamer, représentant le cabinet Deloitte commissaire aux comptes, M. Thierry Legrand, expert-comptable, représentant du cabinet Exponens, Mme Sophie Blancho, secrétaire générale.

M. Marc Tadié accueille les participants, ouvre la séance et fait état des évolutions récentes.

L'IRME a poursuivi la mise en place d'un réseau coordonné entre le CHU de Bicêtre et l'HIA Percy, réseau dédié aux patients ayant subi un traumatisme crânien léger.

M. Tadié évoque l'étude récemment publiée qui valide la grille diagnostique permettant de repérer précocement des patients TC légers à risque de mauvaise évolution. Il fait part également du projet de consultation dédiée aux traumatisés cervicaux de type whiplash, actuellement lancé par l'IRME grâce au soutien du fonds de solidarité GMF.

La parole est donnée ensuite à M. Yves Christen, administrateur et président du conseil scientifique de l'IRME, qui procède à la lecture du rapport moral:

LA RECHERCHE

Fonctionnement de la recherche

APPEL D'OFFRES 2017 : l'appel d'offres était ciblé traumatisme de la moelle épinière, domaine de recherche préclinique et clinique

8 projets reçus en réponse à l'appel d'offres annuel: tous les projets ont été évalués par trois rapporteurs. Les porteurs de projets ont été convoqués pour audition lorsque le projet a été jugé recevable. Lors de cette phase de présélection, 3 projets ont été jugés hors cadre de l'appel d'offres et non retenus et 1 projet n'a pas présenté les qualités scientifiques suffisantes pour être sélectionné pour audition.

1/ Recherche fondamentale

Les projets financés: les 4 projets présélectionnés ont été auditionnés le 17 décembre 2016 et classés par le comité scientifique dans l'ordre suivant:

- **Recrutement des cellules souches endogènes médullaires comme biothérapie non invasive innovante médié par la stimulation magnétique répétitive dans le cadre des lésions de la moelle épinière**, Guérou Nicolas (30 000 €)

L'objectif est de stimuler les processus de réparation basée sur la mobilisation de cellules souches intrinsèques dans un modèle pré-clinique murin de lésion médullaire.

Contexte: Des cellules souches ont été caractérisées au sein de la moelle et le développement de lignées de souris transgéniques, basées sur le système CreER/loxP a rendu possible le traçage de ces populations cellulaires et de leur progénie. Ces études ont révélé un potentiel de plasticité des cellules épendymaires après lésions médullaires chez l'animal adulte, permettant d'envisager l'utilisation de ces cellules souches endogènes comme outil thérapeutique.

Projet: Le porteur de projet propose d'utiliser une méthode non invasive afin de stimuler la réactivité des cellules épendymaires après lésions médullaires via la stimulation magnétique répétitive trans-médullaire: le rTMS. Des résultats préliminaires montrent la faisabilité et la validité de l'hypothèse. L'effet de la rTMS sera évalué sur le

potentiel de prolifération, de migration et de différenciation des cellules souches endogènes médullaires après lésion et sur la récupération fonctionnelle d'animaux ayant subi une lésion médullaire sévère.

Perspective: Parallèlement à ces protocoles précliniques, un projet pour une étude clinique sera déposé afin de permettre l'inclusion de patients récemment médullo-lésés et de proposer à ces derniers la stimulation magnétique répétitive (coordination professeur E. Vérin).

- **Approche combinatoire pour le trauma de la moelle épinière chez le rat: biomatériaux et neuroprotection**, Soares Sylvia (35 000 €)

Objectif: Optimiser dans un modèle préclinique murin l'utilisation d'un hydrogel de chitosane pour favoriser la réorganisation tissulaire suite à une lésion médullaire.

Contexte: La physiopathologie de la LME se caractérise par une inflammation exacerbée, une régénération des axones limitée, due en partie à la création d'une barrière constituée par les astrocytes réactifs, des protéines de la matrice extra-cellulaire et de la myéline et une cavité au site lésionnel.

Projet: Le porteur de projet a montré que l'implantation immédiate de l'hydrogel de chitosane entraîne une réorganisation tissulaire accompagnée d'une récupération fonctionnelle significative. Pour optimiser l'effet de l'hydrogel elle va le combiner avec un agent neuroprotecteur et également pratiquer l'implantation 2 semaines après la lésion, par contusion.

Perspective: proposer un protocole et une approche combinatoire (hydrogel + neuroprotecteur) transposable à l'homme avec lésion chronique

- **Lésion médullaire et dysfonctions digestives: de la clinique à la dysfonction neuro-glio-épithéliale**, Neunlist Michel (35 000 €)

Objectif: Mieux comprendre les dysfonctionnements végétatifs et troubles digestifs associés à la lésion médullaire sur un modèle expérimental murin et biopsies coliques effectuées sur des patients.

Contexte: Le système nerveux entérique (SNE), joue un rôle clé dans la régulation des fonctions digestives et en particulier motrices et pourrait être acteur de ces troubles. Le SNE est constitué de neurones et de cellules gliales qui forment avec les cellules épithéliales « l'unité neuro-glio-épithéliale » véritable complexe anatomique et fonctionnel témoignant des relations étroites entre le SNE et la barrière épithéliale intestinale.

Projet: La recherche d'atteintes du SNE se fera sur des biopsies coliques de patients déjà disponibles en combinant des approches immuno-histochimique, transcriptomique ou biochimique. En parallèle, les lésions du SNE et leurs conséquences fonctionnelles motrices coliques seront recherchées sur un modèle animal murin avec lésion de moelle.

Perspectives: tester sur ce modèle animal des thérapeutiques ciblées sur l'amélioration des fonctions du SNE transposables chez l'homme afin d'améliorer les prises en charge thérapeutiques

- **Étude des effets du Sativex et des douleurs neuropathiques induites par un traumatisme médullaire**, Morar Silvia (42 800 €)

Objectif: Essai clinique visant à améliorer la qualité de vie des blessés médullaires en développant une nouvelle stratégie thérapeutique pour traiter la spasticité et les douleurs chroniques.

Contexte: La douleur irréductible chronique chez le patient blessé a deux étiologies: nociceptive, entraînant des lésions tissulaires et neuropathiques, résultant d'une perturbation des voies de transmission nociceptive. Les médicaments actuellement utilisés ont soit une efficacité incompatible (antidépresseurs, antiépileptiques) ou d'événements indésirables majeurs (dérivés de la morphine).

générale ordinaire du 29 novembre 2017

Projet: évaluer l'efficacité du traitement Sativex [extraits standardisés de tetrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD) à des concentrations respectives de 2,7 mg et 2,5 mg sur la spasticité associée aux douleurs neuropathiques et la fréquence des spasmes au cours des visites de suivi pendant 6 mois (échelle d'évaluation de la douleur et questionnaires de qualité de vie, auto-questionnaire, livret d'autoévaluation)].

Perspective: valider le Sativex comme prescription pour traiter les douleurs chroniques.

Remarque: le protocole de ce projet doit être précisé avec conseils de deux membres du CS (en cours).

2/ Recherche clinique

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

Les projets financés en cours:

TRAUMATISMES DU CRÂNE

- **Rééducation de la mémoire de travail après traumatisme crânien: étude de la plasticité cérébrale**, Azouvi Philippe (35 000 €)

L'objectif du projet est d'étudier les bases cérébrales sous-tendant l'effet de la rééducation cognitive de la mémoire de travail (MDT) chez des patients en phase chronique après un traumatisme crânien (TC) modéré à sévère. L'équipe a montré l'efficacité d'un protocole de rééducation cognitive spécifique de ce trouble (Vallat-Azouvi *et al.*, 2009; 2014).

Le demandeur souhaite mener une étude préliminaire de preuve de concept sur 5 patients qui recevront une rééducation au moyen du protocole validé (3 mois avec 3 séances par semaine). Ces patients seront soumis, avant et après le traitement, à une évaluation cognitive et comportementale et à une IRM cérébrale multimodale au centre Neurospin.

Le traitement des données s'attachera à définir la contribution respective des mécanismes de restauration et des mécanismes de compensation sous-jacents à l'amélioration clinique.

À terme, si menée sur un nombre significatif de patients, on peut espérer une adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction des modalités de réorganisation cérébrale (restauration vs compensation) et une évaluation potentielle des facteurs lésionnels prédictifs de la réponse au traitement.

- **Prise en charge précoce des traumatismes crâniens légers et modérés:** mise en place grâce au soutien de la GMF d'un centre dédié à la rééducation des patients TC légers chroniques.

TRAUMATISMES MÉDULLAIRES

- **SPINE 2 (imagerie et électrophysiologie pathologies médullaires):** cette étude IRME corrèle de l'imagerie, des potentiels moteurs et sensitifs, des bilans de quantification de la force musculaire pour définir des marqueurs (mesure et variation d'atrophie médullaire)

3/ Congrès

Un congrès international s'est tenu le 16 décembre 2016 (programme et abstracts joints) à l'Institut de Myologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Cette journée a permis aux équipes de se rencontrer et mettre en place de nouvelles collaborations, avec l'équipe de J. Martin et F. Nothias notamment.

C'est un des objectifs de l'IRME de susciter de nouveaux projets multidisciplinaires et inciter les chercheurs dont les travaux ont la même thématique de recherche d'unir leur savoir afin d'avancer au mieux.

LA COMMUNICATION

1/ Les publications

Deux numéros de *La Lettre de l'IRME* parus en 2016.

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

2/ Le site internet

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

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

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

3/ Le mécénat

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

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

Année 2016

L'exercice est à nouveau caractérisé par un résultat excédentaire: 28352 € contre 19792 € en 2015.

L'association peut effectuer une demande de reconnaissance d'utilité publique puisque l'IRME répond ainsi à la condition de solidité financière tangible exigée, qui se traduit notamment par des résultats positifs au cours des 3 derniers exercices.

Rappels du résultat net comptable (positif):

- 2014 : 15 680 €
- 2015 : 19 792 €
- 2016 : 28 352 €

Le résultat de l'exercice 2016 est constitué par la différence entre:

- d'une part des produits:
 - 588 088 € de produits d'exploitation
 - 6 563 € de produits financiers
 - 157 554 € de ressources non utilisées reportées
- et d'autre part des charges:
 - 509 983 € de charges d'exploitation constatées,
 - 252 915 € d'engagements à réaliser
 - 1 575 € d'impôts sur les bénéfices

Les subventions en faveur de la recherche, d'un montant de 412 K€, constituent près des 9/10^{es} de nos produits d'exploitation.

Reçues de deux institutions (AFM, GMF), ces subventions sont en baisse sensible par rapport à l'année précédente (419 K€).

À noter en 2016, l'augmentation des ressources avec 216 K€ provenant de dons de particuliers par rapport à 2015 (61 K€), notamment grâce à l'organisation d'une soirée de gala.

La baisse des charges d'exploitation est en partie directement liée à une diminution des travaux de recherche subventionnée pendant

Procès-verbal des délibérations de l'assemblée générale ordinaire du 29 novembre 2017

l'exercice, mais également à une maîtrise encore accrue des frais généraux (télécommunications, salaires et charges en particulier).

Le total du bilan s'élève à 926 K€ contre 877 K€ à fin 2016.

Les fonds propres s'accroissent du montant du résultat de l'exercice et atteignent 219 K€.

Comme les années précédentes, la trésorerie de l'association a été constamment positive (926 054 € au 31 décembre 2016) et placée de manière totalement sécurisée.

Prévisions 2017

Dans un environnement de plus en plus difficile, l'IRME s'efforce de fonctionner de la manière la plus économe possible afin que l'essentiel des ressources, peu aisées à obtenir, puisse être alloué au financement de la recherche.

Le renouvellement des subventions antérieures et l'obtention de nouveaux partenariats sont essentiels pour l'équilibre de l'exercice en cours et seront, une fois de plus, déterminants pour l'avenir de l'IRME.

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

• Rapport général

Ce rapport fait état de la révision des comptes annuels 2014 et précise que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de l'association à la fin de cet exercice.

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

• Rapport spécial

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

Puis le président rappelle que les subventions (projets soutenus par l'IRME) sont en hausse régulière.

L'appel d'offres permet de soutenir différentes équipes au moyen de subventions permettant le financement de doctorants, l'achat de matériel, ou le fonctionnement des laboratoires ou des services.

L'année 2016 a permis la subvention d'un projet commun avec l'AFM, ce qui nous a permis de soutenir une équipe compétente qui fait partie des équipes nouvelles émergentes (équipe de N. Guérout).

Enfin le président souligne l'importance de trouver les financements pour les deux projets d'étude clinique dans le traitement des lésions de la moelle épinière dont l'IRME a financé la préclinique :

- une polythérapie en phase précoce du traumatisme médullaire,
- et un protocole de greffes nerveuses en phase chronique du traumatisme médullaire.

M. Vecchierini de Matra, administrateur trésorier, procède enfin à une proposition de budget pour l'année 2018.

Puis Mme Blancho met aux voix les résolutions suivantes :

1^{re} résolution : Rapport moral et financier/comptes annuels - exercice 2016

Après avoir entendu lecture des rapports moral et financier du conseil d'administration, pris connaissance des comptes 2016 et entendu lecture des rapports du commissaire aux comptes, l'assemblée générale ordinaire approuve le rapport moral et financier ainsi que les comptes annuels de l'association et décide d'affecter le résultat de 28 352 € au compte « report à nouveau ».

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

Résolution adoptée à l'unanimité

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

Résolution adoptée à l'unanimité

3^e résolution : Budget

L'assemblée générale ordinaire approuve le projet synthétique de budget 2018 présenté par le conseil.

Résolution adoptée à l'unanimité

4^e résolution : Nomination d'un nouvel administrateur

L'assemblée générale ordinaire nomme Mme Françoise Stoki pour une durée de trois années venant à expiration lors de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2020.

Résolution adoptée à l'unanimité

5^e résolution : Nomination d'un nouvel administrateur

L'assemblée générale ordinaire nomme Mme Jeanne Callard pour une durée de trois années venant à expiration lors de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2020.

Résolution adoptée à l'unanimité

6^e résolution : L'assemblée générale prend acte de la démission de Mme Herta Bourely et de M. Jean-Jacques Mazairat acceptées lors du conseil d'administration du 16 mai 2017.

Résolution adoptée à l'unanimité

7^e résolution : Accomplissement des formalités légales

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

Résolution adoptée à l'unanimité

Plus aucune question n'étant proposée et l'ordre du jour étant épuisé, Monsieur le président déclare la séance levée à 19 heures 30.

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

M. Jean Vecchierini de Matra, *trésorier*

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 !

Pour vaincre le handicap, ils nous soutiennent !



2018 ProGolf

Cette année encore et grâce à **Alain Michel**, administrateur de l'IRME, le **ProGolf** a été un succès. Les frais d'inscription à ce tournoi de golf sont reversés à notre institut. Notre président Marc Tadié et Alain Michel ont rappelé l'importance de cette manifestation et remercié la générosité des joueurs.

L'IRME ne bénéficie d'aucun financement public et nos recherches ne peuvent aboutir que grâce à nos donateurs.

Encore tous les remerciements du conseil d'administration de l'IRME. C'est ensemble que nous vaincrons le handicap.



L'IRME remercie vivement l'auteur, Antoine Maldémé, qui a reversé le bénéfice de la vente de son ouvrage pour nous aider à financer un programme de recherche.

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

www.lesouffledelespoir.fr



www.facebook.com/lesouffledelespoirmaldemeantoine

Organisée autour de Marine, l'association **Tous Ensemble pour Malou** nous soutient également depuis plusieurs années. Nous poursuivons le projet.

Nous mettons tout en œuvre pour faire avancer la recherche et pour que les patients aient accès, enfin, à des protocoles cliniques qui permettront d'améliorer leur quotidien.



TITOINE

un combat pour l'espoir

La dynamique association **Titoine un combat pour l'Espoir**, a organisé tout au long de l'année différents événements : marché de Noël, Tourcoing Plage, soirée avec dîner, participation à des salons. La dernière manifestation, qui a remporté un franc succès, a eu lieu à l'EHPAD des Flandres de Tourcoing. C'est sur une idée très originale de Céline, responsable de l'animation, qu'a été déroulé le tapis rouge pour un défilé de mode des tricoteuses présentant leurs dernières créations..

Bravo à toutes les tricoteuses et leur présidente ainsi qu'à Bernard, trésorier de l'association, qui depuis sa création a réussi à récolter 10 000 euros pour aider au financement de notre appel d'offres.



TITOINE
un combat pour l'espoir

- **Tous les bénéfices de leurs actions sont reversés à l'IRME.**
- Renseignements au 06 24 22 88 99
- ou 06 80 41 22 78
- email : asso.titoine@orange.fr

- **Retrouvez cette association sur**
- **Noella Asso Bourdaudhui**



CALENDRIER

15 décembre : Marché de Noël des Phalempins à Tourcoing

19, 20, 21, 22, 23 décembre : Village de Noël sur le parvis saint Christophe à Tourcoing 14 h à 20 h

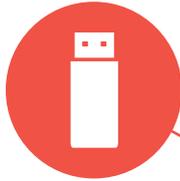
11 et 12 janvier 2019 : Vente solde des tricoteuses salle l'annexe de 9 h à 19 h

INFO GRAPHIE



1000
à 1200

nouveaux cas
de traumatismes
rachidiens
avec atteinte
de la moelle épinière
chaque année.



2,5 millions
de giga-octets

Les GAFA (Google, Facebook, Amazon et Microsoft) stockeraient à eux seuls 1,2 million de giga-octets de données. ■

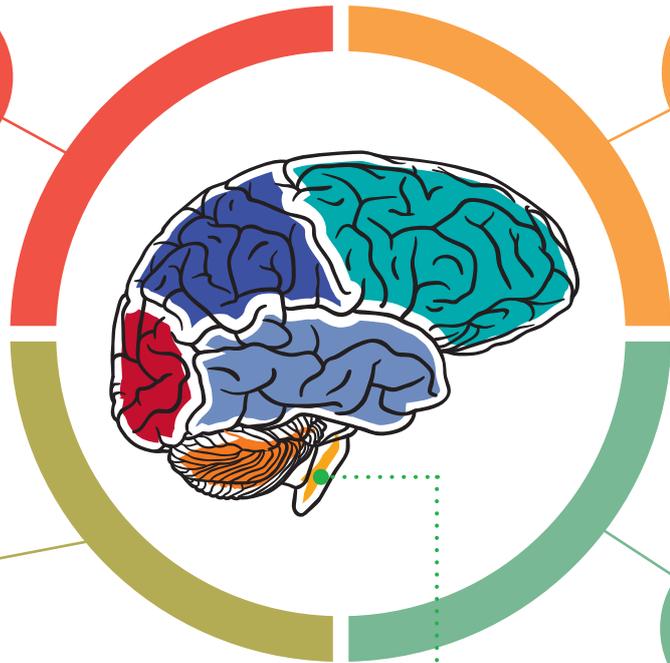


100 000 milliards de connexions

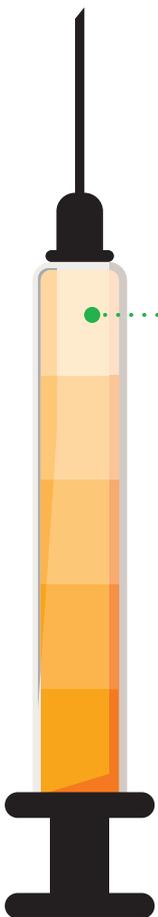
Capacité phénoménale de la mémoire humaine. Si votre cerveau fonctionnait comme un enregistreur vidéo, il pourrait contenir trois millions d'heures de programmes TV ! Pour venir à bout de tout ce stockage, il faudrait laisser votre téléviseur fonctionner en permanence pendant plus de 300 ans. ■



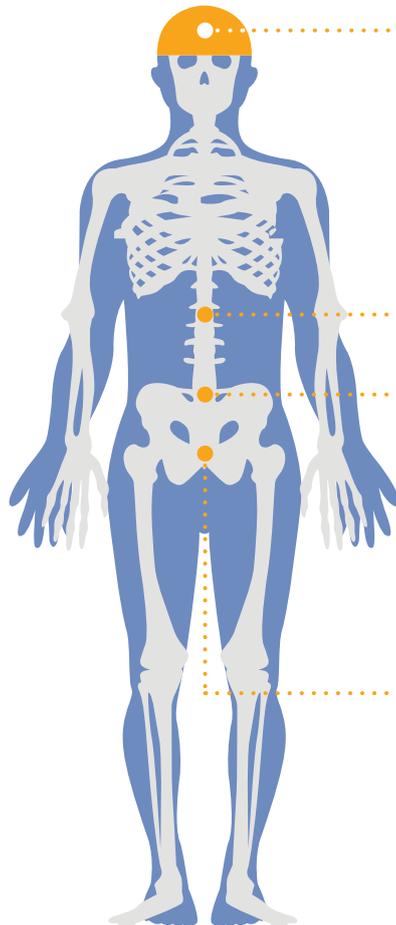
86 à 100 milliards
de neurones. ■



En comparant les cerveaux de rats blessés réhabilités et ceux de rats normaux, les scientifiques ont identifié une région spécifique du tronc cérébral comme acteur clef du rétablissement: la formation réticulée. ■



Dans l'étude de l'équipe de Grégoire Courtine, la rééducation associait une stimulation électrique *via* des électrodes épidurales au-dessous de la lésion au niveau de L2 et S1 et chimique *via* l'administration systémique d'un agoniste sérotoninergique (quipazine).



2 % du poids total
20 % d'énergie

Des rats ayant une lésion spinale arrivent de nouveau à nager et à monter des escaliers.

Trois paraplégiques qui ont subi des blessures à la colonne vertébrale il y a de nombreuses années peuvent désormais marcher à l'aide de béquilles ou d'un déambulateur grâce à de nouveaux protocoles de rééducation combinant une stimulation électrique ciblée de la colonne vertébrale et un traitement assisté du contrôle du poids.

En juin dernier, des médecins californiens avaient décrit 6 cas de patients paralysés qui avaient regagné un certain niveau de contrôle de leur continence grâce à l'électrostimulation épidurale.

La stimulation de la moelle pourrait bien devenir le traitement de la paraplégie dans les prochaines années

LE PRÉLÈVEMENT À LA SOURCE EN 2019



Aurai-je droit à mes réductions et crédits d'impôt 2018 en 2019 ?

OUI. Vos réductions et crédits d'impôt de 2018 vous seront intégralement restitués en 2019. De plus, vous bénéficierez mi-janvier 2019 d'un acompte, par virement, représentant 60% des avantages fiscaux récurrents ouvrant droit à réductions d'impôt au titre de vos revenus 2018.

Pas de changement pour les réductions fiscales liées aux dons, seul le mode de collecte de l'impôt change.

Comme auparavant, les dons réalisés en année N ouvriront droit à une réduction fiscale en année N+1.

Le bénéfice de la réduction d'impôt pour dons à des associations acquis au titre de 2018 est maintenu. Dès le 15 janvier 2019, vous recevrez un acompte de 60 % de la réduction d'impôt dont vous avez bénéficié l'année précédente (réduction payée en 2018 au titre des dépenses engagées en 2017). Le solde vous sera versé à compter de juillet 2019, après la déclaration de revenus qui permettra de déclarer le montant des dépenses engagées aux profit d'associations en 2018.

Tous les dons effectués en 2018 bénéficieront des mêmes réductions fiscales que les autres années.

DÉCEMBRE
2018

Je fais un don à l'IRME

JANVIER
2019

PRÉLÈVEMENT
À LA SOURCE.

Mon impôt est automatiquement déduit de mon salaire ou de ma pension.

Je reçois un acompte de 60 % de la réduction d'impôt de 2017.

AVRIL-JUIN
2019

J'effectue ma déclaration de revenus 2018.

Je mentionne le don fait à l'IRME en décembre 2018.

SEPTEMBRE
2019

Le solde de ma réduction d'impôt relative à mon don de décembre 2018 m'est restitué par l'administration fiscale.

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 2018 !

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

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

Toutes ces actions sont primordiales pour faire avancer la recherche.

L'espoir est là et nous allons tous ensemble arriver à des traitements.

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 by Adobe

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.