



décembre 2019

L'IRME

Éditorial

« *Mais que fait l'IRME?* » Cette interpellation traduit les légitimes attentes de tous ceux qui nous soutiennent ou nous découvrent. Elle souligne en écho « la retenue » qui a toujours présidé au développement d'une politique de communication dont l'expression ne saurait se prêter à des effets d'annonce.

Y répondre nécessite tout naturellement de faire le point sur les travaux des chercheurs soutenues par notre institut, et des interactions qui peuvent résulter des études conduites par d'autres équipes à travers le monde. Mais, nulle photographie à l'instant T, ne pourrait refléter la richesse des études en cours. Il faut décrire le présent, le passé, nous projeter dans l'avenir, et ce, selon nos moyens financiers.

Actuellement, en recherche clinique concernant les traumatismes médullaires, nous mettons en place en France une étude évaluant l'amélioration des blessés médullaires cervicaux, donc tétraplégiques ou tétraparétiques, par stimulation électrique de la moelle épinière cervicale associée à une rééducation intense des membres supérieurs. Ce protocole qui a pour objectif d'obtenir une récupération fonctionnelle du membre supérieur consiste à placer des électrodes de stimulation dont la commande est actionnée automatiquement au contact de la moelle au-dessous de la lésion. Ces stimulations déclenchant des contractions des muscles qui sont entretenues par la rééducation, facilitent la repousse des nerfs et l'apparition de nouvelles connexions qui se traduisent par une réapparition de zones fonctionnelles au niveau du cerveau. L'effet bénéfique de cette méthode sur la douleur et la spasticité est également mesuré. Cet essai a démarré il y a quelques mois à Pékin et va se dérouler également en France.

Afin d'améliorer la prise en charge coordonnée des blessés médullaires, une étude épidémiologique est en cours à Nantes qui a pour objectif d'identifier le profil actuel des traumatismes médullaires: niveau de la lésion, score ASIA, cause de l'accident, âge, sexe, profession, évolution à un an, parcours de soins. En soutenant cette étude l'IRME souhaite mettre à jour



IRME
Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale
25, rue Durantou - 75015 Paris - France
Téléphone : +33(0) 1 44 05 15 43 - E-mail : irme@noos.fr
www.irme.org

Sommaire

RECHERCHE 3

- Effets de la stimulation épидurale de la moelle épinière sur les paraplégies spastiques héréditaires
- Traumatismes du rachis cervical : le coup du lapin
- 13 tétraplégiques ont retrouvé l'usage de leurs mains grâce à une technique chirurgicale
- Stratégies de réparation des lésions de la moelle épinière par utilisation de biomatériaux
- Moelle épinière : le club marseillais

ÉTUDE 22

Quantification longitudinale de la marche des patients médullolésés en pratique clinique

ASSOCIATION 25

Progolf

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 26

Procès-verbal de l'AGO du 27 juin 2019

PORTRAIT 29

Le parcours d'un jeune ténor

MERCI À TOUS 30

les données épidémiologiques actualisées et réagir au niveau de la prévention et de la prise en charge dans des centres de référence.

Concernant cette prise en charge en urgence, sur le terrain, nous n'avons toujours pas pu démarrer le protocole de trithérapie dans les traumatismes médullaires. Ce projet très prometteur d'après les résultats précliniques, consiste à associer l'administration de trois médicaments pendant les heures et la première semaine qui suivent l'accident. Faute de financement suffisant nous sommes toujours dans les « starting blocs » et nous lançons un nouvel appel aux dons dédiés à cette étude.

Les greffes de nerfs périphériques poursuivent leur chemin avec une question : savoir si une association a une thérapie génique de facteurs de croissance pourrait accélérer la repousse sans être dangereuse.

Dans les traumatismes médullaires cervicaux dits « bénins », mais qui ne sont pas si « bénins » que ça puisqu'à l'origine chez près de dix mille blessés par an en France de séquelles à l'origine d'un syndrome fait de douleurs, de vertiges, de troubles de l'équilibre, de difficultés de la mémoire et de l'attention. Du fait de cette symptomatologie, les victimes cessent leur travail et se désocialisent. L'IRME crée un centre de prise en charge de ces blessés qui propose un parcours coordonné de soins. Ce parcours de soins, calqué sur le modèle que nous avons mis en place pour les traumatismes crâniens modérés a pour vocation d'être reproduit ensuite sur tout le territoire.

Fondé sur les résultats positifs enregistrés avec le fonctionnement du centre de prise en charge des traumatisés crâniens modérés, nous mettons en place un centre de prise en charge du syndrome post-traumatique.

En recherche fondamentale, l'IRME soutient et coordonne plusieurs protocoles issus de l'appel à projets dans le domaine des biomatériaux, de la thérapie génique, des cellules souches, de l'imagerie et publie chaque année dans sa Lettre, la liste de ces projets et des équipes soutenues par l'IRME. L'avancement de ces protocoles étant exposé lors de la journée annuelle des chercheurs.

Pendant que l'IRME progresse régulièrement vers son objectif qui est de vaincre le handicap provoqué par les lésions traumatiques du système nerveux, qu'elles soient très graves dans leur intensité et dans leurs séquelles ou qu'elles soient modérées au départ mais importantes dans leurs conséquences, quelles sont les principales avancées des autres équipes dans le monde ? L'année 2019 a été marquée par des progrès dans le domaine des greffes avec les interventions d'anastomoses entre les nerfs intacts du plexus brachial et ceux qui sont paralysés du fait d'une lésion, domaine de recherche dans lequel l'IRME s'investit au niveau des membres inférieurs. Les résultats prometteurs des stimulations médullaires dorso-lombaires redonnant des possibilités de marche ont encouragé l'IRME à appliquer une technique identique au niveau de la moelle cervicale. L'intermédiaire d'une électrode implantée dans le cerveau permettant des mouvements – technique présentée dans les articles publiés sur les exosquelettes commandés par le cerveau du malade – ouvre également des perspectives intéressantes surtout dans le domaine de la rééducation ; l'IRME suit leurs avancées pour appliquer cette technique en complément des stimulations ou des greffes.

Chers amis qui soutenez l'IRME, vous constaterez avec ce rapide survol que le conseil scientifique et les chercheurs de notre Institut progressent. Nous sommes conscients de la nécessité d'aller plus vite et plus loin mais pour cela nous avons besoin de vous impérativement, notamment pour mener à bien la trithérapie d'une part et la stimulation médullaire d'autre part. Nous savons qu'une fois de plus, vous serez présents pour nous aider à travailler pour vous.

Merci de votre confiance. ■

Pr Marc Tadié

LA VIE DE L'IRME VOUS INTÉRESSE

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

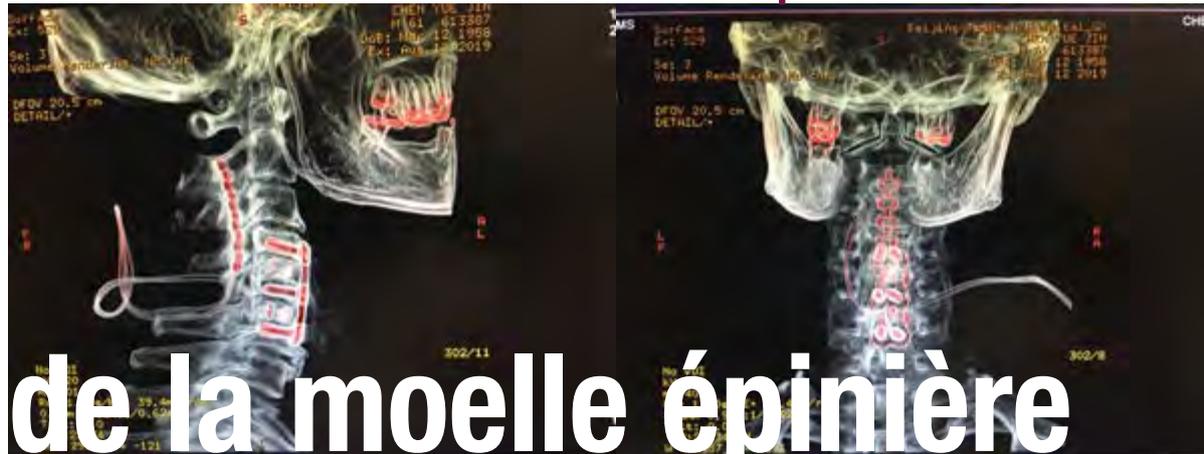
Un immense merci à tous ceux qui nous ont adressé des dons depuis ce début d'année 2019 !

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

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

Merci à tous.

Effets de la stimulation épidurale



de la moelle épinière sur les paraplégies spastiques héréditaires

Les paraplégies spastiques héréditaires (HSP) entraînent des troubles neurologiques héréditaires, entraînant des difficultés à marcher à cause de la faiblesse musculaire et de la spasticité des jambes. Les deux jambes des patients sont atteintes à un degré relativement similaire, et les personnes présentant des symptômes graves peuvent être incapables de marcher de manière autonome, présentant une paraplégie complète.

La spasticité est une caractéristique du syndrome du motoneurone supérieur et se définit généralement comme une augmentation du réflexe d'étirement tonique (tonus musculaire) liée à la vitesse, avec des secousses tendineuses, un clonus et des spasmes exacerbés, résultant de l'hyperexcitabilité du réflexe d'étirement. Comme la spasticité résulte de lésions dans les voies pyramidale et extrapyramidale, sa physiopathologie varie en fonction du site de la lésion, mais se développe généralement dans les muscles *anti gravity*. Malgré des progrès encourageants dans de nombreux laboratoires de recherche, le traitement du HSP se limite actuellement à réduire les symptômes de faiblesse musculaire, de spasticité et d'urgence urinaire.

La stimulation périurale de la moelle épinière (SCS) implique l'implantation chirurgicale d'un petit groupe d'électrodes dans l'espace épidural, initialement développée pour le traitement de la douleur chronique et décrite depuis 1967. Il a été rapporté dernièrement que la SCS associée à une rééducation intensive rétablissait le mouvement volontaire chez des groupes de sujets après une lésion de la moelle épinière motrice complète. De plus, des améliorations profondes de la fonction autonome, notamment la restauration de la régulation cardiovasculaire et de la fonction sexuelle, ainsi que des modifications prometteuses de la fonction intestinale et de la vessie ont été observées. Divers

modes de stimulation électrique ont été utilisés pour réduire le niveau de spasticité.

Une évaluation critique des résultats expérimentaux indique que l'excitabilité accrue des motoneurons et des interneurons joue un rôle crucial dans la physiopathologie de la spasticité. De nouvelles interventions, notamment des formes de stimulation électrique de la colonne vertébrale visant à supprimer l'augmentation de l'excitabilité neuronale, peuvent réduire la gravité de la spasticité et de ses complications.

Sur la base de la compréhension de la physiopathologie probable de HSP et du mécanisme de travail de la SCS, nous avons effectué le suivi du traitement de la SCS chez trois patients atteints de HSP conformément à l'approbation du comité d'examen institutionnel local. Les patients ont subi l'implantation d'une pale à trois contacts (5-6-5) à 16 contacts (Medtronic) à peu près au niveau T12 vertébral sous anesthésie générale. Les réponses motrices évoquées par le stimulateur à basse fréquence ($F = 5 \text{ Hz}$, $PW = 450 \text{ s}$, $C = 0-10 \text{ mA}$) ont permis une cartographie électrophysiologique assurant la couverture des racines lombaires et sacrées. La pagaie était configurée avec des cathodes inférieures et des anodes supérieures. Après activation de la SCS avec le programme de stimulation prescrit après l'opération, une réduction efficace de la sévérité de la spasticité et de ses



Song Liu, MD, PhD

Beijing Neurosurgical Institute,
and Department of Neurosurgery,
Beijing Tiantan Hospital, Beijing, China

U1195 Inserm et Université
Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

Déroulement de carrière

**1986 : Docteur en Médecine,
Pékin, Chine**

**1986-1992 : Résidanat en
Neurochirurgie, Pékin, Chine**

**1994 : Diplôme Universitaire
de Microchirurgie, Rouen**

**1998 : Docteur ès Sciences,
Rouen**

**1998-2001 : Chercheur
post-doctoral, CHU Bicêtre,
Le Kremlin-Bicêtre**

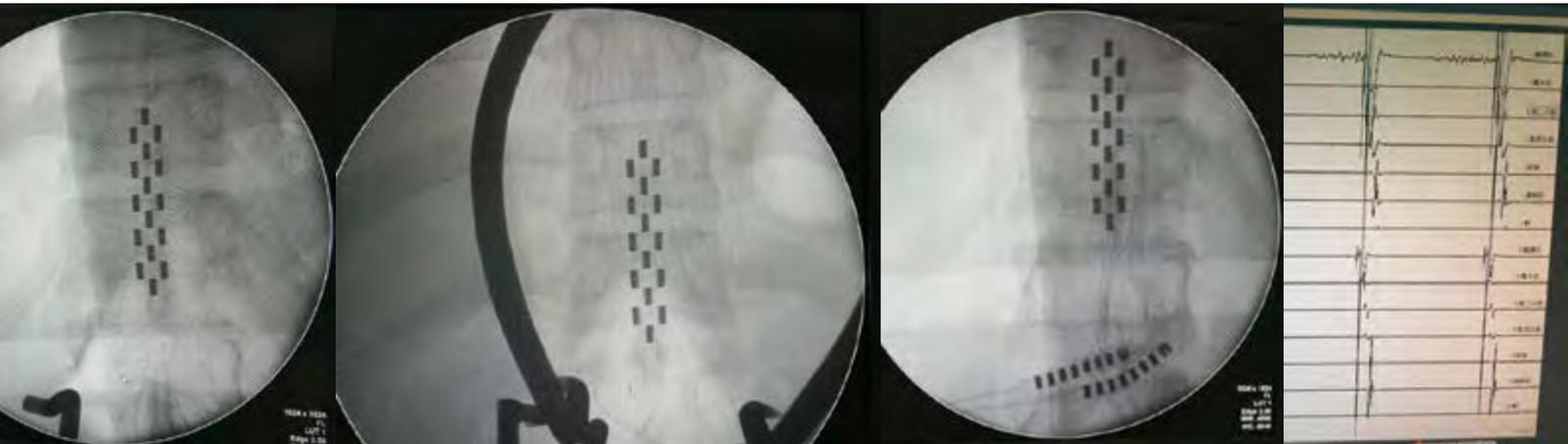
**2001-2002 : Chercheur post-
doctoral, Institut Pasteur, Paris**

**2002-2010 : Chargé de recherche
Inserm, Institut Pasteur, Paris**

**Depuis 2010 : Chargé de
recherche Inserm, UMR 788,
Le Kremlin-Bicêtre**

**Depuis 2015 : Co-directeur
du service de neurochirurgie
expérimentale Beijing
Neurosurgical Institute**

Effets de la stimulation épидurale de la moelle épидinaire sur les paraplégies spastiques héréditaires



4
→
La lettre de l'IRME

complications a été immédiatement observée chez les trois patients. La suppression de l'excitabilité neuronale accrue a été confirmée par des examens électrophysiologiques avec SCS active. En outre, l'amélioration de leur mouvement volontaire et de leur démarche a également été constatée.

Bien que la conclusion de ces résultats soit précoce et que l'observation des effets du traitement soit toujours en cours chez ces patients, nous avons supposé que la SCS pouvait constituer une option de traitement efficace pour le HSP.

Associé à une rééducation intensive, il est possible d'anticiper la reprise de la force musculaire et l'amélioration de la faiblesse musculaire. ■

Stimulation électrique

En Chine le Pr Liu coordonne également l'étude sur l'amélioration des blessés médullaires cervicaux par stimulation électrique de la moelle épидinaire cervicale associée à une rééducation intense des membres supérieurs.

Ce protocole qui a pour objectif d'obtenir une amélioration fonctionnelle du membre supérieur (la main notamment) consiste à placer des électrodes de stimulation dont la commande est actionnée automatiquement au contact de la moelle au-dessous de la lésion. Ces stimulations déclenchant des contractions des muscles qui sont entretenues par la rééducation, facilitent la repousse des nerfs, l'apparition de nouvelles connexions qui se traduisent par une réapparition de zones fonctionnelles au niveau de cerveau.

L'effet bénéfique de cette méthode sur la douleur et la spasticité est également mesuré actuellement. Cet essai a démarré il y a quelques mois à Pékin, à l'hôpital TianTan.

Paralysie spastique héréditaire épidémiologie et clinique

La prévalence de la paraplégie spastique héréditaire (HSP) est très variable, allant de 1/11 000 à 77 000 en Europe.

Cliniquement, les PSF peuvent être divisées en deux groupes : les formes pures et les formes complexes :

- les formes pures se caractérisent par une spasticité et une faiblesse des membres inférieurs de progression lente, souvent associées à des troubles sphinctériens urinaires, des troubles de la sensibilité des membres inférieurs aux vibrations et, occasionnellement, de la proprioception articulaire ;
- les formes complexes se caractérisent par la présence des troubles neurologiques et extra-neurologiques associés.

La prise en charge est symptomatique (myorelaxants, rééducation fonctionnelle).

“ Devant les difficultés de recrutement de patients volontaires pour une greffe de nerfs sensitifs seule, le Pr Liu étudie en parallèle la mise au point de l'électrostimulation pour l'étape suivante du protocole d'association de greffes de nerf et électrostimulation. ”

Photos (de gauche à droite)

1 à 3 - Stimulateur implanté © Song Liu

4 - Tracés, potentiels évoqués © Song Liu

5 - © Freepik

6 - Lecture IRM © Freepik

Traumatismes du rachis cervical :

Publications les plus significatives et les plus récentes

Wang S. W., Su D. Y., Li J., Li D. Z., Wan H., Schumacher M., and Liu S.* (2019). *Axonal regeneration depends on axotomy of the donor nerve after end-to-side neurorrhaphy*. *Journal of Neurosurgery* 130:197-206

Su D. Y., Li D. Z., Wang S. W., Qiao H., Li P., Wang B. B., Wan H., Schumacher M., and Liu S.* (2018). *Hypoglossal-facial nerve "side"-to-side neurorrhaphy for facial paralysis resulting from closed temporal bone fractures*. *Restorative Neurology and Neuroscience* 36(4):443-457

Xiao F. L., Gao P. Y., Sui B. B., Wan H., Lin Y., Xue J., Zhou J., Qian T. Y., Wang S. W., Li D. Z. and Liu S. (2015). *Time-course of changes in activation among facial nerve injury*. *Medicine* 94(43):e1582.

Zhang L. W., Wan H., Li D. Z., Hao S. Y., Wang S. W., Wu Z., Zhang J. T., Qiao H., Li P., Wang M. R., Su D. Y., Schumacher M. and Liu S.* (2015). *Hypoglossal-facial nerve "side"-to-side neurorrhaphy using a predegenerated nerve autograft for facial palsy after removal of acoustic tumors at the cerebellopontine angle*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 86:865-872

Yu X., Zhang J. N., Liu R., Wang Y. M., Wang H. W., Wang P., Chen J. H., Liu S.* (2015). *Interstitial radiotherapy using phosphorus-32 for giant posterior fossa cystic craniopharyngiomas*. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 115(5):510-518

Li D. Z., Wan H., Hao S. Y., Feng J., Wang S. W., Su D. Y., Schumacher M. and Liu S.* (2014). *Comparison of hemihypoglossal- and accessory-facial neurorrhaphy for treating facial paralysis in rats*. *Journal of the Neurological Sciences* 347:235-241

Wan H., Zhang L. W., Li Dezhi, Hao S. Y., Feng J., Oudinet J. P., Schumacher M. and Liu S.* (2014). *Hypoglossal-facial nerve "side"-to-side neurorrhaphy for persistent incomplete facial palsy*. *Journal of Neurosurgery* 120(1):263-272

Wan H., Zhang L. W., Blanchard S., Bigou S., Bohl D., Wang C. C. and Liu S.* (2013). *Combination of hypoglossal-facial surgical reconstruction and neurotrophin 3 gene therapy for facial palsy*. *Journal of Neurosurgery* 119:739-750

Popescu IR, Nicaise C, Liu S, Bisch G, Knippenberg S, Daubie V, Bohl D and Pochet R. (2013). *Neural progenitors derived from human induced pluripotent stem cells survive and differentiate upon transplantation into a rat model of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. *Stem Cells Translational Medicine* 2(3):167-174.



Mise en place d'une consultation multidisciplinaire dédiée aux patients ayant été victimes d'un whiplash avec le soutien de GMF Solidarité

Les accidents de la circulation provoquant un traumatisme du rachis cervical par mécanisme de va-et-vient appelé coup du lapin ou whiplash sont fréquents. Les statistiques les estiment à environ 75 000 cas par an en France. Après l'accident la majorité des victimes passent par un service d'urgences où sont pratiquées des radiographies du rachis cervical qui s'avèrent le plus souvent normales et les patients sont autorisés à regagner leur domicile avec une prescription de port d'un collier cervical pendant une semaine et un arrêt de travail de la même durée.

Si la grande majorité des victimes va effectivement reprendre une vie normale dans le mois qui suit l'accident, un pourcentage estimé de 15 % à 20 % d'entre elles va évoluer différemment, de façon parfois dramatique, constituant un groupe de très mauvais pronostic sur le plan socio professionnel. En effet, dans la continuité de l'accident, ces victimes vont se plaindre d'une symptomatologie complexe, constituée de cervicalgies, de céphalées, de douleurs des épaules, de vertiges, de troubles de la mémoire et de la concentration et de troubles de l'équilibre. Du fait de ces troubles, elles ne reprendront pas leur travail, s'isolent de leur contexte social et familial, consulteront de nombreux médecins et spécialistes, auront de multiples examens complémentaires, des séances de rééducation et des traitements divers et variés, tous plus ou moins inefficaces.

Les dégâts personnels occasionnés sont immenses et le coût financier pour la société, très lourd. Aucune explication physiopathologique certaine et scientifiquement valable n'a été apportée à ce jour.

Différentes hypothèses ont été proposées, évoquant tour à tour des explications telles que : étirement ou contusion musculaire, entorse des vertèbres, lésions de l'oreille interne, lésion de la moelle épinière : aucune n'a fait la preuve de sa réalité.

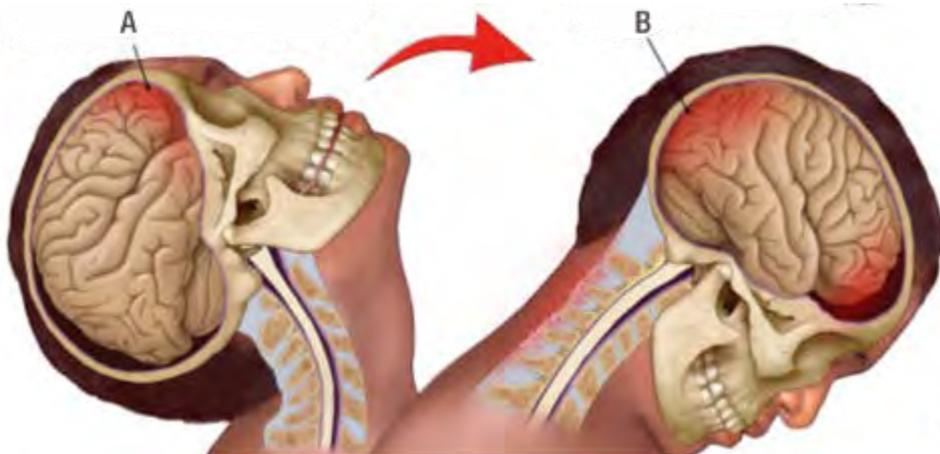
Le service de Médecine physique et de réadaptation (MPR) du CHU de Cochin a une grande expertise de cette pathologie, intégrée à une activité de soin et de recherche clinique développée dans les pathologies du rachis et de l'appareil locomoteur, en partenariat avec les services des urgences et d'orthopédie.

L'IRME (Institut pour la recherche sur la moelle épinière) et le Pr Pierre Paul Vidal (COGNAC-G [COGNition and ACtion Group] Université Paris Descartes - CNRS UMR-MD - SSA) ont mené une étude approfondie sur les traumatismes cervicaux « bénins » de type whiplash, dont le protocole a été établi avec le Pr Revel (Service de MPR - CHU Cochin), en 2010.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence, en s'appuyant sur les techniques d'examen complémentaires à la fois conventionnels mais aussi plus modernes, des signes organiques permettant de prévoir et d'expliquer les cas d'évolutions défavorables après un tel traumatisme. Pour cela il fallait suivre une cohorte restreinte et homogène de victimes, les passer au crible d'une batterie d'examen complémentaires et de tests et les suivre pendant six mois, délai estimé de passage à la chronicité en fonction des facteurs identifiés de mauvais pronostic.

Les patients étaient inclus le plus tôt possible après l'accident.

Traumatismes du rachis cervical : le coup du lapin



Une étude accidentologique, clinique et ORL, radiologique et neuropsychologique a été menée avec tous les intervenants de la prise en charge.

Les patients inclus étaient ensuite suivis et tous ces tests et examens étaient réévalués à six mois, à l'identique et par les mêmes investigateurs.

La durée des tests était conséquente pour les patients : 5 heures au total (30 minutes d'examen clinique, 2h30 d'étude de marche/posture, 2 heures d'exams ORL, 45 minutes d'IRM et 2 heures de bilan neuropsychologique).

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

C'est pourquoi, la question d'une intervention thérapeutique précoce, adaptée, multidisciplinaire et basée sur l'identification de facteurs pronostics a été l'objet de différentes études menées par l'IRME pour en évaluer l'efficacité.

Des études randomisées dont l'IRME était promoteur, ont permis, chez des patients traumatisés crâniens légers et chez des patients whiplash, de valider la pertinence d'un score pathologique comme facteur pronostic et de confirmer l'efficacité à 6 mois d'une prise en charge précoce multidisciplinaire chez des patients victimes d'un traumatisme crânien ou cervical « bénin » dits « à risque », c'est-à-dire de mauvais pronostic.

Photos (de gauche à droite)

1 - A) Le cerveau frappe l'avant du crâne, hyperextension de la tête et du cou : accélération soudaine du crâne vers l'arrière créant une extension extrême de la colonne cervicale. Une fois que le crâne a cessé de bouger, le cerveau frappe l'avant du crâne.

B) Le cerveau frappe l'arrière du crâne, hyperflexion de la tête et du cou : la tête recule et s'arrête soudainement. Le cerveau occipital frappe l'arrière du crâne.
whiplash © amicusvisualsolutions

2 - Coup du lapin lors d'un accident de voiture © Freepik

3 - Schéma © GMF

4 - IRM cervicale © P. P. Vidal - GMF

5 - Lecture IRM © Freepik



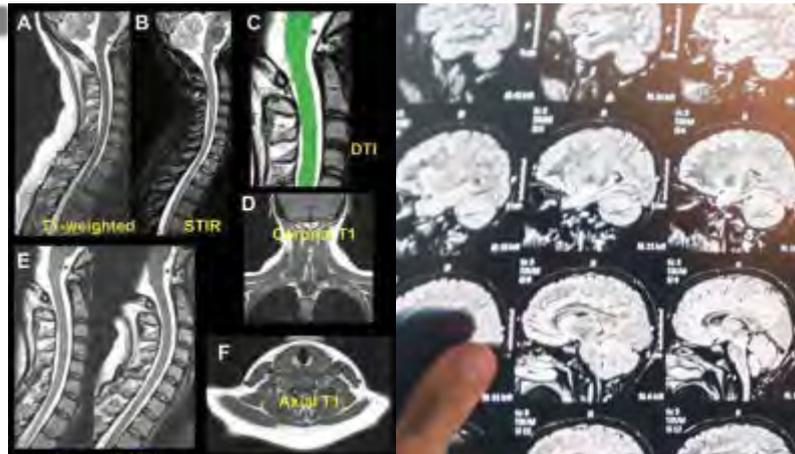
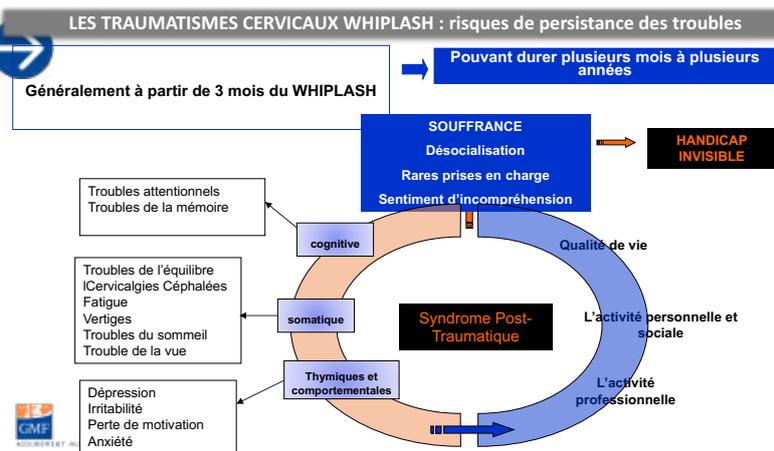
ASSURÉMENT HUMAIN

Grâce au soutien de GMF Solidarité, le circuit d'une prise en charge adaptée pour le patient ayant subi un traumatisme de type whiplash a été redéfini en circuit dédié, en se basant sur le protocole de l'étude précédemment menée par l'IRME, revu par les médecins du service de MPR du CHU Cochin.

En un lieu unique la réalisation des différentes étapes est organisée : bilan aux urgences, bilan post-traumatique réalisé en HDJ, service MPR ostéo-articulaire, prise en charge de la douleur, avis ORL (bilan vestibulaire) ; un avis psychiatrique, un avis orthopédique ou tout autre avis complémentaire peuvent également être proposés au cas par cas, ainsi que des compléments d'explorations par imagerie (radiographies EOS et dynamiques du rachis cervical, IRM du rachis cervical avec séquence diffusion et analyse des muscles paravertébraux cervicaux et éventuel TDM cérébrale).

Bilan du kinésithérapeute et/ou par l'enseignant en activité physique adaptée

- test de repositionnement cervico-céphalique (TRCC),
- test isocinétique du rachis cervical,
- test d'endurance des muscles fléchisseurs et extenseurs du rachis cervical,



- évaluation de l'impact fonctionnel: renseignement de scores algo-fonctionnels évaluant le retentissement des symptômes encore présents sur la qualité de vie et les activités du patient, composante subjective mais indissociable du diagnostic post-whiplash.

Bilan de l'ergothérapeute

- GRIP-Test: évaluation de la force de préhension.

Bilan neuropsychologique d'une durée d'1 h 30, réalisé par un neuropsychologue

Le bilan neuropsychologique permet d'explorer plusieurs fonctions identifiées comme étant celles les plus fréquemment altérées à la suite d'un whiplash:

- évaluation des plaintes cognitives,
- évaluation des capacités attentionnelles de la mémoire de travail, des capacités de flexibilité réactive et spontanée et des capacités d'inhibition,
- évaluation de l'humeur et du comportement,
- évaluation des douleurs, de la fatigue et de la somnolence,
- évaluation de la qualité de vie.

Des échelles d'évaluation du retentissement psychologique des séquelles du traumatisme sont renseignées. Un avis psychiatrique peut être demandé en complément.

La Prise en charge en rééducation SSR

6 séances de rééducation au total, réalisées en HDJ SSR MPR: 5 séances d'une demi-journée, à raison de 2 séances par semaine + 1 séance de suivi à 3 mois.

Un bilan clinique, kinésithérapeute et ergothérapeute sera pratiqué à la fin de la 5^e séance et de la séance de suivi à 3 mois.

Chaque séance se déroule de la façon suivante:

Rééducation cognitivo-comportementale

- séance d'orthophonie ciblée sur les troubles neuropsychologiques relevés lors du bilan initial (mémoire, attention, flexibilité mentale),
- entretien psychologique ciblé sur les troubles de l'humeur relevés lors du bilan initial (anxiété, tristesse de l'humeur, gestion de la douleur, relaxation).

Rééducation ostéo-articulaire

- séance de kinésithérapie: pour tous les patients, travail des amplitudes articulaires cervicales, travail proprioceptif cervico-céphalique, travail de renforcement musculaire des muscles cervicaux. (à sec et en balnéothérapie),
- séance d'APA: pour tous les patients, travail de reconditionnement à l'effort,
- séance d'ergothérapie: selon le retentissement fonctionnel des séquelles du traumatisme, mises en situation écologique du patient dans les activités de vie quotidienne.

En parallèle

- optimisation du traitement antalgique si nécessaire (par le médecin MPR ou rhumatologue),
- entretien avec l'assistante sociale en cas d'absence de reprise professionnelle (si besoin).

Ces circuits dédiés proposent en précoce, une prise en charge afin d'éviter que n'apparaissent des troubles qui peuvent s'enkyster, la chronicité empêchant les victimes de ces accidents de la voie publique, de reprendre une vie normale.

Définition pour un néophyte

Proprioceptif: se rapporte à la sensibilité du système nerveux aux informations provenant des muscles, des articulations et des os.

APA: Activité physique adaptée.

Ergothérapie: profession de santé visant la promotion de la santé et du bien-être des individus et communautés, au travers de leurs occupations. Elle se caractérise par l'éducation, la rééducation, la réadaptation ou encore la réhabilitation, par l'activité. C'est par le biais d'activités de la vie quotidienne et d'autres exercices globaux et analytiques que l'ergothérapeute organise une thérapie visant à améliorer les capacités d'agir et les compétences, en groupe ou individuellement.

13 tétraplégiques ont retrouvé l'usage



Natasha van Zyl



grâce à une technique chirurgicale

En Australie, 13 jeunes adultes devenus tétraplégiques à la suite d'un accident ont pu retrouver l'usage partiel de leurs mains et de leurs avant-bras grâce à une nouvelle technique chirurgicale.

Tenir une fourchette, porter un verre d'eau à ses lèvres, taper sur un clavier d'ordinateur, se brosser les dents... En Australie, 13 jeunes adultes tétraplégiques à la suite d'un accident ont pu retrouver en partie l'usage de leurs mains et de leurs avant-bras, selon une étude publiée vendredi 5 juillet dans la revue *The Lancet*. Cette prouesse, qui a eu lieu à l'hôpital d'Austin, à Melbourne (Australie), a été permise grâce à des transferts de tendons et de nerfs, une technique chirurgicale récente qui permet de « réanimer » des nerfs rompus en les connectant à un réseau nerveux intact.

Accidents de la route ou de sport

Cette technique est déjà couramment utilisée dans certains cas de lésions du plexus brachial (groupe de nerfs localisé de l'arrière du cou jusqu'à l'aisselle) et des nerfs périphériques. Mais cette étude australienne est la première à « examiner de manière approfondie les résultats des transferts de nerfs multiples et précoces au niveau des membres supérieurs chez des personnes tétraplégiques suite à une lésion traumatique de la moelle épinière », d'après les auteurs.

Quant aux transferts de tendons, ils sont habituellement utilisés pour restaurer certaines fonctions (extension de l'épaule et du poignet, préhension...) dans des cas spécifiques de lésions de la moelle épinière. Cette opération consiste à déplacer le tendon d'un muscle fonctionnel vers un muscle paralysé.

Entre 2014 et 2018, 16 jeunes adultes (27 ans en moyenne) ont été enrôlés pour cette étude. Tous avaient subi moins de 18 mois auparavant une lésion de la moelle épinière qui les avait laissés paralysés, soit à la suite d'un accident de la route, de sport (notamment de plongée) ou d'une chute. Deux patients ont été perdus de vue et un autre est décédé au cours des premiers mois de suivi, sans lien avec l'opération.

L'opération a consisté à prélever des nerfs liés à des muscles toujours fonctionnels situés au-dessus de la lésion, puis à les relier aux nerfs de muscles paralysés au-dessous de la lésion, afin de « réanimer » ces derniers. Le but: restaurer chez ces patients l'extension du coude, ainsi que la capacité à faire un mouvement de pince avec la main et à saisir des objets. Au total, l'équipe a procédé à 59 transferts de nerfs. Et 8 des 13 participants ont également eu des transferts de tendons. Détail qui a son importance, l'opération chirurgicale a été réalisée assez tôt après l'accident, au bout de 10 mois en moyenne. En effet, plus l'opération est faite tôt, plus les chances de réussite sont grandes.

Les auteurs de l'étude

Deux ans plus tard et après une rééducation intense, les 13 patients ayant bénéficié de la chirurgie étaient capables de tendre leurs bras, d'ouvrir et fermer leurs mains et de manipuler des objets, pour se nourrir ou se brosser les dents. En revanche, 4 transferts de nerfs réalisés sur 3 patients ont échoué. Les améliorations

Photos (de gauche à droite)

1 - Natasha van Zyl © voxferinae

2 - Chirurgie © Sasin Tipchai - pixabay

de leurs mains



Les transferts nerveux peuvent conduire à une amélioration fonctionnelle significative et peuvent être combinés avec des transferts de tendons pour maximiser les bénéfices.

constatées sont identiques à celles obtenues avec les transferts de tendons. Mais les transferts de nerfs nécessitent « des incisions moins grandes et de plus courtes périodes d'immobilisation après la chirurgie », précisent les médecins, et ne font pas courir un risque de rupture, comme c'est le cas avec les tendons. En outre, les transferts de nerfs permettent de « réanimer » plusieurs muscles à la fois, contrairement aux transferts de tendons.

« Les transferts nerveux précoces constituent un complément sûr et efficace aux techniques chirurgicales de réanimation du membre supérieur en cas de tétraplégie », affirment les auteurs de l'étude. « Les transferts nerveux peuvent conduire à une amélioration fonctionnelle significative et peuvent être combinés avec des transferts de tendons pour maximiser les bénéfices. »

« Le message à tous les patients au monde qui souffrent d'une lésion à la moelle épinière et à tous les soignants qui les traitent est qu'il est possible de restaurer les fonctions de la main et du coude », a indiqué à l'AFP Natasha van Zyl, chirurgienne à l'hôpital d'Austin et auteure principale de l'étude. « Pour ces patients, pouvoir se servir de sa main est la priorité numéro 1, avant le fait de marcher ou de restaurer les fonctions sexuelles », a estimé la chirurgienne. Ce type d'intervention « ne restaure pas cette fonction au niveau où elle était avant la blessure », a toutefois souligné un spécialiste qui n'a pas participé à l'étude, le Dr Mark Dallas de l'université de Reading (Angleterre).

Chaque année, entre 250 000 et 500 000 personnes dans le monde deviennent paralysées suite à une lésion traumatique de la moelle épinière, dont la moitié est tétraplégique. ■

Un point sur les recherches par François Clarac

Expansion de la technique sur les tendons aux transferts de nerfs pour une restauration des fonctions du membre supérieur dans les cas de tétraplégie : prospectives sur une série de cas.

Commentaire : Transfert de nerfs pour récupérer les fonctions du membre supérieurs chez un tétraplégique.

Article et commentaires du Lancet de Elspeth J R Hill et Ida K Fox

Je traiterai des deux articles en même temps car Hill dans ses commentaires fait un résumé très intéressant de l'article du Lancet. Lorsqu'un malade a une section de la moelle épinière au milieu de la moelle cervicale, ils conservent les mouvements volontaires de l'épaule et certains du coude et du poignet. L'ouverture et la fermeture de la main que les patients espèrent retrouver en premier avant la marche et les activités sexuelles sont souvent perdues.

Cet article s'intéresse à la reconstruction des mouvements par réinsertion de nerfs et de tendons.



13 tétraplégiques ont retrouvé l'usage de leurs mains grâce à une technique chirurgicale



10
La lettre de l'IRME →

Les blessures de la moelle épinière induisent des déficiences neurologiques complexes avec des lésions de motoneurons et des atrophies musculaires irréversibles. Une ré-innervation musculaire doit être faite entre 12 et 18 mois après la blessure. Si les motoneurons sont vivants, tout peut-être sauvé.

Dans l'article de N. Van Zyl *et al.*, les patients sont paralysés par des sections en C5-C7. Le but est de restaurer l'extension du coude, l'ouverture de la main, le fait d'attraper ou de saisir. Pour cela, le trajet de 59 nerfs a été modifié sur 16 malades : 13 hommes et 3 femmes avec 27 bras. Sur 10 participants (12 bras), le transfert de nerfs a été combiné avec un transfert des tendons. Sur 13 participants (22 bras), une amélioration a été observée à 24 mois.

Van Zyl *et al.* suggèrent que les transferts de nerfs semblent restaurer des mouvements plus naturels et un meilleur contrôle moteur. Un nouveau nerf peut ré-innover un grand ensemble de nerfs ce qui est très utile dans les cas de moelle épinière lésée. Le désavantage avec les transferts de nerfs est qu'il faut attendre plusieurs mois avant que de nouveaux mouvements soient observés et qu'une action volontaire puisse être réalisée avec la force nécessaire.

Si à l'avenir on peut espérer beaucoup avec des techniques novatrices comme les cellules souches et les neuroprothèses, aujourd'hui les transferts de nerfs sont ce qu'il y a de plus efficace. Il est clair cependant que les neurochirurgiens doivent intervenir avec beaucoup de précautions lors de telles opérations délicates !

Ces deux articles font un résumé particulièrement éclairant sur ces opérations qui doivent à l'avenir ouvrir un très beau champ d'étude.

Réorganisation des synergies musculaires chez deux patients avec une tétraplégie en C5 et C6 après les transferts de tendons du biceps triceps et du deltoïde-triceps postérieur

A. Sarcher, B. Perrouin-Verbe *et al.* Annals of physical and rehabilitation Medicine (2018)

Cette étude démontre que les patterns musculaires sont réorganisés après la restauration chirurgicale de l'extension du coude.

Trois participants volontaires ont pris part à l'étude : un sujet sain de 21 ans, un sujet de 20 ans avec une tétraplégie en C5, un sujet de 24 ans avec une atteinte.

L'article présente mais critique les méthodes utilisées.

L'analyse des synergies musculaires est un outil puissant :

- il n'est pas invasif ;
 - l'activité EMGs, est enregistrée sur de nombreux muscles et décrite de façon intégrée ;
 - des différences peuvent être observées entre patients lorsqu'on restaure le mouvement.
- De nouvelles études évalueront le temps du changement durant la réhabilitation postopératoire.

En conclusion, ces articles sont d'excellent niveau et méritent d'être commentés. Ce qui est peut-être le plus important aujourd'hui est que les travaux réalisés s'attaquent à des problèmes fondamentaux de la réhabilitation fonctionnelle.

Publications les plus significatives et les plus récentes

Tian Q. *et al.* (2019), *Recovery from tachyphylaxis of TRPV1 coincides with recycling to the surface membrane.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.

Fassier C. *et al.* (2018), *Motor axon navigation relies on Fidgetin-like 1-driven microtubule plus end dynamics.* J. Cell Biol.

Chedly J., Soares S., Montebault A., von Boxberg Y., Veron-Ravaille M., Mouffle C., Benassy M. N., Taxi J., David L., and Nothias F. (2017) *Physical chitosan microhydrogels as scaffolds for spinal cord injury restoration and axon regeneration* Biomaterials 138:91-107.

Theodore N., Hlubek R., Danielson J. *et al.* (2016), *First human implantation of a bioresorbable polymer scaffold for acute traumatic spinal cord injury: a clinical pilot study for safety and feasibility.* Neurosurgery.79(2), E305-E312.

Barnat M. *et al.* (2016), *The GSK3-MAP1B pathway controls neurite branching and microtubule dynamics.* Mol. Cell. Neurosci.

von Boxberg Y. *et al.* (2014), *Giant scaffolding protein AHNK1 interacts with β -dystroglycan and controls motility and mechanical properties of Schwann cells.* Glia

Lin H., Chen B., Wang B., Zhao Y., Sun W., Dai J. (2006), *Novel nerve guidance material prepared from bovine aponeurosis.* J. Biomed. Mater. Res. A 79(3) 591-598.

Photos (de gauche à droite)

1 - Intervention chirurgicale © sasint - pixabay

2 - Maturation du tissu nerveux après une lésion traumatique de la moelle épinière et implantation du biomatériau biodégradable (coupe à droite) versus formation de cavité après une lésion seule (à gauche) ; en rouge fibres nerveuses, en bleu noyaux des cellules qui ont migré dans la lésion © F. Nothias

3 - Lésion cervicale suite à un accident de véhicule © Kasa1982 - Freepik

Stratégies de réparation des lésions



de la moelle épinière par utilisation de biomatériaux

Où en est-on ?

Les biomatériaux sont utilisés dans la thérapie de la lésion médullaire dans le but de soutenir le tissu lésé afin de lui permettre de se régénérer pour éviter l'évolution vers une nécrose se terminant par la formation d'une cavité. Ce processus de nécrose implique de nombreux types cellulaires, qu'elles soient vasculaires, inflammatoires ou neuronales. La création d'un environnement hostile faiblement vascularisé empêche la survie cellulaire et la régénération des fibres nerveuses.

Cette complication majeure de la lésion médullaire est liée à une inflammation incorrecte qui mène à des dommages vasculaires et qui entraînent inévitablement hypoxie, hémorragie et œdème. Ces effets accélèrent la nécrose du tissu neural endommagé. La rupture de la barrière hémato-spinale favorise l'infiltration des cellules immunitaires du sang comme les monocytes/macrophages qui, avec la microglie activée (cellules immunitaires résidentes dans le SNC), propagent l'inflammation au-delà du site de lésion initiale, contribuant à l'expansion secondaire de la lésion et à l'aggravation des troubles neurologiques. Cette inflammation perdure car elle n'est pas freinée par l'activation séquentielle du processus anti-inflammatoire qui contribue à la reconstitution des tissus hors du système nerveux (par exemple dans le cas de la cicatrisation après une blessure de la peau ou du muscle). Ce déficit de la réponse immunitaire constitue donc un des obstacles majeurs dans la restauration des lésions du système nerveux.

Des stratégies de réparation de la moelle épinière lésée grâce au renfort de biomatériaux ont été développées en préclinique à partir de nombreux modèles expérimentaux. À cet égard, les progrès

de la conception de biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire offrent une base prometteuse pour la réparation du tissu neural. Les biomatériaux diffèrent quant à leurs propriétés physiques et chimiques, au design de leur forme ou de leur structure et à leur origine naturelle ou synthétique (pour de plus amples détails, se référer au numéro de *La Lettre IRME* n° 50 de décembre 2017). L'idée centrale est de créer un échafaudage fournissant à la fois un soutien mécanique au tissu lésé mais aussi un guidage physique pour la repousse des axones. Il s'agit également d'atténuer la toxicité de l'environnement hostile en agissant soit directement sur les cellules endogènes pour empêcher leur mort, soit indirectement par association avec une thérapie cellulaire ou une approche médicamenteuse.

Les résultats précliniques apparaissent encourageants, même si peu de stratégies ont pour le moment été transférées en clinique. Ce transfert vers la clinique pose plusieurs questions. Une difficulté méthodologique est que les résultats des nombreuses études précliniques qui ont été menées, ne sont pas comparables d'une étude à l'autre car les modèles d'étude chez l'animal sont différents ou encore le type de lésion pratiquée est différent. Leur interprétation devrait donc être standardisée en produisant d'abord des résultats sur les biomatériaux seuls en les comparant aux effets d'une procédure sans implantation pour bien évaluer le niveau de récupération spontanée. Puis des combinaisons variées pourraient être testées. À l'heure actuelle, peu d'analyses de biomatériaux seuls ont été effectuées et ces biomatériaux ne sont pas entrés en clinique à l'exception d'un seul. Il ne faut pas que les biomatériaux entrent

Définition pour un néophyte

Hypoxie : inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports. Elle peut être la conséquence de l'hypoxémie (diminution du taux d'oxygène dans le sang).

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

Endogène : qui est élaboré par l'organisme, qui est produit par la structure elle-même en dehors de tout apport extérieur, par opposition à exogène.

Stratégies de réparation des lésions de la moelle épinière par utilisation de biomatériaux



12

La lettre de l'IRME →

trop rapidement en clinique sans avoir fait l'objet d'études précliniques sérieuses. Actuellement, d'autres biomatériaux entrent en phase clinique dans des études de combinaison sans que leur activité individuelle ne soit analysée. Cela revient un peu à construire une maison en commençant par le toit. Être en étude clinique sans avoir préalablement publié des résultats précliniques sérieux n'a pas beaucoup de sens, même si le sentiment d'urgence contribue à rechercher rapidement les effets cliniques les plus significatifs. Dans certains cas, le gain que peut apporter le biomatériau seul n'est pas suffisant, et donc il est tentant de rapidement tester la synergie au sein de combinaisons avec le biomatériau. Cependant, il est alors difficile de comparer différentes combinaisons impliquant le même biomatériau.

Malgré ces imperfections dans l'analyse des tests, il semble très encourageant de constater que la présence d'un biomatériau se révèle bénéfique dans la plupart des études, qu'elles soient menées en stratégie individuelle ou en combinaison. Il reste cependant difficile de comparer l'intérêt des biomatériaux entre eux. Quoi qu'il arrive, l'utilisation de biomatériaux semble essentielle à la réparation de la moelle épinière endommagée grâce à une fonction importante de soutien du tissu lésé mais aussi à l'isolation du tissu en restauration vis-à-vis du milieu hostile de la blessure. Implanter un biomatériau se révèle aussi important que de panser une plaie au niveau de la peau pour mieux soutenir le processus de cicatrisation.

Pour assurer un rôle de soutien du tissu lésé, le choix du biomatériau repose sur ses propriétés physico-chimiques et mécaniques. Pour chaque biomatériau, les critères d'intérêt suivants doivent être validés :

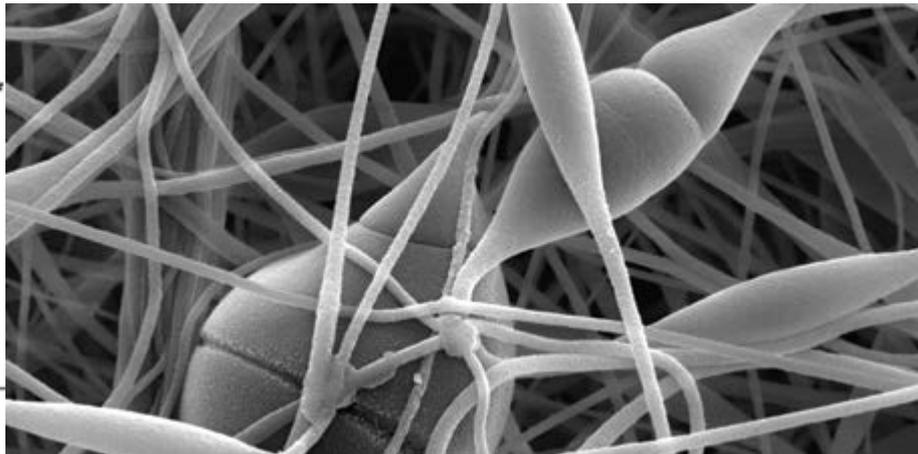
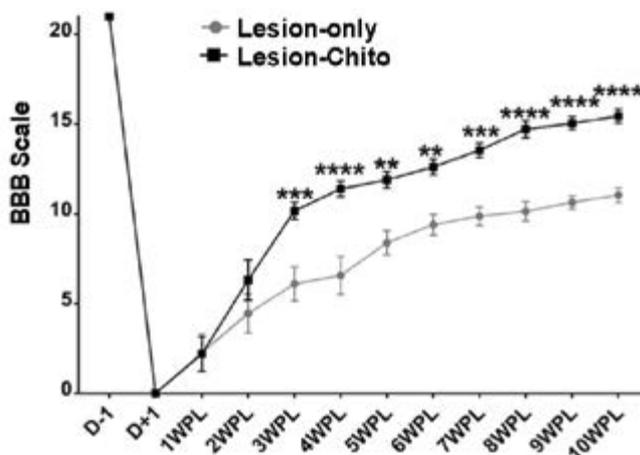
- support d'adhérence cellulaire favorisant la repousse de fibres nerveuses,
- biodégradabilité,
- propriétés biomécaniques (rigidité vs flexibilité et adaptabilité),
- biocompatibilité (innocuité),
- mode d'implantation (invasive ou semi-invasive).

Le premier critère est celui de l'adhérence des cellules sur le biomatériau. Plus le biomatériau se rapproche de structures naturelles de type « matrice extra-cellulaire », plus les cellules seront enclines à y adhérer. Cette adhérence jouera un rôle sur le devenir des cellules, que ce soit en termes de différenciation (ici type de neurone et cellules gliales) ou de prolifération (multiplication) ou de protection contre la mort cellulaire. Cet ancrage permet de réaliser un échafaudage essentiel à la formation d'un réseau neuro-mimétique complexe sans lequel la régénération axonale endogène ne peut pas se produire (avant même toute intervention de facteurs stimulateurs exogènes). À ce propos, il est évident qu'un biomatériau qui serait inapproprié pour permettre l'adhérence des cellules endogènes, aurait peu d'effet sur des cellules transplantées, dont le principal problème est de survivre à terme. Sans support, ces cellules exogènes doivent faire face au milieu particulièrement hostile dans lequel elles sont transplantées.

Un autre critère d'importance est la biodégradabilité du biomatériau. Une fois l'échafaudage installé, l'idéal est qu'il disparaisse progressivement – mais pas trop rapidement – pour laisser le

Définition pour un néophyte

Peptide : molécule comprenant au moins deux résidus d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques (liaison CO-NH). Il existe une énorme variété de peptides différents sachant qu'il existe 21 acides aminés distincts chez les mammifères. Les peptides constitués d'un faible nombre d'acides aminés (de deux à quelques dizaines) sont nommés oligopeptides. Ils peuvent aussi être classés selon le nombre d'acides aminés : ceux comportant deux acides aminés (comme l'aspartame ou l'altitame) sont nommés dipeptides, et ceux comportant trois acides aminés sont nommés tripeptides. Généralement, lorsqu'ils sont plus longs, on parle simplement de peptides (on ne précise plus le nombre d'acides aminés), par exemple, l'insuline qui comprend 53 résidus d'acides aminés, ou l'hémoglobine qui en contient plus de 500. Les polymères comprenant un plus grand nombre d'acides aminés sont nommés polypeptides. Les protéines, enfin, sont des assemblages d'un ou plusieurs polypeptides. Les neuropeptides sont des peptides sécrétés par un neurone, qui se singularise alors par sa fonction (neurotransmetteur).



réseau fragile nouvellement constitué se stabiliser. Il faut donc être capable de contrôler la durée de biodégradation.

Il est évident que ce paradigme de soutien apporté par le biomatériau dépend aussi de ses caractéristiques intrinsèques et de l'action de ce biomatériau sur les multiples types cellulaires impliqués dans la régénération du tissu. Si l'absence de communication entre l'échafaudage et les cellules ou si la gêne occasionnée par la présence persistante du biomatériau ou sa rigidité peuvent jouer un rôle négatif, il en est de même de la toxicité du biomatériau ou de ses produits de dégradation.

Si le biomatériau joue un rôle biologique en servant de point d'adhérence aux cellules, et qu'il se révèle sans toxicité, alors s'offre la possibilité de tester de nombreuses combinaisons avec des facteurs stimulant la régénération des fibres nerveuses, que ce soit par thérapie cellulaire ou par des molécules ayant une activité biologique qui viendraient fonctionnaliser l'échafaudage par exemple ou qui seraient injectées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en parallèle de l'implantation du biomatériau dans la lésion.

Un autre paramètre à prendre en compte est la procédure chirurgicale d'implantation du biomatériau qui, préférentiellement, doit s'effectuer de la manière la plus mini-invasive possible, pour ne pas endommager davantage le réseau neuronal particulièrement fragilisé par le traumatisme. Ce caractère mini-invasif permettrait d'intervenir dans tous les traumatismes et pas uniquement dans les cas graves où une décompression s'avère indispensable.

Vers un développement chez les patients

Nous allons maintenant faire un point sur l'avancement du développement préclinique et clinique des biomatériaux, qu'ils soient d'origine naturelle, synthétique ou un mélange des deux, et qui ont fait l'objet d'analyse notamment en termes de récupération fonctionnelle.

Dans une des premières études précliniques impliquant des peptides synthétiques dans une tentative de réparation de la lésion médullaire, Tysseling-Mattiace *et al.* (2008) ont développé des nanofibres à base de peptides qui sont doués de capacité d'auto-assemblage et qui ont une activité biologique intrinsèque lorsqu'ils sont combinés avec des principes actifs (par exemple des épitopes neuroactifs mimant la matrice extra-cellulaire) pour les cellules présentes dans la lésion. L'épitope de laminine fixé sur les nanofibres cylindriques réduit d'ailleurs la cicatrice gliale (l'astroglie), augmente le nombre des cellules myélinisantes (les oligodendrocytes) et améliore le comportement après implantation, prouvant ainsi le bénéfice de ces peptides. Il reste cependant difficile de mesurer l'effet du biomatériau seul en termes de soutien structural ou d'activité biologique proprement dite. Il ne semble pas qu'un développement clinique s'en soit suivi.

L'équipe de F. Nothias (Paris) avec ses collaborateurs de l'équipe de L. David (Lyon) a publié (Chedly *et al.*, 2017) les résultats de l'injection dans la lésion médullaire traumatique chez le rat, d'un hydrogel de chitosane (polymère de sucres polycationiques [plusieurs cations], issu de la chitine) sous forme de suspension contenant des microparticules. Le chitosane ainsi formulé a régulé le milieu inflammatoire hostile du site de la lésion en recrutant et

Épitope: partie d'un antigène (toute substance que le système immunologique d'un individu reconnaît comme étrangère, et qui provoque une réponse par la production d'anticorps) pouvant être reconnue par un récepteur présent à la surface de l'anticorps spécifique qui lui correspond et qui peut stimuler la production de cet anticorps (protéine [globuline] produite par le système immunologique de l'organisme capable de réagir en présence d'un antigène).

Laminine: constituant protéique majeur de la lame basale (assemblage de protéines et glycoprotéines extracellulaires sur lequel reposent les cellules épithéliales et aussi les cellules musculaires), en dehors du collagène.

Photos (de gauche à droite)

1 - Schéma récupération fonctionnelle: le score BBB permet d'évaluer la récupération de la locomotion. Une récupération spontanée partielle peut être notée chez les animaux lésés uniquement (courbe en gris). Cependant elle est plus importante et d'une façon significative chez les animaux lésés ayant reçu une implantation du biomatériau (courbe noire). © F. Nothias

2 - Nanofibres © Judyta Dulnik - wikimedia

Stratégies de réparation des lésions de la moelle épinière par utilisation de biomatériaux



en agissant sur la polarisation des macrophages de façon à permettre la résolution de l'inflammation à long terme et une restauration du tissu. Cette activité immuno-modulatrice a permis la restructuration d'une néovascularisation fonctionnelle tout en empêchant une rétractation axonale et en stimulant la migration cellulaire et la repousse des fibres nerveuses. C'est donc un bon exemple de la seule activité d'un biomatériau d'origine naturelle, qui sert de support d'ancrage potentiel pour différents types de cellules neurales, inflammatoires ou vasculaires. De plus, la formulation de chitosane fortement chargée positivement, permet la formation d'un réseau neuronal uniquement sur la base d'une action sur les cellules endogènes sans addition d'autres cellules ou substrats exogènes. Ces résultats très encourageants, particulièrement par la démonstration d'une récupération de la locomotion, ouvrent la perspective d'un passage en phase clinique. C'est en tout cas l'objectif des scientifiques qui ont breveté la formulation particulière de chitosane qui provoque la récupération fonctionnelle enregistrée dans ces études précliniques.

Une restructuration tissulaire a également été démontrée par Slotkin *et al.* (2017) dans un modèle où un biomatériau réalisé à partir de poly-lactico-glycolic acid (PLGA)-block-poly-L-lysine (PLL) a été implanté dans un modèle de lésion médullaire (hémisection ou complète) chez le singe. Ce biomatériau ne se dégrade pas rapidement (12 mois) mais fournit un échafaudage chargé positivement qui interagit avec le tissu natif neuronal en régénération. L'objectif de cette étude était essentiellement de démontrer la non-toxicité du biomatériau. Les résultats précliniques détaillés sur les effets biologiques de ce biomatériau seul ont par ailleurs fait l'objet d'une publication en 2018 (Guest *et al.*, 2018) et ont montré une

Définition pour un néophyte

Astriogliose : lors d'une lésion ou d'une infection, les astrocytes sont activés et participent à la cicatrisation ou à la réaction immunitaire.

Paradigme : représentation, vision du monde, modèle, courant de pensées, point de vue ; ensemble d'observations, de questions, de méthodologie et d'interprétation des acquis de la science.

Exogène : provient de l'extérieur, se produit à l'extérieur (de l'organisme, d'un système). Par opposition à endogène.

Chitosane : produit à partir de la chitine, le composant de l'exosquelette des arthropodes (crustacés) ou de l'endosquelette des céphalopodes (calmars...) ou encore de la paroi des champignons.

Néovascularisation : formation de nouveaux vaisseaux sanguins fonctionnels irrigant une tumeur ou toute autre anomalie tissulaire.

reconstitution du tissu avec absence d'amélioration fonctionnelle chez les animaux alors qu'un essai clinique de phase I/II a été démarré depuis 2016 par la société In Vivo Therapeutics dans le cas de lésion sévère thoracique (ClinicalTrials.gov Identificateur : NCT02138110).

Cet essai clinique a constitué une première mondiale qui consistait à implanter ce biomatériau sous forme solide dans une lésion traumatique en phase aiguë. Il est illogique que les données pré-cliniques comparant l'effet du biomatériau durant une intervention de décompression avec ou sans implantation chez le rat n'aient été publiées par In Vivo Therapeutics qu'en 2018 au moment où l'essai clinique touchait à sa fin. L'indisponibilité de données précliniques détaillées a peut-être empêché de faire un design approprié de l'essai clinique et la société a d'ores et déjà prévu d'effectuer un nouvel essai clinique.

Sur les 20 patients testés, l'examen neurologique a confirmé une amélioration dans 44 % des cas (7 patients sur les 16 interprétables), par rapport à une observation d'amélioration spontanée moyenne de 25 % des cas, sans autre traitement qu'une décompression. Une publication scientifique est venue éclairer l'essai clinique. Il ressort de ces observations l'absence de toxicité du biomatériau dans une lésion médullaire après contusion. L'amélioration du score ASIA de moins de 50 % des patients persiste à 12 mois mais reste néanmoins modérée.

Un autre exemple de biomatériau fonctionnalisé et utilisé comme échafaudage est le NeuroRegen fabriqué à partir de collagène organisé sous forme de filaments. Cette technologie a été développée par l'équipe de Dai (Lin *et al.*, 2006) il y a plus de 10 ans. Ce biomatériau a été fonctionnalisé avec



les « principes actifs » de différentes protéines se fixant au collagène, notamment avec des molécules inhibant les molécules endogènes qui empêchent le guidage de l'axone lors de sa régénération (ephrinB3 and sema4D). Un essai clinique est en cours en Chine avec ce biomatériau bio-actif combiné à une thérapie cellulaire utilisant des cellules souches du cordon ombilical de type hUCB-MSCs dans des cas de lésion médullaire chronique (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688049>). On peut penser que les auteurs de ces travaux ont jugé qu'il était superflu de tester le biomatériau non fonctionnalisé et seul, peut-être par manque de bio-activité intrinsèque.

Un dernier exemple de biomatériau utilisable en clinique sur la base de résultats précliniques préliminaires a démarré en Chine à Kunming sur des patients avec une lésion chronique. Il s'agit du Neurogel de l'Association « Neurogel en Marche » mais il n'existe aucune information officielle disponible sur cet essai.

On peut donc remarquer que, même si ce champ d'investigation n'en est encore qu'à ses prémices, les démarches précliniques convergent petit à petit vers une plus grande interprétabilité comparative. Des efforts restent à faire pour réaliser les travaux préalables nécessaires avant toute démonstration clinique de l'intérêt d'un biomatériau seul puis de sa combinaison avec d'autres stratégies thérapeutiques pour en fonctionnaliser l'effet.

Le principal défi reste l'efficacité thérapeutique car le consensus actuel est que les conséquences d'une lésion traumatique sont si complexes et si diverses que la combinaison de plusieurs traitements ayant des mécanismes d'action complémentaire est requise pour augmenter l'efficacité clinique de chaque stratégie individuelle.

Cependant, pour bien démontrer l'effet de combinaisons, il faut comprendre à la fois l'effet biologique et le mécanisme d'action de chaque stratégie individuelle, ce qui rallonge d'autant le développement clinique.

Cependant les résultats engrangés jusqu'à aujourd'hui suggèrent l'importance d'utiliser un biomatériau en tant que soutien du tissu lésé et le potentiel de sécurité et de faisabilité de la stratégie biomatériaux dans la lésion médullaire, qu'elle soit aiguë ou chronique. On peut penser que les meilleurs biomatériaux seront cliniquement développés et pourront offrir aux patients des perspectives soit de prévention de l'irréversibilité des cas de lésions complètes pour empêcher la formation de cavité nécrotique par régénération rapide du tissu, soit de potentialisation d'approches actuelles (rééducation, stimulation électrique) dans les cas des lésions chroniques. ■



Fatiha Nothias

Membre du Conseil Scientifique de l'IRME, CNRS Research Director, Team Leader : « Axon growth and regeneration »

*Neuroscience Paris Seine
CNRS UMR 8246, Inserm U1130,
Sorbonne University, UPMC*

15

↓ La lettre de l'IRME

La presse en parle

Projet clinique organisé par l'association Neurogel en marche pour lequel 6 patients français ayant été victimes d'un traumatisme du rachis ont été sélectionnés pour bénéficier d'un traitement avec une matrice de croissance neurale nommée Graisse Activée associée à une médication, l'érythropoïétine (EPO).

L'association mentionne des résultats pour 2020.

Photos (de gauche à droite)

*1 - Le chitosane commercial est produit à partir de la carapace des crustacés.
© Topntp26 - Freepik*

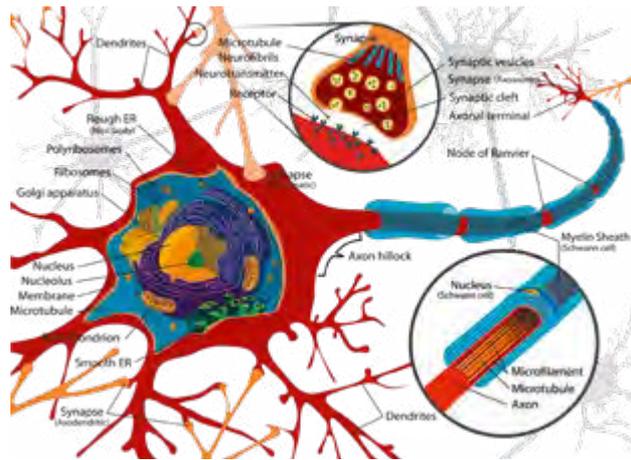
2 - Structure moléculaire © Perig76 - Freepik

3 - Cellules et ADN © kjpargeter - Freepik

4 - Culture © Chokniti - Freepik

5 - Chercheurs © Kirisa99 - Freepik

Moelle épinière : le club marseillais



En janvier cette année, à l'initiative de Geneviève Rougon, présidente du Conseil scientifique de l'IRME, de Frédéric Brocard et de Virginie Callot, a été créé le Club de la moelle épinière et de ses pathologies.

Les objectifs

- **Fédérer et animer la communauté locale (réunions régulières)**
- **Assurer la visibilité des travaux (meeting, symposium...).**
- **Promouvoir l'émergence de projets innovants**
- **Stimuler la recherche translationnelle**
- **Développer des projets avec des partenaires industriels**
- **Informier le public, expliquer les avancées**
- **Avoir une ambition nationale (soutien de la Société des neurosciences).**
- **Former les jeunes chercheurs et médecins (summer school).**

Réunissant tous les pôles d'excellence de la région, l'objectif premier de l'association est de promouvoir le développement des recherches scientifiques et cliniques dans les pathologies de la moelle épinière ainsi que les études destinées à définir et évaluer les moyens de la réparer.

Ce Club favorisera les échanges entre chercheurs francophones et internationaux, notamment par l'organisation de colloques et de séminaires.

Enfin l'ambition du Club est également de redynamiser l'intérêt des jeunes pour cette thématique de recherche, par le biais de formations notamment.

« Organiser la représentation et la participation de la recherche française au sein des organismes, institutions ou associations, en France et de manière internationale, favoriser les échanges et collaborations au niveau international, contribuer au progrès permanent du niveau scientifique et technique et de la qualité de l'enseignement dans ce domaine »

Le mot du Président

« Les objectifs de notre nouvelle association qui regroupe des chercheurs, enseignants-chercheurs et cliniciens Marseillais travaillant sur la moelle épinière et ses pathologies (club MEP) sont multiples mais visent avant tout à fédérer une communauté et à la mettre en lumière. Ainsi, nous organiserons régulièrement des journées scientifiques qui seront des moments de convivialité et d'échanges d'idées et/ou de savoir-faire, dans le but de faire émerger de nouvelles collaborations ou de nouveaux projets.

Un premier événement "Symposium Satellite" au congrès NeuroFrance s'est tenu le 21 mai dernier sur la thématique "The spinal cord: basic research to clinical practice". »

Frédéric BROCARD, Ph. D

Avec le soutien





The spinal cord: Basic research to clinical practice.
May 21, 2019, Marseille.
 Institut Neurosciences Timone
 27, Bd Jean Moulin

8h30-9h00: Registration Check in
 9h00-9h10: Welcome and introduction

Keynote Speakers:
 9h10-9h50: **Gareth Miles** (University of St Andrews) "Functional analyses of human iPSC-based models of ALS reveal potential pathogenic mechanisms"
 9h50-10h30: **John Martin** (City College of New York) "Modulating neural activity to repair the corticospinal system after spinal cord injury"

Motor session:
 10h50-11h15: **Nicolas Wannerbecq** (Marseille, INT) "Do CSP corticospinal neurons modulate spinal motor network in the mouse?"
 11h15-11h40: **Patrick Decherchi** (Marseille, ISM) "Biomaterials for spinal cord repair"
 11h40-12h05: **Pierre Hugue Roche** (Marseille, APHM) "Early management of spinal cord injury - where do we stand?"
 12h05-12h30: **Marjorie Kerzencouf** (Marseille, INT) "Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions"

Sensory session:
 16h10-16h35: **Cyril Rivat** (Montpellier, Institut des neurosciences) "Functional interaction between μ opioid and FLT3 receptors in sensory neurons produces analgesic tolerance and hyperalgesia"
 16h35-17h00: **Emmanuel Bourinnet** (Montpellier, ICF) "Low threshold voltage gated calcium channels regulates pathological integration of neuropathic pain in spinal dorsal horn circuits. (NCJ)"
 17h00-17h25: **Matilde Cordero-Erausquin** (Strasbourg, molar control)
 17h25-17h50: **Aziz Moqrich** (Marseille, ICDM) "Functional significance of primary sensory neurons diversity: A focus on"

Imaging session:
 14h00-14h25: **Christophe Leterrier** (Marseille, NIP) "The nano-architecture of the axonal cytoskeleton revealed by superresolution imaging"
 14h25-14h50: **Harvé Rigneault** (Marseille, Institut Fresnel) "Coherent Raman imaging: techniques and applications in neurosciences"
 14h50-15h15: **Franck Debarieux** (Marseille, INT) "Intraoperative dynamic imaging of neuroinflammatory cellular events following implantation of a neuroprosthesis in the traumatized spinal cord"
 15h15-15h40: **Guillaume Duhamel** (Marseille, CRMG) "In vivo measurement of the myelin by inhomogeneous magnetization transfer (IMT)"

Registration contact:
 jile.peyronnet-roux@univ-dm.fr

The scientific committee:
 Frédéric Brocard, Virginie Callot, Aziz Moqrich and Geneviève Rougier

Thanks:

18h00: Wine and Cheese.

Les équipes rattachées à ce club moelle épinière

Patrick Delmas

Bases neurales des fonctions somatosensorielles (Marseille centre)

Cette équipe s'intéresse aux neurones sensoriels qui transmettent les stimulus thermiques, chimiques et mécaniques. Son but est de comprendre les mécanismes moléculaires de la somesthésie, le processus par lequel nous ressentons le toucher et la douleur et plus précisément d'identifier les molécules qui régulent l'électrogenèse dans les neurones sensoriels et détectent les stimulus environnementaux. Les recherches conduites dans ce laboratoire se focalisent également sur la fonction du système nerveux entérique dans les maladies gastroentérologiques et neurologiques.

Patrick Decherchi

Équipe Plasticité des systèmes nerveux et musculaire (Marseille Luminy)

L'équipe étudie le mouvement, chez l'homme et l'animal, dans des conditions normales (jeune, adulte, vieux), après un exercice physique (aiguë ou chronique), une fatigue induite ou un protocole de réhabilitation après une lésion du système nerveux (accident vasculaire cérébral, lésion de la moelle épinière, lésion nerveuse périphérique).

Pr Pierre-Hugues Roche (neurochirurgien),
 Neurochirurgie - Hôpital Nord
Neurotraumatologie craniocérébrale et vertébro-médullaire

Pierre-Jean Arnoux, Laboratoire de Biomécanique Appliquée (IFSTTAR) (Hôpital Nord)

Biomécanique du corps humain : L'homme virtuel pour comprendre les traumatismes, les prévenir et les réparer

L'approche est pluridisciplinaire entre Sciences pour l'Ingénieur et Médecine dans un but précis : l'étude biomécanique du comportement du corps humain en situation de chocs. Ces recherches conjuguent connaissances cliniques et anatomiques, approches expérimentales et théoriques du comportement des tissus et structures du corps humain, modélisation et simulation numérique.

Si le point central des recherches du laboratoire est consacré à l'étude des traumatismes et à leurs préventions, son ambition est également de s'appuyer sur l'outil de modélisation afin de contribuer à l'amélioration du diagnostic et des techniques de chirurgie réparatrice.

Photos (de gauche à droite)

- 1 - Moelle épinière © geralt - pixabay
- 2 - Recherche © DarkoStojanovic - pixabay
- 3 - Chirurgie © seekee - pixabay
- 4 - Flyer CMEP

Plasticité des systèmes nerveux et musculaire

Responsable : Pr. Patrick DECHERCHI

L'équipe « Plasticité des systèmes nerveux et musculaire » de l'Institut des Sciences du Mouvement : Étienne-Jules MAREY (UMR 7287 - Aix-Marseille Université et CNRS) étudie le mouvement, chez l'Homme et l'animal, dans des conditions normales et pathologiques. Ses thématiques concernent l'étude des systèmes impliqués dans la production du mouvement. Plus précisément, elle s'intéresse au fonctionnement des réseaux de neurones moteurs, respiratoires et cardio-vasculaires et aux adaptations musculaires mis en jeu lors du mouvement. L'équipe PSNM possède des compétences en physiologie et neurophysiologie, notamment en ce qui concerne le traitement et l'interprétation des signaux électrophysiologiques issus d'enregistrements électroneurographiques, électromyographiques, électrocardiographiques ou ventilatoires. Elle possède également des compétences en histologie, biochimie, analyse cinématique du mouvement et comportement locomoteur.

Les thèmes de recherche sont :

- le rôle de la boucle sensori-motrice dans le mouvement et la performance motrice,
- la plasticité post-traumatique,
- la réadaptation fonctionnelle.

Moelle épinière : le club marseillais



Frédéric Brocard
(président)



Virginie Callot
(vice-présidente)



Geneviève Rougon
(trésorière)



Valérie Delague
(secrétaire)



Nicolas Wanaverbecq
(secrétaire)

Nicolas Wanaverbecq

Moelle épinière et interface avec le liquide cérébro-spinal (INT Marseille Centre)

Le projet de recherche de cette équipe vise à caractériser au niveau morphologique et fonctionnel les propriétés d'une population neuronale unique présente autour du canal central (CC) et en contact avec le liquide cérébro-spinal (LCS) au niveau de la moelle épinière chez les mammifères. Chez les vertébrés inférieurs (poissons zèbres), il a été mis en évidence que ces neurones sont capables de détecter des variations dans le flux et la composition du LCS ainsi que dans le niveau de torsion de la moelle épinière (stimuli mécaniques) et, ainsi, d'agir comme neuromodulateur de l'activité motrice.

Frédéric Brocard

Plasticité et Physio-pathologie des réseaux moteurs rythmiques (INT Marseille Centre)

L'équipe étudie l'organisation fonctionnelle des circuits neuronaux de la moelle épinière au stade développemental et dans des conditions pathologiques (après traumatismes de la moelle épinière). Elle recherche les mécanismes par lesquels les neurones et les réseaux neuronaux opèrent pour générer des mouvements. Un des défis réside dans l'identification des mécanismes à l'origine de la physiopathologie de la spasticité afin de développer un traitement efficace, tolérable et peu invasif.

Franck Debarbieux

Imagerie in vivo des interactions cellulaires dans les pathologies du système nerveux central (INT Marseille Centre)

L'équipe s'intéresse à décrire la dynamique des réponses neuronale, vasculaire et inflammatoire suite à une lésion de moelle et à évaluer l'effet de thérapies candidates. De nombreux types cellulaires interagissent séquentiellement dans le



Plasticité et physiopathologie des réseaux moteurs rythmiques (P3M)

Responsable : Ph. D. Frédéric Brocard

L'équipe étudie les mécanismes neuronaux impliqués dans l'expression de la motricité dans sa composante dynamique (locomotion) et statique (posture) en conditions normales et après une lésion de la moelle épinière. La spasticité est l'une des complications qui suscite le plus de problèmes chez les patients tétra- ou paraplégiques. Elle se caractérise par une exagération du tonus musculaire qui, dans les cas les plus sévères, engendre une rétraction des muscles rendant toute récupération fonctionnelle difficile. Un des défis de l'équipe réside dans l'identification des mécanismes physio-pathologiques de la moelle sous-lésionnelle à l'origine de la spasticité, afin de développer un traitement efficace, tolérable et peu invasif. Avec le soutien de l'IRME, nous développons une recherche préclinique innovante en utilisant un panel de techniques diversifiées incluant l'électrophysiologie, la biochimie, la biologie moléculaire et cellulaire, l'imagerie et la thérapie génique. Nos récentes découvertes font l'objet d'un essai clinique que nous développons en étroite collaboration avec des médecins de l'hôpital de la Timone. Nous espérons à moyen terme pouvoir offrir un traitement efficace contre la spasticité.

Photos (de gauche à droite)

1 à 5 - Le bureau

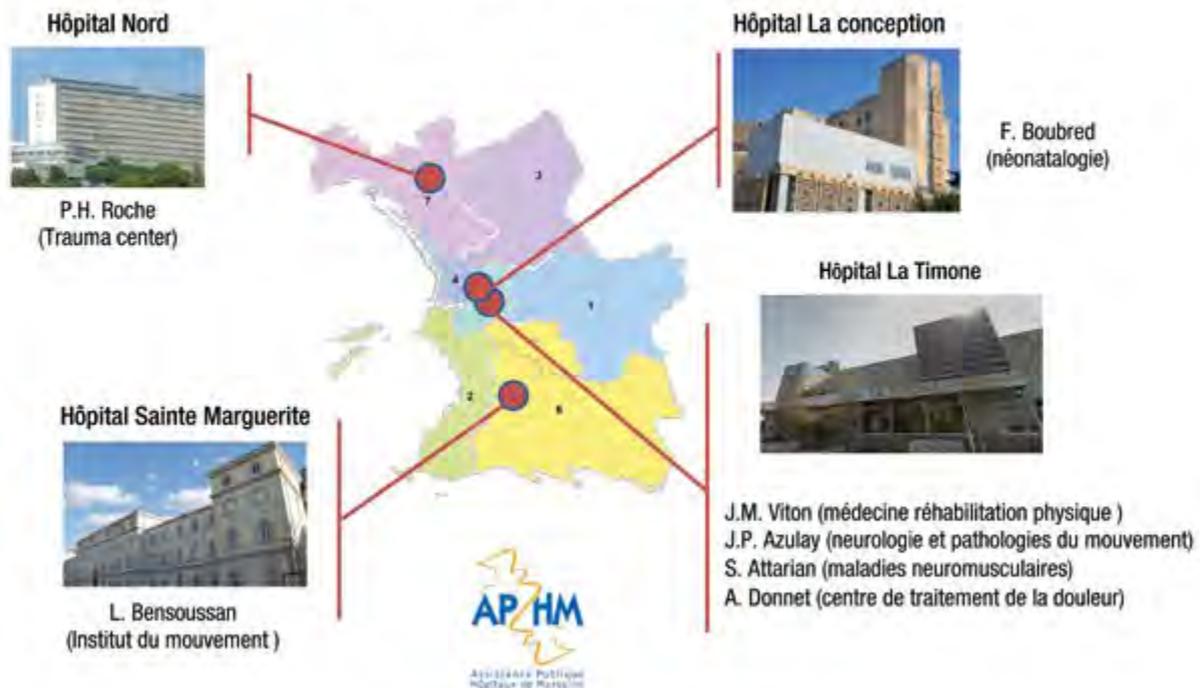
6 - Équipe P3M : de gauche à droite ; rangée haute : Frédéric Brocard (responsable d'équipe), Sylvie Liabeuf, Jérémy Verneuil, Jacques Durand, Benoit Drouillas, Rémi Bos, Jean-Charles Viemari, Mohamed Ben Abdelkader. rangée intermédiaire : Marine Hochmann, Julie Peyronnet-Roux, Irjine Troupin, Hélène Bras, Cécile Brocard. rangée basse : Émilie Pecchi, Nejada Dingui.

Groupes de recherche travaillant sur la moelle épinière et ses pathologies à Marseille



10 groupes sur 4 sites

Services cliniques impliqués dans les pathologies de la moelle épinière à Marseille



7 services sur 4 sites

Moelle épinière : le club marseillais

Une large communauté



20

↑
La lettre de l'IRME

système nerveux malade et contrôlent de façon synergique l'évolution de la lésion. La maîtrise de l'imagerie biphotonique *in vivo* combinée à l'utilisation de modèles de souris transgéniques dont les différentes populations cellulaires peuvent être marquées de couleurs différentes, permet de réaliser un nombre illimité d'observations du même champ et décrire l'évolution au niveau cellulaire.

Virginie Callot, Groupe de recherche en imagerie RMN de moelle épinière (Marseille Centre CRBM) L'objectif du groupe de recherche sur l'IRM de la moelle épinière est d'améliorer la caractérisation non invasive des atteintes de la moelle épinière et de contribuer à la description des mécanismes physiopathologiques de la moelle épinière au moyen de l'imagerie par résonance magnétique quantitative et multiparamétrique.

Le projet repose sur des développements méthodologiques et leurs applications aux pathologies dédiées de la moelle épinière. Le projet est développé transversalement, sur des modèles de souris utilisant le système MR 11.75T, et sur des humains utilisant des systèmes MR de recherche clinique (1.5T, 3T) et ultra-haut champ (7T).

Valérie Delague, (Centre de Génétique Médicale de Marseille [MMG] Marseille centre)

Génétique et Physiopathologie des Neuropathies Périphériques Héritaires

Le groupe se consacre à la recherche des clés manquantes en génétique et en physiopathologie des neuropathies périphériques héréditaires (principalement la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)), afin d'améliorer le diagnostic et de mettre en place des stratégies thérapeutiques. Ce groupe de maladies neuromusculaires est caractérisé par une forte hétérogénéité génétique. Ces gènes codent pour

Imagerie de la Moelle Épinière

Responsable : Dr Virginie Callot, Laboratoire CRMBM-CEMEREM*

Nos recherches portent sur le développement de techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) non invasives et sur l'identification de nouveaux biomarqueurs permettant d'améliorer la caractérisation structurelle et fonctionnelle des tissus médullaires et de leurs altérations.

Le projet est développé transversalement sur modèle animal (imageur préclinique à 11.75T) et chez l'homme à haut (3T) et très haut champ (7T). Nos recherches concernent plus particulièrement la Sclérose en Plaques (SEP), la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), les myélopathies cervicathoraciques et les traumatismes médullaires.

L'équipe est affiliée au Laboratoire International Associé (LIA) iLab-Spine (France / Canada), spécialisé en Imagerie et Biomécanique du rachis et de la moelle épinière.

* CRMBM : Centre de résonance magnétique biologique et médicale (UMR 7339, CNRS/Aix-Marseille Université). CEMEREM : Centre d'exploration métabolique par résonance magnétique, Hôpital de la Timone, Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille.

des protéines de diverses fonctions dans l'axone et la myéline. Au-delà de l'importance majeure de l'identification des gènes dans le diagnostic et le conseil génétique des familles, l'identification de gènes défectueux aide la compréhension du rôle des protéines normales et mutantes dans les nerfs périphériques et la biologie de la myéline.

Aziz Moqrich, IBDM Luminy

Spécialisation fonctionnelle de sous-populations distinctes de neurones nociceptifs

Notre équipe contribue de façon très active à la compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la diversité des neurones sensoriels somatiques et comment cette diversité neuronale est traduite d'un point de vue fonctionnel. Nous avons identifié et mis en évidence le rôle fonctionnel de deux nouveaux gènes spécifiquement dans la sensibilité à la douleur mécanique et nous avons

Photos (de gauche à droite)

1, 3 et 6 - © CMEP

2 - Photo de l'équipe de Virginie Callot © CRMBM-CEMEREM

De gauche à droite : Guillaume Baucher (interne en neurochirurgie), Sarah Demortière (interne de neurologie), Simon Lévy (doctorant), Clémentine Boullai (élève ingénieur), Claire Costes (manipulatrice radio), Amira Trabelsi (ingénieur d'étude), Virginie Callot (directrice de recherche CNRS), Arash Forodighasemabadi (doctorant), Tangi Roussel (postdoctorant).

4 - Colonne vertébrale © Derks24 - pixabay

5 - Fracture © Kasa1982 - Freepik

38 chercheurs 28 médecins



25 ingénieurs 42 étudiants



6 entrepreneurs



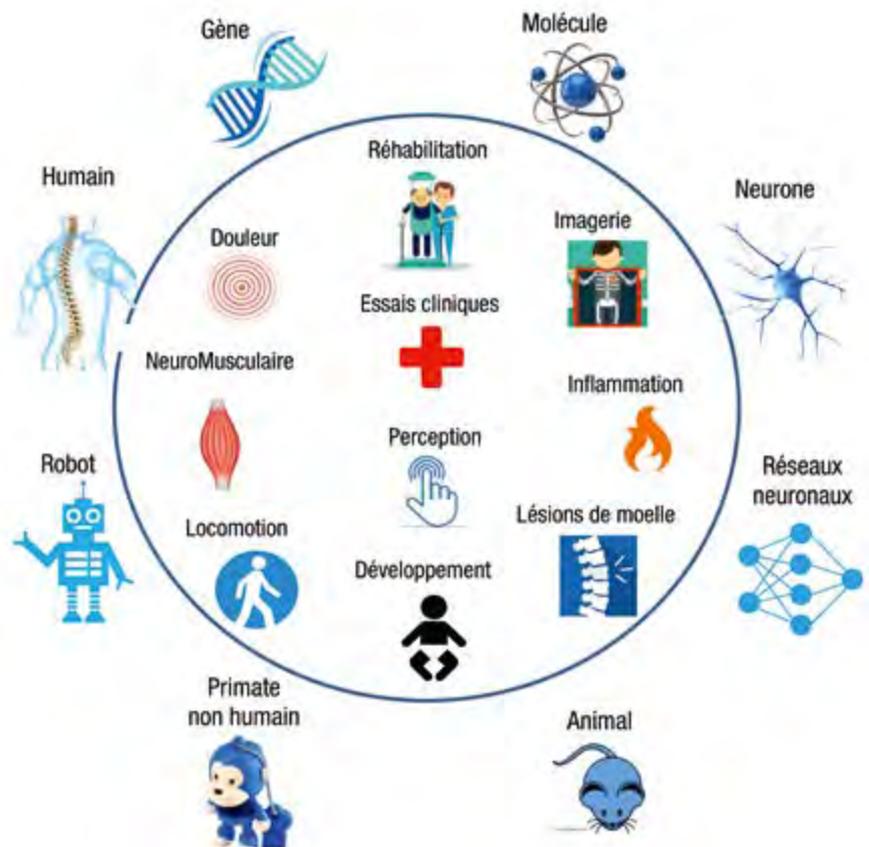
démonstré la spécialisation fonctionnelle de deux classes distinctes de neurones sensoriels primaire dans le toucher léger et dans la douleur induite par la formaline. Nous développons aussi des projets plus dirigés vers la clinique visant à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la transition de la douleur aiguë vers la douleur chronique.

Pôle de Médecine physique et de réadaptation - Hôpitaux Sud

Médecins: **Pr Alain Delarque, Pr Jean-Michel Viton et Pr Laurent Bensoussan**

Le Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation propose un programme de type service central: soins de kinésithérapie, d'ergothérapie, confection de petit appareillage et avis médicaux de MPR aux personnes hospitalisées en service de médecine, chirurgie, psychiatrie et soins de suite et de réadaptation de l'AP-HM, programme de type ambulatoire de soins externes de kinésithérapie spécialisée (urologie, douleur chronique) et de confection de petit appareillage.

Maladies neuromusculaires et SLA - Hôpital de la Timone. Médecins: **Pr Shahram Attarian et Pr Jean-Philippe Azulay** (neurologue) Chef du pôle neurosciences cliniques de l'hôpital de la Timone, à Marseille (Bouches-du-Rhône). ■



LEXIQUE

- **Maladie de Charcot-Marie-Tooth** : neuropathie héréditaire dans laquelle les muscles des membres inférieurs deviennent faibles et s'atrophient. Elle touche les nerfs qui contrôlent les mouvements musculaires et ceux qui véhiculent les informations sensorielles vers le cerveau. La faiblesse commence dans le bas des jambes puis monte progressivement le long des membres, et les personnes perdent leur capacité à ressentir les vibrations, la douleur et la température.
- Une électromyographie et des études de conduction nerveuse sont réalisées pour confirmer le diagnostic. Aucun traitement ne peut arrêter la progression de la maladie, mais l'utilisation d'attelles, de kinésithérapie et d'ergothérapie peut aider les personnes à mieux fonctionner.
- La maladie de Charcot-Marie-Tooth est la neuropathie héréditaire la plus fréquente; elle touche 1 personne sur 2500.

Quantification longitudinale de la



en pratique clinique

Un projet COGnition and ACTION Group (UMR 8257) financé par l'IRME en 2019

Les traumatismes vertébro-médullaires associés à des séquelles, notamment locomotrices, nécessitent une prise en charge tant sur le court terme que sur le long terme qui est capitale pour réhabiliter au mieux ces patients.

L'utilisation d'outils permettant d'affiner le pronostic, pour l'allocation des ressources entre autres, et le suivi, pour l'adaptation des thérapeutiques, est donc un enjeu majeur. L'évaluation des troubles de la marche repose aujourd'hui essentiellement sur l'œil du clinicien, limitant la reproductibilité inter-praticien. Les capteurs de mesure d'inertie et les tapis de mesure de pression, utilisables en marge de la consultation, permettent donc de quantifier et uniformiser l'examen clinique.

L'objectif de l'étude est d'établir un suivi longitudinal sur un an des patients pris en charge à la suite d'un traumatisme vertébro-médullaire en établissant des biomarqueurs pronostics et prédictifs de réponse aux thérapeutiques afin d'évaluer les stratégies de prise en charge et quantifier l'efficacité de protocole de rééducation.

Ces collectes de données épidémiologiques et cliniques quantifiées, permettront de créer une base de données de pas, souvent destructurés chez les blessés vertébro-médullaires, afin de construire une bibliothèque de segmentation automatique, et *in fine*, de susciter des programmes de recherche en rééducation intensive et neurotechnologies, telles que la stimulation et les exosquelettes.

Grâce à votre soutien, l'IRME en partenariat avec GMF Solidarité a subventionné l'achat du matériel (tapis GaitRite® et capteurs) jusqu'alors prêté par la société qui commercialise cet équipement afin d'affiner le protocole proposé aux patients.

La prise en charge du traumatisme médullaire : nouvelles avancées

Une prise en charge précoce sur le terrain (immobilisation du patient, maintien des constantes hémodynamiques et respiratoires) et une orientation rapide vers un trauma center, doté de moyens de réanimation, imagerie et chirurgie, puis de rééducation, est primordiale pour limiter ce handicap. Depuis quelques années émergent des techniques toujours plus innovantes, tant chirurgicales que dans le domaine de la rééducation.

L'équipe du Pr Courtine (*Nature*, 2018) utilise la neurotechnologie de pointe pour réaliser une stimulation médullaire ciblée permettant de restaurer le contrôle volontaire de la marche chez des patients présentant des déficits moteurs sévères voire une paralysie complète post-traumatique. Cette technique a été validée chez quelques individus et doit l'être désormais à plus grande échelle.

L'équipe du Pr Benabid (*Nature*, 2015) travaille sur la stimulation cérébrale profonde, notamment pour les mouvements anormaux dont la maladie de Parkinson et l'épilepsie, mais depuis peu sur la stimulation cérébrale corticale. Publiés le 4 octobre 2019 dans la revue *The Lancet Neurology*, les résultats de l'étude clinique du projet Brain Computer Interface (BCI), réalisée à Ciinatec (CEA, CHU Grenoble Alpes), valident la preuve de concept du pilotage d'un exosquelette 4 membres spécifique. Ce pilotage est permis par l'implantation

Définition pour un néophyte

Locosensorimotricité: néologisme constitué de *loco* préfixe référant à un lieu, *sensori motricité* qui concerne à la fois les phénomènes sensoriels et l'activité motrice, ou leurs interactions.

Pattern: modèle simplifié d'une structure, en sciences humaines (anglicisme).

Push-off: poussée.

Heel strike: impact du talon au sol.

Cinématique: partie de la mécanique qui étudie le mouvement.

Entropie: augmentation du désordre; affaiblissement de l'ordre. En physique, c'est la fonction exprimant le principe de la dégradation de l'énergie; processus exprimé par cette fonction.

marche des patients médullo-lésés



long terme d'un dispositif médical semi-invasif de mesure de l'activité cérébrale, développé au CEA. Cette technologie est destinée, à terme, à donner une plus grande mobilité aux personnes en situation de handicap moteur.

Pour la première fois, un patient tétraplégique a pu se déplacer et contrôler ses deux membres supérieurs grâce à une neuroprothèse, qui recueille, transmet et décode en temps réel les signaux cérébraux pour contrôler un exosquelette.

L'évaluation quantifiée de l'efficacité de ces techniques et l'utilisation de biomarqueurs pronostics sont des enjeux majeurs pour intégrer les neurotechnologies dans la thérapeutique des blessés vertébro-médullaires.

Les enregistrements

Afin d'intégrer ces techniques dans la pratique courante, il est nécessaire de justifier les résultats cliniques de manière objective en utilisant un outil de quantification de la locosensorimotricité pour un suivi longitudinal. Ces patients blessés médullaires ont un pattern cinématique de marche altéré – vitesse réduite, pas plus courts, augmentation du temps de double-appui (Pramodhyakul *et al.*, 2016) – associé à une altération de la dynamique de pression – diminution du pic de pression sous les têtes des métatarsiens au push-off, et augmentation du pic de pression au heel strike (Yuan *et al.*, 2019).

Les outils de quantification de la marche que sont le GaitRite® et les centrales de mesures inertielles (IMUs, XSens® dans ce projet) sont adaptés à des mesures cliniques non invasives et fiables. Leur utilisation conjointe permet de quantifier la cinématique aussi bien que les pressions, donnant ainsi une analyse objective et multidimensionnelle de l'évolution des atteintes (Vienne, *Front. Psychol.*, 2017).

Ce projet vise ainsi à fournir une méthodologie préliminaire pour le suivi du patient au cours de sa prise en charge. L'intérêt est de pouvoir quantifier pour adapter la stratégie dès la phase précoce de la rééducation.

Deux objectifs fondamentaux à cette démarche : établir des biomarqueurs pronostics et prédictifs de réponse aux thérapeutiques pour cette pathologie, évaluer les stratégies de prise en charge.

Cette collecte de données donne lieu à la création d'une bibliothèque de pas parfaitement typés, chez ces patients blessés médullaires qui ont un pas très déstructuré, ainsi que l'automatisation de la segmentation du signal de marche.

Cette quantification permet de plus, d'avoir un langage unique entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge des blessés vertébro-médullaires (réanimateurs, chirurgiens, rééducateurs, neurologues) ; un langage clinique unique pour un réseau de prise en charge cohérent.

Cet outil permettra de créer une base de données épidémiologiques des blessés vertébro-médullaires pris en charge à l'HIA de Percy, point de départ de la formalisation d'une prise en charge multidisciplinaire des patients et de l'émergence de programmes de recherche portant sur la rééducation intensive et les neurotechnologies.

Outils et protocole

Outils

Le dispositif de mesure sera déployé dans un couloir, dédié et déjà fonctionnel, en marge de la consultation. Il comprendra deux ensembles : Quatre Unités de mesure inertielle (IMU) MtW XSens® (fréquence d'échantillonnage de 100 Hz) mesureront l'accélération linéaire et la vitesse angulaire selon les 3 axes de l'espace. Ils seront

Dernières publications

Vienne-Jumeau A. *et al.*,
Value of gait analysis for measuring disease severity using inertial sensors in patients with multiple sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis.
Syst. Rev. 8, 15, 2019

Oudre L. *et al.*,
Template-Based Step Detection with Inertial Measurement Units, Sensors, vol. 18, n° 11, Nov. 2018.

Vienne A., Barrois R. P., Buffat S., Ricard D., Vidal P.-P.,
Inertial Sensors to Assess Gait Quality in Patients with Neurological Disorders: A Systematic Review of Technical and Analytical Challenges.
Front. Psychol. vol. 8, 817, 2017.

Barrois R. *et al.*,
Observational study of 180° turning strategies using inertial measurement units and fall risk in post-stroke hemiparetic patients,
Frontiers in neurology, 2017.

Photos (de gauche à droite)

1, 2 et 3 - © GaitRite

4 - Exosquelette © Joël Kermabon/Clinathec

5 - Exosquelette © AFP/Clinathec

23

↓ La lettre de l'IRME

Quantification longitudinale de la marche des patients médullo-lésés en pratique clinique

positionnés sur le dos de chacun des deux pieds, au niveau du pelvis (vertèbres L4-L5), et sur le front (cf. fig. 1).

Un tapis de marche GaitRite® (longueur active de 7,62 m) enregistre la pression des pas sur le sol.

Enregistrement de la marche

Après la fixation des capteurs, le patient exécutera la séquence suivante: maintien de la position debout à l'arrêt pendant 6 secondes, marche sur la longueur du tapis à la vitesse qu'il aura choisie pour être confortable, demi-tour, marche sur la longueur du tapis à la vitesse qu'il aura choisie pour être confortable, arrêt et maintien de la position debout pendant 5 secondes.

Les participants garderont leurs vêtements et chaussures (ils recevront au préalable la recommandation de ne pas porter de talons hauts (supérieurs à 2 cm).

Données cliniques recueillies

Afin d'étudier la relation entre l'évolution de l'atteinte clinique et la quantification de la marche, différentes échelles seront utilisées:

- Score ASIA (ISNCSCI)
- Échelles incapacité (ADAPSS-sf), qualité de vie (satisfaction de vie Diener/SF-12/SF-36), dépression (PHQ 9/HAD), spasticité (Ashworth)

Analyse

Un algorithme de décomposition du signal inertialocographique (acquisition des accélérations et vitesses angulaires à différentes parties du corps du patient) permettra d'une part la division du signal en différents segments de la marche avec détection du demi-tour (repéré à partir du signal de vitesse angulaire autour de l'axe vertical au niveau du pelvis) et d'autre part la détection des pas (Barrois *et al.*, 2015 et 2017). Nous procéderons à l'analyse d'un indicateur de performance (la vitesse de marche) et de six critères cliniques de la marche:

- Dynamique du pas: durée de la phase d'initiation, durée de la phase d'arrêt, durée du demi-tour, cadence;
- Vigueur du pas: longueur du pas, amplitude des accélérations du pied suivant les axes vertical et antéro-postérieur;
- Stabilité: amplitude des mouvements du tronc et de la tête selon l'axe médio-latéral, entropie des mouvements du tronc et de la tête, coefficient de Lyapunov (sensibilité aux perturbations) des mouvements du tronc et de la tête;

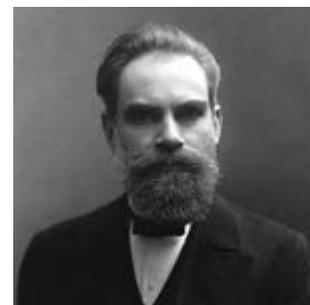


- Régularité du pas: variabilité des durées du pas et des différentes phases du pas, variabilité des amplitudes lors des différentes phases;
- Symétrie: comparaison de durée des phases du pied droit et du pied gauche, comparaison des amplitudes du pied droit et du pied gauche, déviation (écart par rapport à la direction de la marche);
- Coordination: durée de la phase de double-appui; Phase Coordination Index: rapport temporel entre les mouvements des pieds;

La définition de l'ensemble de ces indicateurs est tirée d'une analyse de la littérature, avec une attention particulière portée aux études récentes publiées entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 août 2016 (Vienne *et al.*, 2017).

L'analyse de pression se fera directement à partir des données du GaitRite®, synchronisées avec les IMUs, afin de suivre la distribution des pressions sur le tapis. (Oudre *et al.*, 2018)

Le projet dure 2 ans, avec une période d'inclusion de 12 mois et un suivi sur 12 mois. Pour cette étude pilote, 30 patients blessés médullaires ASIA C seront inclus pour constituer une base de données consistante. Ce nombre correspond à une estimation d'une inclusion par semaine, au vu de la prévalence de traumatismes médullaires à l'HIA Percy. ■



Alexandre Liapounov est un mathématicien russe. Les contributions de Liapounov portent sur plusieurs domaines, notamment les équations différentielles, la théorie du potentiel, les systèmes dynamiques et la théorie des probabilités. Ses principales préoccupations ont été la stabilité des équilibres, le mouvement des systèmes mécaniques et l'étude des particules sous l'influence de la gravité.

@ wikipedia.org

Fig. 1



Photos (de gauche à droite)

1 et 2 - © GaitRite

3 - Golf de Vaugouard © ffgolf

4 - Équipement de golf © Fabrikasimf - Freepik

5 - © Alain Michel

Tournois de golf au profit de l'IRME

Progolf



Références

Pramodhyakul N., Amatachaya P., Sooknuan T., Arayawichanon P., Amatachaya S., 2016.

Visuotemporal cues clinically improved walking ability of ambulatory patients with spinal cord injury within 5 days.
J. Spinal Cord Med. 39

Vienne A., Barrois R. P., Buffat S., Ricard D., Vidal P.-P., 2017.

Inertial Sensors to Assess Gait Quality in Patients with Neurological Disorders: A Systematic Review of Technical and Analytical Challenges.
Front. Psychol. 8, 817.

Yuan X.-N., Liang W.-D., Zhou F.-H., Li H.-T., Zhang L.-X., Zhang Z.-Q., Li J.-J., 2019.

Comparison of walking quality variables between incomplete spinal cord injury patients and healthy subjects by using a footscan plantar pressure system.
Neural Regen. Res. 14

Oudre L. *et al.*,
Template-Based Step Detection with Inertial Measurement Units,
Sensors, vol. 18, n° 11, Nov. 2018.

Barrois R. *et al.*,
Observational study of 180° turning strategies using inertial measurement units and fall risk in post-stroke hemiparetic patients,
Frontiers in neurology, 2017

Barrois R. *et al.*,
Quantify osteoarthritis gait at the doctor's office: a simple pelvis accelerometer based method independent from footwear and aging.,
Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin., vol. 18 Suppl 1, pp. 1880-1881, 2015.



Comme chaque année ils nous soutiennent

Le jeudi 25 avril dernier, les Anciens de Sport Économie Dauphine (ASED) ont réuni une cinquantaine de golfeurs sur le parcours du Domaine de Vaugouard près de Montargis. Cette journée fut particulièrement agréable grâce à tous les partenaires et sponsors qui assurent la tenue d'un tel événement et ont permis de rassembler près de 5 000 euros au profit de L'IRME.

En cette occasion, la **19^e édition** de cette manifestation a permis aux joueurs-donateurs de se retrouver dans un cadre particulièrement verdoyant qui offre à tout un chacun la détente et le plaisir de jouer sur un parcours attractif et sportif.

Après dix-huit trous, nous avons procédé à la remise des prix (coupes et souvenirs) au cours d'un déjeuner dans la salle accueillante du golf. Ce qu'il convient d'appeler entre golfeurs le « 19^e trou », permet à chacun d'échanger les bonnes surprises de drives comme les écueils qu'un parcours de golf ne manque pas de présenter au cours de 5 à 6 heures de jeu.

Nous devrions fêter l'année prochaine le 20^e anniversaire de ce rassemblement golfique initié en 2000 par 4 étudiants de l'université Paris Dauphine en maîtrise de sciences et techniques en économie et gestion du sport. Plusieurs options se présentent avec la découverte d'un nouveau parcours et/ou une formule de jeu originale ou tout autre innovation, pour agrémenter les 20 ans de notre participation à une œuvre caritative.

Les organisateurs et animateurs (cf. photo), qui sont tous passés par la formation mentionnée ci-dessus, vont œuvrer pour le succès de cette manifestation conviviale, golfique et génératrice d'une aide pour l'IRME. ■

Alain MICHEL

Membre du conseil d'administration de l'IRME



Grâce au soutien de GMF Solidarité, l'IRME organise avec les équipes hospitalières de nouveaux circuits de consultation afin d'orienter au mieux les patients et faciliter leur prise en charge.

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.

Participent également : Mme Marie-Christine Cazals, administratrice, Mme Jeanne Callard, administratrice, Mme Geneviève Rougon, présidente du conseil scientifique, Mme Françoise Stoki, administratrice, M. Michel de Tapol, administrateur, M. Jean-Pierre Vercamer, représentant le Cabinet Deloitte commissaire aux comptes, M. Thierry Legrand, représentant le Cabinet Exponens et Mme Sophie Blancho, secrétaire générale.

M. Marc Tadié accueille les participants, ouvre la séance.

LA RECHERCHE

APPEL D'OFFRES 2019 : l'appel d'offres 2019 (mis en ligne en juin, réponses demandées pour mi-septembre) était ciblé thérapie génique et cellulaire dans la moelle (traumatique) et étude d'épidémiologie en France.

1/ Recherche fondamentale

Les projets financés en collaboration avec l'AFM (AO 2018) :

- **Thérapie génétique de la spasticité après une lésion de la moelle épinière** (56 700 €)

Frédéric Brocard. Ce chercheur basé à l'Institut des Neurosciences de la Timone (Marseille) 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 motoneurons 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.

- **Greffes de neurones corticaux dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines pour le traitement de lésions corticales** (56 700 €)

Afsaneh Gaillard. 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.

- **Lésion médullaire et dysfonctions digestives: de la clinique à la dysfonction neuro-glio-épithéliale** (54 000 €)

Sylvia Soares. Cette chercheuse de l'équipe de Fatih 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 reconnection 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 A. Gaillard (voir ci dessus). 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.

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 CRÂNIENS

- **Rééducation de la mémoire de travail après traumatisme crânien: étude de la plasticité cérébrale**

Philippe Azouvi. 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.

- **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 à l'HIA Percy coordonné par le Pr Damien Ricard (service de neurologie).

- **Prise en charge précoce des traumatismes crâniens légers sur la région d'Angers**: étude de faisabilité grâce au soutien de la Fondation Paul Bennetot d'un circuit (CHU-Pôle Arceau) dédié à la rééducation des patients TC légers chroniques coordonnée par le Dr Etcharry Bouix (service de neurologie) et M. Denis Gagner (Directeur du Pôle Arceau).

TRAUMATISMES MÉDULLAIRES

- **Préclinique et clinique**: Reestablishment of primary sensory connections between lower intercostal nerves and lumbar spinal nerves via genetically modified predegenerated nerve grafts after hemiparaplegic.

- **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), les patients atteints de handicaps sont suivis en différents bilans sur 5 années au total et se terminera en avril 2019.

- **Mise en place d'une consultation précoce pour la prise en charge des patients ayant présenté un whiplash (coup du lapin) grâce au soutien de la GMF**: suivi clinique, bilan neuropsychologique et rééducation.

générale ordinaire du 27 juin 2019

LA COMMUNICATION

1/ Les publications

Un numéro de *La Lettre de l'IRME* paru en décembre 2019.

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 est le principal outil de communication: les familles contactent l'IRME via ce site, avec des questions (essentiellement sur la prise en charge suite à un diagnostic de lésion médullaire). À noter l'augmentation des questions de blessés et familles via le site.

Les chercheurs qui y trouvent toutes les informations et les dossiers à remplir concernant l'appel d'offres et le congrès de l'IRME.

Les principaux articles y sont publiés avec les commentaires de nos membres du conseil scientifique.

Les donateurs peuvent faire leurs dons en ligne avec le serveur de paiement sécurisé du CIC, les dons en ligne sont en légère hausse en 2018.

3/ Le mécénat

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

Des familles organisent des collectes lors d'enterrement, afin de soutenir l'IRME.

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

Exercice du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019

L'exercice est cette année caractérisé par un résultat excédentaire: 40039 € contre un résultat déficitaire en 2017 de - 59755 €.

Ce résultat est constitué par la différence entre :

- d'une part des produits :
 - 523 549 € de produits d'exploitation
 - 3 319 € de produits financiers
 - 39 829 € de ressources non utilisées reportées
- et d'autre part des charges :
 - 446 330 € de charges d'exploitation constatées,
 - 79 826 € d'engagements à réaliser
 - 1 473 € d'impôts sur les bénéfices

Les subventions en faveur de la recherche se répartissent comme suit :
- AFM: 253 K€ (financement des équipes Soares, Brocard, Gaillard et Liu)

- GMF Solidarité: 120 K€ (organisation d'une consultation Traumatisme Crânien Léger et suivi d'une cohorte prospective / organisation d'une consultation Whiplash)

- Fondation Paul Bennetot: 43 K€ (rapport de faisabilité sur l'organisation d'une consultation Traumatisme Crânien léger au CHU d'Angers-Pôle Arceau)

À noter en 2018 la stabilité des ressources avec 72 K€ (73 K€ en 2017) provenant de dons de particuliers: il ressort par ailleurs du Compte des emplois et ressources un montant de dépenses liées à l'objet social de 33 K€, il y a donc un solde de ressources collectées auprès du public à reporter en fin d'exercice de 39 K€.

Le total du bilan s'élève à 802 K€ contre 757 K€ à fin 2017.

Les fonds propres sont en augmentation avec 200 K€ (contre 160 K€ en 2017).

Comme les années précédentes, la trésorerie de l'association (742 713 € au 31 décembre 2019 contre 673 193 € au 31 décembre 2017) a été constamment positive et placée de manière totalement sécurisée.

Prévisions 2019

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

Un contrat à durée déterminée dans le cadre de la consultation Traumatisme Crânien Léger a été initié par l'IRME d'une durée de 5 mois à temps plein (Hôpital Percy).

L'obtention de nouveaux partenariats est essentielle pour l'équilibre de l'exercice en cours et sera, une fois de plus, déterminante pour l'évolution future de notre Institut. L'organisation d'un gala permettra de financer l'appel d'offres 2019.

M. Vecchierini de Matra, administrateur trésorier, procède enfin à une proposition de budget pour l'année 2019 et confirme l'accord des demandes du conseil scientifique pour les équipes suivantes :

- Guerout: 10 000 euros
- Lefort: 10 000 euros
- Brechemier: 35 000 euros

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

1^{re} résolution: Rapport moral et financier/comptes annuels - exercice 2018

Après avoir entendu lecture des rapports moral et financier du conseil d'administration, pris connaissance des comptes 2018 et entendu lecture des rapports du commissaire aux comptes, l'assemblée générale ordinaire approuve le rapport moral et financier ainsi que les comptes annuels de l'association et décide d'affecter le résultat au compte « report à nouveau ».

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

Résolution adoptée à l'unanimité

2^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 2019 présenté par le conseil.

Résolution adoptée à l'unanimité

4^e résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Jean Barbizet, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

5^e résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de Mme Marie-Christine Cazals, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

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

*Procès-verbal des délibérations
de l'assemblée générale ordinaire du 27 juin 2019*

expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

7° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Patrick Houel, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

8° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de Mme Dominique Maillard, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

9° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Alain Michel, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

10° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Georges Placet, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

11° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur du professeur Marc Tadié, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

12° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Michel de Tapol, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

13° résolution: L'assemblée générale renouvelle, pour une durée de 3 ans, le mandat d'administrateur de M. Jean Vecchierini, qui viendra à expiration à la date de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

Résolution adoptée à l'unanimité

14° résolution: Tous pouvoirs sont donnés au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de la présente assemblée pour l'accomplissement des formalités légales.

Résolution adoptée à l'unanimité

Plus aucune question n'étant proposée et l'ordre du jour étant épuisé, Monsieur le président déclare la séance levée à 20 heures.

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

M. Marc Tadié, *président*

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 !**



Distinctions 2015

- Sélection Festival du film d'éducation - Évreux (France)
- Sélection EOP Festival - Festival International du film Extra & Ordinary People - Namur (Belgique)
- Sélection Bosifest (Belgrade International Disabilities Film Festival) - Belgrade (Serbie)
- Sélection FIGRA Festival International du Grand Reportage d'Actualité et du Documentaire de Société - Le Touquet (France)

<http://simon-parzybut.com>





Le parcours d'un jeune ténor

Le réalisateur Pierre Verdez a filmé dans son quotidien le jeune Simon afin de réaliser un documentaire sur sa rééducation au centre Calvé et nous fait vivre le combat quotidien qu'il y a mené pour retrouver ses capacités vocales et poursuivre sa carrière de ténor.

Victime d'une chute en juillet 2012, Simon est depuis tétraplégique et a réappris à chanter en trouvant d'autres repères; un an après son accident, il remontait sur scène et nombreux sont ses projets musicaux.

« Simon Parzybut est un jeune ténor promis à une belle carrière professionnelle lorsqu'à 25 ans, une glissade dans une piscine le rend tétraplégique. Mais, pas question d'abandonner, Simon a des contrats en vue! Le film suit pendant un an la rééducation et le réapprentissage du chant de ce personnage à l'insatiable appétit de vivre... jusqu'à son retour sur scène, au sein d'un chœur de renommée internationale. Un film "punchy" et bourré d'humour. Une véritable leçon de vie. » ■

Celui qui chante
réalisation Pierre Verdez

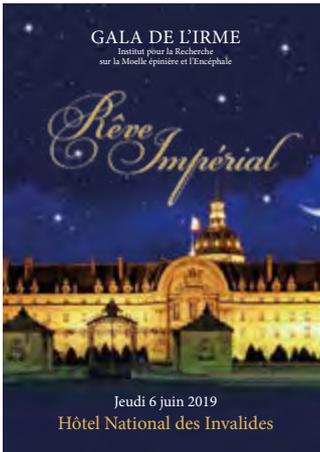
Contactez-nous pour toute question sur ce documentaire ou commander le dvd :
irme@noos.fr



“ Je n'avais plus que 30 % de capacité respiratoire en arrivant au centre de rééducation de Berck [Pas-de-Calais]. J'ai dû effectuer un gros travail de récupération du souffle, de la respiration, afin que la paralysie des poumons ait le moins d'impact possible. Un examen des cordes vocales a permis de vérifier que l'intubation n'a pas eu de conséquences. Et comme je n'ai plus de sensations corporelles, je m'appuie sur des réflexes ancrés dans mon corps. Finalement, j'ai repris d'autres repères. Le fait de chanter en position assise change beaucoup de choses, on n'est plus vraiment acteur de tout ça. ”



- **Intervention de Simon lors du SCIDay:**
- **Journée internationale du Blessé Médullaire, le 5 septembre 2019**
- Depuis 2016 à l'initiative de la société internationale du blessé médullaire (ISCoS), une journée internationale du blessé médullaire est organisée afin d'attirer l'attention des médias, des acteurs politiques et sensibiliser le public sur la lésion médullaire et ses conséquences.
- C'est au Centre Calvé de la Fondation Hopale, centre de « référence » pour la prise en charge des blessés médullaires des Hauts de France, coordonné par le Dr Jean-Gabriel PREVINAIRE que s'est déroulée cette journée.
- Le documentaire sur le parcours de Simon y a été présenté.



“ La recherche progresse grâce à vous tous ”

LA VIE DE L'IRME VOUS INTÉRESSE

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

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

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

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

Comité de soutien de l'IRME

Présidé par Madame Herta Bourély le comité de soutien de l'IRME a organisé en juin une soirée de gala dans le lieu prestigieux de l'Hôtel des Invalides mis à disposition par le Gouverneur Militaire de Paris sensible à notre cause.

Cette soirée a permis de collecter des fonds qui ont complété les subventions accordées dans le cadre de notre appel d'offres.

Tous nos remerciements à Mesdames Herta Bourély, Claude Bauche et toutes les personnes de leur comité et bien sûr à tous les généreux participants de cette soirée. ■

Photos (de gauche à droite)
1 - Invitation au gala de l'IRME
2 - Philippe Pozzo di Borgo © BRITTA PEDERSEN-AFP

Cette année encore, nous remercions Madeleine Dessales, la très dynamique présidente de l'association **Tous Ensemble pour Malou** pour son soutien.

Merci pour ses bulletins qui régulièrement donnent des nouvelles de Marine.



Et encore tous nos vifs remerciements à Combattre la paralysie, présidée par M. Blanchet!

TITOINE

un combat pour l'espoir

L'association **Titoine un combat pour l'Espoir**, a également poursuivi ses actions dont les rendez-vous sont devenus des rituels (Tourcoing Plage, Marché de Noël et deuxième édition d'un défilé de mode organisé avec toutes les tricoteuses de l'association).



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**

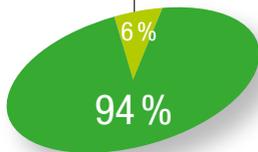


Donnez en toute confiance!

INFO GRAPHIE

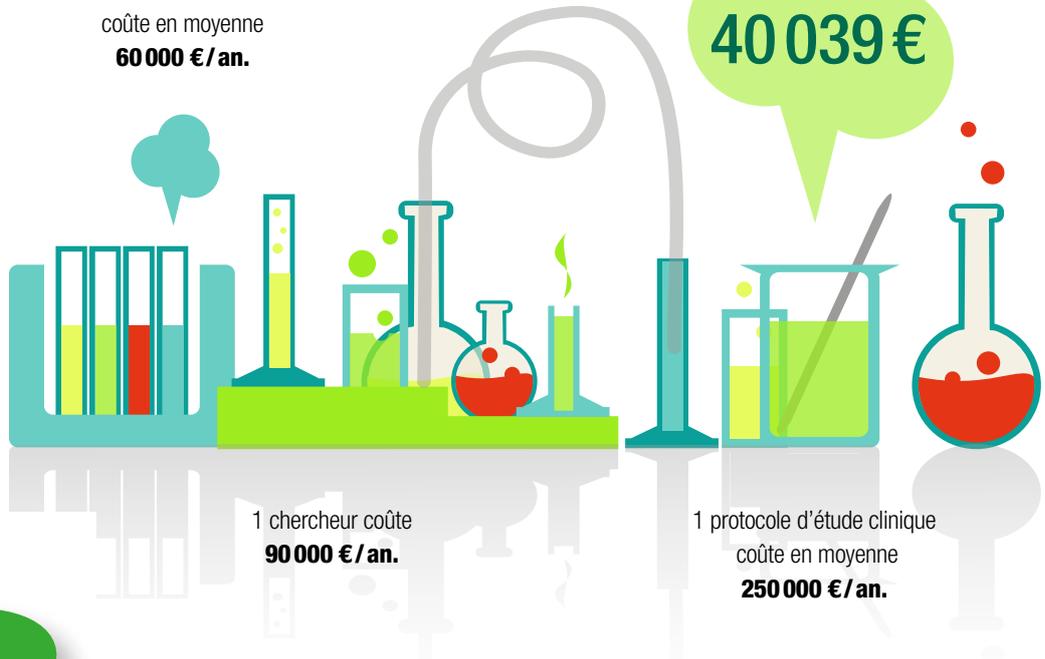


frais de communication
et de fonctionnement



concours à la recherche

1 protocole
d'étude fondamentale
coûte en moyenne
60 000 €/an.



Exercice 2018
caractérisé
par un résultat
excédentaire
40 039€

1 chercheur coûte
90 000 €/an.

1 protocole d'étude clinique
coûte en moyenne
250 000 €/an.

Entre **250 000** et **500 000** personnes dans le monde
deviennent paralysées chaque année suite à une lésion traumatique
de la moelle épinière, dont la moitié est tétraplégique.



75 000

accidents de la circulation provoquant
un traumatisme du rachis cervical par mécanisme
de va-et-vient appelé coup du lapin ou whiplash
par an en France.

