



La lettre

N°27 / AUTOMNE-HIVER 2007



de l'IRME

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

ÉDITORIAL



En lançant, il y a plus de vingt ans l'Institut pour la recherche sur la moelle épinière, Jean Delourme espérait de façon prophétique, qu'on pourrait un jour réparer le système nerveux. Il ne croyait pas qu'on puisse envisager une autre solution, comme celle de substituer à un organe malade, une machine. Pourtant c'est la gageure qu'a tentée de résoudre

l'école d'Automne qui s'est tenue du 27 septembre au 29 septembre 2007 au Château de Montvillargenne avec la présence de plus de cent scientifiques dont de très grands spécialistes mondiaux.

Jusqu'à aujourd'hui, les progrès apportés dans le domaine du handicap, tentent par les connaissances nouvelles, de redonner vie à une structure lésée. Grâce à l'IRME, nombreux sont les nouveaux domaines de recherches qui ont été ouverts et les résultats permettent enfin un espoir certain. La mise en place d'essais cliniques démontre que véritablement, on n'en est plus à poursuivre des rêves hypothétiques mais on arrive à des recherches concrètes qui doivent dans un avenir plus ou moins proche concrétiser les hypothèses lancées.

La nomination toute récente de Mario R. Capecchi, Martin J. Evans et de Oliver Smithies comme prix Nobel de médecine cette année pour la découverte des cellules souches confirme bien que ce secteur, même s'il n'a pas encore donné lieu à des travaux exceptionnels, est une voie riche et prometteuse dont nous attendons beaucoup.

L'autre voie que l'on peut désigner par le terme de "Cerveau/Machine", concerne une autre manière d'aborder le handicap. Lancée par les efforts conjoints de l'IRME, de la FRM et de l'ICM, cette réunion scientifique a montré qu'il est possible d'utiliser des moyens artificiels pour suppléer des déficits nerveux plus ou moins graves. Ainsi est-il aujourd'hui, envisageable, de surmonter certains handicaps sensoriels ou moteurs survenus à la suite d'un traumatisme. Le but consiste à utiliser le fonctionnement du cerveau sain d'un handicapé, à capter l'ordre qu'il veut exécuter et à faire agir un robot à sa place

Cette réunion dont vous trouverez un compte-rendu dans la lettre, a soulevé de très grands espoirs. Ce domaine reste certes encore expérimental mais les adaptations sont véritablement pour demain.

Professeur François CLARAC
Président du Conseil Scientifique



SOMMAIRE

RECHERCHE

- Compte-rendu de l'Ecole d'Automne**
François Clarac, Président du Conseil Scientifique **2**
- Zoom sur le laboratoire Plasticité et Physio-Pathologie de la Motricité (P3M)**
Interview de Laurent Vinay, Directeur du Laboratoire P3M, Marseille **5**

DOSSIER

- Technique de Brindley et Neurovessies des lésions médullaires**
Pr B. Perrouin-Verbe, Service de Médecine Physique et Réadaptation Neurologique, CHU Nantes **7**
- Le neurostimulateur de Brindley : après la Recherche, la vie de tous les jours**
Dr J.R. Vignes, Dr E. Donois, Service de Neurochirurgie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux **8**

DIALOGUE

- Entretien avec Alain Michel** **12**
- Les Réponses à vos questions** **14**

ACTUALITE

- Evènement/Biblio** **15**

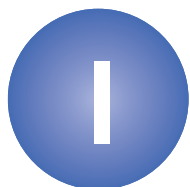
La Lettre de l'IRME Directeur de la Publication : Pr Marc Tadié
Comité de rédaction : Sophie Blancho - Pr François Clarac
Pr Gilles Guy - Pr Marc Tadié
Coordination : Françoise Pozzo di Borgo - Maquette : Antoine Foin

IRME

45 rue Vineuse - 75 116 Paris
Tél : +33 (0) 1 44 05 15 43 - fax : + 33 (0) 1 44 05 15 22
mail : irme@noos.fr / site internet : www.irme.org



RECHERCHE



INTERFACE HOMME-MACHINE

RÉFLEXIONS APRÈS LA RÉUNION DE MONTVILLARGENNE

François Clarac

Président du Comité
d'Organisation
De l'Ecole d'Automne

L’opération lancée il y a maintenant plus d’un an par la FRM (Fondation pour la Recherche Médicale), l’IRME (Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l’Encéphale) et l’ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière), s’est concrétisée par une première réalisation : l’Ecole d’Automne au Château de Montvillargenne, du 27 au 29 septembre 2007.

Organisation de l’Ecole

La réunion a regroupé plus de cent personnes, invitées ou sélectionnées, pour réfléchir sur la thématique "Cerveau-Machine" pendant trois jours en un lieu isolé afin de favoriser les contacts entre les participants. L’école a ainsi regroupé :

Les organisateurs et les responsables des trois organismes qui ont proposé et préparé cette réunion. Les responsables de chaque session en ont aussi assuré la présidence.

Les 21 conférenciers dont 11 étrangers parmi les plus connus sur le sujet. Des conférences et des "Key note lectures" ont permis de faire le point sur les derniers travaux concernant ce domaine. Des exposés plus courts ont été confiés à des étrangers et à des Français qui ont parfaitement tenu leur rôle. La venue des meilleurs chercheurs étrangers avait pour but de leur faire rencontrer les plus jeunes, pour que ceux-ci puissent les connaître et par la suite, postuler un stage post-doctoral éventuel dans leurs équipes.

Plus d’une trentaine d’intervenants : les chercheurs sélectionnés étaient des directeurs de laboratoire et des spécialistes français reconnus en neurosciences, en clinique ou encore en traitement du signal. Ils ont participé activement aux discussions qui ont suivi les différentes sessions et ont assuré l’animation nécessaire à de tels débats.

De jeunes chercheurs qui devaient présenter les posters retenus. Ces communications affichées ont été discutées entre chaque session, les pauses se déroulant sur le lieu de l’exposition, ce qui a permis pendant les trois jours, des échanges fructueux. Sur les 35 exposés, 23 émanaient d’un laboratoire français ou d’une collaboration entre équipes françaises, 12 correspondaient à des échanges internationaux.

Intérêt de la réunion

La réunion a été un succès que l’on peut expliquer par les raisons suivantes :

Le thème abordé a été très porteur et malgré son côté expérimental, il a pu concilier l’intérêt de chercheurs fondamentalistes et de cliniciens. Il est clair que l’école s’est surtout focalisée sur l’association « Brain-machine interface » avec la thématique du handicap et des possibilités de substitution.

Les présentations ont été essentiellement faites par des neurobiologistes et non pas par des informaticiens, des roboticiens ou par des modélisateurs. Il s’est ainsi dégagé deux types d’explorations, la connaissance du système nerveux central, essentiellement le cerveau et des codes qu’il exprime au cours de son fonctionnement. La connaissance de ces indices cérébraux doit permettre de réparer chez un patient, les déficits apparus soit à la suite d’un accident ou d’une patho-

logie (voir paragraphe suivant). On peut tirer de cette remarquable mise au point d’ensemble que si les résultats actuels restent encore expérimentaux, les progrès vont très vite. De toutes les façons, cette réunion a au moins atteint le but qu’elle s’était fixée en montrant l’importance décisive d’une telle recherche.

Il y a eu dans les présentations, de très bons exposés faits par les Français qui ont apporté des données tout à fait convaincantes. Il est apparu cependant que les étrangers de renom qui nous ont présenté leurs travaux sur l’interface Cerveau/machine n’ont pu réaliser leurs programmes de recherches que grâce au travail interdisciplinaire de neuroscientistes, de médecins, de chirurgiens, de cliniciens mais aussi de physiciens, de roboticiens, de techniciens et d’industriels. Il apparaît pour l’avenir, qu’il soit à la fois nécessaire de soutenir la création de grands centres où convergent toutes ces approches mais aussi promouvoir des petites équipes resserrées performantes.

Une table ronde s’est tenue à la fin du deuxième jour avec les représentants des trois organismes impliqués, un membre du CEA, une personnalité du CNRS et une de l’INSERM. Sans conclusions précises, cette discussion avec l’ensemble des présents, a fait apparaître le besoin de continuer la réflexion sur le thème choisi et de mettre en place un groupe de réflexion, une commission, on a même parlé d’un "club" piloté par les

RECHERCHE



trois organismes complétés du CEA, qui établirait les perspectives nécessaires. D'un point de vue pratique, la première action qui est apparue comme la plus urgente, serait le soutien financier à de jeunes chercheurs pour qu'ils se forment dans les meilleurs laboratoires étrangers en se familiarisant avec les techniques les plus modernes et qu'ils apprennent à réaliser un travail interdisciplinaire. Parallèlement, une réflexion sur les différents centres en France où recherche fondamentale en neurosciences, recherche médicale, clinique et projet industriel doivent pouvoir cohabiter, est à mener rapidement. L'assistance a été invitée par les organisateurs à donner leurs opinions pour poursuivre le plus efficacement le projet lancé.

L'apport scientifique de la réunion

L'organisation sur trois jours a été efficace et le fait de commencer un après-midi par une conférence-prestige a bien lancé le thème choisi. On peut cependant préciser que ce n'était pas une école au sens strict au cours de laquelle, théoriquement, les présents se forment en écoutant des revues de questions dans le domaine scientifique proposé. Les participants étaient là davantage, non pas pour apprendre une discipline mais beaucoup plus pour connaître les dernières recherches sur le sujet.

L'exposé de Miguel Nicolelis (Duke Center for Neuroengineering, Durham, NC, USA), par sa verve et sa compétence, a plongé tout de suite les participants au cœur du sujet. Il a défini dix questions clés pour avancer dans la connaissance du codage de l'activité motrice et des moyens capables de la substituer lorsqu'elle est déficiente, par une prothèse robotique. Il se demande combien de neurones corticaux doivent être enregistrés simultanément pour pouvoir comprendre un comportement. Il propose le chiffre de quelques centaines à quelques milliers. Un tel réseau neuronal peut-il commander plusieurs comportements et, inversement des réseaux différents sont-ils capables de produire une même action? Pour restaurer une fonction motrice, il utilise une interface qui

captant un code du cerveau, contrôle le robot réalisant l'action. Nicolelis s'est lui-même totalement lancé dans les enregistrements multicellulaires chez différents animaux, de la souris au singe. Il est capable de mettre en routine un ensemble de 50 à 500 neurones (30 à 50 chez la souris, 100 chez le rat, 300 à 500 chez le singe rhésus et 50 chez un parkinsonien). Il a pu maintenir dans le cerveau, des plots d'électrodes pendant plusieurs mois et même plusieurs années. La grande question est ensuite, d'utiliser ces activités enregistrées et de traduire leurs effets pour commander le robot. Tout cela n'est possible qu'à la suite d'un apprentissage long et répété. Le singe au début, utilise un manipulateur pour réaliser des séries de pointage. Par la suite, c'est la simple activation des neurones du cerveau qui suffisent à réaliser l'action. Nicolelis pense que grâce à de tels travaux on pourra dans un temps assez proche utiliser la pensée seule, pour agir. Le robot alors, remplacera l'ensemble des organes déficients.

L'École, divisée en quatre sessions, a également abordé, deux thèmes complémentaires :

La connaissance des mécanismes cérébraux. Cette réunion a été l'occasion de faire le point sur les derniers fonctionnements du cerveau moteur, du cerveau visuel et des régions associatives. La notion de conscience a été abordée plusieurs fois, dans des expériences de masquage sensoriel comme les réalise en imagerie Stanislas Dehaene (INSERM, CEA/Neurospine, Gif-sur-Yvette, France), qui a insisté sur la dynamique cérébrale et sur la complexité des fonctions cognitives. John-Dylan Haynes (Bernstein Center for Computational Neuroscience, Berlin, Allemagne) a tenté de décoder l'intention des sujets dans la mise en place de leurs actions. Il a parlé dans ce cas de "l'intention comme d'une mémoire prospective". Il s'est demandé où les informations pouvaient être stockées dans le cerveau et a recherché ce qu'il a appelé les déterminants de l'inconscient. Steven Laureys (Centre de Recherche Cyclotron et Département de Neurologie, Université de Liège, Belgique) a analysé sur des patients comateux, leur état végétatif. Il a, dans certains cas certes exceptionnels, pu montrer que le cerveau est

capable d'une grande activité, même en l'absence de réactions externes.

Dan Nikolic du laboratoire de Wolf Singer (Max Planck Institute for Brain Research, Francfort, Allemagne), a fait un exposé général sur la décharge des neurones et sur les coordinations temporelles qu'ils pouvaient présenter entre eux. Les travaux de Ad Aertsen (Faculty of Biology and Bernstein Center for Computational Research, Université de Fribourg, Allemagne) et de Alexa Riehle (Institut de Neurosciences Cognitives de la Méditerranée, Université de la Méditerranée, Marseille) ont analysé le codage des différentes activités du cortex moteur. Ils ont suggéré que l'augmentation de fréquence, l'effet intensif, implique l'intervention des messages sensoriels du milieu environnant alors que la synchronisation sélective des différents neurones des différentes aires soit un phénomène beaucoup plus central, relié aux processus cognitifs.

Philippe Lachaux (INSERM U 821, Hôpital du Vinatier, Bron, France) a travaillé sur des patients épileptiques porteurs d'électrodes profondes exploratoires, implantées pendant quinze jours pour délimiter les foyers profonds repérés ainsi avant toute chirurgie. Il a tenté de relier l'activité rythmique cérébrale aux réactions comportementales du patient. En analysant les trois rythmes fondamentaux présents, il émet l'hypothèse que les activités aux plus basses fréquences comme l'alpha et le bêta participent à des réactions primaires alors que le gamma serait surtout présent au cours de tâches cognitives.

Yves Frégnac (Unité des Neurosciences Intégratives et Computationnelles, UPR CNRS 2191, Gif-sur-Yvette, France) a fait une belle démonstration du fonctionnement du cortex visuel, expliquant que de tels réseaux sont surtout mis en jeu par la connectivité interne, bien plus que par l'arrivée des messages visuels : 95% des connexions sont dues à des fibres associatives centrales. Simon Thorpe (Centre de Recherche Cerveau & Cognition, Toulouse, France) a aussi parlé du système visuel en essayant de comprendre comment s'établit la perception d'un message afférent. Comme il semble qu'on capte certaines images extrêmement rapidement, en moins de 200 ms., il propose



RECHERCHE

un modèle où des mécanismes anti-cipateurs et de "feedforward" seraient mis en jeu dès l'arrivée de l'information. Edouard Duchesnay (Projet Odyssee, Neurospin, CEA, Orsay, France) travaille sur des modèles expliquant le transfert de l'information entre la rétine et le cortex visuel. Sidney I. Wiener (Laboratoire de Physiologie et de Perception de l'Action, UMR 7152, CNRS-Collège de France, Paris, France) à évoqué le rôle des cellules de lieu de l'hippocampe et de leur interventions en relation avec le système limbique et le cortex frontal. Lena a proposé un enregistrement multi-unitaire au niveau du cervelet permettant d'espérer comprendre le fonctionnement des boucles spino et cortico-cérébelleuses dans l'adaptation des comportements moteurs. Hans Hultborn (Department of Neuroscience & Pharmacology, Université de Copenhague, Danemark) a résumé les propriétés motrices fonctionnelles de la moelle épinière avec ses commandes automatiques et son étroit contrôle par les voies cortico-spinales.

Il est apparu par toutes ces communications que l'avancement technologique actuel a complètement changé notre interprétation du fonctionnement cérébral. On ne raisonne plus en activité unitaire neuronique. Aujourd'hui on parle **de réseaux et de propriétés de réseaux**, en recherchant les principes dynamiques de leur plasticité et de leur adaptabilité.

Utilisation des codages nerveux cérébraux pour faire fonctionner des prothèses motrices :

De ces trois journées, on peut dégager un consensus important, il existe dans le système nerveux de nombreux phénomènes qui peuvent être l'objet d'éléments de codage : en partant du plus élémentaire au plus complexe, on peut citer, la décharge des neurones, les potentiels de champ locaux (LFP des anglo-saxons), les activités électroencéphalographiques (EEGs avec les rythmes alpha, bêta et gamma), l'onde P.300 (onde obtenue à la suite d'un potentiel évoqué et qui apparaît sur le scalp 300 ms après la stimulation, en général, cette onde est associée avec une action cognitive), les électromyogrammes (EMGs)... Les premiers examens ne peuvent être collectionnés que de façon invasive

alors que les derniers sont facilement pratiqués. Leigh R. Hochberg (Department of Neuroscience, Brown University, Providence RI, USA) a montré comment implanter dans le cerveau des patients soit paraplégiques, soit avec d'autres pathologies lourdes, un système de plus de 100 électrodes qui permet au sujet de penser à l'action, sans la réaliser puisqu'il ne le peut pas, et de commander un ordinateur qui grâce à une interface aura "interprété" le message nerveux reçu. Il est évident que l'apprentissage est long et que, pour l'instant, la réussite est limitée. Andersen lui, défend l'utilisation des potentiels de champ qui d'après lui sont plus faciles à recueillir et qui, en plus du codage neuronique, donne une idée de l'activité synaptique du réseau. Niels Birbaumer Institute of Medical Psychology and Behavioural Neurology, Eberhard-Karls University of Tübingen, Allemagne) s'intéresse à des cas encore plus lourds, des sujets atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) à des stades où le plus souvent, le patient ne respire plus seul et est trop faible pour avoir des activités musculaires significatives. Il soutient qu'un patient qui ne communique plus est en grand danger et que même dans les états désespérés, le seul fait d'être en relation avec le personnel autour de lui, rend espoir au malade. Il utilise tous les moyens possibles mais considère que la P300 est fort utile. Johnatan R. Wolpaw, Wadsworth Center, Albany, NY, USA) situe le problème au niveau de la situation du malade. Il considère que le mieux est que le patient soit chez lui, donc qu'on essaie de l'appareiller avec des systèmes souples. Il évoque le cas de Jean Dominique Bauby, de son livre écrit lettre par lettre grâce aux clignements de paupière intitulé « *Le Scaphandre et le Papillon* », dans lequel il a décrit son expérience du "locked-in syndrome" ou syndrome d'enfermement. Il propose d'utiliser les indices les plus simples afin de maintenir une communication qui permette de préserver l'activité intellectuelle intacte.

José Del R. Millan (IDIAP Research Institute, Martigny, Suisse) lui, utilise l'activité EEG pour commander le déplacement d'un fauteuil qui permet au patient de se déplacer dans un environnement sans avoir à manipuler quelque ce soit. Arthur Prochazka

(University of Alberta, Edmonton, Canada), après avoir décrit les essais infructueux qu'il a tentés sur la moelle afin de capter les messages soit sensoriels soit moteurs pour un réhabilitation périphérique, a proposé l'utilisation de systèmes plus simples qui assurent des fonctions élémentaires capables de redonner espoir aux patients. Il a proposé des "gants bioniques" qui restituent le mouvement de pince de la main, il a imaginé un système commandé par le grincement des dents et installé sur l'oreille.

Si les exposés ont essentiellement porté sur les prothèses motrices, les neuroprothèses sensorielles ont cependant été évoquées. Les travaux pionniers de Paul Bach-y-Rita ont été rappelés le premier jour lors de la présentation des objectifs de l'école. Il semble que dans ce domaine les prothèses auditives soient actuellement les plus satisfaisantes. Serge Picaud (Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire de la Rétine, INSERM U 592, Hôpital St Antoine, Paris) nous a présenté l'état assez avancé d'une prothèse visuelle placée chez l'animal au niveau de la rétine. Elle agirait en stimulant par un ensemble de dizaine d'électrodes, l'étage des neurones multipolaires.

Conclusions

Le domaine Cerveau/Machine en relation avec le handicap moteur, est en **pleine expansion**.

Les données actuelles montrent bien que les résultats sont encore au niveau expérimental, et qu'on ne peut imaginer actuellement une utilisation massive de tels systèmes, sur les paraplégiques ou sur les autres pathologies comme le Parkinson ou la SLA. Les progrès cependant sont très rapides.

Le domaine n'est pas assez développé en France pour des raisons difficiles à définir et qui ne sont à priori, que d'ordre structurel. **Il faut lancer une action**. Pour la FRM, c'est un nouveau secteur, en complète évolution, pour l'IRME, c'est une nouvelle voie pour les atteintes cérébrales et médullaires, pour l'ICM, c'est un domaine nouveau à considérer dans l'Institut en création.

**Z**

OOM SUR... LE LABORATOIRE P3M

PLASTICITÉ ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MOTRICITÉ DE MARSEILLE

L Le laboratoire Plasticité et Physio-Pathologie de la Motricité (P3M) a été créé en Unité Mixte de Recherche (UMR 6196) en 2004 par le CNRS et l'Université de la Méditerranée (Faculté de Médecine). Il rassemble des compétences complémentaires issues de diverses formations pour aborder des questions se situant à l'interface de différents champs disciplinaires des Sciences de la Vie : neurosciences intégratives et comportementales, développement, biologie cellulaire, génétique et pathologie.



Les recherches portent, d'une manière générale, sur les mécanismes nerveux qui sous-tendent la motricité, et, plus particulièrement, sur les motoneurons

et réseaux de neurones de la moelle épinière. Ceux-ci sont analysés selon trois perspectives, au cours du développement, chez l'adulte sain et dans certaines pathologies qui affectent, à différents niveaux, les unités motrices et leurs afférences périphériques ou supraspinales (sclérose latérale amyotrophique, lésion de moelle épinière ...).

Le laboratoire P3M est situé sur le campus CNRS du chemin Joseph Aiguier à Marseille. L'étude de sujets pathologiques est réalisée dans le service de Neurologie et Maladies Neuro-musculaires de l'Hôpital de la Timone. Le laboratoire P3M est une des composantes de l'IFR Sciences du Cerveau et de la Cognition (IFR 131).

Le responsable, directeur ce laboratoire qui compte 44 personnes, est Laurent VINAY.

Laurent Vinay

Dr. Laurent Vinay
44 ans DR2 CNRS
Laboratoire Plasticité et Physio-Pathologie de la Motricité UMR 6196 - CNRS & Université de la Méditerranée
CNRS
31 chemin Joseph Aiguier
13402 Marseille cedex 20
E-mail: vinay@dpm.cnrs-mrs.fr
Tel: (+33) (0) 491 16 40 86
Fax: (+33) (0) 491 77 50 84
<http://dpm.cnrs-mrs.fr/P3M/P3M.html>

Déroulement de carrière

1986-1990
thèse de Neurosciences, Marseille

1990-1993
chercheur post-doctoral, Nobel Institute for Neurophysiology, Karolinska Institute, Stockholm, Suède

1994-2000
Chargé de Recherche, CNRS, Marseille

Depuis 2000
chef d'équipe

Depuis 2004
Directeur de Recherche, Directeur de l'UMR 6196, Marseille

Publications

- Vinay L., Jean-Xavier C. (2007) Plasticity of spinal cord locomotor networks and contribution of cation-chloride cotransporters. *Brain Res. Rev.*, sous presse
- Tazerart S., Viemari J.-C., Darbon P., Vinay L., Brocard F. (2007) Contribution of persistent sodium current to locomotor pattern generation in neonatal rats. *J. Neurophysiol.* 98(2):613-28
- Jean-Xavier C, Mentis GZ, O'Donovan MJ, Cattaert D, Vinay L (2007). The dual personality of GABA/glycine-mediated depolarizations in the immature spinal cord. *PNAS*, 104: 11477-11482
- Jean-Xavier C, Pflieger J.-F., Liabeuf S, Vinay L (2006) Inhibitory post-synaptic potentials in lumbar motoneurons remain depolarizing after neonatal spinal cord transection in the rat. *J. Neurophysiol.* 96 : 2274-2281
- Pearlstein E, Ben Mabrouk F, Pflieger JF, Vinay L. (2005) Serotonin refines the locomotor-related alternations in the in vitro neonatal rat spinal cord. *Eur. J. Neurosci.* 21: 1338-1346.
- Norreel JC, Pflieger JF, Pearlstein E, Juliette Simeoni-Alias, Clarac F. and Vinay L. (2003) Reversible disorganization of the locomotor pattern after neonatal spinal cord transection in the rat. *J. Neurosci.*, 23: 1924-1932.
- Norreel J.-C., Vinay L., Fontés M., Clarac F. (2003) Close relationship between motor impairments and loss of functional motoneurons in a Charcot-Marie-Tooth type1A model. *Neuroscience*, 116:695-703.
- Vinay L, Brocard F, Clarac F, Norreel JC, Pearlstein E, Pflieger JF. (2002). Development of posture and locomotion : an interplay of endogenously generated activities and neurotrophic actions by descending pathways. *Brain Res. Rev.*, 40: 118-129.
- Robaglia-Schlupp A., Pizant J., Norreel J.-C., Passage E., Sabéran-Djoneidi D., Ansaldi J.-L., Vinay L., Figarella-Branger D., Lévy N., Clarac F., Cau P., Pellissier J.F., Fontés M. (2002) PMP22 overexpression causes dysmyelination in mice. *Brain*, 125: 2213-2221.
- Pflieger J.-F., Clarac F., Vinay L. (2002) Postural modifications and neuronal excitability changes induced by a short-term serotonin depletion during neonatal development in the rat. *J. Neurosci.*, 22: 5108-5117.



RECHERCHE

INTERVIEW

Dr Laurent Vinay

D'où vous vient votre intérêt pour la recherche ?

Ma réponse va peut-être vous surprendre. Le parcours qui m'a conduit à la recherche et plus particulièrement dans le domaine des neurosciences n'est pas linéaire. Ayant échoué au concours d'entrée aux Ecoles Nationales Vétérinaires, je me suis orienté vers des études de sciences naturelles. Celles-ci ont suscité chez moi un grand intérêt pour la biologie animale et m'ont orienté vers un troisième cycle de neurosciences. Trois personnes ont joué un rôle fondamental dans ma carrière. Mon directeur de thèse, Yves Padel, m'a initié à la recherche et à la rigueur scientifique. C'est à cette période que remonte mon intérêt pour la moelle épinière. Mon stage post-doctoral effectué à Stockholm dans le laboratoire du Professeur Sten Grillner, l'un des leaders mondiaux dans le domaine de la locomotion a confirmé cet intérêt pour les mécanismes cellulaires qui sous-tendent le contrôle de l'activité locomotrice. Le modèle utilisé était la moelle épinière in vitro de lamproie, un vertébré primitif. Je me souviens de cette fascination suscitée par l'observation pendant des heures des activités rythmiques enregistrées sur les nerfs moteurs lorsque j'activais pharmacologiquement les réseaux de neurones de la moelle épinière. Mon séjour en Suède a été très enrichissant ; outre la part plus importante du PIB que ce pays consacre à la recherche, en comparaison avec la France, la recherche fondamentale occupe une position centrale dans la société et les médias. Je me souviens en particulier de l'effervescence qui entourait l'attribution des Prix

Nobel en fin d'année. A la différence de la Suède, les médias en France ne s'intéressent, pour la plupart d'entre eux, à la recherche que si elle a un impact sur les plans médical et sociétal. C'est, certes, important, mais notre pays devrait plus valoriser la recherche fondamentale



le. Enfin, la troisième personne qui a été déterminante dans ma carrière est François Clarac, qui en m'accueillant dans son laboratoire à mon retour de Suède, m'a donné les moyens et laissé une totale liberté pour développer mon programme de recherche.

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

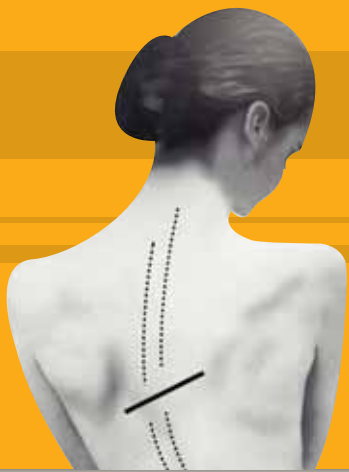
Nous étudions la plasticité des réseaux de neurones de la moelle épinière qui sont à la base de la marche, selon deux perspectives, l'une développementale, l'autre pathologique, à la suite de lésions médullaires. Pourquoi mener simultanément ces deux axes ? L'observation selon laquelle les neurones et réseaux de neurones récu-

pèrent un certain nombre de caractéristiques immatures dans des conditions pathologiques (« dédifférenciation ») renforce la nécessité d'étudier leur développement. A titre d'exemples, nous nous sommes intéressés au rôle du cerveau dans le développement des réseaux de neurones qui contrôlent la locomotion au niveau de la moelle épinière. Pour répondre à ces questions, nous avons développé un modèle de lésion précoce afin de supprimer toute action du cerveau sur la maturation des réseaux spinaux. Nous avons ainsi pu mettre en évidence le rôle clé joué par certaines substances chimiques (neurotransmetteurs), en particulier la sérotonine, produites par le cerveau, dans la plasticité de la moelle épinière. Ces mêmes substances qui interviennent dans la maturation pourraient servir d'outil thérapeutique pour compenser la dédifférenciation observée après lésion de moelle épinière. Nos objectifs à court terme visent à tester ces hypothèses.

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

Notre équipe s'est engagée depuis quelques temps dans la recherche « translationnelle », visant à établir un lien entre des données issues de la recherche fondamentale et des hypothèses formulées sur les conséquences de traumatismes médullaires. Je prendrais deux exemples. Frédéric Brocard, dont le projet a reçu le soutien de l'IRME en 2007, étudie, au sein de l'équipe, le développement d'un courant ionique appelé courant sodique persistant. Ce courant jouerait un rôle fondamental dans le développement du générateur de rythme locomoteur.

suite page 11



DOSSIER

TECHNIQUE DE BRINDLEY ET NEUROVESSIES DES LÉSIONS MÉDULLAIRES

Pr B. Perrouin-Verbe

Service de Médecine Physique et Réadaptation Neurologique CHU Nantes

Les voies de la recherche en matière de lésion de la moelle épinière sont multiples :

- La réparation où dans l'avenir s'intriqueront plusieurs techniques : prévention de la cicatrice gliale, greffe de cellules, apport de facteurs neurotrophiques par thérapie génique
- L'utilisation de la moelle sous-lésionnelle privée des contrôles supérieurs mais siège d'automatismes susceptibles d'être activés par voie pharmacologique (par exemple activation du générateur spinal de marche)
- Enfin les techniques de substitution visant à restaurer une fonction. Parmi ces techniques de substitution, certaines ne sont plus du domaine de la recherche mais du domaine thérapeutique au quotidien : c'est le cas des neuroprothèses implantées comme le stimulateur phrénique ou diaphragmatique, des neuroprothèses de membres supérieurs, et surtout du neurostimulateur de Brindley dont l'indication est insuffisamment posée le plus souvent par méconnaissance de nombreuses équipes.

Le Neurostimulateur de Brindley ou électrostimulation des racines sacrées antérieures

Cette technique porte le nom de son concepteur Sir Gilles Brindley dont les travaux remontent au début des années 70, les premières implantations chez l'homme datant de la fin des années 1970.

Le concept en est simple :

Par le biais d'électrodes implantées sur la partie ventrale (motrice) des racines innervant la vessie, substituer une miction électro-induite à une miction non contrôlée. Ceci implique la section de la partie dorsale (sensitive et réflexe) de ces mêmes racines pour éviter la survenue entre les mictions de fuites par contractions vésicales non contrôlées ou diminuer le risque de dyssynergie (co-contractions vessie -sphincter)

Les résultats sur plus de 2500 patients implantés dans le monde sont remarquables : plus de 90% d'implants fonctionnels avec des mictions efficaces sans résidus 4 à 5 fois par jour et une continence satisfaisante, une diminution des complications urinaires, une fonction de défécation optimisée. La plupart des patients blessés médullaires passent en effet entre une 1/2H et 3/4H sur les toilettes, avec le Brindley cette fonction est assurée en quelques minutes le plus souvent. On peut donc imaginer facilement le gain sur la qualité de vie qui est incontestable et a été démontrée dans de nombreuses études, l'implantation d'un électrostimulateur des racines sacrées améliore la qualité de vie en diminuant l'impact des troubles urinaires mais aussi des troubles de la défécation sur cette même qualité de vie.

À quels patients s'adresse cette technique ?

Les patients porteurs de lésions médullaires complètes le plus souvent avec une lésion située au-dessus des centres sacrés mictionnels pour permettre une stimulation efficace. Dans l'esprit de beaucoup d'équipes, l'indication reste réservée aux patients qui présentent une hyperactivité vésicale avec ou sans dyssynergie (incontinence et ou risque sur le haut appareil) échappant aux thérapeutiques habituelles. En fait le gain d'un point de vue fonctionnel (4 mictions versus 6 à 7 autosondages) est tel qu'elle devrait au moins être proposée à tous les patients pouvant en relever, y compris les patients équilibrés aux autosondages.

Quid du problème sexuel chez l'homme ?

La section des racines postérieures entraîne une perte des érections réflexes et des éjaculations réflexes chez l'homme. Comme pour toute chirurgie fonctionnelle, il s'agit de ne faire perdre aucune fonction. Ainsi

cette technique ne s'adresse chez l'homme qu'aux patients ayant une fonction érectile insuffisamment performante pour permettre des rapports prolongés. Dans la réalité, moins de 5% des patients blessés médullaires ont des éjaculations réflexes spontanées, et l'érection est le plus souvent de mauvaise qualité et instable. L'érection électro-induite par la technique de Brindley est rarement utilisée, et les patients utilisent les injections intra-caverneuses efficaces dans la grande majorité des cas. Il convient donc avant l'intervention de vérifier l'efficacité de ces injections et lorsqu'il s'agit de patients jeunes souhaitant procréer de pratiquer prélèvement et congélation de sperme. L'obtention de sperme après l'intervention reste possible par électrostimulation endo-rectale

Que dire pour conclure ?

Cette technique est souvent victime d'une méconnaissance. Son indication doit être bien posée dans une équipe experte. Sous cette condition, elle donne des résultats remarquables en terme notamment de qualité de vie, domaine dans lequel l'impact des troubles urinaires est majeur. Les complications sont rares, l'implant ne modifie en rien l'image du corps. Enfin la réticence des patients, à l'ère de la réparation, est souvent liée à la section des racines postérieures. Si les travaux fondamentaux sur la réparation médullaire sont l'objet d'avancées majeures, la réparation appliquée à l'homme n'est pas pour tout de suite. Le jour où l'on pourra réparer une lésion de la moelle épinière, on pourra sans nul doute réparer ces racines dorsales sectionnées. Merci à JR Vignes et E Donois d'aider à promouvoir cette technique à travers un soutien aux thérapeutiques innovantes et coûteuse (STIC) et bonne lecture.

Cet article a été publié dans la revue NEUROLOGIES (mai 2007).



LE NEUROSTIMULATEUR DE BRINDLEY APRÈS LA RECHERCHE, LA VIE DE TOUS LES JOURS.

Dr J.R. VIGNES, E. DONOIS

Service de Neurochirurgie A, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
jean-rodolphe.vignes@chu-bordeaux.fr

Chez les blessés médullaires, les dysfonctionnements vésico-sphinctériens peuvent aggraver le pronostic vital ou fonctionnel. La technique de Brindley consiste en une neurostimulation des racines sacrées antérieures avec section des racines sacrées postérieures. Elle constitue une alternative intéressante et désormais reconnue pour les patients porteurs d'une lésion médullaire supra-sacrée, stable (paraplégie, tétraplégie), avec une hyperactivité vésicale et une incontinence réfractaire et/ou une menace sur le haut appareil urinaire, car elle permet de rétablir, dans la majorité des cas, une continence satisfaisante et une miction programmée.

Introduction

Le contrôle des mictions représente un problème majeur pour le patient paraplégique ou tétraplégique. Après la perte de la fonction motrice, la perte de la fonction urinaire est une importante doléance, souvent accompagnée d'hospitalisations à répétitions, et pour 30% des patients, il s'agit d'un handicap non résolu. Les menaces sur le haut appareil urinaire s'ajoutent à l'impact psychologique et social que représentent l'incontinence et la pratique de sondages vésicaux. D'ailleurs, le coût financier nécessaire à réhabiliter la fonction vésicale est devenu un thème majeur de santé publique. L'objectif de la technique de Brindley est d'améliorer la vidange de la vessie et d'assurer une continence urinaire, chez des patients porteurs de lésions de la moelle épinière situées au-dessus des centres mictionnels sacrés.

Principe des stimulations sacrées

Bases physiopathologiques (Figure 1) : On décrit plusieurs centres capables d'assurer la synchronisation fonctionnelle de la miction. L'évacuation vésicale est un phénomène actif, conditionné par une décharge du dispositif parasympathique qui contracte le détrusor, et une inhibition du

dispositif somatique de manière à relaxer le sphincter strié urétral et libérer les forces d'évacuation.

Le centre mictionnel sacré occupe la zone intermédiaire (lames VI, VII, X) constituée de réseaux interneuronaux où s'organisent des programmes fonctionnels élémentaires vésico-sphinctériens. Ce centre gère un arc réflexe polysynaptique segmentaire court correspondant au « C reflex » de Bradley. Il est notamment exprimé chez le nouveau-né, ou chez les paraplégiques dont la miction réflexe peut être obtenue par stimulation externe ou manœuvres de percussion.

Le centre mictionnel pontique occupe les noyaux latéraux de la rétículo pontique : le noyau L agit sur les motoneurons du noyau sacré d'Onuf, le noyau M intervient sur les neurones parasympathiques la colonne intermédiaire-ventrale. Le centre mictionnel pontique commande donc un arc réflexe long, spino-ponto-spinal, qui permet de synchroniser la contraction du détrusor et la relaxation du sphincter

strié urétral. Sa défaillance entraîne la dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS) observée dans les lésions médullaires situées au-dessous de ce centre pontique.

L'existence d'une DVS, parfois présente lors de lésions médullaires complètes, peut s'expliquer par atteinte de la boucle longue « A Reflex » qui ne parvient plus à se coordonner. Lors de la phase de contraction du détrusor, la DVS peut entretenir des hautes pressions intravésicales menaçant le haut appareil urinaire. La méthode de Brindley permet, grâce aux caractéristiques du courant de stimulation, de contrôler la DVS et provoquer une miction efficace.

Cependant, tous les patients paraplégiques ne présentent pas une DVS. Il existerait pour certains une compensation par les neuromédiateurs sécrétés, mais le plus souvent, la DVS est masquée par la libération des réflexes courts spinaux qui provoquent une hyperactivité sous la forme d'une instabilité vésicale, parfois importante et permanente. Il existe dans

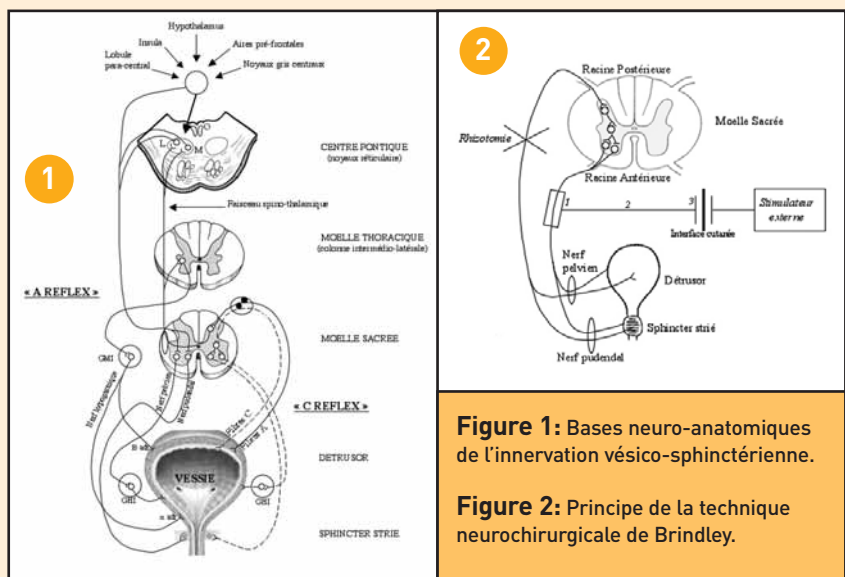
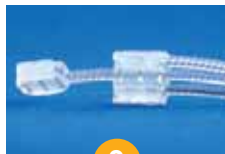


Figure 1: Bases neuro-anatomiques de l'innervation vésico-sphinctérienne.

Figure 2: Principe de la technique neurochirurgicale de Brindley.



Electrodes placées sur les racines nerveuses sacrées antérieures

3



Boîtier externe de commande du stimulateur

3



Récepteur sous-cutané placé en position ventrale

Le neurostimulateur de Brindley

Le dispositif comporte une partie implantable qui amène la stimulation au niveau des racines sacrées et une partie externe qui impose les paramètres de la stimulation par un système émetteur-récepteur multicanaux (Figure 3).

Le matériel implanté comprend des électrodes disposées dans des pièges à racines qui sont raccordés par des câbles à une antenne réceptrice incorporée dans un bloc siliconé placé sous la peau.

Le matériel externe comporte un dispositif émetteur relié à un boîtier rechargeable qui permet de régler les paramètres de la stimulation (fréquence, durée, intensité) de même que les racines à stimuler. Il existe pour le patient 3 possibilités de programmation : position I pour la miction, position II pour la défécation, position III pour l'érection.

La chirurgie intra-durale (Figure 4)

L'intervention chirurgicale comporte un temps lombo-sacré de mise en place des électrodes et un temps pariéto-thoracique d'installation du radiorécepteur. Le patient est installé en position de manière à dégager la région périnéale et les membres inférieurs pour le monitoring per-opératoire. Les racines de la queue de cheval sont exposées en intra-dural, après une laminectomie remontant jusqu'en L3 et se prolongeant sur le toit du sacrum (en respectant les articulaires de manière à éviter

une déstabilisation rachidienne). L'étape d'identification des racines est capitale, elle est généralement réalisée sous contrôle du microscope opératoire. Les stimulations électriques sont appliquées sur les racines sacrées S2, S3, S4 et S5 pour en identifier les contingents moteurs et sensitifs et identifier surtout par contrôle cystomanométrique les racines impliquées dans le fonctionnement vésical. La réponse cystomanométrique est généralement obtenue par stimulation de S3, parfois de S4 ou plus rarement de S2. Le contingent sensitif est sectionné et les contingents antérieurs moteurs soigneusement disposés dans leur compartiment de stimulation respectif. La dure mère doit être refermée de manière étanche, les câbles alimentant les pièges à racines cheminent dans un manchon siliconé.

Puis la séquence pariéto-thoracique débute par l'incision cutanée en regard du gril costal. Une logette est aménagée par décollement pariétal pour le radiorécepteur qui doit être fixé à la paroi thoracique (Figure 5). Après le raccordement des câbles, on vérifie le fonctionnement du dispositif sur les plans cystomanométrique et clinique.

La chirurgie exta-durale

La rhizotomie est réalisée en premier : par une laminectomie dorso-lombaire, les racines sensibles sont sectionnées à leur émergence du cône médullaire. L'ouverture du canal sacré permet ensuite de placer les électrodes de stimulation, en extra-dural, autour de chacune des racines. Les câbles

les atteintes complètes cervicales, une instabilité quasi constante, et dans 75% des cas dans les atteintes thoraco-lombaires.

Neurostimulation sacrée, la solution de Brindley (Figure 2) : Dans le cadre des lésions médullaires complètes, elle consiste à obtenir une miction déclenchée par électrostimulation aiguë des racines sacrées. Cependant, cette stimulation aiguë, active de façon non spécifique les fibres destinées au détrusor (contenues dans les nerfs pelviens) et les fibres destinées au sphincter strié urétral (contenues dans les nerfs pudendaux), rendant compte d'une miction déclenchée dyssynergique. La miction efficace est obtenue en jouant sur les capacités différentes de relaxation des fibres striées du sphincter qui cessent de se contracter à l'arrêt de la stimulation et des fibres lisses du détrusor dont la contraction se poursuit et répond à un effet de sommation. Il faut donc appliquer une stimulation intermittente et discontinue. L'émission d'urine est obtenue après plusieurs trains de stimulation de 300 millisecondes avec une fréquence de 30 hertz. Une pause de 5 secondes à la fin de chaque train de stimulation prévient la fatigue à long terme du détrusor. Il est impératif de déafferenter le centre mictionnel sacré en réalisant des rhizotomies des racines sacrées postérieures et ainsi créer une véritable neuro vessie périphérique partielle sacrée, évitant ainsi toute contraction du détrusor consécutive à la stimulation de ses barorécepteurs et du sphincter urétral strié sous l'influence des voies afférentes périphériques.



Figure 4 : Microphotographie des racines antérieures disposées dans les pièges à racines intradurales à 3 canaux. Flèche épaisse : racines antérieures S2. Flèches fines : racines antérieures S3. Pointe de flèche : racines antérieures S4-S5. Etoile : Racine S2 postérieure droite sectionnée. Astérisque : Racine S3 postérieure droite sectionnée.



5

Figure 5 : Radiographie de contrôle de positionnement du récepteur sous-cutané.

sont comme précédemment raccordés au radiorécepteur sous-cutané. Cette voie extra-durale n'impose pas la dissection des racines dans l'étui intra-dural et peut donc être retenue en cas d'échec ou de contre indication de la voie intra-durale (infection, fibrose ou présence d'un matériel d'ostéosynthèse rendant impossible la voie intra-durale).

Récemment, une approche dite « Tout sacré » a été mise au point. Elle consiste en une déafférentation intra-durale sacrée et la pose d'électrodes extra-durales sacrées.

Pour quels patients ?

La technique de Brindley s'adresse aux patients para ou tétraplégiques complets, porteurs de lésion médullaire située au-dessus des centres mictionnels sacrés et qui présentent une vessie hyperactive (neurovessie centrale) non stabilisée et qui ont connu un échec des méthodes de rééducation. L'indication de choix est le patient présentant des fuites incontrôlées, sur une vessie non désinhibée à faible capacité avec ou sans dyssynergie vésico-sphinctérienne. Les patients conservant une épargne sensitive peuvent parfois bénéficier de la technique s'ils présentent une hyperactivité vésicale responsable de fuites incontrôlées, avec rétention urinaire chronique source d'infections graves et de menaces sur le haut appareil urinaire. Un bilan préopératoire minutieux que nous ne détaillerons pas ici, doit être entrepris avant toute décision d'intervention.

Résultats

Ils sont homogènes pour les équipes pratiquant des rhizotomies complètes. Aucune série ne fait état de décès directement imputable à la technique. 90% des patients estiment que leur qualité de vie a été transformée.

Appareil urinaire

L'incontinence réflexe disparaît en post-opératoire chez environ 90% des patients. La compliance vésicale peut même se normaliser et est directement liée à la qualité et au nombre de rhizotomies réalisées. Ainsi, pour la majeure partie des patients, la continence est définitivement acquise. La miction est efficace puisque la majorité des patients vidangent complètement leur vessie (résidu inférieur à 50 ml).

De 80% à 100% des patients ont des infections urinaires récidivantes en pré-opératoire, parfois graves. Après implantation, 70% des patients ont des urines stériles. Dans 6% des cas seulement, les infections urinaires ne sont pas améliorées.

Enfin, il est fréquemment noté la disparition du reflux vésico-urétéral, la diminution des lithiases urinaires. La fonction rénale est constamment protégée à condition de régler correctement les paramètres de stimulation.

Hyper-réflexivité autonome (HRA)

La majorité des séries rapporte une diminution voire une disparition de l'HRA. Il est parfois noté une HRA au moment de la stimulation. Il n'a jamais été noté de nouveaux cas d'HRA après rhizotomie.

Défécation et érection

Un programme d'érection est utilisable par stimulation des racines S2. Il efficace dans 2/3 des cas mais n'est que rarement utilisé (au maximum 1 patient sur 3).

La stimulation des racines S4 procure une amélioration de la fonction de défécation amenant le bol fécal dans l'ampoule rectale. Les selles sont alors plus facilement évacuées. Son utilisation est régulière au début puis devient occasionnelle, la stimulation à visée mictionnelle de S3 suffisant à contrôler également la fonction de défécation.

Spasticité

Les crises spastiques des membres inférieurs peuvent être majorées en post-opératoire immédiat mais toujours de manière transitoire. Il semble que, secondairement, les crises hypertoniques soient moins intenses. On note également une diminution de l'hypertonie spastique du sphincter strié urétral. Pour les patients présentant une spasticité importante des membres inférieurs en pré-opératoire, une rhizotomie sensitive de L5 et S1 est réalisable en cours d'intervention. Le matériel de Brindley ne contre-indique pas la mise en place d'une pompe à Baclofène.

Complications liées à la technique

Le risque actuel de fuite de liquide céphalo-rachidien est de 2 à 3% depuis l'utilisation de la cheminée siliconée, mais une reprise chirurgicale est rare.

L'infection du matériel est une complication plus rare mais grave car elle impose l'ablation du matériel et la reprise des sondages intermittents. Sa fréquence peut aller jusqu'à 2,6%.

Les lésions des racines antérieures surviennent dans moins de 5 % des cas et s'expriment par l'impossibilité d'obtenir des pressions vésicales efficaces lors de la stimulation. Il s'agit le plus souvent de neurapraxie qui récupère dans un délai de 2 à 12 mois. La voie intra-durale expose théoriquement davantage à ce risque lésionnel. En cas de défaillance durable, la technique extra-durale peut alors être proposée.

Chez l'homme, les rhizotomies entraînent une perte complète des érections et des éjaculations réflexes qui même si elles sont peu efficaces en pré-opératoire, sont d'une importance psychologique capitale. Il faut de plus poser le problème du recueil de sperme. Il est parfois possible de ne pas sectionner les racines postérieures S2 au prix d'une hyperréflexie persistante.

Enfin, le délai d'apparition d'une panne peut varier de 1 mois à 9 ans. Il s'agit le plus souvent de rupture de câble, de panne du récepteur. Ces défaillances se manifestent par un dysfonctionnement intermittent du dispositif. Les radiographies ne montrent que rarement une rupture de l'un des câbles, mais le dispositif peut être remplacé et les câbles reconnectés en conservant le stimulateur intra-dural.

CONCLUSION

La technique de neurostimulation des racines sacrées antérieures avec section des racines sacrées postérieures selon la méthode de GS BRINDLEY constitue une excellente alternative pour les patients atteints de lésions médullaires supra-sacrées non évolutives et souffrant de dysfonctionnements vésico-sphinctériens sévères. Cette chirurgie fonctionnelle est actuellement la seule méthode qui se propose de contrôler à la fois la continence et la miction. La vie sociale et personnelle de ces patients déjà lourdement handicapés, est le plus souvent transformée.



suite de la page 6

Une modification post-traumatique de cette conductance et de l'activité « pacemaker » qu'elle sous-tend pourrait être, du moins en partie, à l'origine de certains déficits moteurs. Le second exemple concerne les neurones inhibiteurs. On sait en effet que la transmission de messages pertinents et cohérents au travers des réseaux de neurones de la moelle épinière et du cerveau repose sur la balance entre les activités des neurones excitateurs et celles des neurones inhibiteurs. Les neurones inhibiteurs jouent un rôle fondamental dans les alternances droite/gauche et flexion/extension, caractéristiques de la locomotion. De nombreuses pathologies du système nerveux central comme la spasticité (hyperexcitabilité réflexe), observée chez des patients hémiparétiques ou paraplégiques, sont associées à un dysfonctionnement des neurones inhibiteurs. Les neurones re-larguent des neurotransmetteurs (substances chimiques permettant la communication entre neurones), lesquels activent des récepteurs situés à la surface des neurones. L'action inhibitrice repose sur une concentration faible en ions chlorure dans les cellules cibles. Cette faible concentration est régulée par des protéines de la membrane des neurones, appelées KCC2. Celles-ci sont affectées dans différentes pathologies telles que l'épilepsie ou les douleurs chroniques. Nos travaux, soutenus par l'IRME en 2006 ainsi que par la Fondation Christopher Reeve font apparaître que tel est le cas aussi après lésion de moelle épinière chez l'animal adulte. Une légère augmentation de la concentration en ions chlorure peut faire basculer l'effet d'une inhibition à une amplification des excitations reçues par le neurone, et donc conduire à un dysfonctionnement neuronal. Après les expériences en cours, réalisées sur le rat rendu spastique après section totale de la moelle épinière, cette hypothèse devrait être testée prochainement sur des patients paraplégiques. Nous essayons aussi de relever un

grand défi technique. Il est de plus en plus évident que des problèmes aussi complexes que ceux engendrés par un traumatisme de la moelle épinière ne peuvent plus être étudiés à l'aide d'une seule technique. C'est pourquoi, nous avons récemment diversifié les méthodologies au sein de l'équipe, à l'interface de différents champs disciplinaires des Sciences de la Vie (neurosciences intégratives et comportementales, développement, biologie moléculaire, génétique et pathologie). Nous disposons désormais d'un ensemble d'outils permettant d'aborder ces problèmes à l'aide d'une approche pluri-disciplinaire. Le rapprochement de mon laboratoire du campus hospitalo-universitaire de La Timone, à l'horizon 2010, facilitera les interactions entre neurosciences fondamentales et neurosciences cliniques et répondra parfaitement aux objectifs et aux enjeux de la recherche translationnelle.

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

Nos plus grands besoins se situent actuellement au niveau salarial. Nous avons besoin de salaires pour des étudiants, techniciens et chercheurs. Afin de mener à bien nos recherches dans un domaine devenu extrêmement compétitif sur le plan interna-

tional, nous rémunérons actuellement au sein de l'équipe une assistante ingénieure et deux étudiantes. Nous sommes confrontés à une situation très paradoxale où un certain nombre de brillants étudiants et chercheurs souhaitent nous rejoindre, mais nous sommes contraints de les refuser, faute de moyens. L'absence de visibilité budgétaire à moyen terme, en raison de l'annualité des crédits reçus du CNRS, de l'Université et de la plupart des organismes caritatifs pénalise mon équipe. Les financements que je reçois actuellement de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), de la Fondation Christopher Reeve et de l'IRME sont d'une durée trop courte pour me permettre de m'engager à financer l'ensemble d'une thèse (minimum trois ans). La situation n'est donc confortable ni pour l'étudiant ni pour les chercheurs de l'équipe, qui passent beaucoup de leur temps à rédiger des demandes de financement. Une enveloppe budgétaire pour trois ou quatre années, avec examen annuel de l'avancée des travaux, améliorerait notre réactivité au moment de développer tel ou tel projet. A titre d'exemple, il m'a fallu 18 mois pour recruter une ingénieure d'études spécialisée en biologie moléculaire alors qu'un collaborateur de San Diego a recruté récemment trois techniciens en moins d'un mois.



Le docteur Laurent Vinay et son équipe

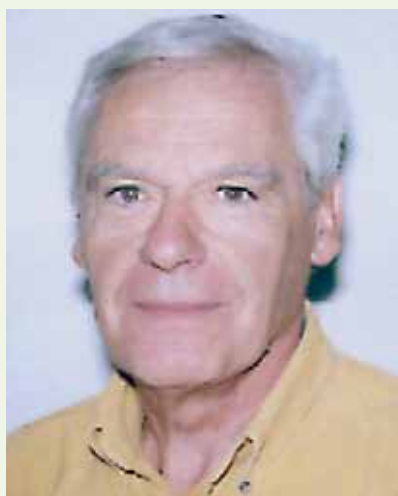


ZOOM SUR...

C

ES PERSONNES QUI SE MOBILISENT POUR TROUVER DES FONDS DESTINÉS À SUBVENTIONNER LA RECHERCHE MÉDICALE

Alain MICHEL, actuellement chargé de mission à l'Université PARIS DAUPHINE, est masseur kinésithérapeute de formation. Il a également effectué une licence de psychologie. Très actif, il a été Maire de Villemanoches dans l'Yonne pendant plusieurs années. Il a toujours pratiqué le sport et a reçu la médaille de la Ville de Paris (vermeil), la médaille d'Honneur de l'Assemblée Nationale ainsi que la médaille d'Or de la Jeunesse et des Sports. Il a notamment pratiqué le judo et le tennis à haut niveau. Il a également participé à l'organisation du domaine sportif puisqu'il a été membre de la Direction Nationale de Contrôle de Gestion (DNCG) à la Ligue Professionnelle de Football (LFP). Il pratique désormais le Golf avec un Handicap à 12.



Contact Alain Michel :
BP 21 • 89140 Pont-sur-Yonne
alain.michel@dauphine.fr
Mobile : 06 08 28 59 07

Un entretien avec MICHEL Alain

Depuis 2003, Alain MICHEL organise des journées caritatives autour du Golf au profit de l'IRME avec les étudiants de la Maîtrise Économie et Gestion (et Economie) du Sport de l'Université Paris Dauphine qu'il a créée en 1983. Connaissant lui-même très bien ce milieu, ces manifestations réunissent golfeurs et sportifs de haut niveau, avec pour objectifs de trouver des sponsors et de mettre en œuvre leurs acquis universitaires pour participer à une action orientée vers ceux qui ont besoin d'aide et de générosité.

Pourquoi, après avoir organisé des manifestations au profit d'autres associations, avez-vous pris l'initiative de récolter des fonds pour les recherches de l'IRME ?

Ayant été masseur kinésithérapeute, c'est au cours d'un de mes premiers stages, au CHU de Kremlin-Bicêtre en traumatologie, que j'ai rencontré des paraplégiques, des tétraplégiques. Le côté irréversible de ces lésions de

la moelle épinière m'a incité à m'impliquer dans ce domaine. J'ai ainsi pris connaissance de ce qu'étaient ces traumatismes ainsi que les maladies neurodégénératives, comme la sclérose en plaque.

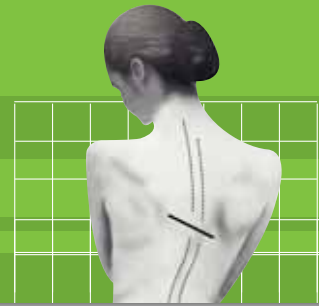
Vous qui avez toujours été sportif, vous savez que certains sports sont plus à risque que d'autres ?

Lors d'un entraînement au trampoline en vue d'une épreuve de saut à la perche, un perchiste, recordman mondial de la discipline s'est mal réceptionné sur un des montants de l'installation et a été victime d'une lésion cervicale. Ceci m'a terriblement marqué et m'a fait réfléchir. Il est important de pouvoir proposer d'autres pratiques sportives à des personnes qui ont subi ce genre de traumatisme.

C'est une de mes principales motivations dans les manifestations que nous organisons : se retrouver dans un esprit sportif, informer et sensibiliser les personnes présentes et inciter des personnes handicapées à participer avec nous, en les invitant à découvrir le golf.

Pourquoi le golf ?

Après le judo et le tennis, c'est un sport que je pratique parce qu'il n'a rien de traumatisant d'une part et, qu'il est facile d'accès pour les personnes, sportives ou non, d'autre part.



Un travail effectué avec les cadres sur le stress et l'hygiène de vie

Dans une perspective d'amélioration de la santé du personnel de l'entreprise en général et des cadres en particulier, Alain MICHEL organise depuis plusieurs années des journées de sensibilisation aux rythmes biologiques.

Il s'agit tout d'abord, de faire prendre conscience aux personnes de l'importance d'être à l'écoute de leur corps par l'observation d'indicateurs élémentaires tels que l'indice de masse corporelle (IMC), les écarts de leur pouls (au repos et après l'exercice) et leur capacité respiratoire.

Il est procédé ensuite, grâce à une batterie de tests physiques, à la mesure de leur souplesse comme de leur force sans objectif de performance qui offre l'avantage de procéder à un état des lieux de leur forme du moment.

Enfin, des séances de relaxation offrent l'avantage d'aider les personnes à maîtriser leur corps, à gérer le stress avec pour objectifs essentiels une prise en charge personnelle de leur santé grâce à une hygiène de vie dont les facteurs déterminants sont exposés lors de séances plénières.

Pour clore le stage (ou le séjour), deux heures sont consacrées à une initiation ou un perfectionnement golfique.

LE PROGOLF

Cet évènement sportif est organisé par les étudiants de la Maîtrise Economie et Gestion du Sport de l'Université Paris Dauphine, dans le cadre de leur cursus universitaire.

L'objectif est de réunir des sportifs de haut niveau, des dirigeants d'entreprises et des étudiants autour du golf dans le cadre d'une journée d'action en faveur d'une œuvre caritative : l'IRME depuis 2003.

Le tournoi se déroule chaque Printemps sous forme de « scramble ». Le scramble est une forme de compétition conviviale où chaque équipe est composée de trois joueurs : un sportif de haut niveau et deux professionnels. C'est la possibilité pour tous, expert comme novice de participer au tournoi.

Pour les entreprises partenaires, le Progolf c'est un évènement au service de leurs stratégie de communication qui leur permet de

- mettre en avant leur implication dans une action caritative en faveur du handicap
- recevoir leurs invités dans un cadre unique et convivial
- partager un moment de détente avec leurs collaborateurs
- nouer des contacts privilégiés avec les athlètes et les autres entreprises participantes

Parmi les sportifs de haut niveau ayant participé, citons les pilotes de rallye Cyril Neveu et Jean Ragnotti, le judoka Thierry Rey, le rugbyman Philippe Sella, la golfeuse Morgane Bazin de Jessey, les tennismen Jean-Paul Loth, Patrice Hagelauer, le fleurettiste Brice Guyard, les athlètes Haïdi Aron et Hervé Ndi Ndi, etc..

Cette manifestation a déjà permis aux de récolter depuis 2003 près de 20 000 euros pour soutenir la recherche de l'IRME.

SITE INTERNET : www.progolfmstegs-2008.fr





DIALOGUE

Pr Marc Tadié, Neurochirurgien

L

ES RÉPONSES À VOS QUESTIONS

QUESTION

Tout d'abord je tiens à vous féliciter pour votre site, qui est riche en renseignements et a le mérite d'être connu. J'ai lu sur votre site le cas d'une intervention chirurgicale qui a été pratiquée par le Professeur Marc TADIE en avril 2000 sur un patient de 52 ans, qui avait été victime, 3 ans auparavant, d'un accident de voiture. Celui-ci avait entraîné immédiatement une paraplégie complète par traumatisme de la moelle en regard d'une fracture des vertèbres D10 et D11. Depuis 3 ans, cette paralysie était restée complète, entraînant une abolition totale de la motricité et de la sensibilité au dessous du niveau de la lésion.

Visiblement après cette intervention, cette personne a pu retrouver quelques sensations certes minimes, mais d'une importance phénoménale. Avez-vous connaissance d'autres interventions de ce type qui aient pu être pratiquées par le professeur TADIE ou ailleurs dans le monde entier ?

Mon papa a été victime d'une chute assez conséquente, qui a provoqué chez lui une fracture de la moelle épinière en T10 avec également des lésions en T4, T5 T6 T7 et une entorse cervicale en T5 T6 qui a pu être stabilisée après une compression médullaire en T6.

J'aimerais savoir si des interventions du même type sur des lésions telles que celles-ci sont praticables et peuvent avoir une chance d'espérer une récupération quelconque.

Juliette B

Actuellement ce programme de recherche a été interrompu car cette technique ne permettait pas d'obtenir une récupération fonctionnelle suffisante pour récupérer des mouvements utiles. Mais cette technique pourra peut-être avoir de nouvelles applications grâce aux nouvelles imageries permettant de mieux cibler l'emplacement de l'implantation de la greffe et à l'utilisation de facteurs de croissance. Pour l'instant et en ce qui concerne votre père, il n'y a pas d'intervention qui puisse valablement faire espérer une récupération, mais les recherches progressent.

QUESTION

J'ai 27 ans, je suis paraplégique depuis 1995 suite à un accident de la route. Je me suis fracturé la colonne au niveau L1/ L2 et ma moelle a aussi été touchée mais pas sectionnée, j'ai récupéré et récupère encore ma masse musculaire, ma sensibilité, mes abdos et aussi ma vessie et je voudrais savoir si vous ne cherchez pas, vous, et vos collègues, des volontaires pour l'expérimentation de la greffe des nerfs périphériques car je serais intéressée ?

Marylin L

Actuellement nous n'avons pas de programme de recherche applicable avec des chances suffisantes d'amélioration dans des cas comme le vôtre, d'autant plus que vous avez obtenu une forme de récupération.

QUESTION

Mon frère Hassan a subi, ce lundi, un

grave accident de vélo qui a entraîné des fractures au niveau de la colonne vertébrale. Les vertèbres C3 et C4 sont les vertèbres qui ont été gravement endommagées. De plus, la moelle épinière est également très atteinte, on le considère quadraplégique. Lundi prochain, il doit subir une intervention dans le but de remettre sa colonne dans un bon état pour pouvoir le manipuler avec plus de facilité.

Ce que je veux savoir est simple : existe-t-il une intervention qui pourrait faire en sorte de réparer sa moelle épinière et par le fait même qu'il retrouve une certaine motricité ? Êtes-vous à même de me dire qu'une intervention grâce à la greffe de cellules, pourrait aider mon frère ?

Marie-Lou L

Les greffes de cellules, souches ou gliales, donnent des espoirs dans les recherches effectuées en laboratoire mais pour l'instant aucune application chez l'homme n'a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité. Il faut donc attendre d'autres données. Par ailleurs dans le cas de votre frère, il est exclu d'envisager une intervention dans les semaines qui suivent l'accident autre que celle de stabiliser la colonne car il faut attendre de voir ce que la rééducation permet déjà d'obtenir.

QUESTION

Pourriez-vous m'indiquer où je peux consulter des renseignements récents concernant les travaux sur les recherches sur les lésions des lésions médullaires et également sur les travaux du Dr Paul Bach y Rita concernant



le « brain port » et la sexualité des paraplégiques.

Jocelyne V

Un article du Professeur Brigitte Perrouin-Verbe sur la sexualité du paraplégique est paru dans la lettre de l'IRME. Les travaux du Dr. Bach y Rita ont surtout concerné la vision et une synthèse avait été faite dans le compte rendu du congrès de l'IRME de 2005 où il avait été invité (site internet www.irme.org et Lettre de l'IRME N° 23)



Témoignage de Janine T

Je regrette de ne pas avoir pu venir à votre invitation à l'Assemblée Générale. Je mets tout mon espoir dans votre Institut pour la Recherche sur la Moelle Epinière et lis votre lettre avec la plus grande attention depuis de nombreuses années. Je suis particulièrement intéressée par les progrès en cours sur les douleurs continues. Mon fils est paralysé du bras droit (plexus brachial) suite à un accident de moto en 1986. Il avait 24 ans et souffre toujours. Je remercie le Professeur Marc Tadié pour son courage et tout son travail, j'ai toute ma confiance en lui et toute mon admiration.

BIBLIO

Indemnisation des victimes d'accident avec dommage corporel par Nicolas d'Arbigny



Nicolas d'Arbigny, accidenté de la route en 1982, a rencontré des difficultés que connaissent les victimes d'accidents pour être indemnisées. De ce combat

est né l'association DIVAC (Droits et Indemnisation des personnes Victimes d'Accidents Corporel). Il répond dans son nouveau livre à bien des questions que peuvent se poser les victimes de traumatismes médullaires ainsi que leur entourage familial et professionnel.

Il adresse ce message :

"Ceux d'entre vous qui ont été accidentés savent à quel point la réparation du dommage corporel est longue

et complexe.

Nombreuses sont les questions que vous vous posez, dont entre autres :

- où trouver un avocat spécialisé ?
- qu'est-ce qu'une expertise ?
- à quoi sert un médecin de recours ?
- la proposition d'indemnisation de la compagnie d'assurances est-elle juste et suffisante ?

L'idée du livre que je viens d'écrire est née de ce constat. J'ai tenté dans cet ouvrage de répondre au mieux aux questions que vous vous posez, en expliquant de manière simplifiée et dans un langage compréhensible par tous, les procédures d'indemnisation pour chaque catégorie d'accident."

DIVAC (Droits et Indemnisation des personnes Victimes d'Accidents Corporel) dont le siège se trouve 19, rue de Marjolet à Grigny (69540)

430 pages - Prix : 24€ + 4€ de port
Ed du Puits Fleuri - 22 avenue de Fontainebleau
77850 Héricy
puitsfleuri@wanadoo.fr



Soutenez l'action de l'IRME

VOIR BULLETIN AU DOS



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

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

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



ACTUALITÉ



VÉNEMENTS

De Saint-Avé à l'Elysée

Le 2 septembre 2007, Yvette Arnoux, représentante de l'IRME en Bretagne et sa fille Marielle, tétraplégique depuis 20 ans, organisaient avec AMS 56 (Association Motards Solidarité) une manifestation festive au profit de l'IRME sur le parking du Super-U des Trois Rois, à Saint-Avé à quelques kilomètres de Vannes. Les motards, au nombre de 400, ont d'abord effectué une promenade solidaire de 105 km dans les pays de Vannes et Pontivy. Puis de retour, ils ont donné des baptêmes moto et effectué des démonstrations d'acrobatie. Des casquettes et des tee-shirts marqués IRME ont également été vendus. Daniel Le Mentec, président de AMS 56 doit être remercié pour l'organisation de cette fête au cours de laquelle les motards se sont entendus rappeler par le Pr Gilles Guy, conseiller scientifique de l'IRME, qu'ils étaient, plus que les autres usagers de la route, exposés aux traumatismes médullaires et crâniens. Ils ont également été remerciés et félicités pour leur participation à cette manifestation responsable et solidaire.

A cette occasion, Yvette Arnoux que décidément rien n'arrête, a confié au Pr Guy qu'elle avait écrit à Cécilia Sarkozy pour

lui demander un rendez-vous. Elle lui a demandé de l'y accompagner. Le 14 septembre, ils se sont donc tous deux rendus au palais de l'Elysée où ils ont rencontré Olivier Jacob, le directeur de cabinet de Mme Sarkozy. Yvette Arnoux lui a expliqué le sens de son action et Gilles Guy lui a présenté les objectifs de l'IRME.



In memoriam

Le Professeur Olivier DIZIEN, Professeur des Universités en Médecine Physique et Réadaptation, est décédé brutalement le

1er juillet 2007, à 56 ans. Elève du Professeur Jean-Pierre HELD, il était depuis 1990 responsable de l'unité des blessés médullaires de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches.

Il avait organisé cette unité de façon remarquable, ce qui a permis les soins les plus efficaces aux patients.

Son charisme, son humanité, sa disponibilité étaient très appréciés de ses patients et de ses collaborateurs.

Il a su former de très nombreux élèves, à qui il a fait partager son enthousiasme pour la médecine de rééducation.

Ce clinicien, très actif dans la recherche, participait de façon très coopérative aux protocoles de l'IRME.

L'IRME exprime ses chaleureuses pensées à sa famille et s'associe à la tristesse de tous ses patients, qui appréciaient la qualité de son écoute et de ses soins.

De nombreux témoignages en ce sens ont été adressés à notre association, émanant de patients victimes de lésion de la moelle épinière ou de leur famille.



Adieu Serge Maloubier

Serge Maloubier vivait dans l'ALLIER et il avait créé une société de vente de vin en ligne, innovant dans de nouveaux services puisqu'il voulait proposer à ses clients de les aider à bien harmoniser les vins avec les moments importants de la vie. Bien que tétraplégique et sous assistance respiratoire, il voulait ainsi profiter de la merveilleuse compétence qui lui restait : savoir goûter, et choisir de bons vins, mais surtout en utilisant son cœur afin d'aider d'autres personnes handicapées. Serge MALOUBIER nous a quittés au début du mois de septembre dernier, nos pensées vont à sa famille et à toute cette chaîne de solidarité et d'amitié qui s'est créée autour de lui.

Bulletin de soutien

à remplir et à retourner dans une enveloppe timbrée, à :
IRME - 45 rue Vineuse - 75 116 Paris

Je souhaite :

- adhérer à l'IRME et/ou
- faire un don

Je souhaite recevoir à l'adresse ci-dessous :

- La lettre de l'IRME
- Un justificatif fiscal (pour tout don à partir de 15 €)
- Mme
- Mlle
- Mr

Nom

Prénom

Je suis

Paraplégique

Tétraplégique

Traumatisé crânien

De la famille

Sympathisant

Organisme

Fonction

Adresse

Code postal

Ville

Tél

e-mail

66 % DE DÉDUCTION
FISCALE (VOIR AU DOS)



et verse la somme de

€

Membre actif : 30€/an et +
Membre bienfaiteur :
150€/an et +