

COMPTE RENDU DE LA JOURNEE D'INFORMATION



Document rédigé par la société Ubiquis (<http://www.ubiquis.fr>), corrigé par les intervenants et mis en page par les Organisateurs. Les photos et extraits des diaporamas insérés dans le document peuvent ne pas correspondre précisément au texte dans lequel elles viennent s'insérer. Leur insertion vise plus à améliorer la présentation du document dans son ensemble qu'à illustrer un propos précis.

SOMMAIRE

SYMPTOMES ET SOINS QUOTIDIENS - ACTUALITES ET NOUVEAUTES.....	3
Allocution d'ouverture (Pascal Ribes)	3
Table ronde 1 : Douleur et lésion médullaire (actualités, nouveautés)	5
I. Pr. Manfredi Ventura, neurologue-réadaptateur, CTR Bruxelles, président de l'AFIGAP	5
II. Contrepoint : question d'un blessé.....	10
III. Questions / réponses avec la salle	12
Table ronde 2 : Troubles vésico-sphinctériens et génito-sexuels	15
I. Pr. Brigitte Perrouin-Verbe, CHU de Nantes	15
II. Contrepoint : question d'un blessé.....	21
III. Questions réponses avec la salle.....	22
Actualités et nouveautés en rééducation (aide à la marche, stimulation électrique fonctionnelle, réalité virtuelle, chirurgie du membre supérieur)	25
I. Dr. Thierry Albert (MPR, CRRA de Coubert).....	25
II. Dr. Charles Fattal (MPR, médecin-chef du CMN Propara).....	29
III. Questions / réponses avec la salle	32
STRATEGIES DE REPARATION MEDULLAIRE - ACTUALITES ET NOUVEAUTES	35
Panorama des voies de la recherche - Introduction aux tables rondes (Dr. Luc BAUCHET)	35
Table ronde 3 : Thérapie cellulaire, 1/ cellules olfactives.....	48
I. Dr. Carlos Lima (Lisbonne, Portugal).....	48
II. Dr. François Feron (CNRS, Hôpital Nord, Marseille)	52
III. Contrepoint : question d'un blessé.....	54
IV. Questions / réponses avec la salle	56
Table ronde 4 : Thérapie cellulaire, 2/ cellules souches.....	60
I. Dr. Alain Privat (INSERM, Montpellier ; IRME)	60
II. Contrepoint : question d'un blessé.....	63
III. Questions réponses avec la salle.....	64
Quel avenir pour les interfaces homme/ machine (Pr. François CLARAC)	67
Discussion générale avec la salle sur l'ensemble des voies de recherche	70
Clôture - synthèse de la journée (Pr. François CLARAC)	76

L'ensemble de la journée et tout particulièrement les tables rondes étaient animées par Philippe Montay (Journaliste, France Bleu).

Philippe MONTAY :



Philippe Montay

Cette journée sera résolument placée sous le signe de l'échange entre le monde de la recherche - les scientifiques, les docteurs, professeurs, les spécialistes - et les blessés médullaires, dont on salue la présence. 300 personnes ont répondu présentes à cette journée. Il faut savoir que la demande a été supérieure au nombre de places que nous avons pu mettre à disposition dans cette salle Corum : ceci témoigne de l'intérêt de cette rencontre.

La première réunion de ce type a eu lieu le 2 décembre 2010 à Rungis. Une partie des intervenants présents aujourd'hui l'ont été également lors de cette rencontre. Ainsi nous pourrions bénéficier du recul entre ce qui s'est dit à l'époque et ce qui se dit aujourd'hui.

Symptômes et soins quotidiens - Actualités et nouveautés

Présidence de la séance : Dr. Charles Fattal (AFIGAP, médecin-chef du CMN Propara).

Allocution d'ouverture

Pascale RIBES
Administratrice de l'APF

Je suis heureuse d'être parmi vous. Quatre associations sont à l'initiative de cette rencontre originale que j'ai le plaisir et l'honneur d'introduire :

- deux associations représentatives de personnes en situation de handicap moteur : l'Association des Paralysés de France (APF) et l'Association Libre d'Aide à la Recherche sur la Moelle Epinière (ALARME) ;
- deux sociétés médicales : l'Association Francophone Internationale des Groupes d'Animations de la Paraplégie (AFIGAP) - dans le domaine de la médecine physique et de la réadaptation - et l'Institut de Recherche sur la Moelle et l'Encéphale, dans le domaine de la recherche.

Qu'elles soient toutes quatre remerciées chaleureusement de leur implication et de leur contribution à l'édification de cette journée. La collaboration d'associations « de patients » et de sociétés médicales est le symbole de cette journée : l'échange entre blessés, médecins et chercheurs.

Après Rungis en décembre 2005, les organisateurs ont trouvé important de régionaliser un tel événement, et ont choisi Montpellier c'est-à-dire aussi le grand Sud (Languedoc-Roussillon, PACA, Midi Pyrénées...), pour permettre au plus grand nombre et en particulier ceux qui ont des difficultés de déplacement, de participer à nos échanges. J'adresse un grand merci à la délégation APF de l'Hérault et à son directeur Emmanuel Loustalot ainsi qu'à l'équipe d'ALARME sous la houlette de Josiane Foucault, tous fortement mobilisés pour l'organisation de cette journée et tout particulièrement l'accueil des participants ce jour.



Pascale Ribes

Le principe de ces rencontres est de proposer une interface régulière entre le monde de la recherche qui suscite les plus vifs espoirs, et les blessés médullaires en quête de réponses concrètes et adaptées à leurs attentes.

Cette formule a été très largement plébiscitée il y a deux ans à Rungis. Elle a été améliorée dans une logique participative, et dans le souci de favoriser les échanges et les débats. Ainsi après chaque table ronde, il y aura un contrepoint c'est-à-dire le questionnement d'une personne en situation de handicap moteur pour ouvrir le débat. Globalement un équilibre plus important a été souhaité entre la partie recherche clinique - rééducation et la partie recherche fondamentale.

Pour conclure, je vous voudrais adresser un remerciement appuyé au Dr. Charles Fattal (médecin chef du centre Propara et membre de l'AFIGAP, qui préside cette matinée) et à travers lui au centre Propara pour leur aide et leur soutien tout au long de la préparation de cette journée. Je remercie également l'ensemble des intervenants de cette journée (médecins, chercheurs et témoins), et plus spécialement le Dr. Carlos Lima, qui est venu de Lisbonne à l'invitation d'ALARME pour présenter ses recherches sur la greffe des cellules olfactives, et qui a accepté d'en débattre avec les chercheurs et la salle.

Un mot enfin sur le financement de cette rencontre pour remercier notre principal mécène, la Fondation Medtronic, grâce à laquelle il nous a été possible - nous l'espérons - de vous accueillir dans les meilleures conditions et de proposer la gratuité de l'inscription aux blessés médullaires et à leurs accompagnateurs.

Je vous souhaite à tous des débats d'une grande qualité et je laisse la parole à Philippe Montay, journaliste à France Bleu, qui va animer les différentes tables rondes de cette journée.

Philippe MONTAY :

Hier matin, à 8 heures 10, le Dr. Fattal était notre invité sur France Bleu pour expliquer à quoi allait servir cette journée. Il préside la matinée et je lui laisse la parole.

Charles FATTAL

L'occasion qui nous est donnée aujourd'hui est rare puisqu'elle permet de rassembler patients, aidants professionnels, familiaux, professionnels de santé, chercheurs, cliniciens, chercheurs fondamentaux. A travers nos échanges, nous pourrions lever un certain nombre de malentendus et mettre à jour certaines surenchères, dans un souci de lisibilité des immenses efforts qui sont réalisés par toutes les équipes avec beaucoup de conviction et de sincérité.

Cette occasion rare ne doit pas se rater. Ainsi j'invite tous les participants à nourrir ce débat de questions sans hésiter à intervenir : les questions les plus idiotes en apparence sont souvent les meilleures : ce sont celles que chacun se pose !



Dr Charles Fattal

Table ronde 1 : Douleur et lésion médullaire (actualités, nouveautés)

I. Pr Manfredi Ventura

(neurologue-réadaptateur, CTR Bruxelles, président de l'AFIGAP)

Je remercie le comité des organisateurs, l'ALARME et l'APF de m'avoir invité pour intervenir sur un thème important : la douleur chez le blessé médullaire.

Il y a un mois environ, s'est tenue une réunion de consensus entre différents spécialistes. A cette occasion, ce sujet a été discuté par l'AFIGAP avec des sociétés savantes, comme la Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur et la Société Française de Neurochirurgie. Certains éléments que je vais vous présenter sont tirés de cette réunion.

Les conséquences classiques de la lésion médullaire sont le déficit moteur, le déficit sensitif, les troubles vésico-sphinctériens, les troubles génitaux et intestinaux, les troubles de la régulation autonome et les déficiences fonctionnelles.

La douleur est une « *expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante associée à une atteinte tissulaire présente ou potentielle ou décrite dans les termes d'une telle atteinte* » (International Association for the Study of Pain). Elle est très fréquente après une lésion médullaire puisque durant la phase de réadaptation, on estime que 96 % des patients connaissent un phénomène douloureux, qui diminue au cours de cette phase, mais qui après un an environ peut réapparaître. L'incidence de la douleur chronique - qui dure un certain temps - concerne 18 à 94 % des patients. Environ 50 % d'eux éprouvent une douleur intense qui présente des répercussions sur leur vie quotidienne et leur indépendance.

85 % des patients concernés par des douleurs chroniques sévères se déclarent gênés dans leur mobilité et la capacité de déplacements ; 75 % sont gênés dans leurs transferts ; pour 65 % d'entre eux, les douleurs ont des répercussions sur les exercices de réduction de pression ; ces douleurs ont également des répercussions sur l'habillage (pour 62 % d'entre eux), les soins corporels (50 %), l'alimentation (45 %) et les activités sportives (80 %). Ces dernières devront être réduites ou interrompues chez les patients qui ont des plaintes douloureuses ; ceci est assez paradoxal puisque les activités - en particulier sportives - peuvent diminuer la douleur.

Les douleurs chroniques sévères ont également des répercussions sur le sommeil (pour 56 % des patients), sur la vie sociale / récréative (40 %), sur l'activité générale (28 %), sur les relations (14 %) et la prise en charge thérapeutique (13 %). En tant que professionnels, nous connaissons tous des patients qui ne vont plus se faire traiter, mais préfèrent rester dans leur lit ou éviter tel ou tel traitement ; nous devons donc essayer de combattre par tous les moyens ces phénomènes douloureux.



Pr Manfredi Ventura

Si un blessé médullaire présente une douleur importante, 37 % des tétraplégiques et 23 % des paraplégiques (d'après Ravensroft and al. *Spinal Cord* 2000 ; 38 : 611-614) échangeraient leur douleur contre une éventuelle perte fonctionnelle vésicale, anale ou sexuelle. 38 % des paraplégiques échangeraient une récupération motrice, sexuelle ou viscérale contre un soulagement de leur douleur - ce taux est interpellant.

Je suis neurologue et travaille dans un CHU. Certains de mes confrères n'imaginent pas que les blessés médullaires puissent avoir mal. Dans un pareil cas, je les invite à mieux comprendre ce qu'est un blessé médullaire avant d'essayer de discuter avec lui.

La douleur amène de la détresse (dans 75 % des cas), de la dépression (39 %), du chômage (18 %, à l'exclusion de tout autre facteur). En outre 87 % des patients s'engagent dans une sorte de quête thérapeutique, qui les conduit à chercher un traitement miracle sur Internet, à aller à l'autre bout du monde pour se faire enfoncer des aiguilles et revenir souvent plus malheureux qu'ils n'étaient, ou tout simplement à aller dans certains centres où ils se font prescrire de telles doses de morphine que nous devons les désintoxiquer et les sevrer quand ils reviennent chez nous. 43 % des patients subissent des traitements additionnels, qui ne sont pas sans effets secondaires.

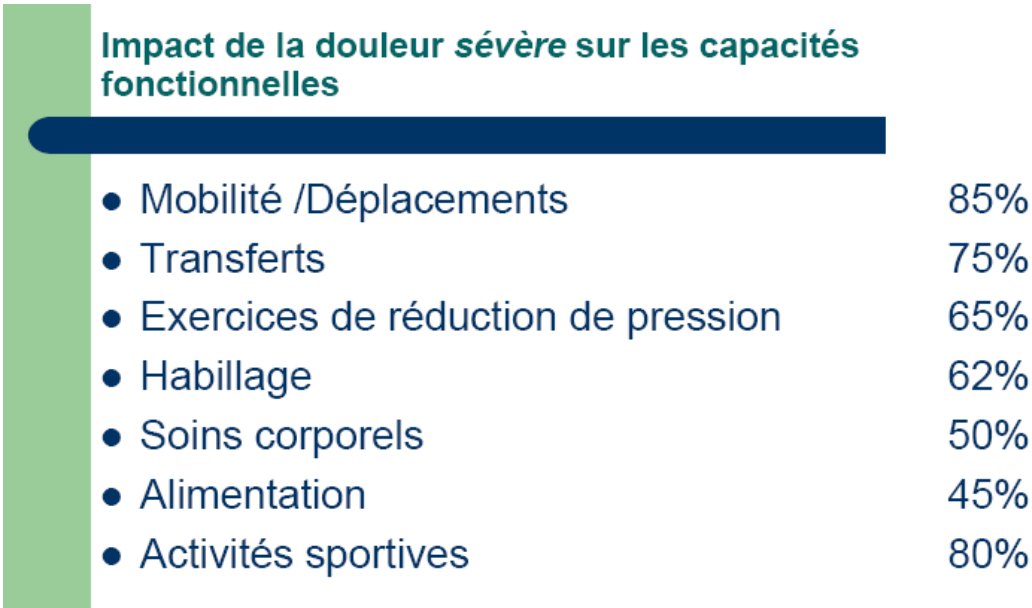
La douleur présente un impact négatif sur les sensations de bien-être, les plaintes psychosomatiques et l'impression de dégradation de vie sociale et professionnelle, la satisfaction/qualité de vie.

Il existe deux grands types de douleur. La douleur nociceptive est une réponse appropriée à des stimuli douloureux (ex : je me coupe le doigt en coupant mon pain, j'ai mal et du sang coule). La douleur neuropathique est, quant à elle, une réponse inappropriée provoquée par une lésion primitive ou par un dysfonctionnement du système nerveux. La douleur nociceptive peut être subdivisée en douleur somatique (ex : un doigt coupé), et la douleur viscérale (ex : gastroentérite, pneumonie). De son côté, la douleur

neuropathique peut être subdivisée en douleur épicrotique et en douleur protopathique. Chaque douleur peut se présenter sous deux modes principaux : aiguë et chronique (persistante). Chez le blessé médullaire, la forme chronique de la douleur présente très souvent une composante neuropathique. Les douleurs neuropathiques ont plus tendance à se chroniciser que les douleurs nociceptives. Lorsque vous avez une rage de dents, vous allez chez le dentiste qui nettoie votre abcès ; la douleur nociceptive disparaît alors. Lorsque vous avez une lésion de la moelle médullaire, vous ne sentez plus rien dans vos jambes et ressentez des picotements après quelques semaines : si vous ne faites rien, cette douleur peut s'installer et devenir chronique.

Plusieurs types de douleur coexistent en général chez le blessé médullaire. Le thérapeute doit donc les identifier pour pouvoir les traiter de la façon la plus adéquate possible. La douleur neuropathique est présente chez plus de 40 % des blessés médullaires.

Impact de la douleur sévère sur les capacités fonctionnelles



● Mobilité /Déplacements	85%
● Transferts	75%
● Exercices de réduction de pression	65%
● Habillage	62%
● Soins corporels	50%
● Alimentation	45%
● Activités sportives	80%

Extrait du diaporama présenté par le Pr M. Ventura

La douleur nociceptive peut être musculo-squelettique (orthopédique, myofasciale) ou viscérale. La douleur neuropathique (neurogène) peut se trouver au niveau lésionnel et peut être de type radiculaire - si elle concerne une racine nerveuse - ou centrale, si son origine n'est pas liée à une racine. La douleur neuropathique peut aussi être sous lésionnelle - à partir de trois niveaux sous la lésion ; elle est la plus mystérieuse puisqu'elle se passe généralement dans une zone anesthésiée ou présentant une sensibilité très déficitaire. D'autres douleurs peuvent également apparaître.

Concernant les facteurs de risque de la douleur après une lésion médullaire, des études multiples et contradictoires ont été réalisées. Elles mentionnent le sexe, le type de lésion, le niveau lésionnel, etc. Le tétraplégique a-t-il plus de douleur que le paraplégique ? Une douleur incomplète provoque-t-elle plus de douleur qu'une lésion complète ? Tous ces éléments sont très débattus et le consensus ne concerne finalement que les éléments suivants. Après une plaie par balle, la douleur est plus importante et plus fréquente, et est probablement liée à des mécanismes spécifiques de la lésion de ce type. Les patients plus âgés au moment de la lésion médullaire vont développer davantage de douleur que les patients plus jeunes. Les patients qui ont un niveau de

dépendance plus élevée et un faible niveau social présentent de plus fortes douleurs ; les éléments de désinsertion professionnelle vont également favoriser la douleur.

Après une lésion médullaire, la douleur augmente avec le vieillissement, l'inactivité, la fatigue physique (notamment la sollicitation prolongée des articulations), la comorbidité (escarres, infections, spasticité, constipation, rétention urine), et l'humeur négative - les gens qui sont généralement de bonne humeur se plaignent moins d'avoir mal que les gens tristes.

Avant de traiter un patient souffrant de lésion médullaire, il convient d'observer trois recommandations préalables :

- rechercher une cause adéquate (exclure les facteurs favorisants ou les traiter) ;
- évaluer de façon holistique/compréhensive le patient (personnalité préexistante, vécu/ressenti actuel, problématique affective et sociale) ;
- tenter une interprétation neurophysiologique de la douleur - cet exercice est difficile car nous ne connaissons pas encore tous les phénomènes sous-tendant des douleurs neuropathiques.

Pour le traitement, il convient d'établir un diagnostic correct et définir la cause, viser les signes et symptômes spécifiques, diminuer la douleur (c'est plus réaliste que de chercher à la faire disparaître), contrôler les autres symptômes (en particulier les autres causes potentielles de douleur, dépression, effets secondaires des analgésiques).

Les traitements posent de réels problèmes puisque la pharmacologie est souvent pas ou peu effective. Les études contrôlées sont très peu nombreuses dans ce domaine précis. Les définitions et critères sont variables suivant les études. La plupart des études ne portent que sur un nombre restreint de patients. En outre il n'existe pas de modèle animal, et les mécanismes sont multiples et mal connus.



Les traitements pharmacologiques actuellement disponibles sont :

- Tramadol, Opiacés ;
- antiépileptiques (carbamazépine, diphantoïne, lamotrigine, ac.valproïque, gabapentine, prégabaline) ;
- antidépresseurs (tricycliques essentiellement) ;
- anesthésiques, antiarythmiques (lidocaïne) ;

- cannabinoïdes ;
- Kétamine, propofol IV (traitements efficaces mais non utilisable en chronique) ;
- Neuroleptiques (effets secondaires désagréables ; en outre peu de nos patients sont schizophrènes...).

La prégabaline est le plus récent des antiépileptiques ; il présente le plus d'éléments probants et a fait l'objet des études les plus sérieuses. Ce médicament peut donc être recommandé en priorité. En Belgique, il n'est pas remboursé dans cette indication. En France heureusement il y a possibilité de remboursement pour ce traitement.

Les antidépresseurs figurent désormais en deuxième ligne. En Belgique, la prégabaline comme la gabapentine qui peut être remboursée pour certains types de douleur neuropathique - mais pas pour les blessés médullaires - sous réserve que les tricycliques aient montré une inefficacité : cela est un non-sens puisque ces médicaments ont beaucoup d'effets secondaires.

Le cannabis est assez populaire chez nos patients, qui ne l'obtiennent pas toujours sur prescription. Quelques études - notamment anglaises et canadiennes - montrent certains intérêts pour des cannabinoïdes pris, non pas en fumette, mais en comprimés. Les défenseurs du cannabis estiment que celui-ci n'est pas une drogue, mais un médicament ; cela revient en fait à oublier que tous les médicaments sont des drogues.

Pour le traitement des douleurs, les techniques suivantes existent :

- prise en charge psycho-comportementale ;
- traitements physiques (neurostimulation transcutanée antalgique, acupuncture, stimulation magnétique ou électrique transcrânienne - faibles effets chroniques) ;
- stimulation du SNC (médullaire cordonale postérieure, intracérébrale (thalamique, corticale)) ;
- procédures ablatives (périphérique, rhizotomie, sympathectomie, DREZ, cordectomie, cordotomie, tractotomie, thalamotomie, gyrectomie, cortecomie, leucotomie, cingulotomie,...).

En résumé, le traitement doit tenir compte des points essentiels suivants :

- adapter le traitement aux symptômes, et non à la maladie ;
- adapter le traitement aux besoins du patient ;
- traiter le plus précocement possible - car la douleur a tendance à se chroniciser ;
- utiliser des doses et une durée de traitement adéquate ;
- évaluer (avec échelles de) qualité de vie, douleur, agenda pour estimer la sensation douloureuse et contrôler l'efficacité thérapeutique ;
- traiter le patient globalement.



Extrait diaporama M. Ventura

En conclusion, la douleur est très fréquente après une lésion médullaire. Elle est hélas encore souvent négligée par le médecin. Plusieurs types de douleur coexistent. Elles sont difficiles à catégoriser chez le blessé médullaire. Le traitement nécessite d'abord un diagnostic. Le traitement doit commencer par éliminer les facteurs aggravants (épines irritatives) et les pathologies associées ou cachées. Il convient d'évaluer tous les aspects psychosociaux. Les traitements doivent être combinés ; la pluridisciplinarité est essentielle puisqu'elle permet l'intervention du médecin, du kinésithérapeute, de l'ergothérapeute, de l'éducateur sportif, du psychologue, etc. La douleur chronique est difficile à traiter car les traitements médicaux sont souvent décevants. Il convient toutefois de garder espoir, car de nouveaux médicaments sortent et les professionnels médicaux sont conscients de cette douleur dont ils parlent de plus en plus. Pour terminer, je dirais que la composante psychologique est à la fois fondamentale et relative. Chacun a son propre psychisme...

II. Contrepoint : question d'un blessé : Christophe TRACOL, ALARME

Je suis Secrétaire de l'ALARME. Cela fait cinq ans que je suis paraplégique et quasiment cinq ans que j'éprouve la douleur. Durant les deux premières années, celle-ci a été très difficile à supporter. Je souhaitais témoigner de mon expérience car j'ai essayé de nombreux traitements allopathiques (antiépileptiques, antidépresseurs) mais aussi l'acupuncture, l'électro acupuncture, l'ostéopathie, l'homéopathie, l'étéopathie, etc.

Le dernier traitement en date est un antidépresseur, l'Anafranil® que j'ai pris pendant deux ans. Par crainte des effets secondaires du médicament sur le long terme et d'évaluer son efficacité dans le temps, j'ai décidé avec les conseils de mon médecin de diminuer puis d'arrêter le traitement !



Christophe Tracol

Les effets positifs des premières semaines et mois ne se sont pas confirmés car je n'ai pas observé d'aggravation du seuil de la douleur alors que je suis maintenant à 6 mois d'arrêt du traitement. Je peux dire qu'aujourd'hui, j'arrive à mieux appréhender la douleur en me levant le matin avec un objectif, du fait d'exercer à nouveau une activité professionnelle, etc. Toutefois certains jours, le moindre bruit aggrave ma douleur, dans ce cas-là je suis obligé de m'isoler totalement. Afin de palier cela je tends à m'orienter vers l'hypnose et les dérivés du cannabis.

Philippe MONTAY :

M. Tracol est confronté à des douleurs importantes depuis cinq ans. N'a-t-on pas progressé dans le traitement des douleurs au cours de ces années ? Où en est-on ?

Pr. VENTURA :

Au cours de ces cinq années, de nouveaux médicaments sont arrivés. Une technique de stimulations électrique ou électromagnétique commence à percer. Des techniques chirurgicales de stimulations corticales ont fait l'objet de développement.

Votre témoignage est intéressant, car il montre que la douleur est réelle et a des répercussions sur votre quotidien. Nous entendons régulièrement ce genre de témoignage que nous n'aimons pas, en tant que médecins, entendre car nous aimons prescrire des traitements qui fonctionnent. Des patients me consultent aussi depuis cinq ans et continuent d'avoir mal. Il faut garder espoir car la recherche avance.

Philippe MONTAY :

Aujourd'hui la douleur de ces patients bénéficie-t-elle d'une prise en charge spécifique ?

Pr. VENTURA :

Il n'y a pas de traitement spécifique, mais une prise en charge spécifique du patient est nécessaire. Des centres de douleurs ont été créés en France et en Belgique au cours de ces dernières années. Les blessés médullaires sont pris en charge dans des centres de paraplégie ou dans des centres de la douleur. Or il existe généralement peu de contacts entre ces deux sortes d'établissements. Dans le premier type, les professionnels sont spécialisés sur les blessés médullaires, mais n'ont pas toujours toute la connaissance sur la douleur. Dans le second type de centre, les professionnels sont hyper spécialisés dans la douleur, mais oublient toute la dimension médullaire. Une piste consisterait donc à élargir les compétences et faire en sorte que ces professionnels travaillent main dans la main et soient en mesure d'apporter une solution spécifique aux patients. Tous les traitements que j'ai mentionnés sont des traitements génériques pour les douleurs nociceptives ou neuropathiques. Au cours des cinq années passées, il n'y a pas eu de recherche pour développer des médicaments destinés aux blessés médullaires ; il serait sans doute intéressant d'avancer dans cette direction. En Belgique, on compte 200 blessés médullaires par an ; les grands laboratoires pharmaceutiques s'en moquent totalement. J'ai expliqué aux autorités que le remboursement du Lyrica® (prégabaline) pour ces patients serait relativement peu onéreux.



Table ronde n° 1 - Douleur

Christophe TRACOL

Des centres antidouleur ont été créés. Il faudrait qu'ils soient davantage en relation avec un médecin éducateur afin d'avoir une approche plus concrète du problème. Lorsque les douleurs perdurent, la situation est vraiment négative. Si on arrive à traiter la douleur rapidement, le patient peut se rétablir plus rapidement.

Philippe MONTAY

Il faudra reparler de l'échelle de la douleur. Les patients attendent des progrès considérables et rapides, alors que les progrès de la recherche se font à petits pas.

III. Questions / réponses avec la salle

De la salle

Je suis paraplégique depuis près de 45 ans. Pendant longtemps, j'ai souffert de douleurs très violentes aux jambes. J'ai été soigné par un acupuncteur de renom qui utilisait des stimuli électriques. Depuis 30 ans, je n'ai plus de problème. Il m'arrive parfois d'avoir des douleurs, mais elles ne résistent pas à des antalgiques.

Philippe MONTAY

Votre témoignage est essentiel puisque M. Tracol souffre depuis cinq ans de douleurs très difficiles à supporter.

Pr. VENTURA

L'acupuncture apporte de bons résultats chez certains patients, mais il ne faut pas généraliser cette technique. Dans la recherche, la difficulté est de constituer des groupes de patients. Un même traitement peut très bien fonctionner chez un patient, mais pas chez un autre. Ainsi nous devons sortir un éventail de traitements et avancer pas à pas ; parfois, nous tombons sur le bon traitement.

De la salle

Je suis paraplégique depuis 9 ans, suite à un accident. Je prends des médicaments très lourds. J'essaie de réduire la dose, mais la douleur revient. Je prenais 30 gouttes de Rivotril® par jour ; j'en prends maintenant 27, mais je ne suis pas bien. J'insiste car mon corps, habitué à 30 gouttes, va se déshabituer progressivement. Cela vaut-il la peine de réduire ma dose ?

Philippe MONTAY

L'escalade médicamenteuse est-elle inévitable ?



Extrait diaporama M. Ventura

Pr. VENTURA

Il faut réduire la prise d'un médicament avant d'en prendre un nouveau. La démarche de madame est bonne. Le patient doit, en collaboration avec son médecin, faire le choix entre les effets secondaires des médicaments et les bénéfices. Le médicament que vous avez mentionné donne une certaine accoutumance. Vous avez essayé de réduire la dose de 10 % ; il faudrait persévérer et voir si cela est supportable.

De la salle

Est-il normal d'avoir une médication aussi lourde ?

Pr. VENTURA

J'ai vu des cas bien pires, puisque certains patients ont développé des escarres à cause des traitements anti douleurs. Un patient a perdu son emploi à cause de sa douleur. Il était sous Méthadone, avait pris du poids et est revenu faire traiter son escarre. Nous avons réduit la dose de médicament et traité son escarre. Il y a 15 jours, j'ai reçu ses remerciements car il avait retrouvé sa fonctionnalité. Or pour ma part, je n'avais pas vraiment l'impression de l'avoir guéri puisque j'avais simplement réduit sa dose de médicaments et fermé son escarre. Parfois les patients sont vraiment drogués. L'escalade thérapeutique peut provoquer une régression fonctionnelle.

De la salle

L'acupuncture m'a permis de réduire une douleur très pénible.

Dr. FATTAL

Des équipes canadiennes ont rapporté des expériences sur l'acupuncture, mais elles ne précisent pas la qualification de la douleur. Les patients souffrent à la fois de douleurs musculo-squelettiques, de douleurs neuropathiques et de douleurs nociceptives. Aujourd'hui, on raisonne en termes de preuve scientifique. Les thérapeutes se tournent donc vers les traitements qui ont des fondements. L'acupuncture va sans doute faire partie des expériences prometteuses pour lutter contre la douleur. Il faudrait entreprendre de grands essais thérapeutiques contrôlés, avec une méthodologie rigoureuse.



Table ronde n°1 - Douleur - Questions réponses

Philippe MONTAY

La réserve que vous émettez vis-à-vis de l'acupuncture est étonnante, dans la mesure où cette technique est utilisée depuis des millénaires en Chine.

Dr. FATTAL

Nous avons toujours le souci d'apporter des éléments de validation. Une séance d'acupuncture n'est pas anodine chez un tétraplégique, car elle peut déboucher sur des problèmes neurovégétatifs. Je ne sais pas si les blessés médullaires chinois sont traités par acupuncture.

Lionel RAY, Kinésithérapeute au centre Propara

Lors d'une journée d'informations organisée au centre Propara, un des médecins parlait de la douleur comme d'une sorte de langage inconscient du corps. Si on traite la douleur d'un patient, son corps ne peut plus s'exprimer. Qu'en pensez-vous ?

Pr. VENTURA

Nos confrères psychiatres ont toujours de bonnes explications pour tout. Il ne faut pas banaliser la douleur en disant qu'elle est inconsciente. Toutefois l'aspect psychologique de la douleur est important. Lorsqu'un tétraplégique a mal, il ne faut pas se dire que sa douleur est psychologique.

Dr. PRIVAT

La recherche contre les douleurs des paraplégiques est difficile. La douleur présente deux composantes : un signal douloureux, qui vient de la périphérie et arrive vers la moelle épinière - là un premier niveau de traitement peut être réalisé ; ensuite, le signal remonte vers le thalamus et le cortex. Le traitement de ce signal très simple est donc très complexe. Après une lésion de la moelle épinière, des modifications se font au niveau de la perception et des structures supérieures (thalamus et cortex). Le ressenti de la douleur est donc très divers selon les paraplégiques et les tétraplégiques. Chaque patient est différent puisqu'il adapte son système nerveux à la lésion. On ne peut donc pas traiter les douleurs neuropathiques selon des schémas classiques. La réorganisation des différents étages des circuits n'étant pas constante, la perception de la douleur évolue. Il faut donc que le traitement soit extrêmement adapté à chaque patient. La recherche fondamentale a réalisé de réels progrès sur l'analyse des différents étages, mais elle ne peut pas avancer plus vite car les variables sont extrêmement nombreuses dans ce système complexe.

De la salle

Si le centre de rééducation de ma région ne reconnaît pas la douleur d'un blessé médullaire, vers quel centre se tourner ?

Pr. PERROUIN-VERBE

Des centres de référence, reconnus en France, assurent une prise en charge des blessés médullaires, en prenant en compte l'ensemble de leurs problèmes et de leurs déficiences physiologiques.

Table ronde 2 : Troubles vésico-sphinctériens et génito-sexuels

Pr. Brigitte Perrouin-Verbe (CHU de Nantes)

En 2005, ma présentation avait porté sur la description physiologique des troubles vésico-sphinctériens et des différentes thérapeutiques. Aujourd'hui je vais vous présenter les avancées réalisées depuis deux ans et des techniques prometteuses.

Les problèmes vésico-sphinctériens constituaient une cause principale de morbidité jusque dans les années 50. Aujourd'hui, ils constituent l'une des premières causes de réhospitalisation chez des patients généralement jeunes, présentant une espérance de vie proche de la population normale.

Nos objectifs sont les suivants :

- préserver l'avenir urologique et génital ;
- obtenir une vessie équilibrée ;
- adapter le mode mictionnel aux capacités du patient ;
- garantir si possible une continence ;
- améliorer la qualité de vie.



Pr Brigitte Perrouin-Verbe

L'actualité de la neuro-urologie est de quatre ordres :

- lésion supra-sacrée, traitement de l'hyperactivité vésicale avec ou sans dyssynergie :
 - L'efficacité à moyen terme de la toxine botulique ;
 - La technique d'électrostimulation des racines sacrées (Brindley) et son impact sur la qualité de vie ;
- lésions basses (centres sacrés et racines de la queue de cheval) : traitement de l'incompétence sphinctérienne et techniques peu invasives (prothèses ajustables ACT (Adjustable Continence Therapy)) ;
- nouvelles techniques adaptées à la situation fonctionnelle : cystostomie continente (Mitrofanoff, Monti) ;
- recommandations de suivi formulées par le Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF).

D'aucuns se sont interrogés sur l'efficacité des injections répétées de toxine botulique intra-détrusoriennes. Les premières publications datent de 2000 (Schurch and Stöhrer (J of Urol 2000)). Des études ouvertes ont été réalisées. Deux études contrôlées de niveau de preuve I ont été conduites en 2005 : l'une a été menée en double aveugle, randomisée, Botox *versus* placebo (Schurch et al, J of Urol 2005) ; une autre était randomisée (Resiniferatoxin/Botox, Giannantoni et al, Minerva Urol Nefrol 2004). Ces études ont permis de voir que la toxine botulique injectée dans la vessie chez des patients aux auto-sondages permettait d'éradiquer les contractions vésicales, et donc les

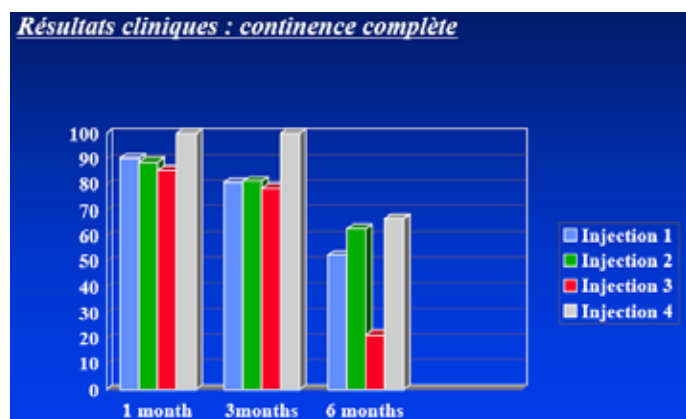
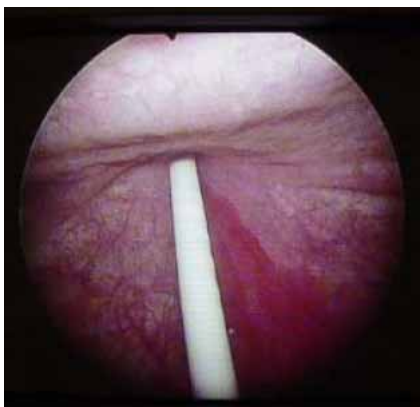
fuites, dans 80 % des cas. Ce traitement de deuxième intention permettait aux patients d'échapper aux médicaments habituels (anticholinergiques) ou à leurs effets secondaires importants.

Peu d'études portent sur l'effet au long cours. Les patients sont peu nombreux. Le recul moyen est de l'ordre de trois à quatre ans.

Le protocole est simple puisque l'on injecte de la toxine - par voie endoscopique - dans la vessie. Le patient ressort l'après-midi même. Le début d'action est généralement observé 10 jours plus tard.

Entre 2002 et 2005, nous avons évalué l'efficacité des injections répétées chez 42 patients. La durée moyenne d'efficacité est sensiblement identique entre la première et la quatrième injection. Il ne semble donc pas y avoir d'épuisement de l'effet de la toxine. De même, il n'y a pas de différence significative entre les quatre séries d'injection et la garantie de continence, 80 % des patients étant en moyenne continents après les injections de toxine. Par ailleurs 80 % des patients se sont déclarés très satisfaits des quatre injections, ce niveau de satisfaction étant corrélé à l'absence de fuite et l'efficacité sur la continence. En outre les différentes séquences d'injection restent efficaces, à moyen terme, sur la capacité de la vessie à se laisser remplir et l'absence de contractions vésicales. De même, l'importance de diminution de la pression de contractions de la vessie - lorsqu'elle persiste - est maintenue au fur et à mesure des injections.

En résumé, on peut donc constater, 2-3 ans après, qu'il n'y a pas d'épuisement de l'effet de la toxine botulique intra détrusoriennes. 90 % des patients sont totalement continents. La durée d'action (clinique et urodynamique) moyenne est de l'ordre de 6 mois. Cette observation a été confirmée par quatre autres études de moyen terme. Il faudra voir si ces résultats extrêmement encourageants se confirment à 10 ans.



Injection toxine botulique intra détrusoriennes - extraits diaporama Pr. B. Perrouin-Verbe

Quelle est la meilleure procédure de réinjections ? Trois options sont possibles :

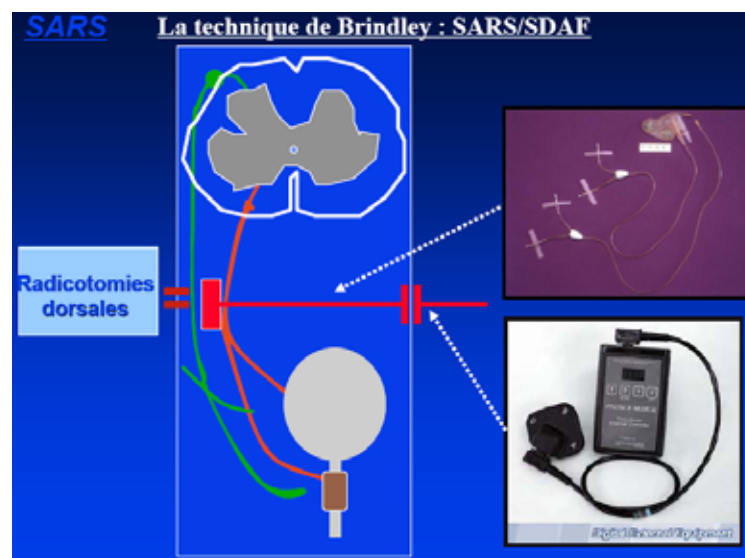
- la réinjection basée en fonction des délais d'efficacité de la littérature ;
- la réinjection après détermination pour chaque patient de sa durée d'efficacité ;
- la réinjection lors de la réapparition de signes cliniques ou urodynamiques.

Après deux séances d'injection, nous pensons que la durée moyenne d'efficacité d'un patient peut être déterminée.

La technique de Brindley n'est pas nouvelle puisque les premières expérimentations réalisées par Sir Gilles Brindley sur l'animal remontent aux années 70 ; les premières implantations ont été effectuées dans les années 80 sur l'Homme. Cette technique consiste à placer des électrodes de stimulation sur la partie ventrale des racines sacrées qui innervent la vessie, le sphincter et l'intestin, et à effectuer une radicotomie dorsale, c'est-à-dire à couper la partie postérieure de ces racines qui véhicule les réflexes de ces racines pour éviter que la vessie ne se contracte de façon inopinée. Un petit récepteur sous-cutané est relié à des électrodes placées sur les racines ; un générateur de batterie permet au patient de déclencher ses mictions. Le principe de cette technique consiste donc à remplacer une miction qui n'est plus volontaire - en cas de lésions médullaires - par une miction déclenchée volontairement par électrostimulation.

Les résultats de cette technique sont connus depuis longtemps. En 2002, plus de 2 000 patients avaient bénéficié de l'implant de cette technique. Les résultats sont très satisfaisants sur le plan mictionnel puisque 90 % des patients vidant leur vessie (4 à 5 mictions par 24 heures). En outre les patients implantés d'un Brindley ont une réduction considérable du temps passé sur les toilettes pour leur programme intestinal. A cet égard, il faut savoir que la plupart des patients paraplégiques passent entre 30 et 45 minutes sur les toilettes pour régler leur programme intestinal.

Cette technique s'adresse à des patients complets, sous couvert de certains pré-requis, car il ne faut jamais faire perdre de fonctions lorsque l'on fait de la chirurgie fonctionnelle chez des patients. A partir du questionnaire Qualiveen - élaboré par un groupe français - qui mesure l'impact spécifique des troubles urinaires sur la qualité de vie des blessés médullaires, des études d'évaluation de patients porteurs de Brindley ont montré une diminution considérable de l'impact des troubles urinaires sur leur qualité de vie, et ce dans quatre domaines (gêne, contraintes, craintes, vécu). Parallèlement, une amélioration du score de la qualité de vie globale a été observée.



Extrait du diaporama du Pr B. Perrouin-Verbe

La nouveauté concernant cette technique est d'ordre chirurgical. Moins invasive, cette technique développée à Nantes consiste en une seule voie d'abord au niveau du sacrum, à réaliser la radicotomie et la mise en place des électrodes dans leur partie extra durale.

S'agissant des conséquences économiques de l'électrostimulation des racines sacrées, une étude américaine (Creasey GH, 2001) a montré que chez les patients implantés de ce stimulateur de Brindley, les coûts rapportés aux problèmes urinaires et intestinaux diminuent de 80 % (8 152 à 948 \$) après implantation de la neuroprothèse. En France, un protocole est en cours concernant les innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et comparative de l'impact médico-économique de la technique de Brindley dans le traitement des neurovessies centrales.

Par ailleurs il convient de mentionner les nouveautés dans le traitement de l'insuffisance sphinctérienne neurologique, qui concerne tout particulièrement les lésions basses où le sphincter est dénervé et incompetent. Le dispositif ACT (Adjustable Continence Therapy, Medtronic) comporte deux ballons en silicone remplis d'un mélange de sérum physiologique et d'un produit radio-opaque. Ces ballons sont placés par voie périnéale de part et d'autre de l'urètre le plus près possible du col vésical. Des ports en titane sont reliés à chacun des ballons par une tubulure. Ils permettent des ajustements du volume contenu dans chaque ballon, par ponction à l'aiguille percutanée, et ce à tout moment après la chirurgie. Cette technique, peu invasive et réversible, permet de traiter l'incontinence d'effort des syndromes de la queue de cheval.



Extraits du diaporama du Pr B. Perrouin-Verbe

D'autres techniques chirurgicales existent et sont utilisées depuis peu chez les blessés médullaires. Il s'agit, par exemple, des cystostomies continentes qui ont été développées initialement chez les enfants. Cette technique est tout à fait remarquable lorsque les blessés médullaires ne peuvent pas s'auto-sonder par voie périnéale - ceci est particulièrement vrai chez la femme qui a une tétraplégie moyenne et a des difficultés à accéder à son périnée pour les autosondages - puisqu'elle leur permet de s'auto-sonder par voie abdominale. Lorsque les patients ont des lésions du périnée, cette technique est également très intéressante. En outre elle peut être associée à toutes les autres techniques (toxine, anticholinergiques, traitement d'une incontinence d'effort), et s'appuie sur un montage réversible. Associée à la chirurgie du membre supérieur chez certains patients tétraplégiques, elle permet à ces patients d'être autonomes quant à la pratique des autosondages.

Les principes chirurgicaux du Mitrofanoff consistent à aboucher la vessie à l'abdomen, *via* un fragment d'appendice - ou à défaut un morceau d'intestin grêle qui permet de

réaliser un petit conduit. Cette stomie peut être placée au niveau du nombril (ombilic), technique très peu mutilante, ou en fosse iliaque droite.

Je souhaiterais vous dire quelques mots à propos des recommandations - formulées par le GENULF - pour le suivi des vessies neurologiques des patients médullaires et de la sclérose en plaques. Le suivi des blessés médullaires, notamment sur le plan vésico-sphinctérien, est un enjeu majeur du pronostic de l'ensemble des patients. Après leur première hospitalisation, ces derniers rentrent chez eux et tentent de refaire leur vie. Nous tentons alors de leur faire passer le message suivant : vous n'êtes pas malade et il est compréhensible que vous ayez envie de totalement démedicaliser l'avenir. Toutefois ils devraient accepter de réaliser régulièrement un bilan de suivi, car il permet de dépister des facteurs de risque de dégradation de l'arbre urinaire, et ainsi d'éviter les complications.

A partir d'une analyse extrêmement extensive de la littérature, nous avons édité des recommandations de suivi. Lors de l'hospitalisation initiale, il est impératif que le blessé médullaire soit dans une structure compétente afin que sa situation neuro-urologique soit évaluée. Le centre de référence doit pouvoir prendre en charge ce problème. Un bilan urodynamique doit être réalisé dès la première année. Certains examens, comme le scanner spiralé, l'urographie intraveineuse ou l'évaluation du trouble mictionnel et du mode mictionnel, sont indispensables dès la première année. Au cours des deux premières années - durant lesquelles le comportement de la vessie va changer - il faut, quel que soit le mode mictionnel acquis, que nous puissions revoir le blessé médullaire au moins deux fois par an. Une évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être faite la première année, puis tous les deux ans.



Chez les patients non « à risque » - c'est-à-dire capables de vider leur vessie sans haute pression intra-vésicale -, le suivi doit être assuré tous les 2 ans. Il comprend une évaluation neuro-urologique, une évaluation urodynamique et une évaluation de l'arbre urinaire. A partir de 15 ans de suivi, quels que soient les facteurs de risque associé, il convient d'effectuer une cystoscopie et une cytologie urinaire tous les deux ans afin de dépister un éventuel cancer de vessie. En ce qui concerne le cancer de prostate chez les hommes, il n'y a pas de facteurs de risque supplémentaire ; le dépistage en ce qui concerne les recommandations rejoint celui de l'homme dit normal. A partir d'un certain âge, les blessés médullaires ou non doivent se faire examiner et doser les PSA.

A partir de la notion de patient à risque / non à risque, on détermine les patients qui ont des risques de développer des insuffisances rénales, un cancer de vessie, des lithiases, etc. On doit alors mettre en place un suivi spécialisé. Les patients ayant le risque de développer un cancer de vessie ont des drainages continus (cathéters sus pubiens permanents, sondes à demeure, etc.) ou portent des montages particuliers, comme la cystoplastie d'agrandissement. Les patients qui ont des risques de développer une altération du haut appareil ont des pressions élevées dans la vessie (au-delà de 40 cm d'eau) pendant la phase de remplissage ou de miction ; ces patients doivent bénéficier d'une surveillance annuelle. Certaines situations particulières, comme le fait d'avoir une utérostomie de Bricker, une cystoplastie d'agrandissement, peuvent présenter des risques de lithiases ; dans ce cas, il convient d'effectuer un scanner spiralé tous les deux ans.

A partir de cette analyse extensive de la littérature, nous avons pu déterminer très précisément les facteurs de risque, les modes de suivi des patients en fonction de leur mode mictionnel, de leurs antécédents chirurgicaux, de la pression dans la vessie, etc.

Sur le plan pharmacologique, les nouveautés sont peu nombreuses. Un travail sur l'urothélium est en cours. Cette membrane couvre la face interne de la vessie ; longtemps, on pensait qu'il s'agissait d'une pure surface laissant passer les stimulations mécaniques et jouant le rôle de barrière vis-à-vis d'un certain nombre de molécules. On ne pensait pas que l'urothélium pouvait sécréter des neuromédiateurs et être le siège de récepteurs particuliers. Pour l'heure, il convient de démembrer l'ensemble des récepteurs de cette membrane qui est capable de transformer un stimulus mécanique en stimulus chimique. Ce travail nous permettra de mieux comprendre les mécanismes d'action des médicaments utilisés ; à l'avenir, il devrait déboucher sur de nouvelles cibles thérapeutiques axées sur cette membrane.

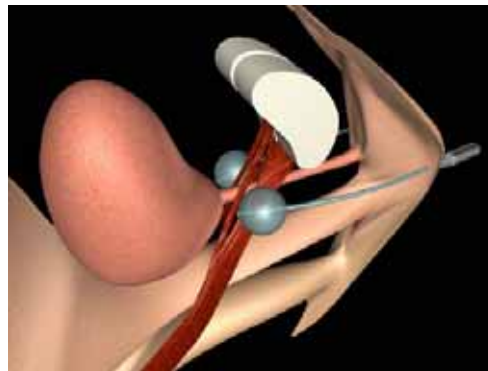
S'agissant de la réparation et de la récupération de la fonction vésico-sphinctérienne, l'actualité est également peu fournie. Une étude chinoise (Xiao, 2007) a été réalisée sur la création artificielle d'un nouveau circuit. Je ne sais quoi en penser puisque les résultats de cette étude n'ont pas été publiés dans une revue autre que chinoise. Le travail réalisé a consisté à anastomoser la racine ventrale L5 - située au-dessus des centres vésicaux - à la racine ventrale S3 ; en stimulant la zone cutanée en regard, on obtiendrait une contraction vésicale. Cette publication ne fait pas état de résultats particuliers. Il faudra en attendre une communication plus précise. En outre d'autres équipes devront travailler sur ce sujet pour valider la technique.

En 2004, une étude a été réalisée par Livshits sur les lésions basses (cône terminal et queue de cheval). Cette étude, rassemblant 11 patients, portait sur l'anastomose d'un nerf intercostal à des racines qui n'étaient plus en lien avec des centres supérieurs. A partir d'une vessie acontractile, il semblerait qu'on ait pu obtenir la réapparition de contractions vésicales non commandées - ce qui n'apporte pas grand-chose.

De nombreuses études ont été réalisées sur les animaux. Ces travaux ont permis de comprendre que des motoneurones - notamment végétatifs - privés de leur efférences par la lésion pouvaient être le siège d'une mort cellulaire et leur population est donc appauvrie dans la moelle épinière. Des tentatives de protection par la réimplantation de greffes périphériques et de facteurs neurotrophiques ont été réalisées, mais elles n'ont,

pour l'heure, apporté aucun résultat en termes de réparation et de récupération de la fonction vésico-sphinctérienne.

En neuro-sexologie, l'actualité est beaucoup moins riche qu'au cours des années passées. Depuis 2005, il n'y a rien eu de nouveau concernant les médicaments. Vous connaissez bien les PDE5 inhibiteurs (dont le Viagra®), qui sont efficaces pour l'érection chez 78 % des patients. Globalement, vous pourriez penser que les avancées sont faibles et purement techniques. Face au patient, nous avons la connaissance indispensable du pronostic de la fonction vésico-sphinctérienne, ainsi - et surtout - un arsenal thérapeutique qui permet d'adapter au mieux à votre situation fonctionnelle et à votre qualité de vie le problème de ces troubles urinaires.



Extraits du diaporama du Pr B. Perrouin-Verbe

I. Contrepoint : question d'un blessé : Christophe ROUX (Montpellier)

J'ai 45 ans, et suis tétraplégique depuis 25 ans au niveau médullaire C5-C6. Le corps humain est formidablement complexe puisqu'on ne connaît pas encore précisément le fonctionnement de tout ce qui se passe au niveau vésical. La recherche a encore beaucoup à nous apporter. Il y a une vingtaine d'années, il n'existait pas beaucoup de techniques pour améliorer les conditions de vie des personnes handicapées. Pendant des années, elles ont pu utiliser les sondes à demeure.

En 1982, j'étais à Garches ; j'ai dû suivre une rééducation vésicale en cachette car mon médecin pensait qu'elle ne fonctionnerait pas. Une infirmière est venue me voir, m'a expliqué ce qu'elle allait faire. Elle m'a enlevé ma sonde ; j'ai bu deux litres d'eau ; quand j'ai commencé à transpirer, elle m'a tapé sur la vessie et le résultat a été immédiat - la miction était parfaite et le sondage n'a révélé la présence d'aucun résidu. L'accueil et le vidage de la vessie sont importants au niveau médical - puisqu'il en va de la survie des patients - et sont désormais bien pris en compte dans les centres de référence.

Dans votre exposé, vous nous avez expliqué que le patient devait être pris dans sa globalité. C'est appréciable, car chaque patient devrait pouvoir bénéficier d'une situation clinique particulière.



Christophe Roux

Le système de sondage au niveau de l'abdomen constitue une avancée considérable en termes d'autonomie des femmes tétraplégiques. Pour les hommes, la verge permet de s'appareiller. Lorsque j'ai envie d'uriner, je me percut. Cette technique a assez bien fonctionné jusqu'en 2004, année où j'ai commencé à beaucoup suer. J'ai alors entendu parler d'injection de toxine botulique. Je me suis donc rendu au centre Hélios Marin de Perpignan. Là, j'ai rencontré le Dr. Soller, qui m'a préconisé des injections de toxine botulique dans le sphincter strié. Ces injections peuvent aussi être faites directement dans la vessie. Quelles sont les différences d'indications entre ces deux techniques ?

Pr. PERROUIN-VERBE

L'important n'est pas de vider sa vessie, mais plutôt de savoir à quel prix. Pendant très longtemps, une grande valeur a été accordée aux résidus. On peut vider sa vessie avec des pressions intra-vésicales très élevées qui peuvent être sources de dégradation.

Dans le cas des dyssynergies vésico-sphinctériennes ou d'hyperactivité vésicale simple, si le patient est capable de s'auto-sonder, la vessie est inactivée et les contractions vésicales sont retirées en injectant la toxine botulique dans le muscle vésicale (le moteur assurant le vidage de la vessie). Si le patient est en miction réflexe - et a des difficultés à vider sa vessie car son sphincter est trop tonique -, on peut injecter de la toxine - à moindre dose - dans le sphincter strié pour permettre aux contractions vésicales de mieux s'exprimer et de vider plus facilement la vessie.

II. Questions réponses avec la salle

De la salle

Mon petit-fils de 10 ans est paraplégique depuis l'âge de 2 ans. Il est suivi par le Dr. Untel. A partir de quel âge peut-on lui injecter ce produit dans la vessie pour éviter les autosondages ?



Pr B. Perrouin-Verbe

Pr. PERROUIN-VERBE

Ce produit ne permet pas d'éviter les autosondages ; il vise au contraire à faire en sorte que la vessie ne se contracte pas ainsi à éviter une dégradation des reins. Pour utiliser ce produit il faut pouvoir s'auto-sonder. Cette technique peut être utilisée chez les enfants. J'ai un petit patient tétraplégique qui a commencé à se faire injecter de la toxine à l'âge de 6 ans et dispose d'un montage de Mitrofanoff et a appris à s'auto-sonder.

Delphine

Je suis paraplégique depuis presque 7 ans. Comment se passe le fonctionnement de la vessie d'une femme enceinte, qui va généralement beaucoup plus souvent aux toilettes ? La toxine botulique est-elle efficace ?

Pr. PERROUIN-VERBE

Les injections de toxine botulique sont contre-indiquées lors de la grossesse. Une femme souffrant de lésions médullaires ne rencontre aucun problème pour procréer. Sa grossesse ne pose pas de problème si elle est bien anticipée et préparée, et fait l'objet d'un suivi conjoint entre le gynéco- obstétricien et le médecin spécialisé qui la suit sur le plan de la lésion médullaire. Une femme aux autosondages doit recevoir une injection botulique avant de décider d'avoir un bébé ; ainsi cette injection devrait durer tout le temps de la grossesse. Les femmes enceintes peuvent continuer à prendre des médicaments anticholinergiques. Il est parfois nécessaire d'augmenter le nombre de sondages. Chez la femme enceinte, il faut traiter les germes dans la vessie car elles peuvent provoquer des infections ; ainsi, lors de la grossesse, nous mettons en place une antibiothérapie particulière - le cycling antibiotique, développé à Garches - pour éviter la présence de germes dans les urines.

Guillaume GRIVEL

Je suis venu avec mon ami Benoît et sa famille. Benoît suit depuis quelque temps une thérapie avec un docteur allemand - le Dr Chalo - qui considère que les personnes handicapées pratiquant une activité physique intense et spécifique peuvent réorganiser leur système nerveux et ainsi améliorer leurs conditions de vie et de mobilité. Il affirme qu'une de ses patientes estoniennes a retrouvé une continence complète après une année et demie de pratique de cette thérapie. Avez-vous entendu parler de cette technique ?

Pr. PERROUIN-VERBE

Les médecins qui s'occupent de lésions médullaires communiquent entre eux et se connaissent tous dans le monde. Les informations valides circulent toutes en temps réel. Nous n'avons tous qu'un souhait : favoriser la réparation et la récupération. Si des techniques miracles existaient dans ce domaine, nous les appliquerions. Je ne connais pas la technique que vous avez mentionnée. Je ne connais pas non plus l'histoire de cette patiente. Si elle a recouvré une continence parfaite après un an et demi de pratique, ce n'est pas lié à la thérapie comportementale ou physique, mais plutôt au fait qu'elle avait une lésion incomplète. Ce résultat ne peut pas être validé sur le plan scientifique.

Barbara

Je suis paraplégique depuis 20 ans. Je pratique les autosondages et prends du Ditropan depuis 15 ans. Avec le temps, je subis de plus en plus d'effets secondaires (baisse de vue et sécheresse de la bouche). Ces effets vont-ils s'amplifier avec les années ?

Pr. PERROUIN-VERBE

Il est tout à fait possible que vous supportiez moins bien vos anticholinergiques. Nous savons que ces médicaments présentent des effets secondaires importants, comme les troubles de l'accommodation et les effets de sécheresse. Ces médicaments ne sont donc pas anodins. Si vous considérez que les effets secondaires augmentent, il faudrait peut-être passer aux injections de toxine qui permettront de diminuer, voire de vous sevrer des anticholinergiques. Il ne faut pas avoir peur de la toxine botulique, car elle constitue

une révolution thérapeutique : les patients sont généralement tranquilles pendant six à neuf mois après une simple injection.

Didier, Lot-et-Garonne

Des études plus complètes sur la défécation seront-elles menées ?

Dr. PERROUIN-VERBE

Nombre d'études - notamment physiologiques - sur la défécation ont d'ores et déjà été menées. La communauté médicale s'est plus penchée sur les problèmes vésico-sphinctériens car ceux-ci étaient à l'origine de complications qui mettaient en danger le patient. De leur côté, les problèmes d'intestins entraînent essentiellement un inconfort, voire une altération majeure de la qualité de vie. Les études sur la défécation sont nombreuses, mais les ressources thérapeutiques sont limitées. C'est pourquoi j'ai parlé de la technique Brindley, car elle apporte des bénéfices incroyables vis-à-vis de la fonction intestinale. Des patients gèrent leur programme intestinal en 5 minutes le matin, contre 45 minutes auparavant.

De la salle

Je suis mère de trois enfants. Mon fils cadet, de 25 ans, a eu un accident à 16 ans. Pourra-t-il avoir des enfants ?

Dr. PERROUIN-VERBE

Bien évidemment. Nous ne sommes pas des médecins d'organe, mais des médecins d'individus maîtrisant la physiologie particulière des lésions médullaires.



Nous nous occupons donc de tous leurs problèmes, y compris ceux d'ordre génito-sexuel. Il existe des techniques ou des médicaments pour améliorer l'érection. On peut également obtenir des éjaculations, car il est vrai que peu de blessés médullaires éjaculent spontanément lors des rapports. 80 % d'entre eux éjaculent avec un des petits vibromassages de la verge. Les spermatozoïdes du paraplégique sont parfois moins vigoureux et mobiles que chez le sujet « normal » ; des techniques de procréation médicale assistée permettent à des spermatozoïdes peu mobiles d'assurer une procréation. En outre il faut savoir que des modes de miction sont plus dangereux que d'autres pour les complications génitales. A cet égard, je rappelle qu'il ne faut plus laisser de sonde à demeure de façon prolongée, car elle peut entraîner des complications aussi bien chez l'homme que la femme. Sur le site de l'APF, vous pourrez consulter différentes diapositives sur ce thème.

Actualités et nouveautés en rééducation (aide à la marche, stimulation électrique fonctionnelle, réalité virtuelle, chirurgie du membre supérieur)

I. Dr. Thierry Albert (Médecine Physique et Réadaptation, CRRRA de Coubert)

Je vous remercie de m'avoir invité. Je travaille au centre de réadaptation de Coubert où nous nous intéressons à de nouvelles techniques de marche. Je vais vous parler des nouvelles techniques de réentraînement locomoteur chez le blessé médullaire incomplet - elles ne concernent donc pas le blessé médullaire complet qui n'a pas récupéré de motricité ou de sensibilité.



Le Dr Thierry Albert

Des chercheurs canadiens ont commencé à utiliser la technique de rééducation de la marche sur tapis roulant avec allègement partiel du poids du corps (Body Weight Support Treadmill Training, BWSTT) sur le chat. Ces chercheurs ont constaté que le réentraînement spécifique sur tapis roulant permettait aux chats spinalisés de mieux récupérer la marche lorsque leur arrière-train était soutenu. Ces expérimentations ont permis de mettre en avant l'intérêt et la plasticité du système nerveux central et de la moelle épinière ; par la suite, elles ont servi à de multiples études pharmacologiques. Avec d'autres équipes dans le monde, ces chercheurs canadiens ont cherché à utiliser cette technique chez l'homme. Certaines équipes ont mené des travaux expérimentaux avec des blessés médullaires complets - je ne développerai pas ces travaux puisqu'ils n'ont pas d'application clinique dans les centres de rééducation. En outre des expérimentations ont été menées chez les blessés médullaires incomplets ; je vous en présenterai les résultats.

Au cours de mon intervention, j'aborderai les questions suivantes.

- Quels sont les matériels utilisés et les modalités pratiques d'utilisation ?
- Quels sont les principes qui différencient le BWSTT des techniques classiques (station debout, marche, déambulateur) ?
- Quelle est l'efficacité du BWSTT par rapport aux techniques classiques ?

Il existe différents matériels et modalités d'utilisation pratique.

- suspension et allègement + marche au sol entre des barres parallèles
Cette technique a été utilisée il y a presque 100 ans par les pionniers de la rééducation neurologique. Par la suite, elle est quelque peu tombée en désuétude. La personne est prise dans un harnais relié à un treuil qui permet d'alléger le poids du corps ; la personne est réentraînée à marcher sur le sol entre des barres parallèles. Cette technique est très appréciée par les kinésithérapeutes et par les patients car elle rassure et permet de se remettre dans un schéma de rééducation de la marche se assez précocement.

- **suspension et allègement + marche sur tapis roulant**
Le tapis roulant permet au kinésithérapeute de ne pas avoir à se déplacer avec le patient et d'exercer son travail technique de guidage des membres aux pieds du patient. Une assistance physique est nécessaire pour aider le patient, en fonction de sa force de récupération. Un à trois thérapeutes peu(ven)t intervenir sur les différents membres. Grâce à la suspension et au tapis roulant, les patients arrivent à effectuer des pas sur le tapis roulant, alors que cela ne paraissait pas vraiment possible *a priori*.
- **le Gait Trainer**
Ce système motorisé a été inventé par le Dr. Hesse à Berlin (www.reha-hess.de). Cet appareil permet d'alléger partiellement le poids du corps du patient ; ses pieds sont pris dans des pédales qui reproduisent un cycle de marche. Le patient effectue donc des mouvements proches de ceux que l'on peut effectuer sur des vélos elliptiques. Cet appareil est surtout préconisé chez les hémiplegiques. La vitesse et la longueur du pas peuvent être réglées.
- **le Lokomat**
Cet appareil a été créé par G. Colombo en Suisse (www.hocoma.ch) pour les blessés médullaires. Il permet d'alléger partiellement le poids du corps, avec un harnais situé au-dessus de la tête. Le patient marche sur un tapis roulant. Autour de ses jambes, des robots externes sont placés pour mobiliser la chambre selon un schéma de marche quasiment normal. Le patient doit faire de son mieux pour accompagner le mouvement des robots. Il s'agit donc d'un travail actif-aidé (par le kinésithérapeute) ; l'aide apportée est manuelle ou mécanique. Quelques appareils de ce type sont utilisés en France ; les résultats obtenus sont assez intéressants.
- **le Réo Ambulator**
Plus récente, cette machine a été développée par Motorica aux Etats-Unis et va commencer à apparaître en Europe. Le patient est suspendu par un harnais. Des systèmes robotisés de jambes mobilisent les jambes du patient selon un schéma de marche. Cet appareil sera prochainement testé en France dans un centre.



La rééducation par BWSTT repose sur les principes suivants :

- reproduire une cinématique articulaire le plus proche possible de la normale ;
- favoriser l'extension de hanche en fin de phase portante, l'alternance flexion/extension du genou, le bon placement du pied ;
- éviter l'utilisation d'orthèses, qui ont tendance à inhiber la motricité résiduelle ;

- adopter une vitesse de tapis roulant confortable, mais rechercher une vitesse la plus rapide possible (proche de la vitesse normale de la déambulation avant l'accident) ;
- maintenir une extension correcte du tronc ;
- synchroniser et coordonner les phases des deux membres inférieurs (phase portante/phase oscillante) ;
- éviter l'appui des membres supérieurs et favoriser la coordination des ceintures ;
- rechercher un grand nombre de répétitions de cycles de marche (en fonction de la fatigabilité).

En général, les protocoles prévoient 3 à 5 séances de 30-60 minutes par semaine, durant 1 à 5 mois, à la phase aiguë (proche de l'accident) ou chronique. Les contre-indications sont identiques à celle de la rééducation de la marche. La sensation d'oppression possible avec le harnais (cisaillement inguinal) constitue un effet indésirable. Le BWSTT pose un certain nombre de problèmes pratiques (temps et difficultés de réglage correct du harnais, de transfert et d'installation du patient). En outre la pénibilité physique du travail sur tapis roulant est réelle pour le thérapeute.

Dans mon centre, j'essaie de mettre sur pied un atelier de marche - à l'image d'un atelier de balnéothérapie - avec une équipe « dédiée » ou une organisation spécifique. Des thérapeutes pourraient consacrer 6 à 12 mois aux techniques utilisées au sein de cet atelier ; ainsi ils seraient très efficaces et seraient à même de diversifier les séances - qui ne remplacent pas les séances traditionnelles - et de moduler le volume de travail en fonction de la fatigue occasionnée.

L'efficacité clinique de ces techniques chez le blessé médullaire incomplet est généralement évaluée dans le cadre d'études prospectives sans groupe témoin comparatif.

Ces études portent sur des patients ASIA C et D (incomplets moteurs capables d'effectuer des mouvements contre la pesanteur). L'évaluation de la marche est effectuée avant et après protocole. Les biais méthodologiques de ces études sont nombreux.

Toutes les études ont mis en évidence les résultats suivants :

- amélioration de la marche sur tapis roulant et sur le sol après la période de rééducation (vitesse, endurance, échelles fonctionnelles, condition physique générale) ;
- diminution progressive de l'allègement et de l'assistance nécessaire ;
- pas d'amélioration des déficiences analytique (force musculaire évaluée par le « testing ») ;
- pas d'aggravation de la spasticité.



Plusieurs études ont mis en évidence une amélioration fonctionnelle d'une marche utile chez des blessés médullaires incomplets « non marchants et anciens ». Les mêmes constatations ont été dressées avec les protocoles prospectifs non contrôlés utilisant le Lokomat (Wirz, 2005) ou les techniques robotisées.

D'une manière générale on peut donc affirmer que ces techniques présentent une certaine efficacité sur le réentraînement locomoteur du blessé médullaire incomplet aigu ou chronique. Certains auteurs cherchent à comparer ces techniques aux techniques « classiques ». En 1995 et 1998, Wernig a montré que les améliorations étaient plus marquées avec le BWSTT qu'avec les techniques classiques. Toutefois il convient de préciser que ces dernières étaient utilisées par des patients suivis depuis dix ans, alors que le BWSTT était utilisé par des patients récents. La méthodologie de cette étude peut donc être discutée.

L'étude de Dobkin (2003) est beaucoup plus robuste. Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, avec évaluation en simple aveugle. Cette étude portait sur 70 patients de moins de 8 semaines (ASIA B, C, et D) qui ont suivi un réentraînement de 12 semaines. Elle a permis de montrer une amélioration fonctionnelle des deux groupes sans différence entre les deux techniques. En outre elle a montré que le taux d'amélioration de la marche des patients ASIA C était globalement supérieur dans les deux groupes à ce qu'on voyait généralement dans les statistiques antérieures.

L'étude de Hornby en 2005 a montré que le Lokomat n'apportait rien de plus que les autres techniques, mais était moins fatigant pour les kinésithérapeutes et permettait une organisation des soins plus moderne et rentable.

L'étude de Postans (2004) a montré que le BWSTT complété par des stimulations électriques fonctionnelles permettait d'aboutir à une supériorité fonctionnelle.

Les protocoles de réentraînement par BWSTT améliorent l'adaptation cardiaque et respiratoire à l'effort, la tolérance au glucose, les capacités oxydatives musculaires, l'équilibre lipidique et la modification des proportions des différents types de fibres musculaires et de leur volume. En 2005, Giangregorio a montré que le BWSTT n'avait pas d'incidence sur la minéralisation osseuse.

Dès le stade précoce de la rééducation et en phase plus « chronique », le BWSTT et les équivalents robotisés présentent les intérêts suivants :

- un travail de marche plus précoce et en sécurité ;
- une mise en charge progressive et des vitesses adaptées aux possibilités motrices de la personne, parfois proche de la normale ;
- la correction de la position des articulations, de la longueur du pas, de la cadence (sur le principe d'une technique actif-aidée ou dispositifs robotisés) ;
- la réalisation de parcours longs et de cycles de marche répétitifs ;
- le réentraînement des systèmes cardiovasculaire et respiratoire avec amélioration de l'endurance à l'effort.

La « robotisation » diminue la contrainte des soignants, mais diminue probablement la finesse de l'assistance physique à apporter. Ainsi le robot aide les soignants, mais ne les remplace pas. Le BWSTT et les systèmes robotisés sont des techniques de stimulation de l'automatisme de marche et du système cardio-respiratoire qui doivent être complétées par une rééducation en situations écologiques vraies (parcours de marche, obstacles, etc.).

Il est désormais admis qu'il faut chercher à stimuler plus et mieux la plasticité du système nerveux lésé ainsi que le système cardio-respiratoire qui permet de faire l'effort

physique. Ces principes n'étaient sans doute pas autant admis dans le passé. Le BWSTT et ses dérivés sont des méthodes de rééducation adaptées à cet objectif et complémentaires des techniques existantes. Ces techniques et dispositifs permettent sans doute d'améliorer la « rentabilité » technique et organisationnelle de la rééducation dans les centres de rééducation.



Extraits du diaporama du Dr Th. Albert

Le BWSTT aura peut-être dans le futur, une place importante et synergique des autres traitements visant à réparer et à stimuler le système nerveux après une lésion (greffes neuronales, pharmacologie, neuromodulation).

Pour conclure, je vous présenterai un projet personnel qui vise à développer un nouveau dispositif de BWSTT que l'on installe à domicile pour le maintien d'un entraînement au long cours. L'objectif est de poursuivre la rééducation et le réentraînement de long terme sur tapis roulant à domicile avec l'aide de l'entourage ou en cabinet de kinésithérapie. Je suis en train de développer un appareil associant un tapis roulant et un dispositif d'allègement partiel du poids du corps. Le harnais de soutien serait placé au niveau du tronc, et non au-dessus du patient. La phase de R&D de ce projet est en cours. Pour mener à bien ce projet, il me faudra trouver un certain nombre de soutiens financiers. Mon appareil est pour l'heure à l'essai dans un service de rééducation.

II. Dr. Charles Fattal (MPR, médecin-chef du CMN Propara)

Il n'était pas question de terminer cette matinée sans évoquer de manière plus spécifique la contribution de la recherche clinique appliquée auprès des tétraplégiques. Aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, 565 tétraplégiques ont estimé que l'amélioration de la qualité de la vie passait - à un même niveau - par la restauration des fonctions des membres supérieurs, et l'amélioration de l'état vésico-sphinctérien, du transit intestinal et de l'évacuation des selles.

La recherche clinique appliquée doit s'appuyer sur l'interaction individu-environnement, car l'environnement constitue une donnée variable. Dans ce domaine, le champ d'intervention technologique est large.

En 2003, le Pr. Thoumie a établi les axes suivants de perspectives de recherche clinique dans la médecine physique de rééducation.

1. Le développement des techniques impliquant des systèmes implantés

En 2007, je ne pensais pas qu'il serait nécessaire d'évoquer la chirurgie fonctionnelle. J'ai constaté que nombre de blessés médullaires étaient sous-informés de l'importante contribution de la chirurgie fonctionnelle dans leur vie quotidienne. Il existe une certaine gradation du niveau de gravité et de sévérité du déficit moteur aux membres supérieurs. La chirurgie fonctionnelle consiste à dériver un muscle résiduel actif de sa fonction initiale pour l'insérer sur un autre muscle-tendon, et ainsi réanimer une nouvelle fonction. Cette dérivation suppose qu'un muscle « cousin » du muscle transféré soit capable d'assurer la fonction initiale.



Le Dr Charles Fattal

La chirurgie fonctionnelle permet tout d'abord d'assurer l'extension active du coude. La technique la plus usuelle utilisée consiste à transférer le deltoïde postérieur (à l'arrière de l'épaule) pour l'insérer sur le triceps en interposant un tendon synthétique. Une autre technique consiste à transférer le biceps brachial vers le triceps brachial. Ces chirurgies sont très bien codifiées et apportent une aide fonctionnelle très appréciée par les tétraplégiques (ex : propulser un fauteuil roulant, prendre un objet en hauteur, tirer une couverture en position allongée, etc.).

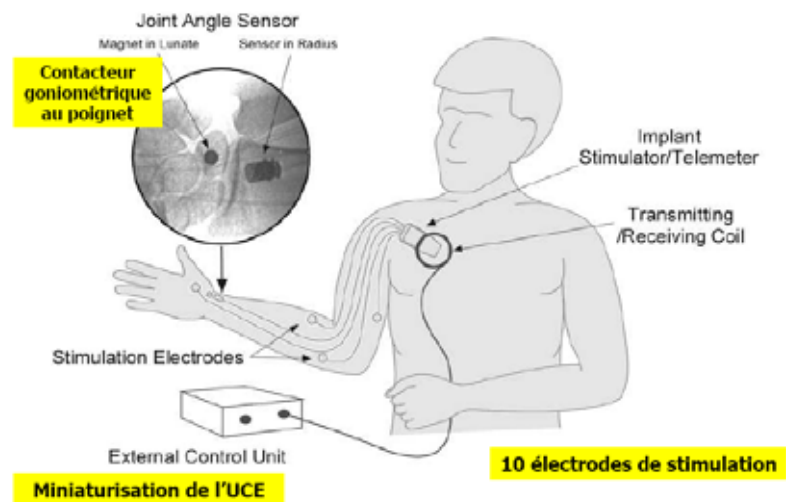
Pour améliorer la fermeture/ouverture des doigts, on peut amarrer des tendons. Quand les ressources sont disponibles, on peut également transférer un muscle pour générer l'ouverture/fermeture active des doigts, et la fermeture de la pince. Ces chirurgies sont dépendantes du niveau de ressources. La précision et la force issues du geste dépendent du panel de gestes chirurgicaux qui ont pu être réalisés.

Sept à huit patients sur dix peuvent bénéficier de la chirurgie fonctionnelle, y compris pour des objectifs modestes (ex : seulement étendre le coude). Un certain nombre de patients relevant du niveau 0 ou 1 (c'est-à-dire n'ayant pas de muscles actifs au-dessous du coude) peuvent bénéficier d'une chirurgie d'implantation d'une neuroprothèse, qui vise à générer une key grip et une fermeture des doigts. Cette expérience a été initiée il y a plus de 10 ans par une équipe américaine de l'université de Cleveland. Cette opération consiste à électro-stimuler des muscles dépendants des territoires médullaires sous lésionnels, à l'aide d'un stimulateur implanté dans la paroi thoracique en sous-cutané et de huit câbles destinés à huit muscles. L'épaule opposée orchestre les commandes, à l'aide de contacteurs reliés à une unité de contrôle externe posée sur le fauteuil. Les séquences motrices, paramétrées par un logiciel, sont transmises par une antenne au stimulateur.

Le document vidéo que je vous présente montre la contribution de cet appareil à une patiente qui avait le souhait de prendre la responsabilité d'une association et d'assurer un certain nombre de tâches d'écriture. Les images montrent que sa qualité d'écriture s'améliore sensiblement avec l'électrostimulation. 180 patients tétraplégiques à travers le monde ont bénéficié de cette implantation.

Il faut savoir que la société qui produisait cet appareil a brutalement cessé de le commercialiser. La patiente a vécu cet événement comme une deuxième rupture, car

elle s'est sentie abandonnée après quelques mois d'utilisation de l'appareil. Aujourd'hui, j'estime que ma responsabilité éthique est engagée dans la mesure où je n'ai généré aucune qualité de vie supplémentaire vis-à-vis de cette patiente en implantant ce système. Cet exemple devrait inciter les chercheurs cliniciens et les chercheurs fondamentaux à prendre la mesure du décalage très important entre ce qu'ils peuvent apporter de performant et de spectaculaire, et la réalité marquée par l'absence d'impact sur la qualité de vie.



Extrait du diaporama du Dr Ch. Fattal

Les chercheurs ne se sont pas arrêtés à cette neuroprothèse de première génération, car celle-ci présentait un certain nombre d'inconvénients, en termes de fatigue musculaire, de risques d'infection liée à la présence de câble, de sélectivité de commande d'un muscle, d'absence de relation linéaire entre l'intensité et la contraction musculaire, de défaut d'ouverture complète des doigts, de latence entre la stimulation et le début de la contraction musculaire, et d'esthétique des différents dispositifs. La neuroprothèse de deuxième génération utilise un stimulateur implanté au niveau de l'épaule, des contacteurs goniométriques placés au poignet et une unité de contrôle externe miniaturisée. A ce jour, cette nouvelle neuroprothèse a été implantée chez 9 patients.

2. Le développement de dispositifs d'aides à l'apprentissage et à la rééducation

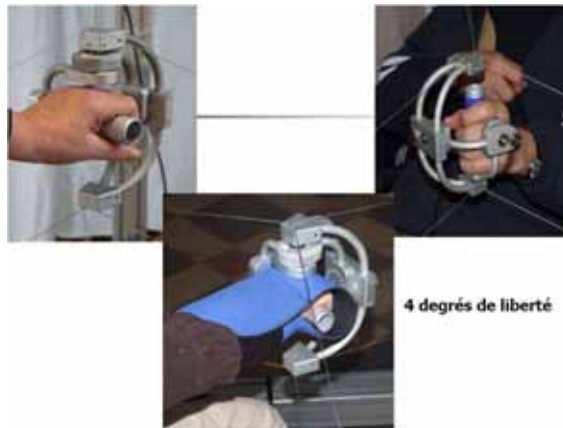
Ces dispositifs, qui introduisent les premiers éléments de réalité virtuelle (sans immersion), visent à reproduire des mouvements issus de la réalité et illustrés par des animations graphiques en 3D, auxquels sont associées des interfaces, notamment haptiques (fondées sur le retour d'efforts). Ce projet relève de la responsabilité de l'association APPROCHE qui fédère 12 établissements en France et qui vise à promouvoir les nouvelles technologies, dont la robotique. L'appareil que je vous présente permet aux patients d'exercer des manipulations sur quatre degrés de liberté dans le cadre de six scènes visuelles (jeux de raquettes, remontée d'un seau, activation de manivelle de moulin à café, jeu de pointage, superposition de cubes, rangement d'une bibliothèque).

Cette technologie présente les intérêts suivants :

- un apprentissage interactif et progressif ;
- un apprentissage guidé du geste sur des trajectoires programmées ;

- la capacité d'enregistrer ses performances et ses progrès ;
- la réalisation de mesures cliniques ;
- un caractère ludique et motivant ;
- un travail dans les limites de la douleur ;
- rééducation pouvant être relayée par certaines consoles de jeu.

La validation de cette technique devra être réalisée. En outre il faudra montrer qu'elle permet d'activer certaines zones cérébrales lors de ce type d'apprentissage effectué régulièrement.



Télé opérations à l'aide d'un bras à retour d'effort
(Extrait du diaporama du Dr Ch. Fattal)

3. Les technologies de compensation de l'espace personnel et péri-personnel et les technologies de compensation de l'espace extra-personnel

Ce domaine fait l'objet de recherches importantes au sein d'APPROCHE qui visent à résoudre les problèmes d'interface homme-machine-environnement, et à assurer des nouvelles fonctionnalités en termes d'intelligence et de sécurité. Certains outils développés ont été mis sur le marché. Ainsi le Manus - bras embarqué sur fauteuil roulant - est commercialisé en Hollande. Il a fait l'objet d'un développement récent, à travers le projet Aviso (Assistance Par Vision à la Saisie d'Objets), pour apporter la possibilité de guider le mouvement du robot par asservissement visuel, et fournir à l'utilisateur une information sur la scène.

Un dernier exemple est celui de la conduite « mini-manche » non dynamique qui concerne, à ce jour, 90 conducteurs. Le véhicule se conduit à l'aide d'un joystick ; le conducteur embarque avec son fauteuil roulant. A l'arrêt ou 130 km/h, la démultiplication est identique : ce problème devra être réglé, car il a engendré un accident lié au fait que le conducteur avait éternué ! Le développement technologique de cette conduite « mini-manche » passe impérativement par l'asservissement de la commande mini-manche à la vitesse.

Voilà en quelques mots très brefs, un bref éventail de l'apport des technologies avancées dans l'assistance et la suppléance du déficit moteur chez le tétraplégique.

III. Questions / réponses avec la salle

Audrey HENOCQUE, Association ALARME

L'intervention du Dr. Fattal a montré la lourdeur des systèmes de compensation du handicap. On peut espérer que la réparation de la moelle épinière sera possible au cours des 10-15 ans à venir pour permettre une récupération plus naturelle.

Les professeurs nous ont rappelé l'importance de la bonne forme physique. Que peut faire un tétraplégique en rééducation active à domicile pour se préparer à une intervention sur la moelle épinière qui devrait être possible dans quelques années ?



Dr. ALBERT

Vos propos mériteraient de longs débats. Lorsqu'on rentre chez soi, il est important d'entretenir la bonne souplesse de ses articulations et son état général. Sur le plan sensori-moteur, il est très difficile de s'entretenir à domicile. Pour les patients complets, nous n'avons pas la possibilité de leur faire une décontraction active. La pratique du pédalier thérapeutique me paraît intéressante, car il permet au patient d'effectuer des mouvements de pédalage guidés par la machine. Cet appareil n'est pas remboursé par la Sécurité sociale ; un autre modèle pourrait l'être bientôt.

Dans les pays de l'Est, ils réfléchissent à l'intérêt des stimulations électriques fonctionnelles dans le territoire sous lésionnelle pour entretenir des contractions musculaires vraies dans le but d'entraîner la trophicité musculaire. Ce champ intéressant a été mentionné dans un vieux livre du Pr. Guttman, pionnier de la prise en charge de la paraplégie.

De la salle

En Hollande, une personne a inventé un appareil permettant de mobiliser les jambes à l'aide des bras, avec un système de cuissards munis d'électrodes. Des études ont montré que cet appareil permet de stimuler les principaux des muscles des jambes avec l'aide des bras ; en outre il permet de réduire la spasticité.

Dr. ALBERT

Certaines études ont démontré qu'une électrostimulation permet de diminuer la spasticité dans certains muscles. Toutefois, cet effet n'est pas systématique puisque certains patients ont observé une augmentation de la spasticité après avoir fait des électrostimulations. Il faut donc essayer ces techniques sur une période prolongée, avec l'aide d'une personne compétente, pour savoir si elles sont bénéfiques. Je n'ai pas d'informations sur le système que vous avez évoqué ; je serai intéressé de le connaître.

De la salle

J'ai été transplanté des membres supérieurs. Cette opération m'a beaucoup apporté en mobilité, et m'a ainsi évité beaucoup de kinésithérapie. Je suis tétraplégique bas ; le fait d'avoir réanimé mes mains m'a apporté 100 % d'autonomie.

Dr. FATTAL

Cette matinée a été très riche. Il est important que les thérapeutes prennent le temps d'écouter les patients. Cet après-midi, nous aurons l'occasion de lever un certain nombre de malentendus qui ont fait l'objet d'une grande médiatisation.



Stratégies de réparation médullaire - Actualités et nouveautés



Présidence de séance :

Dr. Patrick Decherchi (*conseil scientifique, ALARME*).

Panorama des voies de la recherche - Introduction aux tables rondes

Dr. Luc BAUCHET

Neurochirurgien, CHU - INSERM, Montpellier

Je suis neurochirurgien au CHU de Montpellier. Je prends en charge les patients au stade initial des traumatismes vertébraux médullaires. Je suis également consultant à Propara où je rencontre les patients dans le cadre de leur suivi. En outre je mène des travaux de recherche à l'INSERM dans l'Unité 583 (Institut des Neurosciences de Montpellier). Le travail que je vais vous présenter a été réalisé en collaboration avec Christine Gilbert (documentaliste à Propara) et Nicolas Lonjon (jeune neurochirurgien).

Si vous tapez 'Spinal cord' (moelle épinière) sur Google, vous obtiendrez environ 12 300 000 références ; sur PubMed, vous obtiendrez 122 289 articles scientifiques. Les buts de cette présentation sont d'une part de citer un certain nombre d'exemples concernant les voies de recherche de la réparation et/ou restauration fonctionnelle de la moelle épinière lésée, et d'autre part, d'introduire brièvement les tables rondes, et surtout de donner des éléments dans la pertinence de l'information pour les patients ayant une lésion médullaire et leur famille, et pour les paramédicaux et médecins qui prennent en charge ces patients.

Le panorama des voies de recherche porte tout d'abord sur la prise en charge médico-chirurgicale initiale des blessés médullaires et des pathologies de la moelle épinière. Il faut savoir que la qualité et la rapidité de la prise en charge sont extrêmement importantes. Le maintien de la tension artérielle et de l'oxygénation est primordial pour préserver les cellules de la moelle épinière qui n'ont pas été lésées par la lésion primaire.

Le panorama concerne ensuite les problèmes spécifiques des patients paraplégiques et tétraplégiques (douleur, spasticité, dysrégulations neurovégétatives, troubles psychologiques réactionnels, troubles trophiques, complications urinaires et respiratoires, etc.).

Les voies de recherches portent également sur la rééducation, la réadaptation, l'appareillage, les prises en charges sphinctériennes et sexuelles, la réinsertion socioprofessionnelle, etc. Il faut savoir que 21 % des personnes ayant eu un accident retravaillent après leur accident.



Dr Luc Bauchet

A la fin du XIXe siècle, un patient paraplégique avait une espérance de vie très courte ; les tétraplégiques mouraient presque tout de suite. À l'heure actuelle, un patient paraplégique a généralement une espérance de vie comparable à celle de tout autre patient.

Les voies de recherche portent enfin sur la prévention neuroprotection, la réparation (en terme de régénération -diminuer les facteurs inhibiteurs et/ou favoriser la croissance axonale - reconnexion et de greffes cellulaires), et la restauration fonctionnelle. Je développerai plus particulièrement ces deux points dans mon exposé de ce jour.

Cependant avant de détailler les avancées de "la recherche dite fondamentale" concernant les lésions de la moelle épinière. Il est indispensable de rappeler que cette recherche découle et découlera de nos connaissances actuelles et futures de la neuroanatomie -incluant l'étude des tissus normaux (histologie) et pathologiques (neuropathologie), de l'imagerie normale et pathologique, de la neurophysiologie, et de la neurobiologie. Le panorama des voies de la recherche comprend donc l'approfondissement de nos connaissances sur la moelle épinière animale et humaine, normale et pathologique. L'anatomie de la moelle épinière animale et humaine est connue en partie, mais de grandes découvertes sont encore à faire. De plus, il est important de connaître les différences entre la moelle épinière de l'animal - notamment du rat et de la souris - et celle de l'être humain, avant de conclure sur des résultats expérimentaux obtenus sur des animaux de laboratoire.

L'étude radiologique de la moelle épinière (IRM) chez l'animal (Gaviria et al. 2006) et l'Homme (Maier et al., 2007) a permis de faire un parallèle entre l'imagerie macroscopique et les phénomènes microscopiques. Chez l'Homme, les progrès en IRM sont importants puisque nous sommes désormais capables de visualiser les faisceaux de fibres dans la moelle épinière.

La physiopathologie des lésions de la moelle épinière est également très importante à connaître. Nous savons désormais que la lésion initiale dite primaire s'aggrave et s'étend et constitue ainsi la lésion dite secondaire dans les traumatismes médullaires aigus (travaux de l'équipe de C. Tator).

Les études concernant l'histologique de la moelle épinière humaine normale sont peu nombreuses, je vous illustrerai nos travaux en cours à ce sujet (Dromard et al., sous presse). Les travaux concernant l'étude de la moelle épinière humaine après traumatisme sont primordiaux mais peu nombreux (ex: travaux de Kakulas). Ils ont cependant montré 2 éléments essentiels: les sections anatomiques complètes de la moelle épinière sont rares ; et quelques fibres persistantes peuvent permettre une fonctionnalité importante.

Par ailleurs, pour les pouvoirs publics (prises de décisions, allocations de subventions de recherche), il est indispensable de connaître l'épidémiologie des lésions de la moelle épinière.

1. L'épidémiologie des lésions de la moelle épinière

L'incidence et la prévalence des lésions médullaires ne sont pas connues avec précision et varient selon les pays. La première cause est, dans 80 % des cas, d'ordre traumatique : voiture, moto, chutes, accident du travail, sport et loisirs, violence. En France, les plongeurs en eau peu profonde constituent la première activité sportive à l'origine de tétraplégies.

L'ensemble des autres causes de para- et tétraplégie sont dites « médicales » et représenteraient environ 20 % et sont une conséquence de maladies très diverses (sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, myélite infectieuse et parasitaire, ischémie ou hémorragie intra- ou péri médullaire, tumeur bénigne ou maligne de la moelle épinière ou de ses enveloppes, processus dégénératifs, malformations, etc.).



Extrait du diaporama du Dr Luc Bauchet

- L'épidémiologie des traumatismes médullaires aigus

L'incidence des traumatismes médullaires aigus (TMA) - qui constituent 80 % des lésions médullaires - est estimée entre 10 à 83 nouveaux cas par an et par million d'habitants. La prévalence de 223 à 755 cas par million d'habitants a été récemment remise en question. Aux Etats-Unis, la prévalence est de 250 000 personnes pour une population totale d'environ 300 millions d'habitants, et l'incidence est de 11 000 nouveaux cas par an. En France, l'IRME fait état de 1 500 nouveaux cas par an ; l'enquête Tétrafigap (Albert et al. 2005) a, quant à elle, recensé 934 nouveaux cas par an. On peut donc penser qu'il y a 1 000-1 500 nouveaux cas par an.

La majorité des patients concernés ont entre 16 et 30 ans. La moyenne d'âge se situe à 32-33 ans. Un deuxième pic d'incidence existe vers la soixantaine (myélopathie cervico-arthrosique). Le sexe ratio est de 3,5 hommes pour 1 femme.

Les données collectées auprès de 24 332 personnes victimes de TMA par le National Spinal Cord Injury Statistical Center (*NSCISC, 2006*) ont permis de définir la répartition suivante :

- tétraplégies incomplètes : 34,1 % ;
- paraplégies complètes : 23,0 % ;
- tétraplégies complètes : 18,3 % ;
- paraplégies incomplètes : 18,5 %.

Dans une perspective de traitement réparateur de la moelle épinière chez l'Homme, nous devons tenir compte de l'âge du patient, du degré de l'atteinte neurologique, du niveau lésionnel et du mécanisme lésionnel (compression, écrasement, ischémie, etc.). L'éventuel traitement réparateur (et ses risques) devra être adapté à chaque cas.

Aux Etats-Unis, une tétraplégie haute (C1-C4) coûte 741 425 \$ la première année, et 132 807 \$ par année supplémentaire ; les coûts sont respectivement de 478 782 et 54 400 \$ pour une tétraplégie basse (C5-C8), et de 270 913 et 27 568 \$ pour une paraplégie. Ces chiffres sont importants à connaître lorsque l'on va négocier des demandes de subventions publiques ou privées.

2. Prévention des lésions de la moelle épinière

La première action à mener porte sur la prévention des lésions de la moelle épinière. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévention est « *l'ensemble des mesures visant à éviter ou à réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps* ». L'OMS distingue trois phases de prévention :

- la prévention primaire
Elle vise à empêcher la survenue de la maladie ou d'un accident, et peut prendre diverses formes, comme les campagnes préventives en matière de sécurité routière (vitesse, alcool, drogues), le fait d'obliger les individus à porter la ceinture de sécurité ou d'obliger l'industrie automobile à installer des Airbags dans tous ses véhicules. En 2004, l'OMS a réalisé un rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation (disponible sur Google : OMS rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation).
- la prévention secondaire
Il s'agit du traitement des premières atteintes et du dépistage précoce. La prévention secondaire des lésions médullaires traumatiques concerne le ramassage, la neuroprotection et la chirurgie décompressive précoce. Le ramassage et le transport rapide et médicalisé (SAMU, Pompier) vers des centres médico-chirurgicaux spécialisés (service de neurochirurgie ou d'orthopédie spécialisé dans le rachis) et la chirurgie précoce (principalement lorsqu'il existe une compression et/ou une instabilité majeure et que l'état du patient le permet) se sont considérablement développés ces dernières années en France. Il faut bien sûr encore progresser dans ces domaines afin d'intervenir au plus tôt (oxygénation, maintien de la pression artérielle, éventuellement décompression, etc.) sur une moelle épinière qui souffre

pour limiter l'extension de la lésion secondaire. Ceci devant se faire dans les meilleures conditions, sans précipitation ni dangerosité, par des équipes entraînées. La neuroprotection chimique est une autre forme de prévention secondaire qui sera traitée dans quelques instants. La prévention secondaire concerne par ailleurs le dépistage des pathologies entraînant progressivement des lésions médullaires irréversibles chirurgicalement curables (par exemple : méningiome, neurinome intra rachidiens, etc.). Ce dépistage repose sur un « bon » examen clinique et la réalisation d'un examen IRM médullaire, afin d'intervenir avant que les lésions médullaires deviennent irréversibles.

- la prévention tertiaire

Elle consiste à réduire les séquelles d'une maladie ou d'un accident, et à favoriser la réinsertion du malade. Différentes stratégies expérimentales de réparation médullaire (Gimenez y Ribotta et Privat, 1998, Gimenez y Ribotta et al., 2002 ; Orsal et al., 2002 ; Schwab et al., 2006 ; Lim et Tow, 2007) pourraient peut-être être appliquées dans l'avenir à l'Homme ? La restauration fonctionnelle fait également partie de la prévention tertiaire et peut prendre la forme de transferts tendineux, musculaires, voire nerveux, ou de stimulation électrique (préhension : freehand système ; miction : Brindley ; locomotion : projet SUAW). Certaines de ces techniques sont déjà bien définies et apportent un gain fonctionnel aux patients, les autres devant être encore développées. En outre, la prévention tertiaire inclut les prises en charges médicales (douleur, spasticité, troubles trophiques, etc.), la rééducation, la réadaptation et la réinsertion socioprofessionnelle.



3. La neuroprotection

L'une des particularités des lésions traumatiques du système nerveux central réside dans leur auto-aggravation (Braund et al., 1990) et a abouti au concept de lésion primaire et de lésion secondaire. S'il paraît difficile de pouvoir agir sur la lésion primaire, la recherche de molécules minimisant la lésion secondaire nourrit un espoir dans les possibilités de récupération fonctionnelle après traumatisme médullaire. Nous présentons ici quelques exemples des nombreuses substances qui ont été étudiées expérimentalement en précisant leurs applications éventuelles chez l'homme :

- les corticoïdes :

Les corticoïdes et en particulier la méthylprednisolone (MP) à haute dose, et le Tirilazad (Lazaroïde) sont connues expérimentalement pour diminuer la formation de l'œdème cytotoxique, l'inflammation, la production de radicaux libres et la libération

de glutamate (Schwab et al., 2006). Les résultats des études cliniques NASCIS (National Spinal Cord Injury Study) I, II et III (Bracken et al., 1984, 1990, 1992, 1997) sont toujours débattus (efficacité modeste, complications des corticoïdes). En pratique, l'injection d'un bolus de 30 mg/kg suivi d'une injection continue à 5,4 mg/kg/heure pendant 23 heures de MP débutée dans les 8 heures après le TMA est encore fréquemment réalisée aux USA, alors que cette attitude ne fait plus partie des recommandations Européennes ni Françaises (Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire, conférence d'experts, 2003). A notre avis, si l'efficacité des corticoïdes sur les lésions médullaires dorsales complètes est probablement nulle, elle mériterait d'être évaluée à grande échelle sur les lésions médullaires cervicales incomplètes et en particulier sur les patients présentant une myélopathie cervico-arthrosique décompensée par un traumatisme minime.

- la gacyclidine :

Cette molécule dérivée de la phencyclidine (Kamenka et al., 1982) présente une affinité pour les récepteurs NMDA égale à celle de la meilleure molécule de référence (MK801), et à l'inverse de cette dernière ne présente pas de toxicité propre, en raison de son profil pharmacologique original (Hirbec et al., 2001). L'essai clinique multicentrique de phase II, conduit en France, avec la gacyclidine n'a pas eu globalement de résultat statistiquement significatif. En revanche, les patients présentant des lésions cervicales incomplètes ont eu un gain fonctionnel de deux niveaux métamériques à J 30 et ont conservé un gain de 1,5 niveau en moyenne à un an (Lepeintre et al., 2004). Mais l'effectif de cette sous-classe était insuffisant pour conclure. Il faudrait sans doute refaire une étude spécifique, mais la méthodologie est difficile, coûteuse et énergivore.



- l'EPO (érythropoïétine) :

Cette substance glioprotectrice et neuroprotectrice (Goldman et Nedergaard, 2002 ; Gorio et al., 2002 ; Fumagalli et al., 2007) protégerait en particulier la substance blanche et les grands faisceaux descendants (Vitellaro-Zuccarello et al., 2007) et pourrait prochainement faire l'objet d'un essai clinique dans les TMA.

- Autres molécules et autres procédés

La mort cellulaire secondaire par apoptose (mort retardée) lors des TMA a été montrée chez l'Homme (Emery et al., 1998). Cependant, l'inhibition de l'apoptose comme cible thérapeutique demeure controversée, car il n'est pas sûr que les cellules préservées restent fonctionnelles. Cela étant, l'utilisation de minocycline (antibiotique réduisant l'activité microgliale) ou d'anticorps du CD95 réduit expérimentalement l'apoptose neuronale et gliale et s'accompagne d'effet fonctionnel (Beattie 2004). De même, il a été montré que l'insuline possédait un effet anti-apoptotique dans les lésions médullaires expérimentales du rat (Wu et al., 2007). Des chélateurs du fer diminuent l'inflammation et favorisent la récupération motrice chez la souris (Genovese et al., 2007).

Avant de conclure ce petit chapitre sur la neuroprotection, je souhaitais vous parler d'un procédé permettant de délivrer un produit x à la moelle épinière par une pompe avec injection intradurale. Ces pompes peuvent être à débit fixe ou réglable. Chez l'Homme, une pompe à baclofen (Lioresal) est utilisée pour limiter la spasticité chez certains patients para- ou tétraplégiques. Ce type de pompe est employé aussi pour lutter contre certain type de douleur (pompe à morphine). Cette technique, assez bien standardisée, a été utilisée pour délivrer un facteur neurotrophique, le Brain Derived neurotrophic Factor (BDNF) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Si la technique utilisée s'est avérée fiable, l'essai n'a malheureusement montré aucun résultat bénéfique pour les patients.

Dans le futur, cet outil pourrait être utilisé pour délivrer une substance x à la moelle épinière. Ceci dans le but de favoriser la repousse axonale et/ou d'injecter une substance ayant une action pharmacologique permettant à une fonction médullaire de s'exprimer ou de réapparaître. Le dispositif est simple puisqu'une pompe est implantée sous la peau du patient en faisant une petite poche ; puis un petit cathéter est tunnelisé et conduit dans les espaces de la colonne vertébrale contenant le liquide céphalo-rachidien où baigne la moelle épinière.



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

4. La réparation de la moelle épinière

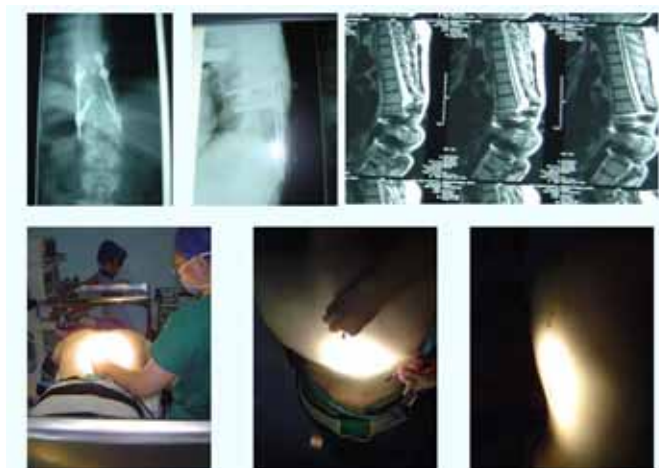
La régénération des cellules nerveuses est abortive dans le système nerveux central (SNC) des mammifères, alors qu'elle existe dans le système nerveux central des invertébrés et dans le système nerveux périphérique (SNP) des mammifères. Des études fondamentales des mécanismes de la régénération d'une part chez les invertébrés (intérêt des modèles invertébrés dans l'étude de la neurobiologie et des circuits neuronaux : Clarac et Pearlstein, 2007) et d'autre part dans le SNP des mammifères (Desouches et al 2005 : réparation du SNP, Yannas : régénération du système nerveux périphérique et biomatériaux, Haastert et Grothe, 2007 : thérapie génique comme stratégie de reconstruction du système nerveux périphérique) sont en cours et permettront peut-être de trouver des éléments susceptibles de stimuler efficacement la régénération dans le SNC des mammifères.

Nous discuterons des mécanismes inhibiteurs à la régénération du SNC mammalien et des stratégies de blocage de ces mécanismes et/ou de la stimulation de la repousse axonale. Enfin nous parlerons des greffes de substitutions pour remplacer les neurones perdus et/ou favoriser la repousse axonale.

a. Régénération : moduler la cicatrice gliale et diminuer l'inhibition de la repousse axonale

La formation de la cicatrice gliale débute dès les premiers jours après le traumatisme. Les astrocytes deviennent hyperplasiques et hypertrophiques (astrocytes réactifs). Participent également la microglie, et autres cellules inflammatoires, des oligodendrocytes, des fibroblastes et diverses molécules inhibitrices de la repousse axonale (dont les protéines associées à la myéline).

Les stratégies expérimentales visant à diminuer la formation de la cicatrice gliale peuvent être de plusieurs ordres. La radiothérapie précoce à faible dose chez le rat favorise la récupération fonctionnelle (Ridet et al., 2000). L'injection locale de Et Br (ethidium bromide) ou d'anticorps spécifiques, ou l'injection systémique d'IL-10 diminue la réaction inflammatoire et/ou la prolifération cellulaire et diminue la formation de la barrière astrocytaire de manière significative en conditions expérimentales. L'injection locale de 7B-hydroxycholestéryl-oléate (connu pour des effets cytotoxiques en cancérologie) diminue la réaction astrocytaire, et favorise la repousse des voies sérotoninergiques (Gimenez y Ribotta et al., 1995). L'utilisation expérimentale de thérapie génique (virus dirigés contre les astrocytes) neutralise l'hyperplasie astrocytaire. L'utilisation de souris transgéniques a montré que la non fabrication de GFAP (normalement fabriquée par les astrocytes activés) est un élément important pour la permissivité astrocytaire (Gimenez y Ribotta et al., 2002).



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

Les stratégies visant à bloquer les molécules inhibitrices de la repousse axonale sont également de divers ordres. L'injection locale de chondroïtinase (enzyme dégradant certaines molécules de la matrice extra cellulaire) favorise la récupération fonctionnelle chez le rat lésé par hémisection ou contusion médullaire (Iaci et al., 2007) ; et la combinaison avec des cellules de Schwann, et des cellules engainantes olfactives permet une régénération des fibres de chaque côté d'une section médullaire et reconnecte différents noyaux du tronc cérébral (Vavrek et al., 2007). Les protéines inhibitrices issues de la myéline (Nogo-A, MAG et Omgp) bloquent la capacité intrinsèque des axones à repousser (pour revue: Schwab et al., 2006). L'application d'anticorps (associés le plus souvent à des facteurs neurotrophiques) permet la repousse axonale de différents neurones dont les corticospinaux. Les mécanismes d'action sont un peu controversés (Ferraro, 2007). L'injection de macrophages et/ou de lymphocytes activés pourrait

entraîner des problèmes d'immunisation à long terme et éventuellement des phénomènes de démyélinisation. Quelques essais cliniques sont en cours (proneuron biotechnologies).

b. Régénération : facteurs favorisant la repousse axonale

Pour illustrer mes propos, j'ai choisi l'exemple de greffe pont entre d'une part la moelle épinière et d'autre part, un muscle dénervé, un nerf ou des racines motrices, par l'intermédiaire d'un fragment de nerf périphérique qui sert de tuteur à la repousse axonale depuis la moelle épinière jusqu'à la cible choisie. Plus précisément, j'ai retenu le modèle de base développé par Jean-Claude Horvat (Rhrich-Haddout et al., 2001). Il s'agit d'un modèle de reconnexion fonctionnelle entre la moelle épinière et un muscle dénervé par un greffon de nerf périphérique (GNP) autologue, chez le rat adulte. Un fragment de nerf est introduit d'un côté dans la moelle épinière et de l'autre côté dans un muscle dénervé. Après un à deux mois, le GNP est stimulé ; on obtient alors une contraction du muscle. Ensuite on peut effectuer un marquage axonal de manière rétrograde dans le muscle ou à l'extrémité du GNP ; après 48 heures, ce marqueur est transporté jusque dans la moelle épinière. C'est donc que des neurones médullaires ont repoussé des axones depuis la moelle jusqu'au muscle reconnecté. Au niveau médullaire, les analyses histologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales (microscopie électronique) ont montré que des neurones moteurs avaient participé à cette repousse axonale observée. De l'autre côté, au niveau du muscle réinnervé, les analyses histologiques ont montré que de nouvelles jonctions neuromusculaires avaient été formées.

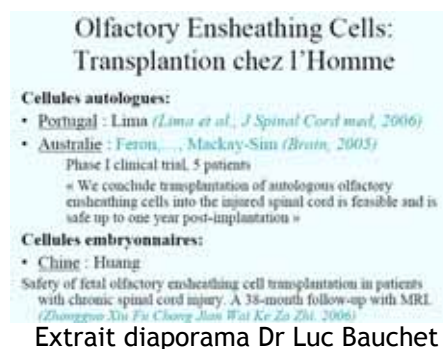


Les équipes de Nantes et du Kremlin-Bicêtre ont, en collaboration, réalisé une intervention (reposant sur la méthodologie décrite précédemment) chez quelques patients paraplégiques complets et stabilisés. L'opération a constitué à reconnecter, par l'intermédiaire de GNP, la moelle épinière sus-lésionnelle (au dessus de la lésion) directement aux racines ventrales (L2 à L4) (dépendantes avant cette intervention du territoire sous-lésionnel). Neuf mois après l'opération, des signes électromyographiques (EMG) et cliniques de ré-innervation musculaire des muscles du patient ont été observés. La contraction des muscles adducteurs et du quadriceps gauche était visible (Tadié et al., 2002). Cette technique née de la réflexion et des expérimentations préalables a montré qu'elle était réalisable chez l'homme sans complication particulière, mais elle n'a pas apporté, encore à ce jour, de fonctionnalité supplémentaire pour le patient.

D'une manière générale, les essais chez l'Homme vont très probablement se développer, mais il ne faut pas en attendre des résultats extraordinaires dans l'immédiat ; ces essais permettent en revanche de faire avancer la recherche et de progresser petit à petit.

c. Cellules engainantes olfactives

Les cellules engainantes olfactives ou "Olfactory Ensheathing Cells (OEC) sont des cellules gliales particulières. Elles se situent à l'interface entre le système nerveux central et la muqueuse nasale (sous et au niveau du bulbe olfactif). A cet endroit, les petites fibres nerveuses sont soumises à des contraintes très particulières et nécessitent un renouvellement. Grâce à ces cellules de soutien appelées cellules engainantes olfactives, les cellules nerveuses peuvent se régénérer. Trois équipes dans le monde ont, pour l'heure, greffé des cellules engainantes olfactives chez l'Homme. Les équipes portugaise (dont les résultats seront présentés ce jour par Carlos Lima) et australienne (dont la méthodologie sera détaillée, aussi ce jour, par François Feron) utilisent des cellules adultes autologues, c'est à dire directement prélevées sur l'individu. Tandis que l'équipe chinoise (Dr Huang) transplante des cellules embryonnaires de cellules engainantes olfactives (provenant de fœtus humains prélevés lors d'avortement). Le Dr. Huang a opéré plus de 500 patients, mais cette technique est critiquée dans la littérature, puisqu'elle n'a fait l'objet d'aucune évaluation scientifique rigoureuse.



Grâce à l'association ALARME, j'ai pu aller observer directement cette technique dans le service du Docteur Huang. La technique consiste à introduire, au-dessus et en dessous de la lésion médullaire, environ un million de cellules embryonnaires. Sous l'incision cutanée, il est effectué une petite laminectomie, puis une ouverture durale. L'injection des cellules engainantes olfactives embryonnaires est effectuée directement dans la moelle épinière sous microscope opératoire. J'ai constaté que la technique opératoire a été réalisée dans les règles de l'art (aucun problème d'hygiène, ni de technique). D'une manière générale, ces opérations ont apporté des éléments intéressants (expérimentaux, témoignages, etc.), mais rien n'a été formellement évalué chez l'Homme. Compte tenu des risques (infectieux et généraux) liés à l'implantation de cellules embryonnaires, je ne conseillerais pas, actuellement, cette technique. Par contre, si une évaluation à venir montrait des effets positifs importants, cette technique pourrait être développée.

d. Cellules souches et/ou progénitrices

Je vous présenterai trois exemples (deux chez l'Homme - un essai clinique et un travail de recherche fondamental - et un chez l'animal qui est une combinaison de différentes stratégies). Le Docteur Alain Privat fera un exposé plus détaillé sur les cellules souches.

Un essai clinique a été mené par nos collègues de Tchèque sur un groupe de 20 patients (Sykova et al., 2006). Des cellules souches ont été prélevées dans la moelle osseuse chez des patients ayant eu un traumatisme médullaire aigu (TMA) dans un délai de 10 à 467 jours après le traumatisme. Ces cellules autologues ont été triées puis réinjectées

par voie artérielle ou veineuse chez le même patient. Les résultats fonctionnels semblent meilleurs lorsque l'injection a été faite au niveau artériel, et lorsque l'injection a été précoce. Cependant, le seul résultat important est chez un patient cervical incomplet. Il est difficile de faire la part des choses entre l'évolution spontanée et l'effet du traitement dans ce dernier cas.

Un travail collaboratif que je coordonne, a été mené par le Service de Neurochirurgie, l'Unité 583 de l'INSERM, l'Etablissement Français des Greffes, la Coordination Hospitalière, le Laboratoire d'Anatomopathologie, le Département d'Anesthésie Réanimation et le Service de Neurologie du CHU de Montpellier. Ce travail porte sur l'analyse histologique, biologique et la culture de cellules obtenues à partir de prélèvement de moelle épinière humaine obtenue lors de dons d'organes à visée thérapeutique, selon les règles de l'Etablissement Français des Greffes et le respect du don du corps. Le premier objectif de ce travail est de rechercher des cellules progénitrices et/ou souches neurales et gliales (astrocytaires et oligodendrogiales) dans la moelle épinière humaine. Si de telles cellules sont isolées, des études *in vitro* puis *in vivo* seront menées dans un but thérapeutique.

Les premiers résultats sont les suivants (Dromard et al., sous presse):

- des cellules du système nerveux central survivent aux modalités du prélèvement (2 heures pour les greffes + 1 heure pour le prélèvement de la moelle épinière) ;
- certaines de ces cellules sont capables de se multiplier et de former des neurosphères de première génération ;
- certaines de ces cellules ont les caractères ultrastructuraux (analyse en microscopie électronique) des cellules souches et/ou progénitrices ;
- certaines de ces cellules sont capables de se différencier dans les trois lignées (neuronale, astrocytaire et oligodendrocytaire).

Nous avons encore beaucoup de travail à réaliser. J'espère pouvoir prochainement vous donner des résultats encore plus précis.

Par ailleurs, je souhaiterais vous parler d'une expérimentation menée chez l'animal concernant une co-transplantation de cellules souches (provenant de l'hippocampe de rats néonataux) et de cellules de Schwann (cellules provenant de nerfs sciatiques et de plexus brachiaux de rats néonataux). Ces dernières ont été génétiquement modifiées par un adénovirus pour produire du NT3 qui est un facteur neurotrophique (Guo et al., 2007). Les rats greffés ont une section médullaire dorsale complète.



Extrait du diaporama du Dr L. Bauchet

Sur le plan fonctionnel et schématiquement, les rats lésés ont la patte arrière qui traîne ou tombe dans le trou de la grille qu'ils tentent de gravir ; les rats transplantés avec de cellules souches parviennent à fléchir partiellement la patte ; et les rats ayant bénéficié d'une co-transplantation de cellules souches et de cellules de Schwann génétiquement modifiées sont, quant à eux, capables de grimper sur un plan incliné.

Cette expérimentation suscite quelques commentaires. Tout d'abord, ces résultats doivent être confirmés avant d'être considérés comme validés. Ensuite, cette expérimentation est-elle applicable à l'homme ? En outre, se posent des problèmes concernant 1) les dimensions de la moelle épinière chez l'Homme par rapport à celle du rat, 2) l'injection de cellules souches, 3) le prélèvement de cellules de Schwann, et la transfection virale. La difficulté n'est pas toujours insurmontable, mais dans le cas présent des expérimentations complémentaires sont nécessaires. Si une application à l'Homme est envisagée, elle devra être menée dans le cadre d'un protocole clinique permettant d'évaluer objectivement les effets positifs et secondaires observés, et en premier lieu chez un nombre limité de patients.

2. La restauration fonctionnelle

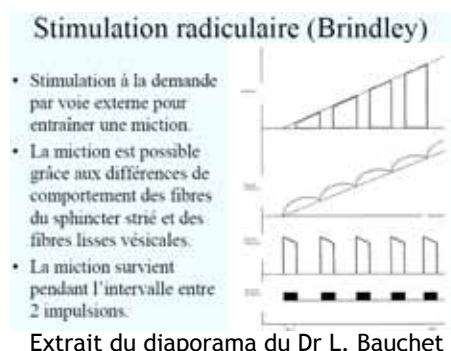
Il ne sera pas possible de développer (faute de temps) ce chapitre, mais je souhaiterai vous faire part de quelques exemples et références.

Les stratégies utilisant la moelle sous-lésionnelle sont de divers ordres :

- entraînement et procédés pharmacologiques (travaux de Barbeau et Rossignol) ;
- transplantations de tissu embryonnaire monoaminergique (sérotonine) qui ont montré tout d'abord une réactivation des centres de l'érection-éjaculation (travaux de Privat), puis des centres de la locomotion (travaux de Privat et Orsal) ;
- stimulation électrique épidurale (travaux de Dimitrijevic) qui plaide en faveur d'un centre générateur de la marche (Central Pattern Generator ou CPG) chez l'Homme ;
- micro stimulations intraspinales (Mushahwar et al., 2007 ; Lau et al., 2007).

Stratégies utilisant les stimulations extra médullaires

Les stratégies utilisant les stimulations extra-médullaires sont de deux ordres : stimulations radiculaires (Brindley) et stimulations nerveuses et musculaires (SUAW et Freehand system). Les premières permettent des stimulations à la demande par voie externe pour entraîner une miction. La miction est possible grâce aux différences de comportement des fibres du sphincter strié et des fibres lisses vésicales. La miction survient pendant l'intervalle entre 2 impulsions.



Les avantages de la technique de Brindley sont de redonner une miction, de rétablir la continence, et de protéger le haut appareil urinaire des complications fréquentes chez le patient para/tétraplégique (infections urinaires, hydronéphrose, etc.), de favoriser l'autonomie du patient et de réduire le coût économique de la prise en charge globale (travaux hollandais : Wielink ; en évaluation en France : Vignes).

La section chirurgicale des racines postérieures constitue le principal inconvénient. Cependant, si la moelle épinière peut être réparée, les racines postérieures pourront l'être également. C'est pourquoi j'estime que cette technique - qui n'est pas récente - peut rendre service à un certain nombre de patients. Coordonnée par J.R. Vignes (CHU de Bordeaux), une étude multicentrique, prospective, comparative, de l'impact médico-économique de la technique de Brindley dans le traitement des neurovessies centrales du blessé médullaire est en cours de réalisation.

Concernant les stimulations nerveuses et musculaires, il convient de mentionner le projet SUAW (Rabischong), qui vise à rétablir une position debout et à rendre possible la marche assistée. Pour l'heure, la position debout et la marche assistée ne sont pas fonctionnelles pour le patient. Des études ultérieures pourraient permettre d'obtenir des résultats fonctionnels intéressants. S'agissant de la restauration de la préhension, citons le Freehand System (Mulcahey et al., 2004) qui pourrait bénéficier à un certain nombre de patients pour favoriser leur autonomie.

Toutes les stratégies de stimulations (médullaires, radiculaires, nerveuses et musculaires) sont appelées à évoluer avec la miniaturisation, l'évolution des matériaux, et surtout le développement des rétrocontrôles et l'introduction d'ordinateurs intégrés.



L'utilisation du cerveau couplé à l'ordinateur chez les patients para/ tétraplégiques

Le Brain Computer Interface (BCI) - utilisation du cerveau couplé à l'ordinateur (développé initialement pour les patients ayant un locked-in syndrome) - pourrait avoir des applications pratiques chez les patients para-tétraplégiques (Dobkin, 2007 ; et François Clarac qui fera une présentation dédiée aux BCI en fin de journée).

Finalement, on observe actuellement une course entre le développement des stratégies biologiques et celui des stratégies électroniques.

Conclusion

Le panorama des voies de la recherche que je viens de vous présenter n'était nullement exhaustif pour des raisons de temps et de connaissances personnelles. Par exemple, la chirurgie du membre supérieur (transfert tendineux, neurotisation) et les interventions urologiques n'ont pas été abordées alors que ces spécialités vont très probablement continuer d'évoluer et sont très importantes pour favoriser l'autonomie des patients.

L'imagination humaine et les avancées technologiques permettent d'espérer des progrès dans la réparation et/ou la restauration des fonctions de la moelle épinière. Mais, il faut garder à l'esprit les réalités suivantes :

- la recherche est longue et progresse par étape ;
- l'expérimentation est un préalable ;
- l'évaluation doit être rigoureuse et répondre aux règles techniques et éthiques ;
- les risques du passage à l'Homme sont inéluctables ;
- les risques de toute thérapeutique médicale ou chirurgicale sont réels.

Des *guidelines* pour conduire des essais cliniques ont été proposés par l'International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis (ICCP, Spinal Cord mars 2007: 4 articles).

Les essais cliniques à propos de la réparation et/ou de la restauration fonctionnelle de la moelle épinière (concernant tout d'abord un nombre limité de patients) devraient se développer dans un avenir proche.

Table ronde 3 : Thérapie cellulaire, 1/ cellules olfactives

II. Dr. Carlos Lima (Lisbonne, Portugal)



Le Dr Carlos Lima

Mon intervention s'intitule ainsi : « L'autogreffe de cellule de muqueuse olfactive et la rééducation de la marche : une thérapie combinée pour le traitement du blessé médullaire. »

Il existe un consensus scientifique sur le fait d'une part que la régénération du système nerveux central chez le blessé médullaire est insuffisante, et d'autre part que le besoin de nouvelles cellules pour « faire la liaison » (neuro-restauration) est réel.

Pour répondre à ces enjeux, les cellules les plus adaptées - à des degrés divers - sont les cellules olfactives engainantes (partie basale de la muqueuse, bulbe olfactif), les cellules de Schwann et les cellules souches. Nous n'apprécions pas les cellules souches embryonnaires car elles sont rejetées et difficilement contrôlables dans le système nerveux adulte.

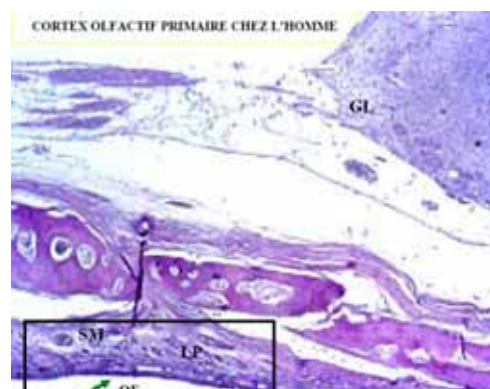
La muqueuse nasale est la seule partie du système nerveux d'un adulte qui est capable de se régénérer toute au long de la vie de l'individu. De plus, cette muqueuse peut être prélevée avec un minimum de gestes invasifs. Une fois transplantées dans la lésion médullaire, les cellules ont la capacité de se reproduire et de favoriser la neurogenèse et l'axogenèse.

Nous acceptons de traiter les patients de moins de 40 ans, car au-delà, les filets olfactifs sont trop rares. Les études de Jike Lu et Feron, et de Reier (Floride) - qui a notamment montré la faisabilité et la sécurité des greffes fœtales sur des lésions syringomyéliques - ont servi de point de départ à nos travaux. Nous utilisons comme méthode l'autogreffe de muqueuse nasale entière dans des lésions cervicales et thoraciques.

La méthode de sélection des patients a été approuvée par le Comité d'Ethique HEM. Nous n'avons pas constitué de groupe placebo. Les patients retenus présentaient une lésion motrice complète (ASIA A ou B), depuis plus de 6-12 mois et moins de 10-18 ans. La taille de la lésion objectivée par l'IRM était inférieure à 3 cm (cervicale) ou 4 cm (thoracique).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- troubles psychiatriques (modérés à sévères);
- faible QI ;
- autre séquelle traumatique importante du système nerveux central ;
- neuropathie sévère ou symptômes de dénervation ;
- maladie ORL grave ;
- maladie grave associée ;
- grossesse.



Extrait du diaporama du Dr C. Lima

La technique chirurgicale que nous utilisons a été également pratiquée sur des patients aux Etats-Unis (sur 50 patients), en Italie (11 patients), au Canada (3 patients) et dans d'autres pays. Elle est conduite en une seule étape (5-6 heures). Le retour à la maison peut se faire sous 4 à 8 jours. Le lésé médullaire suit un protocole de méthylprednisolone (24 heures), ainsi qu'une céfazoline, une gentamycine ou une vancomycine (selon les normes de microbiologie nasale de MRSA-MRSE). La technique chirurgicale se décompose ainsi :

- laminectomie postérieure ;
- myélotomie postérieure de la ligne médiane ;
- préparation de la cavité ;

- recueil du greffon olfactif (ORL) ;
- découpe et préparation du greffon ;
- introduction du greffon et fermeture.

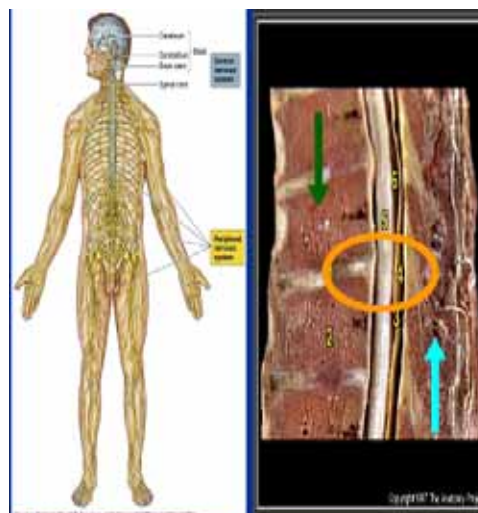
Suite à cette opération, aucune mortalité n'a été enregistrée. Pour 11 patients, une collection de liquide céphalo-rachidien (LCR) sous la suture a été observée. Un patient a dû subir un drainage chirurgical sous anesthésie locale deux mois après l'opération. Un autre patient a dû subir une réparation de la fistule de la dure mère (20 jours après). Une perte sensorielle transitoire (ASIA B) a concerné 5 patients. Chez 3 patients, une méningite aseptique a été observée.

Les problèmes rencontrés lors de cette opération sont de trois ordres :

- faire la liaison entre les cellules souches et réparer le système nerveux central ;
- contourner la cicatrice de la lésion médullaire ;
- reconnecter en créant de nouveaux circuits neuronaux.

Récemment, des travaux de Hains ont documenté, pour la première fois, la mort des cellules apoptotiques dans une proportion de neurones corticaux axotomisés après une lésion médullaire. Ces travaux suggèrent qu'une protection contre l'apoptose devrait être un préambule à toute technique de régénération du lésé médullaire.

Nous aimons à rappeler certains principes essentiels à nos patients, comme « Le futur n'est plus ce qu'il était. » ; « Réutilise-le ou laisse-le de côté. » (Loi du développement) ; « Démarrons ensemble, connectons ensemble ». Seuls des exercices ciblés peuvent reprogrammer le système nerveux central et ni la répétition de mouvements non-ciblés (Kleim et al. 1998; Plautz et al. 2000), ni la musculation (Remple et al. 2001) et ni la reprogrammation musculaire (Jensen et al. 2005); Kleim et al. 2002) ne sont suffisantes pour susciter une réorganisation de la carte corticale du mouvement après la lésion médullaire.



Extrait du diaporama du Dr C. Lima

Philologiquement, l'Homme est fait pour marcher et courir. La marche constitue donc un excellent exercice. La charge corporelle sur les pieds, genoux et hanches est essentielle (V. Dietz and Susan J. Harkema, 2004) pour envoyer des impulsions afférentes à la moelle épinière afin de réorganiser ou d'affiner les réseaux neuronaux locomoteurs déjà en

place (fonction impossible en période d'inactivité et/ou de rééducation à la marche en suspension).

Le feedback des récepteurs cutanés des pieds est essentiel pour la marche (même pour les pattes arrière chez le chat spinalisé capable de marcher sur tapis roulant- Bouyer et Rossignol, 2005) et de garder « prêt à l'action » les réseaux neuronaux locomoteurs de la moelle épinière pour un stimulus supra spinal, après chirurgie (programme FIRE-WIRE together). Dès le début, la rééducation de la marche doit se faire sans orthèse.

Dans toutes les étapes post-lésionnelles, les patients paraplégiques montrent des altérations myopathiques et des signes de dénervation. La mutation progressive des fibres en fibre de type 2 commence très tôt, mais est clairement visible à 18 mois post-lésionnel.

Il est généralement admis que le système nerveux périphérique reste intact après une lésion médullaire. Une étude sur 24 patients paraplégiques et tétraplégiques montre que la stimulation électrique du nerf (sur le nerf ou directement dans le nerf) n'a pas déclenché de contractions dans les fléchisseurs plantaires. Les transformations de la structure axonale, mais surtout la désorganisation des canaux ioniques qui entraîne une inactivité, montrent les mutations complexes de l'excitabilité neuronale chez le lésé médullaire.

Je vous présente la vidéo d'un patient cervical en première année de rééducation. Il utilise un harnais pour se déplacer avec un déambulateur. En deuxième année, il est capable, en position assise, de renvoyer une balle avec son pied. En troisième année, il n'a plus besoin de harnais lorsqu'il se déplace avec un déambulateur. En quatrième année, il est capable de se déplacer seul avec le déambulateur. Lors de la cinquième année, le patient souhaite se déplacer entièrement seul.

Un article de 2006 publié dans *Neurology* sur la rééducation à la marche sur tapis roulant en suspension *versus* rééducation au sol après lésion aiguë incomplète a montré que les résultats de la seconde étaient identiques à la première. Les stratégies de rééducation à la marche sur tapis roulant en suspension et rééducation à la marche sur sol (avec orthèses) sont similaires.

Un travail récent de Scivoletto sur la plasticité des centres spinaux chez le lésé médullaire a permis de définir de nouveaux concepts pour la rééducation et l'évaluation de la marche. Le concept de restauration de la marche par le rétablissement d'une trajectoire du pied quasi normale est un des objectifs majeurs de la rééducation du lésé médullaire. Cet objectif peut être atteint en laissant une liberté relative aux membres inférieurs, tronc et bras ce qui contredit le concept d'entraînement de la marche en décharge corporelle. Si les patients incomplets peuvent être rééduqués en priorité sur la trajectoire de placement du pied et moins sur la correction des mouvements compensatoires du reste du corps, cette liberté de mouvement, non-entravée par des orthèses ou un autre système rigide, pourra faciliter le développement de nouveaux schémas moteurs.

Notre petite équipe ne dispose pas de moyens comparables à ceux du centre de Miami ou du groupe de Vancouver, qui emploient des centaines de professionnels et disposent d'un budget qui se chiffre en x milliers de dollars. Le cœur de notre équipe est composé du Pr. Vital et du Dr. Pedro Escada.

III. Dr. François Feron (CNRS, Hôpital Nord, Marseille)



Le Dr François Feron

Le nez peut-il nous aider à nous réparer ?

Je vais vous parler d'un essai clinique de phase I basé sur une autogreffe de cellules engainantes de la muqueuse olfactive chez des patients paraplégiques. Le système olfactif est le seul tissu nerveux à être en contact - de façon permanente - avec le milieu extérieur ; il est donc agressé par des substances diverses et des maladies.

Comme nous perdons tous les jours des neurones, nous n'aurions plus d'odorat depuis la petite enfance si nous n'avions pas un système de neurogenèse permanent. Il s'agit donc d'un système très étonnant. Après un accident de la route, les filets nerveux peuvent se briser ; vous perdez alors tous vos neurones au cours des jours suivants, un pool de cellules migre et se transforme en neurones olfactifs. Les neurones repoussent, en étant accompagnés de cellules engainantes olfactives qui les guident les nourrissent.

Je souhaiterais rendre hommage à l'équipe espagnole de Ramon Cueto qui a découvert pour la première fois le potentiel des cellules engainantes. Elle a notamment réalisé une expérimentation avec des rats paraplégiques - du fait d'une moelle épinière sectionnée - qui devaient aller chercher leur récompense - du Nutella - sur une plate-forme horizontale située en hauteur. Comme ils ne pouvaient pas s'agripper sur celle-ci, ils devaient pousser sur leurs jambes arrière.

Les travaux menés depuis plusieurs années montrent que les cellules engainantes représentent une piste thérapeutique prometteuse. Toutefois, les travaux menés jusqu'à la fin des années 1990 ont été réalisés avec des cellules prélevées dans le cerveau, au niveau du bulbe olfactif. Un tel prélèvement n'étant pas cliniquement simple, il était préférable d'aller chercher les cellules dans la cavité nasale. Nous nous sommes attachés à voir si nous pouvions collecter ces cellules dans le nez, les purifier et les greffer dans un modèle de rat paraplégique. Après une telle opération, les rats ont partiellement récupéré leur locomotion.

Le nez est une source intéressante de cellules engainantes. Il permet de ne pas recourir à des tissus embryonnaires. La méthode que nous utilisons est relativement peu invasive puisqu'elle peut être réalisée en dix minutes. Elle permet de réaliser des autogreffes - il n'y a donc pas de risque de rejet immunitaire.

Avant de nous lancer dans un essai clinique, nous devons prouver que nous pouvions récupérer les cellules engainantes chez l'Homme. Nous avons tout d'abord réalisé une cartographie de la cavité nasale afin de rechercher les neurones olfactifs. Après avoir constaté que nous faisions fausse route, nous avons effectué des recherches dans une zone située près de l'os ethmoïde où nous étions sûrs de pouvoir prélever des cellules engainantes.

Après trois ans de préparation, une équipe de 15 chirurgiens et neurochirurgiens s'est réunie. Elle se compose notamment du Dr. Tim Geraghty, du Dr. Sue Urquhart, du Dr. Chris Perry, de John Bianco, du Pr. Alan Mackay-Sim et de moi-même.

Nous avons greffé trois patients. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge : 18-65 ans ;
- une lésion complète ;
- un traumatisme entre T4 et T10 ;
- un délai post-traumatisme de 6 à 36 mois (pour éviter d'éventuelles récupérations spontanées) ;
- une capacité à surmonter l'épreuve.

Les critères d'exclusion étaient l'anosmie, les polypes nasaux, un désordre mental et d'autres maladies invalidantes.

Il nous a fallu trois ans de préparation pour réaliser cet essai chirurgical de phase I, qui nous a permis de tester que la greffe de cellules engainantes était faisable et n'induisait pas de dommage. Trois comités d'éthique (deux hôpitaux et une université) nous ont donné leur accord et une fondation nous a accordé 500 000 dollars. Le premier patient a été greffé en juin 2002. Pendant trois ans, des tests pré- et post-opératoires ont été menés tous les 6 mois en simple aveugle (les patients savaient qu'ils étaient ou non greffés, mais les évaluateurs ne le savaient pas). Les tests menés portaient sur la douleur, les infections (pulmonaire, vessie), la formation de tumeurs (IRM) et la perte de l'olfaction (test de reconnaissance des odeurs).



Extrait du diaporama du Dr F. Féron

Au cours de cet essai chirurgical de phase I, nous avons cherché à mesurer le bénéfice thérapeutique de la greffe, en utilisant les tests FIMS et ASIA (mesure de la récupération motrice et sensorielle). Nous avons également réalisé une étude motrice et sensorielle de récupération des potentiels évoqués somato-sensoriels et des potentiels moteurs évoqués par stimulation magnétique.

Un an après la greffe, nous avons publié un premier rapport montrant qu'aucune formation de tumeurs n'était observée. Le 11 juillet 2007, l'équipe s'est réunie à Brisbane aux côtés des évaluateurs et des six patients. Pour l'heure, les résultats sont en cours de dépouillement ; l'article est en cours de rédaction.

Ce travail a pu être réalisé grâce à la collaboration des équipes suivantes :

- Neural Injury Research Unit (Sydney) ;
- Fourth Military Medical University (Xi'an, Chine) ;
- Princess Alexandra Hospital (Brisbane) ;



Extrait du diaporama du Dr F. Féron (*Feron et al., Brain, 2005*)

Le travail de recherche se poursuit maintenant en France avec les équipes suivantes :

- NICN, CNRS UMR 6184 (Marseille) ;
- UPRES EA 3285, STAPS (Marseille) ;
- CNRS UMR 6153 (Marseille) ;
- CNRS UMR 6149 (Marseille).

En outre je remercie ALARME, Demain Debout, la Direction Générale des Armées et l'IRME.

IV. Contrepoint : question d'un blessé

Philippe MONTAY

Jacques Lehoueleur n'a pas pu être parmi nous aujourd'hui pour des raisons de santé. Nous avons tous une pensée pour lui. Pascale Ribes a accepté de le remplacer au pied levé pour cette table ronde.

Pascale RIBES, administratrice de l'APF

Cela fait 20 ans que des avancées nous sont promises. Quels patients sont concernés par les méthodes que vous avez présentées ? Ces méthodes s'adressent-elles à des patients ayant une lésion d'origine traumatique ou médicale ?

Dr. FERON

Nos méthodes s'adressent forcément à des patients ayant une lésion complète, car nous préférons étudier la pire des situations. Le niveau du traumatisme est important. En Australie, nous n'avons trouvé que six patients T4 à T10 en trois ans. Ce genre de traumatisme est donc rare. Cela est peut-être lié au fait que les accidents de la route sont peu nombreux en Australie. Si cette tendance se poursuit, l'équipe cherchera

d'avantage un traumatisme plus cervical. Il n'y a aujourd'hui pas d'interdit pour aller vers un niveau de traumatisme différent.

Dr. FERON

Pour l'heure, nous nous concentrons sur les traumatismes médullaires. La réparation d'une moelle épinière est une opération très complexe.

Pascale RIBES

Les documents vidéo qui nous ont été projetés montrent que ces méthodes apportent des résultats. Il aurait été judicieux d'évaluer la part de la rééducation intensive et celle de la greffe dans la récupération, en constituant deux groupes de patients.



P. Ribes, C. Lima et F. Feron

Dr. LIMA

Cette opération ne concerne que les lésions traumatiques, complètes et moteur ASIA A ou B. Il serait dangereux d'appliquer nos méthodes à des patients ayant une lésion incomplète. Notre opération étant très invasive, nous ne pouvons pas appliquer la méthode en double aveugle. Chez l'Homme, une influence de la moelle épinière sur le cerveau est nécessaire pour marcher. C'est pourquoi certains patients ne peuvent pas franchir certains caps, et ce même après plusieurs années de rééducation. Nos patients effectuent un travail préparatoire - de 2 heures par jour - sous forme de marche au sol pour se préparer à l'opération que nous réalisons.

Dr. DECHERCHI

Il est effectivement très délicat d'intervenir sur des lésions incomplètes, car on risque d'entraîner des dégâts supplémentaires. Chez le rat, nous savons qu'après avoir sectionné une partie du système respiratoire, une voie dormante se réveille après quelque temps. On peut imaginer qu'il en va de même chez l'Homme. Une voie dormante pourrait alors être réactivée par des exercices appropriés.

Dr. PERROUIN-VERBE

En tant que clinicien, j'estime qu'au vu de ce qui nous a été présenté, on ne peut pas dire que la technique utilisée au Portugal marche. Les résultats présentés ne font pas état d'amélioration du score ASIA, ni ne précisent combien de patients complets sont devenus incomplets. Les images que nous avons vues ne valident pas du tout des techniques de rééducation. Il faut être très prudent. En revanche la méthodologie utilisée à Brisbane (évaluation des patients avec des scores ASIA validés, etc.) me paraît

recevable puisqu'elle comporte des éléments objectifs prouvant que la technique fonctionne.

Compte tenu de ce qui nous a été présenté, on ne peut pas dire que les patients du Dr. Lima récupèrent quoi que ce soit.

Dr. LIMA

Il faudra attendre la publication de notre deuxième article pour connaître les résultats de nos travaux.



Le Pr B. Perrouin-Verbe



Le Dr Lima et B. Clément, traductrice

V. Questions / réponses avec la salle

De la salle

Pourquoi à Brisbane ne s'est-on pas occupé de la cicatrice ?

Dr. FERON

Nous traitons une chose à la fois. Il s'agit là d'un principe de base d'un essai clinique. Si on mélange les choses, des facteurs confondants apparaissent. Ainsi nous avons voulu uniquement tester l'efficacité de cellules purifiées. Lorsqu'on utilise des cellules purifiées à 98 %, nous savons avec quoi nous travaillons. Au Portugal, ils utilisent un cocktail de cellules assez général. A cet égard, je précise que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) n'autoriserait pas la conduite d'un essai similaire à ceux menés au Portugal.

De la salle

Je suis journaliste. J'ai été en contact avec l'INRA. En matière de recherche fondamentale, les agriculteurs attendaient des résultats de la part de l'INRA, notamment en matière de variétés. Ici, il en va de même : vous faites de la recherche fondamentale ; face à vous, un public de personnes handicapées attend des solutions rapides. Or vos diaporamas parlent d'expérimentations sur le rat, d'essais menés en Australie, en Chine, en Nouvelle-Zélande, aux Etats-Unis et ailleurs. Une seule expérimentation a été effectuée sur l'Homme - sur seulement trois patients en fait. Quand ces résultats tant attendus aboutiront-ils ?

Dr. PRIVAT



Alain Privat

Votre question est légitime. Dans moins de cinq ans à venir, proposerons des essais cliniques d'évaluation de nouvelles thérapeutiques, en garantissant le fait que nous n'aggraverons l'état de nos patients et en ayant l'espoir d'améliorer leur état tant que médecins et chercheurs, nous avons le devoir de suivre méthodologie rigoureuse et de procéder étape par étape. Ces étapes sont longues. Les travaux sur le cancer ont nécessité un demi-siècle pour arriver à quelques résultats. Les travaux que nous menons sur la moelle épinière ont moins de 20 ans. En outre il existait une série de dogmes concernant le système nerveux (ex : absence de régénération, etc.) que nous dépassons les uns après les autres. Nous partons donc de très loin.

Peu à peu, nous travaillons en recherche fondamentale pour modifier un certain nombre de conceptions que nous avons ; nous acquérons de nouveaux outils qui nous permettent d'aller plus loin sur des modèles animaux ; nous améliorons les modèles animaux pour essayer de mimer le plus près possible ce qui peut se passer chez un patient. Tout cela est coûteux en temps et en argent. Il serait totalement irresponsable d'opérer des patients aujourd'hui, alors que nous sommes en train de bâtir quelque chose de solide.

Philippe MONTAY

Lors de la préparation de cette journée, nous évoquons une sorte d'échelle de progrès alors que les patients veulent remarcher immédiatement. Il faudrait sans doute mieux communiquer sur les attentes réalisables dans le domaine des progrès scientifiques.

Dr. LIMA

Nous avons sept ans d'expérience avec des humains. Le Dr. Privat ne travaille pas avec des humains. Je n'ai accepté qu'un seul patient français dans notre étude, car je pense que les conditions n'étaient pas réunies pour pouvoir en accepter d'autres. Nous traitons 20 patients par an et publions tous les examens que nous réalisons. Avec 110 patients - sans aucun cas de mortalité ni de complication insurmontable - nous avons la plus grande expérience au monde en matière de lésions médullaires humaines.

De la salle

Quand commenceront les études sur les patients ? Quel âge devront-ils avoir ? Quel sera le délai requis après la lésion médullaire ?

Dr. BAUCHET

L'attente des patients pour retrouver leurs fonctions est immense. Au cours des prochaines années à venir, nous ne serons pas, malheureusement, en mesure de réparer *ad integrum* les lésions de moelle épinière. Cependant, un certain nombre d'expériences ont été menées chez les animaux et l'Homme avec des résultats encourageants et peut être prometteurs, en tous les cas porteurs d'espoirs. En France, je souhaite que des essais thérapeutiques soient menés. Ces expériences concerneront probablement, dans un premier temps, un nombre limité de patients. Ces patients seront le plus souvent

jeunes et stabilisés (complets sur le plan fonctionnel neurologique, ASIA A ou B). J'ai un certain nombre d'idées sur les technologies qui pourraient être utilisées. Avant de monter un projet précis, il faut respecter quantité de règles rigoureuses. Celles-ci freinent la recherche tout en jouant un rôle protecteur pour les patients. Si on greffe des cellules qui provoquent des tumeurs ou des maladies que nous ne pouvons pas guérir, on peut s'interroger sur l'avantage d'une telle opération. Madame, je comprends votre question, mais la sécurité est importante.

A court terme, il n'y a malheureusement pas de solution évidente. Au cours de la décennie à venir, j'espère que des essais cliniques seront menés en France sur des thérapies cellulaires. La méthodologie déployée en Australie sur les cellules engainantes olfactives pourrait être appliquée en France. La réaction gliale est moins fibreuse dans les premières semaines que dans les mois et années qui suivent le traumatisme. Plus le délai est long, plus la barrière est véritablement fibrotique. Il faudrait donc un délai suffisant pour ne pas compromettre une évolution éventuellement favorable mais le plus court possible. Un délai de 6 à 18 mois paraît actuellement le plus réaliste entre le moment du traumatisme et l'intervention chirurgicale visant à réparer une fonction médullaire.

De la salle

Après une lésion de la lame criblée, quelle est l'évolution de la muqueuse olfactive ?

Dr. FERON

Après un accident de la route, une personne peut perdre le sens de l'odorat ; cela signifie qu'elle a des difficultés à faire repousser les neurones. La muqueuse est une source potentielle de neurones.

Philippe MONTAY

Il existe un fossé entre l'espoir que l'on donne aux gens et la réalité des recherches.

Dr. FATTAL



Dr Charles Fattal

Essayons d'être francs sans être désagréables. Nous sommes un peu choqués par les images que le Dr. Lima nous a montrées. Elles nous présentent un ensemble de compensations qui amènent à toutes sortes de mouvements pouvant être produits de manière artificielle. Vous mettez un patient debout, alors qu'il est déjà dynamisé. Cela signifie qu'il est amené à une marche sans avoir les moyens de tenir debout. On peut s'interroger sur la qualité de vie qui ressort de cette déambulation, car il ne faut pas parler de marche. Cette qualité est réduite à zéro.

Vous allez me dire qu'il faudrait 5 à 6 années supplémentaires pour que cette qualité de vie soit réelle. Pour l'heure, vous prenez une responsabilité considérable, car des membres supérieurs sont en train d'appuyer sur des cannes pour que le patient puisse rester en position debout. Nos consultations de neuro-orthopédistes sont nourries de problèmes d'épaule à cause de ces appuis.

On veut faire déambuler les gens, sans qu'ils tiennent correctement debout. Si nous arrivons à donner des moyens à des muscles clés, permettant par exemple l'activation du quadriceps et du grand fessier afin qu'un patient puisse se mettre debout, lâcher une main pour attraper un objet, alors nous aurons généré de la qualité de vie. Ne parlons pas de marche et ne disons pas que votre travail a marché !

Dr. LIMA

Au cours de la première année, les patients sentent très bien la différence et estiment que leur qualité de vie s'est améliorée. Les grands spécialistes de marche savent très bien que la marche des patients ne pourra pas revenir à la normale. Nous voulons définir un chemin de progrès pour que nos patients retrouvent la marche. Si un patient peut marcher seul, quels arguments scientifiques pourriez-vous lui opposer ?

De la salle

Des produits inhibiteurs pourraient-ils empêcher la formation de la cicatrice gliale ?

Dr. PRIVAT

Vous faites sans doute référence aux travaux menés dans mon laboratoire au cours des cinq dernières années. Il y a trois ans, nous avons démontré que dans un modèle particulier - une souris transgénique présentant l'inactivation de deux gènes codant les protéines responsables de la cicatrice gliale - il y avait une repousse, qui conduisait à la formation de synapses et permettait un certain degré de récupération de la motricité. Nous avons ainsi établi une démonstration de principe sur le fait que la cicatrice gliale est un obstacle important. Quand on arrive à l'empêcher de se former, il existe une possibilité de repousse qui peut avoir des conséquences fonctionnelles. L'étape suivante - en cours de réalisation - fait appel à une stratégie de thérapie génique qui peut s'appliquer à des animaux qui ne sont pas transgéniques. Les premiers résultats sont encourageants, mais le chemin est encore long. Le contournement ou le franchissement de la cicatrice gliale constitue un élément essentiel de la régénération - structurale et, dans une certaine mesure, fonctionnelle - d'un système nerveux central.

Philippe MONTAY

Dr Lima, quand seront publiés vos travaux de synthèse ?

Dr. LIMA

Vers la fin de l'année 2008 (on va soumettre la publication dans les premiers mois de l'année 2008).

Table ronde 4 : Thérapie cellulaire, 2/ cellules souches

I. Dr. Alain Privat (INSERM, Montpellier ; IRME)

Notre réflexion à la base de la recherche sur la thérapie substitutive est partie du constat suivant : la moelle épinière sous-lésionnelle est intacte, mais elle ne reçoit plus d'afférences supraspinales, c'est-à-dire d'informations venant du cerveau et d'autres structures situées au-dessous de celui, en particulier certains noyaux du tronc cérébral. Il y a presque 20 ans, nous avons commencé à prélever des neurones embryonnaires du raphé et à les greffer sous une lésion médullaire pour réactiver la moelle épinière - et ainsi recréer une activité réflexe de celle-ci.



Dr Alain Privat

Nous nous sommes intéressés à la sérotonine, car ce neurotransmetteur est très présent dans la corne ventrale de la moelle épinière - où sont situés les motoneurones connectés aux muscles - et dans les colonnes intermédiolatérales, où sont situés les neurones pré-ganglionnaires qui contrôlent l'activité des vicaires.

Une analyse cinématique de la locomotion d'un animal intact peut être extrêmement précise en termes de temps, d'espace, etc. Sur une section complète de la moelle épinière (au niveau thoracique bas (T8)), on constate que l'innervation de la sérotonine - qui vient du cerveau - est intacte au-dessus de la moelle épinière, alors qu'elle est absente en dessous de celle-ci quelques jours après la lésion. Lorsque le rat est mis sur un tapis roulant, il est incapable de se mouvoir (cas de paraplégie flasque). Si on réalise, une semaine après la section de la moelle épinière, une greffe des neurones embryonnaires venant de la région du raphé au niveau D11-D12 (à proximité de la région lombaire où se situe le centre locomoteur), on observe un mois et demi après la lésion une réinnervation de la corne antérieure, de la colonne intermédiolatérale et - à un moindre degré - de la corne dorsale. Le rat, mis sur un tapis roulant, est alors capable d'une motricité réflexe. Cette locomotion présente toutes les caractéristiques cinématiques et électrophysiologiques d'une locomotion normale. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le groupe de Didier Orsal à Paris et le groupe de Serge Rossignol à Montréal.

En partant de ces constats, nous nous sommes demandé si nous pouvions aller plus loin en essayant de rétablir cette fonction, ainsi que d'autres fonctions. Les rats transplantés présentent une amélioration sensible de leur état vésical, ainsi qu'une séquence érection/éjaculation normale. A partir de cette preuve de principe, nous nous sommes demandé si nous pouvions trouver une stratégie thérapeutique applicable à des patients, en sachant que pour des raisons éthiques et techniques, il est impossible d'avoir recours à des millions de cellules embryonnaires prélevées sur des fœtus. Pour suppléer à cela, nous étudions actuellement trois alternatives :

- les cellules non-neuronales transfectées ;
- les cellules souches ;
- les neurones NT2-humains.

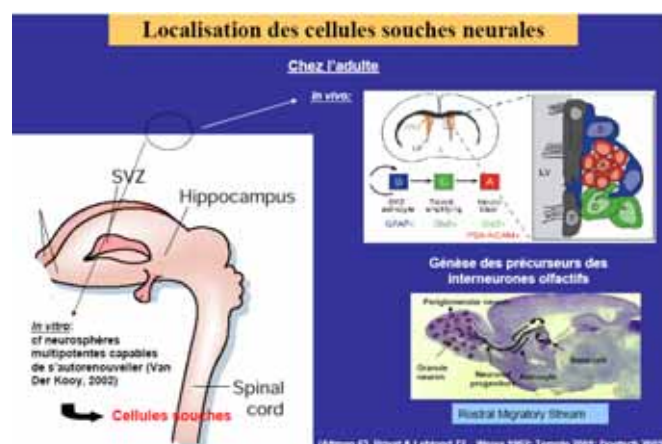
Je vous parlerai aujourd'hui de la deuxième alternative. Les cellules souches neurales sont capables de se différencier en un type intermédiaire - appelé 'progéniteur' - et de donner naissance à des précurseurs de trois types cellulaires que l'on trouve dans le système nerveux central : les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes. Il y a quelques années, on se posait deux questions qui demeurent d'actualité : existe-t-il des marqueurs spécifiques des différentes étapes de ce lignage ? Des facteurs contrôlant la formation de ce lignage existent-ils ?

En outre les cellules souches sont capables de s'auto renouveler, en réalisant des divisions asymétriques, c'est-à-dire en faisant en sorte qu'une des cellules filles ait un précurseur d'astrocyte, d'oligodendrocyte ou de neurone - ou des trois à la fois.

Pendant longtemps, nous avons pensé que le système nerveux ne comportait pas de cellules souches, et constituait ainsi une exception parmi les tissus organiques. En 1972, j'ai montré avec Charles Leblond que certaines zones du cerveau de la souris et du rat présentaient toutes les caractéristiques de cellules souches. Toutefois il existe une petite différence entre la couche sous-ventriculaire et l'hippocampe, la première comportant de véritables cellules souches pouvant donner les trois types cellulaires, alors que les cellules précurseurs du second ne sont capables de donner naissance qu'à des neurones et - peut-être - à des astrocytes.

Concernant la moelle épinière, des travaux ont été réalisés au début des années 2000 par le groupe de Rusty Gage en Californie, qui a montré que la souris présentait des cellules précurseurs au niveau de la moelle épinière.

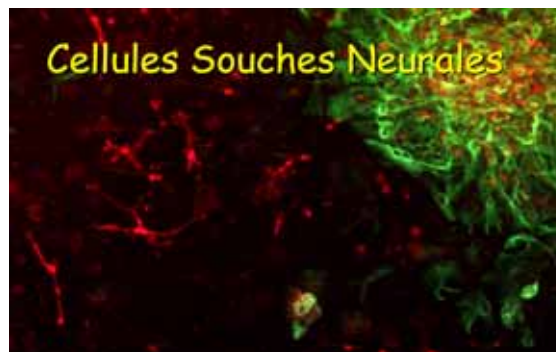
Nous nous sommes interrogés sur le potentiel thérapeutique des cellules souches neurales en biothérapies. Des questions essentielles se posent alors. Comment contrôler leur devenir ? Ces cellules vont-elles se différencier dans le bon sens ? Vont-elles donner naissance à des tumeurs ? Quelles stratégies utilisées pour la régénération/réparation ? Comment les utiliser dans des lésions traumatiques et/ou des pathologies neurodégénératives ?



Extrait du diaporama du Dr Privat

Les cellules souches neurales sont présentes chez l'Homme adulte dans le cerveau. Elles peuvent potentiellement se différencier en neurones et cellules gliales. Les possibilités thérapeutiques reposent sur deux approches : la transplantation de neurosphères - cultures de cellules souches - ou l'activation de cellules quiescentes locales. Des cellules souches sont-elles présentes dans la moelle épinière humaine adulte ? Peuvent-elles se transformer en neurones et en glie ?

Grâce à l'Etablissement Français des Greffes au CHU de Montpellier, nous avons pu accéder à des moelles épinières provenant de patients en état de mort cérébrale, sur lesquelles nous avons pu réaliser des prélèvements dans d'excellentes conditions. Nous avons tout particulièrement examiné la structure de la région péri-épendymaire qui présente une couche de cellules de l'épendyme qui joue un rôle d'interface entre le canal central et le tissu environnant. Nous avons examiné des cellules sous-épendymaires au microscope électronique ; nous avons pu en identifier de deux types : les cellules C qui se multiplient activement, et les cellules B qui sont des précurseurs de cellules neurales. Ensuite nous avons regardé un certain nombre de marqueurs de cellules de souches (Nestin, Olig2, CD15, GFAP, PSA-NCAM).



Extrait du diaporama du Dr Privat

A partir de sept prélèvements, nous avons réalisé des cultures et avons incorporé un marqueur (Br DU) des cellules qui se divisent. Lorsque ces cellules sont placées dans des conditions de culture différentes sur un substrat adhérent, des éléments - présentant toutes les caractéristiques morphologiques de ce que pourraient être des axones - poussent après seulement quelques heures. En utilisant différents marqueurs, nous avons pu observer que la moelle épinière adulte humaine comporte des cellules capables de se différencier en neurones, astrocytes, oligodendrocytes.

Nos travaux nous ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes.

- La moelle épinière sous-lésionnelle comporte des réseaux fonctionnels pouvant rétablir une locomotion réflexe.
- La transplantation de cellules embryonnaires sérotoninergiques réactive le centre locomoteur.
- Une stratégie thérapeutique applicable en clinique serait d'utiliser des cellules souches indigènes et de les activer par les outils de la thérapie génique pour réaliser une autothérapie cellulaire.
- Alternativement, des cellules souches prélevées par micro-biopsie peuvent être cultivées, transformées si nécessaire, et greffées.

Dans le contexte précis des lésions traumatiques importantes de la moelle épinière - sans communication entre les structures supraspinales et cette dernière - nous savons qu'il existe un potentiel au niveau d'une moelle épinière sous-lésionnelle, avec des cellules souches qui peuvent, dans des conditions très précises, se transformer en neurones, en astrocytes et en oligodendrocytes. Il reste maintenant à poursuivre notre travail en exploitant des outils dont nous ne soupçonnions même pas l'existence il y a cinq ans. Nous allons mener d'autres expérimentations avec ces cellules, notamment en les greffant sur des petits singes. Nous devons progresser étape par étape. L'espoir existe, mais les résultats de nos travaux ne seront pas opérationnels demain. Les cellules souches constituent un outil potentiellement important dont nous n'avons pas fini d'explorer les possibilités et les dangers. Il nous faut donc encore du temps.

II. Contrepoint : question d'un blessé

Audrey HENOQUE, ALARME

Vous avez parlé de l'activation de la marche réflexe et d'un fonctionnement vésical et sexuel. A long terme, l'intérêt thérapeutique serait pour les patients d'avoir une baisse de leur niveau de lésion. Sur les rats, avez-vous pu réaliser plusieurs niveaux de lésion et observer une baisse de leur niveau de lésion ?



Dr. PRIVAT

Notre laboratoire mène trois stratégies convergentes :

- la protection
Il convient de faire en sorte qu'une moelle épinière ou un cerveau ne subisse pas les dommages d'une lésion secondaire après une lésion primaire. On réduit l'étendue de la lésion. Il est plus simple de réduire une mort cellulaire que de réparer.
- la régénération
Celle-ci concerne la possibilité de gagner un à trois étages, et ainsi de faire repousser quelque chose et de récupérer une fonction volontaire.
- une troisième approche
Cette stratégie doit permettre de rétablir certaines fonctions réflexes (ex : contrôle vésical, contrôle de la défécation, locomotion réflexion, etc.). Elle s'adresse à des patients anciens chez lesquels il est uniquement possible d'agir sur ce qui reste, c'est-à-dire sur une moelle épinière sous-lésionnelle, dont on peut essayer de tirer le meilleur parti. Cette approche n'exclut pas celle consistant à contourner la cicatrice ou à la rendre perméable.

Audrey HENOQUE

Cette approche concerne donc les patients touchés assez gravement au niveau de la blessure, mais peu au niveau des cervicales.

Dr. PRIVAT

Il peut s'agir d'une lésion - haute ou basse - complète, thoracique ou cervicale, car dans les deux cas, une moelle sous-lésionnelle peut être réorganisée. Nous avons observé de bonnes évidences sur l'existence de patrons de contrôle de la motricité vésicale qui sont normalement stimulés par des signaux volontaires venant du cortex cérébral et d'autres régions, et qui peuvent, dans certaines conditions, être réactivés et rééduqués.

Audrey HENOQUE

Aujourd'hui nous avons vu que des greffes de cellules souches ont commencé au Portugal et en Australie. Elles s'appuient sur des essais préalables sur l'animal. Parallèlement, d'autres thérapies sont développées. L'une d'elles, concernant les anti-Nogo, est en essai de phase II par le Pr. Schwab en Suisse. Par ailleurs il existe des molécules permettant de stimuler la repousse. Ces trois types de recherche complémentaire ayant fait leur preuve sur l'animal, serait-il possible de les combiner et de les tester sur l'animal ?

Dr. PRIVAT

Des essais de combinaison sur l'animal ont d'ores et déjà débuté, dans notre laboratoire et ailleurs. Il faut toutefois comprendre que l'interprétation de ce type de travail est extraordinairement complexe puisque les variables sont multiples.

III. Questions réponses avec la salle

De la salle

Les travaux de recherche sur la moelle épinière sont-ils assez nombreux ? Où restent-ils un parent pauvre de la recherche ?

Dr. PRIVAT

Il y a 25-30 ans, 2 chercheurs en France et 15 dans le monde travaillaient sur la moelle épinière. Actuellement, nous comptons plusieurs centaines d'équipes. La moelle épinière est donc devenue un sujet à la mode. Lorsque nous avons débuté nos travaux, nous avons eu beaucoup de mal à convaincre les instances qui nous accordent des crédits de l'intérêt de nos recherches et de leur faisabilité. Depuis, les effectifs ont sensiblement augmenté en France et dans le monde. Cette évolution est liée au fait que nos travaux ont abouti à des résultats intéressants ; en outre un grand nombre de nos collègues se sont rendu compte que la moelle épinière pouvait servir de preuve de principe pour des recherches relevant d'autres domaines de recherche plus complexes, comme les traumatismes cérébraux, les maladies dégénératives, etc. Ainsi une partie des travaux que nous menons sur les cellules souches intéresse beaucoup des collègues qui s'occupent d'une maladie neurodégénérative de la moelle épinière (la sclérose latérale amyotrophique).

Dr. DECHERCHI

Force est toutefois d'admettre que la recherche sur la moelle épinière demeure le parent pauvre de la recherche française.

De la salle

Lorsque des essais cliniques seront éventuellement mis en place en France, quelle sera la démarche à suivre pour « postuler » ?

Dr. BAUCHET

Ces essais cliniques concerneront des patients respectant des critères très précis (20-40 ans, lésions complètes). Les inclusions dans des protocoles se font en fonction de la « clientèle » du médecin. En France, le domaine de la paraplégie est bien structuré ; c'est appréciable car cela donne du poids pour obtenir des subventions et avancer dans la recherche. Sur Internet, vous trouverez des sites d'association qui peuvent vous informer de la tenue des essais cliniques. En outre les médecins qui s'occupent de manière spécifique de la paraplégie ont connaissance de ces essais cliniques. En France, nous sommes plutôt bons puisque l'essai clinique sur le GK11 était français ; l'intervention de la reconnexion de la moelle épinière sus-lésionnelle à des muscles sous lésionnels, chez un patient paraplégique, était française ; la France implante des stimulateurs de Brindley ; le projet SUAW est français. C'est grâce à vous que nous avançons, car vous nous poussez.



Audrey HENOQUE

Lors des essais cliniques, on cherche des patients au profil idéal pour prouver que la technique fonctionne. La question de la généralisation doit également être abordée. Si des essais comparables à ceux réalisés en Australie sont menés en France d'ici deux-trois ans, on pourrait peut-être prouver que les patients opérés ont eu quelques récupérations. Ces techniques seront-elles alors généralisées aux patients ou continuera-t-on à chercher une thérapie idéale durant de nombreuses années supplémentaires ?

Philippe MONTAY

Il s'agit probablement des deux.

Dr. PRIVAT

Dans le domaine des essais cliniques, la collaboration internationale est exemplaire et peu comparable à celle que l'on observe dans d'autres domaines. L'ICCP a édicté des règles précises sur les essais cliniques dans quatre articles de 30 pages chacun.

De la salle

Dans le cadre de vos travaux, vous implantez des cellules souches sous la lésion de la moelle épinière et développez ainsi un certain potentiel qui n'existait pas. Vous êtes donc en train de créer une super moelle épinière. Jusqu'où peut aller ce potentiel ?

Dr. PRIVAT

Si vous suspendez un nouveau-né par les bras et posez ses pieds sur une surface dure, il commencera à marcher, car son centre locomoteur médullaire est en fonction, mais il n'y a pas encore de connexion fonctionnelle entre son cerveau et sa moelle épinière lui permettant d'avoir une locomotion volontaire précise. Ce réflexe disparaît durant les premiers jours suivant la naissance. Chez l'adulte, un centre de la moelle épinière existe toujours et peut, s'il est bien stimulé, contrôler ces fonctions. Nous rétablissons un certain nombre de fonctions qui existent dans la moelle épinière, alors qu'elle n'est pas encore connectée fonctionnellement avec le cerveau.



Quel avenir pour les interfaces homme/ machine

Pr. François CLARAC

Président du conseil scientifique de l'IRME



François Clarac

Une cellule nerveuse émet un signal qui peut être utilisé par des robots capables de substituer des organes manquants - voire de rétablir la capacité de marcher. Depuis deux-trois ans, on peut lire dans les journaux que l'homme bionique est pour demain, même pour aujourd'hui. Dans toutes les spécialités biologiques, on peut remplacer des organes manquants. Chez un sujet aveugle, on va bientôt utiliser des rétines artificielles pour remplacer des rétines déficientes.

Aux Etats-Unis, deux personnes, après un accident dramatique, ont bénéficié de procédés leur permettant de remplacer leurs bras accidentés. Jesse Sullivan, électricien, a subi une telle décharge électrique qu'il a dû être amputé des deux bras.

En 2005, il a été opéré pour recevoir deux bras artificiels commandés par des robots lui permettant d'effectuer un certain nombre de mouvements. Claudia Mitchell, une marine qui a eu un bras sectionné, a reçu l'implantation d'un bras artificiel commandé par le cerveau.

Le système nerveux a un formidable pouvoir de réorganisation. Le bras artificiel est actionné par une commande originaire du cerveau. Lorsque Claudia Mitchell souhaite prendre un objet, elle envoie un ordre qui va du cerveau aux différentes structures centrales puis dans les nerfs et les muscles de l'épaule. Celle-ci est équipée de dispositifs extrêmement complexes qui agissent sur un bras artificiel. Claudia Mitchell a dû apprendre à « serrer la main » du robot en pensant au mouvement de la main, dans sa tête. Ces commandes exceptionnelles sont possibles.

Les deux exemples que je vous ai présentés ne sont toutefois pas parfaits car l'adaptation entre la pensée du malade et la réalisation du mouvement est souvent très difficile. De plus, l'handicap psychique est important; les prothèses ne sont pas toujours bien supportées.

L'imagerie médicale permet d'observer les parties actives d'un cerveau lorsqu'un mouvement est effectué par le patient. Grâce à elle, on a fait une découverte fondamentale qui est très prometteuse pour l'avenir: Chez un paraplégique comme chez un être « normal », le cerveau conserve la même activité. Penser une action et la réaliser c'est la même chose. On peut donc utiliser le cerveau pour commander une prothèse portée par un paraplégique.

Par ailleurs il convient de mentionner l'existence de prothèses sensorielles. Les travaux de Bach-y-Rita réalisés en 1970 sont exceptionnels - mais ils n'ont jamais été véritablement reconnus. Il aimait à répéter que « *nous ne voyons pas avec nos yeux, mais avec notre cerveau* ». Un sujet aveugle est équipé d'une caméra qui lui permet de

« voir » grâce à des capteurs tactiles placés sur la langue. Cette « vision » nécessite un certain temps d'apprentissage. Mais cela marche!

Les travaux des scientifiques depuis une vingtaine d'année, montrent qu'il est possible aujourd'hui de transmettre le codage du cerveau à une prothèse qui effectue le travail. Même si on en reste au niveau expérimental, tous ces progrès sont très prometteurs.

Frédéric CHAVANE, Docteur en neurosciences, CNRS, Marseille

Je vais vous présenter un résumé des expériences d'interactions entre le cerveau et la machine. Quand quelque chose est détruit entre le système nerveux et le monde extérieur, on peut créer des ponts sensoriels ou moteurs pour ramener l'information du second vers le premier ou pour utiliser l'information encodée dans le premier pour la renvoyer vers le second. Il convient pour cela de mesurer ces données du monde extérieur, et de les injecter dans le système nerveux central, ou bien le contraire. Ce travail est complexe, car il fait appel à un ensemble de spécialités. Pour injecter l'information dans le monde extérieur, on peut souvent faire appel à la robotique ; pour mesurer des paramètres physiques du monde extérieur, il faut recourir à la psychophysique ; pour injecter des informations dans le système nerveux central, on utilise des stimulations électriques centrales ou périphériques ; par des enregistrements électrophysiologiques, on peut mesurer des informations dans le cerveau.



Frédéric Chavane

Comment injecter et mesurer les messages du tissu nerveux ? Pour répondre à cette question, je prendrai l'exemple d'une personne qui doit attraper une balle lancée. L'information visuelle qui arrive dans la rétine, est projetée dans le cortex visuel primaire. Ces données sont ensuite envoyées au cortex moteur et les coordonnées visuelles sont transformées en coordonnées motrices afin de déplacer le bras dans la bonne direction. Le message central est ensuite transmis à la moelle épinière pour déplacer le bras.

Il est possible d'intervenir à différentes étapes le long de ce circuit sensori-moteur. Chez une personne ayant des troubles de la vision, il est possible d'implanter des rétines artificielles ; on peut aussi injecter des informations au niveau du cortex visuel primaire ; on peut extraire des données du cortex moteur à l'aide de grilles d'électrodes et les transmettre à un robot ; on peut enfin intervenir au niveau de la moelle pour récupérer des informations issues des nerfs qui ne sont pas encore lésés et les transmettre à un robot.

On connaît suffisamment bien le cerveau pour injecter/mesurer des informations en implantant des électrodes au bon endroit. Pour récupérer celles issues du cortex moteur ou sensori-moteur, on peut profiter de son organisation cartographique bien connue : les neurones sensibles pour différentes parties du corps sont regroupés de manière ordonnée au sein de la région sensori-motrice.

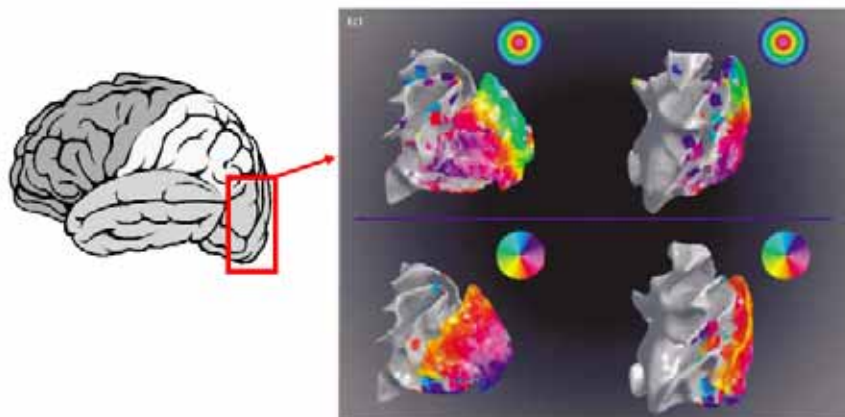
Que faut-il injecter et mesurer ? Doit-on connaître le code neuronal pour faire interagir le système nerveux central avec un robot ? Lorsque les neurones « parlent » d'un même

objet, ils utilisent à la fois un code de fréquence et un code temporel. Les bases logiques de ces différents codes sont actuellement suffisamment identifiées pour être utilisées.

Les travaux sur les interactions entre l'Homme et la machine font généralement intervenir des singes car ces animaux, proches de l'homme, sont facilement entraînés. Lorsqu'on implante les électrodes au niveau du cortex moteur, du cortex sensorimoteur ou du cortex pré-moteur, on extrait les informations de milliers de neurones choisis en fonction de leur localisation cérébrale. Il est ensuite nécessaire de créer un algorithme qui utilise à la fois le code de fréquence et le code temporel, afin de préparer, par exemple, le bras à une information cohérente. Pour que les interactions cerveau-machine soient opérationnelles, il faut d'abord que l'état initial soit proche d'un état fonctionnel - cela est réalisable grâce à nos connaissances sur les codes neuronaux. Il faut ensuite opérer un apprentissage qui va permettre au cerveau de trouver graduellement la bonne solution.

Par exemple, un animal doit déplacer, à l'aide d'un manipulateur, un pointeur en direction d'une cible ; il obtient un jus de fruits lorsqu'il réussit. Pour effectuer ce mouvement avec un bras artificiel, les premiers mouvements incohérents mais pas totalement désordonnés devront être affinés par une phase d'apprentissage. Ensuite, le singe pourra manœuvrer ce bras artificiel pour bouger le manipulateur par la pensée.

Les rares applications faites chez l'Homme ont été menées chez des patients atteints du "*locked-in syndrome*". Un dispositif électronique composé de 96 électrodes est implanté dans le cortex moteur du patient. Elles récupèrent des informations qui redonnent au patient la capacité de communiquer, de se déplacer, etc.



Extrait du diaporama F. Clarac/ F. Chavane

Organisation rétinotopique du cortex visuel, figure transformée à partir de Logothetis N., Philos Trans R Soc Lond 2002

Cependant, il existe d'autres méthodes moins invasives et plus pragmatiques. L'une d'elles, qui me paraît probante, utilise l'électro-encéphalographie. Des électrodes de surface permettent, à travers le scalp, de mesurer l'activité nerveuse. Pour certaines propriétés, l'activité électro-encéphalographique peut s'avérer intéressante à repérer. La P300 est un signal que l'on peut enregistrer dans le cerveau à chaque fois que quelque chose de nouveau, d'incohérent ou de désiré survient. Par exemple, lorsqu'un patient observe des matrices de lettres et en désire une en particulier, la P300 est émise à chaque fois que la lettre choisie apparaît dans la bonne ligne ou sur la bonne colonne. Cette technique lui permet d'écrire. Cette technologie pragmatique et non invasive ne fait pas appel au code neuronal mais utilise des propriétés connues d'expression du

système nerveux. Cette technologie simple peut également permettre de déplacer une chaise roulante. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre dix ans pour pouvoir utiliser ces méthodologies d'interaction cerveau-machine. L'analyse de l'ensemble des données existantes suscite un réel espoir à court terme, notamment grâce à l'électro-encéphalographie, et à plus long terme, grâce à la récupération d'informations dans le système nerveux central et à leur transmission vers un robot.

Discussion générale avec la salle sur l'ensemble des voies de recherche

De la salle

Pourriez-vous nous parler des travaux de Neuronax à Clermont-Ferrand ? L'année prochaine, ils veulent tester leur médicament sur l'Homme.

Dr. PRIVAT

Ces travaux portent sur la thrombospondine. J'ai eu cette molécule entre les mains il y a quatre ou cinq ans pour faire des essais sur l'animal. Les résultats de ces essais n'ont pas été très concluants. A ma connaissance, cette molécule n'a pas fait l'objet de publications dans un journal référencé montrant son efficacité absolue.

De la salle

Sur un salon, j'ai vu un appareillage polonais appelé Dandy. Il permet aux paraplégiques de mettre debout et de marcher à domicile. Qu'en pensez-vous ?

Dr. FATTAL

Je ne connais pas cet appareil.

De la salle

J'ai discuté avec une personne ayant subi une opération au Portugal. Deux ans après l'opération, son odorat n'est toujours pas revenu.

Dr. LIMA

Généralement, l'odorat revient deux mois après l'opération.

Dr. FERON

Dans le cadre d'un essai clinique, on teste l'odorat avant et six mois après l'opération. Avant l'opération, on prend une biopsie de 2 mm^2 - soit un $1/50^{\text{ème}}$ de la muqueuse - qui permet de générer des cellules.



De la salle

Après des essais tels que ceux menés en Australie, une sensation de douleur peut-elle réapparaître ?

Dr. FERON

Il n'y a strictement aucun effet négatif à l'injection des cellules (aucune douleur, ni inflammation, ni tumeur, ni perte d'olfaction). Comme l'essai de phase I a été une réussite, nous pouvons envisager de réaliser un essai de phase II.

De la salle

Un corps placé dans une mauvaise position pendant longtemps peut provoquer des douleurs. Le fait de retrouver une sensibilité peut-il réveiller d'anciennes douleurs ?

Dr. FERON

A ce jour, nos trois patients greffés ne font pas apparaître de tels signes.

Dr. LIMA

Si vous avez, sans le savoir, une douleur sciatique et que l'opération vous permet de retrouver une certaine sensibilité, vous aurez un problème, qui pourra être résolu par la suite.



De la salle

Des travaux sur les nanotechnologies sont-ils menés actuellement ?

Pr. CLARAC

Les essais Homme-machines pourraient à terme utiliser les nanotechnologies. Celles-ci permettraient de miniaturiser les systèmes robotiques. Ces technologies devront être développées car elles sont extrêmement intéressantes.

De la salle

Mon mari est tétraplégique complet et conduit son fauteuil avec la bouche. Ce matin, vous avez parlé de retrouver de nouvelles connexions pour des gestes simples, comme conduire son fauteuil à la main. A qui s'adresser pour être tenus informés des avancées techniques ?

Isabelle LAFONT, Médecin à Raymond Poincaré à Garches

Il est important de vous retourner vers un médecin qui suit des patients blessés médullaires dans les structures qui sont référentes dans ce type de prise en charge. Vous

pouvez contacter le centre de référence de votre région pour recevoir une réponse individuelle.

Dr. PERROUIN-VERBE

Il existe douze centres de référence en France ; il n'y a pas de centre de référence à Toulouse, mais il y en a un à Bordeaux et à Montpellier.

Dr. DECHERCHI

En France, la liste des centres hyper spécialisés n'est pas établie de manière précise par sous-spécialité. Il faudrait peut-être contacter les associations et leur demander de pousser les médecins à réaliser un annuaire de compétences.

En outre il me paraît indispensable qu'un patient para- et tétraplégique puisse bénéficier d'un suivi régulier en centre spécialisé.

De la salle

Les recherches fondamentales sont certes très intéressantes, mais j'aimerais savoir où en sont les recherches sur le vieillissement de la population paraplégique et tétraplégique, sur la fonction respiratoire, sur les problèmes de déminéralisation, sur le confort de la population paraplégique, etc. ? Par ailleurs j'estime que la rééducation sur les fonctions respiratoires pourrait être conduite de manière beaucoup plus ludique. Les chercheurs sont-ils en relation avec des groupes de paraplégiques et de tétraplégiques ?



Dr. PERROUIN-VERBE

Pour un blessé médullaire, retrouver la marche n'est pas forcément sa priorité ; il préférera sans doute retrouver un fonctionnement normal de sa vessie et de son activité sexuelle. Par ailleurs, nous savons qu'un certain nombre d'appareils « vieillissent » plus rapidement à cause des effets de la lésion. La fonction respiratoire d'un paraplégique se dégrade avec le temps si elle ne fait pas l'objet d'un entretien régulier. Une personne ayant une lésion de la moelle épinière doit être suivie dans des centres de références du jour de son accident, et ce tout au long de sa vie. Ce concept a été défini par le père de la médecine paraplégique, le Dr. Guttmann, qui a créé les premiers centres en Angleterre. Seul un suivi régulier dans un centre spécialisé permet à la fois de diminuer les conséquences de l'effet du dysfonctionnement et du vieillissement, et d'améliorer le confort et la qualité de vie du patient. Une fois par an, la rééducation respiratoire permet de redonner une fonction diaphragmatique et une meilleure capacité vitale.

De la salle

Sur le terrain, ça ne se fait pas ! Dans quels centres ce travail est-il réalisé ?

Dr. PERROUIN-VERBE

Le service de médecine physique et de réadaptation neurologique du CHU de Nantes suit 300 blessés médullaires par an. Depuis le début, nous les suivons chaque année, réalisons des bilans adaptés au niveau de la lésion que ces patients présentent, et proposons des stratégies thérapeutiques et des reprises en charge thérapeutique. Un certain nombre de centres en France prennent en charge les blessés médullaires en phase initiale, mais ne vont pas jusqu'au bout. Or nous savons que la qualité de la prise en charge initiale et du suivi est essentielle.

De la salle

Ma fille est tétraplégique depuis 20 ans. Je côtoie beaucoup de personnes handicapées qui ne bénéficient pas d'un suivi normal. Il faut que cette réalité soit connue.

Dr. PERROUIN-VERBE

Ce suivi est fait à Nantes. Dans les centres qui n'assurent pas le suivi, nos collègues devraient être stimulés. En outre force est de constater que certains patients repartent dans la vie et ne souhaitent pas forcément revenir dans l'établissement où ils ont effectué leur rééducation initiale. La question que vous avez posée constitue vraiment le nerf de la guerre.

Philippe MONTAY

La question de l'accessibilité est également importante. Mercredi, notre radio va déménager dans un nouveau local à Montpellier. La première question que nous nous sommes posée était de savoir si ce local était accessible aux personnes à mobilité réduite.

De la salle

Avec la loi de 2005, l'accessibilité a avancé. J'estime, pour ma part, que le bien-être des tétraplégiques et des paraplégiques est plus important. Avec 20 ans de recul, je constate qu'il n'y a pas eu de suivi. Ma fille a bénéficié d'un suivi, car nous avons fait des démarches adéquates.

De la salle

Les essais cliniques de phase II seront-ils effectués en Australie ?

Dr. FERON

Cette question est en discussion. Un essai est envisagé en France ; il pourrait en être de même en Italie. Si un essai était mené en France, il faudrait préalablement obtenir l'approbation du Comité d'éthique et de l'AFSSAPS. L'accord du premier est fort possible ; en revanche l'accord de la seconde sera plus difficile à obtenir, car celle-ci exige beaucoup de précautions pour la conduite d'un tel essai.

De la salle

Ma petite-fille a été blessée à l'âge de 3 ans. Depuis elle est tétraplégique haute sous respirateur. A la sortie de la réanimation, aucun centre n'a accepté de la prendre. Elle a maintenant 5 ans ; elle doit attendre encore un an pour intégrer un centre de rééducation. Elle sera donc restée 3 ans sans rééducation, à l'exception de la rééducation effectuée par la kinésithérapeute. Connaissez-vous un centre qui accepterait de prendre notre petite-fille ? J'habite à Lyon. Nous avons fait une demande à Garches, mais notre demande n'a pas été acceptée.



Isabelle LAFONT, Médecin à Raymond Poincaré à Garches

Cet établissement accepte les enfants tétraplégiques ventilés.

De la salle

Le Dr. Ambert du centre de réanimation de neurologie à Lyon avait fait la demande. On lui a répondu qu'il n'y avait pas de place à Garches pour une petite fille de trois ans sous respirateur. Depuis elle est dans un centre médicalisé qui n'est pas adapté dans la mesure où il prend en charge des enfants ayant la mucoviscidose. Elle perd vraiment son temps puisqu'elle ne bénéficie pas d'une rééducation adaptée.



Les Drs Laffont et Fattal

Isabelle LAFONT, Médecin à Raymond Poincaré à Garches

Le problème que vous soulevez est dramatique et se rencontre également chez les adultes. Votre petite-fille a été refusée à Garches, probablement faute de place.

De la salle

En France, un autre centre pourrait-il la prendre ?

Dr. PERROUIN-VERBE

Sur le plan sanitaire, il existe une dissociation entre la prise en charge des adultes et celle des enfants. Chez les enfants, les lésions médullaires sont assez rares. Nous ne connaissons pas toutes les structures pédiatriques de France. Nous devons faire ce travail d'identification des structures. Force est de constater que très peu de services/centres prennent en charge les patients ventilés.

De la salle

J'ai une fille de 20 ans qui a dû être hospitalisée à domicile, car il n'y avait pas d'autre solution. A Berk et dans un centre situé à la frontière des Pyrénées orientales, quatre lits accueillent des blessés médullaires après l'accident. Par ailleurs, M. Gautier nous avait présenté en 2005 un « scénario » pour rétablir la respiration à partir d'une corde vocale pour alimenter le nerf phrénique. Qu'en est-il aujourd'hui ?

Dr. PERROUIN-VERBE

Le protocole national vient d'être déposé ; nous espérons qu'il sera accepté. Ce type d'intervention ne pourra pas concerner tous les tétraplégiques. Si la lésion se situe au-dessus des noyaux, il faudrait utiliser un stimulateur phrénique. Comme votre fille est déjà équipée d'un stimulateur, elle ne rentre pas dans les critères de cette opération. Si on faisait cette intervention, on pourrait lui faire perdre le bénéfice de la stimulation phrénique sans garantir la réinnervation des nerfs. Un nouveau type de stimulateur a été mis au point ; il s'agit d'un stimulateur du muscle diaphragmatique. Cette technologie semble plus séduisante car sa mise en place est beaucoup plus simple (électrodes placées uniquement sur le muscle par une voie moins délabrante). D'une manière générale, les technologies avancent, mais il faut rester raisonnable.

De la salle

Existe-t-il un site Internet sur l'actualité de la recherche ?

Dr DELCEY

Le site www.paratetra.apf.asso.fr de l'APF contient une liste de centres de rééducation qui a été bâtie à partir de l'enquête de l'AFIGAP sur le devenir des tétraplégiques. Les informations sur l'actualité de la recherche sont plus difficiles à réunir : elles doivent être fiabilisées et formalisées avant d'être mises en ligne sur un site. Les sites de l'IRME (<http://www.irme.org/fr/index.php>) et de l'ALARME (<http://alarme.asso.fr>) proposent des informations sur les avancées de la recherche.

Clôture - synthèse de la journée

Pr. François CLARAC

Président du conseil scientifique de l'IRME

J'ai beaucoup appris lors de cette journée très dense. Même si le dialogue n'est pas simple entre les chercheurs qui se focalisent sur leurs travaux et les patients qui souhaitent une amélioration la plus rapide possible de leur état physique. En tant que chercheur, je sais que nous sommes parfois à des années lumières des patients mais nous sommes là pour avancer, pour vous faire comprendre que vous êtes notre but. Il faut que vous comme nous, nous prenions de la hauteur et ayons confiance dans l'avenir, car nous venons de très loin... En effet ce n'est qu'en 1980 qu'une recherche (menée par le Dr. Aguayo au Canada) a permis de réaliser une connexion de nerfs entre le bulbe et la moelle épinière. Lorsqu'il y a 25ans, l'IRME naissait, l'idée de Mr. Delourme s'apparentait à un pari fou car le dogme était clair, on ne pouvait pas faire repousser des cellules nerveuses dans cette même moelle!



François Clarac

Le bilan de ces 25 dernières années fait apparaître des progrès considérables. Vous avez toutefois raison de penser qu'ils ne sont pas assez rapides, et vous avez raison de nous demander d'aller encore plus vite. En 1980, nous ne savions rien; aujourd'hui, nous en savons un peu plus et surtout nous prévoyons les directions à prendre et les voies nouvelles à explorer.

Depuis quelques années, nous connaissons beaucoup mieux la moelle épinière. Nous avons réalisé des progrès considérables sur l'animal. Les résultats chez l'animal servent à l'Homme, car le premier "prépare" le second. La souris constitue l'animal idéal car elle est transgénique, c'est à dire que nous pouvons au niveau même des mécanismes les plus intimes connaître les fonctionnements nerveux. Nous savons que le générateur de la locomotion est situé dans la moelle épinière. On a pu chez la souris caractériser le groupe de neurones capables de réaliser l'alternance entre la patte droite et la patte gauche. Avant d'aborder l'homme, certaines expériences pourraient être réalisées chez le singe; non seulement cela ne nous retarderait pas mais au contraire nous mettrait mieux à même d'aborder les problèmes chez l'homme. D'une manière générale, j'estime que les résultats trouvés chez l'animal sont enthousiasmants. Le passage à l'Homme présente toutefois une réelle difficulté.

Marc Tadié - qui n'a pas pu venir - m'a demandé de bien insister sur le rôle que nos associations doivent jouer vis à vis de votre communauté. Nous nous fixons quatre buts: prévenir, protéger, régénérer et réparer. Pour l'IRME, il est important de diminuer la lésion - qui se poursuit après l'accident -, de prévenir la barrière cicatricielle, de promouvoir la repousse axonale et de développer les circuits internes. Les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale permettront sans doute de beaucoup apporter pour voir l'état et l'évolution des fibres nerveuses après la lésion.

Il faut progresser scientifiquement en nous axant sur certains thèmes prioritaires. Il est également important de chercher à améliorer le confort au quotidien des patients; les chercheurs prêtent insuffisamment attention à cet aspect. Par ailleurs je constate que les associations et les chercheurs ne communiquent pas assez avec les patients. Le site sur Internet de l'IRME est en cours de remise en place. En outre nous publions une lettre d'information qui va devenir trimestrielle. Nous devons clairement faire des efforts de communication car vous avez besoin de savoir et de connaître ce que nous faisons.

Je considère que nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère. Les essais cliniques se développent dans tous les sens, mais il ne faut pas leur accorder trop d'espoir car un sur dix pourrait apporter des résultats. Il faudra être très rigoureux pour que les espoirs ne soient pas déçus. La déception est pire que tout. Les chercheurs doivent être extrêmement prudents. C'est une qualité indispensable. En outre il faudrait favoriser le développement de centres multidisciplinaires, en recherchant la complémentarité des compétences. Les centres de recherche et les centres de soin devraient être plus proches les uns des autres.

Dans une situation idéale, on peut imaginer pouvoir faire repousser des neurones et utiliser, pour les parties définitivement lésées, des commandes informatisées. Il faut avoir un but plein d'ambition car sans cela nous n'arriverions pas à relever le défi qui nous attend. Je remercie beaucoup tous les organisateurs de cette très importante journée. Et pour vous redonner confiance pensez qu'il y a peine un siècle que l'on connaît le système nerveux: En 1906, le Prix Nobel de médecine a été attribué à Ramon y Cajal pour cette découverte. Un siècle ce n'est rien. Je vous assure, on doit garder l'espoir!

