

# ToNIC

## Equipe 2 - iDREAM

**Isabelle Loubinoux**  
Directrice de recherche Inserm

**Plasticité Neuromotrice,  
Médecine Régénérative et  
Médicaments innovants post-AVC**



UMR 1214 -Inserm/UPS- ToNIC  
Toulouse NeuroImaging Center  
CHU Purpan - Pavillon Baudot  
Place du Docteur Baylac  
31024 Toulouse - Cedex 3  
Tél. : 33(0)5 62 74 61 83  
Fax: 33(0)5 62 74 61 63  
isabelle.loubinoux@inserm.fr  
<http://www.tonic.inserm.fr/>

### Inserm

Délégation régionale

**Midi-Pyrénées, Limousin**

Toulouse NeuroImaging Center - ToNIC  
UMR 1214  
Inserm / Université Toulouse III - Paul Sabatier

Le projet de l'équipe repose sur la NeuroImagerie et les techniques de stimulations cérébrales de la plasticité cérébrale post-lésionnelle. L'équipe comprend des scientifiques en NeuroImagerie, biomécanique et biologie cellulaire et des cliniciens en neurologie, neuroréhabilitation, neurophysiologie, neurochirurgie, anesthésiologie, et psychiatrie. L'expertise du groupe est hautement translationnelle puisqu'elle va de la cellule, rongeur, primates non humains, sujets sains et patients. Située sur l'hôpital Purpan, l'unité dispose d'une IRM 3T Philips, des laboratoires highdEEG, TMS, Mouvement, L2 (culture cellulaire). Elle a accès au centre TEP, aux animaleries Primate et Rongeur et  $\mu$ TEP

### Objectif scientifique

L'équipe a trois axes. Axe 1: Thérapeutiques après lésion cérébrale aiguë et corrélats cérébraux, Axe 2: Caractérisation de lésions cérébrales aiguës par imagerie TEP et IRM et EEG haute densité, Axe 3: Neurobiomécanique et Régulation de la motricité volontaire et involontaire. Nos objectifs sont de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des désordres neurologiques et des handicaps que nous étudions (AVC, Traumatisme crânien, Anoxie, Stress post-traumatique), de manière à améliorer leur diagnostic précoce et à définir des approches thérapeutiques ou rééducatives adaptées.

Nos principaux projets doivent déterminer les stratégies thérapeutiques qui auront un impact majeur sur les futurs traitements cliniques des lésions cérébrales aiguës spécifiquement chez les patients lourdement invalidés. Ils s'appuient sur la plasticité naturelle du cerveau et la neurogenèse endogène, et ils cherchent à l'amplifier par des agents extérieurs, rééducation, pharmacologie et thérapie cellulaire. Ils visent aussi à déterminer les substrats cérébraux de ces interventions par neuroimagerie. Première cause de handicap, l'Accident Vasculaire Cérébral représente un coût économique conséquent. L'hémiplégie est le déficit le plus fréquent. Le résultat principal de nos travaux antérieurs est qu'il faut promouvoir l'activité ipsilésionnelle. Aujourd'hui, aucun traitement pharmacologique n'a été validé en clinique humaine lorsque les déficits sont constitués.

### Retombées attendues en santé

Nous avons démontré que la fluoxétine (prozac) augmente significativement la récupération motrice et la proportion de patients indépendants. En dehors des médicaments sérotoninergiques, d'autres espoirs en médecine régénérative résident sur des neuro-implants (thérapie cellulaire sur biomatériaux) afin de rétablir des pontages longue-distance des aires cérébrales. L'équipe a fait la preuve de concept de neuro-implants améliorant la performance motrice chez le rongeur.

Notre but est de proposer de nouvelles stratégies de soins.

### Mots clés

Accident Vasculaire Cérébral, Trauma crânien, Anoxie, Stress post-traumatique, Imagerie IRM, PET, TMS, tDCS, EEG, réhabilitation, cellules souches, implant, nanotechnologies, primates.

### Formation à la recherche

M2R Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques (NNC)  
M2R Neuroscience, Comportement et Cognition (NCC)  
M2R Radiophysique et Imagerie Médicale (SIA)

### Principales publications du laboratoire

Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. FLAME: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial with Fluoxetine in Motor Recovery of Patients with Acute Ischaemic Stroke. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30. IF:21.8

Vaysse L, Beduer A, Sol JC, Vieu C, Loubinoux I. Micropatterned bioimplant with guided neuronal cells to promote tissue reconstruction and improve functional recovery after primary motor cortex insult. *Biomaterials* 2015 (58):46-53. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.019. IF:8.3

Sattler V, Acket B, Raposo N, Albucher JF, Thalamas C, Loubinoux I, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015 29(8):743-54. IF:4.6

Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, Riu B, Loubinoux I, Geeraerts T, Seguin T, Bounes V, Fourcade O, Demonet JF, Péran P. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015 85(23):2036-44. IF: 8.3

Demain B, et al., Loubinoux I. Corticospinal tract tracing in the marmoset with a clinical whole-body 3T scanner using manganese-enhanced MRI. *PlosOne* 2015

### Coopérations / Partenariats

- LAAS, C Vieu, Laurent Malaquin, Pierre Joseph
- Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, Juliette Fitremann
- CerCo-CNRS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition
- l'IRIT, Institut de Recherche en Informatique de Toulouse
- NINDS/NIH, Leonardo G. Cohen
- Centre d'excellence en pathologies neurodégénératives NeuroToul
- Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Fabien Perrin, Jacques Luauté
- Leenaards Memory Centre - CHUV Lausanne, Jean-François Démonet
- Institut du Cerveau et de la Moelle, Claire Sergent, Lionel Naccache

# ToNIC Team 2 - iDREAM

**Isabelle Loubinoux**  
Inserm Senior Researcher

**Innovation in Drug, Regenerative mEdicine,  
and modulation of Motor plasticity  
and recovery**



UMR 1214 -Inserm/UPS- ToNIC  
Toulouse NeuroImaging Center  
CHU Purpan - Pavillon Baudot  
Place du Docteur Baylac  
31024 Toulouse - Cedex 3  
Tél. : 33(0)5 62 74 61 83  
Fax: 33(0)5 62 74 61 63  
isabelle.loubinoux@inserm.fr  
<http://www.tonic.inserm.fr/>

## Inserm

Regional Authority

**Midi-Pyrénées, Limousin**

Toulouse NeuroImaging Center - ToNIC  
UMR 1214  
Inserm / Université Toulouse III - Paul Sabatier

The research program of the team relies on neuroimaging and brain stimulation techniques promoting post-lesional cerebral plasticity. The team includes scientists in neuroimaging, biomechanics, and cellular biology, and clinicians in neurology, neurorehabilitation, neurophysiology, neurosurgery, anesthesiology, and psychiatry. The expertise of the group is highly translational since it goes from cells, rodents, non-human primates to humans (healthy subjects and patients).

Within the Purpan hospital, the unit earns a 3T MRI devoted to research, high density EEG, TMS, Movement, Cell culture L2 laboratories. She has access to the human PET center, Primate and Rodent animal housing and microPET.

## Scientific objective

The team has three axes. Axis 1: Therapeutics after acute brain injury and MRI biomarkers, Axis 2: Characterization of Acute Brain injury with MRI, PET Imaging and EEG, Axis 3: Neurobiomechanics and Regulation of voluntary and involuntary motricity.

Our objective are a better understanding of the pathophysiological mechanisms of the neurological disorders and handicaps (stroke, traumatic brain injury, anoxia, post-traumatic stress disorder), so as to improve their early diagnosis and to define adapted therapeutic and rehabilitative approaches.

Our main projects aim to determine experimentally the therapeutical strategies that will have a major clinical impact on future clinical treatments for acute brain lesions specifically in highly invalidated patients. They rely on spontaneous brain plasticity and endogenous neurogenesis which are amplified by external agents, rehabilitation, pharmacology, and cell therapy. NeuroImaging helps in determining the brain substrates. First cause of handicap, stroke has a heavy economical cost. Hemiplegia is the more common deficit. Our main result is that ipsilesional activity must be promoted. Today, no pharmacological treatment has been validated in human clinics when deficits are constituted.

## Expected health effects

We demonstrated that Prozac significantly improve motor outcome and augments the ratio of independent patients. Apart from serotonergic drugs, other hopes in regenerative medicine rely on neuro-implants (cellular therapy combined with biomaterials) reestablishing long-distance bridges between brain areas. The team made the proof of concept that neuro-implants, oriented biomaterials coated with predifferentiated stem cells inserted in the cortical lesion, improved motor performance in rodents. Our aim is to propose new therapeutic strategies of care.

## Key words

Stroke, Traumatic Brain Injury, Anoxia, Post-traumatic Stress Disorder, MRI imaging, PET, TMS, tDCS, EEG, rehabilitation, stem cells, implant, nanotechnologies, primates.

## Research training

M2R Neuropsychology and Clinical Neurosciences  
M2R Neuroscience, Behaviour and Cognition  
M2R Radiophysics and Medical Imaging

## Principal laboratory publications

Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. FLAME: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial with Fluoxetine in Motor Recovery of Patients with Acute Ischaemic Stroke. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30. I.F:21.8

Vaysse L, Beduer A, Sol JC, Vieu C, Loubinoux I. Micropatterned bioimplant with guided neuronal cells to promote tissue reconstruction and improve functional recovery after primary motor cortex insult. *Biomaterials* 2015 (58):46-53. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.019. IF:8.3

Sattler V, Acket B, Raposo N, Albucher JF, Thalamas C, Loubinoux I, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015 29(8):743-54. IF:4.6

Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, Riu B, Loubinoux I, Geeraerts T, Seguin T, Bounes V, Fourcade O, Demonet JF, Péran P. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015 85(23):2036-44. IF: 8.3

Demain B, Demain B, Davoust C, Plas B, Bolan F, Boulanouar K; Renaud L, Darmana R, Vaysse L, Vieu C, Loubinoux I. Corticospinal tract tracing in the marmoset with a clinical whole-body 3T scanner using manganese-enhanced MRI. *PlosOne* 2015;10(9):e0138308

## Cooperation and Partnerships

- LAAS-CNRS, C Vieu, Laurent Malaquin, Pierre Joseph
- IMRCP laboratory, Juliette Fitremann
- CerCo-CNRS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition
- l'IRIT, Toulouse Institute of Computer Science Research
- NINDS/NIH, Leonardo G. Cohen
- Centre of excellence, Toulouse Neurodegenerative Center, NeuroToul
- Lyon Neuroscience Research Center, Fabien Perrin, Jacques Luauté
- Leenaards Memory Centre - CHUV Lausanne, Jean-François Démonet
- Brain and Spine Institute, Claire Sergent, Lionel Naccache