

Interface INSERM (III) : améliorer la récupération de la motricité après AVC

INSERM interface part (III): To improve motor recovery in post-stroke patients

Communications orales

Version française

CO07-001-f

Médicaments monoaminergiques dans la récupération motrice après accident vasculaire cérébral ischémique

F. Chollet

Inserm unité 825, service de neurologie vasculaire, CHU Purpan, pavillon Riser, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
Adresse e-mail : francois.chollet@inserm.fr

Mots clés : Accident vasculaire cérébral ; Ischémie cérébrale ; Récupération fonctionnelle ; Fluoxetine ; Plasticité cérébrale ; Médicaments monoaminergiques

La thrombolyse IV par le rTPA en urgence, est actuellement la seule thérapeutique validée (bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché) capable d'améliorer la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral ischémique. Toutefois, la dernière décennie nous a appris que la récupération fonctionnelle spontanée s'accompagnait d'une réorganisation intracérébrale constante et complexe du cerveau lésé. La modulation de cette plasticité cérébrale base rationnelle de la récupération fonctionnelle, par des facteurs externes tels que des médicaments est maintenant largement d'actualité avec pour objectif d'améliorer la récupération et de réduire le handicap final. Cet exposé rassemble les arguments précliniques et cliniques qui soutiennent le rôle des monoamines dans la récupération de la fonction motrice après accident vasculaire cérébral ischémique.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.384>

CO07-002-f

Neuromodulation corticale non invasive (NIBS) et récupération motrice post-AVC

M. Simonetta-Moreau

Inserm U825, pôle neurosciences, CHU Purpan, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
Adresse e-mail : simonetta.m@chu-toulouse.fr

Mots clés : Stimulations magnétiques transcrâniennes ; TMD ; tDCS ; Plasticité cérébrale

Le cerveau d'un patient victime d'un accident vasculaire cérébral a les capacités de reconfigurer son activité dans les suites de l'infarctus : suractivation des cortex lésés, recrutement d'aires cérébrales situées à distance de l'infarctus, modification des somatotopies motrices et sensitives. Cette plasticité cérébrale

spontanée substrat de la récupération fonctionnelle a fait l'objet de nombreux travaux de recherche en imagerie fonctionnelle et en électrophysiologie aboutissant au concept de balance interhémisphérique et au développement de techniques de neuromodulation corticale. (Non-Invasive Brain Stimulation [NIBS]) visant à faciliter les processus naturels de plasticité corticale.

Ces méthodes non invasives récentes utilisent soit l'application sur le scalp à travers un coil d'un courant magnétique en mode répétitif, (stimulation magnétique transcrânienne répétitive rTMS, TBS), soit l'application d'un courant électrique continu de faible intensité (1–2 mA) à travers deux larges électrodes placées sur le scalp, (stimulation électrique directe transcrânienne tDCS). Elles permettent d'induire une modulation de l'excitabilité du cortex moteur sous-jacent transitoire et focal (facilitation ou inhibition en fonction des paramètres de stimulation), par un mécanisme de type LTP-LTD-like. Ces méthodes visent principalement à restaurer l'équilibre de la balance interhémisphérique entre le cortex moteur du côté lésé et du côté sain. Plusieurs études ont souligné leur intérêt potentiel dans la récupération motrice post-AVC en montrant des améliorations sensibles de l'exécution de tâches motrices de la main parétique comparativement à des stimulations placebo ainsi que leur bonne tolérance. Cependant de nombreuses questions demeurent encore en suspens avant de pouvoir les utiliser en routine, concernant les paramètres de stimulation optimaux, les cibles potentielles, (cortex sain ou lésé ?), le choix des techniques (rTMS, tDCS ?), la meilleure période de leur application en post-AVC (aiguë, subaiguë, chronique ?), les critères de sélection des patients susceptibles d'en bénéficier et finalement leur place par rapport aux techniques conventionnelles de rééducation et les approches neuropharmacologiques. La mise en route d'études multicentriques portant sur de larges cohortes de patients devraient permettre de répondre à ces questions.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.385>

CO07-003-f

Cellules souches et récupération motrice après AVC

I. Loubinoux^{a,*}, L. Vaysse^b, A. Bédier^c, F. Seichepine^c, E. Flahaut^c, C. Vieu^c
^aInserm UMR 825, service d'imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, 31059 Toulouse, France

^bInserm, service d'imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, France
^cCNRS-LAAS, Toulouse, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : isabelle.loubinoux@inserm.fr.

Mots clés : Cellules souches ; AVC ; Nanotechnologies ; Modèles animaux
L'objectif principal de Innov-in-Stroke est de développer une technologie générique en médecine régénérative après lésion du système nerveux central (SNC) par implantation d'une prothèse qui combine Micro/Nano-ingénierie de

sa surface et greffe de cellules souches neurales. L'originalité repose sur l'utilisation de cellules souches neurales adultes naturellement présentes dans le cerveau, qui peuvent être multipliées *in vitro*, et le fait que le support ou prothèse portant les cellules souches sera dessiné et fabriqué par lithographie. À travers le contrôle très précis de la topographie du polymère constituant la prothèse, nous allons induire l'adhésion et la différenciation des cellules souches, et nous serons capables de guider les neurones régénérés le long de directions spécifiques. Une fois équipée avec des cellules fonctionnelles, la prothèse devient une bioprothèse qui peut être implantée par chirurgie. Cette technologie peut être utilisée pour diverses pathologies du SNC. Dans ce projet, nous nous focalisons sur la régénération après accident vasculaire cérébral.

Nous optimisons le dessin de la prothèse en termes de matériel biocompatible, micro/nano-structuration (taille, forme et profondeur des motifs topographiques), coating chimiques et fonctionnalisation moléculaire. Nous avons aussi évalué le bénéfice potentiel ou la toxicité des nanotubes de carbone (NTC) double-paroi sur la viabilité cellulaire, l'adhésion et la différenciation. Ce travail se décline en trois parties : la fabrication de la bioprothèse, sa caractérisation *in vitro* par histologie et électrophysiologie, et sa validation fonctionnelle chez le rongeur par imagerie *in vivo*, histologie et évaluation comportementale. Le cœur du projet est de remplacer le faisceau corticospinal, guider la croissance axonale jusqu'à la capsule interne, et induire une récupération motrice chez le rat. L'immunogénicité de la bioprothèse, la réponse inflammatoire de l'hôte et la biodégradation des produits après l'implantation seront étudiés.

Ce projet est hautement interdisciplinaire, implique aussi bien des neurologues, des neurochirurgiens impliqués dans l'implantation cérébrale et la biopsie de cellules souches adultes humaines, des chercheurs en neuroimagerie, des biologistes impliqués dans la culture cellulaire et la caractérisation (Inserm UMR 825 ; Cerco), ainsi que des chimistes experts en synthèse et fonctionnalisation de nanomatériaux (CIRIMAT, LSPCMIB), des physiciens impliqués dans les nanotechnologies et la nanofabrication (LAAS, ITAV).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.386>

English version

CO07-001-e

Monoamines drugs in post-stroke motor recovery

F. Chollet

Inserm unité 825, service de neurologie vasculaire, CHU Purpan, pavillon Riser, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
E-mail address: francois.chollet@inserm.fr.

Keywords: Stroke; Recovery; Fluoxetine; Brain plasticity; Motor function; Mono-aminergic drugs

Until now, rTPA thrombolysis within the first hours of the stroke is recognized as the only validated treatment able to improve the spontaneous and most of the time incomplete recovery of neurological functions after stroke. However, we have learnt from research over the last decade, in part based on the considerable improvement of neuroimaging techniques, that spontaneous recovery of neurological functions was associated with a large intracerebral reorganization of the damaged human brain. The question of whether lesioned-brain plasticity can be modulated by external factors like pharmacological agents is now addressed with the aim of improving recovery and reducing the final disability of patients. We review in this talk, the preclinical and clinical arguments for a direct action of monoamines in promoting recovery after stroke in humans.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.387>

CO07-002-e

Cortical non-invasive stimulations and post-stroke motor recovery

M. Simonetta-Moreau

Inserm U825, pôle neurosciences, CHU Purpan, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
E-mail address: simonetta.m@chu-toulouse.fr.

Keywords: Non-invasive brain stimulations; TMS; tDCS; Brain plasticity

Recovery of function after stroke occurs largely on the basis of a maintained capacity of the adult brain for plastic changes and this human brain capacity has been demonstrated by means of functional imagery and electrophysiological studies (suractivation of lesioned cortex, involvement of compensatory areas at distance from the infarct, compensatory changes in somatosensory or motor somatotopies). Various concepts of how to enhance beneficial plasticity and in turn improve recovery of function are emerging based on the concept of functional interhemispheric balance between the two motor cortices. Beside conventional rehabilitation interventions and more recent neuropharmacological approaches, non-invasive brain stimulation (NIBS) have been recently proposed as add-on methods to promote the recovery of motor function after stroke.

Several methods can be used based either on the application of transcranial magnetic stimulation (repetitive mode: rTMS, TBS), via a coil, or small electric current in the order of 1 to 2 mA via large electrodes placed on the scalp, (transcranial direct current stimulation tDCS). Depending on the different electrophysiological parameters of stimulation used, NIBS can induce a transient modulation of the excitability of the stimulated motor cortex (facilitation or inhibition) via a probable LTP-LTD-like mechanism. Several small studies have shown feasible and positive treatment effects for most of these strategies and their potential clinical interest to help at restoring the disruption of interhemispheric imbalance after stroke. Results of these studies are encouraging but many questions remain unresolved: what are the optimal stimulation parameters, what is the best NIBS intervention? Which cortex lesioned or intact must be stimulated? What is the best window of intervention (acute, subacute or chronic recovery phase?), is there a special subgroup of stroke patients who can have the strongest benefit from these interventions? If so, how can this subgroup be identified before the treatment? Finally is it possible to boost NIBS treatment effect by motor practice of the paretic hand or by additional neuropharmacological intervention? There is clearly a need for large-scale controlled multicenters trials to answer these questions before proposing their use routinely in the management of post-stroke patients.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.388>

CO07-003-e

Non-invasive brain stimulations and post-stroke motor recovery

I. Loubinoux^{a,*}, L. Vaysse^b, A. Bédurier^c, F. Seichepine^c, E. Flahaut^c, C. Vieu^c

^a *Inserm UMR 825, service d'imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, 31059 Toulouse, France*

^b *Inserm, service d'imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, France*

^c *CNRS-LAAS, Toulouse, France*

*Corresponding author.

E-mail address: isabelle.loubinoux@inserm.fr.

Keywords: Stem cells; Stroke; Nanotechnology; Animal models

The main objective of Innov-in-Stroke project is to develop a generic technology for repairing Central Nervous System (CNS) damages through an implantable prosthesis that combines Micro/Nano-engineering of its surface and graft of neural stem cells. The originality relies on the use of human adult neural stem cells which are naturally present in the brain and can be expanded *in vitro* and the fact that the material hosting the stem cells will be designed and fabricated by lithography. Through the very precise control of the topography of the polymer constituting the prosthesis, we will induce stem cell adhesion and differentiation and we will be able to guide the regenerated neurons along specific directions. Once equipped with functional stem cells, the lithographically designed prosthesis becomes a bioprosthesis which can be implanted through surgery. The developed technology can be used for various repairing applications in the CNS. In this project, we will mainly focus on brain regeneration after stroke.

We optimize the design of the prosthesis in terms of biocompatible support material, micro/nanopatterning (size, shape and depth of topographical features), specific chemical coating and molecular functionalization. We also investigated the possible benefit or toxicity of Double walled CNT (DWCNT) for stem cells viability, adhesion and differentiation. The project is divided in