

# Neuromodulation médullaire après une lésion de la moelle épinière : perspectives de transition de la gestion de la douleur vers une amélioration fonctionnelle

*Spinal cord neuromodulation after spinal cord injury: pain management transition perspectives towards functional improvement*

P.F. Pradat<sup>1,2,3,4</sup>, D. Hayon<sup>5</sup>, P. Neveu<sup>6</sup>, S. Blancho<sup>4</sup>, M. Khamaysa<sup>1</sup>, N. Guerout<sup>6</sup>

La stimulation médullaire par des électrodes implantées dans l'espace épidural n'est pas une approche thérapeutique nouvelle puisqu'elle est utilisée en routine pour le traitement des douleurs pharmacorésistantes. Pratiquée en France depuis les années 1990, elle bénéficie d'un remboursement formalisé depuis 2002 dans cette seule indication [1]. En revanche, son champ d'application s'est élargi avec la perspective de permettre une amélioration des déficits neurologiques secondaires à une lésion médullaire focale, notamment traumatique. La recherche dans le domaine a connu une forte accélération avec l'avènement de nouvelles approches conceptuelles qui peuvent être mises en application grâce aux progrès de l'ingénierie et des sciences computationnelles. Parallèlement au développement de méthodes de plus en plus sophistiquées de stimulation épidurale mais qui restent encore au stade expérimental, la généralisation de la stimulation médullaire devrait aussi profiter de l'essor de méthodes non invasives de neuromodulation médullaire.

## Une meilleure compréhension des cibles de la neuromodulation médullaire

Le rationnel de la stimulation médullaire prend sa source dans les progrès des neurosciences, qui ont permis de mieux décrypter les mécanismes de

compensations structurelles et fonctionnelles mis en jeu après une lésion médullaire. On sait maintenant qu'ils se situent aussi bien à l'étage neuronal (modification de l'excitabilité), axonal (formation de collatérales rostrales et/ou caudales au site de la lésion) que des réseaux spinaux ou encore cérébraux (réorganisation des cartes corticales et de structures sous-corticales) [2]. Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas entièrement compris, il est admis que les effets neuromodulateurs de la stimulation médullaire épidurale sont principalement médiés par un recrutement des fibres sensibles situées dans les racines postérieures (*figure*). L'activation des afférences proprioceptives a pour effet de moduler de façon transynaptique différents circuits spinaux, comme le réseau locomoteur spinal (*central pattern generator*). Récemment, un pas important a été franchi avec la démonstration que cette récupération est médiée par une population particulière d'interneurones médullaires excitateurs [3]. On a pu également montrer que l'effet de la stimulation médullaire était également lié à une réorganisation des circuits supraspinaux, comme ceux dépendant de la région locomotrice mésencéphalique [4].

Les effets de la stimulation médullaire à la phase aiguë ou subaiguë d'un traumatisme de la moelle font l'objet de beaucoup moins de recherche, sachant qu'ils sont importants dans la perspective d'appliquer une stimulation médullaire à la phase précoce chez l'homme. Des études chez le rongeur sont encourageantes, en montrant un effet positif

<sup>1</sup> Sorbonne Université, CNRS, Inserm, laboratoire d'imagerie biomédicale, Paris.

<sup>2</sup> Département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

<sup>3</sup> Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Derry/Londonderry, United Kingdom.

<sup>4</sup> Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME), Paris.

<sup>5</sup> Service d'anesthésie, clinique Saint-Roch, Roncq.

<sup>6</sup> Université Paris Cité, CNRS UMR8003, Saints-Pères Paris Institute for the Neurosciences, Paris.

# Points forts<sup>++</sup>

- » La stimulation médullaire épidurale est utilisée en routine dans les douleurs réfractaires aux traitements pharmacologiques.
- » De nombreuses données précliniques et cliniques suggèrent qu'elle pourrait améliorer la motricité, mais également d'autres fonctions neurologiques, après une lésion de la moelle, notamment post-traumatique.
- » La recherche sur la stimulation médullaire a connu une forte accélération avec les progrès des neurosciences conduisant à de nouvelles approches conceptuelles mises en application grâce aux progrès de l'ingénierie et des sciences computationnelles.
- » La généralisation de la stimulation médullaire devrait profiter de l'essor de méthodes non invasives de neuromodulation médullaire.
- » Il est indispensable d'élaborer des recommandations pour les essais cliniques afin d'évaluer leur efficacité sur la fonction, la sécurité et le bénéfice pour la qualité de vie.

## Mots-clés

Stimulation médullaire épidurale  
Récupération fonctionnelle  
Traumatisme de la moelle épinière  
Stimulation médullaire transcutanée  
Rééducation intensive

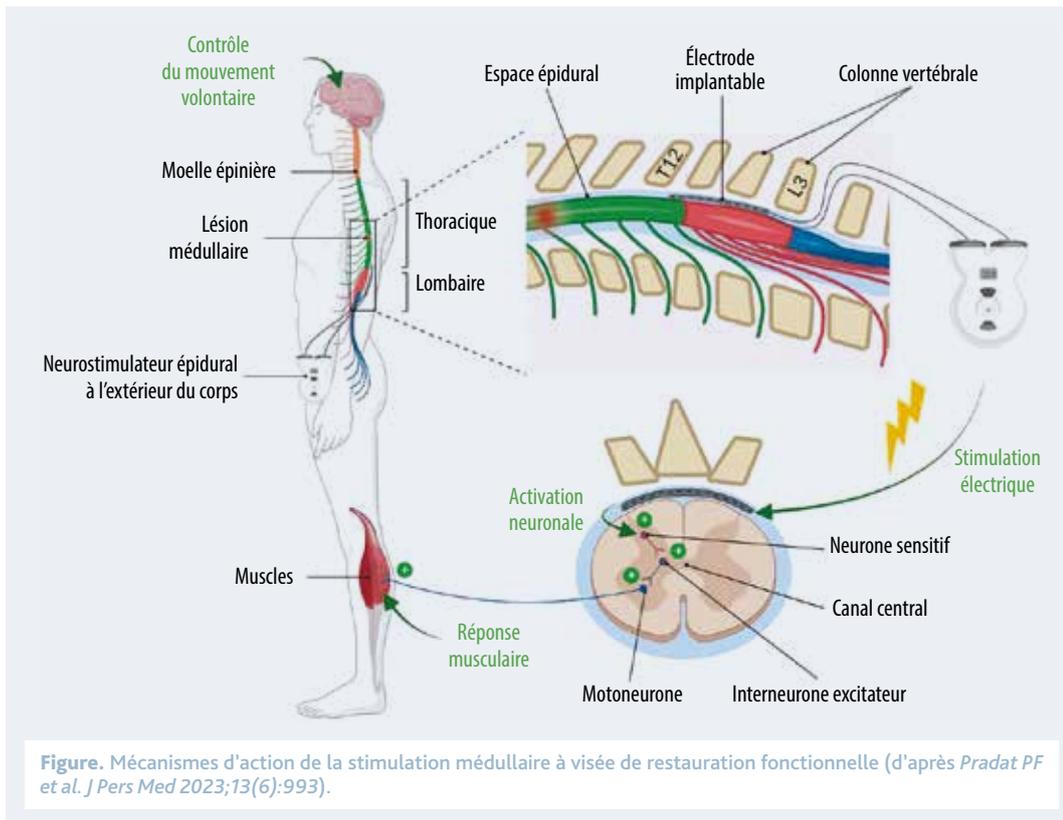


Figure. Mécanismes d'action de la stimulation médullaire à visée de restauration fonctionnelle (d'après Pradat PF et al. *J Pers Med* 2023;13(6):993).

sur plusieurs voies impliquées dans la pathogenèse des lésions médullaires. La stimulation médullaire a en effet montré un effet bénéfique sur la survie des neurones et des oligodendrocytes, sur la préservation de la myéline ainsi que sur la modulation de l'activation des astrocytes, de la microglie et des macrophages [4-6].

## Des études cliniques montrent une amélioration des déficits neurologiques

C'est une constatation empirique datant maintenant d'une cinquantaine d'années qui a suggéré qu'une amélioration fonctionnelle pouvait survenir après une stimulation épidurale [7]. Après avoir effectué cette intervention pour traiter des douleurs réfractaires chez une jeune personne atteinte de SEP, les médecins ont alors observé

une amélioration inattendue de la spasticité, de la marche et de la fatigue. Dans les années suivantes, après une période de scepticisme au sein de la communauté médicale, une publication dans la revue *Lancet* rapportait également une amélioration des fonctions motrices, sensibles et urinaires chez 2 patients atteints de SEP traités par stimulation épidurale [8]. Ce travail a alors suscité de nouvelles perspectives pour évaluer l'effet de stimulations épidurales sur les déficits neurologiques résiduels dans cette pathologie. Une récente revue systématique a conclu qu'il existait des arguments convaincants, même si les études ont un niveau de preuve faible en faveur de son bénéfice dans la SEP [9]. Les auteurs ont analysé 7 études portant par stimulation médullaire. Dans l'ensemble, une amélioration durable était observée sur les troubles moteurs (56 %), sphinctériens (67 %) et les douleurs neuropathiques (82 %).

## Highlights

- » Epidural spinal cord stimulation is routinely used in cases of pain refractory to pharmacological treatments.
- » Numerous preclinical and clinical data suggest that it could improve motor function, as well as other neurological functions, after a spinal cord injury, particularly post-traumatic.
- » Research on spinal cord stimulation has seen a marked acceleration with the progress of neuroscience leading to new conceptual approaches implemented using advances in engineering and computational sciences.
- » The widespread use of spinal cord stimulation should benefit from the development of non-invasive methods of spinal cord neuromodulation.
- » It is essential to develop recommendations for clinical trials to evaluate their effectiveness on function, safety, and quality of life benefits.

## Keywords

Epidural spinal cord stimulation  
Functional recovery  
Traumatic spinal cord injury  
Transcutaneous spinal cord stimulation  
Intensive rehabilitation

Depuis les années 2000, la stimulation médullaire a investi le domaine des traumatismes de la moelle épinière, dont fait maintenant l'objet la majorité des essais cliniques. Au départ, c'est une publication séminale parue dans la revue *Lancet* qui a rapporté les effets d'une stimulation épidurale chez un patient de 23 ans atteint de paraplégie à la suite d'un accident de la route [10]. Les auteurs rapportaient une amélioration de la station debout avec mise en charge, de la marche ainsi que des mouvements volontaires des jambes en position couchée. Récemment, une revue systématique de la littérature a retenu 40 articles éligibles rassemblant 184 patients ayant une lésion médullaire incomplète ou complète traités par stimulation épidurale [11]. La majorité des études rapportait une amélioration des critères de jugement évalués, qu'il s'agisse de la fonction motrice ou de la dysautonomie.

L'évolution récente de la stimulation médullaire a connu une mutation avec l'arrivée de nouvelles approches reposant sur une neuromodulation spatiotemporelle [12] visant l'amélioration de la locomotion grâce à la stimulation des muscles appropriés (via la localisation spatiale dans la moelle – fléchisseurs contre extenseurs, hanche contre cheville, etc.) en concordance avec la rythmicité de la position de balancement, ceci sans affecter négativement les informations proprioceptives endogènes. Grâce à un générateur d'impulsions implanté doté de capacités de déclenchement en temps réel, il est possible de délivrer des trains de stimulations spatialement sélectifs dans la moelle épinière lombosacrée, avec un *timing* qui coïncide avec le mouvement attendu [13]. Après quelques mois, les participants ont retrouvé le contrôle volontaire de muscles précédemment paralysés sans stimulation, et ils ont pu marcher ou faire du vélo en milieu écologique pendant la stimulation spatiotemporelle. Récemment, cette approche a été optimisée en utilisant une nouvelle palette d'électrodes ciblant l'ensemble des racines dorsales, un positionnement des électrodes basé sur le calcul, et un logiciel supportant la configuration rapide de programmes de stimulations spécifiques à l'activité qui reproduisent l'activation naturelle des motoneurons sous-jacents à chaque activité [14]. En une seule journée, des programmes de stimulations spécifiques à une activité ont permis à ces 3 personnes de se tenir debout, de marcher, de faire du vélo, de nager et de contrôler les mouvements du tronc. Récemment, une approche entièrement

nouvelle d'interface cerveau-machine consistant en un "pont digital" a été appliquée chez un patient de 40 ans présentant des troubles de la marche séquellaires d'une lésion de la moelle cervicale [15]. Elle consiste en 2 systèmes implantés, permettant l'enregistrement de l'activité cérébrale et la stimulation sans fil et en temps réel de la moelle épinière lombosacrée. L'objectif principal était de permettre un contrôle de la marche plus naturel qu'avec une stimulation médullaire simple. De façon intéressante, en dehors de toute période de stimulation, une amélioration persistante des fonctions motrices a été observée, avec une augmentation de la force de flexion des hanches et une amélioration de la marche. L'hypothèse avancée est que l'effet de la stimulation épidurale est renforcé, l'établissement d'un lien continu entre le cerveau et la moelle épinière favorisant la réorganisation des voies neuronales résiduelles. Une nouvelle étape a été franchie en montrant que la stimulation médullaire cervicale pouvait s'appliquer à des pathologies cérébrales, avec un effet assez spectaculaire sur l'hypotension orthostatique dans l'atrophie multisystématisée [16] ou les déficits du membre supérieur après un AVC [17]. Très récemment, la stimulation médullaire lombaire a été appliquée chez un patient parkinsonien présentant des troubles de la marche résistant aux traitements médicamenteux dopaminergiques et à la stimulation du noyau subthalamique [18]. La neuroprothèse a permis de réduire l'asymétrie, d'allonger la longueur des pas, d'améliorer l'équilibre et également de diminuer les épisodes de *freezing*.

Une autre évolution marquante de la stimulation médullaire est l'avènement de modalités non invasives, dans lesquelles la stimulation est appliquée à la surface de la peau. Leur intérêt croissant n'est pas seulement dû à leur caractère non invasif qui facilite l'acceptation par les patients, mais également à la réduction des coûts de recherche et de développement. La facilité de recrutement des participants dans les études permet de raccourcir les délais avant la commercialisation [19]. La stimulation transcutanée a été initialement utilisée pour réduire la douleur chronique et, plus récemment, dans les lésions médullaires à visée d'amélioration fonctionnelle. Les mécanismes supposés seraient les mêmes que ceux qui sous-tendent les effets décrits pour la stimulation épidurale, à savoir une activation des afférences sensorielles [20]. Une autre technique non invasive en plein essor est le développement de la stimulation

magnétique transspinale. Elle repose sur le même principe que la stimulation magnétique transcrânienne, qui utilise des champs magnétiques pour stimuler des zones cérébrales spécifiques.

## Une approche thérapeutique qui n'est toujours pas disponible en clinique

Bien que les différentes approches de stimulations médullaires aient été testées pendant des décennies et qu'elles puissent être considérées comme matures, peu invasives et sûres, le constat est qu'elles ne sont pas encore entrées dans la pratique clinique. C'est le cas dans les lésions médullaires post-traumatiques, où il existe pourtant une absence de thérapeutiques et une forte attente des patients. On l'explique essentiellement par les limites des études publiées qui ne permettent pas de conclure de manière définitive ni sur l'efficacité globale, ni sur les critères des patients qui bénéficient le plus de cette intervention [19]. Il sera

indispensable d'établir des recommandations sur la conception et la réalisation des essais cliniques évaluant les procédures de stimulation médullaire (tableau).

Il convient d'insister sur le fait que la stimulation médullaire doit être impérativement associée à une rééducation intensive sur une période de plusieurs mois. Bien que les mécanismes de la rééducation soient multifactoriels, ils ont en commun avec la stimulation médullaire d'être principalement dirigés par les afférences, en favorisant l'entrée proprioceptive dans la moelle épinière [21]. En particulier, la réadaptation spécifique à la tâche s'est avérée plus bénéfique qu'une rééducation conventionnelle pour la récupération motrice chez les personnes atteintes de traumatismes médullaires au stade chronique [22]. Le développement récent de nouveaux outils de réadaptation robotique, tels que les exosquelettes, qui activent les entrées proprioceptives en fonction de la tâche, offre une perspective prometteuse pour faciliter et maintenir l'effet fonctionnel à long terme de la stimulation médullaire.

**Tableau.** Limites des essais actuels évaluant l'effet fonctionnel de la stimulation médullaire chez des patients atteints de lésions médullaires post-traumatiques.

Faiblesses	Améliorations
Hétérogénéité des lésions médullaires	Analyse en sous-groupes en fonction du niveau lésionnel et du délai post-traumatique
Petite taille de l'échantillon	Essais multicentriques
Description insuffisante des procédures thérapeutiques	Nécessité de documenter le dispositif utilisé et les paramètres de stimulation Utiliser des terminologies techniques communes Détailler les programmes/intensités de stimulation, le suivi et les protocoles de rééducation
Résultats cliniques incomplets axés sur la récupération de la motricité des membres inférieurs	Évaluations régulières des fonctions autonomes, vésicales, sexuelles et intestinales Échelles de qualité de vie
Sécurité insuffisamment détaillée	Documenter les événements indésirables Constituer un comité de surveillance des données et de sécurité indépendant
Absence de marqueur objectif	Inclure les biomarqueurs (imagerie, électrophysiologie)
Absence d'étude comparative des techniques	Nécessité d'études comparatives des 3 formes de stimulation médullaire: épidurale, transcutanée électrique et transcutanée magnétique
Absence d'implication des patients	Engagement et participation des patients ou des associations de patients pour identifier les attentes et les priorités en matière de traitement et de résultats Nécessité de disposer d'évaluations rapportées par les patients ( <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
Manque d'informations issues des essais cliniques	Les résultats doivent être conformes aux directives CONSORT Éviter les biais de publication en faveur des études positives Nécessité de publier les études négatives

## Conclusion

Les thérapies de neuromodulation basées sur des dispositifs externes ou implantables sont entrées dans une nouvelle ère dans laquelle l'objectif est de pouvoir restaurer la fonction après une lésion de la moelle épinière. Elles bénéficient d'une attention considérable amplifiée par les médias et les réseaux sociaux, suscitant beaucoup d'espoir chez les patients. Ces thérapies n'étant pas approuvées en France, les patients victimes d'un traumatisme médullaire sont parfois amenés à se rendre dans des cliniques étrangères pour bénéficier de ces thérapies à des coûts importants. Ce constat souligne l'importance de mettre en place les moyens d'évaluer les bénéfices et les risques

de ces approches par des essais cliniques rigoureusement menés. Cela nécessitera un effort conjoint de la communauté médicale, des fabricants de dispositifs et des acteurs institutionnels de soins. Pour être efficace, la stimulation médullaire devra être intégrée dans le parcours patient, commençant par la prise en charge aiguë, le relais dans un service de rééducation suivi d'une prise en charge de kinésithérapie au domicile avec un programme adapté. Les ruptures que l'on observe trop souvent entre ces différentes étapes, à l'origine de pertes de chances pour les patients, nécessiteront le développement de centres experts (*trauma centers*) comme il en existe à l'étranger et de filières dédiées à la prise en charge des traumatismes médullaires. ■

P.F. Pradat, D. Hayon, P. Neveu, S. Blancho, M. Khamaysa et N. Guerout déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé. Rapport d'évaluation technologique. Évaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire. 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/synthese\\_rapport\\_neurostimulateurs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/synthese_rapport_neurostimulateurs.pdf)
2. Eisdorfer JT et al. Epidural electrical stimulation: a review of plasticity mechanisms that are hypothesized to underlie enhanced recovery from spinal cord injury with stimulation. *Front Mol Neurosci* 2020;13:163.
3. Kathe C et al. The neurons that restore walking after paralysis. *Nature* 2022;611(7936):540-7.
4. Anderson MA et al. Natural and targeted circuit reorganization after spinal cord injury. *Nat Neurosci* 2022;25(12):1584-96.
5. Echeverria-Villalobos M et al. Effects of dorsal column spinal cord stimulation on neuroinflammation: revisiting molecular mechanisms and clinical outcomes on chronic lumbar/leg pain and failed back surgery syndrome. *J Pain Res* 2022;14:2337-45.
6. Bacova M et al. Epidural oscillating field stimulation increases axonal regenerative capacity and myelination after spinal cord trauma. *Neural Regen Res* 2022;17(12):2730-6.
7. Cook AW, Weinstein SP. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Preliminary report. *NY State J Med* 1973;73: 2868-72.
8. Illis LS et al. Dorsal-column stimulation in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Lancet* 1976; 1:1383-6.
9. Rapisarda A et al. Is there a place for spinal cord stimulation in the management of patients with multiple sclerosis? A systematic review of the literature. *Minim Invasive Surg* 2021:9969010.
10. Harkema SJ et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 2011;377:1938-47.
11. Mansour NM et al. Advances in epidural spinal cord stimulation to restore function after spinal cord injury: History and Systematic Review. *J Neurotrauma* 2022;39:1015-29.
12. Wenger N et al. Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nat Med* 2016;22(2):138-45.
13. Wagner FB et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*. 2018;563:65-71.
14. Rowald A et al. Activity-dependent spinal cord neuro-modulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat Med* 2022;28:260-71.
15. Lorach H et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface. *Nature* 2023;618(7963):126-33.
16. Squair JW et al. Implanted system for orthostatic hypotension in multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1339-44.
17. Powell MP et al. Epidural stimulation of the cervical spinal cord for post-stroke upper-limb paresis. *Nat Med* 2023;29(3):689-99.
18. Milekovic T et al. A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease. *Nat Med* 2023. doi: 10.1038/s41591-023-02584-1. Epub ahead of print. PMID: 37932548.
19. Laskin JJ et al. Spinal cord stimulation research in the restoration of motor, sensory, and autonomic function for individuals living with spinal cord injuries: a scoping review. *Arch Phys Med Rehabil* 2022;103:1387-97.
20. Gerasimenko Y et al. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58:225-31.
21. Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain* 2014;137:654-67.
22. Lotter JK et al. A randomized crossover study. *Neuro-rehabilit. Neural Repair* 2020;34:627-39.