

Étude des biomarqueurs lésionnels de la moelle épinière porcine

par

Ilan BENASSON

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION DE
LA MAÎTRISE EN GÉNIE MÉCANIQUE

MONTRÉAL, LE 9 SEPTEMBRE 2020

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC



Ilan Benasson, 2020



Cette licence [Creative Commons](#) signifie qu'il est permis de diffuser, d'imprimer ou de sauvegarder sur un autre support une partie ou la totalité de cette œuvre à condition de mentionner l'auteur, que ces utilisations soient faites à des fins non commerciales et que le contenu de l'œuvre n'ait pas été modifié.

PRÉSENTATION DU JURY

CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ

PAR UN JURY COMPOSÉ DE :

M. Yvan Petit, directeur de mémoire
Département de génie mécanique à l'École de technologie supérieure

M. Éric Wagnac, codirecteur de mémoire
Département de génie mécanique à l'École de technologie supérieure

M. David Labbé, président du jury
Département de génie logiciel à l'École de technologie supérieure

Mme Virginie Callot, membre du jury
CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), CRMBM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale), Université Aix-Marseille

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE LUNDI 5 OCTOBRE 2020

   L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

Ce mémoire présente les fruits d'une réflexion, d'innombrables discussions, de travail et de collaborations avec et entre de nombreux acteurs extrêmement engagés pendant plus d'un an et demi, sans qui ce mémoire n'aurait probablement pas vu le jour. Mon directeur de recherche Yvan Petit et mon co-directeur de recherche Éric Wagnac ont certainement joué les rôles le plus essentiels pendant ce projet. Ils ont réussi à me guider dès les premiers instants et me garder motivé pendant des périodes plus compliquées. Je les remercie donc énormément.

Je tiens également à remercier personnellement Lucien Diotalevi qui a su m'apporter une aide quasi-quotidienne. Sa patience et ses compétences furent plus que nécessaires pour l'aboutissement de ce mémoire. Son soutien moral, mais aussi technique a fait de lui un mentor pendant ce projet.

Un merci à mes amis du LIO-HSCM qui de par leur joie de vivre contagieuse, leur sympathie et leur bonne humeur m'ont fait passé d'excellents moments au Laboratoire. Je pourrai regarder ce passage de ma vie avec nostalgie. Merci à Élisabeth, Annie, Dorothée, Antonin, Nicolas et Jean-Michel.

Je remercie Virginie Callot pour sa précieuse aide et son expertise quant à la partie imagerie, où il a fallu que je parte de zéro.

Par ailleurs, je tenais également à remercier infiniment ma famille française et canadienne. Leur soutien psychologique et indéfectible m'a porté dans cette épreuve. Ils ont su en toute circonstances trouver les mots justes pour m'épauler.

Étude des biomarqueurs lésionnels de la moelle épinière porcine

ILAN BENASSON

RÉSUMÉ

L'utilisation récente et croissante dans de nombreuses études du modèle porcin comme modèle translationnel pour l'étude des Lésions Traumatiques à la Moelle Épinière (LTME) montre tout le potentiel de cet animal pour les modèles précliniques. Le suivi de la rémission de la LTME, induite par les chercheurs selon différentes méthodes, se fait par l'étude et l'analyse de biomarqueurs. Ces biomarqueurs sont nombreux : analyse de la marche, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), histologie, variables neurologiques et physiologiques, potentiel évoqué somatosensoriel, etc. À notre connaissance, l'analyse de la marche issue de LTME n'est réalisée que de manière purement qualitative, et l'IRM quantitative n'est réservé qu'à l'Homme ou au rat.

Ce projet de maîtrise présente deux approches plus quantifiables de l'évaluation de l'évolution du recouvrement du porc suite à une LTME contrôlée.

1. Une première approche qui est une analyse de la marche quantitative d'un porc qui permettra d'aider à évaluer de manière plus précise et quantifiable que l'approche qualitative seule, l'évolution de la récupération fonctionnelle de l'animal.
2. Une deuxième approche se basant sur l'analyse des paramètres quantifiables que l'IRM peut offrir.

Ce mémoire s'inscrit dans la continuité d'anciens travaux, notamment ceux de Francis Cliche et Daniel Moore qui ont développé, conçu, fabriqué et validé le banc d'essai expérimental motorisé permettant de reproduire la contusion contrôlée sur le cochon. Il s'appuie également sur les acquisitions cinématiques réalisées par Anthony Léveillée à différentes dates après la LTME, et les acquisitions IRM réalisées par Lucien Diotalevi.

Il s'agissait là dans un premier temps d'établir un plan permettant l'exploitation de ces données, de l'extraction de celles-ci jusqu'à leur interprétation. Les données brutes ont été traitées pour corriger les erreurs de suivi des caméras, notamment pour les rendre interprétables mais surtout pour en extraire les paramètres clés de la marche du porc.

Dans un second temps, les images IRM ont été recueillies, puis des paramètres ont pu être extraits selon les acquisitions réalisées. Aussi, elles ont été interprétées.

Enfin, de ce travail découle des recommandations futures pour corriger les erreurs et améliorer l'évaluation du suivi IRM et cinématique.

Mots clés : Lésion traumatique à la moelle épinière, porcin, modèle animal, IRM, analyse cinématique, analyse de la marche

Study of lesional biomarkers of the porcine spinal cord

ILAN BENASSON

ABSTRACT

The recent and growing use in numerous studies of the porcine model as a translational model for the study of Traumatic Spinal Cord Injury (TSCI) shows the potential of this animal for preclinical models. The monitoring of remission of TSCI, induced by using different methods, is done through the study and analysis of biomarkers. These biomarkers are numerous : gait analysis, Magnetic Resonance Imaging (MRI), histology, neurological and physiological variables, evoked somatosensory potential. To our knowledge, the analysis of the gait resulting from TSCI is carried out in an exclusively qualitative way, and quantitative MRI is only used for humans or rats.

This master's project presents two quantifiable approaches for the evaluation of the evolution of a pig recovery following a controlled TSCI.

A first approach based on a quantitative gait analysis of a pig, which will help to assess the evolution of the functional recovery of the animal in a more precise and quantifiable way than the qualitative approach alone.

A second approach based on the analysis of quantifiable parameters that MRI can offer.

This thesis is the continuation of previous work, especially those from Francis Cliche and Daniel Moore who developed, designed, manufactured and validated the motorized experimental test bench for reproducing controlled contusion on the pig. It is also based on kinematics acquisitions made by Anthony Léveillé and the MRI acquisitions made by Lucien Diotalevi.

The first step was to establish a plan for exploiting these data, from the extraction to their interpretation. The raw data were processed to correct camera tracking errors and make them interpretable in order to eventually extract the key parameters of the pig's gait.

Secondly, quantifiable parameters were extracted from the MRI images previously collected according to the acquisitions made. They have been interpreted.

Finally, from this work emerges future recommendations to correct errors and improve the evaluation of MRI and kinematic monitoring.

Keywords : Traumatic Spinal Cord Injury, porcine, animal model, MRI, kinematics analysis, gait analysis.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTERATURE	3
1.1 Physiologie de la moelle épinière	3
1.1.1 Anatomie de la moelle épinière chez l'Homme adulte.....	3
1.1.2 Le système nerveux.....	7
1.2 Les blessures médullaires	19
1.2.1 Les blessures médullaires primaires et secondaires.....	21
1.3 Les modèles animaux.....	24
1.4 Moelle épinière porcine et comparaison à l'Homme	26
1.5 Méthodes utilisées pour produire les blessures médullaires expérimentales sur les animaux.....	29
1.5.1 Méthode par ballonnet gonflable	30
1.5.2 Modèle de blessure médullaire par photochimie	31
1.5.3 Méthode par pincement avec clips.....	32
1.5.4 Méthode par lâcher de poids	33
1.5.5 Méthode par impacteur motorisé	34
1.6 Mesures biomécaniques des dommages de la moelle épinière et récupération structurelle et fonctionnelle.....	36
1.6.1 Potentiel évoqué somatosensoriel	37
1.6.2 Variables physiologiques	38
1.6.3 Variables neurologiques.....	39
1.6.4 Analyse de la marche	41
1.6.5 Imagerie par résonance magnétique.....	49
1.6.6 Histopathologie	51
CHAPITRE 2 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	55
2.1 Problématique	55
2.2 Objectifs de recherche.....	56
CHAPITRE 3 METHODOLOGIE	59
3.1 Contusion	59
3.2 Cinématique	60
3.2.1 Stratégie	60
3.2.2 Acquisitions	61
3.2.3 Paramètres cinématiques.....	64
3.2.4 Statistiques	72
3.3 Porcine Thoracic Injury Behavior Scale	72
3.4 Imagerie par résonance magnétique.....	72
3.4.1 Acquisitions	73
3.4.2 Séquences de localisation	74

3.4.3	Séquences T2 Space.....	74
3.4.4	Séquences T2*	75
3.4.5	Séquences DTI.....	75
3.4.6	Traitement des images et analyse	76
CHAPITRE 4 RESULTATS		79
4.1	Résultats de la contusion.....	79
4.2	Résultats de l'analyse cinématique	79
4.3	Résultats de l'analyse PTIBS.....	84
4.4	Résultats de l'analyse des paramètres IRM	84
CHAPITRE 5 DISCUSSION		95
5.1	Analyse cinématique.....	95
5.2	Analyse IRM.....	97
5.3	Perspectives.....	98
CONCLUSION.....		103
ANNEXE I SCORE ASIA.....		105
ANNEXE II NOMENCLATURE T2-SPACE		107
ANNEXE III NOMENCLATURE DWI 2D		109
ANNEXE IV NOMENCLATURE OPTIMISEE PAR VIRGINIE CALLOT.....		111
LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		123

LISTE DES TABLEAUX

	Page	
Tableau 1.1	Fonctions du liquide cérébro-spinal.....	6
Tableau 1.2	Les différents regroupements de neurones	14
Tableau 1.3	Type et fonctions des différents gliocytes	14
Tableau 1.4	Modèles de blessures médullaires sur animaux entre 2004 et 2014. Adapté de (Zhang et al., 2014)	25
Tableau 1.5	Variables physiologiques avant (Baseline) et peu après la blessure médullaire chez le porc. Tiré de (Kuluz et al., 2010)	39
Tableau 1.6	Tableau de la notation neurologique chez le porc suite à une blessure médullaire. Tiré de (Kuluz et al., 2010).....	40
Tableau 1.7	Échelle de notation du score de marche pour le porc. Adapté de (Kuluz et al., 2010)	46
Tableau 1.8	Classement des différentes utilisations de l'IRM dans de récentes études.	50
Tableau 3.1	Liste des séquences de localisation.....	74
Tableau 3.2	Liste des séquences T2 Space	74
Tableau 3.3	Liste des séquences T2*	75
Tableau 4.1	Résultats PTIBS de Rose au jour 2 constatés chez les deux observateurs.	84

LISTE DES FIGURES

	Page
<u>Figure 1.1</u> <u>Disposition générale de la moelle épinière dans le canal vertébral. Tiré de (www.anatomie-humaine.com, consulté le 12 février 2019)</u>	4
<u>Figure 1.2</u> <u>Coupes de la MEP à différentes hauteur. Tiré de (www.univ.ency-education.com, consulté le 15 février 2019)</u>	5
<u>Figure 1.3</u> <u>Nerfs et méninges de la moelle épinière. Adapté de (www.Larousse.fr)</u>	7
Figure 1.4 Classification fonctionnelle du système nerveux. Adapté de (Zeller, 2016)	8
Figure 1.5 Relation entre les corps vertébraux et les nerfs spinaux. Tiré de (Mahmood, 2018)	9
<u>Figure 1.6</u> <u>Éléments constitutifs d'un neurone du SNP. Tiré de (www.berenicedoyon.wordpress.com, consulté le 20 février 2019)</u>	11
Figure 1.7 Le potentiel neuronal. Tiré de (Zeller, 2016)	12
Figure 1.8 Propagation du potentiel d'action. Tiré de (Zeller, 2016)	13
Figure 1.9 Représentation des principales cellules gliales. Tiré de (Zeller, 2016)	15
Figure 1.10 Enroulement de la gaine de myéline autour d'un axone. Tiré de (Zeller, 2016)	16
Figure 1.11 Image vue d'un microscope de l'enroulement de la gaine de myéline autour d'un axone. Tiré de (Braun, 2006)	16
<u>Figure 1.12</u> <u>Siège des différents tracts au sein de la substance grise. Tiré de (www.corpshumain.ca, consulté le 23 février 2019)</u>	17
<u>Figure 1.13</u> <u>Position des différents tractus dans la moelle épinière. Tiré de (www.corpshumain.ca, consulté le 23 février 2019)</u>	18
<u>Figure 1.14</u> <u>Innervation des différentes parties du corps en fonction de la hauteur vertébrale. Tiré de (https://sites.google.com/site/memoarnaud/spe/neurologie, consulté le 2 mars 2019)</u>	19
Figure 1.15 Carte des blessures médullaires annuelles en fonction des pays, états, provinces ou régions. Tiré de (Ahuja et al., 2017)	20

Figure 1.16	Mécanisme initial de trauma lors de la phase aigüe dans la moelle épinière. Tiré de (Ahuja et al., 2017)	22
Figure 1.17	Mécanisme de blessure lors de la phase subaiguë dans la moelle épinière. Tiré de (Ahuja et al., 2017).....	23
Figure 1.18	Mécanisme mis en place dans la moelle épinière lors des phases intermédiaires et chroniques. Tiré de (Ahuja et al., 2017).....	24
Figure 1.19	Vue sagittale du tract corticospinal chez le porc en utilisant la tractographie ICE-T. Tiré de (Bech et al., 2018)	27
Figure 1.20	Vue en coupe transversale du tronc cérébral (A) et de la moelle épinière au niveau cervical (D). Les zones vertes contiennent les fibres ipsilatérales (même côté du corps) et les zones bleues les fibres controlatérales. Tiré de (Bech et al., 2018).....	28
Figure 1.21	CT d'un ballonnet maintenu à 2 atm durant la phase de compression entre T11 et T12. Tiré de (Foditsch et al., 2018)	31
Figure 1.22	Pincement avec clips. Tiré de (Zurita et al., 2012)	32
Figure 1.23	Vue frontale et de côté du dispositif de blessure médullaire par lâché de poids s'installant sur les vertèbres T10-T13. Tiré de (Lee et al., 2013).....	34
Figure 1.24	Banc d'essai expérimental assemblé : (1) Plateau chirurgical, (2) Châssis externe et chariot du moteur Bose et (3) Station mobile d'acquisition des données. Tiré de (Moore, 2019).....	35
Figure 1.25	Photo du système positionné au-dessus de la MEP. Tiré de (Petteys et al., 2017)	36
Figure 1.26	Réponse SSEP avant 3 mois (a), (c) et après la LTME (b), (d). Tiré de (Zurita et al., 2012)	38
Figure 1.27	Évolution du score neurologique après LTME. Tiré de (Kuluz et al., 2010)	40
Figure 1.28	Observation des paramètres démontrant la symétrie spatiale et temporelle de la marche d'un porc sain. Tiré de (Duberstein et al., 2014)	43
Figure 1.29	Observation des paramètres démontrant la symétrie spatiale et temporelle de la marche d'un porc sain. Tiré de (Duberstein et al., 2014)	44
Figure 1.30	Analyse de la hauteur du sabot sur les membres antérieurs et postérieurs avant et après la blessure sur deux cochons. Tiré de (Duberstein et al., 2014)	45

Figure 1.31	Évolution du score de marche d'un porc ayant reçu une LTME. Tiré de (Kuluz et al., 2010)	47
Figure 1.32	Échelle de notation du PTIBS. Tiré de (Kim et al., 2018).....	48
Figure 1.33	Images pondérées T2 IRM d'une LTME incomplète chez un porcelet. Tiré de (Kuluz et al., 2010).....	51
Figure 1.34	Taux de substance blanche et grise épargné en fonction de la distance à l'épicentre pour plusieurs sévérités de blessures. Tiré de (Lee et al., 2013)	52
Figure 1.35	Coupe axiale de la moelle épinière à différentes distances de l'épicentre. Tiré de (Kim et al., 2018).....	53
Figure 1.36	Corrélation entre le score de marche PTIBS et le pourcentage de substance blanche épargnée. Tiré de (Lee et al., 2013).....	53
Figure 3.1	Vue détaillée de la configuration de la contusion avec : (1), actionneur électromagnétique; (2), impacteur en aluminium; (3), caméra endoscopique; (4), un des deux guides laser; (5), support mobile.....	60
Figure 3.2	Caméra Optitrack FLEX:V100	61
Figure 3.3	Tapis noir empêchant les réflexions lors de l'enregistrement	62
Figure 3.4	Position des marqueurs réfléchissant sur Rose	63
Figure 3.5	Baguette d'étalonnage CW-500.....	63
Figure 3.6	Plan de masse CS-100.....	64
Figure 3.7	Illustration de la hauteur maximale du sabot	65
Figure 3.8	Courbe reconstruite sur MOTIVE du marqueur F3 en fonction du numéro de la planche vidéo selon l'axe "Y" montrant 3 pas de Rose	65
Figure 3.9	Hauteur du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo d'acquisition (100Hz).....	66
Figure 3.10	Hauteur du sabot de la patte arrière droite en fonction du numéro de la planche vidéo d'acquisition (100Hz).....	66
Figure 3.11	Illustration du temps d'appui.....	67
Figure 3.12	Illustration de la longueur du pas.....	67

Figure 3.13	Repère orthonormé utilisé pour les acquisitions où l'axe "Z" est le sens de la marche.....	68
Figure 3.14	Premier cas imaginé de la marche du porc	68
Figure 3.15	Deuxième modèle plus réaliste pris en compte pour la méthode.....	69
Figure 3.16	Courbes du déplacement en mètre du sabot de la patte avant gauche de Rose selon l'axe "Z" et "X" en fonction du numéro de la planche vidéo... <td>70</td>	70
Figure 3.17	Courbes du déplacement en mètre du sabot de la patte arrière gauche de Rose selon l'axe "Z" et "X" en fonction du numéro de la planche vidéo... <td>70</td>	70
Figure 3.18	Déplacement en mètre obtenu selon l'axe Z du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo.....	71
Figure 3.19	Déplacement en mètre obtenu selon l'axe "X" du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo.....	71
Figure 3.20	Illustration de la vitesse de la marche de Rose	72
Figure 4.1	Évolution de la longueur du pas pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	80
Figure 4.2	Évolution de la longueur du pas pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	80
Figure 4.3	Évolution du temps d'appui pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	81
Figure 4.4	Évolution du temps d'appui pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	81
Figure 4.5	Évolution de la hauteur du sabot pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	82
Figure 4.6	Évolution de la hauteur du sabot pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition.....	82
Figure 4.7	Évolution de la vitesse du porc en fonction du jour d'acquisition.....	83
Figure 4.8	Image pondérée T2-Space en vue (de gauche à droite) transverse, coronale et sagittale	85
Figure 4.9	Segmentation de la moelle épinière sur image T2-Space en vue transversale (gauche) et sagittale (droite). La moelle épinière segmentée apparaît en blanc	85

Figure 4.10	Aire transverse du cordon en fonction de la coupe (caudal vers rostral) ...	86
Figure 4.11	Image DTI brute de Rose	87
Figure 4.12	Image moyenne pondérée en diffusion	88
Figure 4.13	Image segmentée.....	88
Figure 4.14	Évolution de la fraction anisotropique en fonction de la coupe.....	89
Figure 4.15	Évolution de la diffusivité axiale en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)	90
Figure 4.16	Évolution de la diffusivité radiale en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)	91
Figure 4.17	Correction manuelle sur la segmentation automatique.....	91
Figure 4.18	Évolution de la diffusivité radiale avec la correction au niveau de la coupe 6, 7 et 8.....	92
Figure 4.19	Évolution de la diffusivité moyenne en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)	93

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

3D	3 Dimensions
ASIA	Association américaine des blessures vertébrales, de l'anglais « American Spinal Injury Association »
CrCHUM	Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CST	Tractus Corticospinal, de l'anglais « Cortico Spinal Tractus »
DTI	Image des tenseurs de diffusion, de l'anglais « Diffusion Tensor Images »
DWI	Images pondérées en diffusion, de l'anglais « Diffusion Weighted Images »
ETS	École de Technologie Supérieure
FA	Fraction Anisotropique
GFA	Fraction Anisotropique Généralisée
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
LME	Lésion de la Moelle épinière
LTME	Lésion Traumatique de la Moelle épinière
MTR	Magnetization Transfer Ratio, (Rapport du Transfert d'Aimantation)
PTIBS	Echelle de notation comportementale lors de blessure thoracique chez le porc, de l'anglais « Porcine Thoracic Injury Behavior Scale »
RST	Tractus Rubrospinal, de l'anglais « Rubrospinal Tractus »
RtST	Tractus Réticulospinal, de l'anglais « Reticulospinal Tractus »
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TSCI	Blessure médullaire traumatique, de l'anglais « Traumatic Spinal Cord Injury »

\$ Dollar (Devise Monétaire)

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

nm	Nanomètre (unité de mesure de longueur)
mm	Millimètre (unité de mesure de longueur)
cm	Centimètre (unité de mesure de longueur)
m	Mètre (unité de mesure de longueur)
g	Gramme (unité de mesure de la masse)
s	Seconde (unité de mesure de temps)
min	Minute (unité de mesure de temps)
m/s	Mètre par seconde (unité de mesure de la vitesse)
m/s ²	Mètre par seconde carré (unité de mesure de l'accélération)
N	Newton (Unité de mesure de la force)
atm	Pression atmosphérique (unité de mesure de la pression)

INTRODUCTION

On compte chaque année entre 40 et 80 personnes par millions d'habitants ayant une blessure à la moelle épinière et la moyenne d'âge à laquelle cette incidence se produit est 35 ans (Ahuja et al., 2017). Ces blessures provoquent un dysfonctionnement neurologique et donc peuvent être lourdes de conséquences et engendrer des invalidités irréversibles, comme la perte de motricité de certains membres, divers degrés de paralysie, perte sensorielle et dysfonctionnement de certains organes, affectant directement la vie à long terme de la personne. Les LTME réduisent l'autonomie et la durée de vie du patient. Ces lésions médullaires ne se limitent pas à la santé de ces individus mais représentent également un fardeau financier pour les familles et la société de manière générale (Ahuja et al., 2017).

De nos jours, il n'existe toujours pas de traitement curatif pour les lésions à la moelle épinière chez l'humain. De ce fait, il est essentiel d'approfondir un modèle animal pour identifier les mécanismes de blessures de la moelle épinière et ainsi développer des thérapies pour les personnes souffrant de ces lésions.

L'enjeu de ces blessures médullaires a permis d'occasionner de nombreuses études ainsi que des essais précliniques prometteurs si ce n'est que ces derniers sont réalisés sur des rongeurs pour la majorité des cas. Même si les résultats obtenus sur ces animaux nous ont permis d'élargir notre compréhension sur les LTME, de nombreux articles viennent nuancer l'utilisation des rongeurs pour ces tests, en remettant notamment en cause la transposabilité des études précliniques des rongeurs à l'humain. Ceci est probablement dû au fait de la différence de taille, d'anatomie et de réactions physiopathologiques aux LTME qui existent entre l'homme et le rongeur. De plus, la transposabilité directe des résultats des rongeurs à des cas cliniques est délicate de par la différence neuro fonctionnelle et anatomique entre les deux espèces.

Bien que les modèles expérimentaux par rapport aux modèles numériques soient uniques et dépendent du spécimen, leur utilisation est tout de même indispensable pour développer un

modèle préclinique en vue de futures thérapies. C'est pourquoi, pour toujours tendre vers un modèle possédant le moins d'écart avec la réalité clinique, de nombreux chercheurs ont mené plus d'investigation dans les modèles de grands animaux, notamment les modèles porcins. Le porc possède une plus grande similarité avec la structure anatomique humaine par rapport à celles des rongeurs de par sa taille et la réponse physiologique aux blessures médullaires notamment (Lee et al., 2013; Navarro et al., 2011).

Par conséquent, cela suggère fortement que le modèle porcin soit identifié comme un modèle intermédiaire précieux pour l'évaluation préclinique de thérapies prometteuses destinées à faciliter la transposabilité clinique chez l'humain. Il est donc judicieux et nécessaire d'approfondir un modèle porcin d'étude des LTME.

Ce mémoire s'inscrit dans la continuité de précédent travaux (Cliche, 2014; Moore, 2019) qui ont conçu et validé un banc d'essai permettant de réaliser une contusion contrôlée de la moelle épinière. Ce projet a donc pour objectif l'élaboration d'une stratégie d'analyse des biomarqueurs les plus pertinents (en IRM et en analyse cinématique) pour évaluer l'évolution du recouvrement d'un porc suite à une LTME contrôlée.

Le présent mémoire est divisé en 6 chapitres. Le premier traitera de la revue de la littérature détaillant l'anatomie de la moelle épinière et du rachis mais aussi de sa réponse aux blessures. La revue parlera également des modèles expérimentaux existants, de la manière d'induire la blessure sur les modèles animaux et l'évaluation de cette dernière. Le deuxième chapitre exposera la problématique et les objectifs de recherche. Le Chapitre 3 décrira les méthodologies de la contusion réalisée, des acquisition IRM et de l'extraction des paramètres ainsi que de la méthodologie mise en place pour l'étude cinématique. Le chapitre suivant montrera les résultats obtenus. Enfin, le chapitre final sera un chapitre de discussion du travail effectué et des recommandations pour les travaux subséquents.

CHAPITRE 1

REVUE DE LITTERATURE

Ce chapitre présente l'état de l'art collectionné pour ce mémoire. En premier lieu, la physiologie de la moelle épinière est présentée : de l'anatomie au système nerveux, en passant par les éléments constitutifs de la moelle épinière. Les différents mécanismes de blessures médullaires seront ensuite abordés. Les modèles animaux, ainsi que les différentes méthodes existantes pour les blesser seront passés en revue. Enfin les différentes mesures de ces biomarqueurs seront résumées.

1.1 Physiologie de la moelle épinière

1.1.1 Anatomie de la moelle épinière chez l'Homme adulte

La moelle épinière (MEP) est un cordon de forme cylindrique, légèrement aplatie sur les faces antérieures et postérieures. Elle commence sa course à partir du bulbe rachidien, continue dans le canal rachidien, qui lui mesure environ 70 cm pour un diamètre d'environ 15 mm et est formé par l'empilement des foramens vertébraux, et se termine par le cône médullaire au niveau des vertèbres lombaires (L2). Sa longueur est d'environ 42 cm chez la femme et 45 cm chez l'homme. Son diamètre moyen est d'environ 7-8 mm chez l'adulte. Au-delà du cône médullaire, un large faisceau de nerfs, appelé queue de cheval en raison de sa forme ou encore filum terminal, transporte les influx nerveux vers et depuis les membres inférieurs. La géométrie de la MEP varie modérément selon la hauteur à laquelle nous la regardons, c'est-à-dire au niveau de quelle vertèbre nous effectuons la coupe transversale comme le montre la Figure 1.1. Notamment, cette dernière possède deux renflements qui correspondent à une plus grande densité de neurones destinés aux membres et qui explique logiquement un diamètre plus élevé de la MEP à ce niveau-là. La moelle épinière se divise en deux parties symétriques selon l'axe médio-latéral délimité par le sillon dorsal et le sillon ventral.

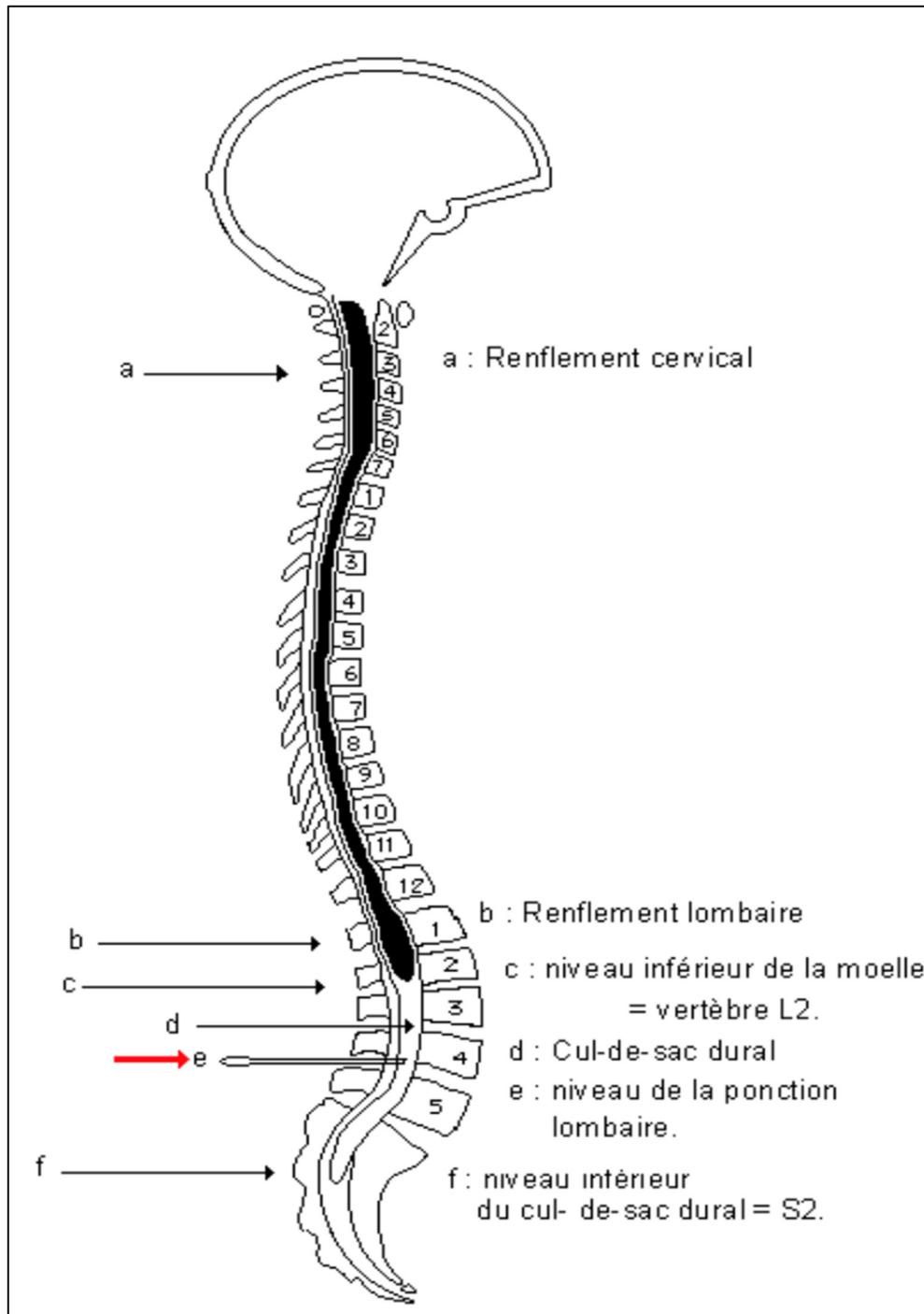


Figure 1.1 Disposition générale de la moelle épinière dans le canal vertébral.
Tiré de (www.anatomie-humaine.com), consulté le 12 février 2019)

La moelle épinière est composée de deux principales substances : la substance blanche et la substance grise. Comme dit précédemment, la forme et le diamètre de la MEP varient

légèrement le long de celle-ci, venant avec une variation de la proportion des différentes substances comme montré dans la Figure 1.2. La substance grise est située au centre de la MEP et est en forme d'un papillon ou d'un « H ». On distingue principalement 3 grandes parties de la substance grise : la corne ventrale (corps cellulaires des neurones moteurs du système nerveux somatique, c'est-à-dire commande des muscles), dorsale (interneurones) et latérale (corps cellulaires des neurones du système nerveux autonome, comme vaisseaux sanguins, glandes, cœur) dont la commissure assure la liaison. La substance grise est ainsi formée de corps cellulaires et neurofibres amyélinisées (ce qui explique la couleur grise) ainsi que de certaines cellules gliales. La substance blanche quant à elle est constituée d'axones myélinisés (d'où la couleur blanche) ascendants, descendants ou latéraux.

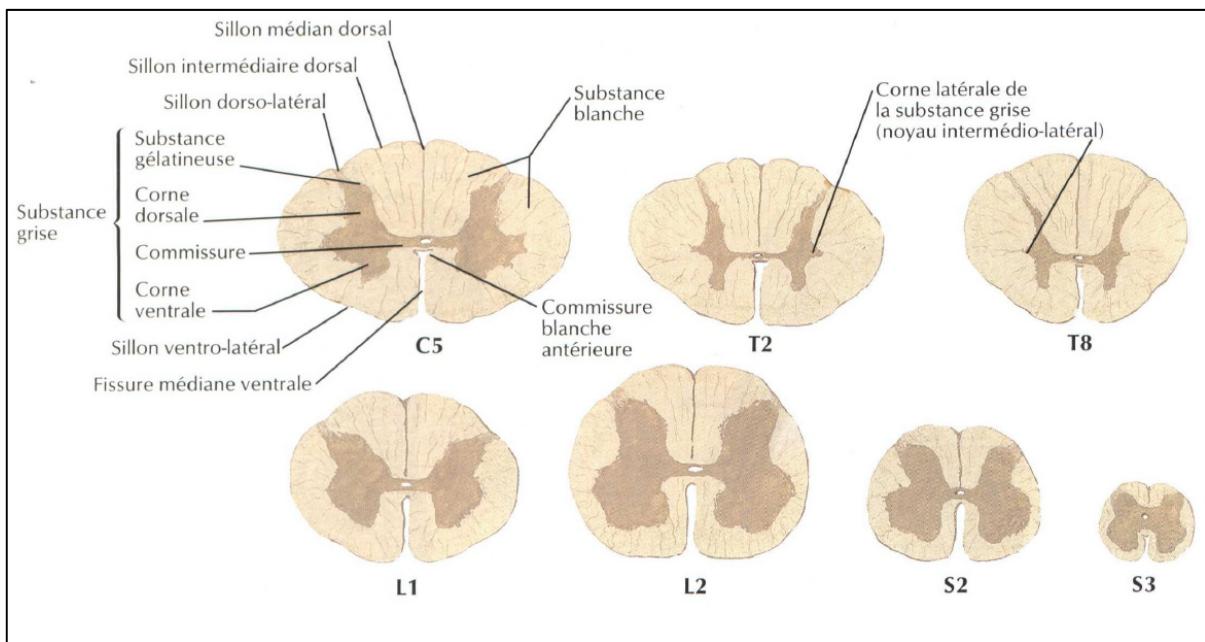


Figure 1.2 Coupes de la MEP à différentes hauteurs. Tiré de (www.univ.ency-education.com, consulté le 15 février 2019)

Dans l'ordre et de l'intérieur vers l'extérieur, la pie mère au contact du tissu nerveux, l'arachnoïde avec liquide cérébro-spinal (LCS) et la dure mère contre le canal rachidien forment une protection de la MEP. Ce sont les méninges. L'espace entre l'arachnoïde et la dure mère est nommé épidual (espace sous-arachnoïdien) et accueille le LCS. Ses rôles sont

décomposés dans le Tableau 1.1. Une étude a montré que la déformation de la MEP n'était pas complètement éliminée lors d'une contusion mais considérablement réduite grâce au LCS en comparant des résultats avec et sans LCS sur une MEP bovine de substitution (Jones, Kroeker, Cripton, & Hall, 2008). Cependant, avec la présence du LCS, la durée de la déformation de la MEP était plus longue. La Figure 1.3 montre ceci et résume les précédents éléments constitutifs de la MEP et introduit les nerfs rachidiens qui seront abordés au prochain paragraphe. Au centre de la MEP se trouve le canal de l'épendyme où on retrouve une fois de plus le LCS.

Tableau 1.1 Fonctions du liquide cérébro-spinal

Fonctions	Rôles
Mécanique	Protection des chocs par absorption et amortissement des mouvements
Biologique	Transport des hormones, nutriments, neurotransmetteurs, anticorps et lymphocytes.
Élimination	Élimination des déchets
Physique	Isolement électrique de la MEP

Les nerfs rachidiens (ou spinaux) sont formés par la fusion de la racine dorsale (postérieure) et de la racine ventrale (antérieure). La partie dorsale contient les neurofibres sensitives, ce sont les voies afférentes. Tandis que la racine ventrale contient les neurofibres motrices qui constituent le système nerveux somatique et autonome.

La prochaine section présente le fonctionnement de la MEP et donc son système nerveux.

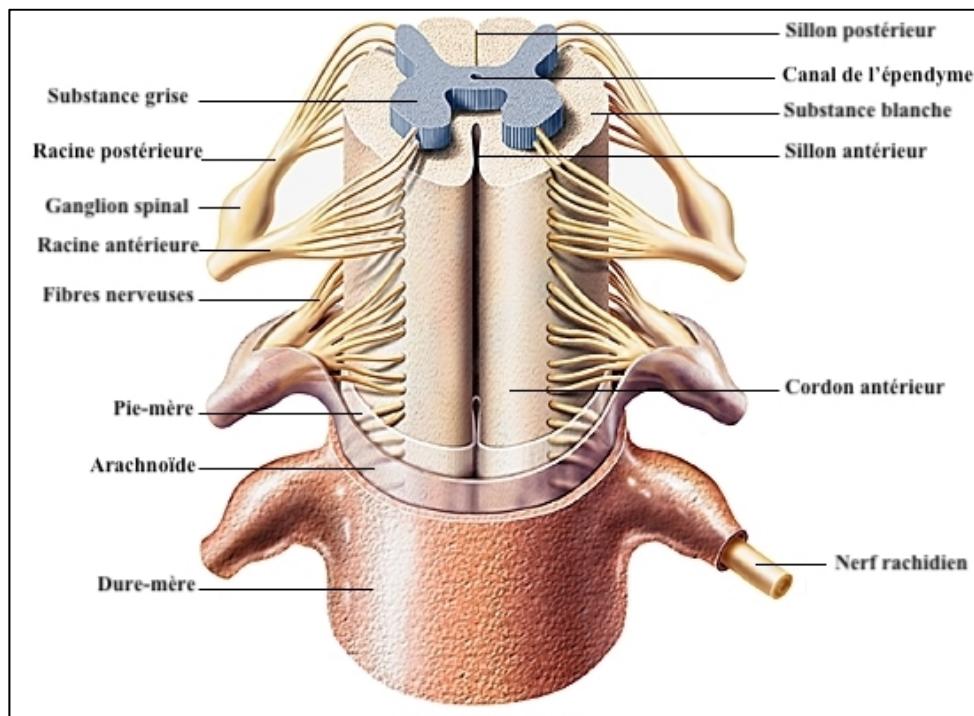


Figure 1.3 Nerfs et méninges de la moelle épinière. Adapté de (www.Larousse.fr)

1.1.2 Le système nerveux

Il y a deux systèmes nerveux : le système nerveux central (SNC) constitué de l'encéphale et de la moelle épinière et le système nerveux périphériques (SNP) composé des nerfs et des ganglions. La moelle épinière n'a qu'une composante fonctionnelle par rapport à l'encéphale qui possède des fonctions supérieures (mémoire et sommeil). La MEP assure la transmission nerveuse entre le cerveau et les nerfs. L'information peut être soit motrice, du cerveau vers les membres effecteurs (ordre de mouvement), soit sensitive (douleur, position des membres, etc.) des récepteurs périphériques vers le cerveau. La MEP peut être également le siège de certains réflexes, c'est-à-dire que l'information ne passe pas toujours jusqu'au cerveau. La Figure 1.4 résume la classification fonctionnelle du système nerveux.

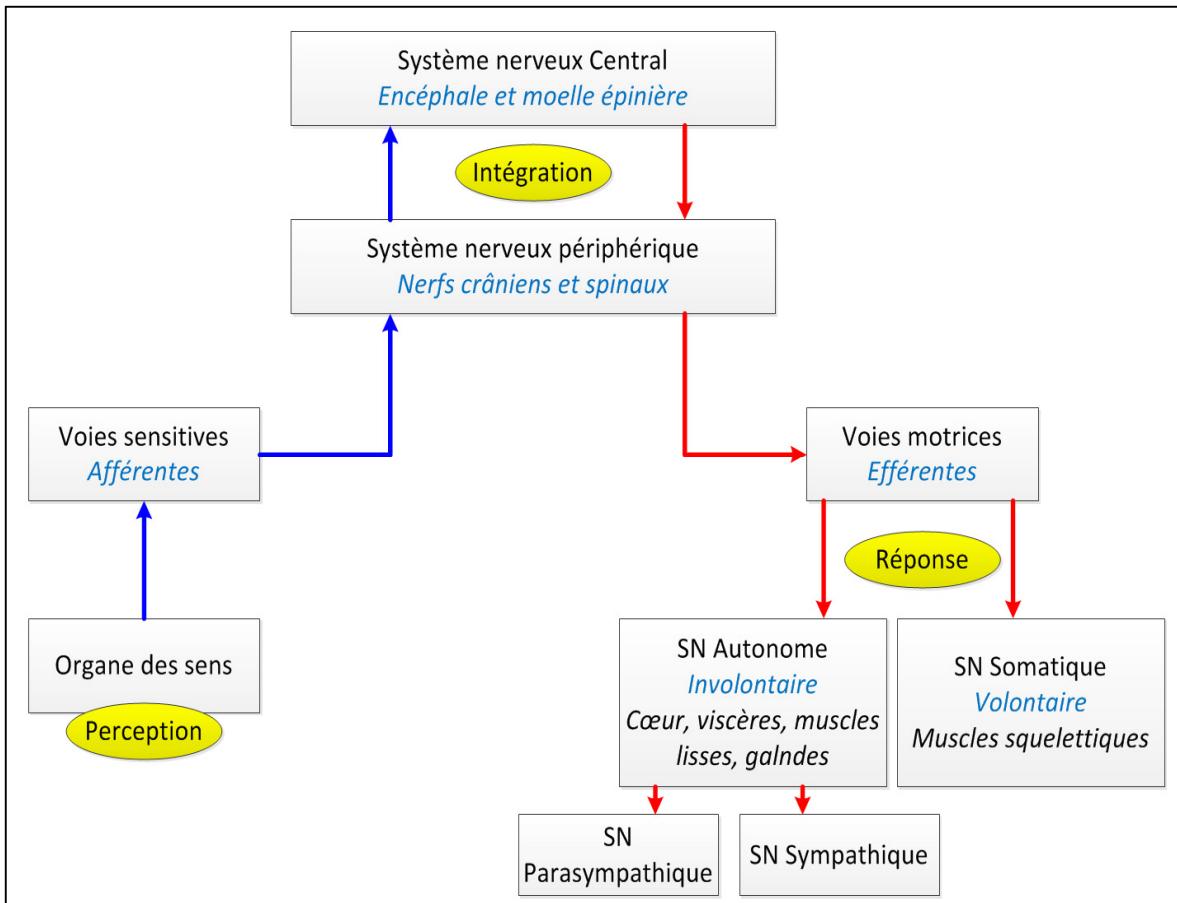


Figure 1.4 Classification fonctionnelle du système nerveux. Adapté de (Zeller, 2016)

La MEP est ainsi divisée en 31 segments correspondant aux 31 paires de nerfs rachidiens dits spinaux, tel que montré à la Figure 1.5. Il y a ainsi 8 paires de nerfs cervicaux, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrés et 1 coccygien. Mis à part pour C1 qui n'a pas de racine nerveuse sensorielle, tous les autres segments ont une paire dorsale dite sensorielle et ventrale dite motrice comme vu sur la Figure 1.3.

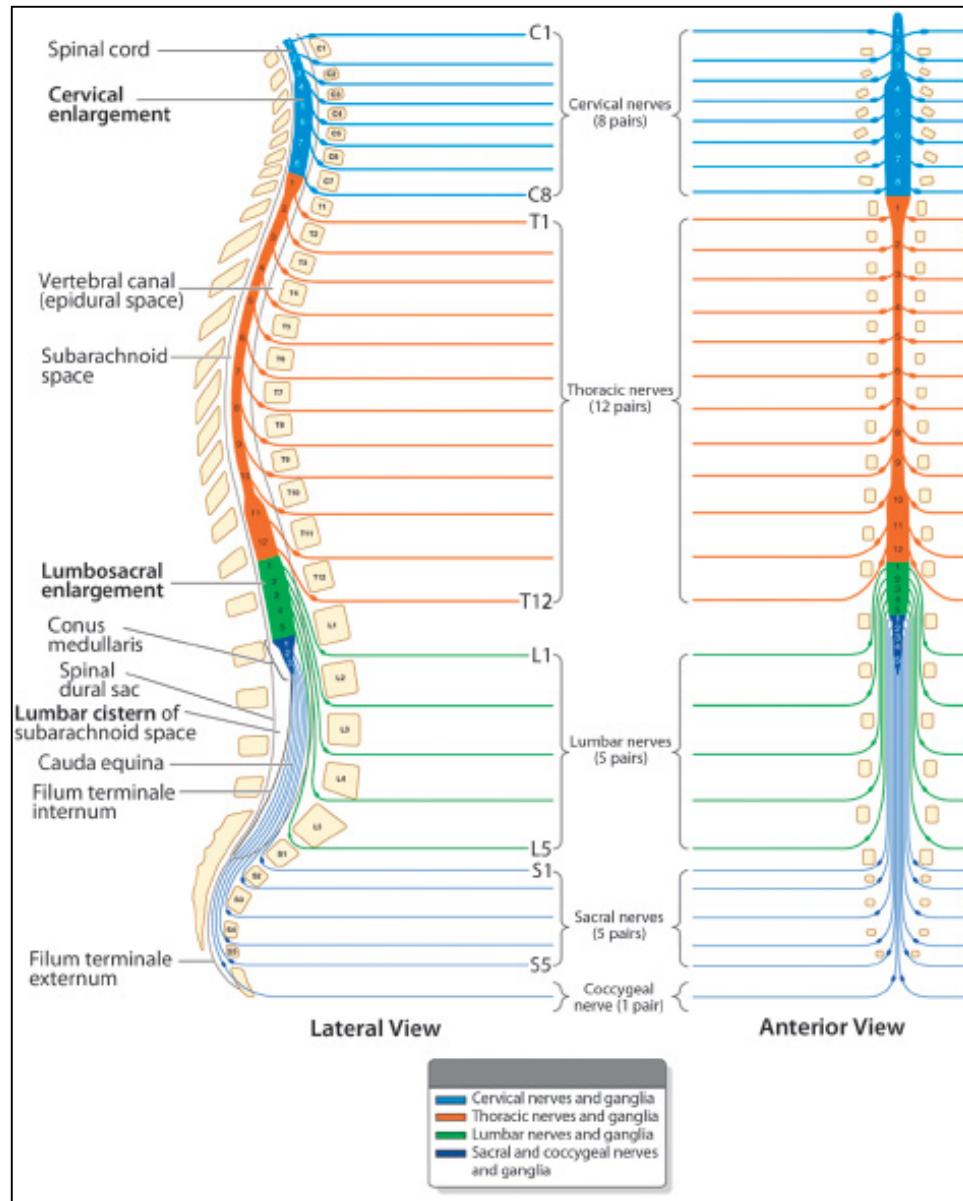


Figure 1.5 Relation entre les corps vertébraux et les nerfs spinaux.
Tiré de (Mahmood, 2018)

En fonction de la hauteur vertébrale, les nerfs spinaux vont venir innervés certains membres ou organes du corps. De manière générale, la section cervicale va innérer les membres supérieurs. La section thoracique innervera la majorité des organes et certains muscles. Enfin, les membres inférieurs seront reliés au niveau thoraco-lombaire. Ainsi une lésion peut entraîner

une perte de sensation et une paralysie de la région du corps correspondante. Les nerfs spinaux seront détaillés par la suite.

Le système nerveux se compose de deux principaux types de cellules : les neurones et les gliocytes.

Le neurone est une cellule spécialisée dans la transmission d'influx nerveux (signaux électriques) et on en compte environ 100 milliards, c'est l'unité fonctionnelle du système nerveux. Contrairement à d'autres cellules, le neurone ne se divise pas après sa naissance, son nombre est donc limité. On estime qu'en moyenne un neurone communique avec environ 10 000 autres neurones. La Figure 1.6 nous montre les principaux éléments constitutifs du neurone. On distingue les dendrites qui amènent les influx nerveux d'autres neurones jusqu'au corps cellulaire ou ce dernier traitera cette information qui sera par la suite réémise via un axone jusqu'aux télodendrons. L'axone quant à lui est recouvert d'une gaine de myéline jouant le rôle de protection physique et d'isolant, accélérant ainsi la vitesse de propagation de l'influx nerveux (environ 100 m/s). La gaine de myéline est formée par plusieurs neurolemmocytes entre lesquels se trouve le nœud de Ranvier où les échanges d'ions se produiront. Il est important de noter que les influx nerveux possèdent toujours la même intensité et la même durée. On parle alors de potentiel d'action (déclenché si stimulation suffisante ; loi du tout ou rien). Ce qui variera sera la fréquence entre les signaux. Ce déplacement du potentiel d'action le long d'un axone se fait grâce à la modification de la polarité de la membrane cellulaire via la variation de la concentration des différents ions (anions et cations, principalement Na^+ , K^+ , Cl^- et Ca^{2+}). Les ions positifs se trouvant principalement à l'extérieur de la membrane (liquide interstitiel) et les ions négatifs à l'intérieur de la membrane (cytoplasme), créant ainsi un potentiel de repos de -70 mV, tel que montré à la Figure 1.7.

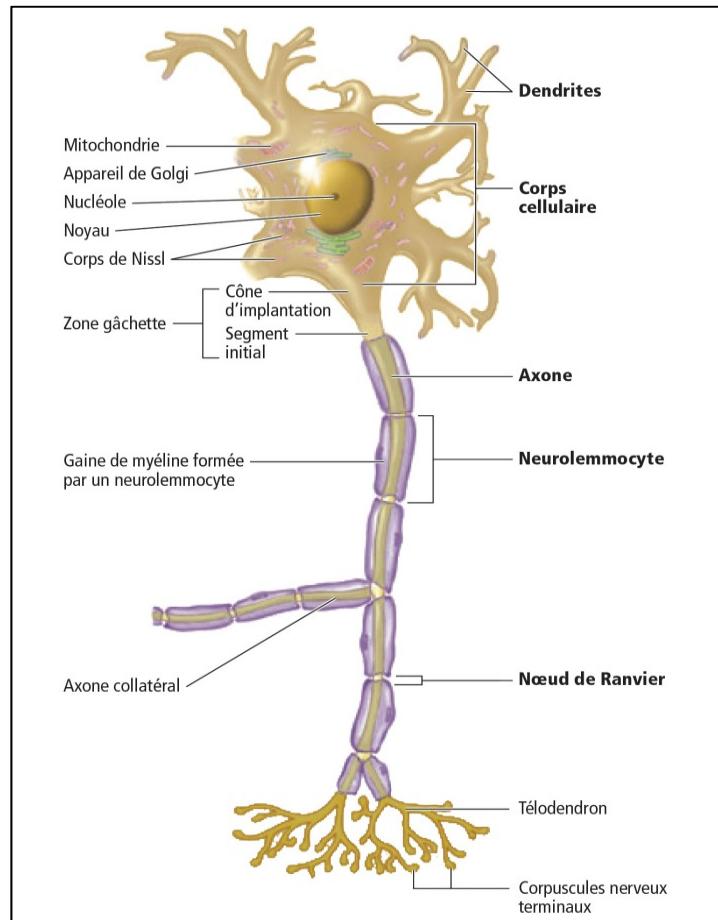


Figure 1.6 Éléments constitutifs d'un neurone du SNP.
Tiré de (www.berenicedoyon.wordpress.com),
consulté le 20 février 2019)

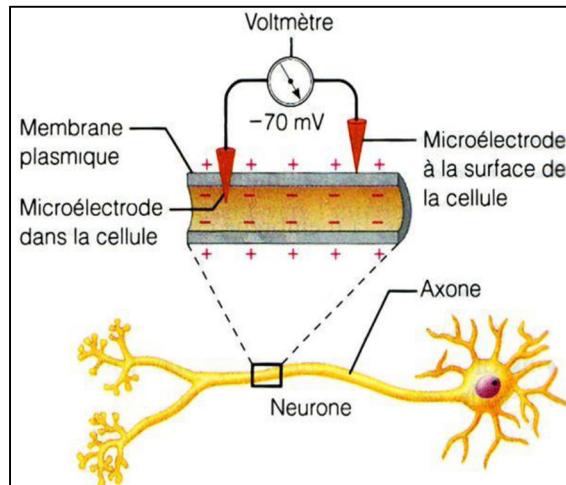
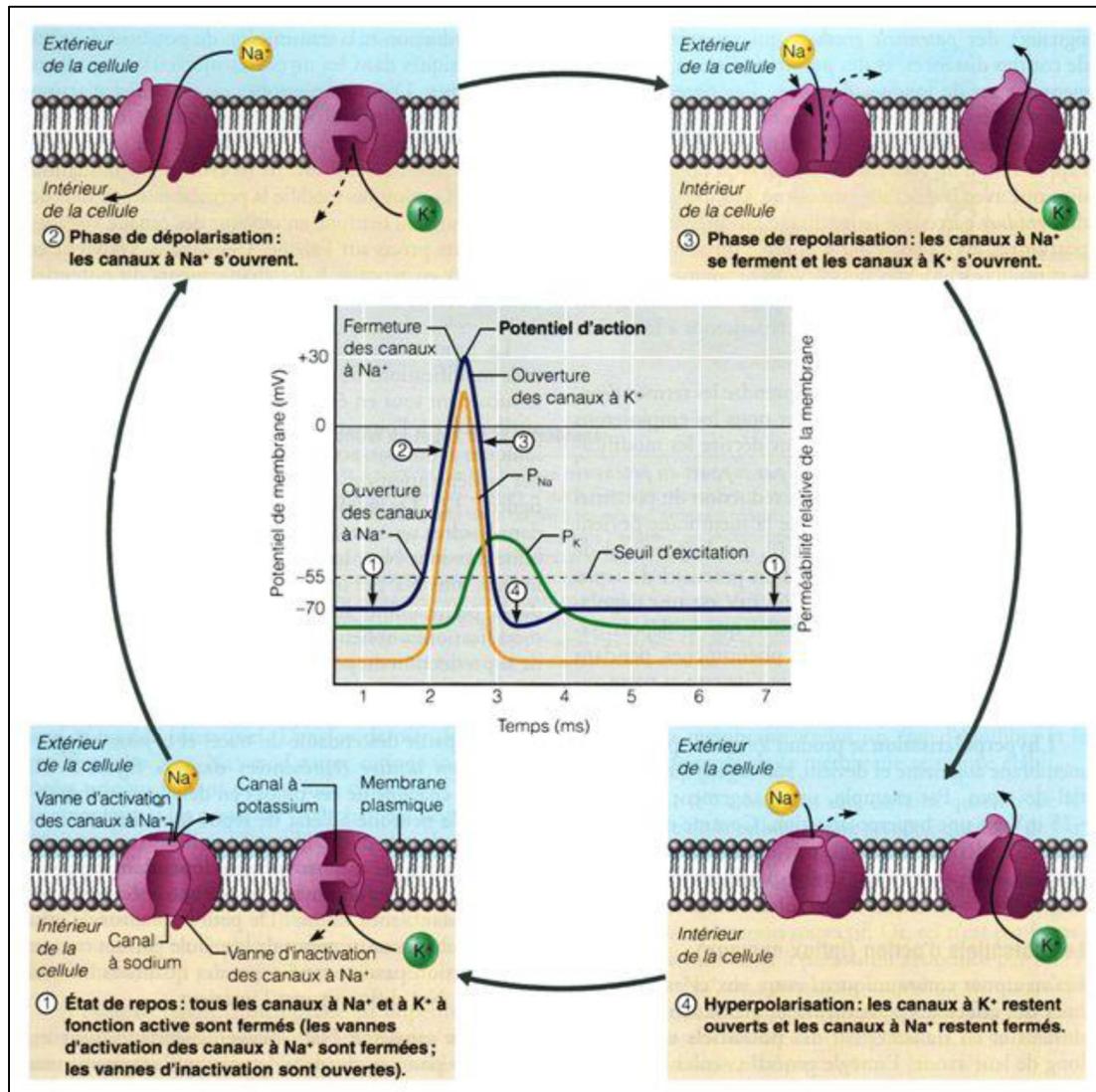


Figure 1.7 Le potentiel neuronal.
Tiré de (Zeller, 2016)

La propagation du potentiel d'action s'effectue comme expliqué sur la Figure 1.8. Un stimulus (électrique ou chimique) va entraîner une variation de la perméabilité ionique (ouverture ou fermeture de canaux voltage-dépendant). Une région se dépolarise (entrée des ions Na^+ dans la membrane). Au fur et à mesure que les ions positifs s'écoulent vers les régions négatives, des courants locaux se créent dépolarisant ainsi les régions adjacentes et permettant la propagation de la dépolarisation. La repolarisation s'effectuera alors grâce à l'ouverture des canaux à K^+ jusqu'à une hyperpolarisation de la membrane avant de retrouver son potentiel de repos.



Comme nous l'avons vu précédemment, le neurone est incapable de se diviser (reproduire). Une propriété alors intéressante dont ce dernier dispose pour se développer est la multiplication des synapses et du nombre de connexions qu'un neurone établit. C'est la plasticité. Les neurones se regroupent et forment des amas que le Tableau 1.2 nous présente.

Tableau 1.2 Les différents regroupements de neurones

Type de groupement	SNP	SNC
Corps cellulaires	Ganglions	Noyau
Neurofibres	Nerf	Faisceau / Tractus

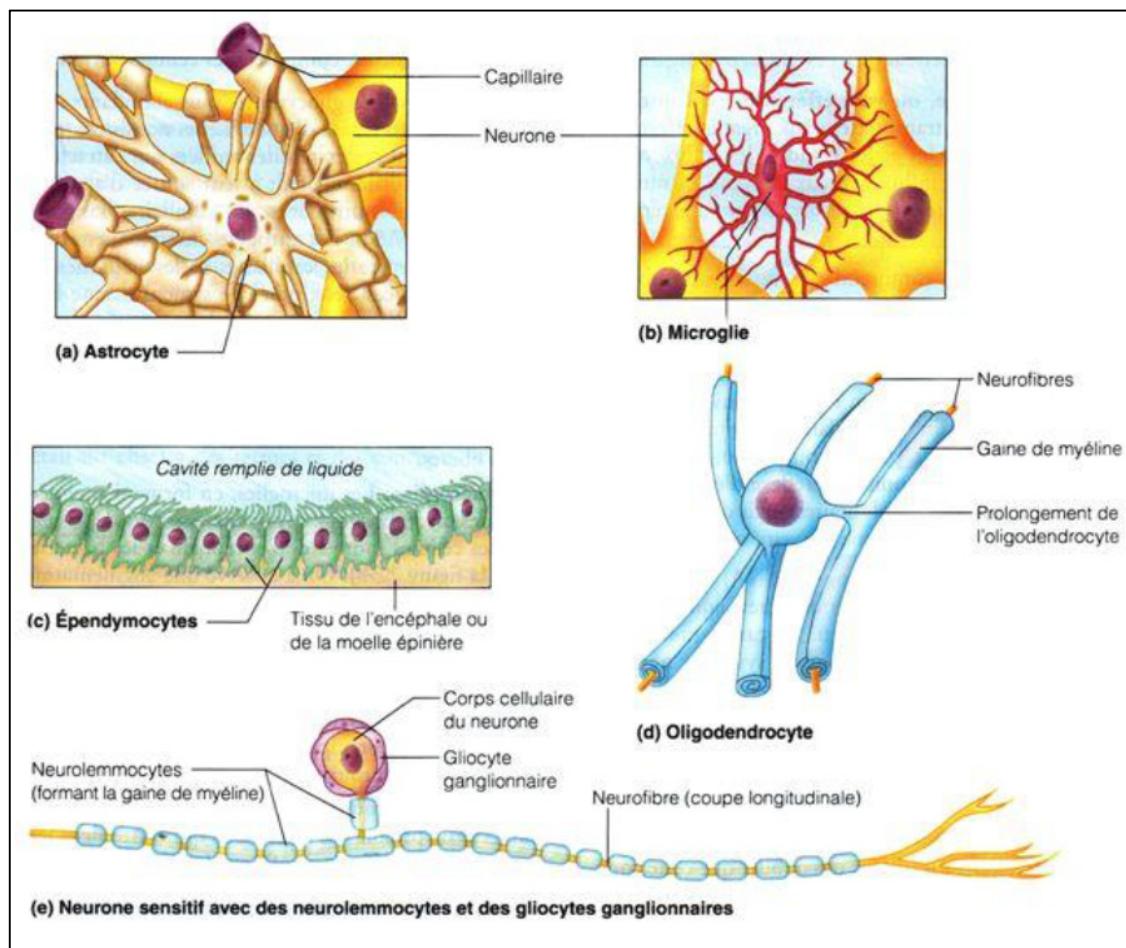
Les gliocytes sont environ 10 fois plus nombreux que les neurones. Ces derniers auront différents rôles et fonctions selon leur type. On distingue deux catégories de gliocytes qu'on peut classer selon s'ils interviennent dans le SNP ou SNC que le Tableau 1.3 regroupe.

Tableau 1.3 Type et fonctions des différents gliocytes

Type de Gliocyte	Lieu	Fonctions
Astrocite	SNC	Ils sont les plus nombreux, forme étoilée (rôle de soutien de la structure), plus grosses cellules du tissu nerveux. Forment une barrière empêchant la dispersion des neurotransmetteurs. Approvisionnent les neurones en oxygène et nutriments et éliminent les déchets en assurant la connexion avec les vaisseaux sanguins. Contribuent à maintenir un bon équilibre chimique.
Oligodendrocyte	SNC	Ont une forme enroulée et sont à l'origine des gaines de myéline entourant les axones (myélinisation).
Microglie	SNC	Forme la principale défense immunitaire du SNC.
Ependymocyte	SNC	Synthèse du LCS et délimitation des cavités du SNC.
Cellule Satellite	SNP	Fonction analogues aux astrocytes mais dans le SNP.
Neurolemmocytes (Cellule de Schwann)	SNP	Constituent les gaines de myéline des axones dans le SNP. Jouent un rôle pour la régénération des axones en cas de lésions.

La Figure 1.9 présente l'anatomie et la structure des principaux types de cellules gliales. On y voit notamment la géométrie caractéristique de chacune d'elle. On note que la cellule gliale est donc un élément essentiel du système nerveux. Nous avons vu que la gaine de myéline était synthétisée par les neurolemmocytes (pour le SNP) et les oligodendrocytes (pour le SNC). Leur étude est donc primordiale car la démyélinisation des fibres nerveuses est notamment un des biomarqueurs caractéristiques de la lésion ou du moins de l'endommagement de ces fibres.

La Figure 1.10 détaille l'enroulement de la gaine de myéline autour de l'axone et la Figure 1.11 nous montre une image d'un microscope permettant de nous rendre compte de l'enroulement de la gaine et de l'isolement que cette dernière procure à l'axone.



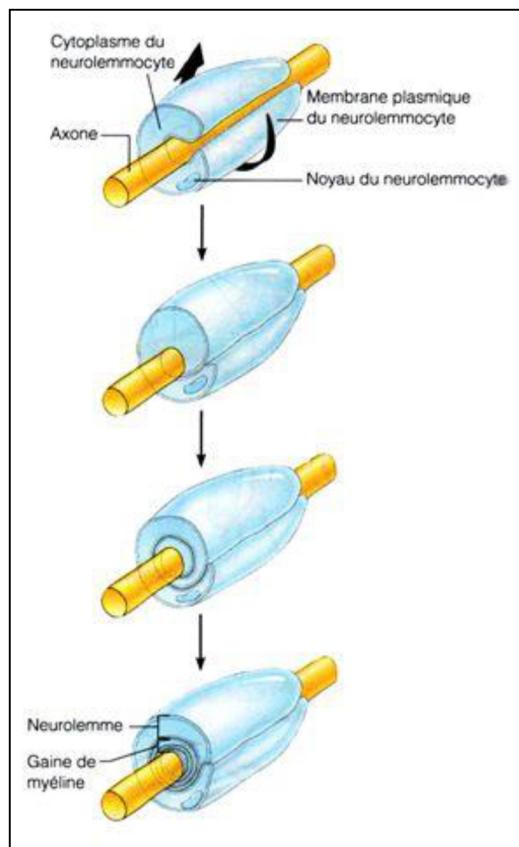


Figure 1.10 Enroulement de la gaine de myéline autour d'un axone.

Tiré de (Zeller, 2016)

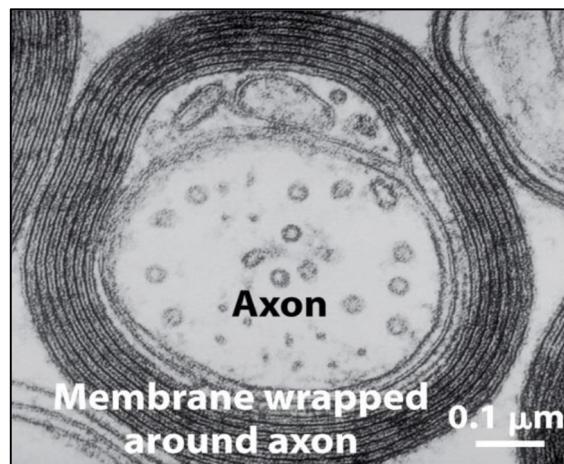


Figure 1.11 Image vue d'un microscope de l'enroulement de la gaine de myéline autour d'un axone. Tiré de (Braun, 2006)

Il est essentiel de connaître les différentes voies (faisceaux ou tractus) dans la MEP, car un endommagement de ces dernières nous donnera de précieux indices quant à la prédition des dommages physiologiques chez le patient.

De part et d'autres de la MEP, et à chacun des 31 paires de nerfs rachidiens, la corne dorsale est le siège des interneurones recevant l'information sensorielle afférentes des corps cellulaires des neurones qui eux sont localisés dans le renflement de la racine dorsale, c'est le ganglion spinal. La Figure 1.12 le montre explicitement. Dans la corne ventrale, les motoneurones (viscéraux et somatiques) s'échappent de la MEP pour former la racine ventrale.

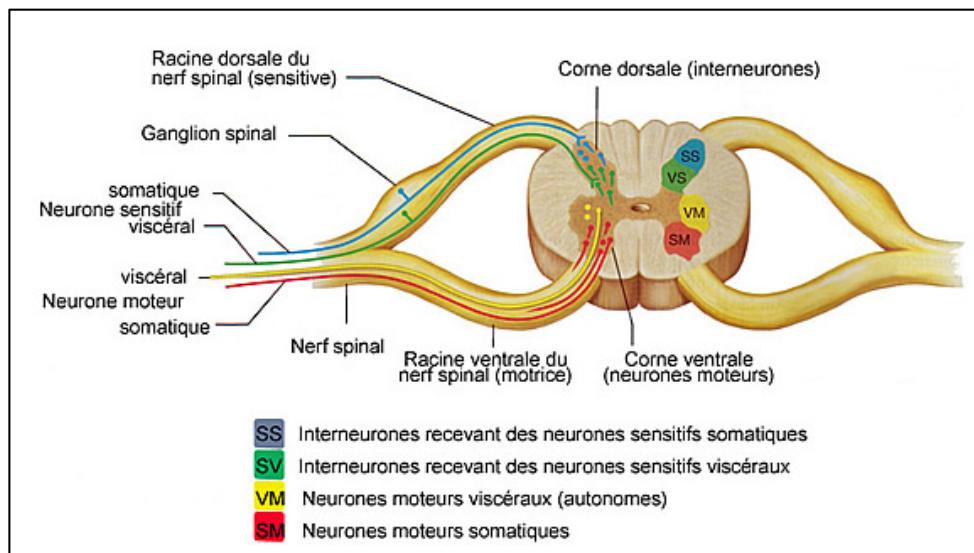


Figure 1.12 Siège des différents tracts au sein de la substance grise. Tiré de (www.corpshumain.ca, consulté le 23 février 2019)

On distingue deux grandes familles dans la substance blanche : les tractus ascendants et les tractus descendants. On parle alors de somatotopie de la moelle épinière. Notons qu'il existe également certaines fibres formant la commissure blanche et reliant de part et d'autre la MEP. La Figure 1.13 nous montre quelques propriétés intéressantes que possède la MEP, notamment le fait que l'on retrouve une symétrie entre les tractus (ils fonctionnent par paire), mais aussi que dans l'ensemble, les voies situées en périphérie et dans la partie postérieure constituent majoritairement les tractus ascendants (influx sensitifs représentés en bleu). Il s'agit de voies

ascendantes car elles transportent les influx sensitifs vers l'encéphale. Tandis que les tractus descendants (voies motrices représentées en rouge sur la figure) sont situés dans la partie latérale et ventrale, relativement proche de la substance grise. De même, les voies motrices sont chargées de transmettre l'information, mais cette fois-ci, de l'encéphale vers les membres périphériques.

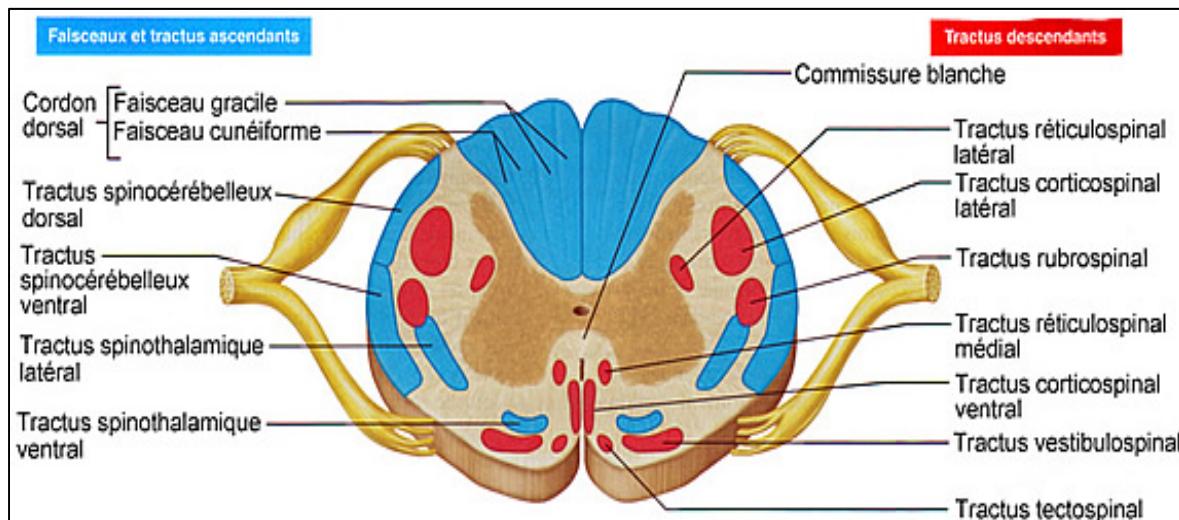


Figure 1.13 Position des différents tractus dans la moelle épinière. Tiré de (www.corphumain.ca, consulté le 23 février 2019)

La MEP innervé différentes structures selon la hauteur vertébrale à laquelle cette dernière se situe. En effet, tandis que les membres supérieurs seront principalement innervés par la région cervicale et thoracique, les membres inférieurs eux, seront innervés par les lombaires majoritairement. Ces diverses parties sont distinguées dans la Figure 1.14.

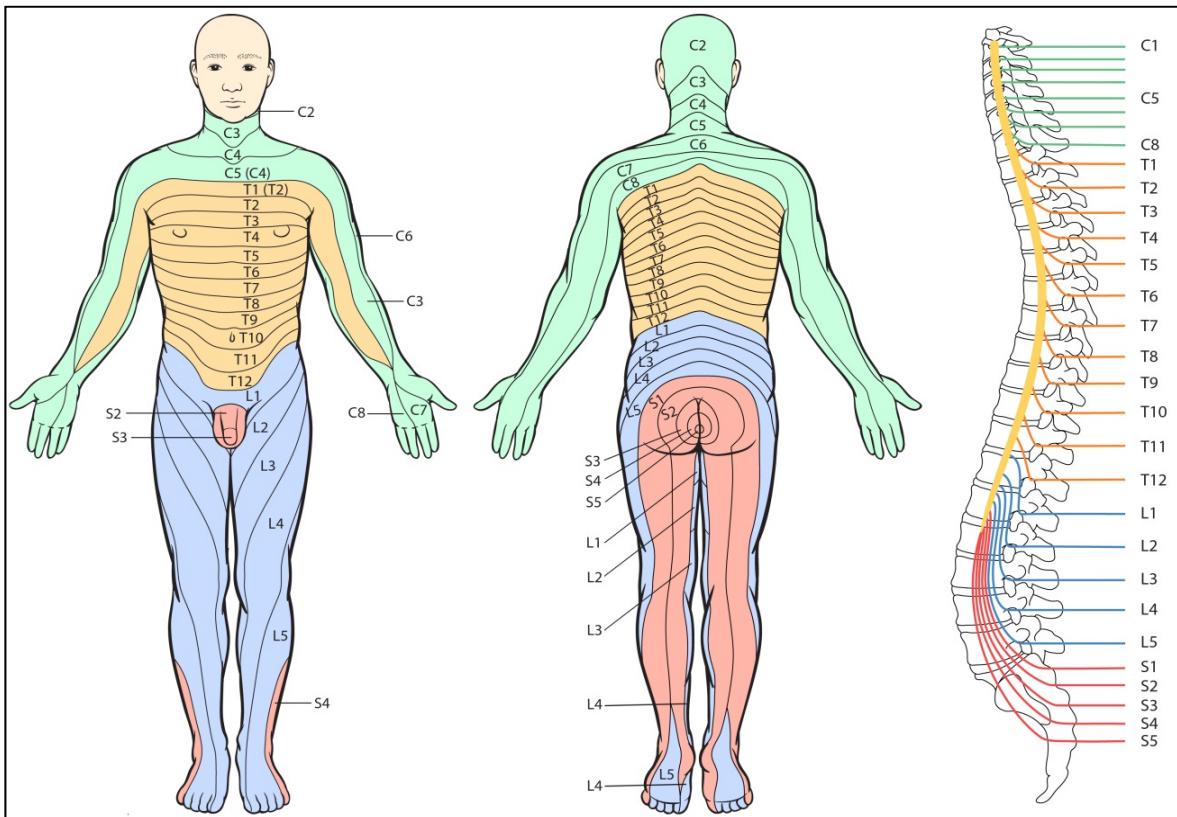


Figure 1.14 Innervation des différentes parties du corps en fonction de la hauteur vertébrale.
Tiré de (<https://sites.google.com/site/memoarnaud/spe/neurologie>), consulté le 2 mars 2019)

1.2 Les blessures médullaires

Les lésions de la moelle épinière (LME) ont des conséquences désastreuses pour le patient que ce soit au niveau physique, social et économique. En effet, la personne blessée peut être dépourvue de certaines de ses fonctions motrices. De plus, le coût estimé des soins pour les personnes atteintes de LME se situe entre US\$1.1-4.6 million par patient, créant un fardeau financier pour les familles et la société avec un montant allant jusqu'à US\$7 milliards par an aux États-Unis (Ahuja et al., 2017). Les blessures médullaires peuvent être définies de la manière suivante : la moelle épinière se retrouve endommagée, engendrant temporairement ou définitivement des changements dans ses fonctions. L'incidence des LME varie et il n'y a qu'une poignée de pays qui semble fournir des données suffisantes pour dresser la carte présentée dans la Figure 1.15.

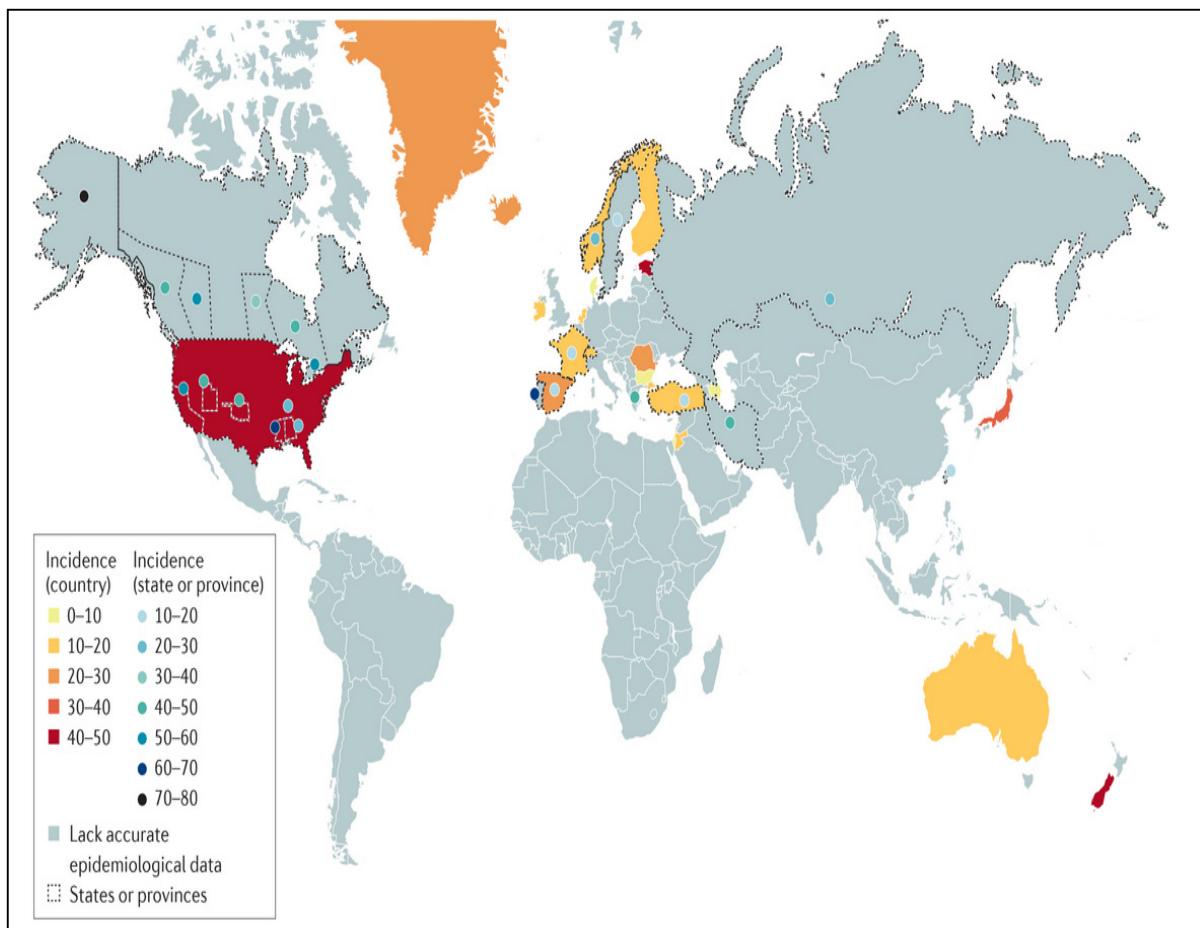


Figure 1.15 Carte des blessures médullaires annuelles en fonction des pays, états, provinces ou régions. Tiré de (Ahuja et al., 2017)

C'est en Amérique du Nord qu'on retrouve le plus fort taux de LME (Ahuja et al., 2017). Quatre-vingt pourcent des victimes des LME sont des hommes et 20% sont des femmes. La plupart de ces individus sont des jeunes (15-29 ans) ou des personnes plus âgées (>50 ans). Ceci est dû au fait que les jeunes sont plus souvent amenés à pratiquer des activités à risques et que les personnes âgées sont plus sensibles aux chutes.

Cet endommagement peut avoir pour origine deux causes : traumatique ou non-traumatique. Les blessures médullaires traumatiques se produisent lors d'un impact physique extérieur, comme par exemple lors d'un accident de la circulation (qui est le cas le plus fréquent 38%), d'une chute (31%), d'un choc lors de la pratique d'un sport (17%) ou d'une violence subie

entraînant une blessure aigue de la moelle épinière. Par ailleurs, la mortalité augmente avec la sévérité de la blessure mais aussi la hauteur à laquelle s'est produite la blessure. En effet, les personnes avec une LTME voient leur espérance de vie chuter de 20 ans pour une blessure entre C1 et C4 (Ahuja et al., 2017). Les blessures médullaires non-traumatiques quant à elles, se produisent suite à un processus de maladie chronique, c'est à dire une tumeur, une infection ou une dégénérescence d'un disque. Ainsi, nous constatons qu'en analysant l'étiologie des lésions médullaires, il est extrêmement difficile de prévenir ces dernières et le développement de cure devient un enjeu majeur. Notre étude se concentrera uniquement sur les LTME.

1.2.1 Les blessures médullaires primaires et secondaires

Il faut comprendre que les LTME se décomposent en deux grandes étapes (Ahuja et al., 2017) :

- La blessure primaire ;
- La blessure secondaire.

La blessure primaire est celle qui se produit en premier (au moment de l'impact), c'est la phase aiguë (0-48h après la blessure). Elle endommage directement les cellules de la moelle épinière par le biais de forces de traction, de compression et/ou de cisaillement. Transmises directement aux éléments neuronaux, ces forces causées par le déplacement d'un fragment osseux ou d'un disque, ou par des blessures aux ligaments endommagent le SNC et le SNP. Suite à la blessure primaire, un second processus complexe s'amorce en cascade: la blessure secondaire. La blessure secondaire va être caractérisée par un œdème (gonflement pathologique causé par une infiltration), une hémorragie, une ischémie (arrêt ou insuffisance de la circulation du sang dans un tissu ou organe), une infiltration de cellules inflammatoires, la libération de produits cytotoxiques, la formation de cavités kystiques et enfin, la mort cellulaire dû à la perméabilisation cellulaire et la destruction micro vasculaire alimentant la MEP. Ces événements, avec la faible remyélinisation et repousse des axones, sont des indices de la faible capacité de récupération intrinsèque de la MEP, constituant ainsi la raison majeure du déficit neurologique permanent lors des LTME. De plus, il faut également tenir compte du délai chirurgical pour la décompression du canal médullaire, comme le montre l'étude de (Jones et al., 2013), qui consistait à évaluer l'impact du temps de compression de la MEP. Il en résultait

alors que, plus le temps de compression augmentait, moins l'animal allait recouvrir ses capacités sensitives et motrices.

Ainsi, la nécrose (mort cellulaire prématuée et non programmée) et/ou l'apoptose (processus physiologique de mort cellulaire programmée) des neurones et des cellules gliales vont être une des causes de la démyélinisation des neurones. De plus, la réponse inflammatoire et la rupture des vaisseaux sanguins conduit en général au gonflement de la MEP, ce qui peut conduire à une compression supplémentaire de cette dernière, tel que montré à la Figure 1.16.

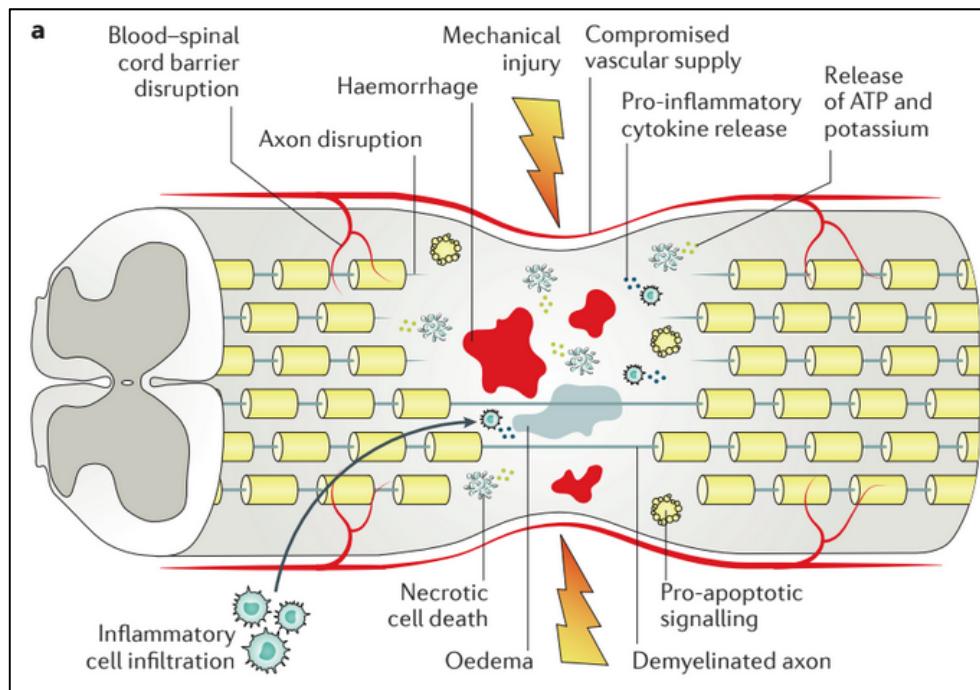


Figure 1.16 Mécanisme initial de trauma lors de la phase aigüe dans la moelle épinière. Tiré de (Ahuja et al., 2017)

La phase suivante est appelée la phase subaiguë et correspond entre 2 à 4 jours après la blessure. On y retrouve une ischémie supplémentaire à cause de l'œdème, une thrombose vasculaire (formation d'un caillot) et un vasospasme (spasme vasculaire). Les cellules inflammatoires provoquent une mort accrue des cellules. L'endommagement des cellules et de l'architecture entraîne la formation de microcavités kystiques, tel que montré à la Figure 1.17.

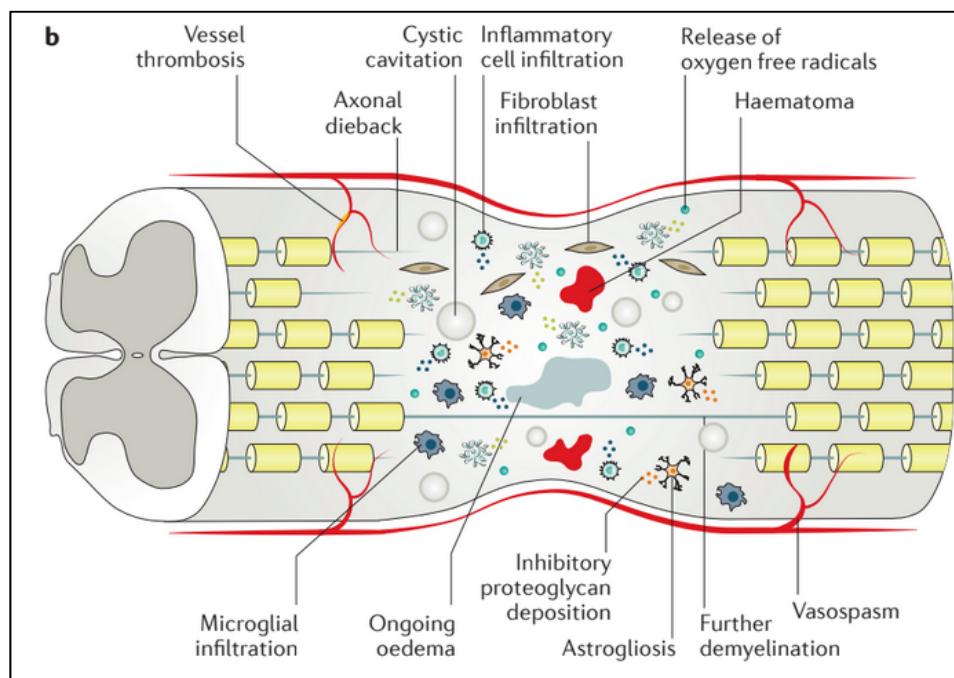


Figure 1.17 Mécanisme de blessure lors de la phase subaiguë dans la moelle épinière. Tiré de (Ahuja et al., 2017).

Lors des phases intermédiaire et chronique (2 semaines à 6 mois suivant la blessure), les lésions médullaires évoluent à travers des dynamiques intermédiaires qui sont marqués par des tentatives de remyélinisation des axones, une réorganisation vasculaire et des circuits neuronaux. Toutefois, des axones continuent à dégénérer et la cicatrice astrogliale continue d'évoluer et constitue alors un puissant inhibiteur à la régénération. Les cavités kystiques « fusionnent » et limite davantage la repousse axonale, la migration cellulaire et limite ainsi la plasticité de la MEP, tel que montré à la Figure 1.18.

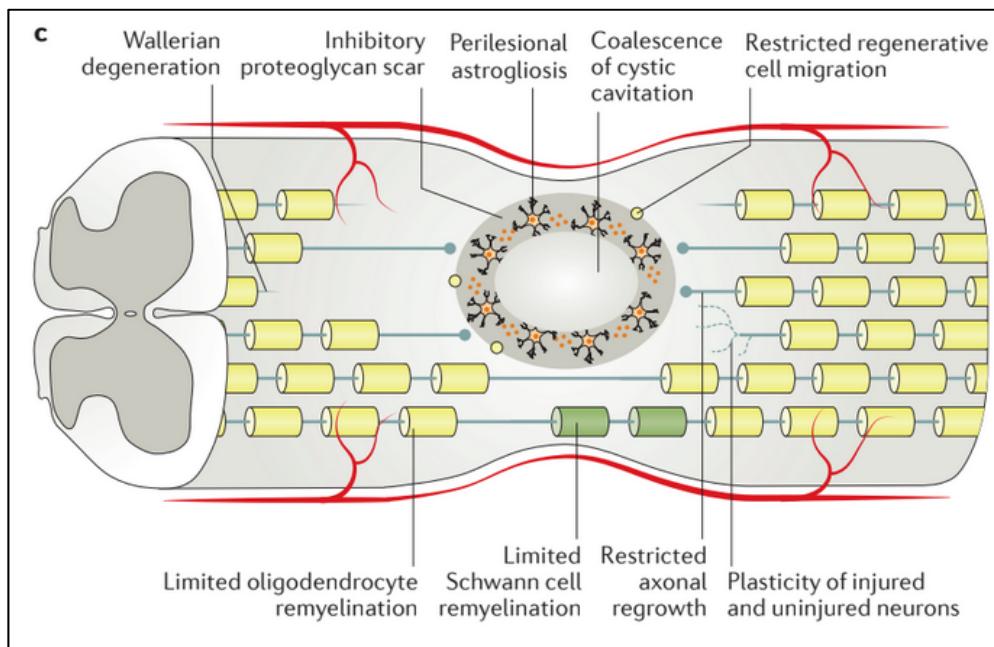


Figure 1.18 Mécanisme mis en place dans la moelle épinière lors des phases intermédiaires et chroniques. Tiré de (Ahuja et al., 2017)

1.3 Les modèles animaux

Dans un sondage réalisé par (Kwon, Hillyer, & Tetzlaff, 2009) impliquant 324, cliniciens, chirurgiens de la colonne vertébrale, scientifiques spécialistes dans la recherche des LTME, le grand modèle animal (porcins, canins, félin...) est celui qui arrive en tête devant les rongeurs et les primates (non-humains) pour ce qui est de démontrer l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle thérapie invasive et non-invasive. De plus, ces spécialistes s'accordent pour dire à 72% que le modèle de blessure par contusion est le modèle clinique le plus pertinent pour simuler les blessures humaines à la moelle épinière.

Les modèles animaux ont largement contribué à notre compréhension physiopathologique des LTME et sont très utiles pour les tests précliniques de nouvelles thérapies dans la mesure où il n'existe toujours pas de traitement curatif pour les LTME. Les avantages que doit présenter le modèle animal sont les suivants :

- Ressemblance anatomique ;
- Ressemblance physiopathologique lors des blessures ;
- N'a pas besoin de beaucoup d'entraînement ;

- Faible coût pour l'espèce et l'infrastructure liée ;
- Méthode simple ;
- Produit des résultats cohérents : contrôlés, reproductibles et stables.

Sur la base des 10 dernières années, de nombreux animaux ont été utilisés pour la recherche sur les LTME (Zhang, Fang, Chen, Gou, & Ding, 2014) (Tableau 1.4). Les rongeurs sont les plus utilisés de par leur faible coût et celui de leur infrastructure. Leur moelle épinière possède des ressemblances avec la MEP humaine, cependant des différences subsistent (différence de taille et d'anatomie, les réponses physiopathologiques et la neuroplasticité de la moelle épinière). La meilleure preuve reste que les tests précliniques qui s'avèrent efficaces sur les rongeurs ne le sont plus du tout sur l'homme (Lee et al., 2013). Cependant, ces études ont permis de créer des méthodes reproductibles et de mettre au point toute une batterie de mesures pour évaluer la rémission des blessures, comme par exemple l'analyse de la marche, le potentiel évoqué somatosensoriel, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'histopathologie et l'analyse des variables physiologiques et neurologiques.

Tableau 1.4 Modèles de blessures médullaires sur animaux entre 2004 et 2014. Adapté de (Zhang et al., 2014)

	Rat	Souris	Chien	Lapin	Cochon	Primate	Cochon d'inde	Total
Nombre d'articles	289	69	19	18	9	2	1	407

Les chercheurs en LTME s'accordent à dire que même si les rongeurs ont apporté leur pierre à l'édifice, il est tout de même frustrant de voir que la réalité clinique est loin d'être efficace et que les traitements prometteurs chez certains modèles animaux s'avèrent être inefficaces chez les humains. Cette réalité clinique peut s'expliquer du fait de la disparité des LTME chez l'humain, mais aussi de la différence de taille, d'anatomie et des réponses physiopathologiques et neuro-fonctionnelles qu'il existe entre les deux espèces, d'où la nécessité de travailler sur un modèle translationnel entre le rongeur et l'Homme avant de se lancer dans des recherches cliniques longues et couteuses. Le prochain chapitre introduit un modèle translationnel : le modèle porcin.

1.4 Moelle épinière porcine et comparaison à l'Homme

Ainsi, la tendance actuelle montre que les porcs et les mini-porcs sont de plus en plus sérieusement utilisés comme gros modèle animal non-primate pour des recherches précliniques. Ces derniers possèdent un double-avantage éthique et économique par rapport aux primates.

Le cochon ne possède pas de renflement au niveau thoraco-lombaire, mais uniquement au niveau cervical. Chez l'humain, la majeure partie des tracts descendants (moteurs volontaires) est le tractus corticospinal (CST). Ce dernier se situe dans la substance blanche latéralement et dans les voies antérieures non décussées. De ce fait, des études récentes ont commencé à s'intéresser de plus en plus à la tractographie de la moelle épinière porcine. Dans l'étude de (Bech et al., 2018) les tracts corticospinaux (Cortico Spinal Tractus : CST) ont été étudiés *in vivo* et post mortem. Ces deux méthodes ont mis en évidence une course pyramidale (le faisceau pyramidal désigne les axones moteurs corticospinaux qui transmettent la commande motrice du cortex cérébral jusqu'aux motoneurones et interneurones de la corne ventrale de la MEP. Il intervient dans le contrôle de la motricité volontaire) partant de son origine dans le cortex moteur, jusqu'à la jonction crânio-cervicale. Voir la Figure 1.19.

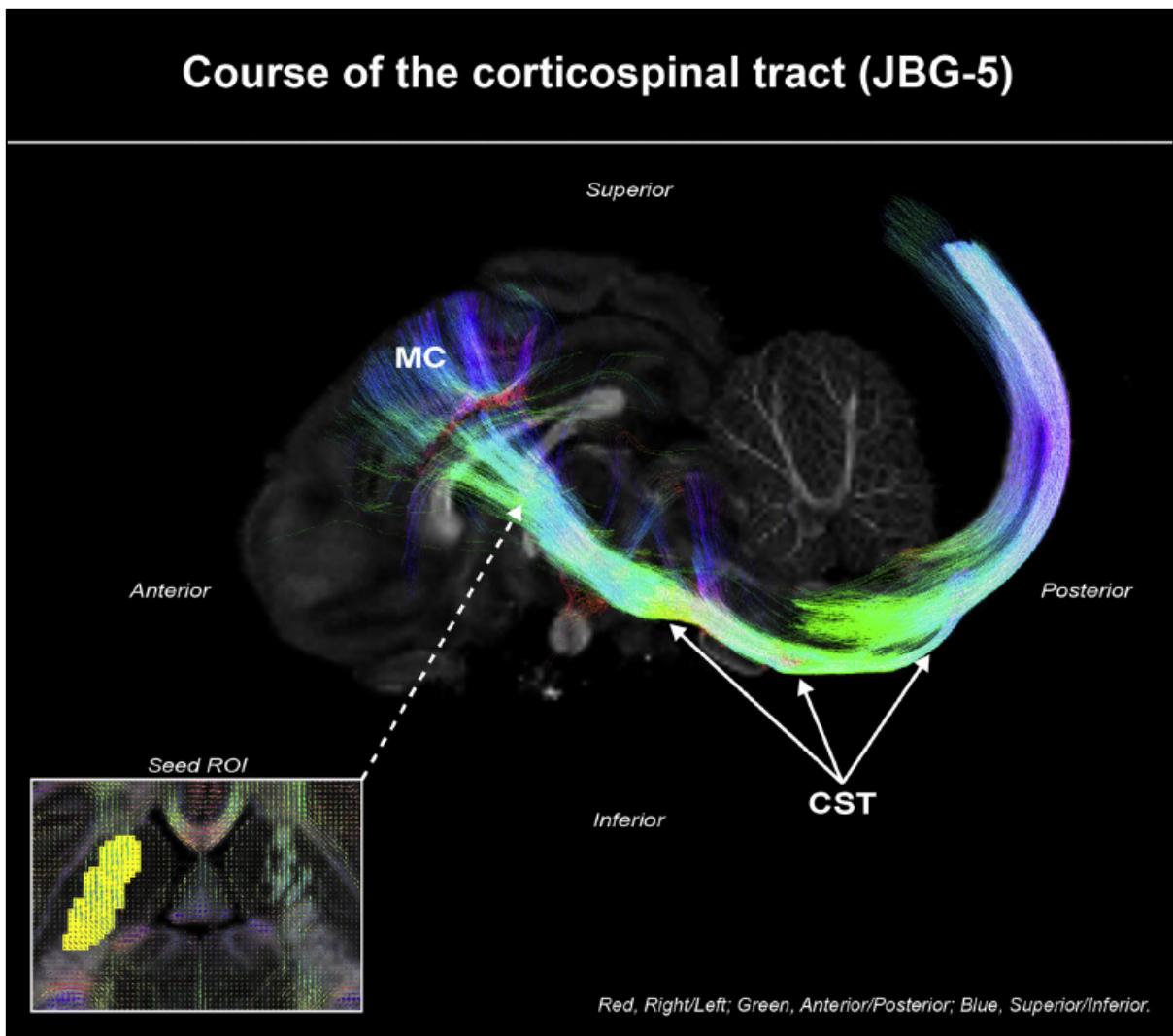


Figure 1.19 Vue sagittale du tract corticospinal chez le porc en utilisant la tractographie ICE-T. Tiré de (Bech et al., 2018)

Les axones corticaux moteurs se projettent sur le thalamus, le tronc cérébral et la MEP rostrale, et c'est pourquoi l'évolution du CST est similaire à celle de l'Homme et des primates non-humains.

Ce que l'étude semble mettre en évidence est que le CST se situe majoritairement si ce n'est totalement dans la partie cervicale de la MEP. Cependant, l'étude a arrêté l'investigation uniquement dans la partie cervicale. Par ailleurs, le CST chez les ongulés (animaux à sabots) est moins développé, reflétant le manque de capacité pour les mouvements de précisions des extrémités distales. Ainsi, le mouvement passif des membres postérieurs du porc entraînera

l'activation des zones motrices corticales du porc. De même, la lésion de la capsule interne (épaisse lame de substance blanche du cerveau par où passe les axones du faisceau pyramidal) abolira les potentiels évoqués de la force motrice du membre opposé à la lésion. L'hypothèse de l'étude de (Leonard, Menendez, Pat, Hadley, & Floyd, 2017) est que le CST s'arrêterait peu après le niveau vertébral cervical. Or, d'autres voies descendantes peuvent être responsables des mouvements moteurs des membres inférieurs comme le tractus rubrospinal (RST), vestibulospinal et réticulospinal (RtST). Le tractus rubrospinal est plus large chez les ongulés que chez l'homme, ce qui peut traduire l'importance de ce tract pour la partie motrice des membres postérieurs.

Le traçage neuronal du cortex moteur du cochon a montré dans les deux études (Bech et al., 2018; Leonard et al., 2017) que le CST se retrouvait dans la partie cervicale de la MEP, focalisé sur les fibres latérales comme chez l'humain. La Figure 1.20 montre la distribution des axones corticaux moteurs chez le mini-porc Göttingen.

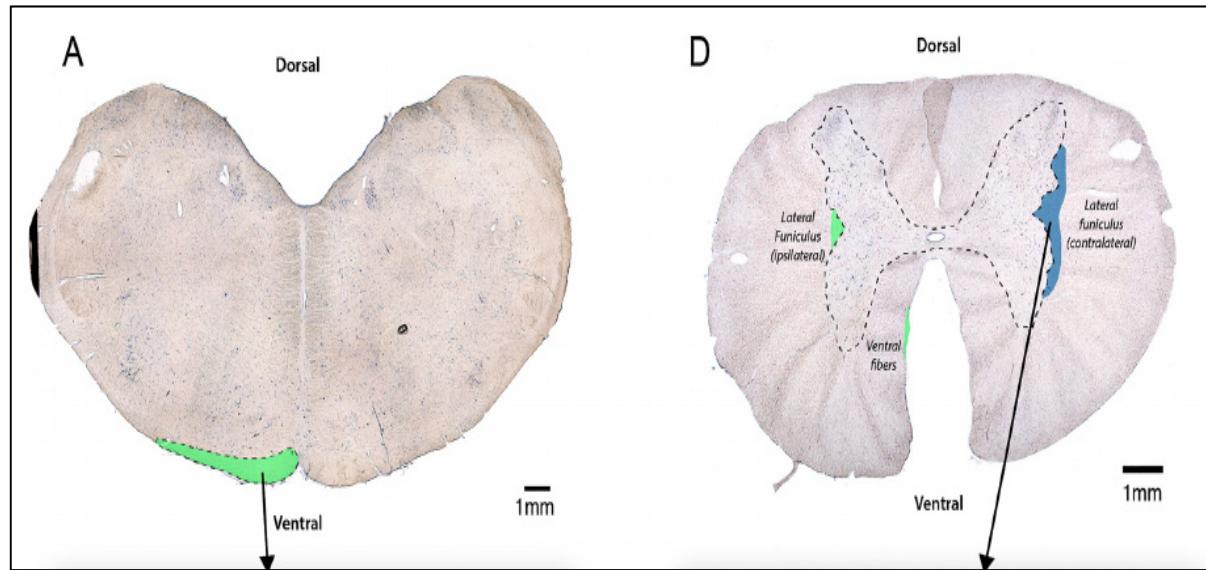


Figure 1.20 Vue en coupe transversale du tronc cérébral (A) et de la moelle épinière au niveau cervical (D). Les zones vertes contiennent les fibres ipsilatérales (même côté du corps) et les zones bleues les fibres controlatérales. Tiré de (Bech et al., 2018)

Les données de traçage neuronal montrent un croisement cohérent et relativement constant de la majorité des fibres corticospinales des mini-porcs, suggérant un contrôle cortical moteur

droit prédominant de la moitié gauche du corps. Cependant la présente étude n'a pas montré (comme il est le cas chez l'humain) les terminaisons directes du CST chez le porc. L'étude de (Leonard et al., 2017) indique que le CST du porc ne peut être vu que dans la partie cervicale de la MEP. Néanmoins, deux autres études (Fang et al., 2005; Tanaka et al., 2008) impliquant respectivement l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et le potentiel évoqué musculaire suggèrent que le système CST peut influencer la MEP caudale. Une hypothèse plausible serait que l'étude de Léonard n'aurait suivi l'évolution des fibres corticospinales uniquement liées aux membres antérieurs et expliquerait le fait que les fibres corticospinales ne se retrouvent que dans la partie cervicale de la MEP. Tandis qu'une injection dans le cortex moteur ne visant qu'uniquement les membres postérieurs pourraient démontrer la présence des fibres corticospinales dans la partie thoraco-lombaire de la MEP. Il en résulte un enjeu majeur qui est celui de savoir avec précision quelle zone du corps nous venons cibler rigoureusement lors d'une injection dans le cortex moteur. Une autre éventualité serait également que les axones n'ont pas transporté le traceur jusqu'à la MEP caudale avant leur fixation. Les résultats indiquent que le CST porcin est plus développé et latéralisé qu'on ne pouvait le penser, ce qui confirme les similarités avec le CST humain, constituant ainsi un progrès supplémentaire pour ce grand modèle animal destiné à la recherche translationnelle.

1.5 Méthodes utilisées pour produire les blessures médullaires expérimentales sur les animaux

Bien que les rongeurs aient été largement utilisés dans la recherche scientifique de par leur petite taille et le faible coût logistique, certains tests cliniques qui se montraient être prometteurs chez le rongeur se sont avérés être très peu efficaces chez l'humain (neuroprotection, chirurgie, régénération, rééducation) (Tator, 2006) . Cependant, leur étude a permis d'approfondir la connaissance physiologique de la MEP ainsi que les mécanismes de guérison. Des modèles expérimentaux de blessures médullaires ont pu être développés et aujourd'hui transposés aux animaux plus gros et dont la physionomie et l'anatomie se rapprochent plus de l'Homme. Particulièrement, le porc qui à l'heure actuelle fait l'objet de nombreuses recherches quant à l'approfondissement et la validation d'un modèle préclinique,

avec une dimension translationnelle très prometteuse. Les prochaines sous-parties montrent les différentes méthodes utilisées pour simuler les mécanismes de LTME.

1.5.1 Méthode par ballonnet gonflable

Cette méthode très peu invasive consiste à insérer un ballon dans le canal rachidien et à gonfler ce dernier. Dans cette étude, le ballon était maintenu à une pression de 2 atm pendant 30 min entre les vertèbres T11 et T12 de la MEP du porc. Cette méthode reproduit la compression d'un fragment osseux sur la MEP, par exemple. Comme le montre la Figure 1.21. Cette approche est alors pertinente pour corrélérer le temps de compression (temps entre l'accident et l'opération notamment) avec la vitesse de récupération de l'animal par exemple (cela n'a pas été testé dans la présente étude). Cette méthode se veut non invasive, précise (bon maintien de la pression du ballonnet) et répétable. Cependant, elle ne met en avant que l'aspect de la blessure secondaire et non pas la blessure primaire, qui intervient au moment même de la contusion de type «burst» (projection violente d'un fragment osseux lors d'un accident par exemple), et en ce sens elle peut ne pas être totalement représentative de la réalité. Ainsi, nous ne choisirons pas cette méthode pour notre étude.

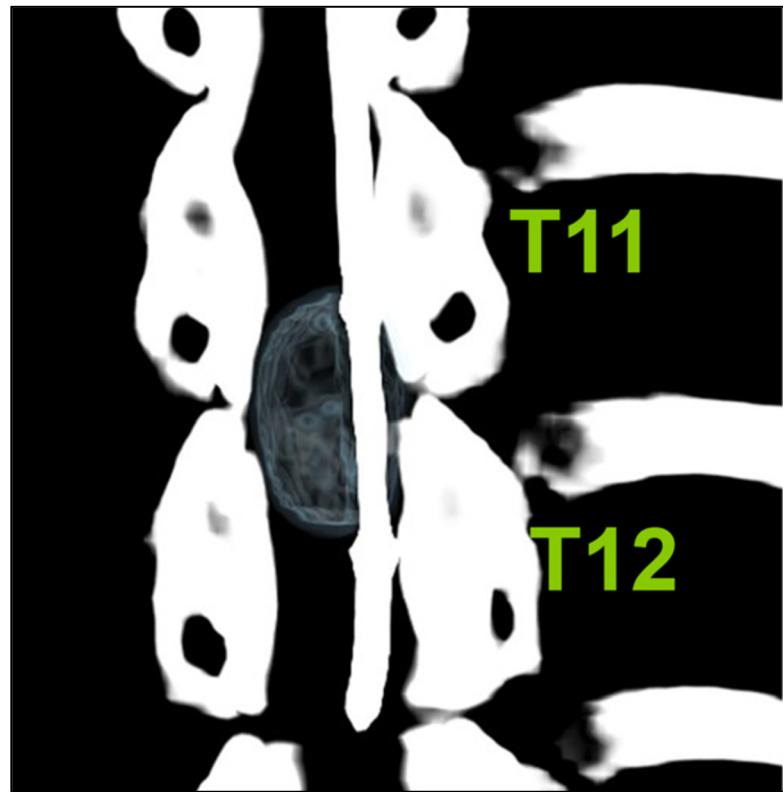


Figure 1.21 CT d'un ballonnet maintenu à 2 atm durant la phase de compression entre T11 et T12.
Tiré de (Foditsch et al., 2018)

1.5.2 Modèle de blessure médullaire par photochimie

Dans une étude sur rongeur (Watson, Prado, Dalton Dietrich, Ginsberg, & Green, 1986), après administration par voie systémique d'un colorant (le rose bengale) dans la micro vascularisation de la MEP, une irradiation lumineuse (560 nm) sur la surface dorsale induit l'excitation du colorant. Cette réaction photochimique entraîne alors une stase vasculaire, conduisant de ce fait à une perte systématique de la fonction motrice volontaire correspondante au site de la lésion. Cette étude a également montré qu'en impliquant cette fois-ci un autre colorant (érythrosine B) et un rayonnement laser sur la vertèbre T10 pendant 1, 5 ou 10 minutes sur des femelles rats ont initié des réactions photochimiques intravasculaires entraînant une ischémie (diminution de l'apport sanguin artériel à un organe). La zone de dégradation des tissus est alors appelée « cavité lésionnelle ». Cette méthode, à ce jour jamais réalisée sur le

porc, permet de mieux comprendre les problèmes liés à la syringomyélie (maladie de la MEP liée au développement d'une cavité en son centre qui comprime et détruit progressivement la substance grise puis blanche).

1.5.3 Méthode par pincement avec clips

Cette méthode est peu fidèle à la réalité clinique de la majorité des blessures médullaires. En effet, la méthode utilise un clip chirurgical venant se placer directement sur la totalité de la MEP pendant une durée donnée. Cette méthode a été utilisée sur un modèle porcin dans une étude réalisée par (Zurita et al., 2012). La méthode ne reflète pas la réalité clinique des LTME car elle se contente de simuler une blessure secondaire (compression maintenue) engendrant une blessure incomplète de la MEP, voir Figure 1.22. Cependant, cette étude portait plutôt sur l'analyse de la récupération comportementale que les mécanismes de blessures de la MEP. Ainsi, il s'agit d'une méthode plutôt simpliste, qui présente de nombreux désavantages, comme la difficulté d'accéder à la force appliquée. De ce fait, ces deux méthodes par compression (clips et ballonnet) échouent quant à répliquer la réalité des blessures de type contusion.

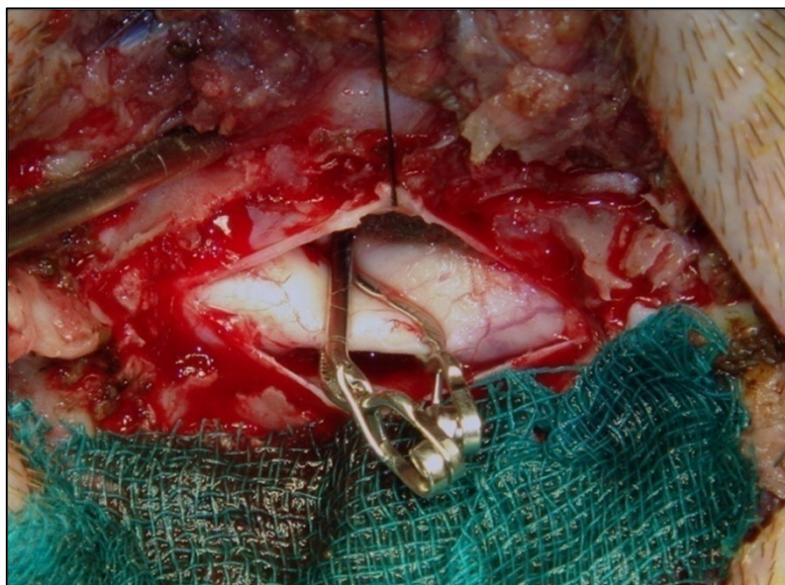


Figure 1.22 Pincement avec clips. Tiré de (Zurita et al., 2012)

1.5.4 Méthode par lâcher de poids

La méthode par lâcher de poids consiste à installer un dispositif installé au-dessus de la MEP, exposée suite à une laminectomie permettant de retirer les processus épineux (les ligaments et les corps graisseux seront également retranchés), et à laisser un poids descendre par gravité jusqu'à venir impacter la MEP avec l'énergie potentielle souhaitée en modifiant la hauteur ou la masse de l'impacteur (voir Figure 1.23). Dans l'étude (Cliche, 2014) deux approches ont été abordées. Une blessure antérieure et postérieure de la MEP pour savoir laquelle était plus représentative de la réalité. Un banc d'essai a été conçu et constitue donc la prémissse des projets subséquents dont celui-ci. Dans l'étude de (Lee et al., 2013), le dispositif venant impacter la MEP vient se fixer directement sur les vertèbres pour être aligné au mieux possible. Par conséquent, cette méthode est une technique bien plus lourde que les deux précédentes méthodes. Le but de cette méthode est de reproduire une blessure primaire (type «burst» par exemple) lorsqu'un fragment osseux est projeté à haute vitesse sur la moelle épinière, sous l'objectif d'une caméra haute vitesse pour déterminer la vitesse et le déplacement à l'impact. Une autre étude plus récente (Kim et al., 2018) utilise une cellule de charge au bout de l'impacteur pour connaître la force à l'impact. Pour simuler la compression de la vertèbre lors d'un accident après un impact et donc se rapprocher de la réalité clinique, ils ont placé manuellement une masse de 100 g au-dessus de l'impacteur après l'impact pour une compression de 5 min. Notons que le temps entre la mise en place de la masse au-dessus de l'impacteur et l'impact lui-même peut avoir une conséquence. D'autre part, des rebonds multiples peuvent se produire lors de l'impact, impliquant plusieurs impacts non voulus. Une forte variabilité de la force à l'impact peut avoir lieu pour une même hauteur, comme ce fut le cas pour l'étude de (Lee et al., 2013), faisant de la blessure médullaire par lâcher de poids une méthode non répétable. Pour pallier à ce problème, il existe un autre type de méthode pour réaliser des blessures médullaires.

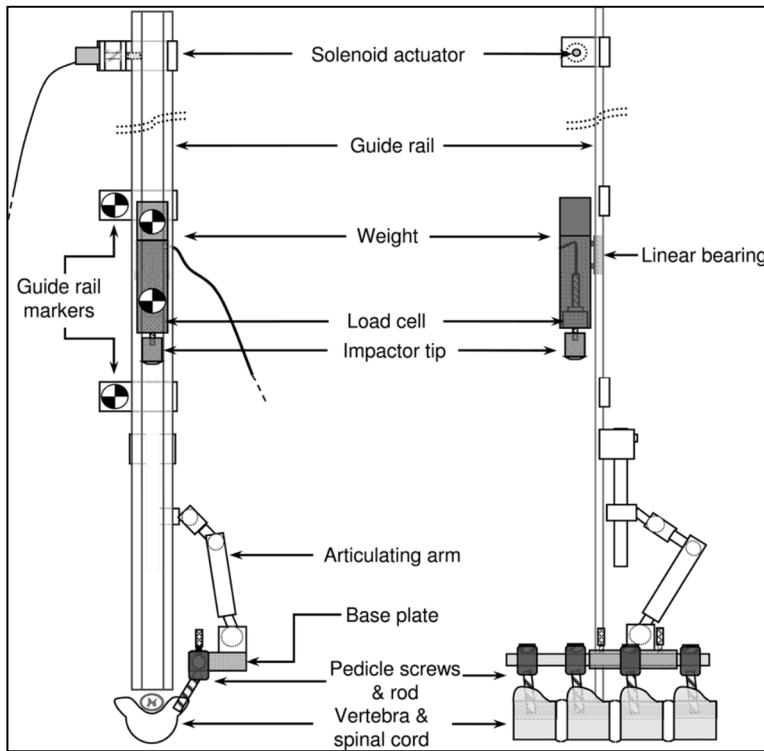


Figure 1.23 Vue frontale et de côté du dispositif de blessure médullaire par lâché de poids s'installant sur les vertèbres T10-T13. Tiré de (Lee et al., 2013)

1.5.5 Méthode par impacteur motorisé

La méthode par impacteur motorisé sur gros animaux a été présenté notamment dans l'étude de (Moore, 2019) qui est une continuité de l'étude de (Cliche, 2014). Dans l'étude de (Moore, 2019) un impacteur motorisé est présenté et utilisé pour produire une blessure médullaire contrôlée *in vivo*. Cette étude visait à évaluer l'effet de la compression résiduelle dans la biomécanique des mécanismes de blessure avec les lésions médullaires sur modèle porcin. La table chirurgicale est présentée dans la Figure 1.24 et c'est elle qui sera utilisée pour effectuer la blessure médullaire sur le modèle porcin de cette étude. L'actuateur linéaire reproduit un impact dynamique à une vitesse d'environ 0.74 m/s, en atteignant une compression de 4 mm et de contrôler aisément le temps de compression de la moelle épinière.

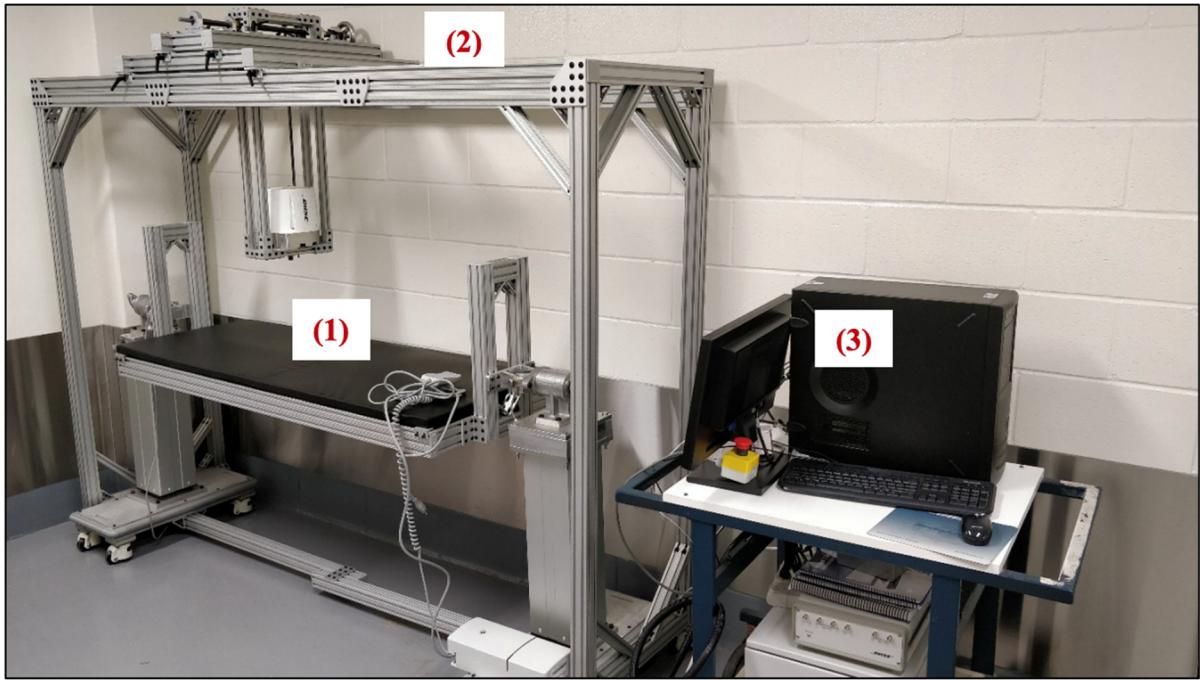


Figure 1.24 Banc d'essai expérimental assemblé : (1) Plateau chirurgical, (2) Châssis externe et chariot du moteur Bose et (3) Station mobile d'acquisition des données. Tiré de (Moore, 2019)

Dans une autre recherche (Petteys et al., 2017), après calibration sur une moelle épinière de substitution, les chercheurs de l'étude (Petteys et al., 2017) affirment que leur dispositif est capable de délivrer des impacts précis, contrôlés et répétables sur la MEP dans le but de se rapprocher de la réalité clinique. Leur impacteur électromagnétique est capable de délivrer un impact entre 0 et 40 N, en 50 ms, pour un déplacement de 15 mm. Le dispositif (voir figure 1.25) est capable de mesurer la force et le déplacement grâce à des potentiomètres et des cellules de charge. L'impacteur est une tige d'aluminium de 10 mm de diamètre à son extrémité venant impacter la totalité de la MEP de l'animal (dont le diamètre est inférieur à 10 mm). Les accélérations obtenues lors des tests de calibration étaient comprise entre 12.5 m/s^2 (pour 15 N) et 21.2 m/s^2 (pour 40 N), ce qui correspond à des accélérations supérieures à celles obtenues lors d'un simple lâcher de poids, et se rapproche plus de ce qui se produit lors de projections de fragments osseux pouvant atteindre de hautes vitesses à l'impact. Ce système de blessure médullaire réduit considérablement la variabilité lors de l'impact et rend répétable l'opération.

Le fait d'imposer la force et non le déplacement permet de réduire l'effet de certaines variables comme la pression du LCS, le diamètre du canal ou encore la respiration de l'animal.

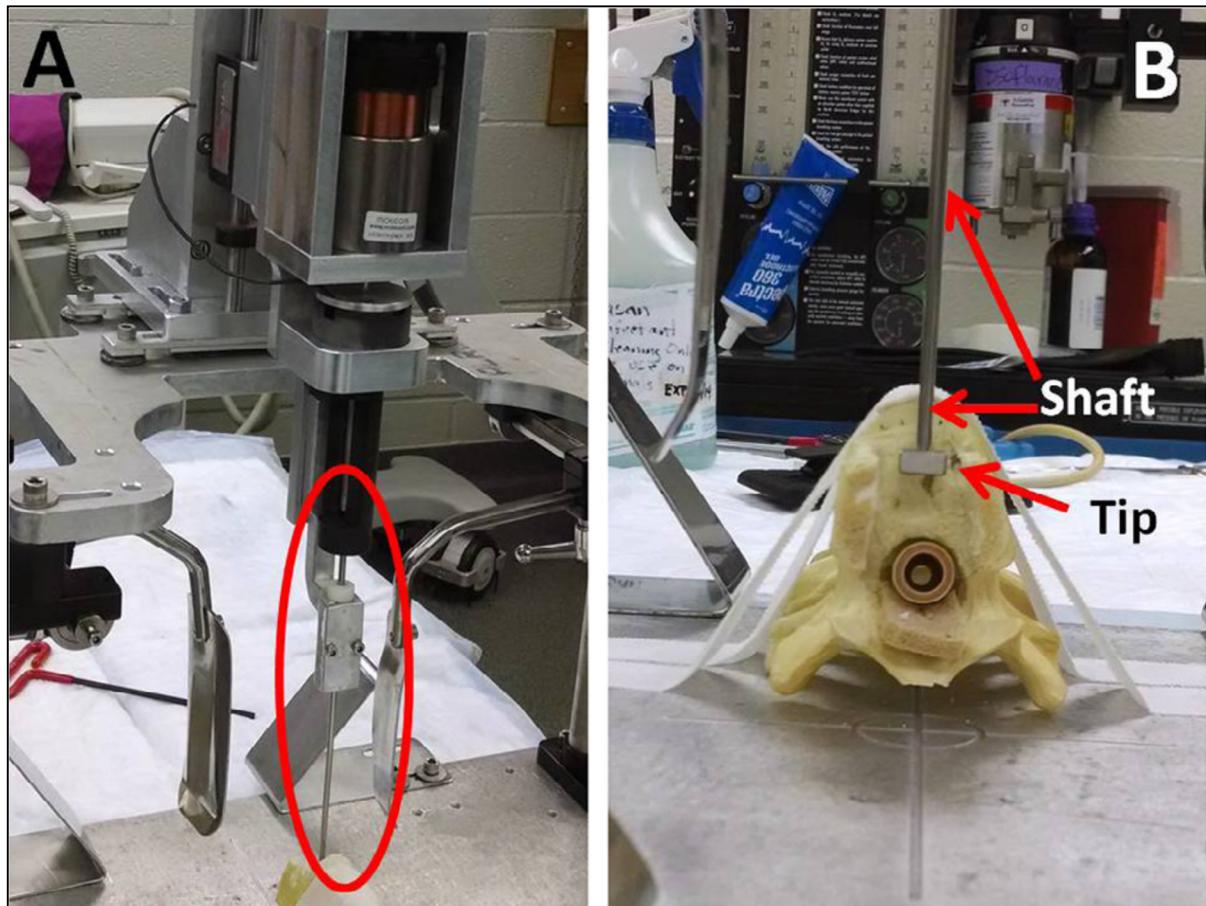


Figure 1.25 Photo du système positionné au-dessus de la MEP. Tiré de (Petteys et al., 2017)

1.6 Mesures biomécaniques des dommages de la moelle épinière et récupération structurelle et fonctionnelle

Les LME ne peuvent être quantifiées que par des biomarqueurs qui sont les indices d'une lésion. Les paragraphes suivants introduisent les biomarqueurs les plus utilisés dans les études scientifiques. Pour ces analyses neurocomportementales, les animaux étaient testés avant la chirurgie pour avoir des valeurs de référence (Baseline), puis régulièrement après pour effectuer un suivi jusqu'au sacrifice de la bête. C'est ce qui a été réalisé dans les études présentées ci-après.

1.6.1 Potentiel évoqué somatosensoriel

Le potentiel évoqué somatosensoriel (Somatosensory Evoked Potentials (SSEPs) en anglais) correspond à l'activité électrique du cerveau résultant de la stimulation du toucher. C'est un moyen non invasif d'évaluer le fonctionnement du système somatosensoriel en mesurant l'activité neuronale du système nerveux périphérique. Dans l'article de (Kuluz et al., 2010) l'objectif était de développer un nouveau model clinique de LTME sur gros animaux (le porc) dans le but de comparer les caractéristiques cliniques et expérimentales de la LTME pédiatrique. Les critères d'évaluation étaient l'amplitude de la réponse et la latence électroencéphalographique. Les zones testées étaient concentrées sur les extrémités inférieures et dans la région du périnée. La blessure dans cette étude a été réalisée au niveau de la vertèbre T7 du porcelet. Ainsi, l'intérêt d'effectuer le test dans les zones précédemment cités est de pouvoir mesurer la capacité des circuits neuronaux depuis le système nerveux sensoriel périphérique des membres inférieurs jusqu'au cortex cérébral en passant par la MEP. Des électrodes sont alors placées sur le scalp de l'animal dans la partie sensitive du cortex, mesurant l'activité moyenne des neurones (la mise à la terre était faite en plaçant une électrode sur l'épaule de l'animal). Le nerf sensitif de sa cheville (droite et gauche) venait être stimulé par de brèves excitations (0.2 ms) espacées de 2s chacune. Les tests ont été fait avant la LTME (valeurs de références) 30 minutes après la LTME et presque tous les jours pendant 28 jours suivant la LTME.

Une autre étude (Zurita et al., 2012) différencie même le SSEPs et le potentiel moteur évoqué (Motor Evoked Potentials MEPs) lors de leurs tests pour évaluer l'intégrité des tracts ascendants et descendants. Pour les deux tests, les animaux étaient anesthésiés au sevorane et placés sur la table d'opération en position ventrale. Les MEPs étaient enregistrés en utilisant une aiguille mono-polaire localisée dans le muscle tibial antérieur. Les électrodes de stimulation étaient situées en sous-cutané dans le cortex sensorimoteur (cathode) et sur la peau du nez (anode). Puis, un train de stimulation (3 impulsions entre 200 et 300 V d'impulsion de 0.1 ms et à intervalle de 2 ms) a été utilisé. Pour l'enregistrement des SSEPs, le nerf tibial était à l'étude également, en plaçant des électrodes sur le nerf tibial ainsi que dans la partie

somatosensorielle du cortex. Des stimulations électriques (durée de 0.2 ms à 19 mA d'intensité) ont été réalisées. La figure 1.26 présente les différentes réponses obtenues, avant et 3 mois après l'opération, où on remarque une absence totale de réponse de SSEP.

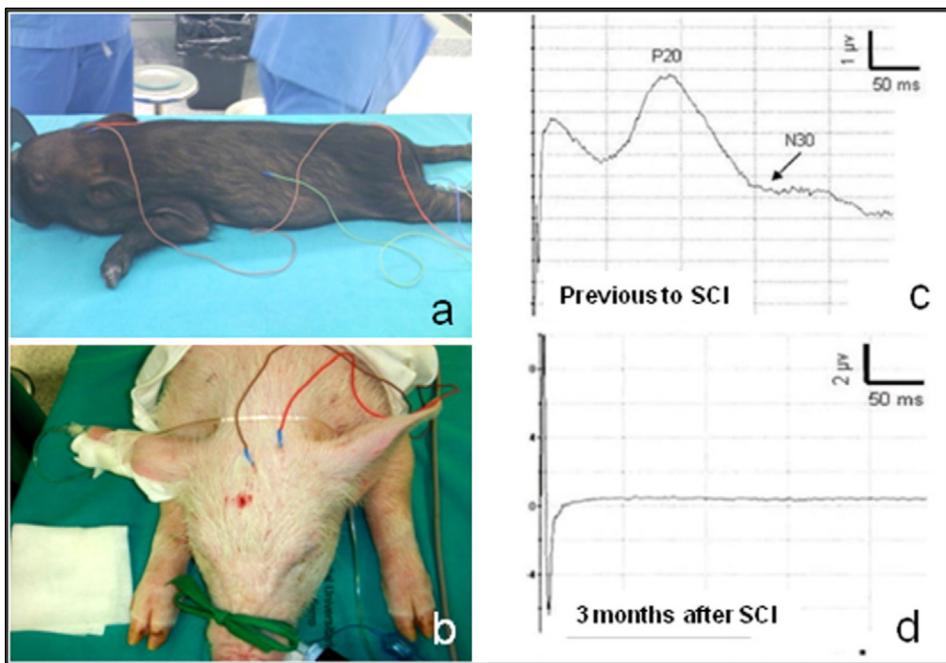


Figure 1.26 Réponse SSEP avant 3 mois (a), (c) et après la LTME (b), (d).
Tiré de (Zurita et al., 2012)

Notons que des techniques plus rudimentaires pour évaluer la réponse sensitive de l'animal ont été utilisées, comme l'étude de (Foditsch et al., 2018) dans laquelle un porc placé dans un hamac subissait un pincement progressif des orteils avec une pince de Halsted. La notation était binaire, soit l'absence de réponse de l'animal ou le retrait vigoureux et/ou un cri de ce dernier, mettant alors un terme à l'examen.

1.6.2 Variables physiologiques

Les variables physiologiques peuvent aussi constituer des indices sur l'état de l'animal. Dans l'étude de (Kuluz et al., 2010), de multiples variables ont été sélectionnées comme la pulsation

cardiaque, la pression artérielle, la température et d'autres présentées dans le Tableau 1.5. La blessure a été induite par un impacteur circulaire d'un diamètre de 6 mm.

Tableau 1.5 Variables physiologiques avant (Baseline) et peu après la blessure médullaire chez le porc. Tiré de (Kuluz et al., 2010)

Variable	Baseline	15 min	30 min	60 min
Heart rate (beats per min)	134 ± 31	146 ± 53	136 ± 37	147 ± 50
Mean arterial pressure (mmHg)	86 ± 15	88 ± 15	93 ± 20	89 ± 23
Temperature (°C)	36.8 ± 0.9	37.2 ± 0.8	37.1 ± 1	36.6 ± 1.1
PaCO ₂ (mmHg)	38 ± 5	35 ± 6	32 ± 6	41 ± 11
PaO ₂ (mmHg)	144 ± 70	150 ± 56	162 ± 102	135 ± 66
Glucose (mg/dL)	122 ± 49	107 ± 28	87 ± 19	97 ± 42
Lactate (mmol/L)	2.3 ± 1.0	3.2 ± 1.0	3.3 ± 2.0	3.2 ± 2.0

Data are combined for both groups. Values are mean ± SD; there were no significant differences compared with baseline.

On note qu'aucune différence notable mesurée après la LTME n'a été trouvée avec la valeur de référence. Ainsi, ces variables sont des marqueurs pertinents pour décrire l'état physiologique de l'animal mais pas de son état fonctionnel associé à la LTME.

1.6.3 Variables neurologiques

Dans la même étude, les chercheurs ont également mesuré des variables neurologiques, comme la miction volontaire ou non, l'assistance requise pour les intestins, etc. Ces variables sont décrites dans le Tableau 1.6.

Tableau 1.6 Tableau de la notation neurologique chez le porc suite à une blessure médullaire.
Tiré de (Kuluz et al., 2010)

Bladder		0-No spontaneous	1-Assisted	2-Spontaneous
Bowel		0-No stool	1-Needs enema	2-Spontaneous
Righting		0-None	1-Needs assistance	2-Independent
Crawling		0-None	1- <2 ft	2- >2 ft
Stepping	RLE	LLE	0-No reflex	1-Partial
Motor/kick strength	RLE	LLE	0-Completely flaccid	1-Severe weakness
Sensory below injury	R	L	0-No response	1-Patchy
Perineal	Rectal tone	S4/5 sensory	0-None	1-Poor
Total score		(0-26)		2-Normal
		(1-10)		
(RLE/LLE – right/left lower extremity.)				

Ces variables sont notées pour un score total de 26, sur une période de 28 jours quotidiennement. On note, qu'après une LTME, le score neurologique augmente linéairement jusqu'à un palier au niveau du quatorzième jour (Figure 1.27). C'est notamment la définition que le groupe donne à une LTME incomplète, c'est-à-dire lorsque l'on relève chez l'animal une récupération neurologique et comportementale, s'opposant ainsi aux LTME complètes, qui empêchent toute récupération de l'animal.

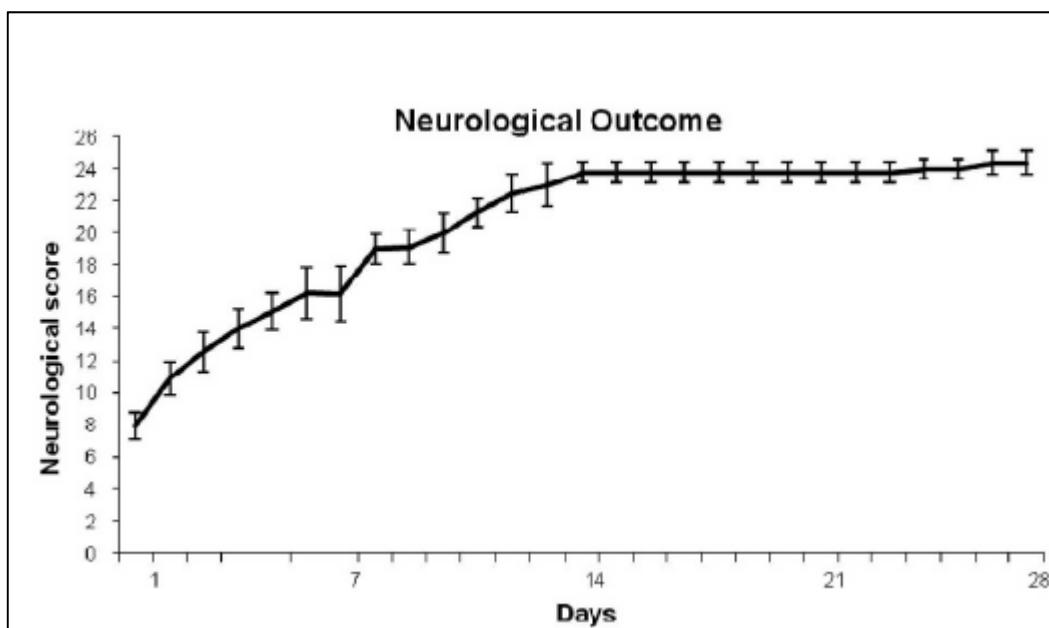


Figure 1.27 Évolution du score neurologique après LTME.
Tiré de (Kuluz et al., 2010)

1.6.4 Analyse de la marche

Un des biomarqueurs les plus intuitifs quant à l'évaluation de LTME est l'analyse de la marche utilisée dans bons nombres d'études et qui sera détaillée dans cette partie.

L'étude de (Duberstein et al., 2014) consistait à analyser la marche d'un porc en comparant la marche dite saine (valeur de référence) et celle post-ischémie (occlusion de l'artère cérébrale moyenne, induisant une ischémie). L'analyse de la marche avant l'opération permettait d'obtenir une référence (baseline) pour une marche dite normale ou saine. De nombreux paramètres ont alors été considérés dans le but de quantifier une évolution. On retrouve alors le temps de balancement des membres lors de la phase aérienne, le temps d'appui sur chaque membre, la longueur de la foulée, la vitesse de l'animal et enfin, la hauteur maximale atteinte par le sabot lors de la phase aérienne du cycle de marche. Pour l'équipe de chercheurs, la marche est l'indicateur et le témoin le plus pertinent de la récupération suite à une LTME. Cependant l'équipe n'a pas effectué de LTME mais une ischémie. Ainsi, la blessure réalisée ne décrit pas une contusion de la moelle épinière. Ce sera plus la méthode d'analyse de la marche utilisée qui nous intéressera ici. Les mesures ont été effectuées trois fois avant l'opération (7, 5 et 3 jours avant) et six fois après l'opération (1, 3, 5, 7, 14 et 30 jours après). Les cochons étaient entraînés à marcher sur une piste semi-circulaire trois fois par semaine, deux semaines avant l'opération pour que ces derniers s'y habituent. Les données ont été récoltées grâce à des caméras vidéo à une fréquence de 70 images par seconde placées de part et d'autres du porc pour enregistrer les paramètres précédemment cités. Les résultats démontrent que la marche d'un porc normal montre une symétrie (spatiale et temporelle) dans la hauteur maximale atteinte par le sabot des membres antérieurs (A) et postérieurs (B), le temps de balancement des membres antérieurs (C) et postérieurs (D), le temps d'appui des membres antérieurs (E) et postérieurs (F) (voir la Figure 1.28), la longueur des pas des membres antérieurs (A) et postérieurs (B) et la vitesse de la foulée des membres antérieurs (C) et postérieurs (D) (voir la Figure 1.29). Après la blessure, une asymétrie significative a été relevée pour la hauteur maximale atteinte par le sabot chez les deux cochons blessés (voir la Figure 1.30). Toujours est-il que les résultats diffèrent d'un porc à l'autre. La méthode de blessure des porcs n'est pas extrêmement bien décrite, on ne sait pas si ce type de blessure

préalablement décrit est réellement répétable, ce qui peut expliquer les différences dans les résultats obtenus. Les scientifiques ont obtenu une asymétrie temporelle des paramètres concernant les membres postérieurs ainsi que qu'une asymétrie quant à la hauteur du sabot des membres antérieurs. L'approche statistique utilisée dans cette étude permet de détecter des évolutions mêmes mineurs sur un même cochon.

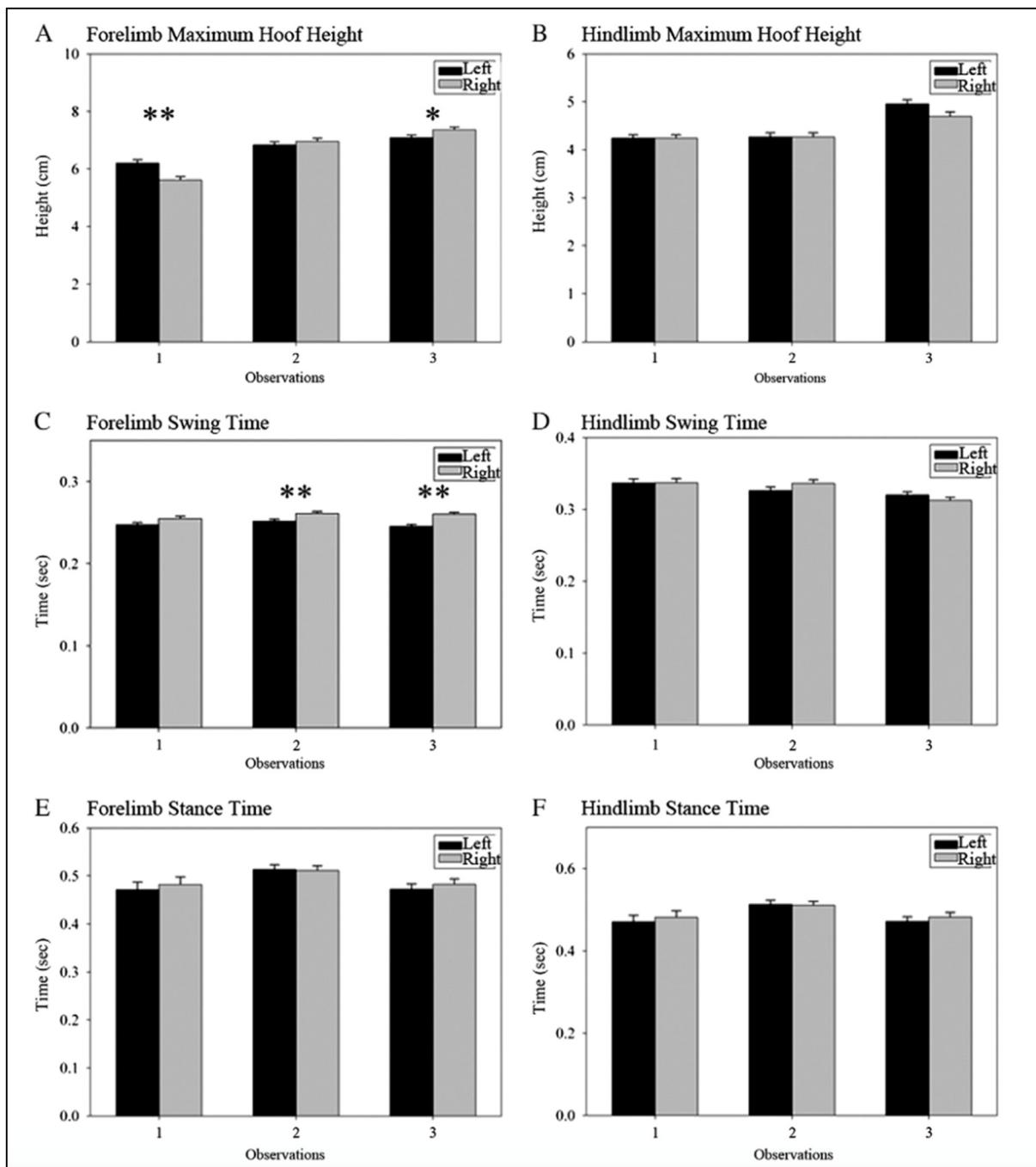


Figure 1.28 Observation des paramètres démontrant la symétrie spatiale et temporelle de la marche d'un porc sain. Tiré de (Duberstein et al., 2014)

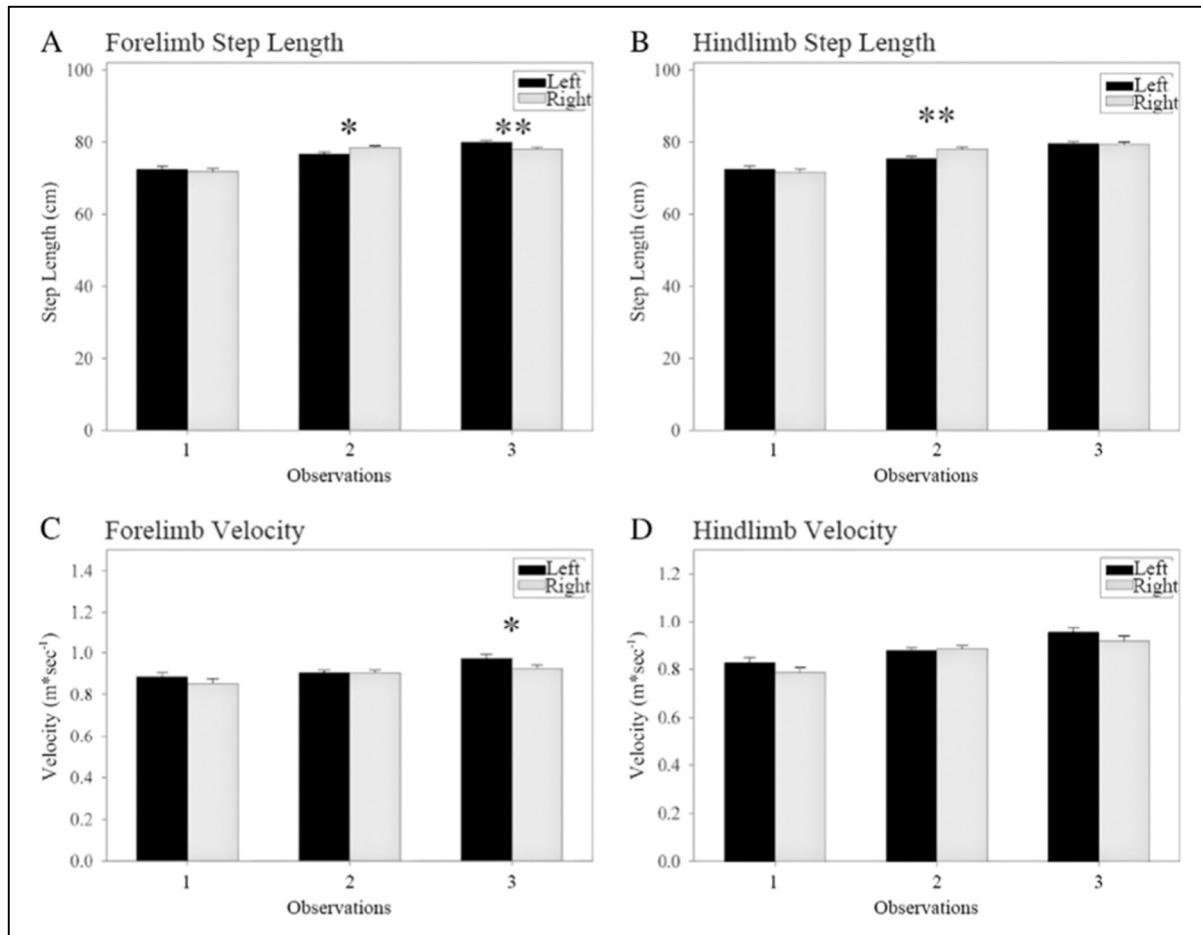


Figure 1.29 Observation des paramètres démontrant la symétrie spatiale et temporelle de la marche d'un porc sain. Tiré de (Duberstein et al., 2014)

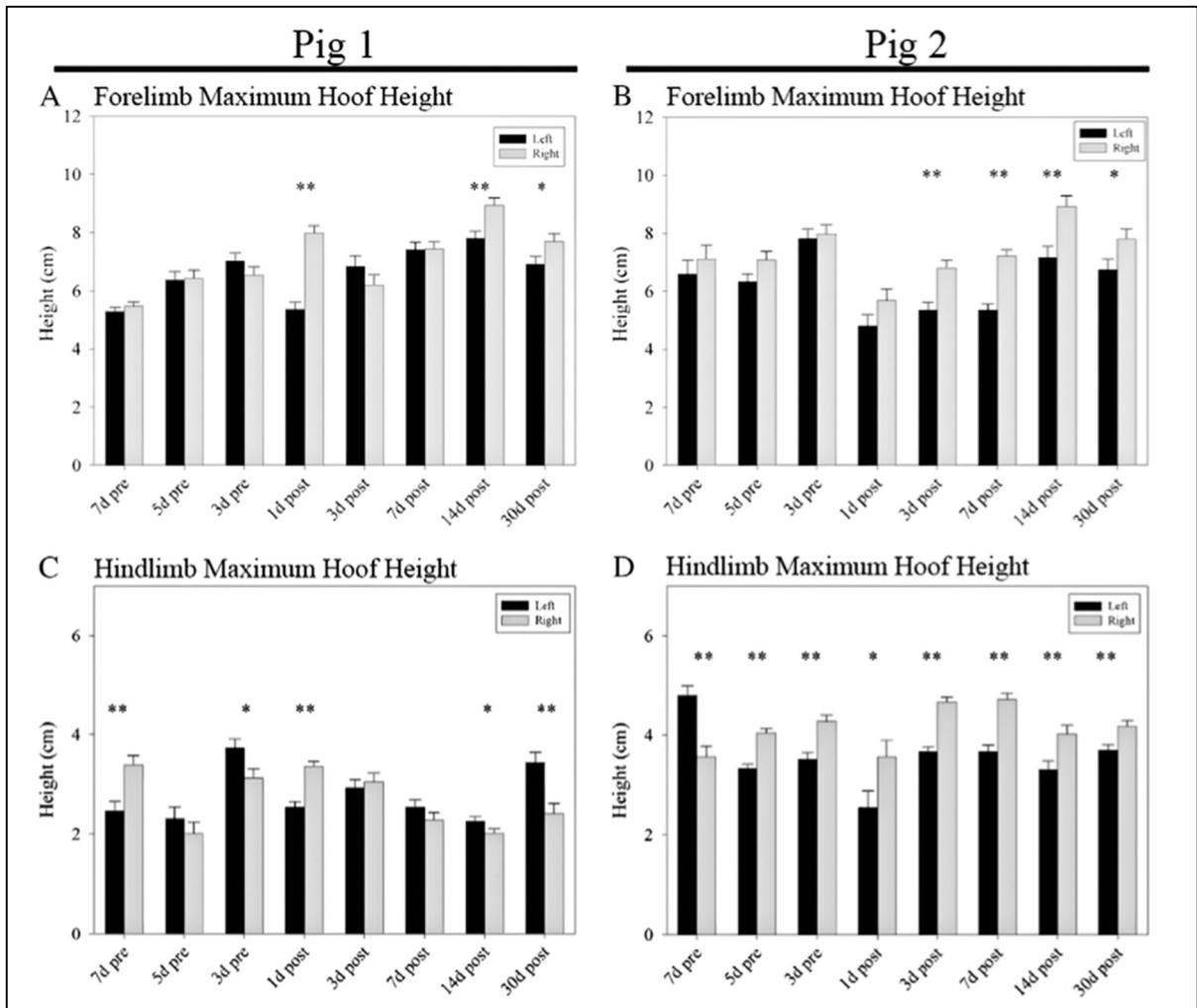


Figure 1.30 Analyse de la hauteur du sabot sur les membres antérieurs et postérieurs avant et après la blessure sur deux cochons. Tiré de (Duberstein et al., 2014)

Une autre étude (Stavrakakis, Guy, Syranidis, Johnson, & Edwards, 2015) a également analysé la marche de truies de manière quantitative dans le but de développer un outil statistique de détection prématuée de boiterie. Notons que les bêtes ne présentaient aucune blessure. Cependant, leur méthode d'analyse reste intéressante. La boiterie était défini grâce au ratio longueur du pas sur la longueur de la foulée, au-delà d'un certain seuil (arbitraire) ils considéraient que l'animal boitait. En effet, à la manière de l'étude de (Duberstein et al., 2014) grâce à des caméras et d'un suivi des marqueurs sur l'animal, ils ont analysé la marche de plusieurs truies qui ne boitaient pas (à l'aide de paramètres presque identiques aux paramètres de (Duberstein et al., 2014)) et en analysant à nouveau ultérieurement la marche de ces truies

certaines boitaient d'autres non, leur permettant de comprendre quels étaient les paramètres prédictifs d'une future boiterie. Leur conclusion fut que le déplacement vertical de la tête pendant la phase d'appui et pendant le balancement du cycle de la marche constitue un critère clinique essentiel pour la détection de la boiterie et pourra donc être repris pour quantifier une blessure médullaire.

Notons que d'autres études n'utilisent pas cette analyse statistique, c'est le cas par exemple de l'étude de (Kuluz et al., 2010) dont le but était de produire une LTME avec un impacteur directement sur la moelle épinière des porcelets au niveau de la vertèbre T7. Les chercheurs ont adapté plusieurs échelles, à l'origine destinées aux rongeurs, pour le porc pour évaluer sa récupération. C'est une échelle dont la notation est qualitative et est présentée dans le Tableau 1.7. L'animal se verra ainsi attribuer un score de 1 à 10 selon à quelle appréciation il correspond le mieux. Dans cette étude, le porc est évalué quotidiennement pendant 28 jours.

Tableau 1.7 Échelle de notation du score de marche pour le porc. Adapté de (Kuluz et al., 2010)

Score de Marche (1-10)			
1.	Pas de mouvement	6.	Porte occasionnellement le poids sur les membres postérieurs, traîne les membres postérieurs
2.	Mouvement des hanches uniquement	7.	Se tient debout, tente de marcher, pas de mouvement alterné des membres postérieurs (mouvement des membres postérieurs en phase)
3.	Mouvement des hanches et des genoux	8.	Se tient debout, marche 3 à 5 pas, une certaine alternance des membres postérieurs, mais une mauvaise alternance des membres antérieurs et postérieurs.
4.	Mouvement de flexion/extension rythmique de toutes les articulations mais sans support de poids	9.	Marche 5 pas et plus avec une alternation des membres postérieurs mais aussi une alternation des membres postérieurs et antérieurs, une flexion du genou limité et quelques traînées de sabot.
5.	Tente de porter du poids mais ne peut le supporter sur les membres postérieurs, traîne les membres postérieurs	10.	Marche 5 pas et plus avec une alternation des membres postérieurs mais aussi une alternation des membres postérieurs et antérieurs, une bonne flexion du genou (marche normale)

Les résultats obtenus par cette équipe sont présentés dans la Figure 1.31. On note également un plateau dans l'évolution du score de marche 14 jours après l'opération.

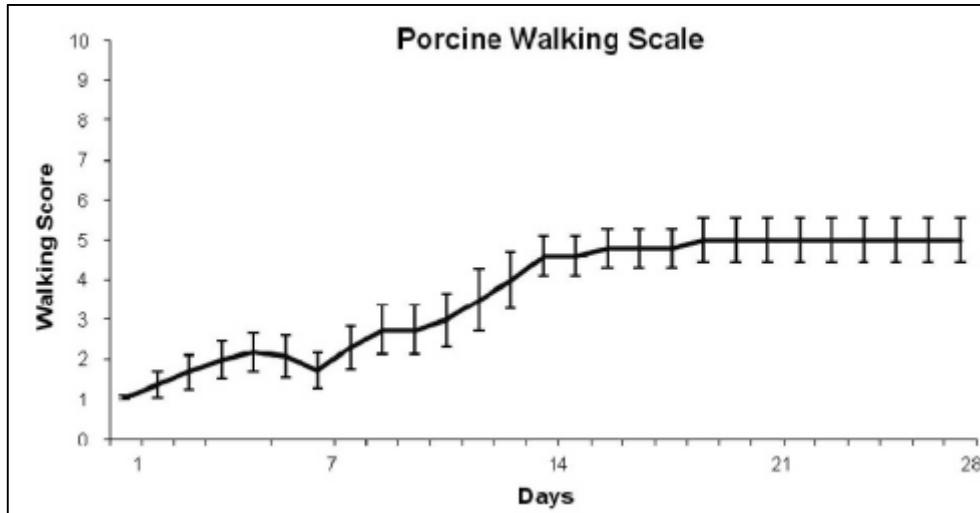


Figure 1.31 Évolution du score de marche d'un porc ayant reçu une LTME.
Tiré de (Kuluz et al., 2010)

Une autre équipe de chercheurs (Kim et al., 2018) a pour objectif de créer un modèle intermédiaire préclinique porcin. Après avoir induit au porc une LTME par lâché de poids, plusieurs critères d'évaluation de rémission ont été sélectionné et notamment l'échelle de score de marche appelé le PTIBS (Porcine Thoracic Injury Behavioral Scale). Cette échelle possède un système de notation (1-10) plus précis dans le barème de notation que celle utilisée dans l'étude de (Kuluz et al., 2010) laissant moins de place aux incertitudes et aux imprécisions, et utilise trois caméras laissant l'observateur visualiser le mouvement des membres arrière et des hanches. Les observateurs ont noté l'animal une semaine avant l'opération et si un porc n'obtenait pas un score de 10, ce dernier était éliminé de l'étude. L'animal était ensuite noté toutes les semaines pendant 12 semaines. Pour réduire encore les erreurs de mesures, les animaux étaient notés par deux observateurs indépendants. Une corrélation intra observateur extrêmement haute a été obtenue (0.97). La corrélation inter-observateur était aux alentours de 0.94, mettant en avant une grande fiabilité de la méthode de notation du PTIBS (Figure 1.31).

Table 1. Porcine Thoracic Injury Behavioral Scale (PTIBS)

Score	Description
1	No active hindlimb movements, with rump and knees on the ground
2	Active hindlimb movements, with rump and knees on the ground
3	Active hindlimb movements, with "weight-bearing extensions" that lift the rump and knee transiently off the ground (hip joints are flexed but knee joints flexed and extended)
4	Active rhythmic hindlimb crawling with at least 3 reciprocating gait cycles (crawling: left-right-left-right-left-right). Rump off the ground constantly and transient "weight bearing extensions".
5	The animal can take at least two steps (and up to six steps) with the rump and knee constantly off the ground during the steps. The knees do not fully extend. Hoof placement is a combination of dorsal and plantar. Balance while stepping is impaired.
6	The animal can take more than six steps with the rump and knee constantly off the ground. The knees do not fully extend. Hoof placement is a combination of dorsal and plantar. Balance while stepping is impaired.
7	The animal can take at least two steps (and up to six steps) with the knees fully extended. Hoof placement is a combination of dorsal and plantar. Balance while stepping (walking) is impaired.
8	The animal can take more than six steps with the knees fully extended. Hoof placement is a combination of dorsal and plantar. Balance while stepping (walking) is impaired.
9	The animal can take more than six steps with the knees fully extended. Hoof placement is a plantar. Trunk imbalanced as the animal steps (walks).
10	The animal demonstrates grossly normal ambulation, with normal balance

The PTIBS classified locomotor behavior of pig into 10 stages from the no active hindlimb movement (score 1) to the normal walking (score 10). The PTIBS score of 1–3 reflects "hindlimb dragging", scores of 4–6 reflect varying degrees of "stepping" ability, and scores of 7–10 reflect varying degrees of "walking" ability

Table 2. Functional components of the PTIBS

PTIBS score	Active hindlimb movements	Rump off ground	Knee off ground	Rhythmic crawling	Stepping partial knee extension	Stepping full knee extension	Hoof placements dorsal/plantar	Balance
1	N	N	N	N	N	N	N	N
2	Y	N	N	N	N	N	N	N
3	Y	Transient	Transient	N	N	N	N	N
4	Y	Y	Transient	Y	N	N	N	N
5	Y	Y	2≤Y≤6 steps	Y	2≤Y≤6 steps	N	Both	N
6	Y	Y	Y>6 steps	Y	Y>6 steps	N	Both	N
7	Y	Y	Y	Y	Y>6 steps	2≤Y≤6 steps	Both	N
8	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Both	N
9	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Plantar	N
10	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Plantar	Y

Figure 1.32 Échelle de notation du PTIBS. Tiré de (Kim et al., 2018)

Ainsi, pour l'analyse de la marche chez le porc, nous avons vu deux approches :

- Une première plutôt statistique avec des données métriques quantitatives acquises grâce à l'utilisation de caméras;
- Deux autres se basant sur une échelle de notation qualitative. Le PTIBS de (Kim et al., 2018) se base sur la première échelle de (Kuluz et al., 2010), mais est plus élaborée que cette dernière, avec en surplus les composants fonctionnels de la marche et un barème plus précis. Le PTIBS mobilise plusieurs observateurs, mais extrêmement fiable (selon

les chercheurs) et permettant de mieux se rendre compte de l'évolution de la lésion médullaire.

Mais au vu des méthodes listées précédemment, il semblerait intéressant d'approfondir une approche quantitative. En effet, l'évolution de la blessure pourrait être évaluée de manière plus précise et quantifiable avec une démarche quantitative.

1.6.5 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil de visualisation de plus en plus utilisé dans la recherche. C'est une technique qui nous permet d'obtenir des images tridimensionnelles et en coupe avec une grande précision. L'IRM est non ionisante, possède une très bonne résolution spatiale, peut imager dans n'importe quelle direction et permet d'obtenir des informations spécifiques et biochimiques. L'image est obtenue en observant la réponse de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons de l'eau contenu dans l'organisme suite à leur excitation par une impulsion radiofréquence (champ magnétique B1). Le contraste de l'image repose sur la différence des temps de relaxation des spins nucléaires entre deux endroits. Un des avantages notamment de cette méthode est (comme l'analyse de la marche) qu'elle ne nécessite pas le décès de l'animal. Pour imager la moelle épinière, l'IRM est la modalité d'imagerie la plus répandue. Dès qu'il s'agit d'imager la MEP, la quasi-totalité des études concernant les LTME utilise l'IRM (Cohen-Adad et al., 2011), (Duberstein et al., 2014), (Leonard et al., 2017) etc. Ainsi, l'IRM permet d'effectuer un suivi clinique de l'animal ou d'un patient. Certaines modalités de l'IRM permettent d'accéder à différents paramètres selon l'objectif de l'étude. En effet, on peut aborder l'étude d'une manière quantitative, et dans ce cas vouloir avoir accès à des paramètres dits quantitatifs notamment grâce à l'IRM de diffusion de tenseur (DTI) comme la fraction anisotropique (FA), la diffusivité, le rapport de transfert d'aimantation (MTR). D'autres modalités d'acquisitions plus classiques permettent d'avoir accès à des données dites morphométriques comme l'aire d'une section transverse de la MEP. Tous ces paramètres peuvent constituer des biomarqueurs caractérisant une LTME. Le Tableau 1.8 résume ce qui se fait de manière générale dans les dernières études.

Tableau 1.8 Classement des différentes utilisations de l'IRM dans de récentes études.

Étude	Type d'imagerie	Date des acquisitions	But
(Duberstein et al., 2014)	Imagerie pondérée en diffusion (DWI). 3T.	24h après la blessure.	Confirmer la présence d'une lésion.
(Foditsch et al., 2018)	Imagerie pondérée en T1 & T2. 1,5T.	6h et 4 semaines après la LTME.	Déterminer la dimension de la blessure.
(Kuluz et al., 2010)	Imagerie pondérée en T1 & T2. 4,7T	2h après la blessure. In vivo	Mesure de la dimension des lésions tissulaire et de l'atrophie.
	Imagerie pondérée en diffusion (DWI).	Ex vivo	
(Lee et al., 2013)	Imagerie pondérée en T1	A titre comparatif, donc chez des sujets sains	Comparer les moelles épinières d'un rat, cochon et homme
(Leonard et al., 2017)	Imagerie pondérée en T1. 3T.	Avant l'expérience	Localisation des différentes parties du cortex
(Cohen-Adad et al., 2011)	Imagerie pondérée en T1 & T2, DWI, Imagerie du transfert d'aimantation	Plusieurs années après la blessure	Corrélation entre plusieurs paramètres IRM et le score de marche chez l'homme lors de lésions non traumatiques.

Chez le porc, l'IRM semble donc, dans la majorité des cas, servir à confirmer ou infirmer la présence des indices d'une LTME et mesurer la taille de cette lésion. Comme il est montré dans l'étude de (Kuluz et al., 2010) relayé par la Figure 1.33 qui montre la zone lésée à différentes dates de la blessure. L'IRM quantitative n'a été utilisée que sur l'Homme (Cohen-Adad et al., 2011) et pas sur les modèles porcins (malgré les résultats très encourageant quant à la corrélation de la blessure avec ces paramètres), ce qui pourrait fournir d'autres outils complémentaires quant à l'évaluation de la rémission d'une LTME chez le porc. Dans l'étude de (Cohen-Adad et al., 2011), l'objectif était de corréler certains paramètres IRM comme la fraction anisotropique (FA), la fraction anisotropique générale (GFA), la diffusivité axiale et

radiale ou encore le ratio de transfert d'aimantation (MTR) avec le score de marche de l'« American Spinal Injury Association » (ASIA) de patients atteints de diverses blessures médullaires au niveau des vertèbres cervicales (voir ANNEXE I). Une étude comme celle de (Fonov et al., 2014) couple ces paramètres à d'autres modalités d'acquisition IRM largement utilisé sur l'humain comme le T1 MPRAGE, T2* ou encore T2-Space. Il serait alors pertinent d'utiliser ces acquisitions sur le porc pour réaliser un suivi clinique d'une contusion contrôlée à la moelle épinière à corréler avec un score de marche.

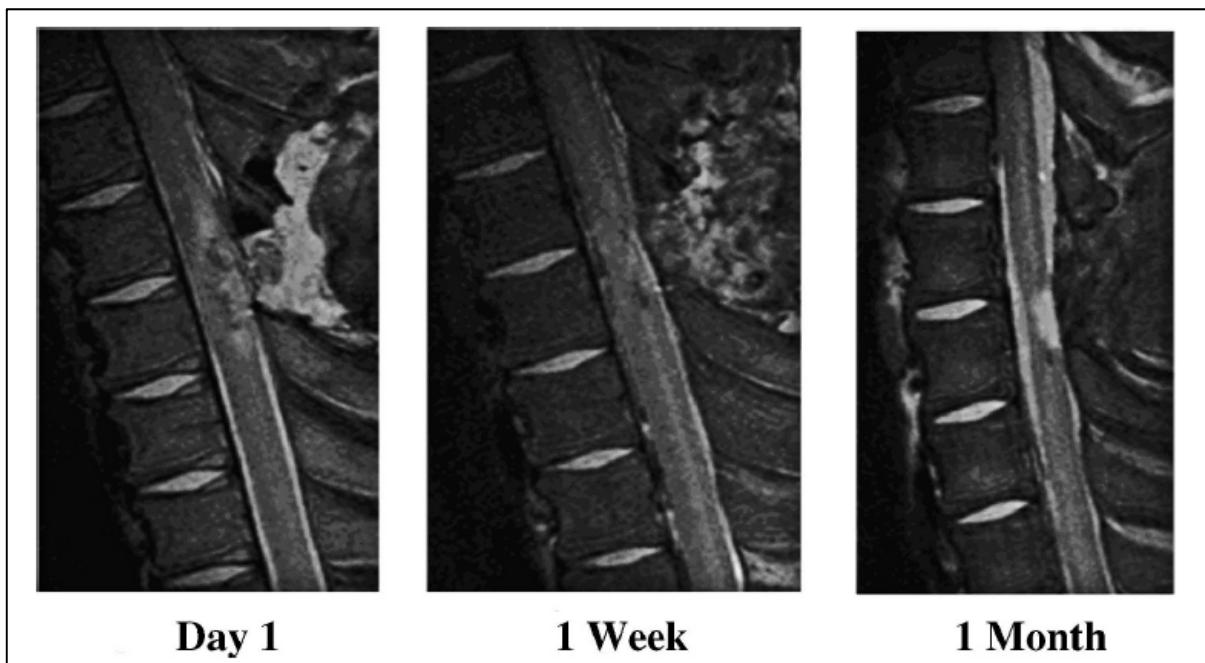


Figure 1.33 Images pondérées T2 IRM d'une LTME incomplète chez un porcelet. Tiré de (Kuluz et al., 2010)

1.6.6 Histopathologie

L'histopathologie ou l'histologie est une discipline qui consiste à faire un diagnostic par l'étude microscopique des tissus. Dans l'étude (Lee et al., 2013), il résultait que plus la blessure était sévère, plus on était proche de l'épicentre et moins la substance blanche et grise étaient épargnées voir Figure 1.34. La méthode consiste à sacrifier l'animal après une LTME (chute de poids), extraire la zone impactée sur quelques centimètres en rostral et caudal (environ 2

cm de part et d'autre de l'épicentre de la blessure), puis à visualiser au microscope les substances blanche et grise à l'aide de colorants, qui seront alors des agents de contraste, le cyanure ériochrome se fixant sur la myéline des axones de la substance blanche. La substance grise épargnée était définie comme présentant une cytoarchitecture normale et la visibilité normale du rouge neutre se fixant aux neurofilaments. C'est une technique très répandue dans les études impliquant un modèle animal, cependant cette technique nécessite le sacrifice du sujet étudié.

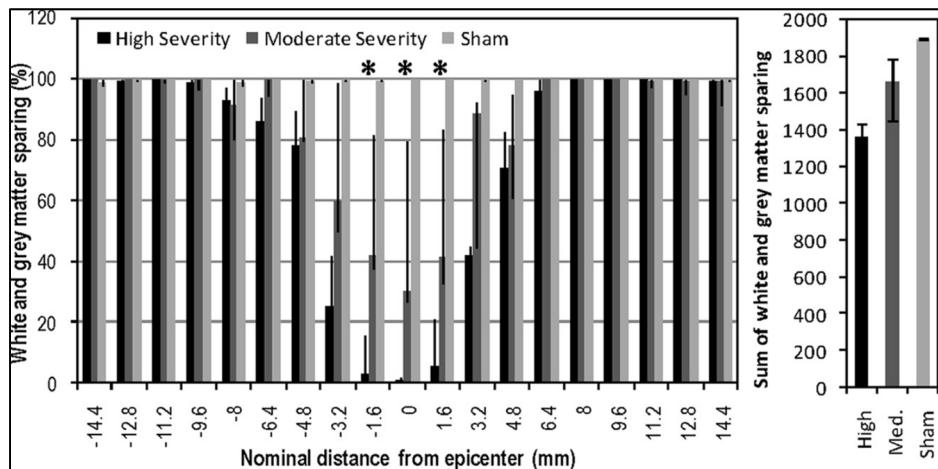


Figure 1.34 Taux de substance blanche et grise épargné en fonction de la distance à l'épicentre pour plusieurs sévérités de blessures.

Tiré de (Lee et al., 2013)

Diverses techniques existent pour caractériser la substance blanche et grise épargnées. Par exemple, dans l'étude de (Kim et al., 2018), ces derniers utilisent une technique histochimique qui consiste à colorer une série de coupes transversales à « l'Eriochrome Cyanure R » (se fixe à la myéline des axones) et contre-colorer au Rouge Neutre (neurofilaments). La substance blanche épargnée est caractérisée par une région présentant une coloration bleue dense. La substance grise non lésée est caractérisée par une cytoarchitecture normale et conservant une couleur bleue résiduelle, fournissant ainsi une représentation volumétrique de l'étendue de la blessure (Figure 1.35).

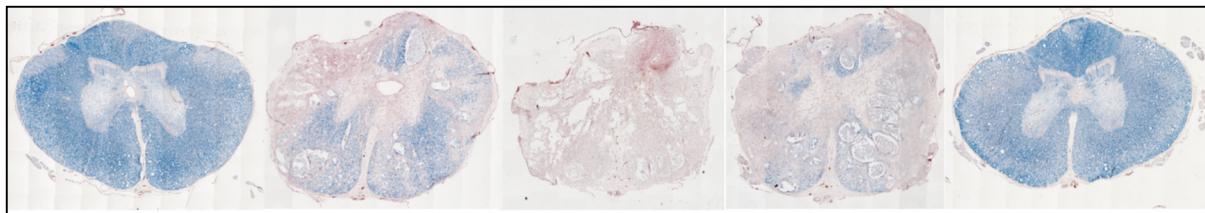


Figure 1.35 Coupe axiale de la moelle épinière à différentes distances de l'épicentre. Tiré de (Kim et al., 2018)

Ces scientifiques ont donc mis en évidence un lien entre les mesures histologiques et le degré d'impact (hauteur de l'impact). Une autre étude (Jones et al., 2013) montre que le pourcentage de substance blanche épargnée augmente lorsque qu'il n'y a pas eu compression de la moelle (maintien de la masse sur la MEP), puis corrèle le pourcentage de substance blanche et grise épargnée avec le score de marche du porc à 12 semaines après la blessure (voir Figure 1.36). On remarque qu'il existe une corrélation importante entre le score de marche et la substance blanche épargnée.

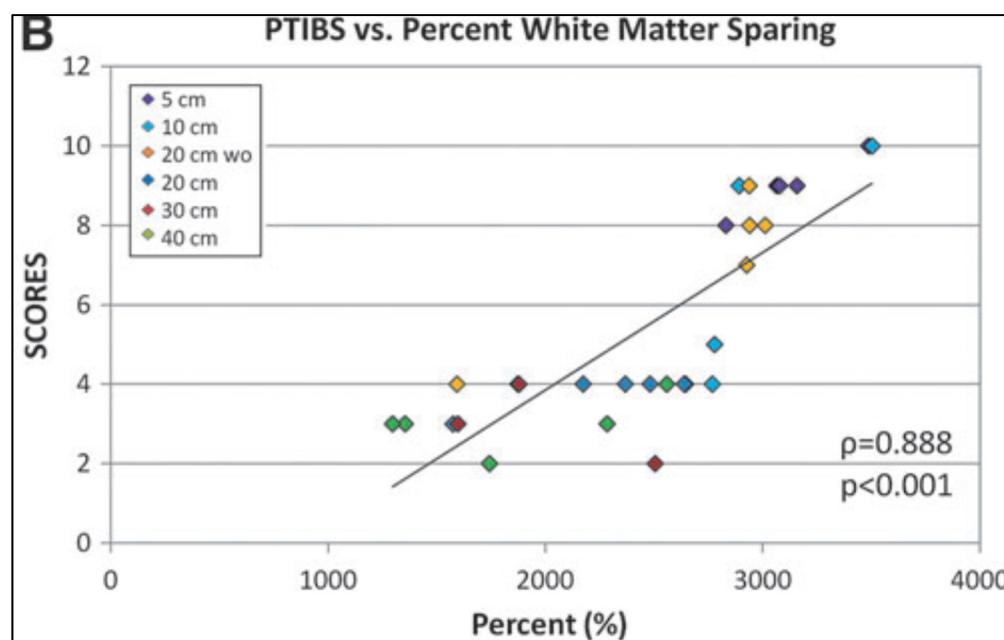


Figure 1.36 Corrélation entre le score de marche PTIBS et le pourcentage de substance blanche épargnée. Tiré de (Lee et al., 2013)

De ce fait, ces études histologiques montrent dans un premier temps un lien évident entre la force de l'impact et le pourcentage de substance blanche épargnée, puis dans un second temps un lien entre le pourcentage de substance blanche épargnée et le score de marche du porc.

CHAPITRE 2

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

2.1 Problématique

La revue de la littérature a permis de poser les constats suivants :

- Le modèle porcin représente un tournant dans le domaine de la recherche scientifique sur les blessures médullaires traumatiques (LTME). En effet, jusqu'alors les études se concentraient principalement sur les rongeurs.
- Ces dernières ont mis en lumière la physiopathologie de la lésion médullaire, approfondissant ainsi la compréhension de ces mécanismes complexes. Un nombre croissant de traitements novateurs favorisant le rétablissement comportemental ont vu le jour. Cependant si les résultats étaient prometteurs sur les rongeurs, les essais cliniques sur l'humain ont souvent été décevants. Ceci est probablement dû au fait de la différence de taille, d'anatomie et de réactions physiopathologiques aux LTME qui existent entre l'homme et le rongeur. De plus, la transposabilité direct des résultats des rongeurs à des cas cliniques est délicate de par la différence neuro fonctionnelle et anatomique entre les deux espèces.
- Avant de se lancer dans des essais cliniques longs et coûteux, un modèle de LTME animale servant d'intermédiaire entre une LTME de rongeur et une LTME humaine peut constituer une ressource de recherche translationnelle voire transposable pour une évaluation préclinique de nouvelles thérapies.
- Les scientifiques font aujourd'hui face à deux problèmes majeurs : le manque de corrélation anatomique et physiopathologique entre les lésions expérimentales et cliniques ainsi qu'une difficulté à interpréter les résultats mesurés sur les animaux.
- Les modèles porcins de LTME ont été identifiés comme un modèle intermédiaire précieux pour l'évaluation préclinique de thérapies prometteuses destinées à faciliter la traduction clinique. C'est pourquoi, de plus en plus d'études s'intéressent au modèle porcin dont la

taille, l'anatomie et les réactions physiopathologiques sont plus proches de l'Homme constituant ainsi un modèle translationnelle préclinique.

- A notre connaissance, aucune étude n'a réalisé de suivi d'analyse cinématique quantitatif sur le modèle porcin lors de LTME contrôlée. En effet, les études utilisent une échelle de notation (1-10) qualitative le PTIBS (Porcine Thoracic Injury Behavior Scale) pour évaluer la rémission de la blessure médullaire du porc.
- La création d'un suivi cinématique quantitatif alors plus affiné, ainsi que l'élaboration d'un modèle d'évolution de blessure médullaire porcine couplé à une analyse IRM constituerait un modèle translationnel préclinique robuste dans le but de développer de nouvelles thérapies.

2.2 Objectifs de recherche

L'objectif principal de ce projet est d'établir la faisabilité d'une méthode d'acquisition et d'analyse de l'évolution d'une contusion médullaire porcine contrôlée. Afin d'y parvenir, deux objectifs spécifiques ont été définis :

Sous-Objectif n°1 :

- Réaliser une analyse cinématique quantitative suivie dans le temps pour évaluer l'évolution d'une blessure médullaire sur le modèle porcin. C'est une méthode de suivi biomécanique analytique qui nous permettra de déterminer quels sont les paramètres cinématiques quantitatifs les plus judicieux pour évaluer une LTME sur le modèle porcin toujours dans un souci de tendre vers une comparaison avec l'échelle qualitative alors établie et utilisée.

Sous-Objectif n°2 :

- Étudier la faisabilité d'une étude et d'un suivi quantitatif par IRM sur la moelle épinière porcine. Pour ce faire, notre objectif sera l'identification de paramètres clés et de séquences IRM. En effet, de nombreuses études sur l'Homme montrent que certains paramètres IRM constituent d'excellents indices de la présence de lésions médullaires.

Bien qu'il existe d'autres biomarqueurs caractéristiques d'une évolution de la blessure médullaire tels que les potentiels évoqués somatosensoriel ou encore l'analyse histopathologique, ces derniers devront être abordés dans des études subséquentes.

CHAPITRE 3

METHODOLOGIE

3.1 Contusion

Le présent paragraphe présente brièvement l'expérimentation mise en place pour obtenir la contusion. Rose, une femelle mini-porc du Yucatan (N=1), alors âgée de 4 mois a été prise dans notre animalerie, où pendant 4 semaines elle a pu s'accoutumer aux équipes de recherche pour qu'elle puisse coopérer pleinement en s'adaptant à son nouvel environnement. La contusion a été réalisée dans une étude antérieure et est détaillée dans le mémoire de (Moore, 2019). La chirurgie a été réalisée par Dr J-M. Mac-Thiong. Les signes vitaux de Rose ont été contrôlés pendant toute l'intervention (S/5 Avance, Datex Ohmeda, U.S.A.). L'animal a été anesthésié et couché sur le ventre sur la table chirurgicale personnalisée (Cliche, 2014). L'actionneur magnétique, équipé avec un impacteur en aluminium de 6 mm de diamètre (Bose Electroforce 200 N LM1 T.B., TA Instruments, États-Unis), a été placé au-dessus de la dure-mère alors exposée. Le positionnement a été assisté par des guides lasers et une caméra endoscopique (FI4-2BDP-1850 Medit, U.S.A.). La Figure 3.1 présente la configuration de la contusion. Le résultat de la contusion est présenté au prochain paragraphe.

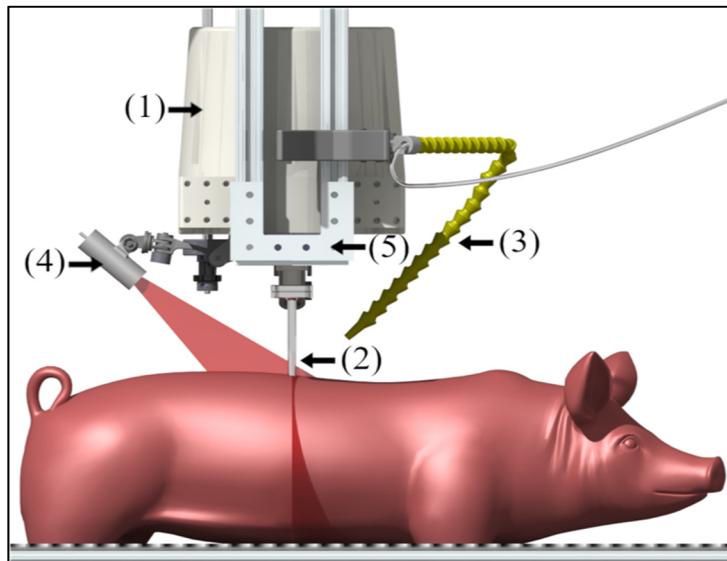


Figure 3.1 Vue détaillée de la configuration de la contusion avec : (1), actionneur électromagnétique; (2), impacteur en aluminium; (3), caméra endoscopique; (4), un des deux guides laser; (5), support mobile.

L’impacteur a été placé 1 mm au-dessus de la dure-mère et est venu impacter la dure-mère à une vitesse de 0.72 m.s^{-1} et sur une course de 6 mm pour obtenir une compression de 78%. La compression a été maintenue pendant 2 minutes.

3.2 Cinématique

Cette partie présente la méthodologie employée pour réaliser l’analyse cinématique de l’animal (Rose). Les acquisitions ont été réalisées par M. Anthony Leveillée dans le cadre d’un projet antérieur et sont décrites brièvement ici pour fins de compréhension. La proposition des paramètres cinématiques et l’analyse de la marche représente la contribution originale de ce travail.

3.2.1 Stratégie

Dès que Rose était capable de se lever sur ses pattes sans assistance, l’analyse de la marche a pu commencer. Les acquisitions ont donc été réalisées à différentes dates, soit respectivement

2, 9, 23 et 80 jours après la LTME. Chaque jour, des séries de 10 à 15 acquisitions étaient enregistrées, chacune comprenant 3 à 5 pas. La prochaine partie détaille plus particulièrement quels paramètres ont été sélectionnés.

3.2.2 Acquisitions

La méthode utilisée pour analyser la marche de Rose est une méthode utilisant 8 caméras (Figure 3.2) (Optitrack FLEX :V100, NaturalPoint, USA) arrangeées par paire de chaque côté de la pièce enregistrant les marqueurs passifs collés sur l'animal. L'animal était incité à marcher sur le tapis noir dans sa longueur (Figure 3.3).

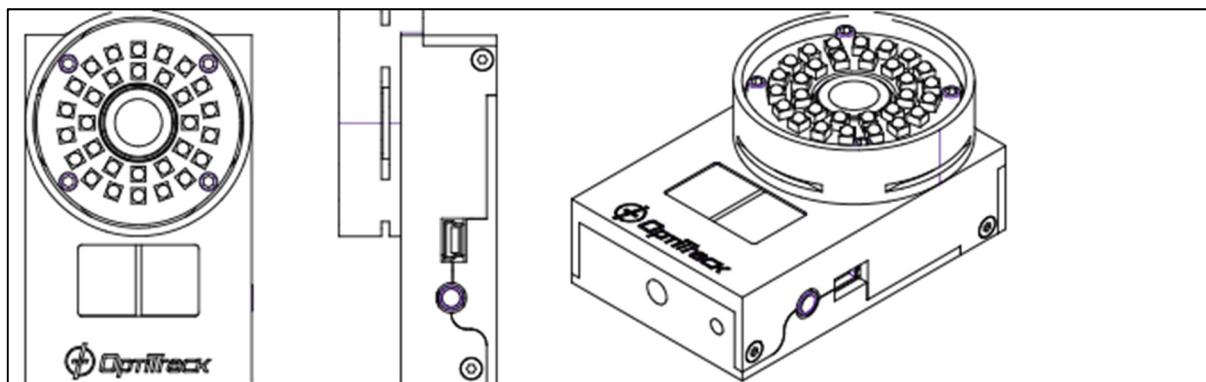


Figure 3.2 Caméra Optitrack FLEX:V100

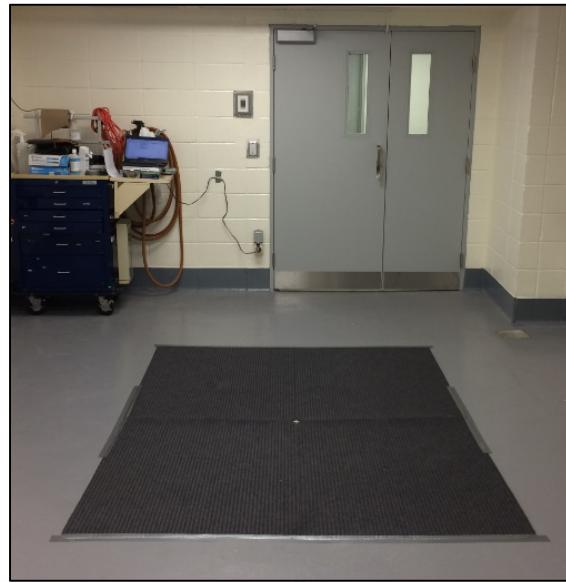


Figure 3.3 Tapis noir empêchant les réflexions lors de l'enregistrement

Les marqueurs réfléchissants ont été placés sur les articulations clés du cochon tel que montré dans la Figure 3.4. Ils sont divisés en deux sections : « F » pour les membres antérieurs et « H » pour les membres postérieurs pour un total de 18 marqueurs.

- F1 : Os carpien;
- F2 : Quatrième os métacarpien distal;
- F3 : Paroi de griffe (sabot);
- H1 : Tuber Coxeal;
- H2 : Trochanter majeur;
- H3 : Condyle fémoral latéral;
- H4 : Calcanéum distal;
- H5 : Os métatarsien distal;
- H6 : Paroi de la griffe (sabot).

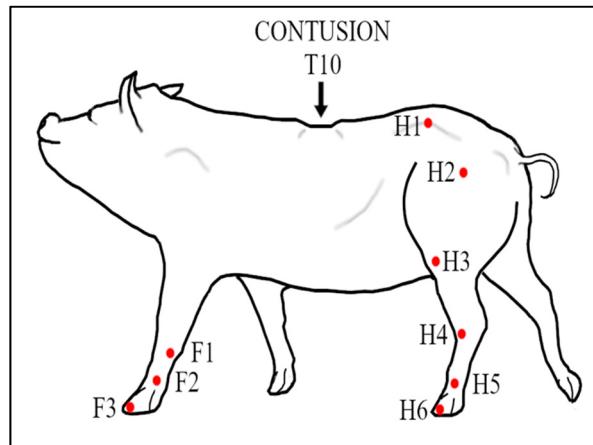


Figure 3.4 Position des marqueurs réfléchissant sur Rose

Les sites de fixations étaient rasés (si nécessaire) et nettoyés à l’alcool. Le positionnement des marqueurs était validé systématiquement par la technicienne en soins animaliers (Caroline Bouchard). Sur le logiciel MOTIVE (1.9.0, NaturalPoint, USA), il était vérifié également que tous les marqueurs étaient visibles. Si besoin, les caméras étaient déplacées pour que le champ d’acquisition corresponde parfaitement à la marche que le cochon allait effectuer. Avant cela, une calibration était effectuée grâce à la baguette d’étalonnage CW-500 (Figure 3.5) qui balayait le champ d’acquisition en récoltant les échantillons d’étalonnage. Enfin, le plan de masse CS-100 (Figure 3.6) était positionné au sol avec l’axe « Z » dans le sens de la marche.

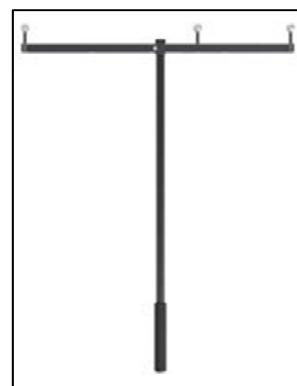


Figure 3.5 Baguette d’étalonnage CW-500



Figure 3.6 Plan de masse
CS-100

Rose était ensuite placée à l'une des extrémités du tapis. À l'aide d'une laisse et d'un appât alimentaire, elle était sollicitée pour marcher devant les caméras. Il fallait vérifier qu'elle marche le plus possible en ligne droite, que son allure soit constante (pas d'accélération ou d'arrêt ce qui pourrait fausser l'évaluation des paramètres). Chaque jour d'acquisition, 10 à 15 acquisitions étaient enregistrées, chacune comportant environ 3 à 5 pas ininterrompus de l'animal. Le logiciel MOTIVE était utilisé pour reconstruire et extraire le déplacement en 3 dimensions (3D) des marqueurs. Par moment, certains marqueurs disparaissaient de la vue des caméras et il était nécessaire de reconstruire la courbe par interpolation.

3.2.3 Paramètres cinématiques

Il a fallu sélectionner des paramètres cinématiques capables de montrer l'évolution de la marche du cochon. Pour cela, une étude (Duberstein et al., 2014) (précédemment présentée dans le Chapitre 1) a sélectionné quelques paramètres pertinents. Un script personnalisé (MATLAB R2019b, The MathWorks, USA) permettait d'automatiser la gestion des courbes et d'en extraire tous les paramètres demandés. Les prochaines courbes présentées (Figures 3.8 à 3.17) montrent les résultats du 16 mai 2018 soit 9 jours post- LTME.

La hauteur maximale du sabot, est définie comme la différence d'hauteur maximale entre le sol et le point le plus haut atteint par le marqueur situé sur le sabot (Figure 3.6) pour chacun des membres.

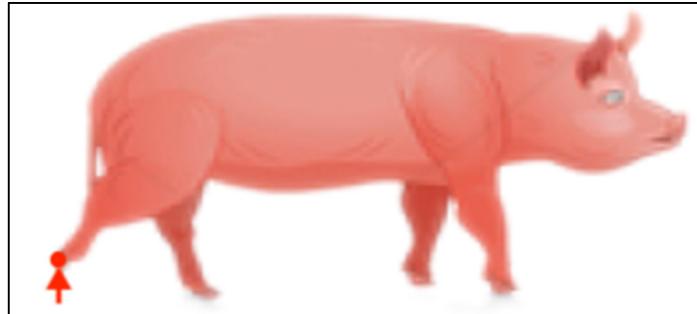


Figure 3.7 Illustration de la hauteur maximale du sabot

Sur MOTIVE, pour extraire cette donnée, il faut regarder le déplacement vertical selon l'axe « Y » des marqueurs F3 et H6. La courbe issue, après la reconstruction a donc l'allure de la Figure 3.7.

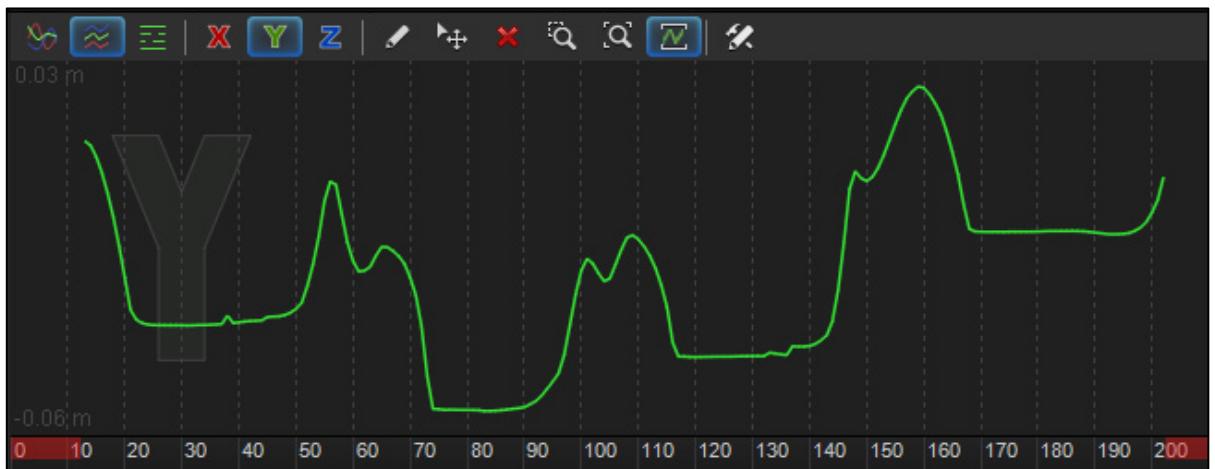


Figure 3.8 Courbe reconstruite sur MOTIVE du marqueur F3 en fonction du numéro de la planche vidéo selon l'axe "Y" montrant 3 pas de Rose

La hauteur maximale du sabot était donc la hauteur entre le maximum atteint par la courbe durant la phase aérienne du sabot et le « plateau » le précédent. Le script Matlab devait donc dans un premier temps repérer les plateaux. La meilleure définition d'un plateau était la suivante : lorsque la norme de la vitesse du sabot est quasiment nulle le membre correspondant était dans un plateau. Il a donc fallu introduire un seuil arbitraire unique qui donnait en résultat

les plateaux les plus représentatifs de la réalité. Les plateaux sont représentés par les points rouges sur la Figure 3.9 où « Y0 » représente la hauteur de la patte en mètre et « NV0 » la norme de la vitesse selon l'axe « X », « Y » et « Z ». Nous remarquons que les plateaux correspondent au moment où la norme de la vitesse est nulle. La Figure 3.10 représente la même chose mais pour la patte arrière droite. A noter que la fréquence d'acquisition des caméras est de 100 Hz, soit qu'une image représente 10 ms.

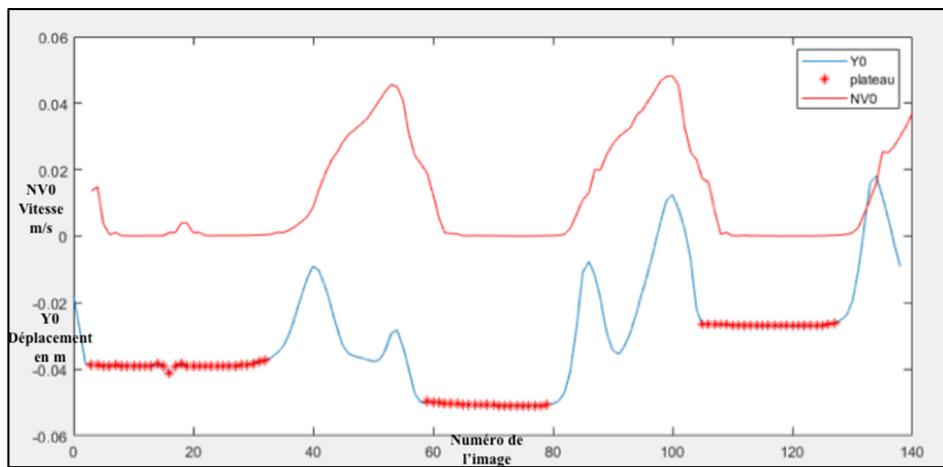


Figure 3.9 Hauteur du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo d'acquisition (100Hz)

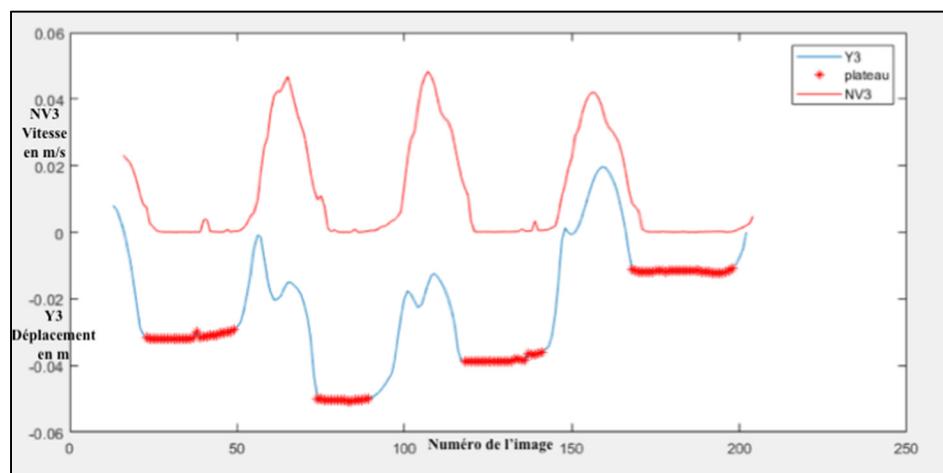


Figure 3.10 Hauteur du sabot de la patte arrière droite en fonction du numéro de la planche vidéo d'acquisition (100Hz)

Cela a permis d'établir une valeur moyenne de la hauteur du plateau qui, retranchée à la valeur maximale de la hauteur du sabot suivant ce même plateau a permis de calculer la hauteur maximale atteinte par le sabot. Notons que les plateaux n'étaient pas à la même hauteur, sûrement dû à la forme légèrement concave du sol de l'animalerie.

Le temps d'appui du sabot a été identifié comme étant le temps d'immobilisation du sabot sur le sol. La Figure 3.11 l'illustre. Le temps d'appui correspond exactement à la définition du temps d'un plateau (vitesse nulle du sabot).

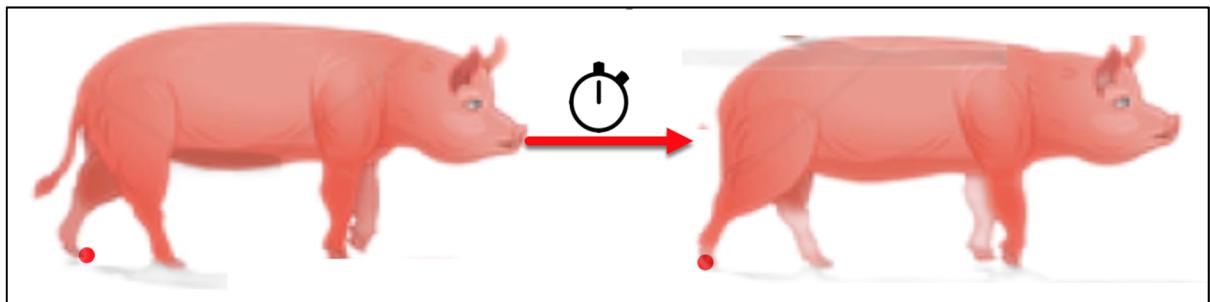


Figure 3.11 Illustration du temps d'appui

La longueur du pas a été définie comme étant la distance couverte par le sabot entre chaque contact avec le sol. Elle est illustrée dans la Figure 3.12.

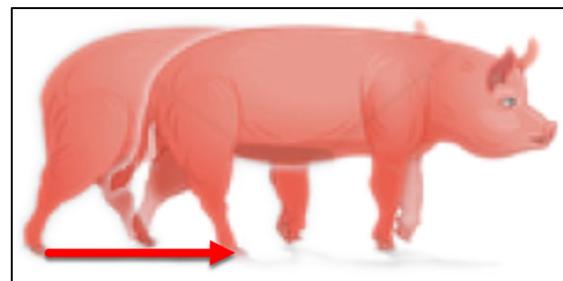


Figure 3.12 Illustration de la longueur du pas

Le repère est défini dans la Figure 3.13. Un premier cas avait été imaginé en vue de dessus sur la Figure 3.14 où les ronds jaunes représentent le sabot de l'animal.

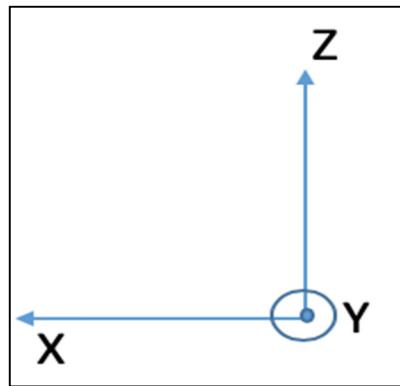


Figure 3.13 Repère orthonormé utilisé pour les acquisitions où l'axe "Z" est le sens de la marche

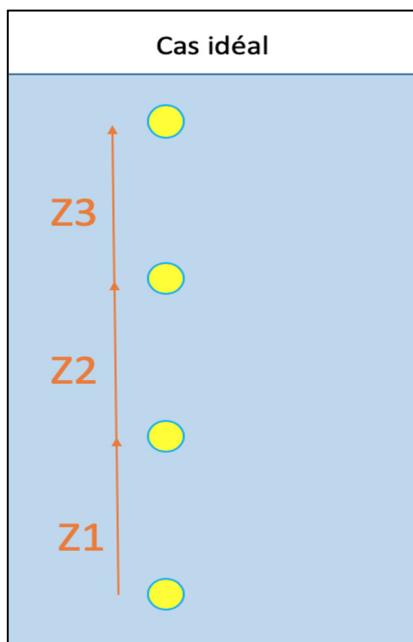


Figure 3.14 Premier cas imaginé de la marche du porc

Mais ce cas ne représentait pas forcément la réalité, un second cas a donc été imaginé dans la Figure 3.15. Le sabot ne se déplace pas selon le seul axe « Z » mais le sabot possède également une composante selon l'axe « X ».

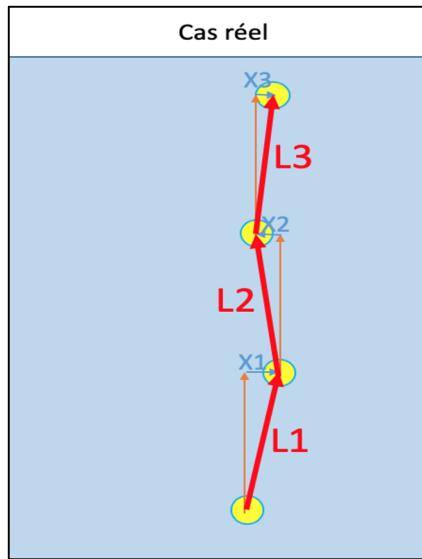


Figure 3.15 Deuxième modèle plus réaliste pris en compte pour la méthode

Cela se traduit de la manière suivante sur les courbes issus du script customisé telles que vues à la Figure 3.16 pour la patte avant gauche et à la Figure 3.17 pour la patte arrière gauche. Ainsi, il faut également identifier les plateaux de ces courbes pour en extraire une valeur moyenne, la différence entre deux plateaux donne le déplacement du sabot selon le premier axe, il faut en faire de même pour le second. Enfin, la norme de ce déplacement est calculée pour obtenir la longueur totale du pas. En reprenant la même définition que précédemment, c'est à dire qu'un plateau est atteint lorsque la vitesse du sabot est nulle, la Figure 3.18 est donc celle obtenue pour l'axe « Z » et la Figure 3.19 représente celle obtenue pour l'axe « X ».

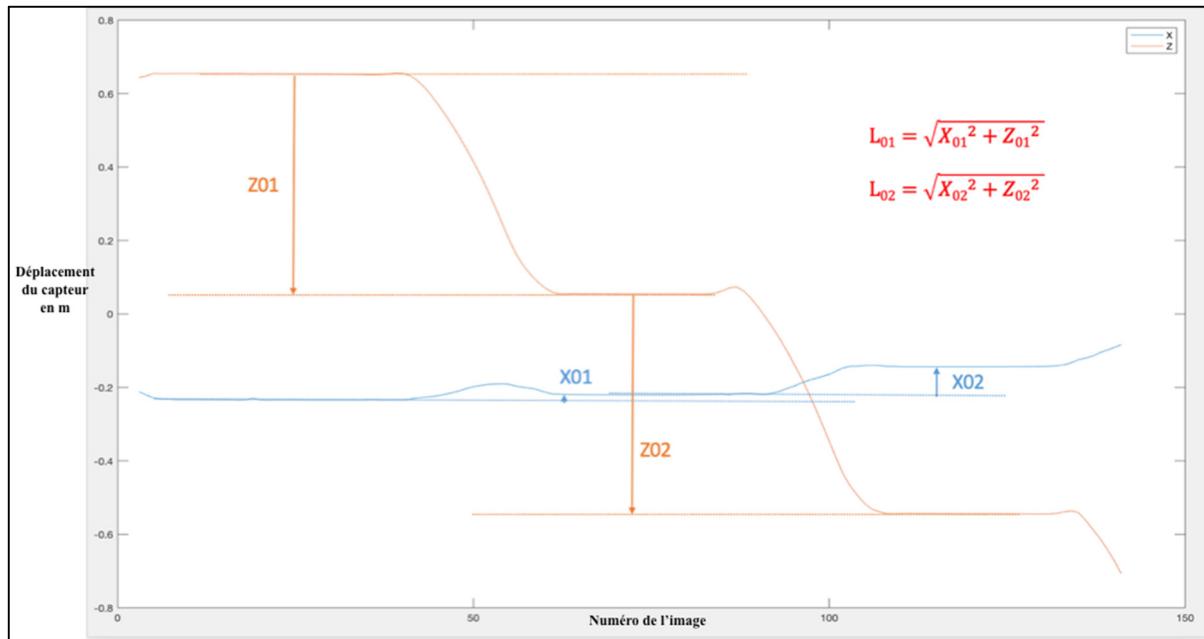


Figure 3.16 Courbes du déplacement en mètre du sabot de la patte avant gauche de Rose selon l'axe "Z" et "X" en fonction du numéro de la planche vidéo

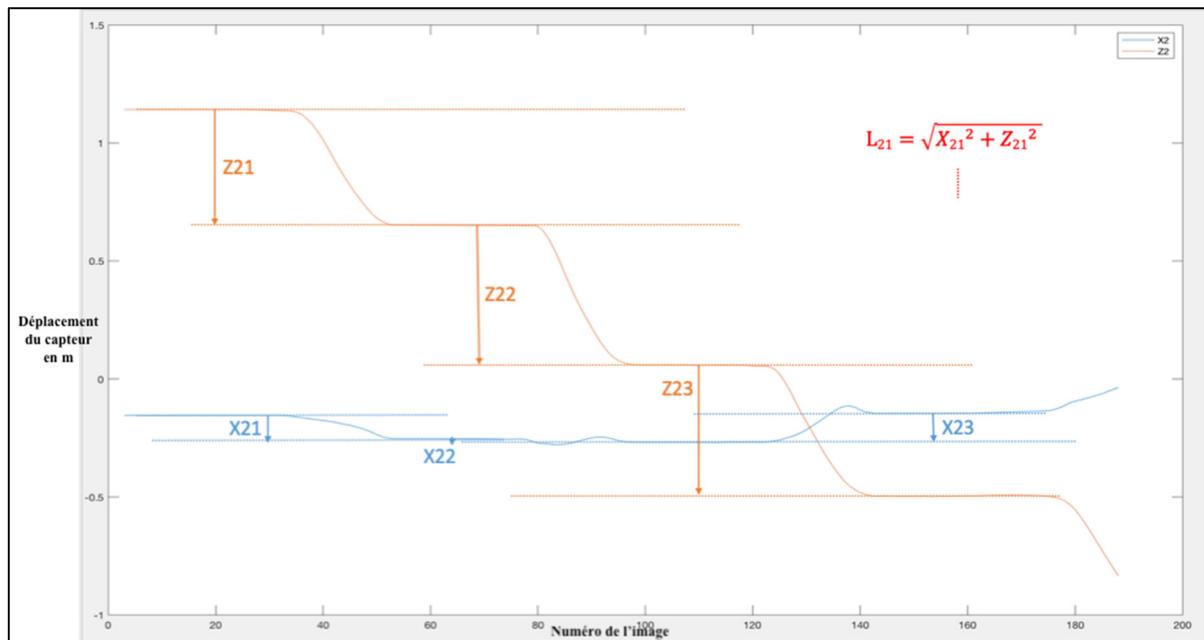


Figure 3.17 Courbes du déplacement en mètre du sabot de la patte arrière gauche de Rose selon l'axe "Z" et "X" en fonction du numéro de la planche vidéo

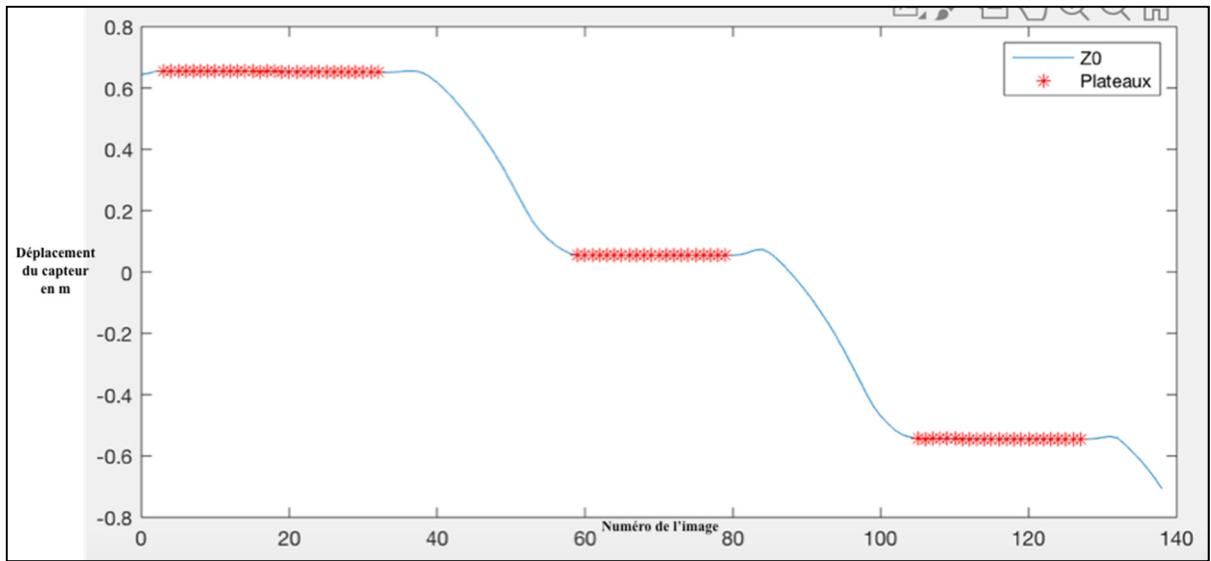


Figure 3.18 Déplacement en mètre obtenu selon l'axe Z du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo

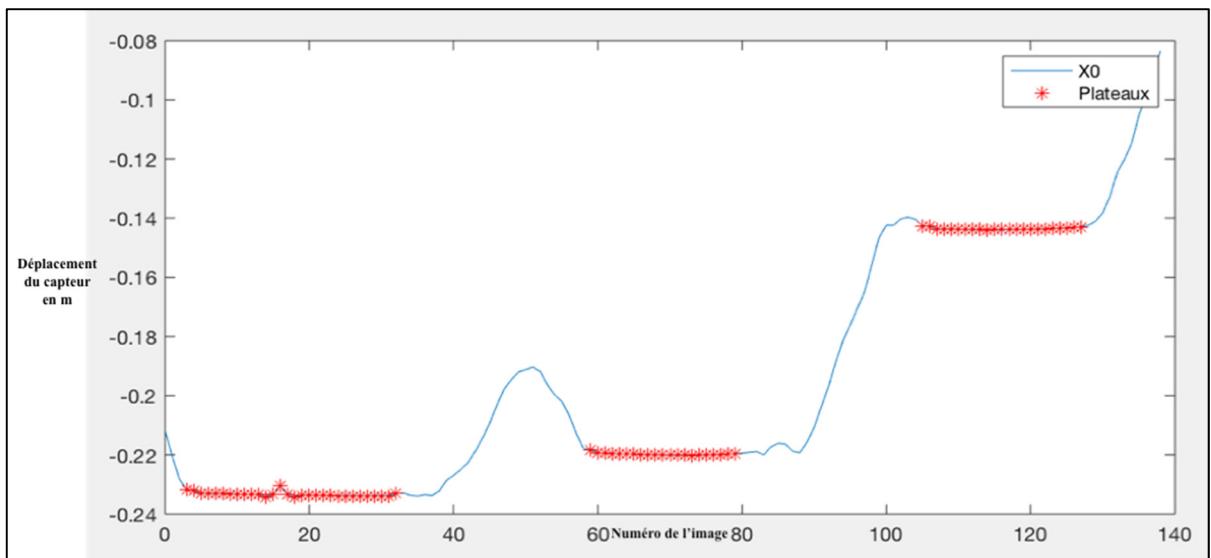


Figure 3.19 Déplacement en mètre obtenu selon l'axe "X" du sabot de la patte avant gauche en fonction du numéro de la planche vidéo

La vitesse globale de Rose était mesurée en fonction du changement de position du marqueur H1 de la Figure 3.3. La Figure 3.20 illustre ce paramètre. Une moyenne a été réalisée par dates d'acquisitions.

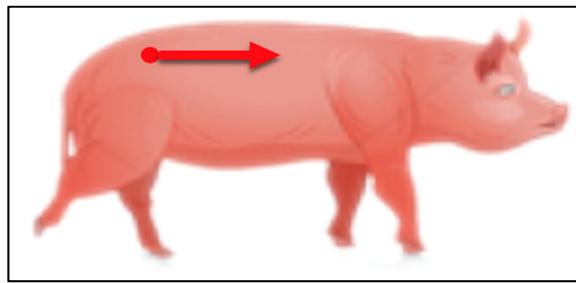


Figure 3.20 Illustration de la vitesse de la marche de Rose

3.2.4 Statistiques

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Minitab 18 (Minitab, USA). La distribution des précédents paramètres était normale selon le test de normalité de Ryan-Joiner ($p > 0.05$). Ensuite, une ANOVA a un facteur contrôlé couplée au test Tukey (avec un seuil établi à $p < 0.05$, certains seuil étaient même en deçà de $p < 0.01$) sur la moyenne des paramètres ont permis de rechercher comment la cinématique de Rose a évolué après la LTME, à travers le temps et les membres contralatéraux. Il y avait une différence statistique significative si la valeur de p était inférieure à 0.05.

3.3 Porcine Thoracic Injury Behavior Scale

Il a été jugé pertinent de noter la marche de Rose également selon l'échelle de notation qualitative du PTIBS présentée dans la revue de la littérature. Comme cela a été fait qu'a posteriori des acquisitions, il a fallu le faire via les quelques acquisitions vidéos qui restaient. Elles ont pu être complétées avec les vidéos MOTIVE disponibles. Le score PTIBS a été évalué par deux examinateurs : Lucien Diotalevi ainsi que par moi-même. Il a été évalué selon l'échelle de (Kim et al., 2018).

3.4 Imagerie par résonance magnétique

Pour rappel, ce mémoire présente une approche préliminaire dont le but est d'en présenter les tenants et les aboutissants et d'améliorer la méthodologie afin qu'elle devienne plus robuste.

Les acquisitions IRM de Rose ont été réalisées le 2 Août 2018, soit un peu moins de 3 mois après la LTME induite du 7 mai 2018 (87 jours). Rose était alors âgé d'environ 8 mois et n'avait pas atteint l'âge adulte qui est aux alentours de 3 et 4 ans pour cette race. Par conséquent, nous ne disposons d'aucune valeur de référence, qu'elle soit issue de Rose avant la LTME ou d'autres mini-porcs âgés de 8 mois.

Le système IRM exploité était un modèle Skyra 3T de Siemens. La zone impactée a été retrouvée à l'aide de marqueur au niveau de T10. Sous anesthésie, Rose a été placée sur le dos et maintenue par des guides, coussins et sangles. Son rythme cardiaque et respiratoire ont été contrôlés grâce à des électrodes pour électrocardiogramme. Une antenne souple (B01,2) de l'IRM a été placée au niveau de son rachis antérieur en complément de l'antenne Spine (SP2,3). L'objectif des antennes est d'assurer la réception dans le volume étudié.

3.4.1 Acquisitions

Les séquences d'acquisitions IRM exploitées sont les suivantes :

- Pondération T2 Space,
- Pondération T2*,
- Tenseur de diffusion (DTI),
- Contraste de phase.

Les acquisitions ont duré 4 heures et ont produites 7935 images. Habituellement, ces 4 séquences ne requiert pas autant de temps, les 4 heures incluent différents tests d'optimisation d'un protocole homme vers cochon. Le prochain paragraphe présente les différentes séquences de localisation.

3.4.2 Séquences de localisation

Dans un premier temps, il y a trois séquences de localisation (T2) qui ont été réalisées pour localiser la zone lésée. Elles sont résumées dans le Tableau 3.1. Chaque séquence durait environ 2 minutes. Décomposée en 8 images par séquence : 3 coupes sagittales, 3 transversales et 2 coronales. Chaque image permettait d'imager une zone de 300mm par 300 mm au sein de Rose.

Tableau 3.1 Liste des séquences de localisation

Segments du spécimen	ID fichiers	Notes
Tête et cou	I_Localizer_H_0MM_0001	Cerveau à T1 visibles
Cou et thorax	II_Localizer_C_220MM_0002	C6 à T9 entièrement visibles
Thorax et lombaires	III_Localizer_C_430MM_0003	T9 à L3 entièrement visibles

3.4.3 Séquences T2 Space

Deux séquences T2 Space ont été effectuées autour de la zone lésée, et sont résumées dans le Tableau 3.2. La nomenclature complète de l'acquisition T2 Space est présentée à l'ANNEXE II. Le T2 Space permet de calculer l'aire transverse de la moelle épinière et de segmenter le cordon en post-traitement d'image. Lors de la phase aiguë, on s'attend à une augmentation de l'aire transverse de la moelle épinière due à la présence d'un oedème. Lors de la phase chronique on pourrait s'attendre à une diminution de cette aire due aux phénomènes de démyélinisation en cas d'atteinte axonale.

Tableau 3.2 Liste des séquences T2 Space

Vues	ID fichiers	Nb. de coupes	Dimension portion imagée (mm)
Sagittale	t2_space_sag_p2_iso_myelo	56	256x256
Coronale	t2_space_sag_p2_iso_myelo_MIP_COR	1	256x256

3.4.4 Séquences T2*

Trois séquences T2* ont été effectuées autour de la zone lésée. La nomenclature est disponible en ANNEXE IV. Les coupes ont été réalisées dans le plan transverse du spécimen. Le Tableau 3.3 résume les acquisitions. On peut grâce à cette séquence évaluer la perte de contraste entre la substance blanche et grise due au phénomène ischémique, montrant la souffrance tissulaire. Cette séquence permet, comme le T2 Space, de calculer l'aire transverse du cordon et les sections transverses de la substance blanche et de la substance grise comme cela a été réalisé dans l'étude de (Fradet, Arnoux, Ranjeva, Petit, & Callot, 2014).

Tableau 3.3 Liste des séquences T2*

Segments du spécimen	ID fichiers	Nb. de coupes	Dimension portion imagée (mm)
60 mm centrés sur la zone lésée	T2_0026	6	149x199
30 mm caudaux à la zone lésée + 30 mm crâniaux à la zone lésée	T2_0045	6	149x199
Coupe centrée sur la zone lésée	T2_0054	7	135x180

3.4.5 Séquences DTI

L'étude de (Aung, Mar, & Benzinger, 2013) a constaté que les séquences DTI constituaient des biomarqueurs indices des dégâts à la myéline et aux axones. Deux nomenclatures DWI 2D ont été testées, ces dernières sont disponibles à l'ANNEXE III et l'ANNEXE IV. Cette acquisition DWI 2D a permis d'obtenir les paramètres suivants :

- Coefficient de diffusion axial (marqueur d'atteinte axonale),
- Coefficient de diffusion radial (marqueur de démyélinisation),
- Coefficient de diffusion moyen (présence d'œdème, inflammation),
- Anisotropie fractionnelle (marqueur de l'intégrité structurelle).

3.4.6 Traitement des images et analyse

Les images ont été visionnées sous FSLEyes (0.31.2, Oxford University, UK)

Le logiciel utilisé pour traiter les images IRM et en extraire les paramètres clés est le Spinal Cord Toolbox (De Leener et al., 2017). Les images ont subi différentes commandes pour en extraire les paramètres. Un masque sur la zone d'intérêt a été appliqué pour réduire les temps de calculs et calculer ainsi uniquement les paramètres autour de la moelle épinière. La segmentation automatique du logiciel se décompose en 3 étapes : la première est de détecter la moelle épinière, la seconde est de propager un maillage faible résolution le long de celle-ci, la troisième est d'affiner le maillage et d'ajuster la segmentation. Cette segmentation qui se fait sous les images T2-Space nous permet d'accéder à la valeur de l'aire du cordon par niveau (c'est à dire par coupe d'1 mm chacune). Le traitement des images DWI se fait par une correction du mouvement, un calcul de la moyenne des données brutes, puis la segmentation du cordon et la mise en place d'un masque pour accélérer le traitement des données. Enfin, le logiciel calcule le tenseur de diffusion qui permettra d'obtenir la fraction anisotropique ainsi que la diffusivité radiale, axiale et moyenne. La diffusivité le long de l'axe principal est λ_1 . C'est la diffusivité longitudinale ou axiale, où λ_1 représente la première valeur propre du tenseur. La diffusivité mesurée dans les deux autres axes sont λ_2 et λ_3 . on peut calculer la diffusivité radiale à partir de ces deux autres valeurs propres :

$$\lambda_{\perp} = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} \quad (3.1)$$

La diffusivité moyenne (MD) se calcule comme suit :

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (3.2)$$

Enfin, la fraction anisotropique se calcule également à partir des valeurs propres des tenseurs de diffusion comme suit :

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (3.3)$$

C'est une valeur comprise entre 0 et 1 sans unité qui décrit le degré d'anisotropie lors de la diffusion. La valeur 0 signifie que la diffusion est isotrope et est égale à 1 lorsqu'elle est anisotrope.

Le Chapitre 4 présente les résultats obtenus de la contusion, de l'analyse cinématique et IRM.

CHAPITRE 4

RESULTATS

4.1 Résultats de la contusion

Au réveil de Rose le 7 mai 2018 à 17h30, les pattes avant bougent, elle pédale de plus en plus au fur et à mesure qu'elle se réveille. Cependant les pattes arrières sont beaucoup moins mobiles et font preuve de raideurs. Elles se rétractent lorsqu'elles sont tendues. La patte gauche bouge beaucoup plus que la patte droite qui a des spasmes rigoureux et qui semble avoir subi une perte claire de mouvement volontaire. Aucune complication n'est survenue de l'intervention chirurgicale. Deux jours après la contusion, Rose pouvait marcher lentement sans assistance, les tests cinématiques ont donc pu démarrer et sont présentés dans la prochaine section.

4.2 Résultats de l'analyse cinématique

La Figure 4.1 montre l'évolution des membres antérieurs controlatéraux quant à la longueur du pas de Rose en fonction des jours. L'astérisque représente la différence statistique significative en fonction du temps (p -value < 0.05). La Figure 4.2 représente la même chose que la Figure 4.1 mais pour les membres postérieurs. Le temps d'appui pour les membres antérieurs et postérieurs sont représentés respectivement dans les Figures 4.3 et 4.4. Les Figures 4.5 et 4.6 sont les graphiques d'évolution de la hauteur du sabot des membres antérieurs et postérieurs (respectivement). Enfin, la Figure 4.7 montre l'évolution de la vitesse globale de Rose. Notons que pour les membres antérieurs, il n'y avait pas les données nécessaires pour enregistrer ces acquisitions le 27 juillet.

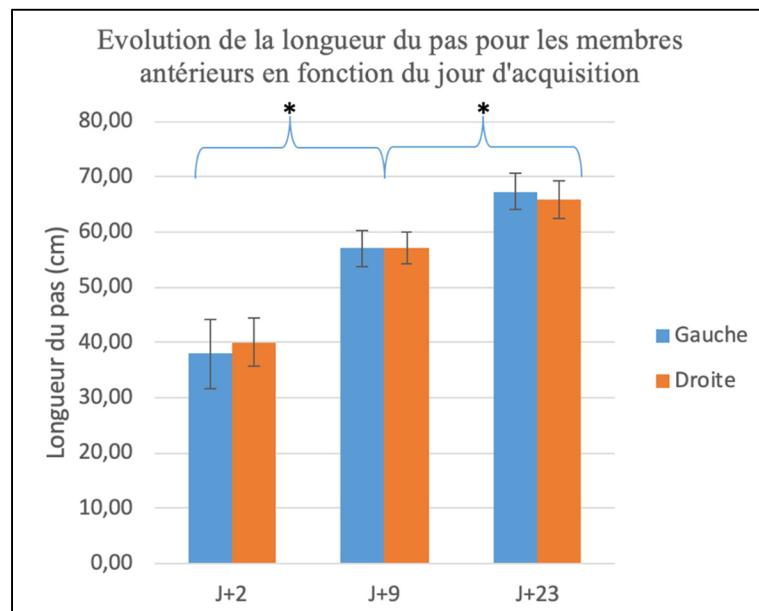


Figure 4.1 Évolution de la longueur du pas pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition

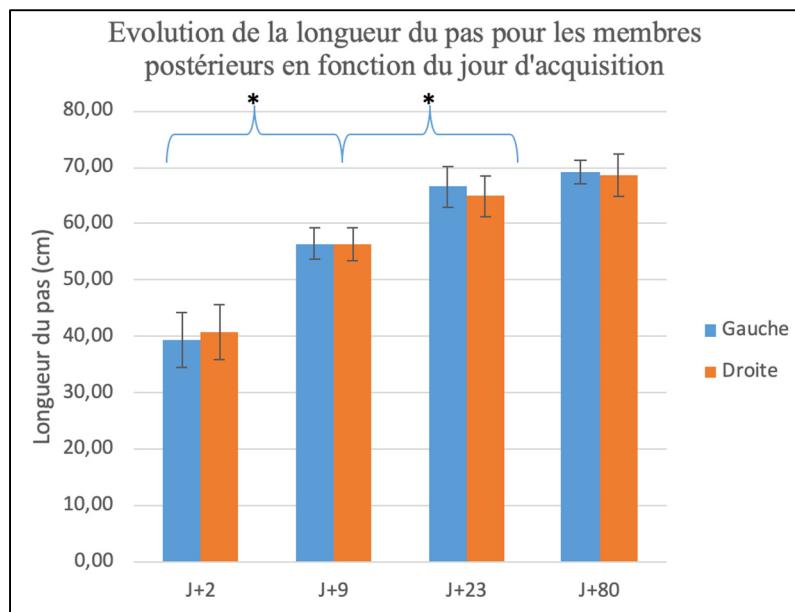


Figure 4.2 Évolution de la longueur du pas pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition

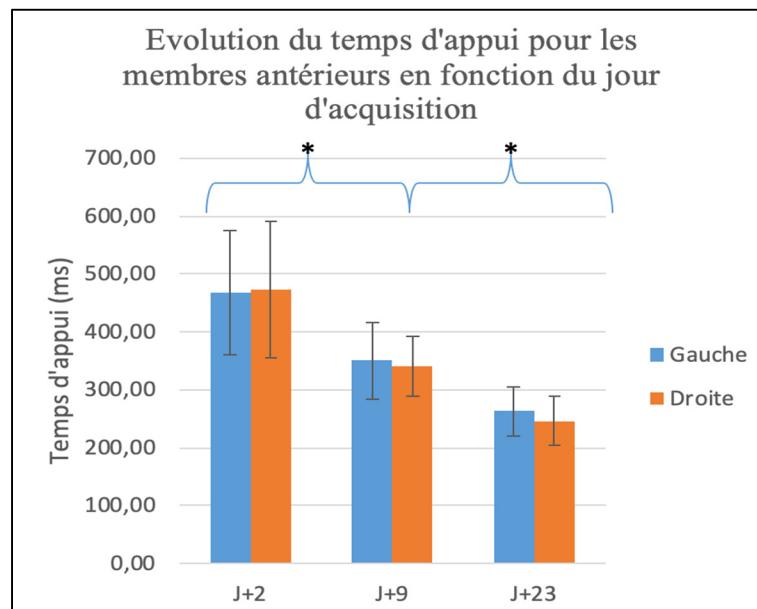


Figure 4.3 Évolution du temps d'appui pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition

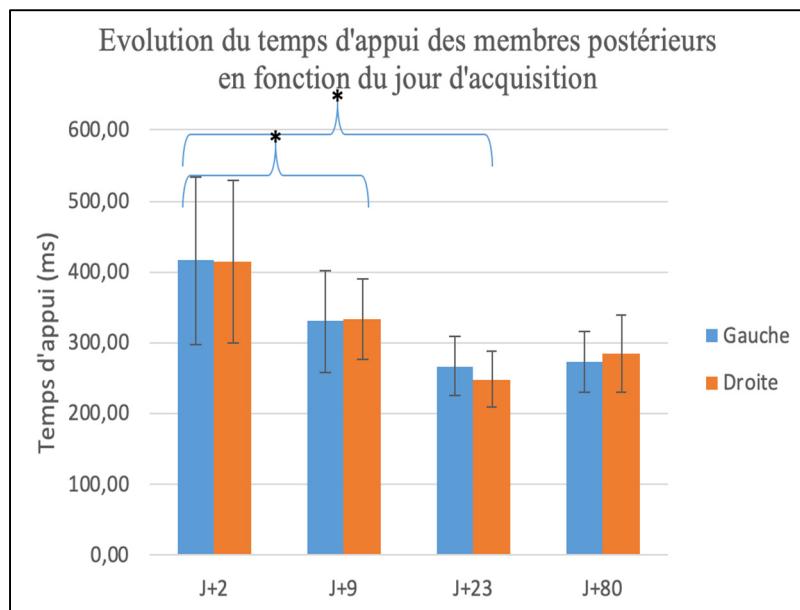


Figure 4.4 Évolution du temps d'appui pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition

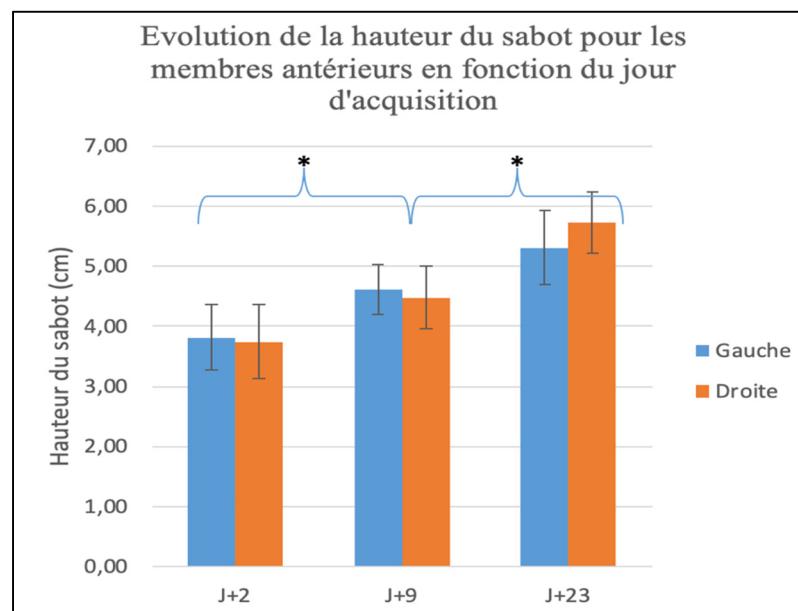


Figure 4.5 Évolution de la hauteur du sabot pour les membres antérieurs en fonction du jour d'acquisition

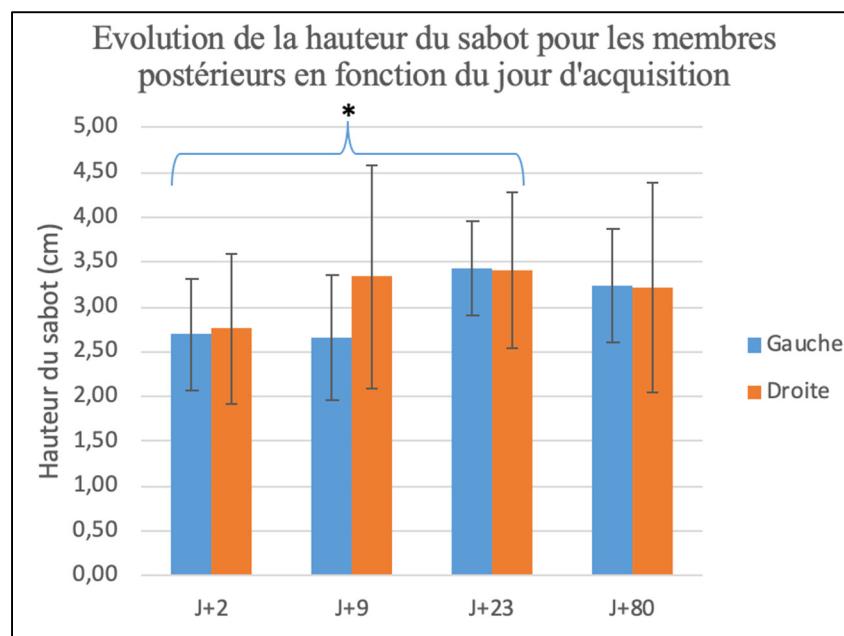


Figure 4.6 Évolution de la hauteur du sabot pour les membres postérieurs en fonction du jour d'acquisition

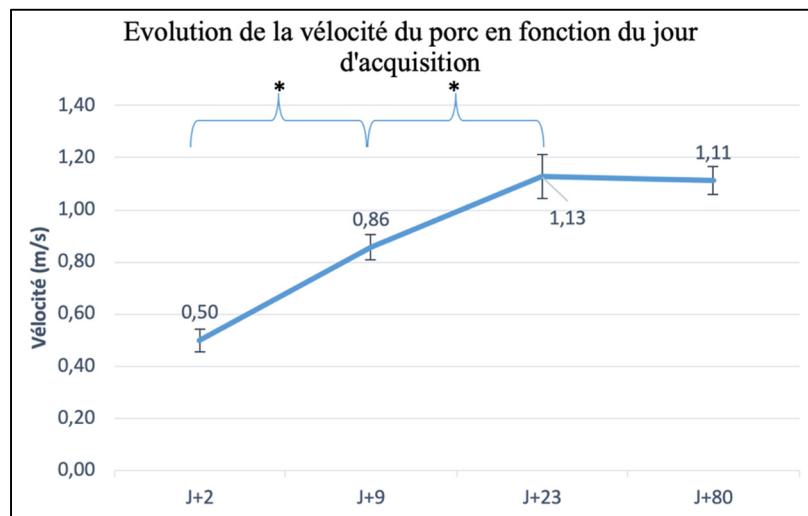


Figure 4.7 Évolution de la vitesse du porc en fonction du jour d'acquisition

Pour chaque paramètre cinématique, aucune différence n'a été trouvée entre les membres controlatéraux (que ce soit entre les membres antérieurs ou entre les membres postérieurs). Pour la longueur du pas, il a été trouvé une différence statistique très significative ($p\text{-value} < 0.01$) entre les jours 2-9 (J+2 vs J+9), 9-23 et a fortiori 2-23 post-trauma. Le temps d'appui n'a trouvé de différence statistique qu'entre les jours 2-9 ($p < 0.05$), 9-23 ($p < 0.01$) et 2-23 pour les membres antérieurs et 2-9 et 2-23 pour les membres postérieurs ($p < 0.05$). La hauteur du sabot pour les membres antérieurs a montré une différence statistique significative entre les jours 2-9, 9-23 et 2-23 ($p < 0.01$) pour la patte droite post-trauma gagnant presque 2 cm de hauteur et une différence statistique entre les jours 2-23 pour la patte gauche. La hauteur du sabot pour les membres postérieurs a montré une différence statistique significative uniquement entre les jours 2 et 23 ($p < 0.05$). La vitesse générale de Rose a augmenté significativement jusqu'au jour 23 de 0.50 m/s et a plus que doublé jusqu'à 1.13 m/s. La vitesse a montré une différence statistique entre les jours 2-9, 9-23 et 2-23 ($p < 0.01$), pas d'évolution au-delà. On remarque ainsi que l'évolution naturelle de ces paramètres cinématiques se fait sur environ 23 jours.

4.3 Résultats de l'analyse PTIBS

Les résultats de l'analyse PTIBS ont montré dès le jour 2 post-opération un score de 10 sur 10 chez les deux observateurs (et qui demeure ainsi les jours suivants). Le résultat de l'analyse PTIBS au jour 2 est présenté dans le Tableau 4.1. Rose marchait au moins 6 pas avec une alternance des membres postérieurs et aussi une alternance des membres postérieurs et antérieurs, une bonne flexion du genou, et le placement plantaire des sabots avec un bon équilibre général. Autrement dit, la marche était normale selon les critères de l'échelle.

Tableau 4.1 Résultats PTIBS de Rose au jour 2 constatés chez les deux observateurs.

PTIBS score	Active hindlimb movements	Rump off ground	Knee off ground	Rhythmic crawling	Stepping partial knee extension	Stepping full knee extension	Hoof placements dorsal/plantar	Balance
1	N	N	N	N	N	N	N	N
2	Y	N	N	N	N	N	N	N
3	Y	Transient	Transient	N	N	N	N	N
4	Y	Y	Transient	Y	N	N	N	N
5	Y	Y	2≤Y≤6 steps	Y	2≤Y≤6 steps	N	Both	N
6	Y	Y	Y>6 steps	Y	Y>6 steps	N	Both	N
7	Y	Y	Y	Y	Y>6 steps	2≤Y≤6 steps	Both	N
8	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Both	N
9	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Plantar	N
10	Y	Y	Y	-	-	Y>6 steps	Plantar	Y

On remarque donc que si selon le PTIBS la marche était considérée comme « normale », l'animal a cependant montré une évolution de sa marche dans les paramètres cinématiques.

4.4 Résultats de l'analyse des paramètres IRM

Lors des acquisitions d'images, les techniciens IRM ont estimé que la zone lésée faisait environ 50 mm et se situe au niveau de l'intersection des lignes, telle que montrée à la Figure 4.8. Cette image IRM a été obtenue grâce à la séquence d'acquisition T2-Space. La segmentation de la moelle épinière (Figure 4.9) a permis d'obtenir l'aire de la section transversale du cordon (CSA : Cross-Sectional Area) par niveau, c'est à dire à chaque coupe (d'environ 1mm chacune), tel que présenté dans la Figure 4.10.

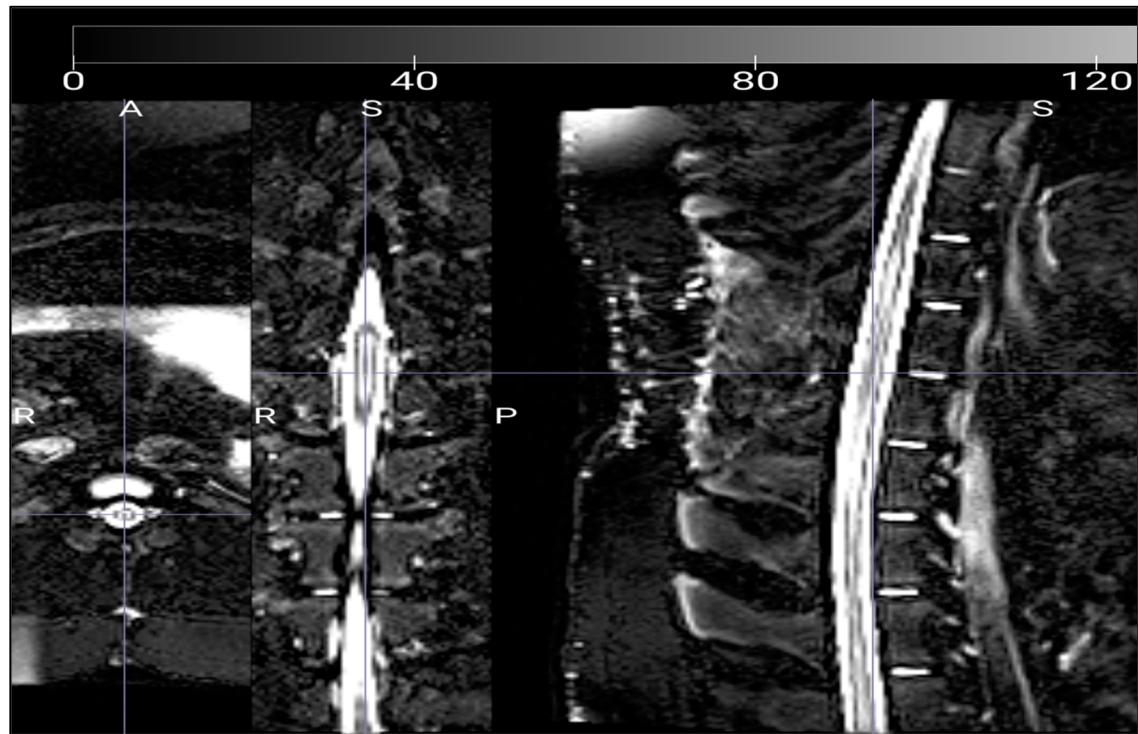


Figure 4.8 Image pondérée T2-Space en vue (de gauche à droite) transverse, coronale et sagittale

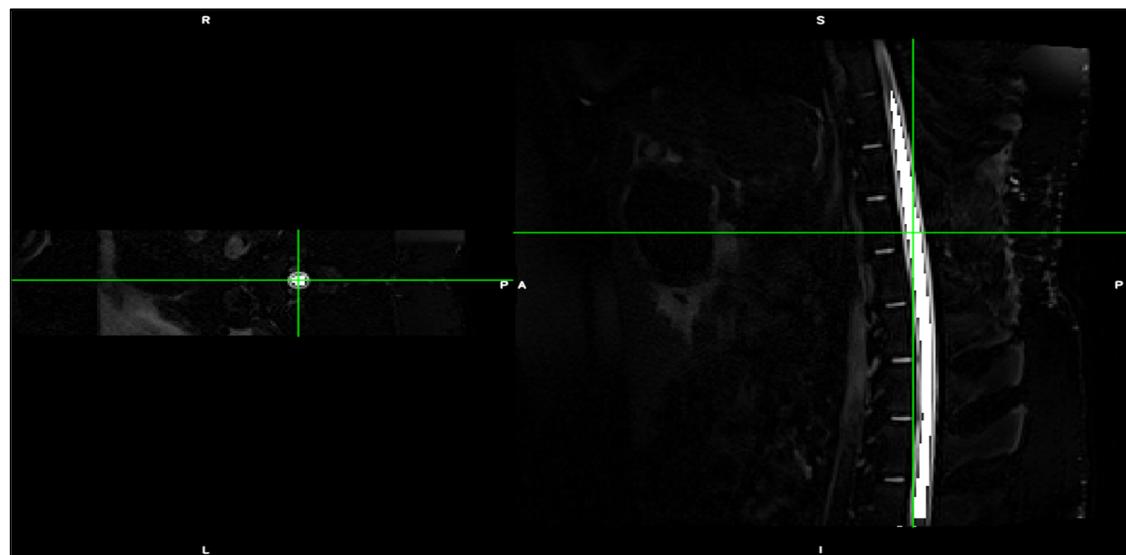


Figure 4.9 Segmentation de la moelle épinière sur image T2-Space en vue transversale (gauche) et sagittale (droite). La moelle épinière segmentée apparaît en blanc

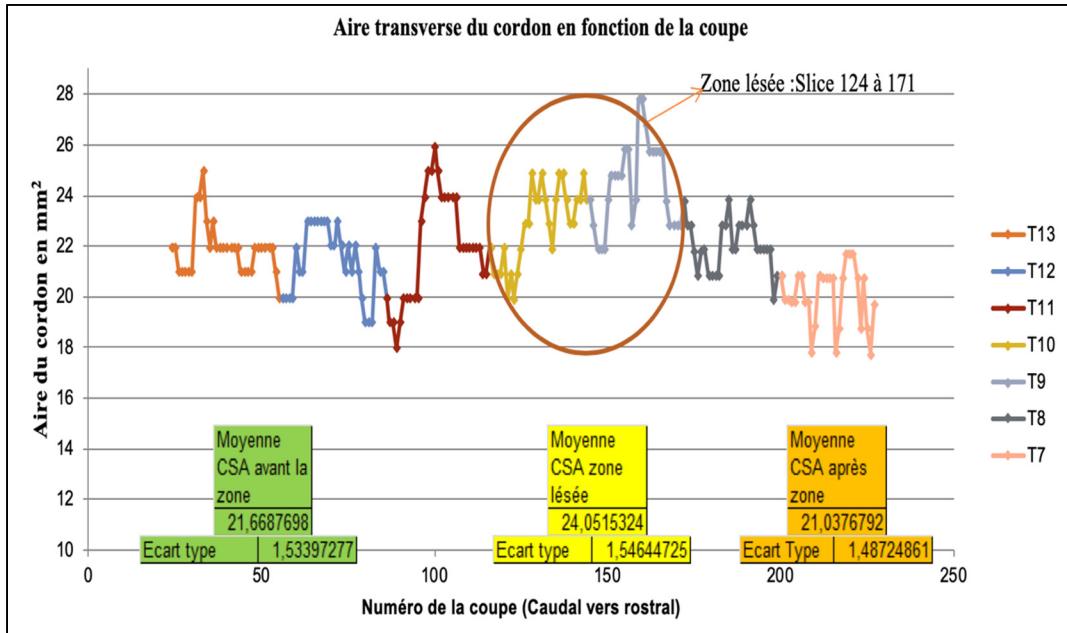


Figure 4.10 Aire transverse du cordon en fonction de la coupe (caudal vers rostral)

En phase aiguë, si on considère que les résultats sur l'homme sont similaires à ceux que nous obtiendrons sur le porc (études de (Aung et al., 2013; Xie et al., 2010)) on peut s'attendre à une augmentation de l'aire transverse du cordon due à la présence d'œdème. En phase chronique, nous nous attendons à une diminution de l'aire transverse du cordon, de par la présence de mécanisme de démyélinisation. Les acquisitions IRM ont été réalisées plus de 2 mois après la blessure, Rose devrait être en phase chronique. Cependant, nous ne possédons aucune valeur de référence et il est impossible de conclure quant à une quelconque variation. Mis à part cela, on note que la moyenne de l'aire transverse est plus élevée que l'aire du cordon en rostral et en caudal d'environ 2.5cm et 3cm respectivement. Ainsi une piste intéressante serait d'envisager qu'à distance de l'épicentre de la blessure médullaire, la moelle épinière peut être considérée comme saine et servir ainsi de valeur de référence. Or, encore une fois, on ne sait pas si l'aire transverse du cordon a varié à distance de la blessure ou si même avant la blessure la zone T9-T10 (zone blessée) possédait initialement la même aire transverse du cordon qu'à quelques centimètres d'elle, c'est à dire vers T11-T13 ou T7-T8.

Les résultats des images DTI ont été traités grâce au processus décrit dans le précédent chapitre. Le résultat découlant de ceci est présenté dans la Figure 4.11 qui montre l'image brute, la Figure 4.12 montre l'image moyennée avec un masque sur la zone d'intérêt, enfin la Figure 4.13 montre cette image segmentée. Ce processus nous permet d'extraire avec un temps de calcul réduit les paramètres qui nous intéressent à savoir :

- La fraction d'anisotropie;
- La diffusivité (axiale, radiale et moyenne).

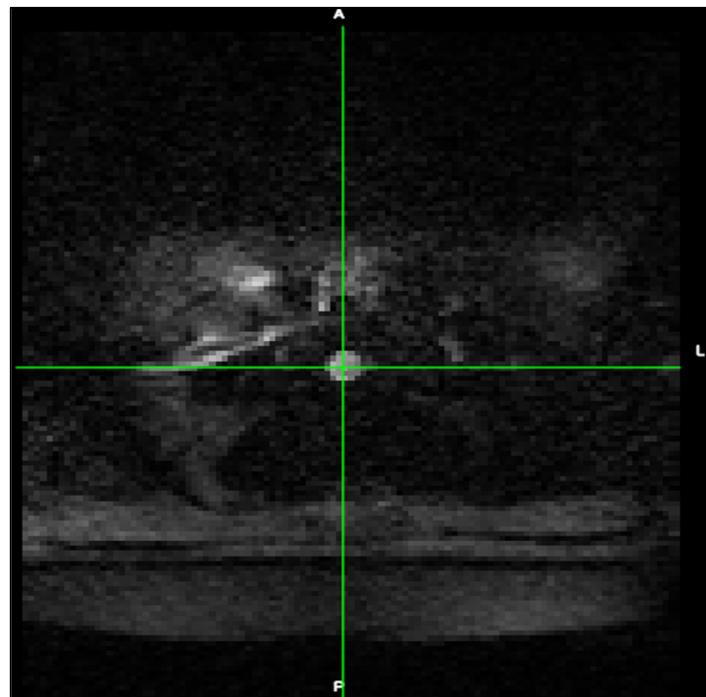


Figure 4.11 Image DTI brute de Rose

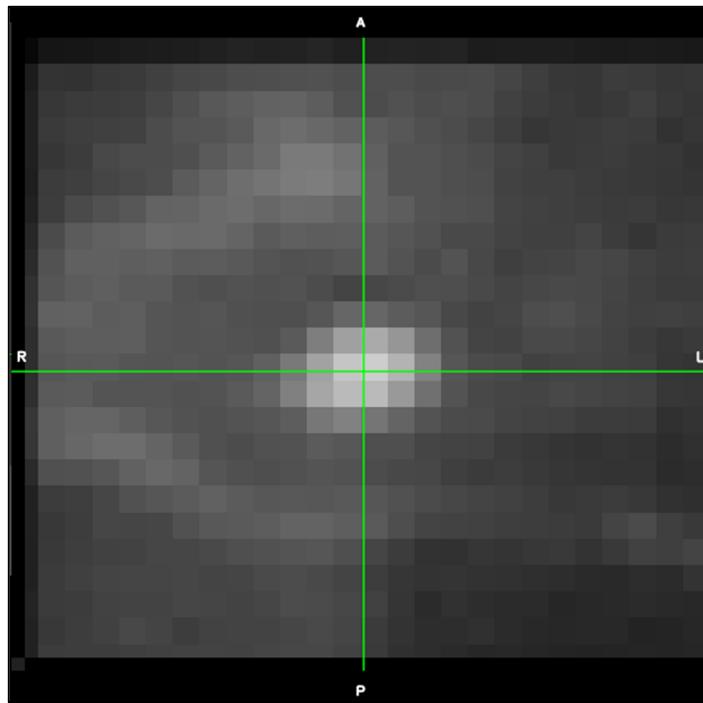


Figure 4.12 Image moyenne pondérée en diffusion

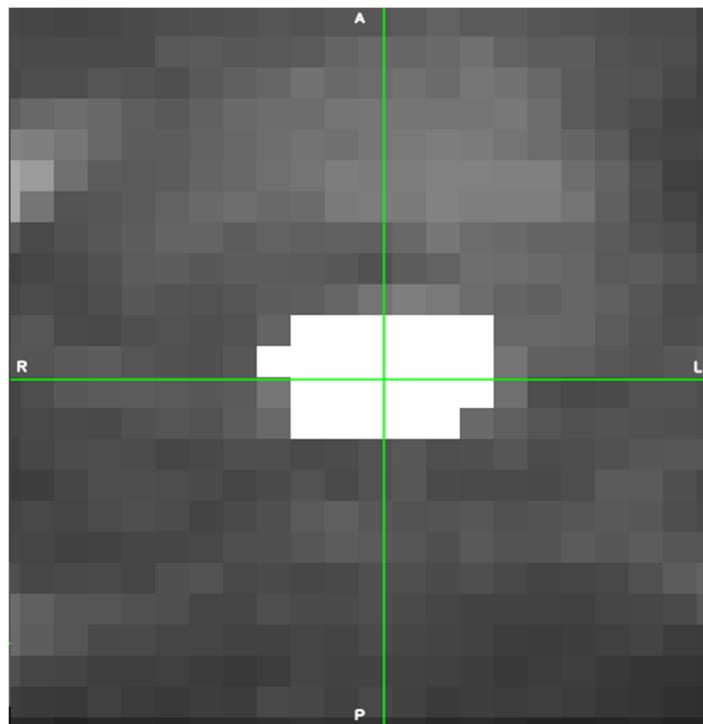


Figure 4.13 Image segmentée

Les résultats obtenus sont rassemblés dans la Figure 4.14. Chaque coupe correspond à une épaisseur de coupe de 5 mm. La blessure se situe environ entre la coupe 2 et 12. On note que dans les deux cas, l'incertitude obtenue par point est très vaste et empêche de tirer toute conclusion quant à une évolution claire de la tendance de la fraction anisotropique le long de la blessure. Ceci est peut-être dû à l'acquisition IRM qui peut être largement améliorée. Ces améliorations feront l'objet de la discussion au chapitre 5.

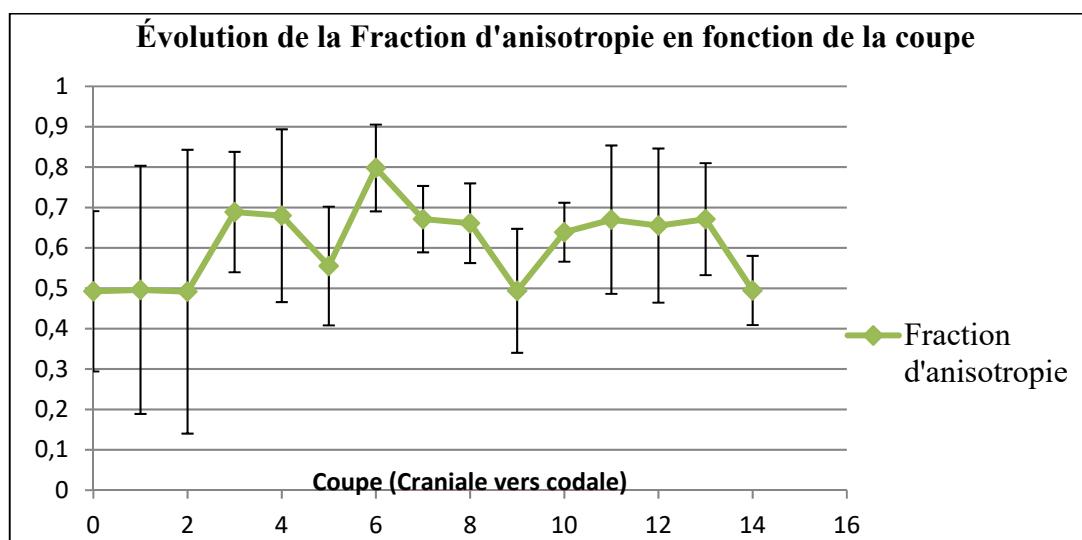


Figure 4.14 Évolution de la fraction anisotropique en fonction de la coupe

La diffusivité axiale est un marqueur d'atteinte axonale. Lors de la phase aiguë, on peut s'attendre à une augmentation de la diffusivité axiale par la présence d'un œdème vasogénique. A distance du trauma, on peut s'attendre à une diminution de cette diffusivité axiale (atteinte axonale). Les résultats obtenus sont exposés dans la Figure 4.15. On ne remarque encore aucune tendance claire et l'écart type apparaît anormalement élevé sur certains points.

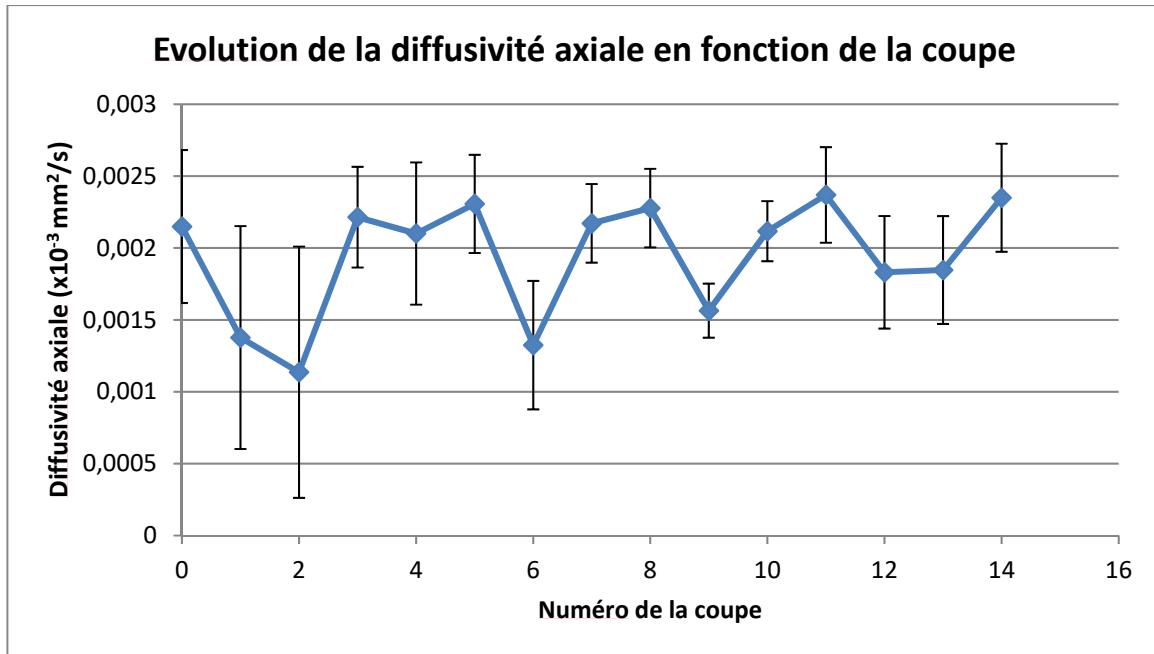


Figure 4.15 Évolution de la diffusivité axiale en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)

La diffusivité radiale est un marqueur de démyélinisation. On peut s'attendre à une augmentation de la diffusivité radiale au niveau de la blessure et à distance du trauma dû d'une part à la présence d'un œdème vasogénique et de la démyélinisation d'autre part. La Figure 4.16 montre les résultats obtenus quant à la diffusivité radiale. Aucune tendance claire ne semble se dégager de la courbe, cependant on note une valeur plus importante aux extrémités, c'est ce à quoi nous pouvions nous attendre. Cependant, les écarts-types sont plutôt élevés encore une fois. On remarque qu'au niveau de la coupe 6 une valeur qui semble aberrante a fait irruption. Une correction manuelle, avec recalage avec les données $T2^*a$ donc été suggérée. La correction est présentée dans la Figure 4.17 et les résultats sont présentés dans la Figure 4.18.

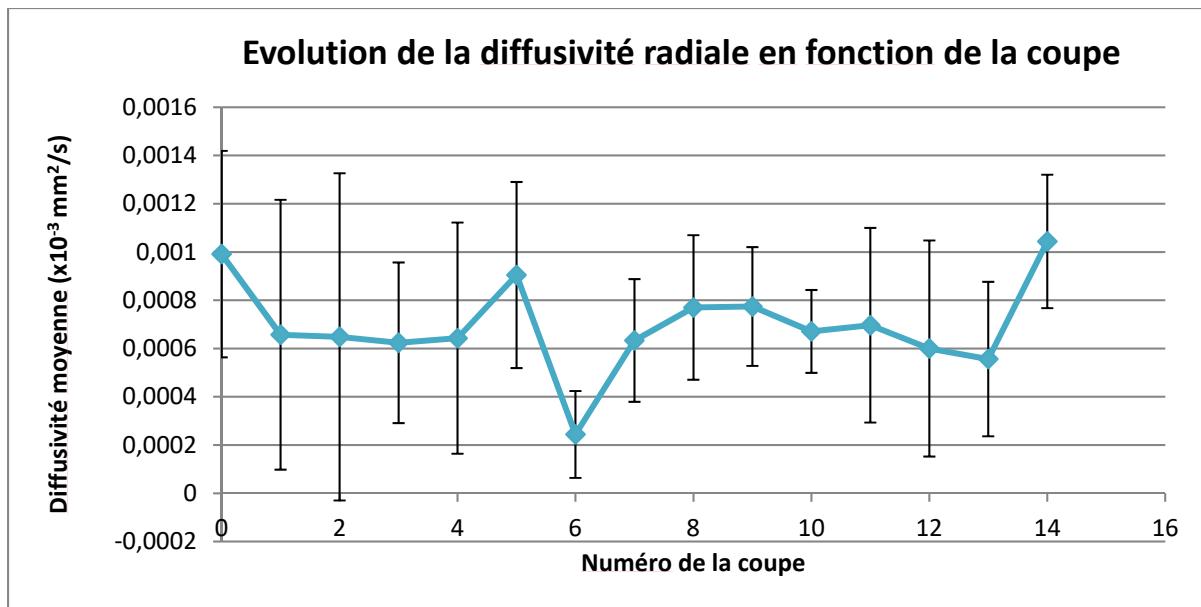


Figure 4.16 Évolution de la diffusivité radiale en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)

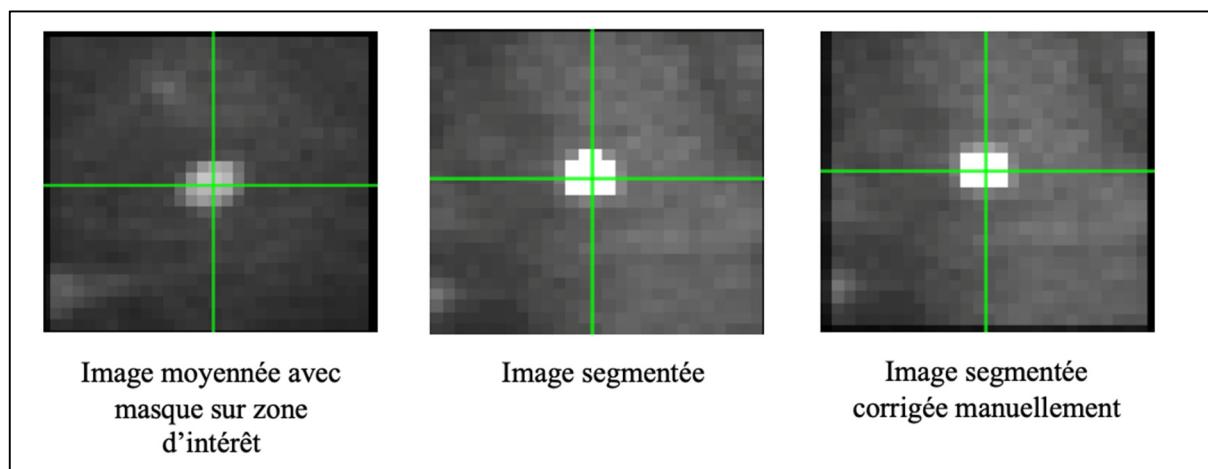


Figure 4.17 Correction manuelle sur la segmentation automatique

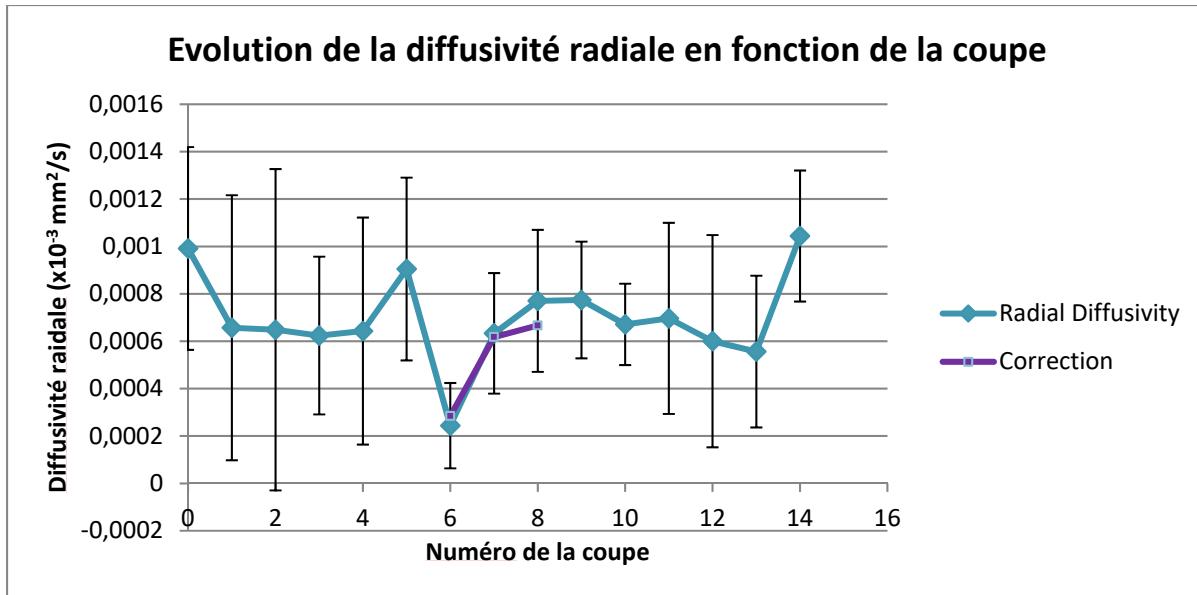


Figure 4.18 Évolution de la diffusivité radiale avec la correction au niveau de la coupe 6, 7 et 8

La correction manuelle a entraîné une différence relative allant de 2,5% jusqu'à 16,7%. Cela a permis de réduire également l'écart-type d'environ 15%. La valeur de la diffusivité axiale au niveau de la coupe numéro 6 n'a que très peu changé. Enfin, la diffusivité moyenne sera présentée dans le prochain paragraphe.

La diffusivité moyenne est un indice de la présence d'œdème et d'inflammation. On s'attend à une augmentation de la diffusivité moyenne lors de la phase aiguë. La Figure 4.19 présente les résultats obtenus. On remarque que la tendance de la diffusivité moyenne est la même que celle de la diffusivité radiale. La correction manuelle a donné les mêmes résultats que pour la diffusivité radiale. L'écart-type reste plutôt élevé.

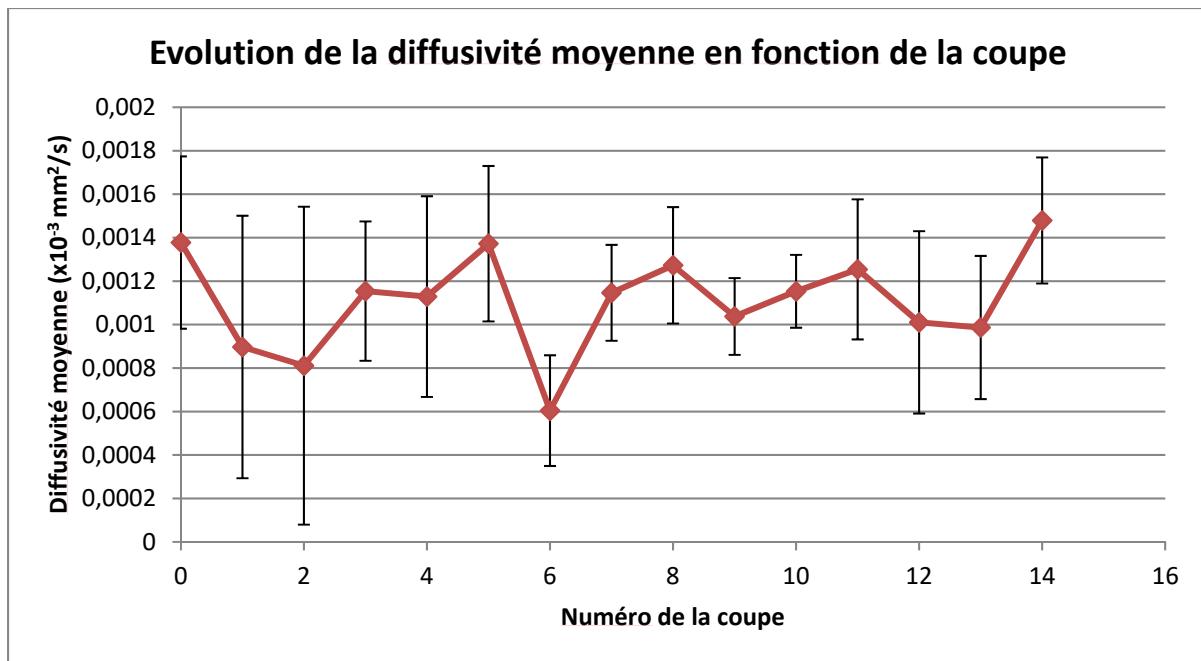


Figure 4.19 Évolution de la diffusivité moyenne en fonction de la coupe (crâniale vers caudale)

CHAPITRE 5

DISCUSSION

Ce chapitre expose la discussion générale de ce mémoire et sur le travail effectué. De l'étude cinématique de la marche du porc jusqu'à l'analyse des paramètres quantitatifs issus de l'IRM. Des recommandations verront donc le jour suite à la discussion pour les travaux subséquents.

5.1 Analyse cinématique

Pour rappel, le premier sous-objectif de ce présent mémoire était de réaliser une analyse cinématique quantitative suivi dans le temps pour évaluer l'évolution d'une blessure médullaire sur le modèle porcin. L'analyse cinématique a montré une évolution de la marche chez Rose et on peut considérer que l'objectif a donc été atteint. En effet, l'analyse cinématique s'est montrée plus fine que le PTIBS qui n'a été en mesure de montrer une évolution de la marche suite à la LTME. Les résultats ont montré que les membres antérieurs et extérieurs ont traversé une évolution post-traumatique similaire. Le temps d'appui, la longueur du pas des membres antérieurs et postérieurs, la hauteur du sabot des membres antérieurs ainsi que la vitesse sont considérés comme étant de robustes paramètres pour montrer le recouvrement fonctionnel du cochon. Toutefois, la hauteur maximale du sabot des membres postérieurs n'a montré aucune tendance. Ces travaux ont, en outre, permis de dégager des recommandations qui seront exposés ci-après :

- Tout d'abord et en premier lieu, il est impératif de réaliser des acquisitions avant l'opération pour posséder des valeurs de références de l'animal sain qui serviront de point de comparaison avec les acquisitions post-traumatiques. Cela permettra d'établir le degré d'atteinte de la blessure les premiers jours par rapport à la marche « normale ». Ainsi, nous pourrons voir à quel point l'évolution de la marche se rapproche ou non de la marche saine.
- Le nombre de cochons. Le but de ce projet était d'établir la faisabilité de l'utilisation d'un outil quantitatif pour évaluer l'évolution LTME chez le porc. Dans le présent mémoire, il s'élève à N=1. Il serait pertinent d'augmenter le nombre de cochons pour faire varier des

paramètres (de contusions : hauteur de la chute, temps de compression) et être sensible à ces variations indiquées par l'analyse cinématique.

- Pour la hauteur du sabot, il faudrait s'assurer que le sol où les acquisitions sont réalisées, soit parfaitement plat. Le sol de l'animalerie étant légèrement concave, cela peut expliquer l'origine de la haute variabilité des résultats obtenus. En effet, les résultats peuvent varier de quelques mm ou cm si le sabot était dans le « creux », dans la « montée » ou la « descente » de ce sol concave.
- L'étude de (Stavrakakis et al., 2015) a mis en avant un paramètre que nous n'avions pas du tout pris en compte : c'est le « head bobbing » ou autrement dit, le balancement vertical de la tête qui était un des meilleurs paramètres pour la détection de la boiterie. Même si l'objectif n'est pas exactement le même pour les deux études, ce paramètre permet de se rendre compte de la difficulté de la bête à marcher et peut donc témoigner d'une évolution dans l'analyse cinématique de la marche. Ainsi, dans les futures études, il serait intéressant d'incorporer ce paramètre en plaçant un marqueur sur le front de la bête comme il a été fait dans l'étude précédemment citée.
- La quantité des marqueurs utilisée est bien trop élevée par rapport aux besoins réels. Il serait possible de garder uniquement H1 (pour la vitesse globale du cochon), H6 (pour la hauteur du sabot, la longueur du pas et le temps d'appui des membres arrières), F3 (pour la même chose que H6 mais pour les membres avant) et le nouveau marqueur qu'il faudrait incorporer sur le crâne du porc (pour mesurer le déplacement vertical de la tête). Ce qui ferait un total de 6 marqueurs. Cela aurait pour avantage de gagner du temps lors du traitement des données sur MOTIVE dans la mesure où il faut corriger plusieurs « sauts de marqueur ». Les marqueurs étant proches les uns des autres, le logiciel pouvait les confondre et la correction se faisait manuellement. En réduisant le nombre de marqueurs, il est probable que les problèmes de saut de marqueurs diminuent, tout en permettant d'évaluer tous les paramètres proposés dans cette étude.
- Les dates d'acquisition de l'analyse peuvent être optimisées. Comme précédemment expliqué, il faut des valeurs de référence pour les paramètres étudiés, tant que le porc est sain. Ainsi, deux acquisitions pourront être réalisées avant la LTME. Ensuite, dès que l'animal est capable de réaliser quelques pas, il faut commencer l'analyse cinématique.

Puis, selon les capacités mais aussi les besoins, réaliser de manière périodique les acquisitions pour obtenir l'évolution souhaitée (toutes les semaines ou tous les quelques jours selon la précision de l'évolution souhaitée). Enfin, la plupart des études citées dans la revue bibliographique (Kuluz et al., 2010; Lee et al., 2013) ne voyait aucune évolution au-delà de 30 jours après la blessure. Cette observation a été corroborée lors de la présente étude qui n'a vue aucune évolution au-delà de 23 jours. Il serait donc envisageable d'interrompre, ou à tout le moins réduire la fréquence des acquisitions après cette période de récupération. Des analyses sur un plus grand nombre d'animaux sont toutefois nécessaires avant de conclure à ce sujet.

- Il serait intéressant de poursuivre la comparaison dans les prochaines études entre le PTIBS et l'analyse cinématique quantitative de la marche, pour voir si les deux méthodes sont complémentaires ou si l'une surplombe l'autre. Cette étude suggère que l'analyse quantitative de la marche est plus sensible mais plus de sujets sont nécessaires pour définitivement conclure à ce sujet.

5.2 Analyse IRM

L'analyse IRM de la MEP porcine était un nouveau challenge pour le laboratoire car c'est un domaine tout nouveau et peu d'équipes dans le monde possèdent une expertise. L'objectif de cette partie de l'étude était donc d'établir la faisabilité et d'identifier les paramètres IRM candidats pour évaluer quantitativement l'évolution fonctionnelle de l'animal post-LTME. Suite à cette étude, on peut considérer que cet objectif a été atteint puisque des résultats quantitatifs préliminaires ont pu être extraits avec succès sur un animal ayant subi une LTME. Ces résultats démontrent donc la faisabilité de mesurer ces indices sur la moelle porcine lésée, ce qui n'avait pas été démontré auparavant à notre connaissance. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions quant aux résultats issus de l'IRM quantitative à cause du faible nombre de sujets et du manque d'évolution temporelle, qui aurait réellement permis de comparer et quantifier cette évolution à la manière de l'analyse de la marche.

Néanmoins, cette étude fait ressortir de premières recommandations :

- Il est impératif de réaliser les acquisitions IRM avec les recommandations dictées par Virginie Callot, experte dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique. Ces recommandations ont pu être testées sur des spécimens de moelle épinière mais pas encore *in vivo*. Il en résultait des images de meilleure qualité, un temps d'acquisition optimisé et donc un coût IRM réduit. Les images de meilleures qualités permettront de réduire les erreurs lors du traitement des images. Ces nomenclatures sont présentées en ANNEXE V.
- Il faut obligatoirement réaliser au moins une acquisition IRM avant la LTME pour obtenir des valeurs de référence. Ces valeurs serviront de base et seront comparées avec les valeurs obtenues après la LTME, ce qui permettra de suivre une réelle évolution.
- De manière assez analogue à l'analyse cinématique, et dans la mesure du possible, il faudra réaliser plusieurs acquisitions IRM après la LTME induite. Une acquisition pourrait être réalisée rapidement après l'opération pour évaluer la blessure dans sa phase aiguë (entre 24 et 48h après l'opération). Un autre IRM serait souhaitable toutes les semaines, car c'est vraiment dans le premier mois où la blessure évolue le plus et le plus rapidement.
- Ajouter une séquence permettant d'évaluer le rapport du transfert d'aimantation (MTR) jugé comme pertinent selon l'étude de (Cohen-Adad et al., 2011) car ce dernier était corrélé directement au score de marche des patients. Ainsi ce paramètre viendrait constituer un marqueur supplémentaire de l'évolution de la blessure médullaire.

5.3 Perspectives

Enfin, si les projets subséquents parviennent à approfondir et créer un modèle robuste d'analyse cinématique et d'IRM quantitative de la marche d'un porc suite à une LTME induite et contrôlée, il serait alors intéressant de corrélérer les données cinématiques aux données IRM. Cette démarche s'inscrirait dans une optique plus visionnaire où avec seulement des images IRM, on serait capable de pronostiquer les futurs résultats cinématiques grâce à une base de données suffisante.

Par ailleurs, des études histologiques permettraient d'approfondir et de corroborer les résultats obtenus.

De plus, ce modèle porcin affiné servirait donc de modèle translationnel entre les rongeurs et l'Homme et permettrait de devenir un modèle robuste quant aux tests précliniques pour les traitements novateurs.

CONCLUSION

Ce mémoire s'inscrit comme la continuité de projets précédents (Cliche, 2014; Moore, 2019). L'objectif principal de ce projet était d'établir la faisabilité d'une méthode d'acquisition et d'analyse de l'évolution d'une contusion médullaire porcine contrôlée. Le premier sous-objectif de ce mémoire était de présenter une méthode d'analyse cinématique permettant d'évaluer la rémission de la LTME induite chez Rose. Le second fut d'étudier la faisabilité d'une étude et d'un suivi quantitatif par IRM sur la moelle épinière porcine.

La revue de la littérature a présenté les différentes méthodes d'analyse et d'évaluation de la rémission de la LTME induite chez les rongeurs et les porcs. Les atouts et les failles de ces méthodes nous ont guidé vers la genèse de ce projet. Il a été conclu qu'une analyse quantitative de la marche et des paramètres IRM pourraient constituer des outils complémentaires quant à l'évaluation de l'évolution de la LTME induite. En effet, les résultats ont montré que cette approche quantitative est plus sensible que l'approche purement qualitative généralement utilisée. Il est donc recommandé d'utiliser cette méthode quantitative (sous réserve des recommandations). Ce mémoire propose donc une nouvelle approche quantitative pour évaluer l'évolution de cette LTME induite chez le porc. La faisabilité d'une telle méthode cinématique et le suivi de son évolution a donc été validée malgré l'absence de valeurs de référence. La faisabilité d'un suivi par IRM quantitatif sur modèle porcin et suite à une LTME contrôlée est également vérifiée et peut donc constituer une complémentarité de l'analyse de la marche (sous réserve des recommandations).

Une évaluation affinée de la récupération fonctionnelle du porc après une LTME est cruciale pour établir un modèle préclinique fiable permettant une meilleure compréhension de la rémission d'une LTME. Cette évaluation affinée pourrait également faire l'objet de divers axes de recherche, comme par exemple en pharmacologie, physiothérapie et stimulation électrique et mécanique, pour aboutir à terme à de meilleures thérapies cliniques pour les patients.

ANNEXE I

SCORE ASIA

		RIGHT		SENSORY		MOTOR		LEFT	
		KEY MUSCLES		KEY SENSORY POINTS		KEY MUSCLES		KEY SENSORY POINTS	
				Light Touch (LT), Pin Prick (PPR)				Light Touch (LT), Pin Prick (PPR)	
		UER (Upper Extremity Right)		Elbow flexors C5 Wrist extensors C6 Elbow extensors C7 Finger flexors C8 Finger abductors (little finger) T1				Elbow flexors C5 Wrist extensors C6 Elbow extensors C7 Finger flexors C8 Finger abductors (little finger) T1	
Comments (Non-key Muscle/Reason for NT/Pain):									
		T2							
		T3							
		T4							
		T5							
		T6							
		T7							
		T8							
		T9							
		T10							
		T11							
		T12							
		T13							
		T14							
		T15							
		T16							
		T17							
		T18							
		T19							
		T20							
		T21							
		T22							
		T23							
		T24							
		T25							
		T26							
		T27							
		T28							
		T29							
		T30							
		T31							
		T32							
		T33							
		T34							
		T35							
		T36							
		T37							
		T38							
		T39							
		T40							
		T41							
		T42							
		T43							
		T44							
		T45							
		T46							
		T47							
		T48							
		T49							
		T50							
		T51							
		T52							
		T53							
		T54							
		T55							
		T56							
		T57							
		T58							
		T59							
		T60							
		T61							
		T62							
		T63							
		T64							
		T65							
		T66							
		T67							
		T68							
		T69							
		T70							
		T71							
		T72							
		T73							
		T74							
		T75							
		T76							
		T77							
		T78							
		T79							
		T80							
		T81							
		T82							
		T83							
		T84							
		T85							
		T86							
		T87							
		T88							
		T89							
		T90							
		T91							
		T92							
		T93							
		T94							
		T95							
		T96							
		T97							
		T98							
		T99							
		T100							
		T101							
		T102							
		T103							
		T104							
		T105							
		T106							
		T107							
		T108							
		T109							
		T110							
		T111							
		T112							
		T113							
		T114							
		T115							
		T116							
		T117							
		T118							
		T119							
		T120							
		T121							
		T122							
		T123							
		T124							
		T125							
		T126							
		T127							
		T128							
		T129							
		T130							
		T131							
		T132							
		T133							
		T134							
		T135							
		T136							
		T137							
		T138							
		T139							
		T140							
		T141							
		T142							
		T143							
		T144							
		T145							
		T146							
		T147							
		T148							
		T149							
		T150							
		T151							
		T152							
		T153							
		T154							
		T155							
		T156							
		T157							
		T158							
		T159							
		T160							
		T161							
		T162							
		T163							
		T164							
		T165							
		T166							
		T167							
		T168							
		T169							
		T170							
		T171							
		T172							
		T173							
		T174							
		T175							
		T176							
		T177							
		T178							
		T179							
		T180							
		T181							
		T182							
		T183							
		T184							
		T185							
		T186							
		T187							
		T188							
		T189							
		T190							
		T191							
		T192							
		T193							
		T194							
		T195							
		T196							
		T197							
		T198							
		T199							
		T200							
		T201							
		T202							
		T203							
		T204							
		T205							
		T206							
		T207							
		T208							
		T209							
		T210							
		T211							
		T212							
		T213							
		T214							
		T215							
		T216							
		T217							
		T218							
		T219							
		T220							
		T221							
		T222							
		T223							
		T224							
		T225							
		T226							
		T227							
		T228							
		T229							
		T230							
		T231							
		T232							
		T233							
		T234							
		T235							
		T236							
		T237							
		T238							
		T239							
		T240							
		T241							
		T242							
		T243							
		T244							
		T245							
		T246							

Muscle Function Grading																													
0	= total paralysis																												
1	= palpable or visible contraction																												
2	= active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle																												
3	= active movement, full ROM against gravity																												
4	= active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to specific position																												
5	= (normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person																												
5*	= (normal) active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to be considered normal if identified inhibiting factors (i.e. pain, disease) were not present																												
NT	= not testable (i.e. due to immobilizing factors, severe pain such that the patient cannot be tested, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)																												
Sensory Grading																													
0	= Absent																												
1	= Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity																												
2	= Normal																												
NT	= Not testable																												
When to Test Non-Key Muscles:																													
<p>In a patient with an apparent AIS-B classification, non-key muscle functions more than 3 levels below the motor level on each side should be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS-B and C).</p> <p>Movement</p> <table border="1" style="margin-left: 100px; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation</td> <td>Root level</td> </tr> <tr> <td>Elbow: Supination</td> <td>C5</td> </tr> <tr> <td>Wrist: Flexion</td> <td>C6</td> </tr> <tr> <td>Finger: Flexion at proximal joint, extension</td> <td>C7</td> </tr> <tr> <td>Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb</td> <td>C8</td> </tr> <tr> <td>Finger: Abduction of the index finger</td> <td>T1</td> </tr> <tr> <td>Hip: Abduction</td> <td>L2</td> </tr> <tr> <td>Hip: External rotation</td> <td>L3</td> </tr> <tr> <td>Hip: Extension, abduction, internal rotation</td> <td>L4</td> </tr> <tr> <td>Knee: Flexion</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ankle: Inversion and eversion</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Toe: IP and MP extension</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction</td> <td>L5</td> </tr> <tr> <td>Hallux: Abduction</td> <td>S1</td> </tr> </table>		Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	Root level	Elbow: Supination	C5	Wrist: Flexion	C6	Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7	Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	C8	Finger: Abduction of the index finger	T1	Hip: Abduction	L2	Hip: External rotation	L3	Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4	Knee: Flexion		Ankle: Inversion and eversion		Toe: IP and MP extension		Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5	Hallux: Abduction	S1
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	Root level																												
Elbow: Supination	C5																												
Wrist: Flexion	C6																												
Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7																												
Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	C8																												
Finger: Abduction of the index finger	T1																												
Hip: Abduction	L2																												
Hip: External rotation	L3																												
Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4																												
Knee: Flexion																													
Ankle: Inversion and eversion																													
Toe: IP and MP extension																													
Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5																												
Hallux: Abduction	S1																												
ASIA Impairment Scale (AIS)																													
Steps in Classification																													
<p>The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI:</p> <ol style="list-style-type: none"> Determine sensory levels for right and left sides. The sensory level is the most caudal intact dermatome for both pin prick and light touch sensation. Determine motor levels for right and left sides. Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on squeeze testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 5). Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal. Determine the neurological level of injury (NLI) This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and function more than three levels below the isosomatic motor level (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status) For AIS-C, less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade ≥ 3. Determine whether the injury is Complete or incomplete. (i.e. absence or presence of sacral sparing) If voluntary anal contraction = NO and at S4-5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = NO, then injury is Complete. Otherwise, injury is Incomplete. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade: If YES, AIS-A and can record ZPP (lowest dermatome or myotome on both side with some preservation) If NO → Is injury Motor Complete? If YES, AIS-B more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification) 																													
<p>INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY</p> <p>ISCoS</p> <p>INTERNATIONAL SPINAL CORD SOCIETY</p>	<p>If sensation and motor function is normal in all segments, ANS=E Note: AIS-E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact; the ASIA Impairment Scale does not apply.</p>																												

Figure A-I I-2 Détail de la notation du score ASIA.

ANNEXE II

NOMENCLATURE T2-SPACE

\\CrCHUM_A\\Mac-Thiong\\colonne\\Routine\\t2_space_sag_p2_iso_myelo *	
TA: 5:59 PM: ISO Voxel size: 1.0x1.0x1.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : spcR	
Properties	Resolution - Common
Prio recon	Off
Load images to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load images to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Auto close inline display	Off
Start measurement without further preparation	Off
Wait for user to start	Off
Start measurements	Single measurement
Routine	Resolution - iPAT
Slab group	1
Slabs	1
Position	Isocenter
Orientation	Sagittal
Phase enc. dir.	H >> F
AutoAlign	---
Phase oversampling	80 %
Slice oversampling	14.3 %
Slices per slab	56
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	1.00 mm
TR	1500 ms
TE	124 ms
Averages	2.0
Concatenations	1
Filter	Raw filter, Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize
Coil elements	HE4;NE1,2;SP1
Contrast - Common	Resolution - Filter Image
TR	1500 ms
TE	124 ms
MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle	110 deg
Fat suppr.	SPAIR
Fat sat. mode	Strong
Blood suppr.	Off
Restore magn.	On
Contrast - Dynamic	Resolution - Filter Rawdata
Averages	2.0
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement
Resolution - Common	Geometry - Common
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	1.00 mm
Base resolution	256
Phase resolution	100 %
Slice resolution	97 %
Phase partial Fourier	Allowed
Slice partial Fourier	Off
Geometry - AutoAlign	Geometry - AutoAlign
Slab group	1
Position	Isocenter
Orientation	Sagittal
Phase enc. dir.	H >> F
AutoAlign	---
Initial Position	Isocenter
L	0.0 mm
P	0.0 mm
H	0.0 mm
Initial Rotation	90.00 deg
Initial Orientation	Sagittal
Geometry - Saturation	Geometry - Navigator
Fat suppr.	SPAIR
Fat sat. mode	Strong
Restore magn.	On
Special sat.	None

Figure A-II II-1 Nomenclature T2-Space

Geometry - Tim Planning Suite	
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	H
Table position	0 mm
Inline Composing	Off
System - Miscellaneous	
Positioning mode	ISO
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Save uncombined	Off
Matrix Optimization	Off
Coil Focus	Flat
AutoAlign	---
Coil Select Mode	Off - AutoCoilSelect
System - Adjustments	
B0 Shim mode	Standard Neck
B1 Shim mode	TrueForm
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Dominant Fat	Off
Assume Silicone	Off
Adjustment Tolerance	Auto
System - Adjust Volume	
Position	Isocenter
Orientation	Sagittal
Rotation	180.00 deg
A >> P	64 mm
F >> H	256 mm
R >> L	56 mm
Reset	Off
System - Tx/Rx	
Frequency 1H	123.256654 MHz
Correction factor	1
Gain	High
Img. Scale Cor.	1.000
Reset	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Physio - Signal1	
1st Signal/Mode	None
Trigger delay	0 ms
TR	1500 ms
Concatenations	1
Physio - Cardiac	
Magn. preparation	None
Fat suppr.	SPAIR
Dark blood	Off
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Phase resolution	100 %
Physio - PACE	
Resp. control	Off
Concatenations	1
Inline - Common	
Subtract	Off
Measurements	1
StdDev	Off
Save original images	On
Inline - MIP	
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	On
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On
Inline - Composing	
Inline Composing	Off
Distortion Corr.	On
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Sequence - Part 1	
Introduction	On
Dimension	3D
Elliptical scanning	On
Reordering	Linear
Flow comp.	No
Echo spacing	3.75 ms
Adiabatic-mode	Off
Bandwidth	610 Hz/Px
Sequence - Part 2	
Echo train duration	308 ms
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Fast
Excitation	Slab-sel,
Flip angle mode	Constant
Turbo factor	102
Sequence - Assistant	
Allowed delay	30 s

Figure A-II II-2 Nomenclature T2-Space

ANNEXE III

NOMENCLATURE DWI 2D

\CrCHUM_A\Mac-Thiong\colonne\Routine\ep2d_diff_b0_60_600_sag_p3 *		
TA: 2:29 PM: FIX Voxel size: 1.4x1.4x5.0 mmPAT: 3 Rel. SNR: 1.00 : epse Substep: 2/2		
Properties		Resolution - iPAT
Prio recon Off Load images to viewer On Inline movie Off Auto store images On Load images to stamp segments Off Load images to graphic segments Off Auto open inline display Off Auto close inline display Off Start measurement without further preparation Off Wait for user to start On Start measurements Single measurement		Reference scan mode GRE/separate
Routine		Resolution - Filter Image
Slice group 1 Slices 35 Dist. factor 20 % Position L10.4 P0.0 F15.1 mm Orientation Transversal Phase enc. dir. A >> P AutoAlign --- Phase oversampling 0 % FoV read 380 mm FoV phase 80.6 % Slice thickness 5.0 mm TR 6600 ms TE 48.0 ms Concatenations 1 Filter Raw filter, Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize Coil elements BO1-3;SP2-4		Distortion Corr. On Mode 2D Prescan Normalize On Dynamic Field Corr. Off
Contrast - Common		Resolution - Filter Rawdata
TR 6600 ms TE 48.0 ms MTC Off Magn. preparation None Fat suppr. SPAIR Fat sat. mode Strong		Raw filter On Elliptical filter Off
Contrast - Dynamic		Geometry - Common
Averaging mode Long term Reconstruction Magnitude Measurements 1 Delay in TR 0 ms		Slice group 1 Slices 35 Dist. factor 20 % Position L10.4 P0.0 F15.1 mm Orientation Transversal Phase enc. dir. A >> P FoV read 380 mm FoV phase 80.6 % Slice thickness 5.0 mm TR 6600 ms Multi-slice mode Interleaved Series Interleaved Concatenations 1
Resolution - Common		Geometry - AutoAlign
FoV read 380 mm FoV phase 80.6 % Slice thickness 5.0 mm Base resolution 134 Phase resolution 100 % Phase partial Fourier Off Interpolation On		Slice group 1 Position L10.4 P0.0 F15.1 mm Orientation Transversal Phase enc. dir. A >> P AutoAlign --- Initial Position L5.8 P0.0 F19.8 L 5.8 mm P 0.0 mm F 19.8 mm Initial Rotation 0.00 deg Initial Orientation Transversal
Resolution - iPAT		Geometry - Saturation
Accel. mode GRAPPA Accel. factor PE 3 Ref. lines PE 48		Fat suppr. SPAIR Fat sat. mode Strong Special sat. None
System - Miscellaneous		Geometry - Navigator
		Geometry - Tim Planning Suite
		Set-n-Go Protocol On Table position H Table position 0 mm Inline Composing On Normalize Medium Composing Function Diffusion
		System - Miscellaneous
		Positioning mode FIX Table position H Table position 0 mm

Figure A-III III-1 Nomenclature DWI 2D

System - Miscellaneous		Diff - Body	
MSMA	S - C - T	Diffusion mode	4-Scan Trace
Sagittal	R >> L	Diff. directions	4
Coronal	A >> P	Diffusion Scheme	Monopolar
Transversal	H >> F	Diff. weightings	2
Coil Combine Mode	Adaptive Combine	b-value 1	50 s/mm ²
Matrix Optimization	Off	b-value 2	800 s/mm ²
Coil Focus	Flat	b-value 1	1
AutoAlign	---	b-value 2	4
Coil Select Mode	Default	Diff. weighted images	Off
System - Adjustments		Trace weighted images	
B0 Shim mode	Standard	ADC maps	On
B1 Shim mode	TrueForm	Exponential ADC Maps	Off
Adjust with body coil	Off	FA maps	Off
Confirm freq. adjustment	Off	Invert Gray Scale	Off
Assume Dominant Fat	Off	Calculated Image	Off
Assume Silicone	Off	b-Value >=	50 s/mm ²
Adjustment Tolerance	Auto	Noise level	10
System - Adjust Volume		Diff - Composing	
! Position	L7.2 P0.0 F14.4 mm	Inline Composing	On
! Orientation	Transversal	Composing Function	Diffusion
! Rotation	0.00 deg	Normalize	Medium
! A >> P	309 mm	Series Description	
! R >> L	380 mm	Distortion Corr.	On
! F >> H	240 mm	Mode	2D
Reset	Off		
System - Tx/Rx		Sequence - Part 1	
Frequency 1H	123.256654 MHz	Introduction	On
Correction factor	1	Optimization	Min. TE
Gain	High	Multi-slice mode	Interleaved
Img. Scale Cor.	3.000	Free echo spacing	Off
Reset	Off	Echo spacing	0.51 ms
? Ref. amplitude 1H	0.000 V	Bandwidth	2332 Hz/Px
Physio - Signal1		Sequence - Part 2	
1st Signal/Mode	None	EPI factor	108
TR	6600 ms	RF pulse type	Normal
Concatenations	1	Gradient mode	Fast
Physio - PACE			
Resp. control	Off		
Concatenations	1		
Diff - Neuro			
Diffusion mode	4-Scan Trace		
Diff. directions	4		
Diffusion Scheme	Monopolar		
Diff. weightings	2		
b-value 1	50 s/mm ²		
b-value 2	800 s/mm ²		
b-value 1	1		
b-value 2	4		
Diff. weighted images	Off		
Trace weighted images	On		
ADC maps	On		
FA maps	Off		
Mosaic	Off		
Tensor	Off		
Noise level	10		

Figure A-III III-2 Nomenclature DWI 2D

ANNEXE IV

NOMENCLATURE OPTIMISEE PAR VIRGINIE CALLOT

SIEMENS MAGNETOM Skyra																																																												
\CrCHUM_A\Mac-Thiong\colonne\Moelle\I_localizer_H_0mm * TA: 0:29 PM: ISO Voxel size: 0.6x0.6x6.0 mmPAT: Off Rel. SNR: 1.00 : fl																																																												
Properties <table border="1"> <tr><td>Prio recon</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Load images to viewer</td><td>On</td></tr> <tr><td>Inline movie</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Auto store images</td><td>On</td></tr> <tr><td>Load images to stamp segments</td><td>On</td></tr> <tr><td>Load images to graphic segments</td><td>On</td></tr> <tr><td>Auto open inline display</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Auto close inline display</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Start measurement without further preparation</td><td>On</td></tr> <tr><td>Wait for user to start</td><td>On</td></tr> <tr><td>Start measurements</td><td>Single measurement</td></tr> </table>			Prio recon	Off	Load images to viewer	On	Inline movie	Off	Auto store images	On	Load images to stamp segments	On	Load images to graphic segments	On	Auto open inline display	Off	Auto close inline display	Off	Start measurement without further preparation	On	Wait for user to start	On	Start measurements	Single measurement																																				
Prio recon	Off																																																											
Load images to viewer	On																																																											
Inline movie	Off																																																											
Auto store images	On																																																											
Load images to stamp segments	On																																																											
Load images to graphic segments	On																																																											
Auto open inline display	Off																																																											
Auto close inline display	Off																																																											
Start measurement without further preparation	On																																																											
Wait for user to start	On																																																											
Start measurements	Single measurement																																																											
Contrast - Dynamic <table border="1"> <tr><td>Multiple series</td><td>Each measurement</td></tr> </table>			Multiple series	Each measurement																																																								
Multiple series	Each measurement																																																											
Resolution - Common <table border="1"> <tr><td>FoV read</td><td>300 mm</td></tr> <tr><td>FoV phase</td><td>100.0 %</td></tr> <tr><td>Slice thickness</td><td>6.0 mm</td></tr> <tr><td>Base resolution</td><td>256</td></tr> <tr><td>Phase resolution</td><td>80 %</td></tr> <tr><td>Phase partial Fourier</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Interpolation</td><td>On</td></tr> </table>			FoV read	300 mm	FoV phase	100.0 %	Slice thickness	6.0 mm	Base resolution	256	Phase resolution	80 %	Phase partial Fourier	Off	Interpolation	On																																												
FoV read	300 mm																																																											
FoV phase	100.0 %																																																											
Slice thickness	6.0 mm																																																											
Base resolution	256																																																											
Phase resolution	80 %																																																											
Phase partial Fourier	Off																																																											
Interpolation	On																																																											
Resolution - iPAT <table border="1"> <tr><td>PAT mode</td><td>None</td></tr> </table>			PAT mode	None																																																								
PAT mode	None																																																											
Resolution - Filter Image <table border="1"> <tr><td>Image Filter</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Distortion Corr.</td><td>On</td></tr> <tr><td>Mode</td><td>2D</td></tr> <tr><td>Unfiltered images</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Prescan Normalize</td><td>On</td></tr> <tr><td>Unfiltered images</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Normalize</td><td>Off</td></tr> <tr><td>B1 filter</td><td>Off</td></tr> </table>			Image Filter	Off	Distortion Corr.	On	Mode	2D	Unfiltered images	Off	Prescan Normalize	On	Unfiltered images	Off	Normalize	Off	B1 filter	Off																																										
Image Filter	Off																																																											
Distortion Corr.	On																																																											
Mode	2D																																																											
Unfiltered images	Off																																																											
Prescan Normalize	On																																																											
Unfiltered images	Off																																																											
Normalize	Off																																																											
B1 filter	Off																																																											
Resolution - Filter Rawdata <table border="1"> <tr><td>Raw filter</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Elliptical filter</td><td>Off</td></tr> </table>			Raw filter	Off	Elliptical filter	Off																																																						
Raw filter	Off																																																											
Elliptical filter	Off																																																											
Geometry - Common <table border="1"> <tr><td>Slice group</td><td>1</td></tr> <tr><td>Slices</td><td>5</td></tr> <tr><td>Dist. factor</td><td>300 %</td></tr> <tr><td>Position</td><td>L0.0 P20.0 H0.0 mm</td></tr> <tr><td>Orientation</td><td>Coronal</td></tr> <tr><td>Phase enc. dir.</td><td>R >> L</td></tr> <tr><td>Slice group</td><td>2</td></tr> <tr><td>Slices</td><td>3</td></tr> <tr><td>Dist. factor</td><td>50 %</td></tr> <tr><td>Position</td><td>L0.0 P20.0 H0.0 mm</td></tr> <tr><td>Orientation</td><td>Sagittal</td></tr> <tr><td>Phase enc. dir.</td><td>A >> P</td></tr> <tr><td>Slice group</td><td>3</td></tr> <tr><td>Slices</td><td>6</td></tr> <tr><td>Dist. factor</td><td>300 %</td></tr> <tr><td>Position</td><td>L0.0 P92.0 H0.0 mm</td></tr> <tr><td>Orientation</td><td>Transversal</td></tr> <tr><td>Phase enc. dir.</td><td>A >> P</td></tr> <tr><td>AutoAlign</td><td>---</td></tr> <tr><td>Phase oversampling</td><td>25 %</td></tr> <tr><td>FoV read</td><td>300 mm</td></tr> <tr><td>FoV phase</td><td>100.0 %</td></tr> <tr><td>Slice thickness</td><td>6.0 mm</td></tr> <tr><td>TR</td><td>7.8 ms</td></tr> <tr><td>TE</td><td>3.69 ms</td></tr> <tr><td>Averages</td><td>1</td></tr> <tr><td>Concatenations</td><td>14</td></tr> <tr><td>Filter</td><td>Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize</td></tr> <tr><td>Coil elements</td><td>SP1-3</td></tr> </table>			Slice group	1	Slices	5	Dist. factor	300 %	Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm	Orientation	Coronal	Phase enc. dir.	R >> L	Slice group	2	Slices	3	Dist. factor	50 %	Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm	Orientation	Sagittal	Phase enc. dir.	A >> P	Slice group	3	Slices	6	Dist. factor	300 %	Position	L0.0 P92.0 H0.0 mm	Orientation	Transversal	Phase enc. dir.	A >> P	AutoAlign	---	Phase oversampling	25 %	FoV read	300 mm	FoV phase	100.0 %	Slice thickness	6.0 mm	TR	7.8 ms	TE	3.69 ms	Averages	1	Concatenations	14	Filter	Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize	Coil elements	SP1-3
Slice group	1																																																											
Slices	5																																																											
Dist. factor	300 %																																																											
Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm																																																											
Orientation	Coronal																																																											
Phase enc. dir.	R >> L																																																											
Slice group	2																																																											
Slices	3																																																											
Dist. factor	50 %																																																											
Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm																																																											
Orientation	Sagittal																																																											
Phase enc. dir.	A >> P																																																											
Slice group	3																																																											
Slices	6																																																											
Dist. factor	300 %																																																											
Position	L0.0 P92.0 H0.0 mm																																																											
Orientation	Transversal																																																											
Phase enc. dir.	A >> P																																																											
AutoAlign	---																																																											
Phase oversampling	25 %																																																											
FoV read	300 mm																																																											
FoV phase	100.0 %																																																											
Slice thickness	6.0 mm																																																											
TR	7.8 ms																																																											
TE	3.69 ms																																																											
Averages	1																																																											
Concatenations	14																																																											
Filter	Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize																																																											
Coil elements	SP1-3																																																											
Contrast - Common <table border="1"> <tr><td>TR</td><td>7.8 ms</td></tr> <tr><td>TE</td><td>3.69 ms</td></tr> <tr><td>TD</td><td>0 ms</td></tr> <tr><td>MTC</td><td>Off</td></tr> <tr><td>Magn. preparation</td><td>None</td></tr> <tr><td>Flip angle</td><td>20 deg</td></tr> <tr><td>Fat suppr.</td><td>None</td></tr> <tr><td>Water suppr.</td><td>None</td></tr> <tr><td>SWI</td><td>Off</td></tr> </table>			TR	7.8 ms	TE	3.69 ms	TD	0 ms	MTC	Off	Magn. preparation	None	Flip angle	20 deg	Fat suppr.	None	Water suppr.	None	SWI	Off																																								
TR	7.8 ms																																																											
TE	3.69 ms																																																											
TD	0 ms																																																											
MTC	Off																																																											
Magn. preparation	None																																																											
Flip angle	20 deg																																																											
Fat suppr.	None																																																											
Water suppr.	None																																																											
SWI	Off																																																											
Contrast - Dynamic <table border="1"> <tr><td>Averages</td><td>1</td></tr> <tr><td>Averaging mode</td><td>Short term</td></tr> <tr><td>Reconstruction</td><td>Magnitude</td></tr> <tr><td>Measurements</td><td>1</td></tr> </table>			Averages	1	Averaging mode	Short term	Reconstruction	Magnitude	Measurements	1																																																		
Averages	1																																																											
Averaging mode	Short term																																																											
Reconstruction	Magnitude																																																											
Measurements	1																																																											
Geometry - AutoAlign <table border="1"> <tr><td>Slice group</td><td>1</td></tr> <tr><td>Position</td><td>L0.0 P20.0 H0.0 mm</td></tr> <tr><td>Orientation</td><td>Coronal</td></tr> <tr><td>Phase enc. dir.</td><td>R >> L</td></tr> </table>			Slice group	1	Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm	Orientation	Coronal	Phase enc. dir.	R >> L																																																		
Slice group	1																																																											
Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm																																																											
Orientation	Coronal																																																											
Phase enc. dir.	R >> L																																																											

Figure A-IV IV-1 Nomenclature Localizer optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
Geometry - AutoAlign	
Slice group	2
Position	L0.0 P20.0 H0.0 mm
Orientation	Sagittal
Phase enc. dir.	A >> P
Slice group	3
Position	L0.0 P92.0 H0.0 mm
Orientation	Transversal
Phase enc. dir.	A >> P
AutoAlign	---
Initial Position	L0.0 P92.0 H0.0
L	0.0 mm
P	92.0 mm
H	0.0 mm
Initial Rotation	0.00 deg
Initial Orientation	Transversal
System - Tx/Rx	
Gain	High
Img. Scale Cor.	1.000
Reset	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Physio - Signal1	
1st Signal/Mode	None
TR	7.8 ms
Concatenations	14
Segments	1
Physio - Cardiac	
Tagging	None
Magn. preparation	None
Fat suppr.	None
Dark blood	Off
FoV read	300 mm
FoV phase	100.0 %
Phase resolution	80 %
Physio - PACE	
Resp. control	Off
Concatenations	14
Inline - Common	
Subtract	Off
Measurements	1
StdDev	Off
Liver registration	Off
Save original images	On
Inline - MIP	
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On
Inline - Soft Tissue	
Wash - In	Off
Wash - Out	Off
TTP	Off
PEI	Off
MIP - time	Off
Measurements	1
Inline - Composing	
Inline Composing	Off
Distortion Corr.	On
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Inline - MapIt	
Save original images	On
MapIt	None
Flip angle	20 deg
Measurements	1
Contrasts	1
TR	7.8 ms
TE	3.69 ms
System - Tx/Rx	
Frequency 1H	123.263042 MHz
Correction factor	1
Sequence - Part 1	
Introduction	On

Figure A-IV IV-2 Nomenclature Localizer optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
Sequence - Part 1	
Dimension	2D
Phase stabilisation	Off
Asymmetric echo	Off
Contrasts	1
Flow comp.	No
Multi-slice mode	Sequential
Bandwidth	320 Hz/Px
Sequence - Part 2	
Segments	1
Acoustic noise reduction	None
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Normal
Excitation	Slice-sel.
RF spoiling	On
Sequence - Assistant	
Mode	Off
Allowed delay	0 s

Figure A-IV IV-3 Nomenclature Localizer optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
\CrCHUM_A\Mac-Thiong\colonne\Moelle\t2_space_sag_p2_iso_myelo * TA: 4:09 PM: ISO Voxel size: 1.0x1.0x1.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : spcR	
Properties	Resolution - Common
Prio recon	Off
Load images to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load images to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Auto close inline display	Off
Start measurement without further preparation	Off
Wait for user to start	On
Start measurements	Single measurement
Routine	Resolution - iPAT
Slab group	1
Slabs	1
Position	R5.8 P68.3 H0.7 mm
Orientation	S > T1.4
Phase enc. dir.	H >> F
AutoAlign	---
Phase oversampling	80 %
Slice oversampling	14.3 %
Slices per slab	56
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	1.00 mm
TR	1500 ms
TE	124 ms
Averages	1.4
Concatenations	1
Filter	Raw filter, Distortion Corr.(2D), Prescan Normalize
Coil elements	SP1,4,5
Contrast - Common	Resolution - Filter Image
TR	1500 ms
TE	124 ms
MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle	110 deg
Fat suppr.	SPAIR
Fat sat. mode	Strong
Blood suppr.	Off
Restore magn.	On
Contrast - Dynamic	Resolution - Filter Rawdata
Averages	1.4
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement
Resolution - Common	Geometry - Common
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	1.00 mm
Base resolution	256
Phase resolution	100 %
Slice resolution	97 %
Phase partial Fourier	Allowed
Slice partial Fourier	Off
Geometry - AutoAlign	Geometry - AutoAlign
Slab group	1
Position	R5.8 P68.3 H0.7 mm
Orientation	S > T1.4
Phase enc. dir.	H >> F
AutoAlign	---
Initial Position	R5.8 P68.3 H0.7
R	5.8 mm
P	68.3 mm
H	0.7 mm
Initial Rotation	90.00 deg
Initial Orientation	S > T
S > T	1.4
> C	0.0
Geometry - Saturation	Geometry - Navigator
Fat suppr.	SPAIR
Fat sat. mode	Strong
Restore magn.	On
Special sat.	None

Figure B-IV IV-1 Nomenclature T2-Space optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
Geometry - Tim Planning Suite	
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	H
Table position	1 mm
Inline Composing	Off
System - Miscellaneous	
Positioning mode	ISO
Table position	H
Table position	1 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Save uncombined	Off
Matrix Optimization	Off
Coil Focus	Flat
AutoAlign	---
Coil Select Mode	Off - AutoCoilSelect
System - Adjustments	
B0 Shim mode	Standard Neck
B1 Shim mode	TrueForm
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Dominant Fat	Off
Assume Silicone	Off
Adjustment Tolerance	Auto
System - Adjust Volume	
Position	R5.8 P68.3 H0.7 mm
Orientation	S > T1.4
Rotation	180.00 deg
A >> P	64 mm
F >> H	256 mm
R >> L	56 mm
Reset	Off
System - Tx/Rx	
Frequency 1H	123.263042 MHz
Correction factor	1
Gain	High
Img. Scale Cor.	1.000
Reset	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Physio - Signal1	
1st Signal/Mode	None
Trigger delay	0 ms
TR	1500 ms
Concatenations	1
Physio - Cardiac	
Magn. preparation	None
Fat suppr.	SPAIR
Dark blood	Off
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Phase resolution	100 %
Physio - PACE	
Resp. control	Off
Concatenations	1

Figure B-IV IV-2 Nomenclature T2-Space optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
\\CrCHUM_A\\Mac-Thiong\\colonne\\Moelle\\T2* * TA: 3:50 PM: ISO Voxel size: 0.5x0.5x3.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : me_r	
Properties	
Prio recon	Off
Load images to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load images to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Auto close inline display	Off
Start measurement without further preparation	Off
Wait for user to start	On
Start measurements	Single measurement
Routine	
Slice group	1
Slices	5
Dist. factor	5 %
Position	R2.3 P100.8 F7.9 mm
Orientation	T > C6.7 > S-3.1
Phase enc. dir.	A >> P
AutoAlign	---
Phase oversampling	40 %
FoV read	200 mm
FoV phase	75.0 %
Slice thickness	3.0 mm
TR	465.0 ms
TE	31.0 ms
Averages	3
Concatenations	1
Filter	Distortion Corr.(2D), Elliptical filter
Coil elements	SP3,4
Contrast - Common	
TR	465.0 ms
TE	31.0 ms
MTC	Off
Flip angle	28 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None
Contrast - Dynamic	
Averages	3
Averaging mode	Short term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Off
Resolution - Common	
FoV read	200 mm
FoV phase	75.0 %
Slice thickness	3.0 mm
Base resolution	384
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	6/8
Interpolation	Off
Resolution - iPAT	
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Resolution - iPAT	
Ref. lines PE	24
Reference scan mode	Integrated
Resolution - Filter Image	
Image Filter	Off
Distortion Corr.	On
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	Off
Normalize	Off
B1 filter	Off
Resolution - Filter Rawdata	
Raw filter	Off
Elliptical filter	On
Geometry - Common	
Slice group	1
Slices	5
Dist. factor	5 %
Position	R2.3 P100.8 F7.9 mm
Orientation	T > C6.7 > S-3.1
Phase enc. dir.	A >> P
FoV read	200 mm
FoV phase	75.0 %
Slice thickness	3.0 mm
TR	465.0 ms
Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved
Concatenations	1
Geometry - AutoAlign	
Slice group	1
Position	R2.3 P100.8 F7.9 mm
Orientation	T > C6.7 > S-3.1
Phase enc. dir.	A >> P
AutoAlign	---
Initial Position	R2.3 P100.8 F7.9
R	2.3 mm
P	100.8 mm
F	7.9 mm
Initial Rotation	0.60 deg
Initial Orientation	T > C
T > C	6.7
> S	-3.1
Geometry - Saturation	
Sat. region	1
Thickness	110 mm
Position	L1.3 P191.9 H5.7 mm
Orientation	C > T-1.7 > S-0.4
Water suppr.	None
Special sat.	None
Geometry - Tim Planning Suite	
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	F
Table position	8 mm
Inline Composing	Off

Figure C-IV IV-1 Protocole d'imagerie pondérée en T2* optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
System - Miscellaneous	Sequence - Part 1
Positioning mode ISO	Introduction On
Table position F	Dimension 2D
Table position 8 mm	Combined echoes 6
MSMA S - C - T	Flow comp. Yes
Sagittal R >> L	Multi-slice mode Interleaved
Coronal A >> P	Bandwidth 150 Hz/Px
Transversal F >> H	
Coil Combine Mode Adaptive Combine	
Save uncombined Off	
Matrix Optimization Off	
Coil Focus Flat	
AutoAlign ---	
Coil Select Mode Default	
System - Adjustments	Sequence - Part 2
B0 Shim mode Standard	RF pulse type Normal
B1 Shim mode TrueForm	Gradient mode Normal
Adjust with body coil Off	RF spoiling On
Confirm freq. adjustment Off	
Assume Dominant Fat Off	
Assume Silicone Off	
Adjustment Tolerance Auto	
System - Adjust Volume	Sequence - Assistant
! Position L0.0 P21.3 H6.5 mm	Mode Off
! Orientation Transversal	
! Rotation 0.00 deg	
! A >> P 145 mm	
! R >> L 145 mm	
! F >> H 129 mm	
Reset Off	
System - Tx/Rx	
Frequency 1H 123.263042 MHz	
Correction factor 1	
Gain High	
Img. Scale Cor. 1.000	
Reset Off	
? Ref. amplitude 1H 0.000 V	
Physio - Signal1	
1st Signal/Mode None	
TR 465.0 ms	
Concatenations 1	
Inline - Common	
Subtract Off	
Measurements 1	
StdDev Off	
Save original images On	
Inline - MIP	
MIP-Sag Off	
MIP-Cor Off	
MIP-Tra Off	
MIP-Time Off	
Save original images On	
Inline - Composing	
Inline Composing Off	
Distortion Corr. On	
Mode 2D	
Unfiltered images Off	

Figure C-IV IV-2 Protocole d'imagerie pondérée en T2* optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
<code>\CrCHUM_A\Mac-Thiong\colonne\Moelle\ep2d_diff_mddw_20_dir_p3 res 1.1 *</code> TA: 4:53 PM: REF Voxel size: 1.1x1.1x10.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : epse	
Properties	
Prio recon	Off
Load images to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load images to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Auto close inline display	Off
Start measurement without further preparation	Off
Wait for user to start	On
Start measurements	Single measurement
Routine	
Slice group	1
Slices	11
Dist. factor	10 %
Position	R7.2 P70.1 H3.7 mm
Orientation	T > S-1.5
Phase enc. dir.	A >> P
AutoAlign	---
Phase oversampling	50 %
FoV read	160 mm
FoV phase	78.1 %
Slice thickness	10.0 mm
TR	560 ms
TE	86.0 ms
Concatenations	4
Filter	Raw filter, Prescan Normalize
Coil elements	SP4,5
Contrast - Common	
TR	560 ms
TE	86.0 ms
MTC	Off
Magn. preparation	None
Fat suppr.	Fat sat.
Fat sat. mode	Weak
Contrast - Dynamic	
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Delay in TR	0 ms
Multiple series	Off
Resolution - Common	
FoV read	160 mm
FoV phase	78.1 %
Slice thickness	10.0 mm
Base resolution	146
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	6/8
Interpolation	Off
Resolution - iPAT	
Accel. mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Ref. lines PE	24
Resolution - iPAT	
Reference scan mode	EPI/separate
Resolution - Filter Image	
Distortion Corr.	Off
Prescan Normalize	On
Dynamic Field Corr.	Off
Resolution - Filter Rawdata	
Raw filter	On
Elliptical filter	Off
Geometry - Common	
Slice group	1
Slices	11
Dist. factor	10 %
Position	R7.2 P70.1 H3.7 mm
Orientation	T > S-1.5
Phase enc. dir.	A >> P
FoV read	160 mm
FoV phase	78.1 %
Slice thickness	10.0 mm
TR	560 ms
Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved
Concatenations	4
Geometry - AutoAlign	
Slice group	1
Position	R7.2 P70.1 H3.7 mm
Orientation	T > S-1.5
Phase enc. dir.	A >> P
AutoAlign	---
Initial Position	R7.2 P70.1 H2.7
R	7.2 mm
P	70.1 mm
H	2.7 mm
Initial Rotation	0.00 deg
Initial Orientation	T > S
T > S	-1.5
> C	0.0
Geometry - Saturation	
Sat. region	1
Thickness	116 mm
Position	R134.2 P0.0 H1.0 mm
Orientation	Sagittal
Sat. region	2
Thickness	83 mm
Position	L0.0 P192.9 H0.0 mm
Orientation	Coronal
Sat. region	3
Thickness	118 mm
Position	L117.3 P0.0 H1.0 mm
Orientation	Sagittal
Sat. region	4
Thickness	75 mm
Position	L0.0 A48.4 H0.0 mm
Orientation	Coronal
Fat sat. mode	Weak
Special sat.	None

Figure D-IV IV-1 Nomenclature DWI-2D optimisée

SIEMENS MAGNETOM Skyra	
Geometry - Navigator	
Geometry - Tim Planning Suite	
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	H
Table position	1 mm
Inline Composing	Off
System - Miscellaneous	
Positioning mode	REF
Table position	H
Table position	1 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Matrix Optimization	Off
Coil Focus	Flat
AutoAlign	---
Coil Select Mode	Off - AutoCoilSelect
System - Adjustments	
B0 Shim mode	Advanced
B1 Shim mode	TrueForm
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Dominant Fat	Off
Assume Silicone	Off
Adjustment Tolerance	Auto
System - Adjust Volume	
! Position	R7.2 P70.1 H3.7 mm
! Orientation	T > S-1.5
! Rotation	90.00 deg
! R >> L	125 mm
! A >> P	132 mm
! F >> H	120 mm
Reset	Off
System - Tx/Rx	
Frequency 1H	123.263042 MHz
Correction factor	1
Gain	High
Img. Scale Cor.	1.000
Reset	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Physio - Signal1	
1st Signal/Mode	ECG/Trigger
Average cycle	545 ± 0 ms
Average cycle	No Signal ms
Acquisition window	560 ms
Trigger pulse	1
Trigger delay	0 ms
TR	560 ms
Concatenations	4
Phases	1
Physio - PACE	
Resp. control	Off
Concatenations	4
Diff - Neuro	
Diffusion mode	MDDW
Diff. directions	20
Diffusion Scheme	Monopolar
Diff. weightings	2
b-value 1	0 s/mm ²
b-value 2	800 s/mm ²
b-value 1	3
b-value 2	6
Diff. weighted images	On
Trace weighted images	On
ADC maps	On
FA maps	On
Mosaic	On
Tensor	On
Noise level	30
Diff - Body	
Diffusion mode	MDDW
Diff. directions	20
Diffusion Scheme	Monopolar
Diff. weightings	2
b-value 1	0 s/mm ²
b-value 2	800 s/mm ²
b-value 1	3
b-value 2	6
Diff. weighted images	On
Trace weighted images	On
ADC maps	On
Exponential ADC Maps	Off
FA maps	On
Invert Gray Scale	Off
Calculated Image	Off
b-Value >=	0 s/mm ²
Noise level	30
Diff - Composing	
Inline Composing	Off
Distortion Corr.	Off
Sequence - Part 1	
Introduction	On
Optimization	Min. TE
Multi-slice mode	Interleaved
Free echo spacing	Off
Echo spacing	1.21 ms
Bandwidth	926 Hz/Px
Sequence - Part 2	
EPI factor	114
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Fast*

Figure D-IV IV-2 Nomenclature DWI-2D optimisée

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R. N., Druschel, C., Curt, A., & Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>
- Aung, W. Y., Mar, S., & Benzinger, T. L. (2013). Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging in medicine*, 5(5), 427-440. <https://doi.org/10.2217/iim.13.49>
- Bech, J., Glud, A. N., Sangill, R., Petersen, M., Frandsen, J., Orlowski, D., ... Bjarkam, C. R. (2018). The porcine corticospinal decussation: A combined neuronal tracing and tractography study. *Brain Research Bulletin*, 142, 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.08.004>
- Braun, D. M. (2006). Schwann. Consulté 7 juillet 2020, à l'adresse http://medsci.indiana.edu/histo/docs/lab5_6.htm
- Cliche, F. (2014). *Développement d'un modèle de contusion antérieure de la moelle épinière porcine* (Masters, École de technologie supérieure). École de technologie supérieure, Montréal. Consulté à l'adresse <https://espace.etsmtl.ca/id/eprint/1315/>
- Cohen-Adad, J., El Mendili, M.-M., Lehéryc, S., Pradat, P.-F., Blancho, S., Rossignol, S., & Benali, H. (2011). Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. *NeuroImage*, 55(3), 1024-1033. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.089>
- De Leener, B., Lévy, S., Dupont, S. M., Fonov, V. S., Stikov, N., Louis Collins, D., ... Cohen-Adad, J. (2017). SCT : Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing

spinal cord MRI data. *NeuroImage*, 145, 24-43.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.009>

Duberstein, K. J., Platt, S. R., Holmes, S. P., Dove, C. R., Howerth, E. W., Kent, M., ... West, F. D. (2014). Gait analysis in a pre- and post-ischemic stroke biomedical pig model. *Physiology & Behavior*, 125, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.11.004>

Fang, M., Lorke, D. E., Li, J., Gong, X., Yew, J. C., & Yew, D. T. (2005). Postnatal changes in functional activities of the pig's brain : A combined functional magnetic resonance imaging and immunohistochemical study. *Neurosignals*, 14(5), 222–233.

Foditsch, E. E., Miclaus, G., Patras, I., Hutu, I., Roider, K., Bauer, S., ... Zimmermann, R. (2018). A new technique for minimal invasive complete spinal cord injury in minipigs. *Acta Neurochirurgica*, 160(3), 459-465. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3442-3>

Fonov, V. S., Le Troter, A., Taso, M., De Leener, B., Lévêque, G., Benhamou, M., ... Cohen-Adad, J. (2014). Framework for integrated MRI average of the spinal cord white and gray matter : The MNI–Poly–AMU template. *NeuroImage*, 102, 817-827. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.057>

Fradet, L., Arnoux, P.-J., Ranjeva, J.-P., Petit, Y., & Callot, V. (2014). Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. *Spine*, 39(4), E262-269. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000125>

Jones, C. F., Kroeker, S. G., Cripton, P. A., & Hall, R. M. (2008). The Effect of Cerebrospinal Fluid on the Biomechanics of Spinal Cord : An Ex Vivo Bovine Model Using Bovine and Physical Surrogate Spinal Cord. *Spine*, 33(17), E580. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817ecc57>

- Jones, C. F., Lee, J. H. T., Burstyn, U., Okon, E. B., Kwon, B. K., & Cripton, P. A. (2013). Cerebrospinal Fluid Pressures Resulting From Experimental Traumatic Spinal Cord Injuries in a Pig Model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 135(10). <https://doi.org/10.1115/1.4025100>
- Kim, K.-T., Streijger, F., Manouchehri, N., So, K., Shortt, K., Okon, E. B., ... Kwon, B. K. (2018). Review of the UBC Porcine Model of Traumatic Spinal Cord Injury. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 61(5), 539-547. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0276>
- Kuluz, J., Samdani, A., Benglis, D., Gonzalez-Brito, M., Solano, J. P., Ramirez, M. A., ... Dietrich, D. (2010). Pediatric Spinal Cord Injury in Infant Piglets : Description of a New Large Animal Model and Review of the Literature. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 33(1), 43-57. <https://doi.org/10.1080/10790268.2010.11689673>
- Kwon, B. K., Hillyer, J., & Tetzlaff, W. (2009). Translational Research in Spinal Cord Injury : A Survey of Opinion from the SCI Community. *Journal of Neurotrauma*, 27(1), 21-33. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1048>
- Lee, J., Jones, C., Okon, E., Anderson, L., Tigchelaar, S., Kooner, P., ... Kwon, B. (2013). A Novel Porcine Model of Traumatic Thoracic Spinal Cord Injury. *Journal of neurotrauma*, 30. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2386>
- Leonard, A. V., Menendez, J. Y., Pat, B. M., Hadley, M. N., & Floyd, C. L. (2017). Localization of the corticospinal tract within the porcine spinal cord : Implications for experimental modeling of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience Letters*, 648, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.020>
- Mahmood, A. S. (2018). Lectures of neurology. Consulté 7 juillet 2020, à l'adresse <https://www.muhammadharaty.com/lecture/20959/%D8%AF->

%D8%B9%D8%A8%D8%AF%D8%A7%D9%84%D9%84%D9%87-
 %D8%B4%D8%A7%D9%83%D8%B1/1-2-lectures-of-neurology-pptx

Moore, D. (2019). *Conception d'un dispositif de contusion antérieure de la moelle épinière d'un modèle porcin* (Masters, École de technologie supérieure). École de technologie supérieure. Consulté à l'adresse <https://espace.etsmtl.ca/id/eprint/2278/>

Navarro, R., Juhas, S., Keshavarzi, S., Juhasova, J., Motlik, J., Johe, K., ... Marsala, M. (2011). Chronic Spinal Compression Model in Minipigs: A Systematic Behavioral, Qualitative, and Quantitative Neuropathological Study. *Journal of Neurotrauma*, 29(3), 499-513. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2076>

Petteys, R. J., Spitz, S. M., Syed, H., Rice, R. A., Sarabia-Estrada, R., Goodwin, C. R., ... Freedman, B. A. (2017). Design and testing of a controlled electromagnetic spinal cord impactor for use in large animal models of acute traumatic spinal cord injury. *Journal of Clinical Neuroscience*, 43, 229-234. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.031>

Stavrakakis, S., Guy, J. H., Syranidis, I., Johnson, G. R., & Edwards, S. A. (2015). Pre-clinical and clinical walking kinematics in female breeding pigs with lameness: A nested case-control cohort study. *The Veterinary Journal*, 205(1), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.022>

Tanaka, Y., Imai, H., Konno, K., Miyagishima, T., Kubota, C., Puentes, S., ... Saito, N. (2008). Experimental model of lacunar infarction in the gyrencephalic brain of the miniature pig: Neurological assessment and histological, immunohistochemical, and physiological evaluation of dynamic corticospinal tract deformation. *Stroke*, 39(1), 205-212. Scopus. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.489906>

Tator, C. H. (2006). REVIEW OF TREATMENT TRIALS IN HUMAN SPINAL CORD INJURY ISSUES, DIFFICULTIES, AND RECOMMENDATIONS. *Neurosurgery*,

- 59(5), 957-987. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245591.16087.89>
- Watson, B. D., Prado, R., Dalton Dietrich, W., Ginsberg, M. D., & Green, B. A. (1986). Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Research*, 367(1), 296-300. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91606-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91606-9)
- Xie, M., Tobin, J. E., Budde, M. D., Chen, C.-I., Trinkaus, K., Cross, A. H., ... Armstrong, R. C. (2010). Rostrocaudal Analysis of Corpus Callosum Demyelination and Axon Damage Across Disease Stages Refines Diffusion Tensor Imaging Correlations With Pathological Features. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(7), 704-716. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181e3de90>
- Zeller. (2016). PHYSIOLOGIE CELLULAIRE DES NERFS ET DES MUSCLES. Consulté 7 juillet 2020, à l'adresse <https://slideplayer.fr/slide/10520662/>
- Zhang, N., Fang, M., Chen, H., Gou, F., & Ding, M. (2014). Evaluation of spinal cord injury animal models. *Neural Regeneration Research*, 9(22), 2008-2012. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.143436>
- Zurita, M., Aguayo, C., Bonilla, C., Otero, L., Rico, M., Rodríguez, A., & Vaquero, J. (2012). The pig model of chronic paraplegia : A challenge for experimental studies in spinal cord injury. *Progress in Neurobiology*, 97(3), 288-303. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.04.005>

