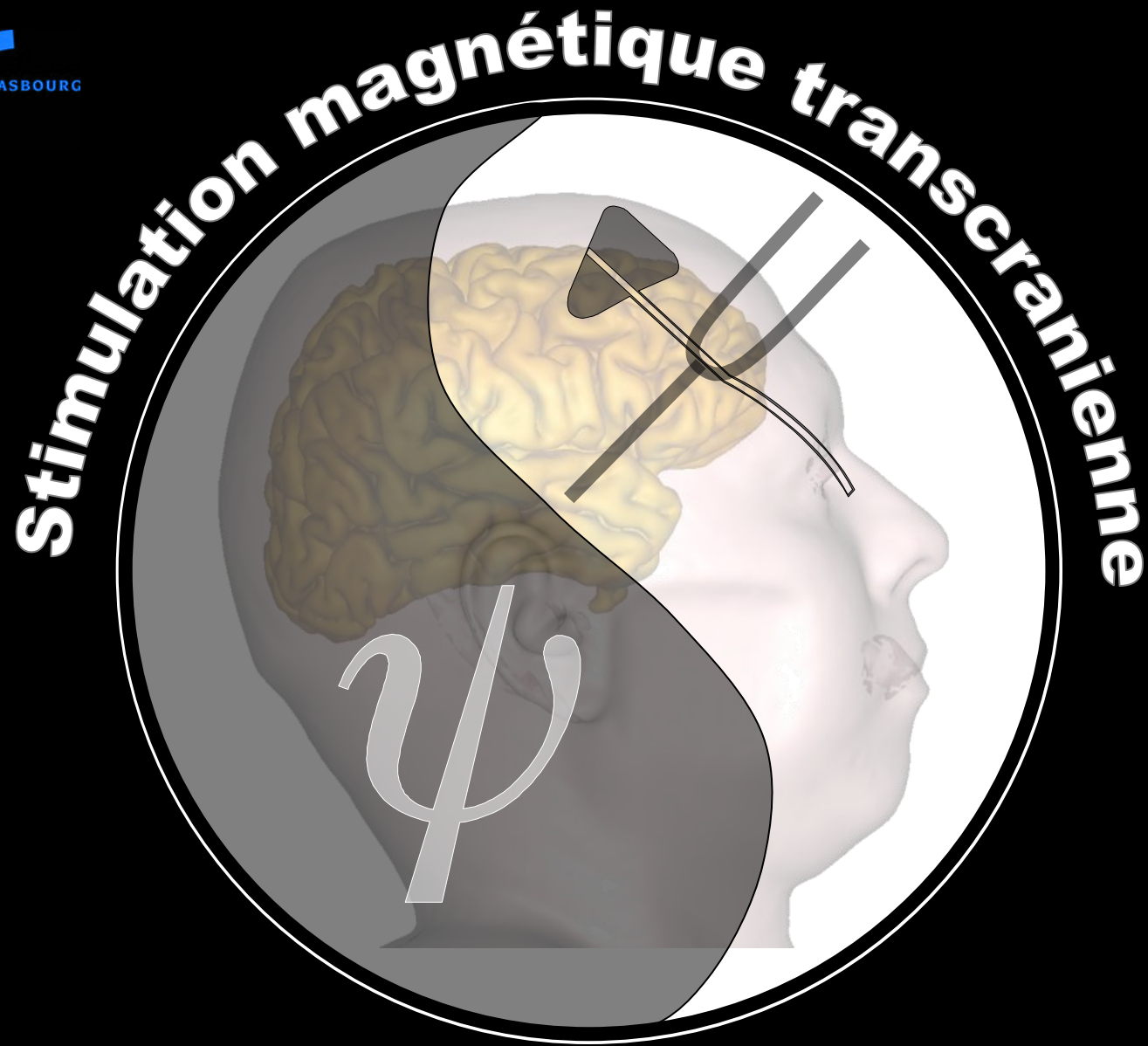




Jack R Foucher
Service de physiologie
Clinique psychiatrique – Icube CNRS
Strasbourg

Samedi 20 septembre 2014
Séminaire ECT

Introduction

Les dépressions

- Fréquente (5-15%)
- Récurrente
- Retentissement fonctionnel
- Résistance (20-60%)
- Symptômes résiduels
- Lenteur d'action des traitements pharmacologiques

Recherche d'alternatives



rTMS

La TMS

Principe physique



**1896 Jacques
Arsène d'Arsonval**



**1910 Silvius
Thompson**



1974-1985 Anthony Barker

Question

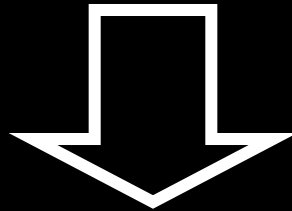
Comment stimuler le cortex ?

- **A crâne ouvert : la stimulation électrique per-opératoire**
 - Patient éveillé pendant l'opération, permet d'améliorer la précision du geste chirurgical.
- **A crâne fermé : la stimulation électrique trans-crânienne**
 - Stimulation par une cathode sur le scalp
 - Diffusion du courant électrique ⇒ manque de focalisation
 - Nécessité de courants intenses pour "traverser" les os du crâne ⇒ Douloureux +++

TMS - L'idée

- **Avantages des champs magnétiques**
 - **Ne diffusent pas $\Rightarrow$ permet de maintenir la focalisation**
 - **Pas soumis à la résistance élevée de l'os du crâne $\Rightarrow$ utilisation d'intensités plus faibles donc moins douloureuses**

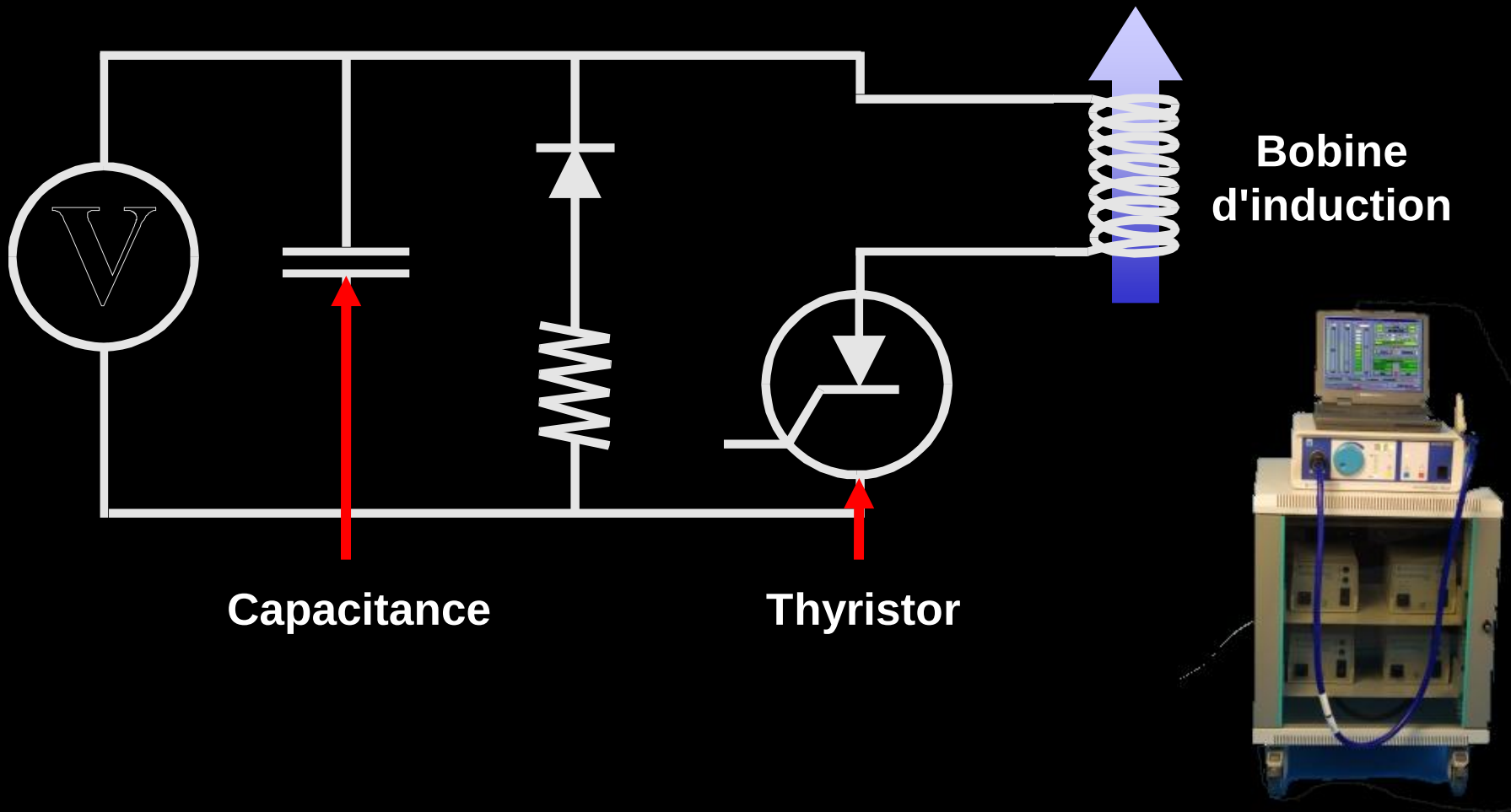
Variation rapide d'un champ magnétique



Induction de courants dans les tissus

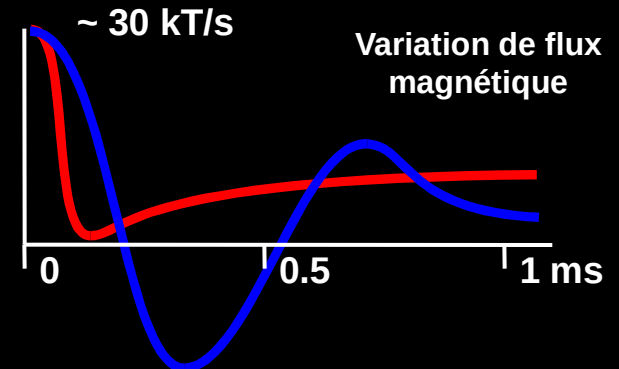
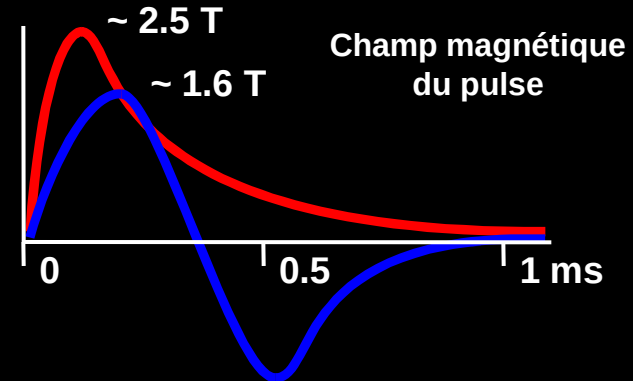
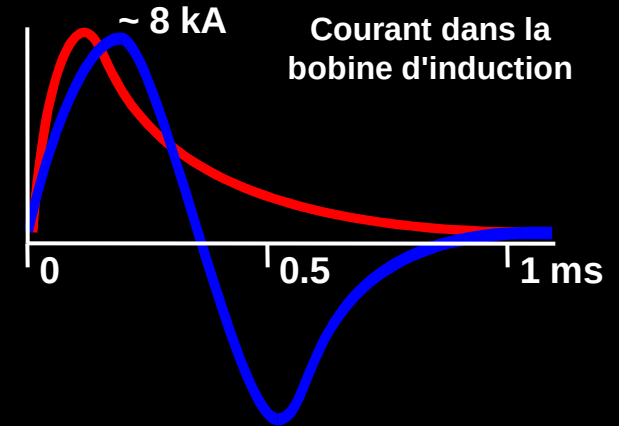
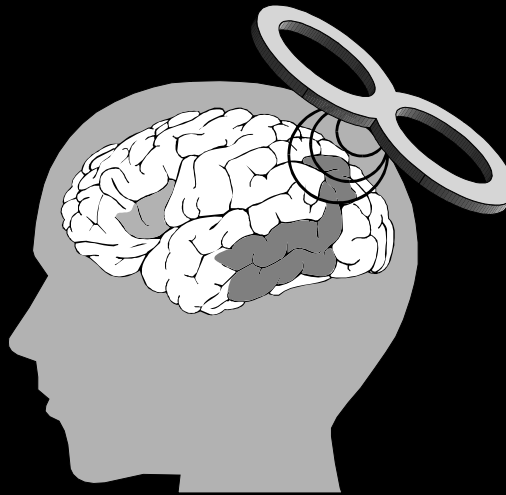
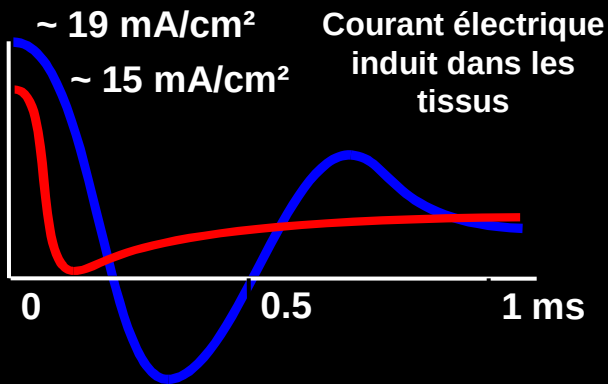
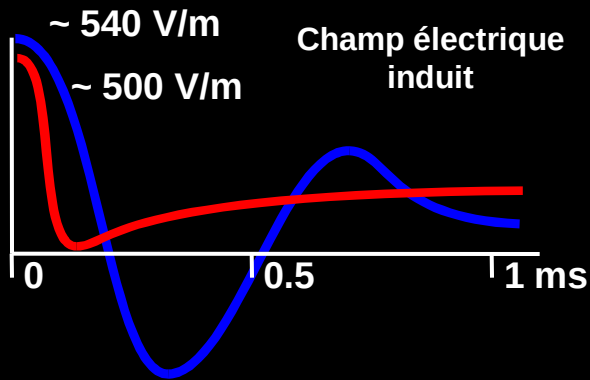
Principe d'induction de Faraday

Hardware



Paramètres de stimulation

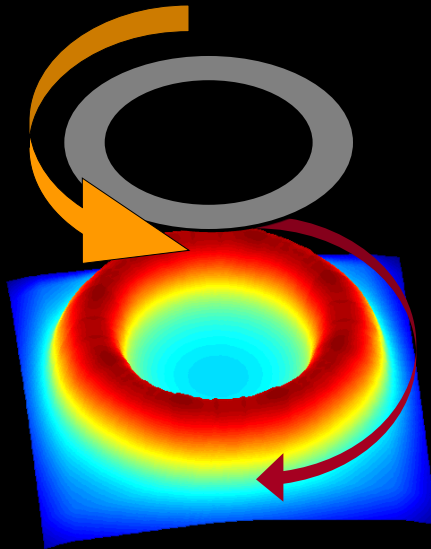
Monophasique
Biphasique



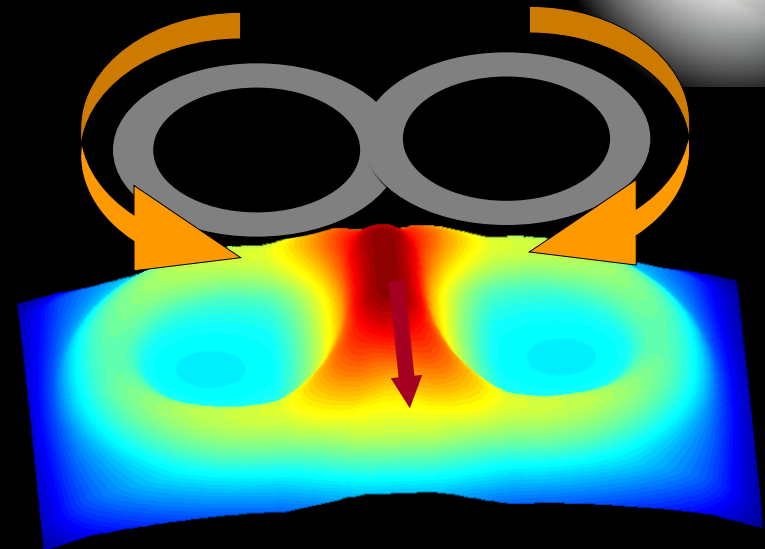
Les différentes formes de bobines

A la recherche d'un effet focal

Bobine simple



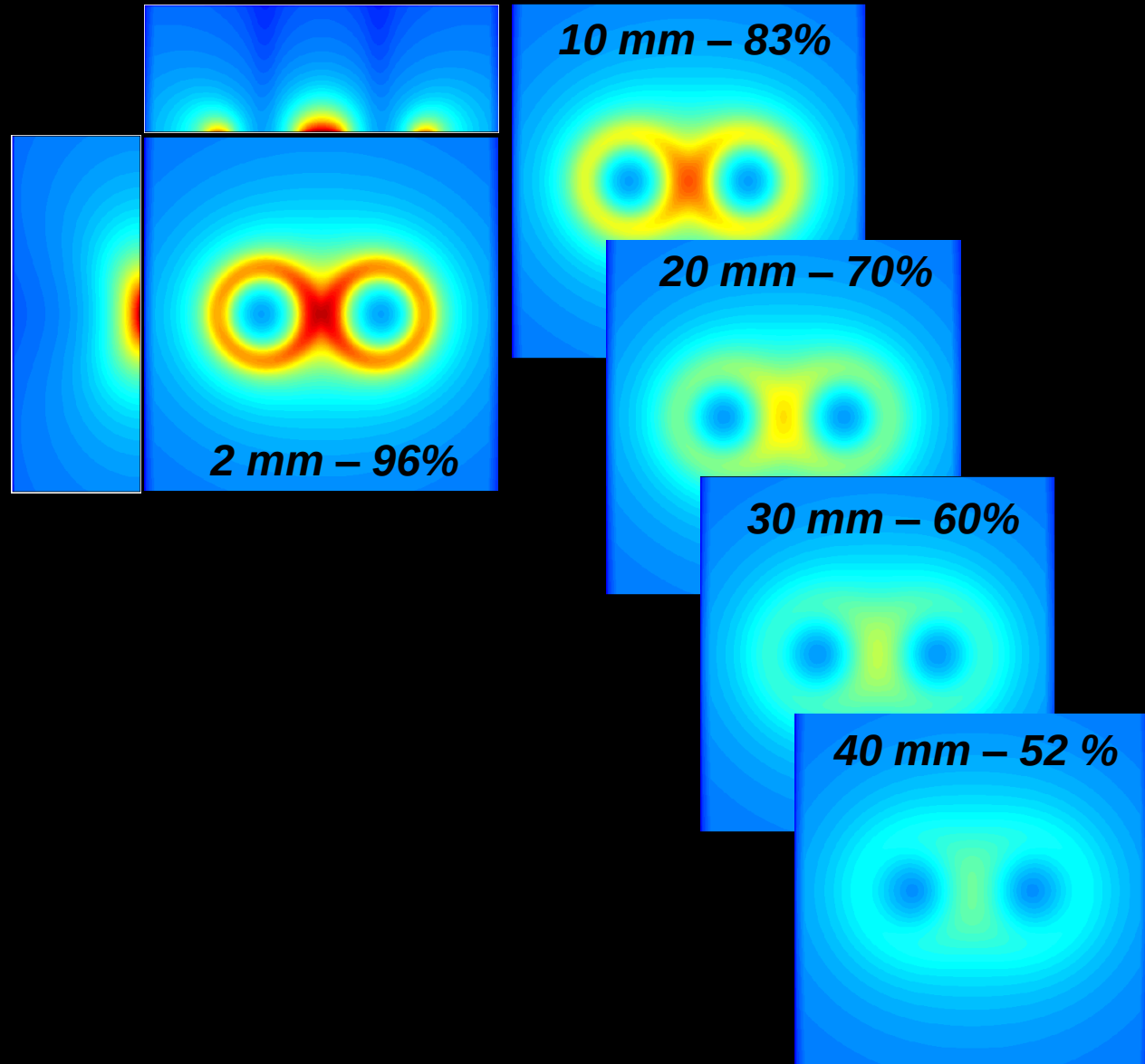
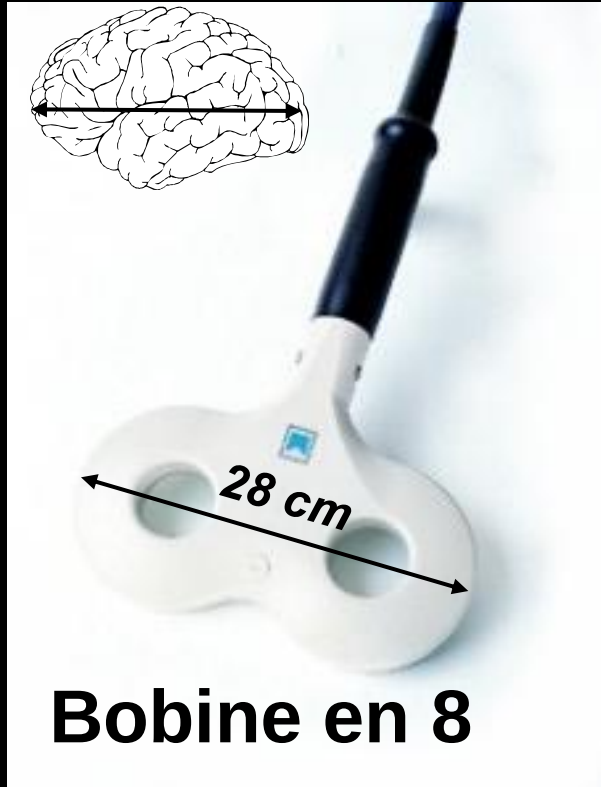
Bobine en 8



- Bobine suffisamment grande pour atteindre les structures profondes et inductance adaptée pour le répétitif (dégagement de chaleur)
- Courants induits dans les tissus (efficacité ° $\varnothing$ tête / $\varnothing$ coil)

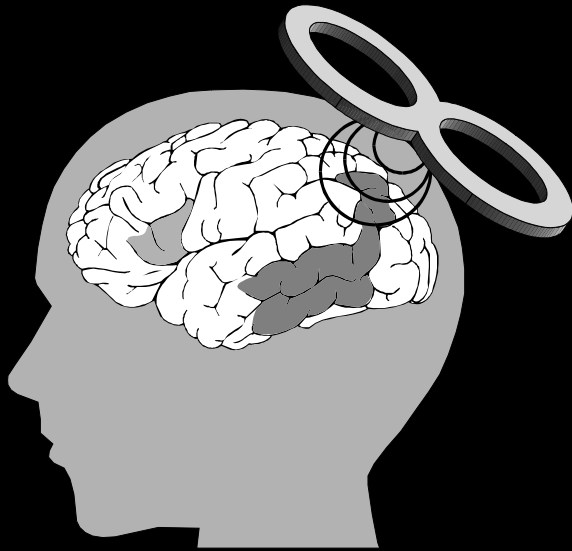
Champ électrique induit

Décroît proportionnellement au carré de la distance

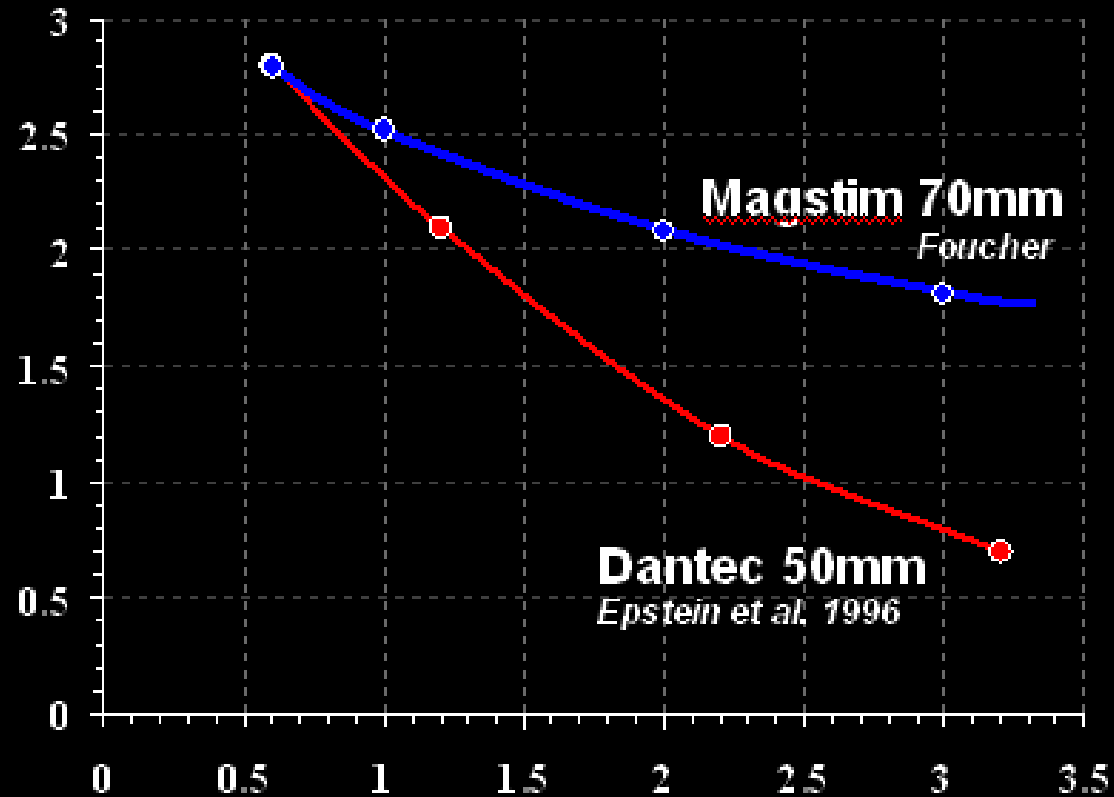


Champ électrique induit

Dépend de la taille de la bobine



Champ électrique induit en V/cm



Distance par rapport à la sonde en cm

Champ électrique induit

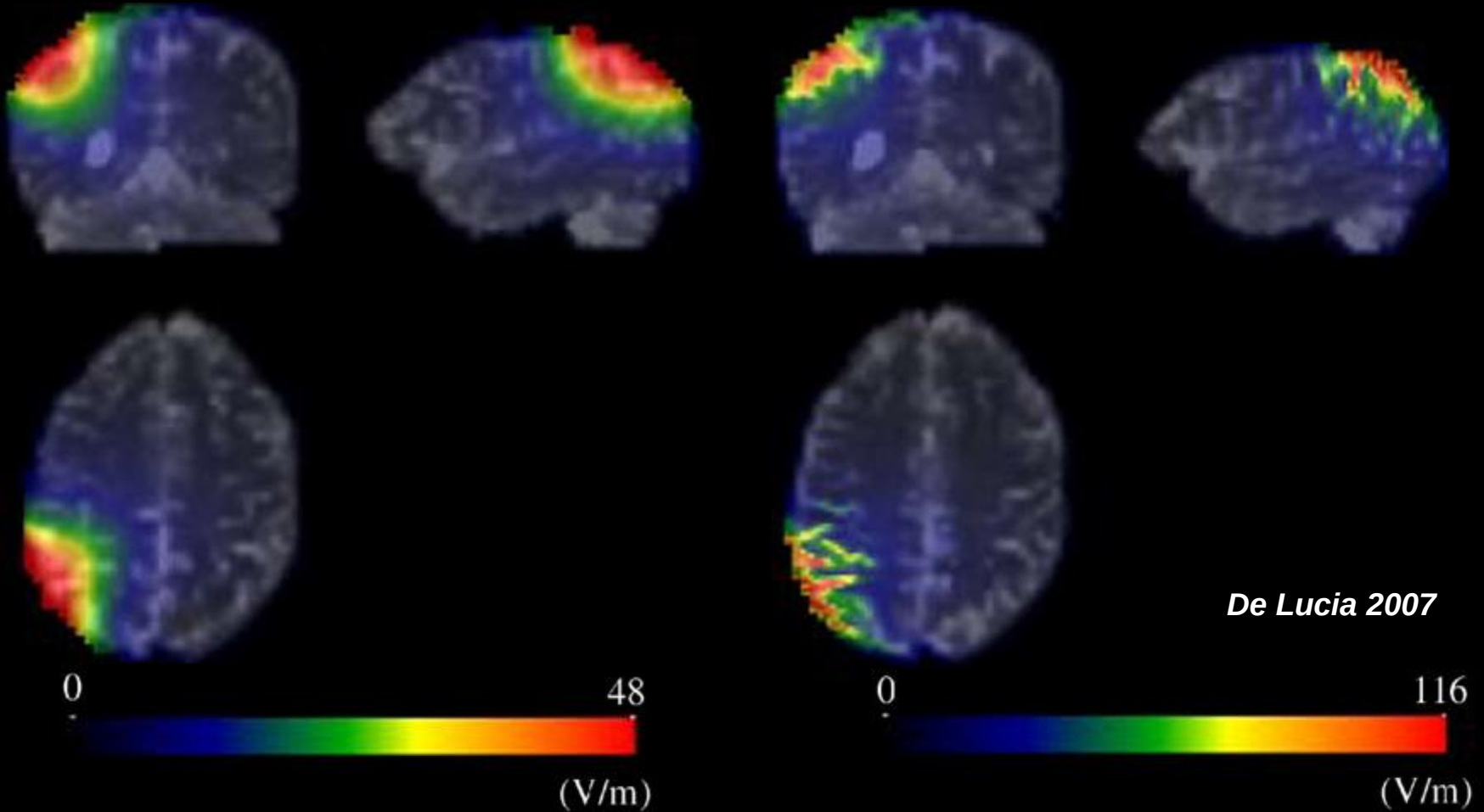
Pénètre au fond des sillons

Conductivité tissulaire variable (S/m)

SB 0.48

SG 0.70

LCR 1.79



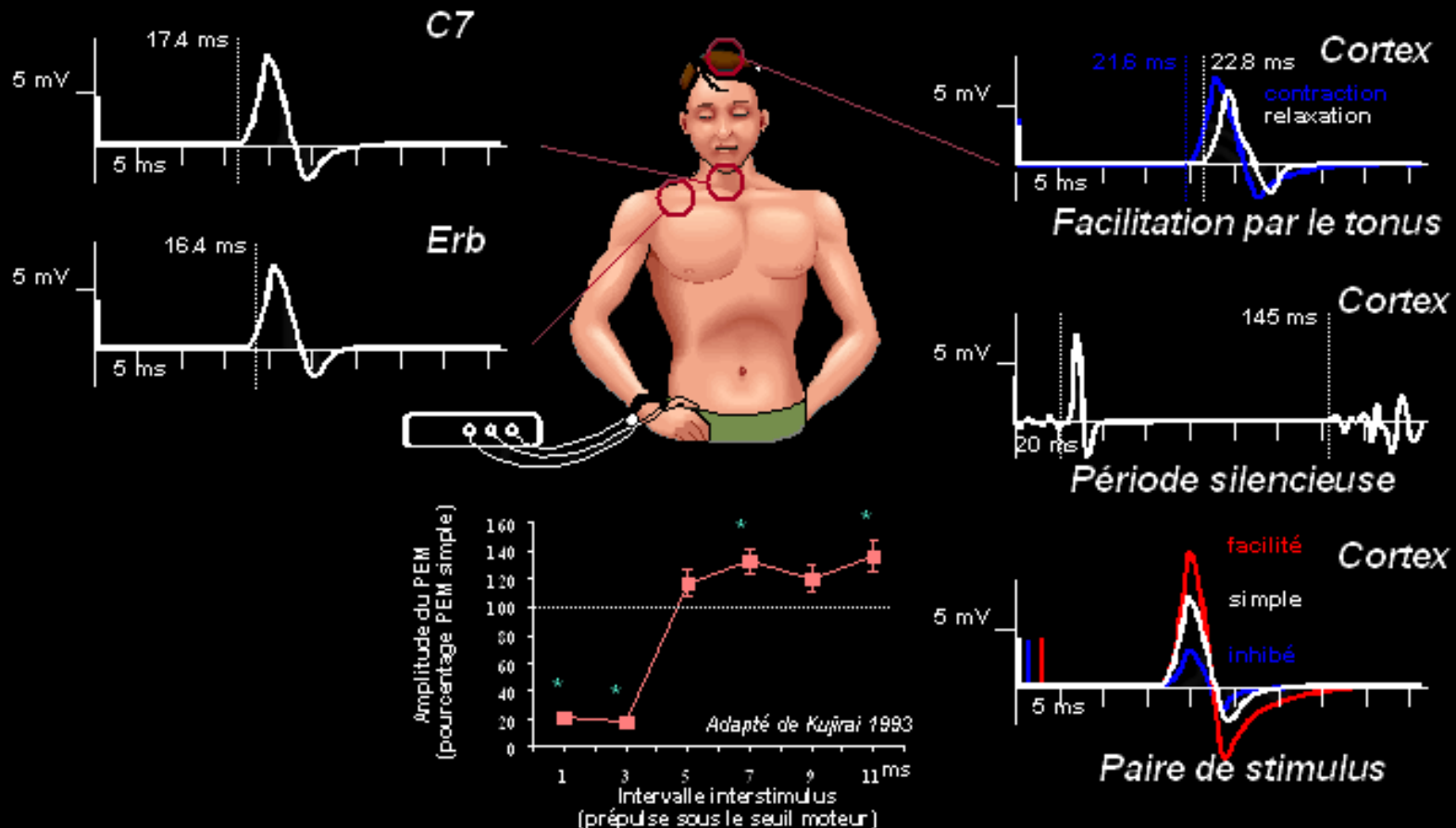
Effets physiologiques

De la TMS à la rTMS



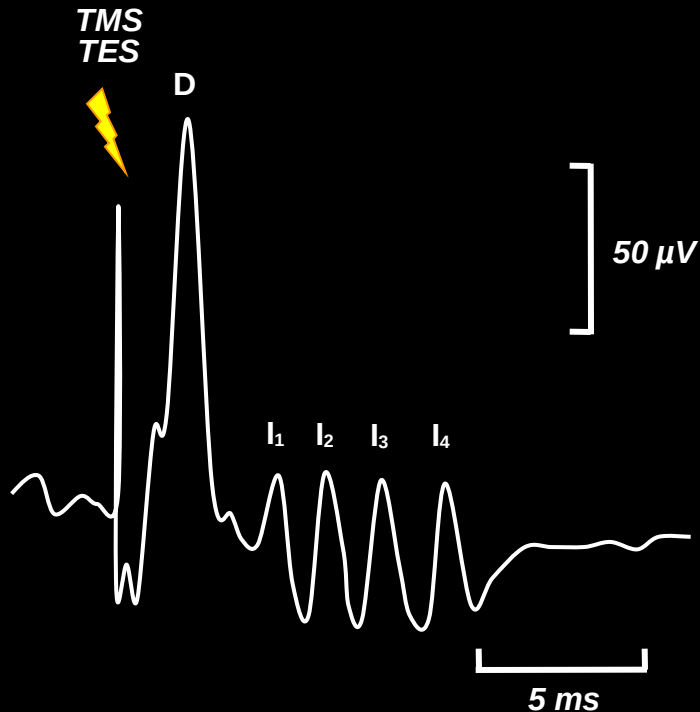
Le potentiel évoqué moteur (PEM)

- Seuil moteur = puissance délivrée pour 50% réponse (EMG / visu)
- Stimulation corticale, variabilité fonction de l'état du cortex (passif, actif)

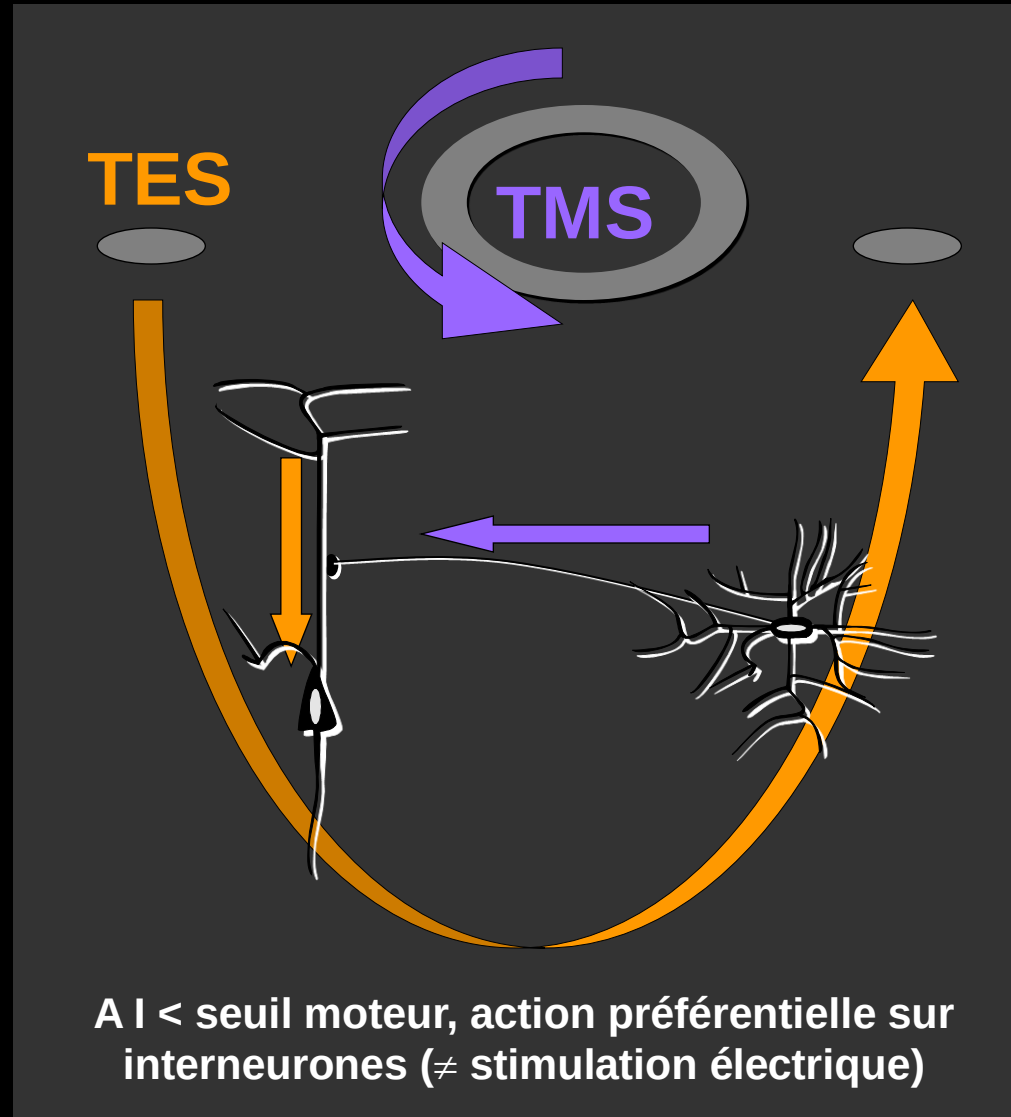


Effet positif sur la motricité

Effet sur la voie pyramidale



- Les ondes directes (D)
 - Stimulation de la cellule pyramidale
 - Premières à apparaître lors de stimulations électriques
- Les ondes indirectes (I)
 - Stimulation des interneurons (surtout inhibiteurs)
 - Premières à apparaître lors de stimulations magnétiques



Effet rémanent de la TMS répétitive (rTMS)

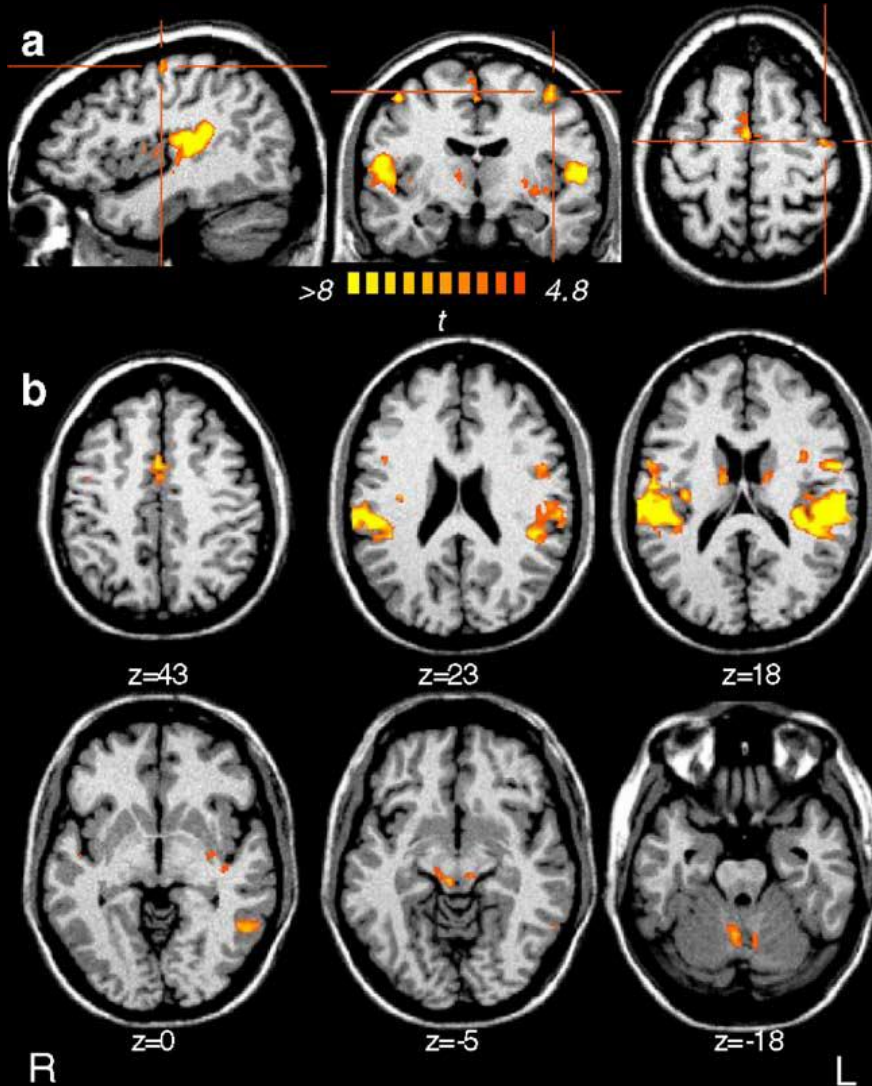
La rTMS module l'excitabilité corticale

	$\leq 1 \text{ Hz}$	$\geq 5 \text{ Hz}$
<i>Fréquence PA complexes</i>	↘	↗
<i>Amplitude et seuil MEP</i>	↘	↗
<i>Fonction langage</i>	↘	↗
<i>Δ rCBF aires cible</i>	↘	↗
<i>Libération de DA striatale</i>		↗

+ modulation de nombreux autres Rc et neuromédiateurs, ainsi que les IEG et facteurs de croissance démontré chez le petit animal

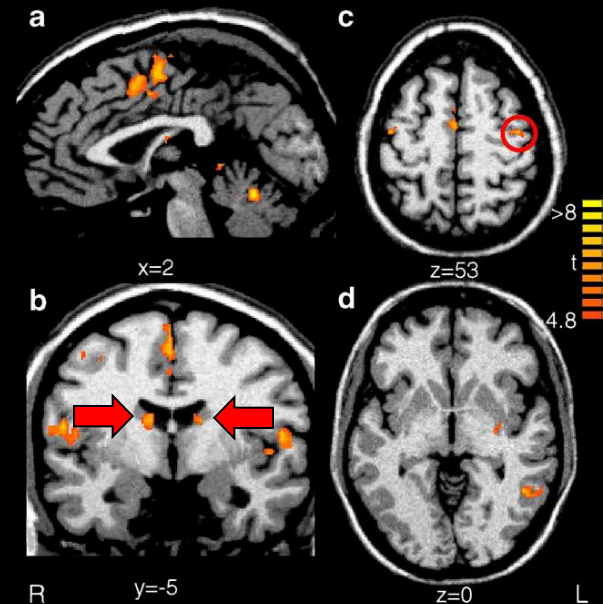
Analogie avec LTP / LTD ?
Autres protocoles (theta burst)

Diffusion de la stimulation dans un réseau



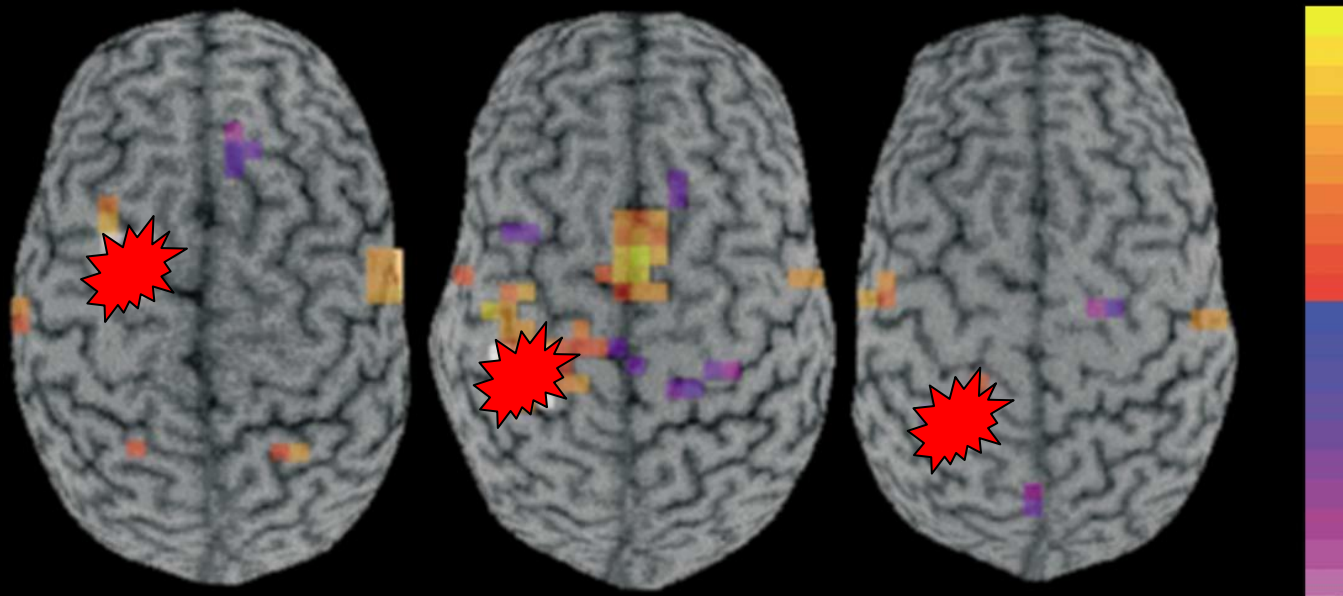
Supra-seuil

- Pas que la région stimulée, mais un réseau
- Fonction du seuil de stimulation (> 100% PEM)
- Structures profondes peuvent être atteintes



Diffusion de la stimulation dans un réseau

- Réseau change en fonction du site de stimulation, notion de connectivité fonctionnelle
- Paramètres réseau (activité ...) ?



Prémoteur

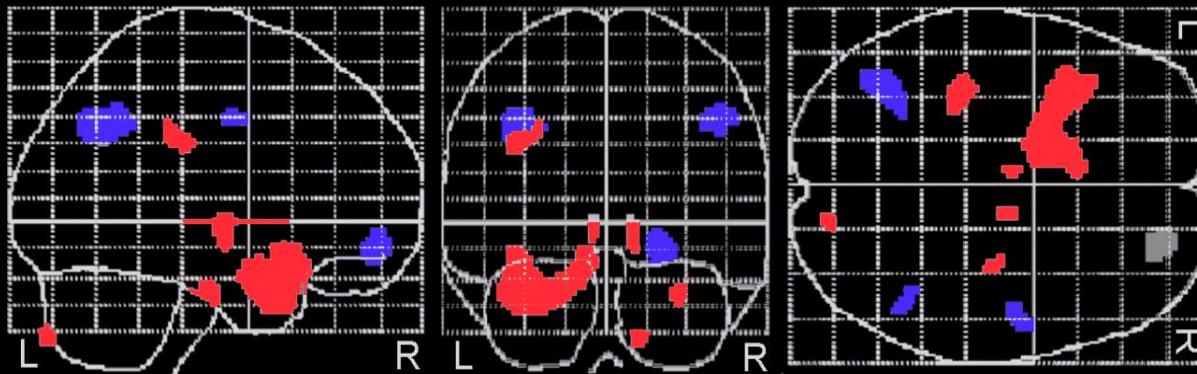
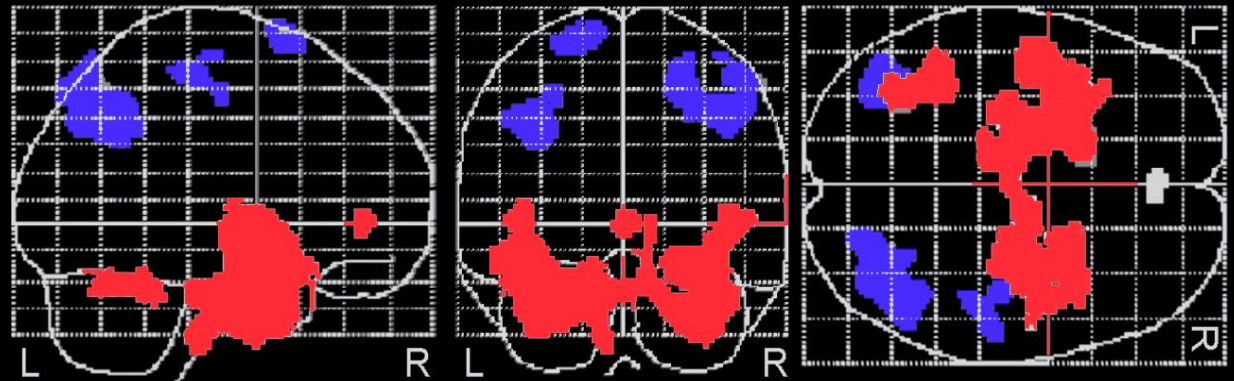
Moteur

Pariétal

Diffusion de la stimulation dans un réseau

Effets sur la connectivité fonctionnelle

- Stimulation temporelle G pour HAV (100%)
- AVANT stimulation



- APRES stimulation
- Déconnection fonctionnelle ?
- Rôle dans l'effet thérapeutique ?

rTMS, idées clefs



- Effet physiologie lié aux **COURANTS** induits et non au magnétisme
- **Neurones pyramidaux / interneurones** fonction de l'intensité
- Modulation obtenue par la répétition (+ patron, fréquence ...)
- Modulation de l'activité d'une aire $\pm$ d'un réseau ($> 100\%$) $\Rightarrow$ possibles effets en profondeur (DA)
- Modulation de la connectivité fonctionnelle

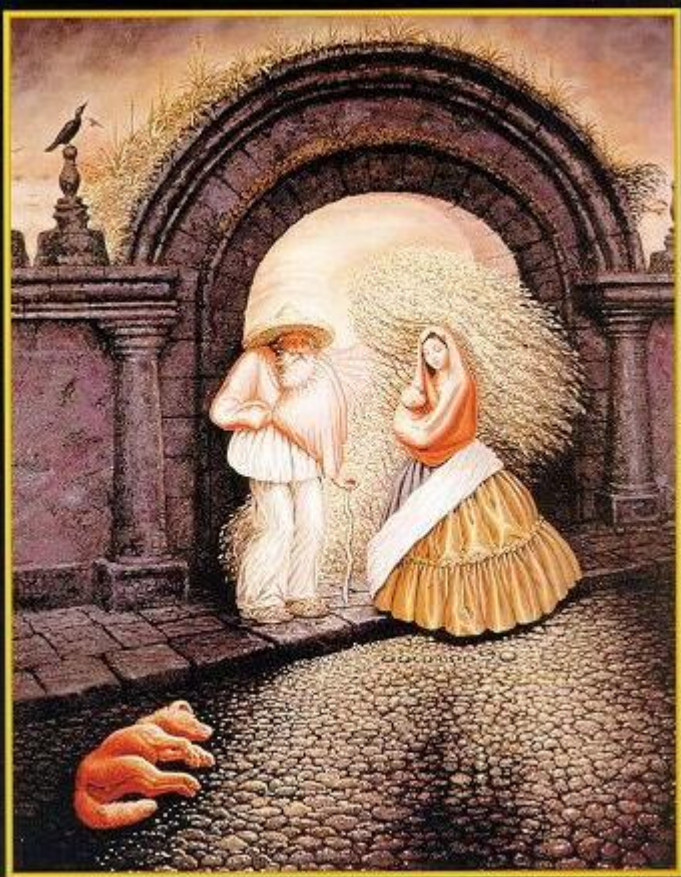
La TMS

Applications

**Effets thérapeutiques
dans la dépression**



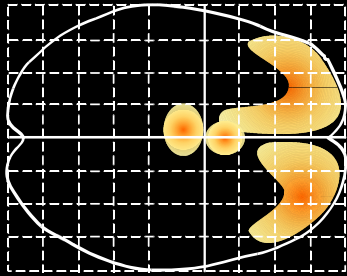
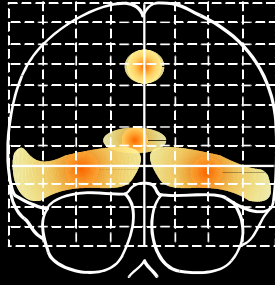
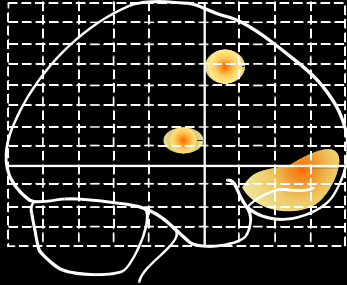
Raisons du choix du cx DLPF comme cible



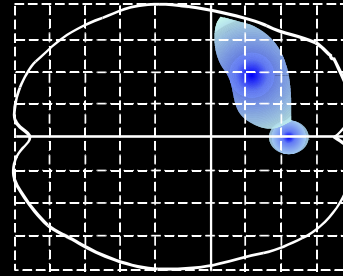
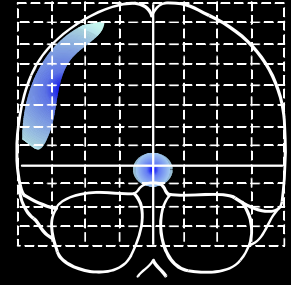
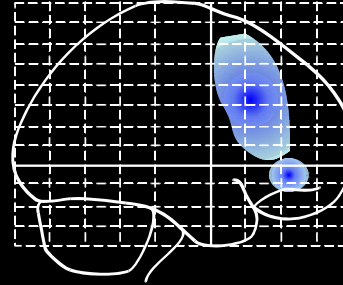
- Dépression post-AVC : effet latéralisé (67%), relation avec distance du pôle frontal
- Dépression (manie) s'accompagnent d'un hypométabolisme / hypodébit frontal latéralisé (DLPF)
- Dépression s'accompagnent d'une perte de SG dans le cx DLPF
- Latéralisation frontale dans le traitement des émotions (lésion, TMS sur les jugements émotionnels)

Volume SG

+



-



Etat

Amygdale G
Cortex cingulaire antérieur
Lobe orbito-frontal postérieur
inversement corrélé avec
symptomatologie obsessionnelle
compulsive, pas modifié dans Parkinson,
mais modifiée dans TOC.
N dorso médian du thalamus

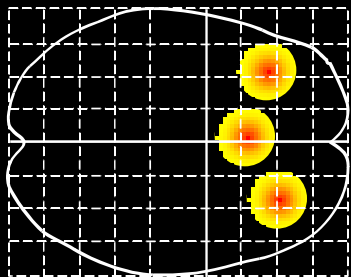
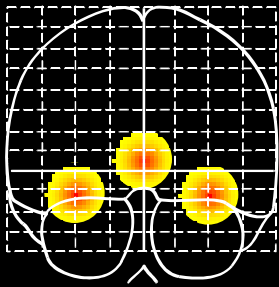
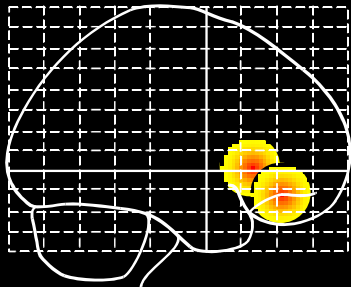
Cortex préfrontal dorso-latéral G
inversement corrélé à l'intensité de la
dépression
Hippocampe

Trait

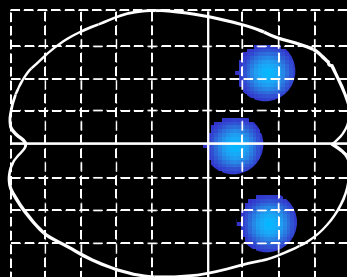
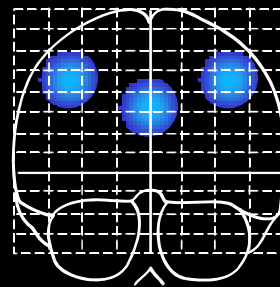
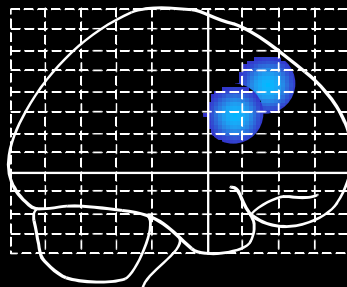
Cortex cingulaire subgénéral G
Trans-diagnostic (van Tol al. 2010)
Hippocampe : progression

Débit / métabolisme

+



-



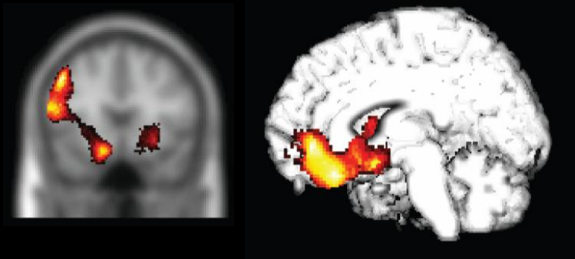
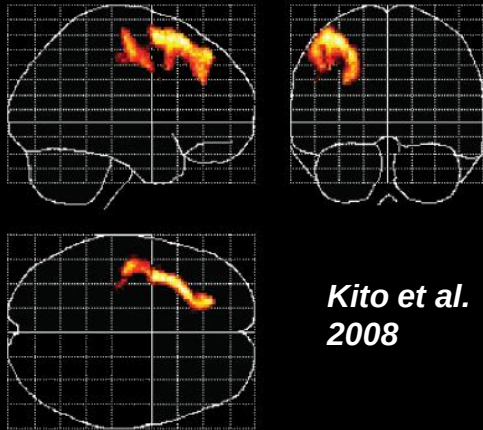
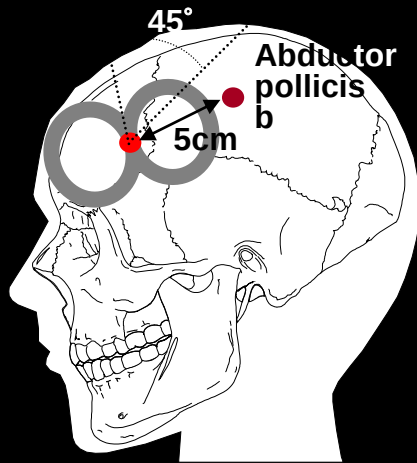
Etat

Lobe orbito-frontal postérieur
Cortex cingulaire subgénual G
Corrélié aux ruminations (Cooney et al. 2010)

Cortex préfrontal dorso-latéral G
inversement corrélé au ralentissement (trans-diagnostic et variable)
Cortex cingulaire antérieur

Trait

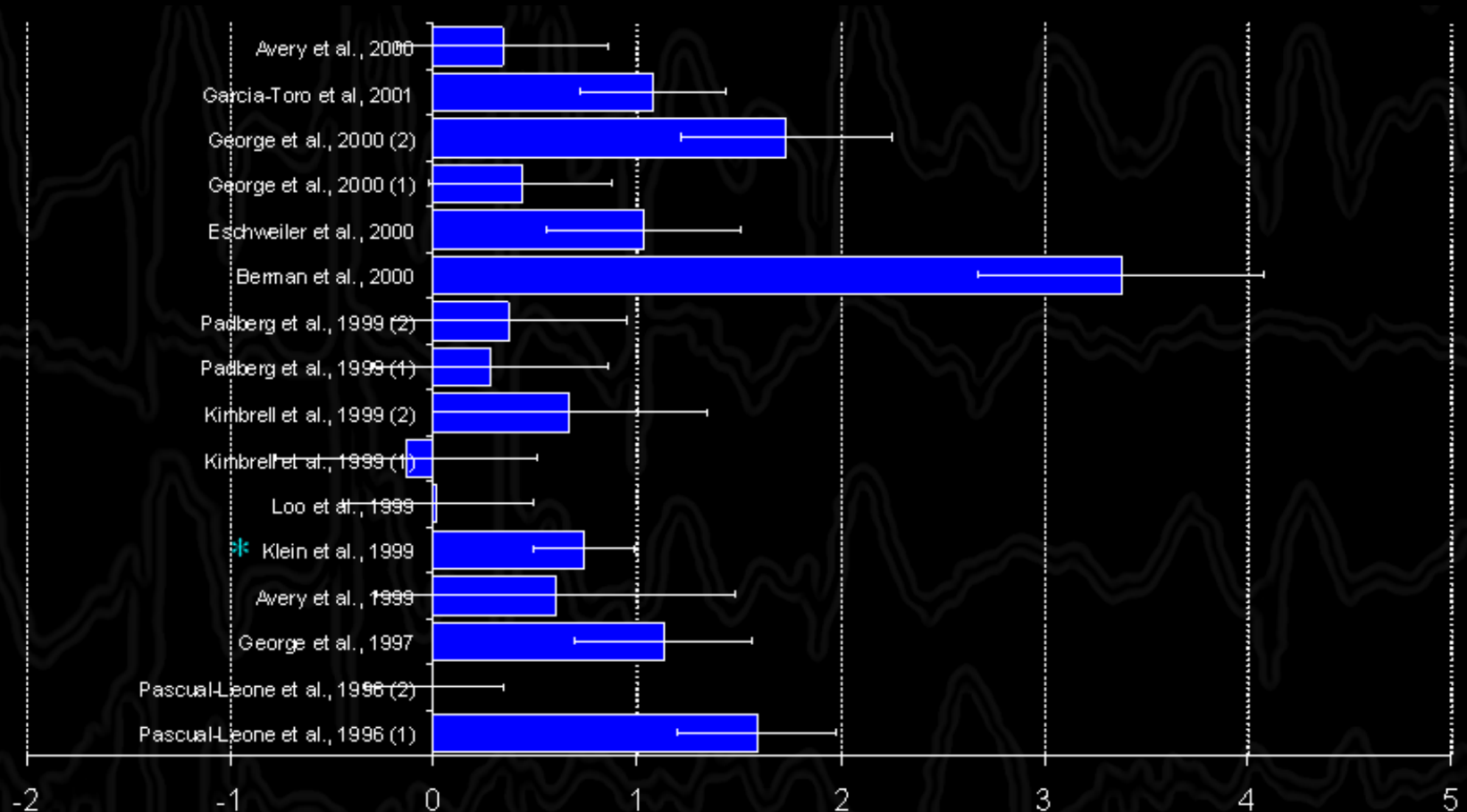
rTMS pour la dépression en pratique



- **Facteur d'exclusion :**
 - Épilepsie (risque fonction terrain, traitement, intensité, fréquence, durée du train ⇒ recommandations - *Wassermann et al. 1998*)
 - Matériel conducteur et/ou magnétisable (induction, échauffement)
- Recherche du seuil moteur sur PEM (= 100%)
- 5 cm en avant (ligne variable ~ cx DLPF / BA9)
- 2 protocoles (/ Klein)
 - Classique = Hautes Fréquences (5-20 Hz) à G (*George et al. 1997, Pascual-Leone et al. 1996*)
 - Alternatif = Basses Fréquences (1 Hz) à D (*Klein et al. 1999*)
- **Effet indésirables**
 - Épilepsie (crise pas maladie)
 - Douleurs péri-crâniennes
 - Hypoacousie

Effet sur les troubles thymiques

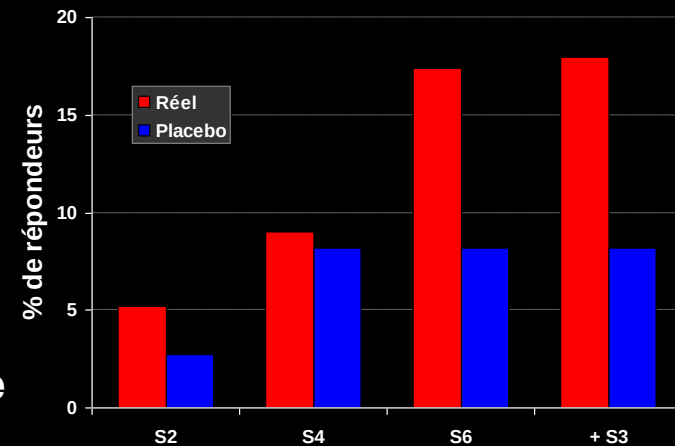
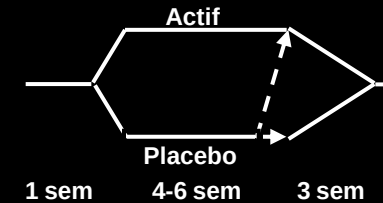
Méta-analyses (6)



- Si inclusion de toutes les études : $d = 0.81 \pm 0.39$ (modéré à important)
- Contraste avec gain moyen de 3 points (HDRS) (Kozel et George 2002)
- Limite du nombre d'étude : limitée (Martin et al. 2003), ou pas (Couturier et al. 2005)

rTMS étude pivot

- **Dessin :**
 - 23 centres (US, Australie, Canada)
 - 301 p. ambulatoire, EDM modérée à sévère (> 18 HDRS-17), puissance 90% ($\alpha = 5\%$) pour $d = 0.4$
- **Population :**
 - Pas de co-morbidité, pas résistance > 4 ou ECT
 - Résistance $n = 1.6$, évoluant depuis 13 semaines
 - Age = 48 A ($\sim 24\% > 60A$)
 - UP pure
- **Protocole**
 - Post 1 sem de wash-out
 - Positionnement classique, 120% (titration), 10Hz, 3000 / J, 4-6 S, mono-appareil vs blindée à l'aveugle
- **Objectifs (intention de traiter)**
 - Principal : Σ MADRS $\Rightarrow p = 0.057$ si exclusion 6 patient MADRS < 20 $p = 0.38$ post hoc ($\neq 2.8$ pt) !
 - Secondaires : HDRS, répondeur, rémission $\Rightarrow$ significatifs
- **Pas + d'effet 2nd dans le groupe traité (pas de crise) et sortie de 7% (5% pour douleur péri-crânienne)**



- **Groupe placebo plus symptomatique ($p = 0.04$)**
- **Effet le plus fort et rapide (2S) sur ralentissement**
- **Toujours pas vu étude cognition**

$\Rightarrow$ Indication reconnue par la FDA (2008) : Neuronetics pour EDM unipolaire résistant à 1 atdp bien conduit

O'Reardon et al. 2007

rTMS étude académique

Durée adaptative (tant que amélioration),
optimisation positionnement (imagerie) et suivit

- **Dessin :**

- 4 centres (US)
- 190 p. ambulatoire, EDM modérée à sévère (≥ 20 HDRS-24), puissance 80% ($\alpha = 5\%$) pour OR = 2

- **Population :**

- Pas de co-morbidité, pas résistance > 4 ou ECT
- Résistance n = 3.3, évoluant depuis 78 semaines
- Age = 47 A (~22% > 60 A)
- UP pure

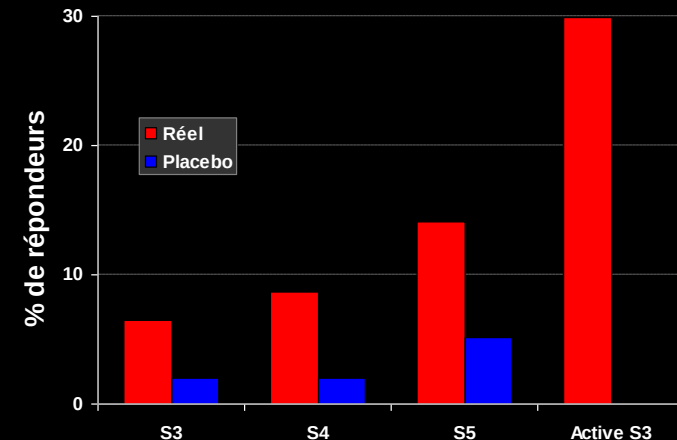
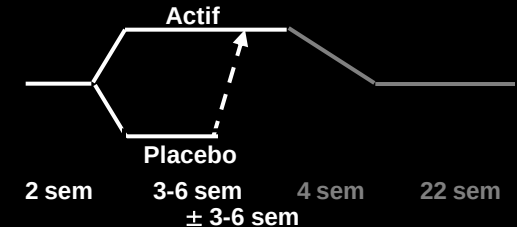
- **Protocole**

- Post 2 sem de wash-out
- Positionnement optimisé (1/3), 120% (titration), 10Hz, 3000 / J, 3-6 S, appareil ? vs blindée + simul

- **Objectifs (intention de traiter)**

- Principal : rémission $\Rightarrow$ OR = 4.2, $p = 0.02$
- Secondaires : réponses, HDRS, MADRS, CGI-S $\Rightarrow$ significatifs (HDRS $\neq 2.2$ pt, MADRS $\neq 2.8$ pt) !

- Pas + d'effet 2nd dans le groupe traité (pas de crise, mais ~30% céphalées) et sortie de 5%



- 2 sites 66% résistance faible et 83% remissions ($p = 0.04$)
- Pas vu résultats cognition

rTMS pour accélérer la rémission

3 études positives à semaine 1 à 2 (*Rumi et al. 2005, Rossini et al. 2005, Anderson et al. 2007*), 1 négative (*Poulet et al. 2004*)

- **Dessin :**

- 7 centres (Allemagne, Autriche), 3 font les 2/3
- 127 patients, EDM modérée à sévère (> 18 Beck / HDRS / MADRS), puissance 80% ($\alpha = 5\%$) pour détecter $\Delta = 20\%$

- **Population :**

- Co-morbidité possible
- Évoluant depuis 8 semaines
- Age = 50 A (30% > 60 A)
- 15% de résistants (8% BP)

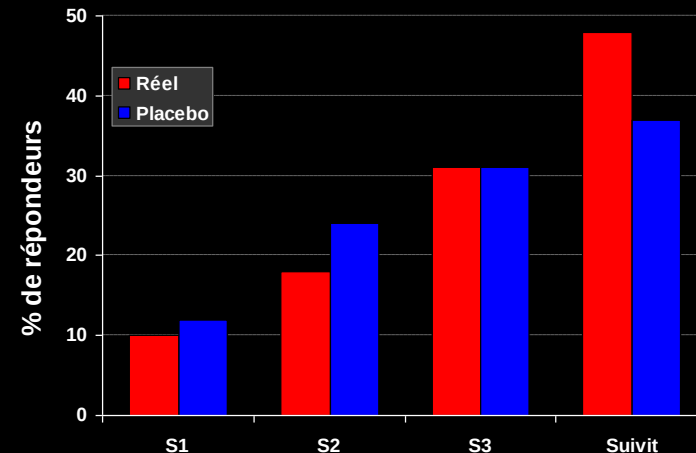
- **Protocole**

- + venlafaxine (162 mg/j) ou mirtazapine (33 mg/j)
- F3, 110%, 10Hz, 2000 / J, 3 sem, Multi-appareil vs déplacé / inclinée / réduit

- **Objectifs (intention de traiter)**

- Principal : Réponse semaine 1 à 3 $\Rightarrow \emptyset$ (31% à S3)
- Secondaire : Changement symptomatique $\Rightarrow \emptyset$

- **Pas + d'effet 2nd dans le groupe traité (pas de crise)**



- Groupe placebo moins symptomatique ($p = 0.08$), moins de femmes
- Suivit ($p < 0.34 / 0.05$) !?

Herwig et al. 2007

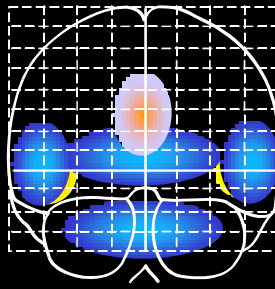
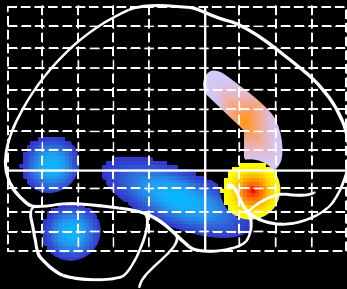
Facteurs prédictifs de mauvaise réponse

- **Caractéristiques démographiques**
 - **Age avancé ***
 - ✓ **Atrophie** (*Nahas et al. 2004*) ?
 - **Sexe féminin si ménopausée** (*Huang et al. 2008, pas Lisamby et al. 2009*) ?
- **Caractéristique du trouble dépressif / épisode**
 - **Antécédent de résistance ***
 - ✓ **Pourtant effet d'autant plus net que patients résistants**
(*Avery et al. 2006, Fitzgerald, et al. 2006*)
 - **Plus longue durée d'évolution de l'épisode ***
 - **Ralentissement marqué** (*Brakemeir et al. 2007, O'Reardon et al. 2007*) *
 - **Caractéristique psychotique (libération DA ?) ***
- **Paramètres de stimulation (proportionnalité ?) ****
 - **Stimulation intense (90 à 120 %)**
 - **N / session > 1000 stimulation**
 - **N jours de traitement > 15**
- **Traitements adjuvants**
 - **Absence de co-prescription d'un traitement antidépresseur**
(*Herrmann et al. 2006*) ?
 - **Co-prescription d'un anti-épileptique (BDZ comprise) ***
- **Divers**
 - **Marche aussi dans BP**
 - **Nombre de récurrences pas d'effet significatif**

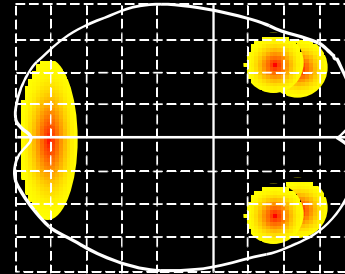
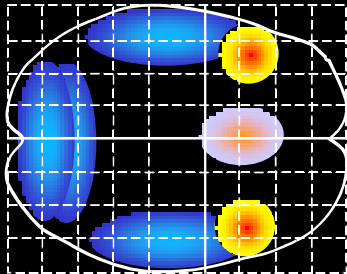
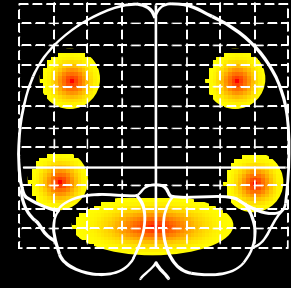
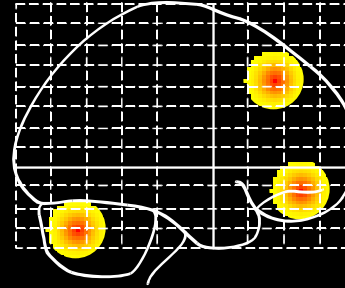
Corrélation réponse avec débit / métabolisme préstimulation

Remise en question du paradigme ?

rTMS Haute Fréquence G



rTMS Basse Fréquence D



*(Teneback et al. 1999,
Kimbrell et al. 1999,
Langguth et al. 2007,
Baeken et al. 2009,
Speer et al. 2009)*



Hypo-métabolisme / débit



Hypo & Hyper-métabolisme / débit



Hyper-métabolisme / débit

*(Kimbrell et al. 1999 ,
Speer et al. 2009)*

Activité lente (τ) cingulaire antérieure
LORETA *(Narushima et al. 2010)*

Comparaison ECT-rTMS

- La rTMS est un traitement non convulsivant
- Ne nécessite pas d'anesthésie
- Pas d'induction de trouble mnésique
- Effets indésirables : céphalées, nausées, risque de crise d'épilepsie
- A différencier de la MST "magnetic seizure therapy" (*Lisamby et al. 2001*)
- Pic de courant plus important dans le cas de l'ECT
- ECT permet stimulation profonde, diffuse
- TMS permet stimulation focalisée
- ECT + efficace que rTMS sur les troubles thymiques accompagné de trouble psychotiques, pas de différence significative pour les autres (*Pridmore et al. 2000, Grunhaus et al. 2000*)

Conclusion

OK

- Efficacité analogue aux stratégies médicamenteuses pour population de résistance comparable (STAR*D)
- Plus actif sur certaines dimensions symptomatiques (ralentissement) – quid de la dépression atypique ?
- Très bon rapport bénéfice risque (bonne rétention, pas différence effets 2nd avec placebo)
- Effet additifs avec les médicaments

BOF

- Traitement lourd
- Pas plus rapide que antidépresseurs
- Effet limité dans le temps (quoique plus long qu'espéré), que proposer derrière ?
- Impression qu'il y a les répondeurs et les autres ... différence ?

Actuellement

- Canada, Israël, USA l'ont reconnu dans la dépression
- Place réel dans l'arsenal thérapeutique ?

La TMS

Applications

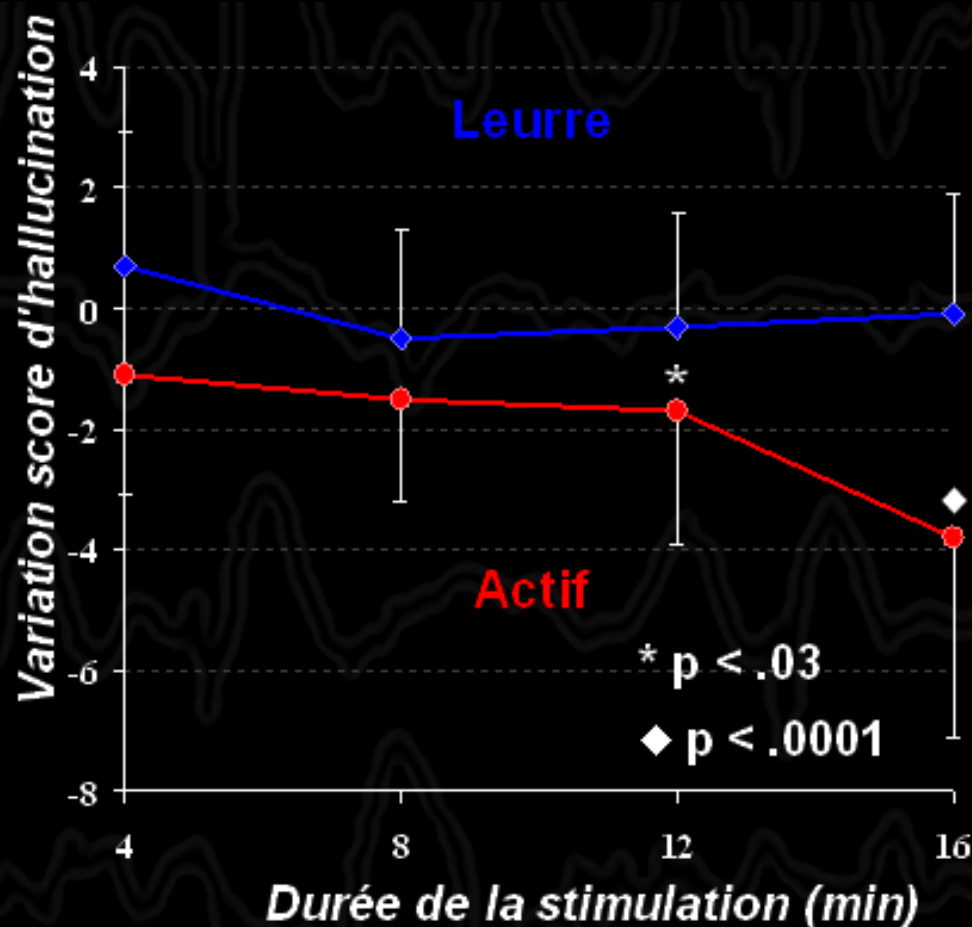
**Effets thérapeutiques
dans les hallucinations**



Traitement des hallucinations AV

Première étude (2000)

- 10 patients HAV réfractaires
- Cross-over
- Placement a priori
- 1 Hz 4 / 8 / 12 / 16 min / J
- 80 % – 2 Jours

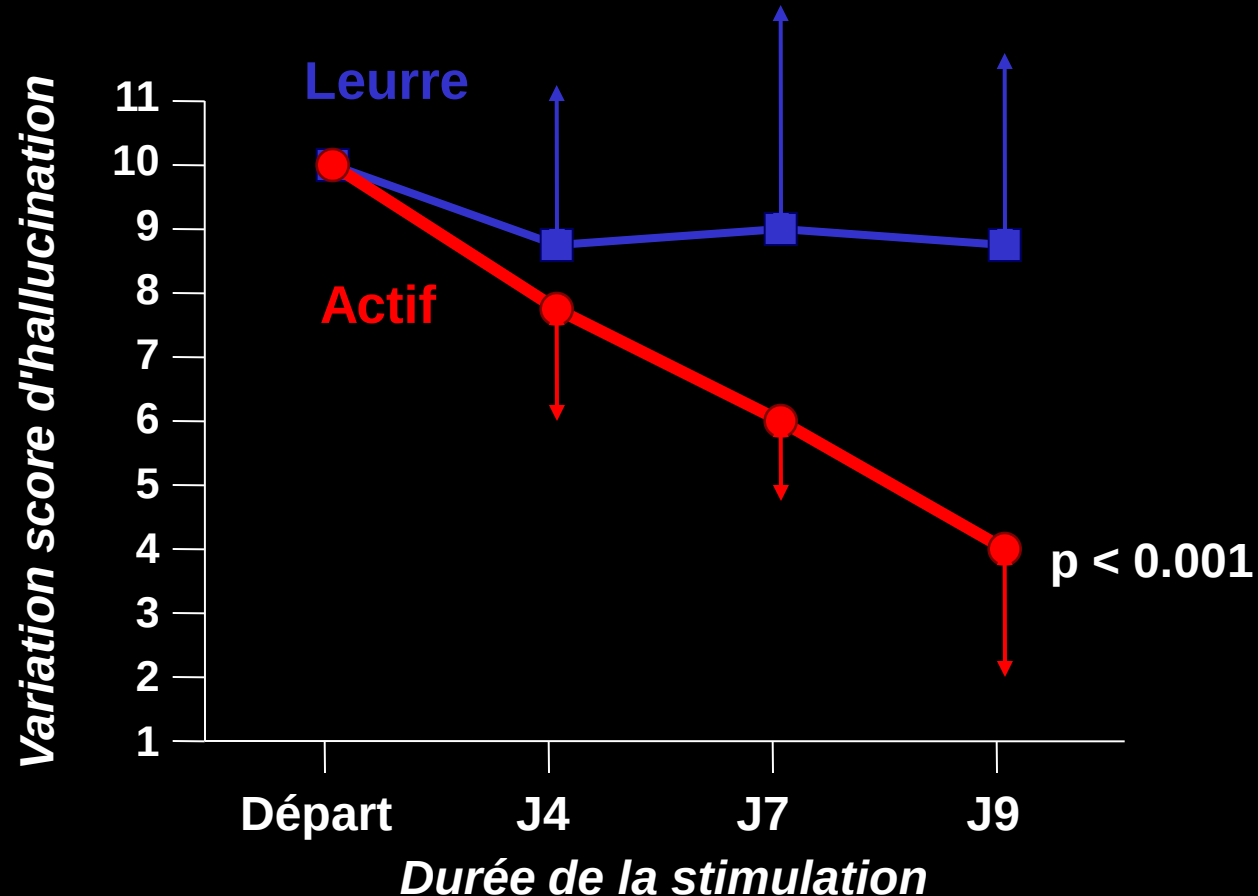


Adapté de Hoffman et al. 2000 J. Fouchet

Traitement des hallucinations AV

Réplication (2003)

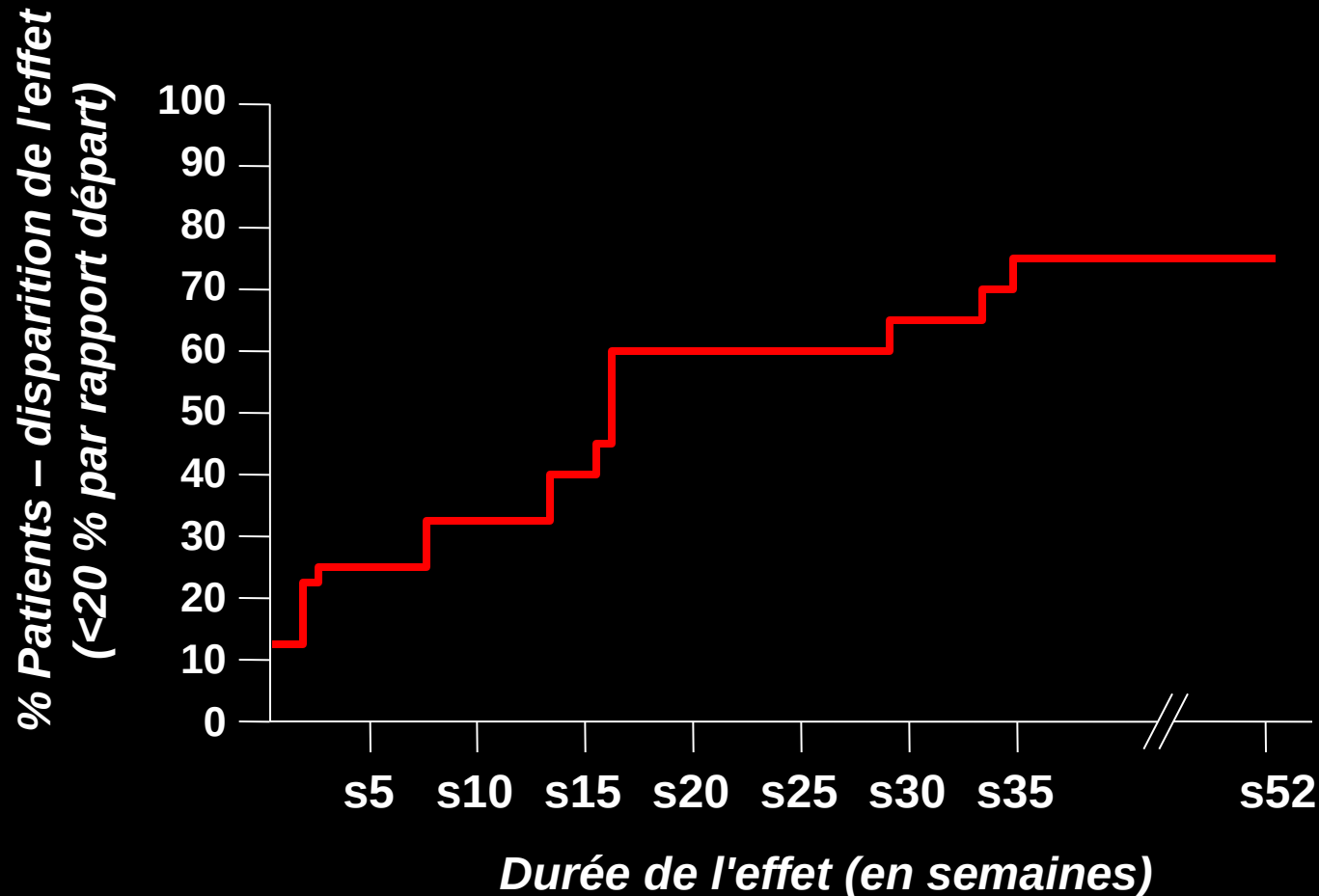
- 21 patients
- Placement a priori
- 1 Hz – 80 % – 16 min / J
- 9 Jours



Adapté de Hoffman et al. 2003

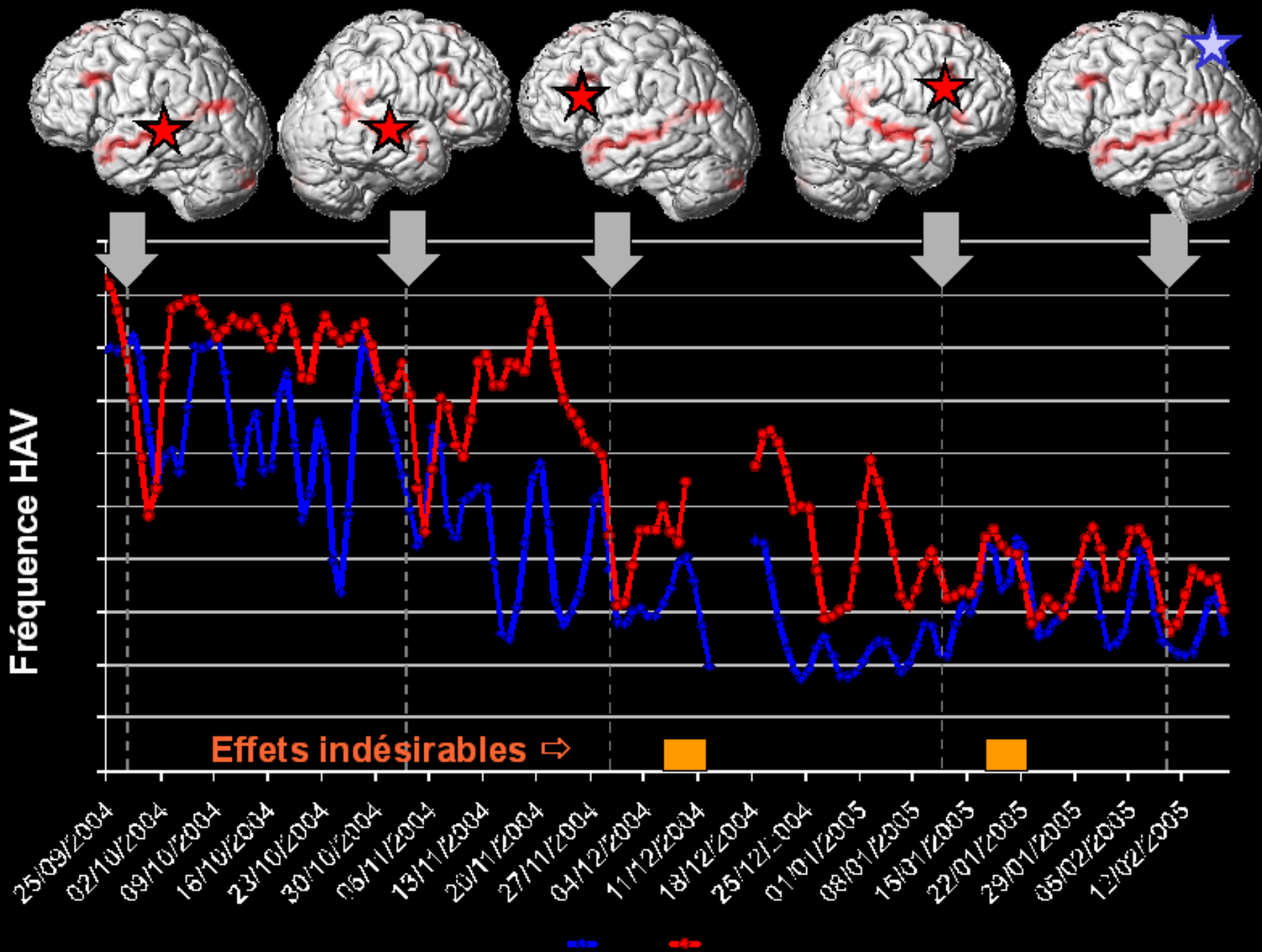
Traitement des hallucinations AV

Durée de l'effet



Adapté de Hoffman et al. 2003

Fréquence HAV



Futurologie ...

**Positionnement rTMS : imagerie,
neuronavigation, robotisation**

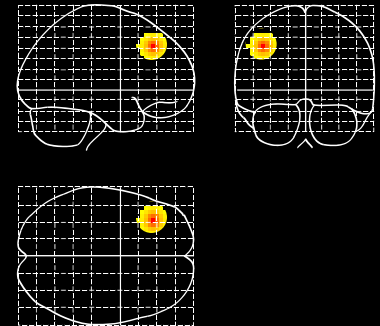
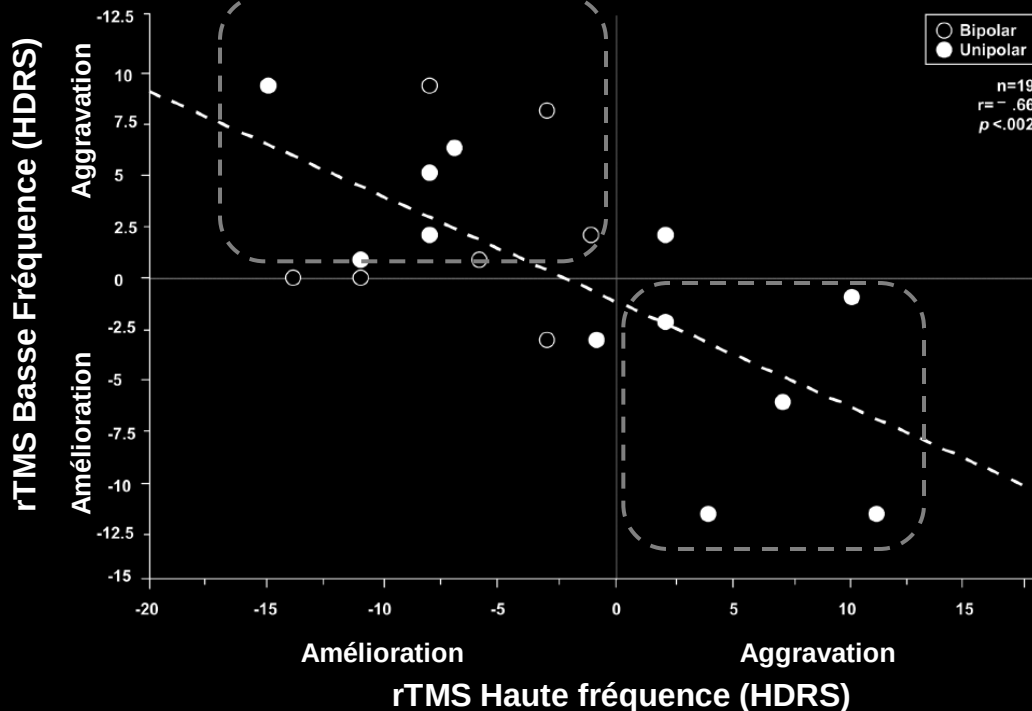
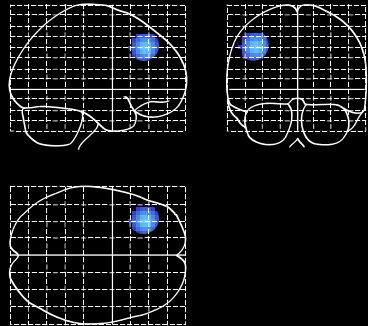
Nouveaux protocoles rTMS



Guider le traitement par l'imagerie

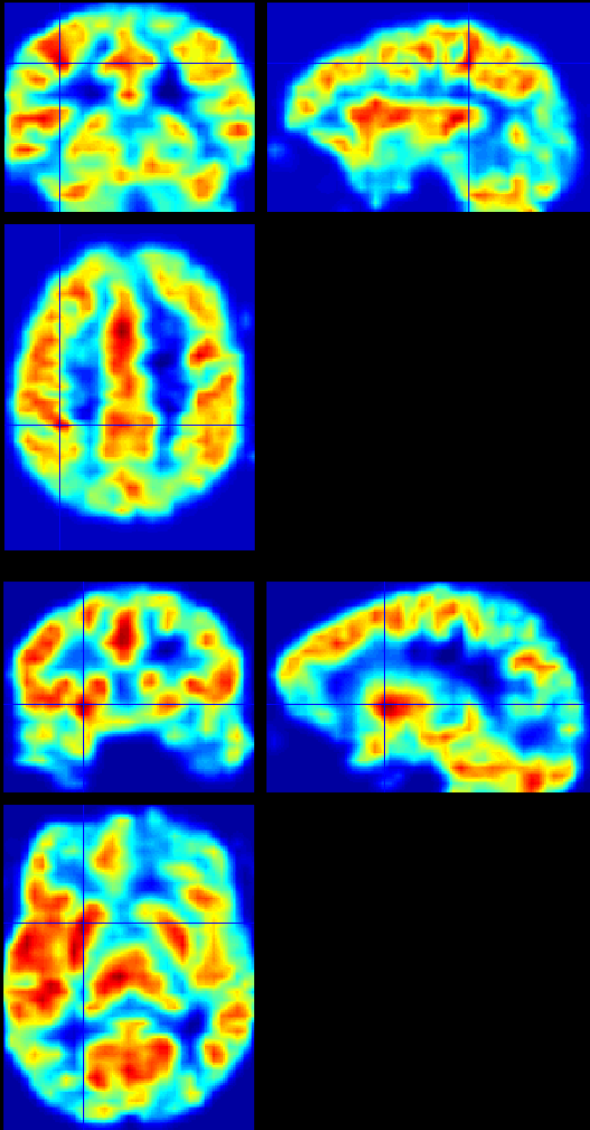
Modulation + ou - ?

- Sur PEM : 15% des témoins réagissent de façon paradoxale (Gangitano 2002)
- Dans la dépression ?



Guider le traitement par l'imagerie

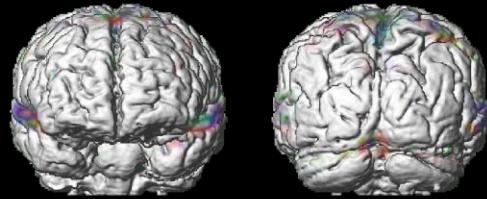
Où stimuler – études trait ?



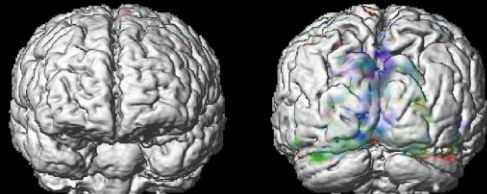
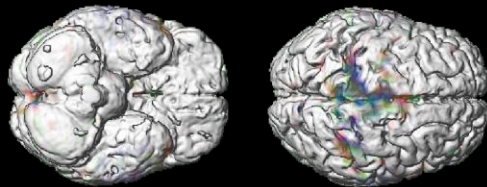
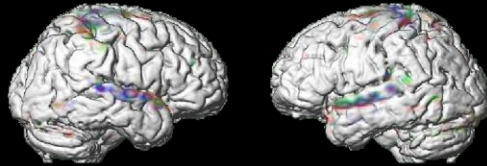
- Imagerie fonctionnelle sur patient individuels $\Rightarrow$ résultats mitigés des premières études
- Problème de rapport S/B ?
- Solution non invasive par IRM avec marquage de spin artériels (ASL)
- Améliorer les statistique patient vs groupe

Guider le traitement par l'imagerie

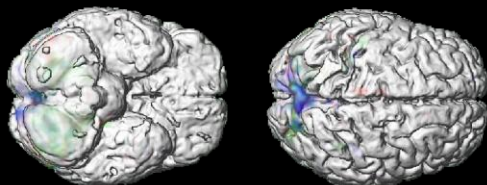
Où stimuler – études état ?



Petite voix intérieure ?



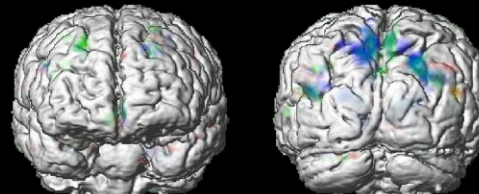
Visualisation mentale ?



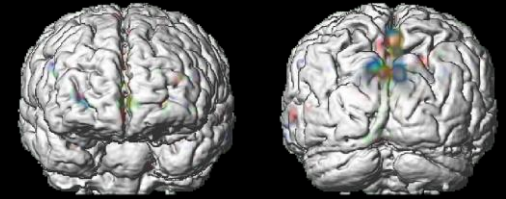
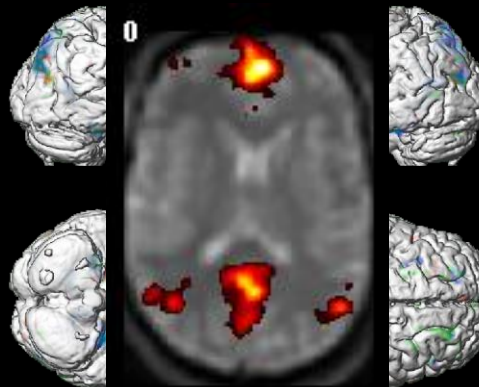
Les cartes d'activité
spontanée (SAM)



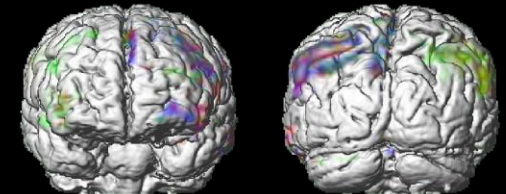
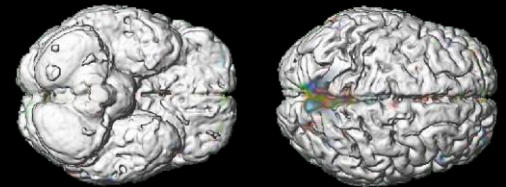
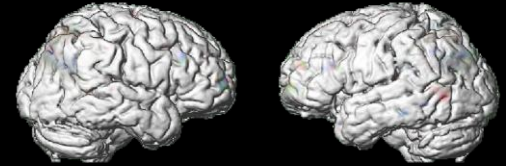
Une façon de voir
les réseaux de la
rumination ?



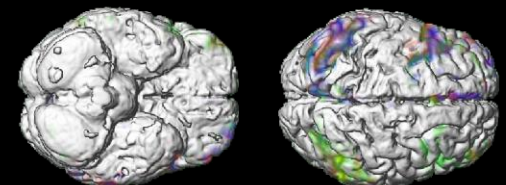
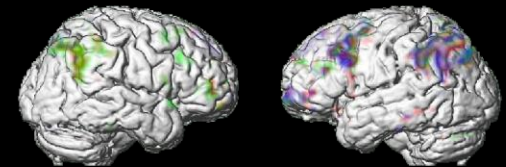
Memoire / rumination



Cingulo-pariétale β ?

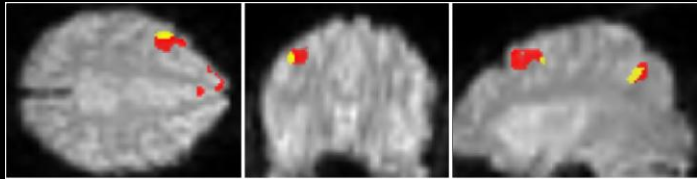
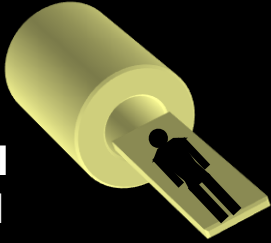


Mémoire de travail ?



Contrôler le positionnement

3D MRI
& fMRI

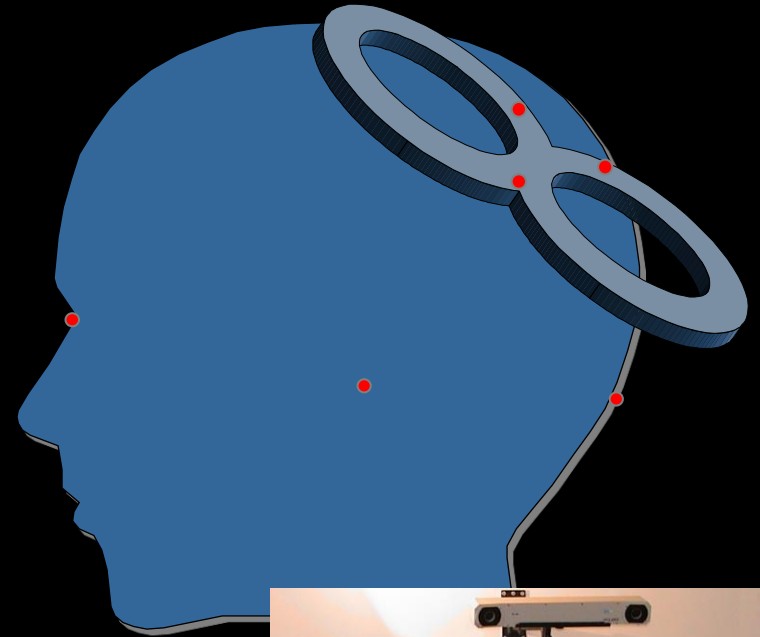
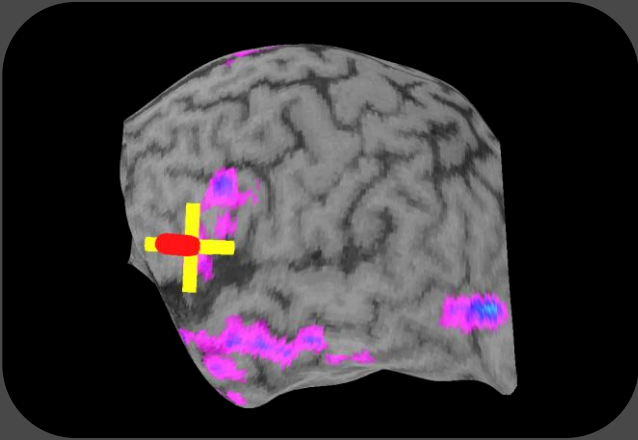


Recalage images
anatomique et
fonctionnelles

Caméra IR

Position tête et bobine

Neuro-navigateur



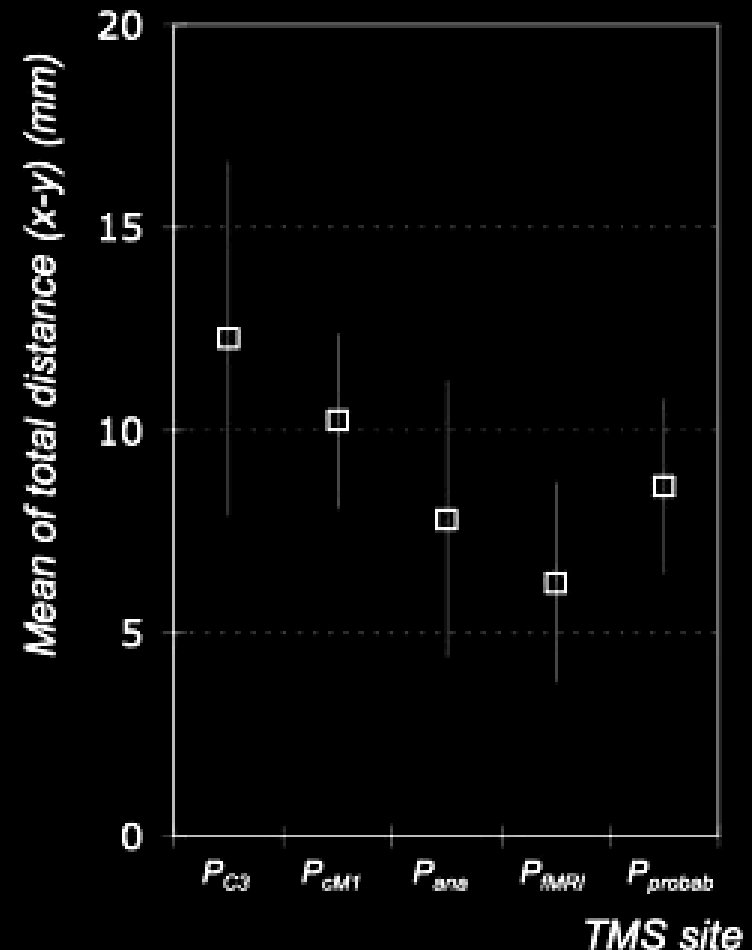
Quelle base de neuronavigation pour la meilleure précision ?

Distance max MEP et site :

- Système 10–20 (PC3)
- Miroir M1 controlatéral
- IRM anatomique
- IRMf sujet unique
- IRMf groupe (approche probabiliste)

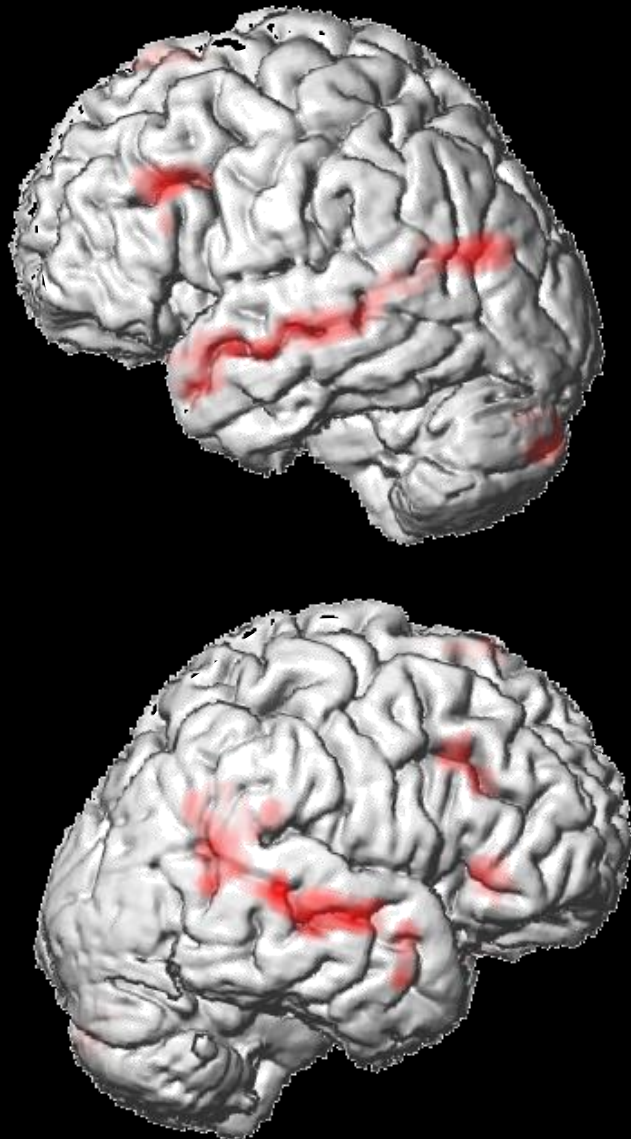
Supériorité de l'approche IRMf
sujet unique

⇒ Bilan pré-stimulation



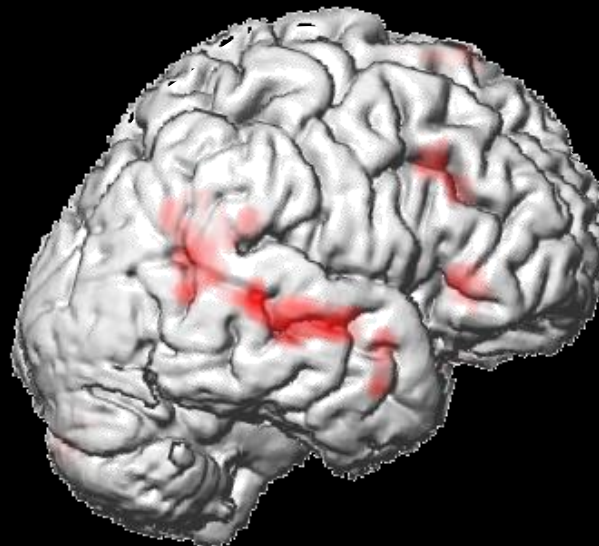
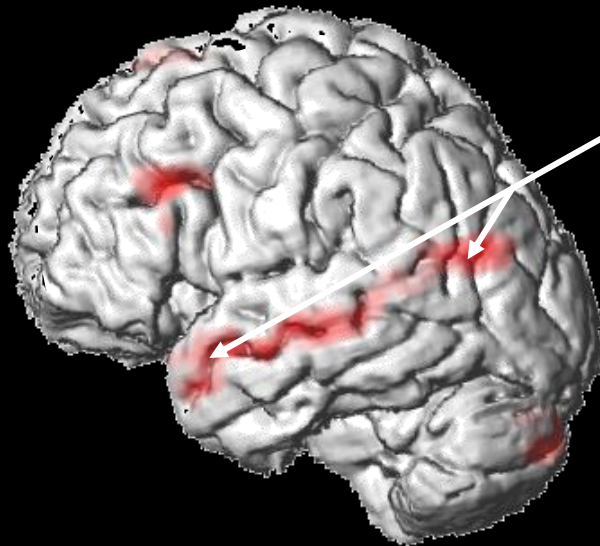
S'assurer des régions qui répondent

Stimulation test



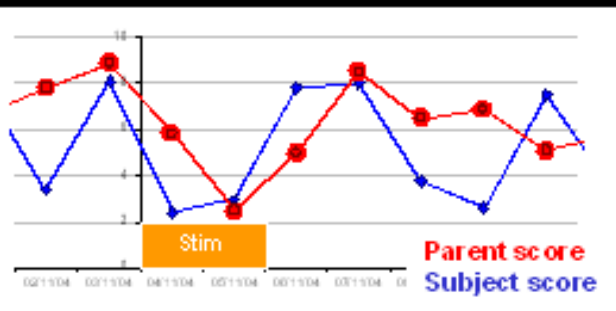
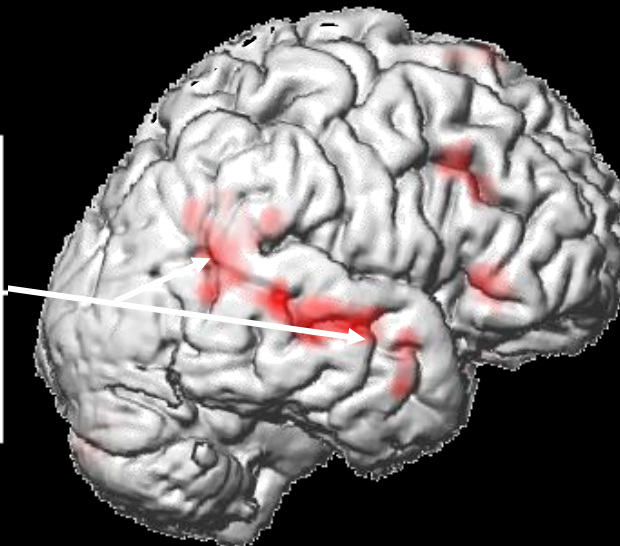
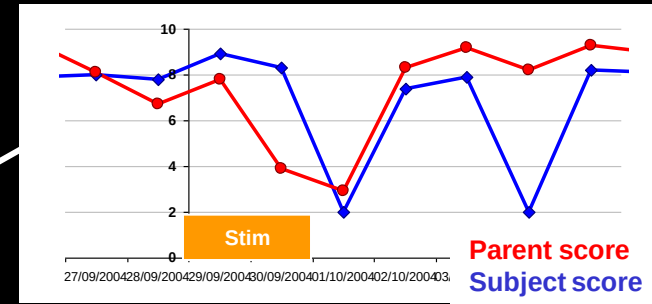
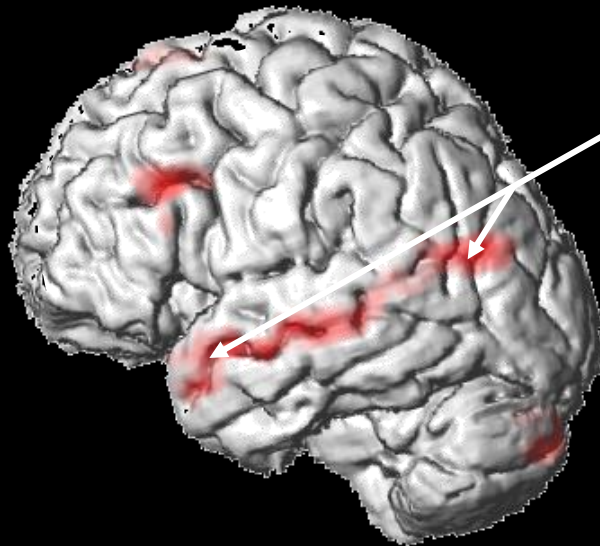
S'assurer des régions qui répondent

Stimulation test



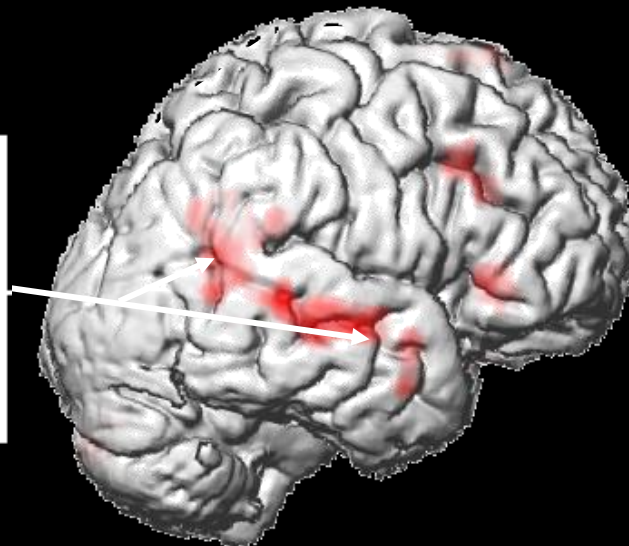
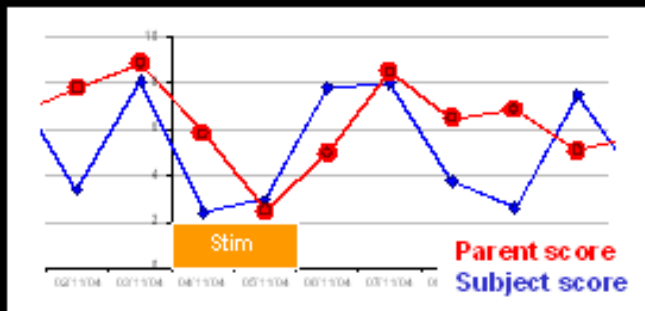
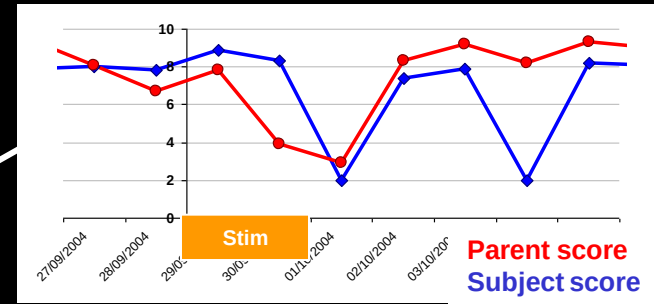
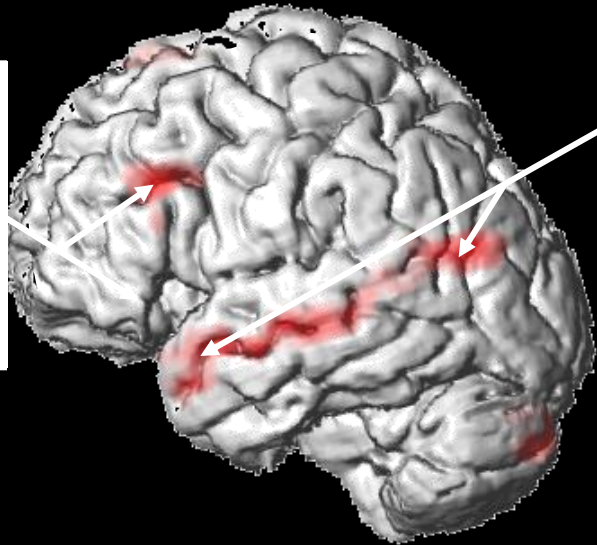
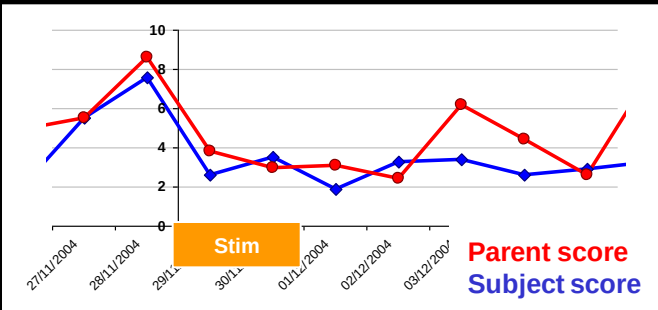
S'assurer des régions qui répondent

Stimulation test



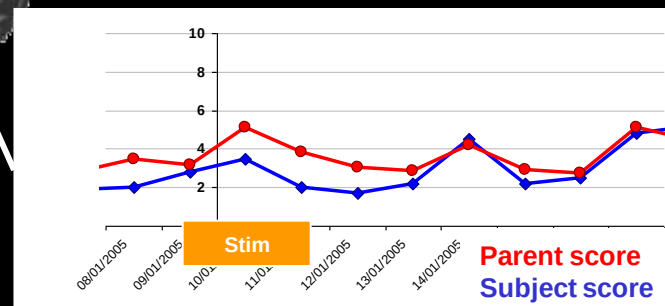
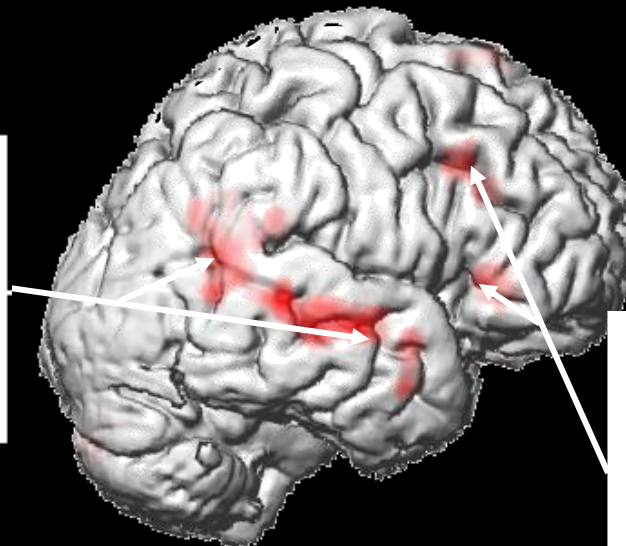
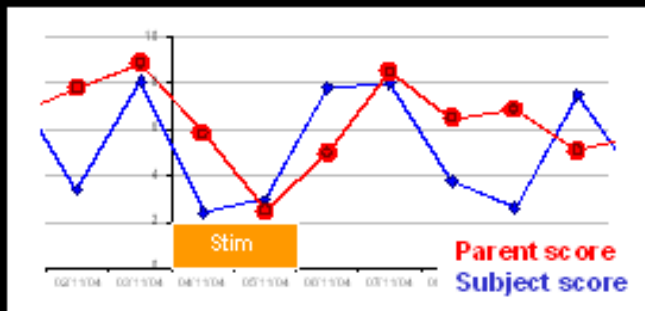
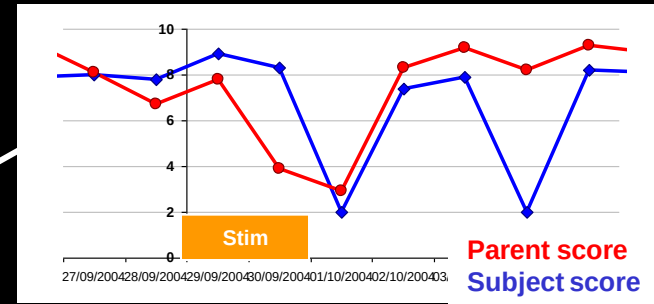
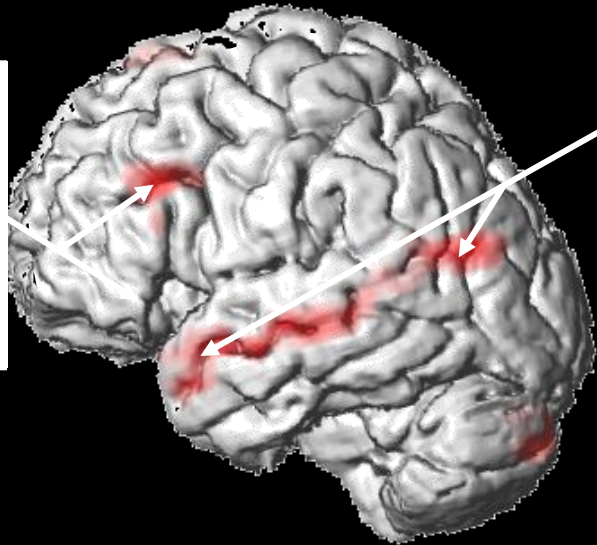
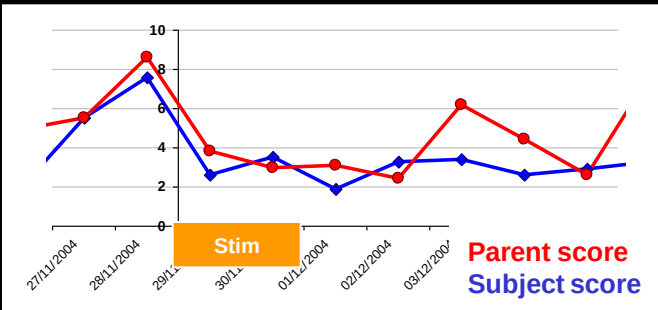
S'assurer des régions qui répondent

Stimulation test



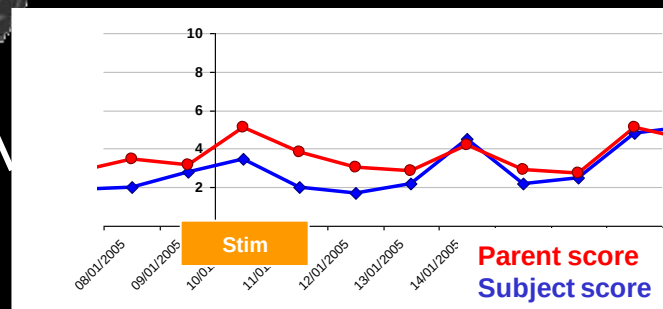
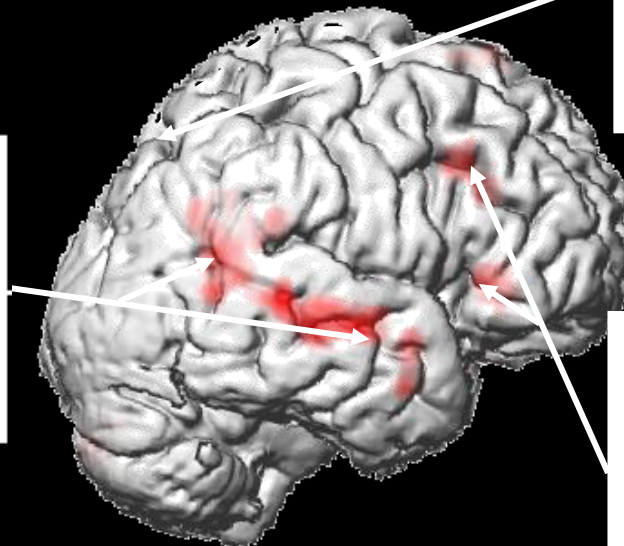
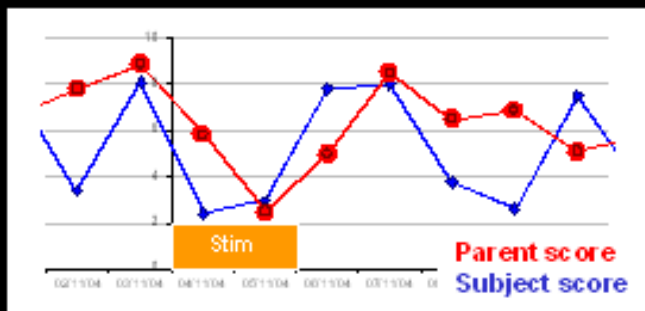
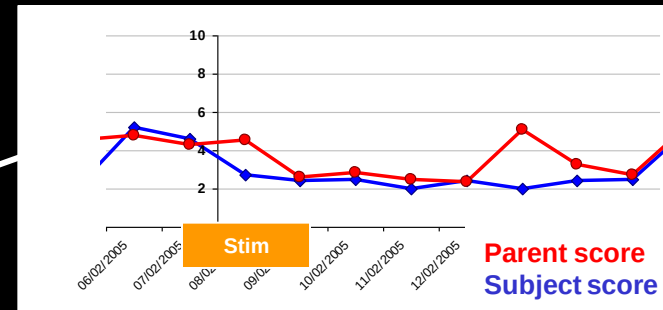
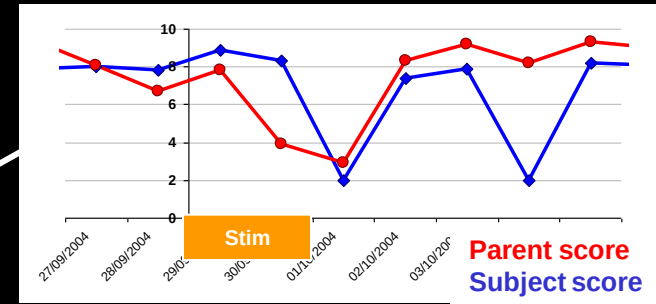
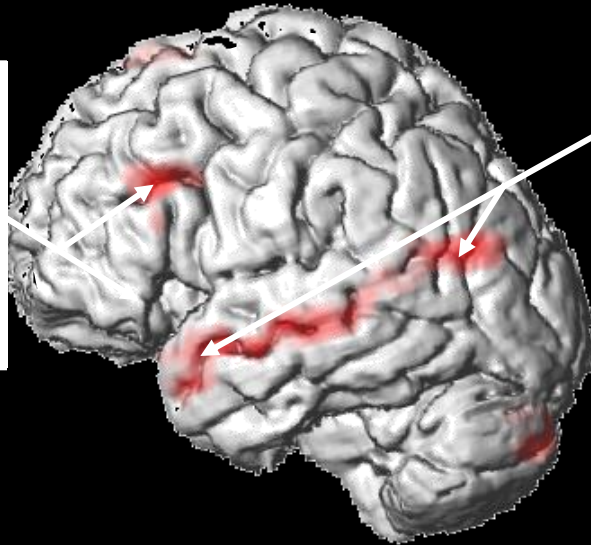
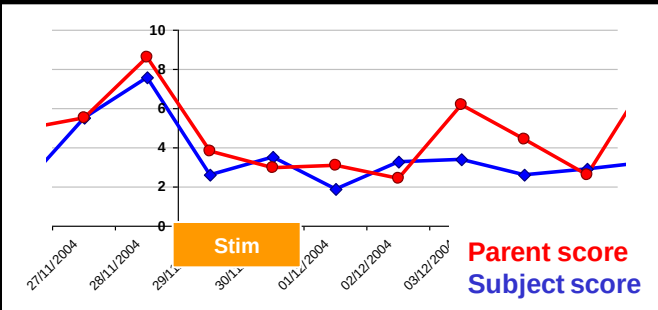
S'assurer des régions qui répondent

Stimulation test

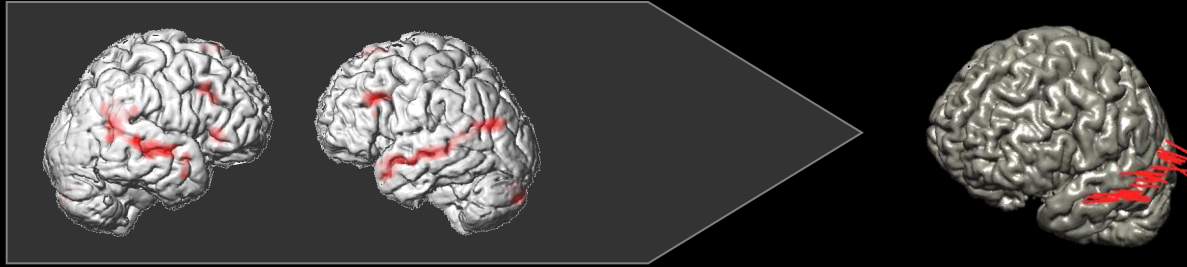


S'assurer des régions qui répondent

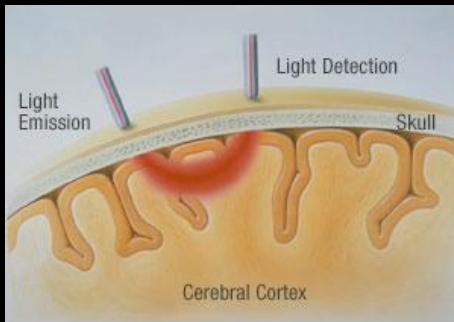
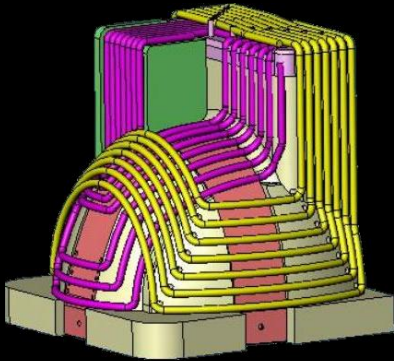
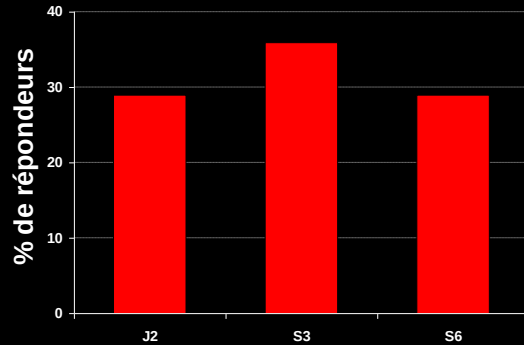
Stimulation test



Optimisation du déplacement : la robotisation



Nouveaux protocoles ?



- Optimisation des protocoles lents (theta-burst)
- Protocole rapide court : 15 sessions sur 2 J ($\equiv$ 3 sem) rémission $\sim$ 30% à J2 sans plus d'effet indésirables ! (*Holtzheimer et al. 2010*)
- Bobine pour stimulation profonde (H-coil - *Zangen et al. 2005*)
- Maîtriser les réseaux modulées
- Contrôler les effets de la rTMS en temps réel
 - Pousser les protocoles à leur limite
 - Sujets à risque (épilepsie) ou traitement antiépileptique
 - Surveillance : EEG, optique (spectroscopie IR)

Conclusion et perspectives



- Ça marche (dépression et hallucinations réfractaires - future : symptomatologie négative), mais c'est perfectible ... régularité de l'effet
- Instrument de recherche et de validation des hypothèses $\Rightarrow$ Physiopathologie des dépressions / des hallucinations
- Thérapeutique modulatrice idéale en clinique ? $\Rightarrow$ tDCS ?
 - Moins développée alors que + ancienne
 - Moins chère (1/100), plus simple à mettre en œuvre (galvanothérapie)
 - Neuromodulation diffuse, lié à la polarité d'intensité ?



Au début



Maintenant

Merci de votre attention