

rTMS du cortex moteur primaire et spasticité dans la SEP : étude des modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale par IRMf de repos.

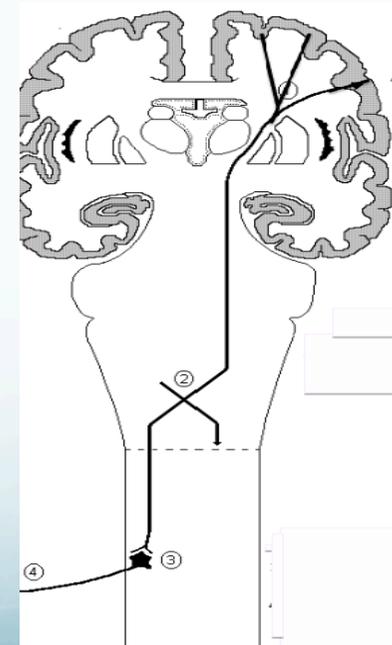
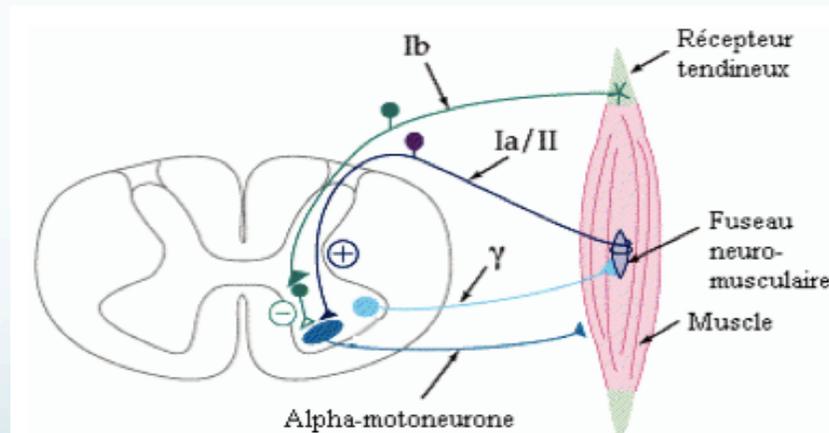
Clémence Boutiere^{1,2}, Caroline Rey^{1,2}, Wafaa Zaaraoui¹, Lydie Crespy², Audrey Rico², Elisabeth Soulier¹, Sylviane Confort-Gouny¹, Maxime Guye¹, Jean-Philippe Ranjeva¹, Bertrand Audoin^{1,2}, Jean Pelletier^{1,2}

¹ CNRS, Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM) UMR 7339, Aix-Marseille Université, Marseille, France

² APHM, Hôpital de La Timone, Pôle de Neurosciences cliniques, Service de Neurologie, Marseille, France

Spasticité

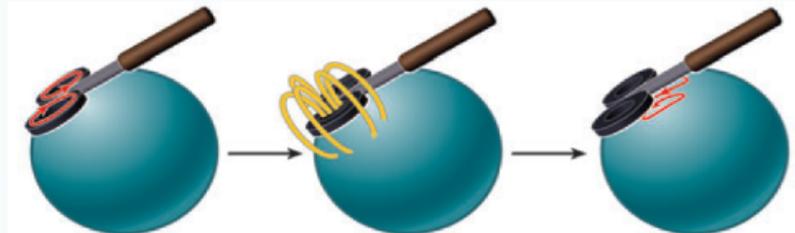
- Symptôme **fréquent**: 80-90% des patients SEP au cours de l'évolution
- Augmentation vitesse dépendante de la résistance musculaire à l'étirement liée à une **exagération du réflexe myotatique** (Lance)
- Physiopathologie: diminution du contrôle inhibiteur des faisceaux cortico-spinaux et reticulospinaux dorsaux sur le réflexe myotatique \Rightarrow exagération de ce réflexe



- Symptôme **invalidant**
- Traitements actuels: **partiellement efficaces** + effets indésirables

Stimulation magnétique transcranienne

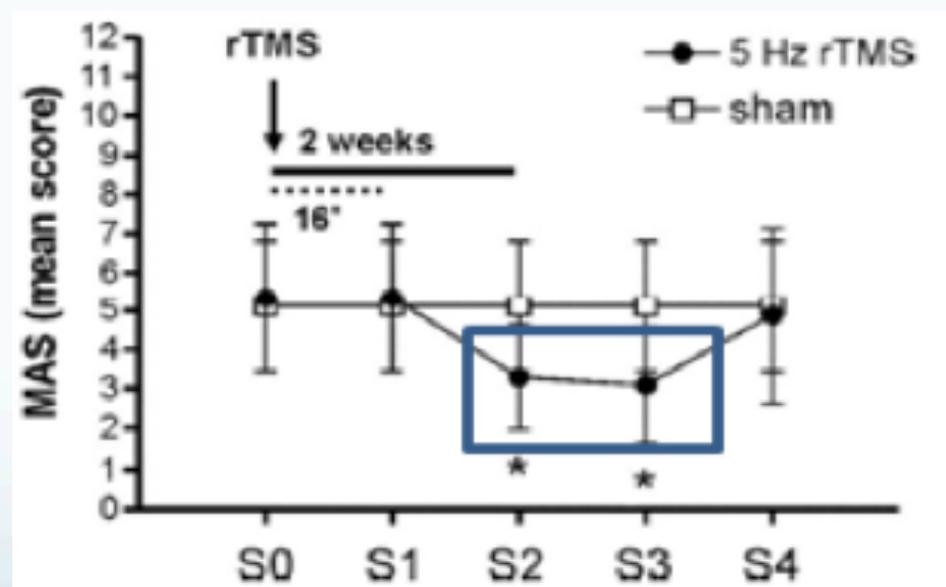
- Technique **non invasive**
- Principe d'induction électromagnétique de Faraday



- Effets prolongés (post-effets) si répétition des stimuli: rTMS (Pascual-Leone 1994)
- Modification de l'excitabilité corticale: (Pascual-Leone 1994) (PEM)
 - ✓ Augmentation si stimulation haute fréquence (>5Hz)
 - ✓ Diminution si basse fréquence (<1Hz)
- Effets rémanents potentiellement liés à des phénomènes de plasticité synaptique type potentialisation ou dépression à long terme (LTP, LTD)

rTMS et spasticité dans la SEP

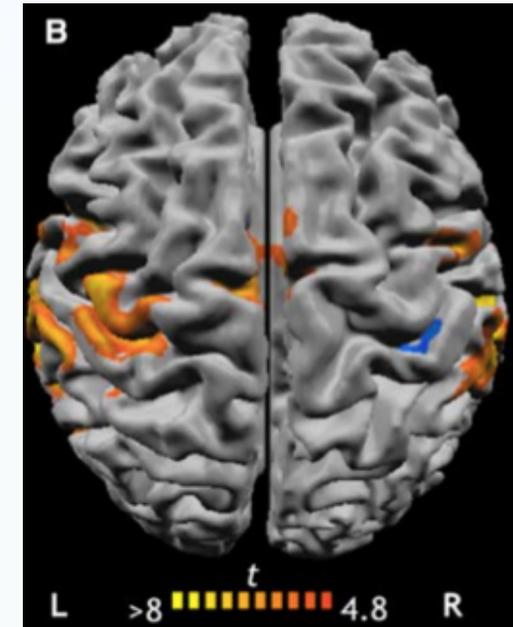
- Peu d'études (3 en monocentrique): Centonze et al 2007, Mori et al 2010 2011
- Effet persistant 1 à 2 semaines après l'arrêt des stimulations



d'après Centonze et al 2007

rTMS et imagerie fonctionnelle

- IRMf: *Bestman et al 2008*, review
 - Modification signal BOLD région stimulée **ET régions à distance interconnectées notamment la région homologue controlatérale.**
 - Reflet de modification de connectivité?
- Connectivité fonctionnelle
 - *Nettekoven et al 2014*
 - *Watanabee et al, 2014*
 - *Park et al, 2014*
- La plupart chez le sujet sain
- Quelques études en pathologie: AVC, tremblement essentiel, hallucination auditive, PSP
- Aucune étude chez les patients SEP



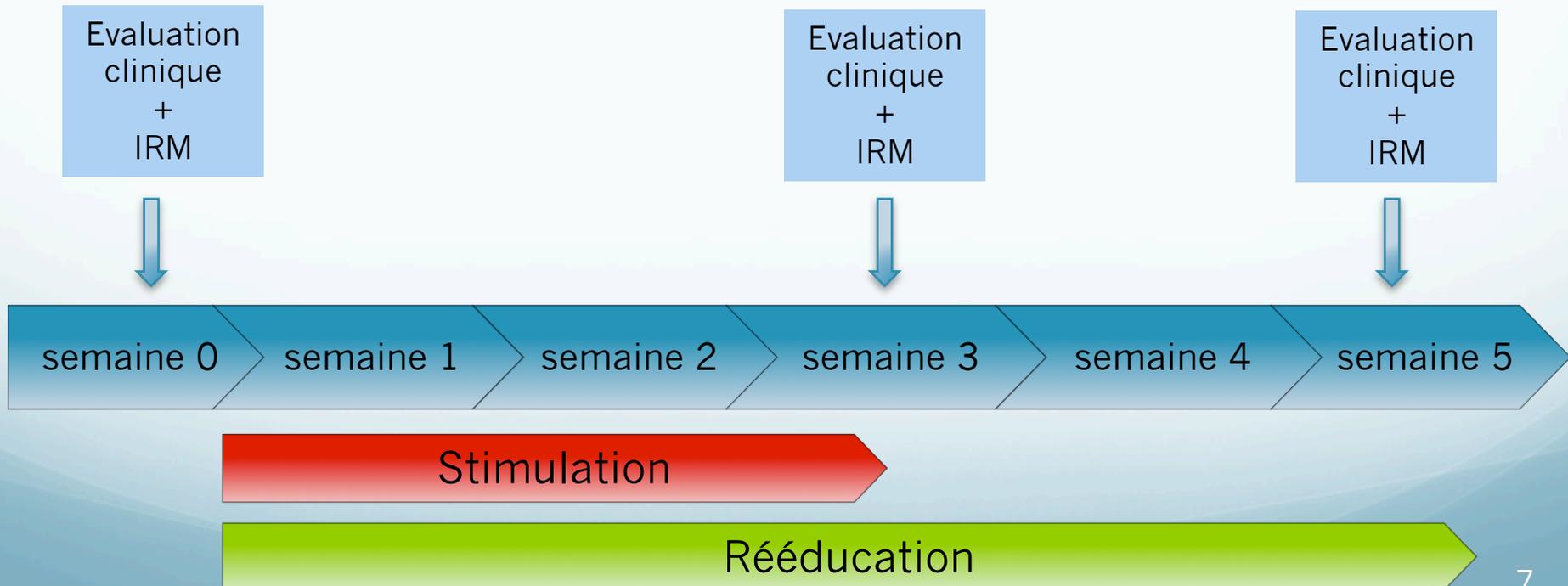
Objectifs



- Etudier l'effet potentiel de la **rTMS du cortex moteur primaire** sur la **connectivité fonctionnelle du cortex moteur** des patients atteints de SEP avec une spasticité des MI.

Schéma de l'étude

- 17 patients SEP avec spasticité des membres inférieurs
- 2 groupes  actif: rTMS vraie + rééducation
placebo: rTMS placebo + rééducation



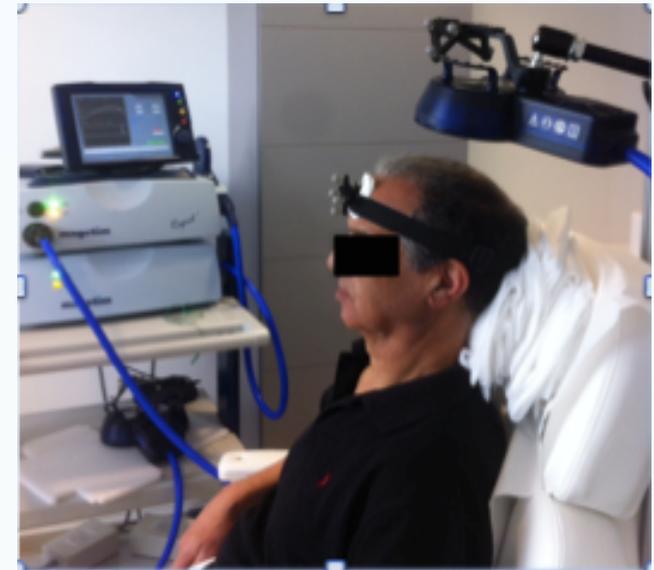
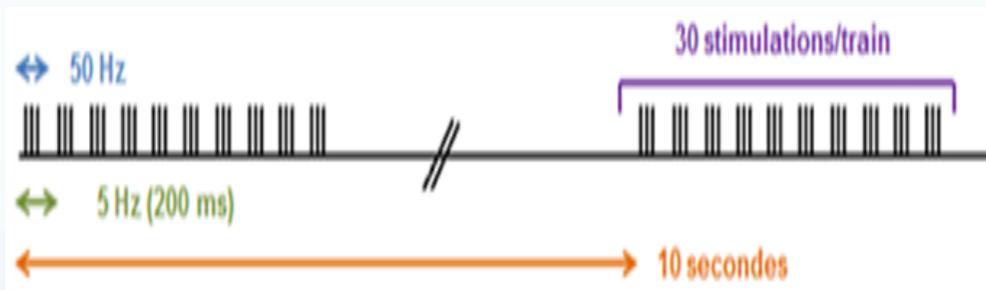
Evaluation clinique de la spasticité

- **Score d'Ashworth modifié (MAS)**
 - De 0 à 24
 - Evaluation par les kinésithérapeutes
 - en double aveugle

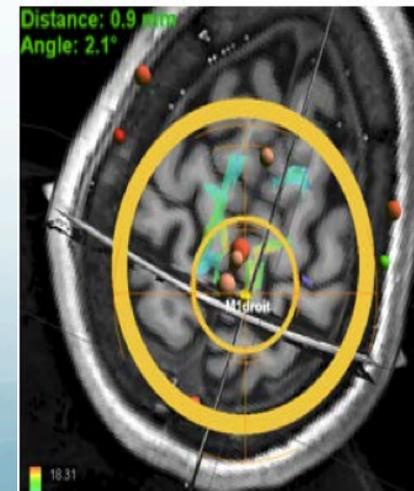
- **Echelle visuelle analogique (EVA)**
 - De 0 à 100
 - Par le patient
 - Spasticité sur les dernières 24h
 - Prise en compte des variations journalières

Protocole de stimulation

- Appareil de stimulation: magstim super rapid²
- Protocole rTMS très haute fréquence (50Hz):
 - iTBS Intermittent theta burst stimulation (20 cycles)

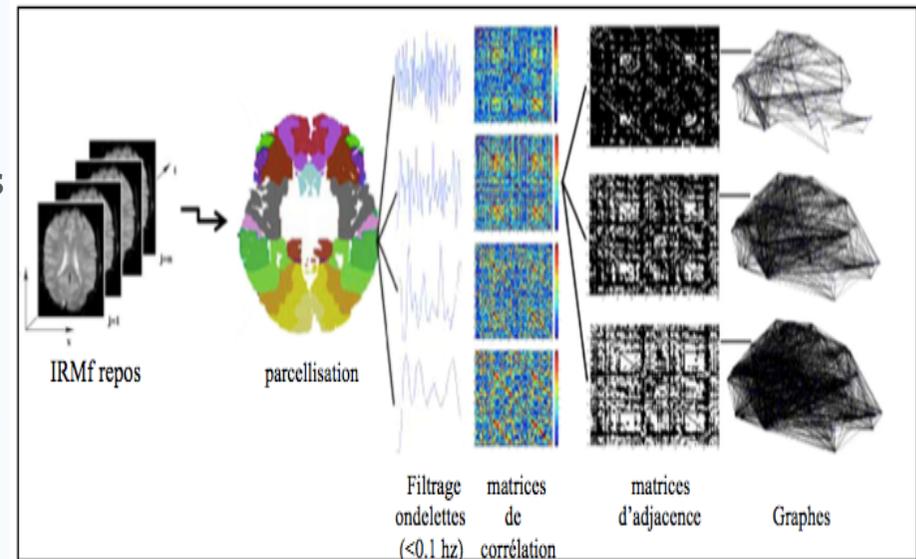


- Logiciel neuronavigation (Visor):
Stimulation cortex moteur primaire de la jambe



Etude de la connectivité fonctionnelle: IRMf de repos et théorie des graphes

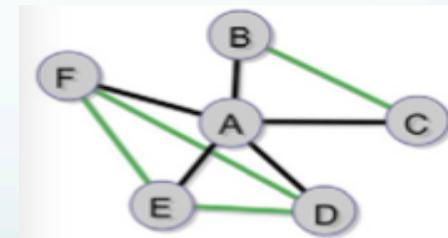
- Acquisition: 3 Tesla
 - IRMf repos:
 - EPI (TR3600ms, 50 coupes), 250 volumes
 - Repos 15 minutes, yeux fermés



- Prétraitement: (SPM8+FSL)
 - Recalage temporel puis spatial
 - Transformation atlas AAL dans IRMf du patient

Traitement:

- Moyenne des séries temporelles pour chaque parcelle
- Décomposition du signal grâce à la transformée en ondelettes (extraction des basses fréquences)



- Matrice de corrélation $\xrightarrow{\text{Seuil (600 arêtes)}}$ matrice d'adjacence
- Calcul paramètres du graphe, degré k (outil brainwaiver)

Population étudiée

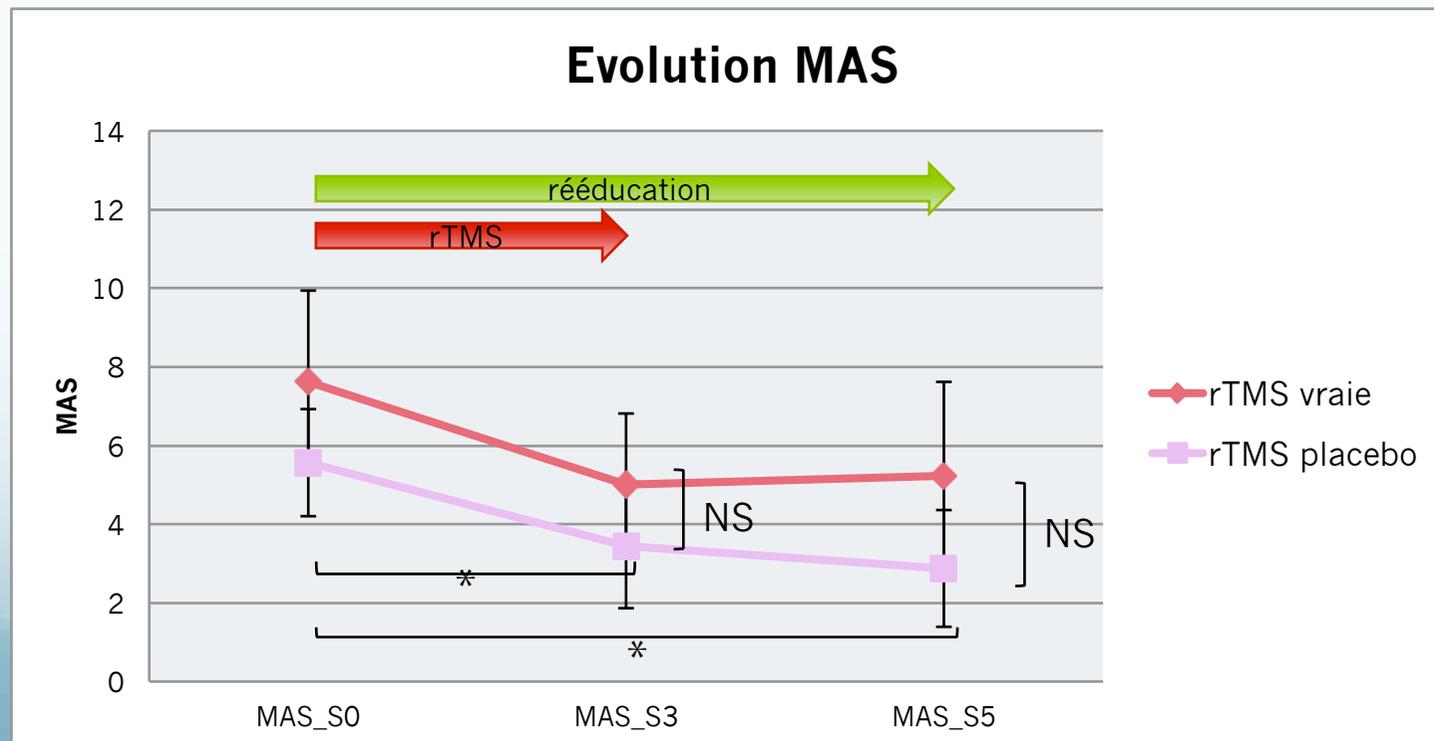
	Actif	Sham	
Age (moyenne ; écart type)	48,2 ± 9,4	55,4 ± 11,1	p=0,8
EDSS (médiane; rang)	6 (4 - 7)	6 (6 - 6,5)	p=0,61
Durée d'évolution (moyenne ; rang)	12 ± 8,2	18 ± 10	p=0,18
MAS initial (moyenne ; écart type)	7,6 ± 4,7	5,6 ± 2,7	p=0,28
EVA initiale (moyenne ; écart type)	58,6 ± 21,4	54,4 ± 18,9	p=0,68



Groupes comparables

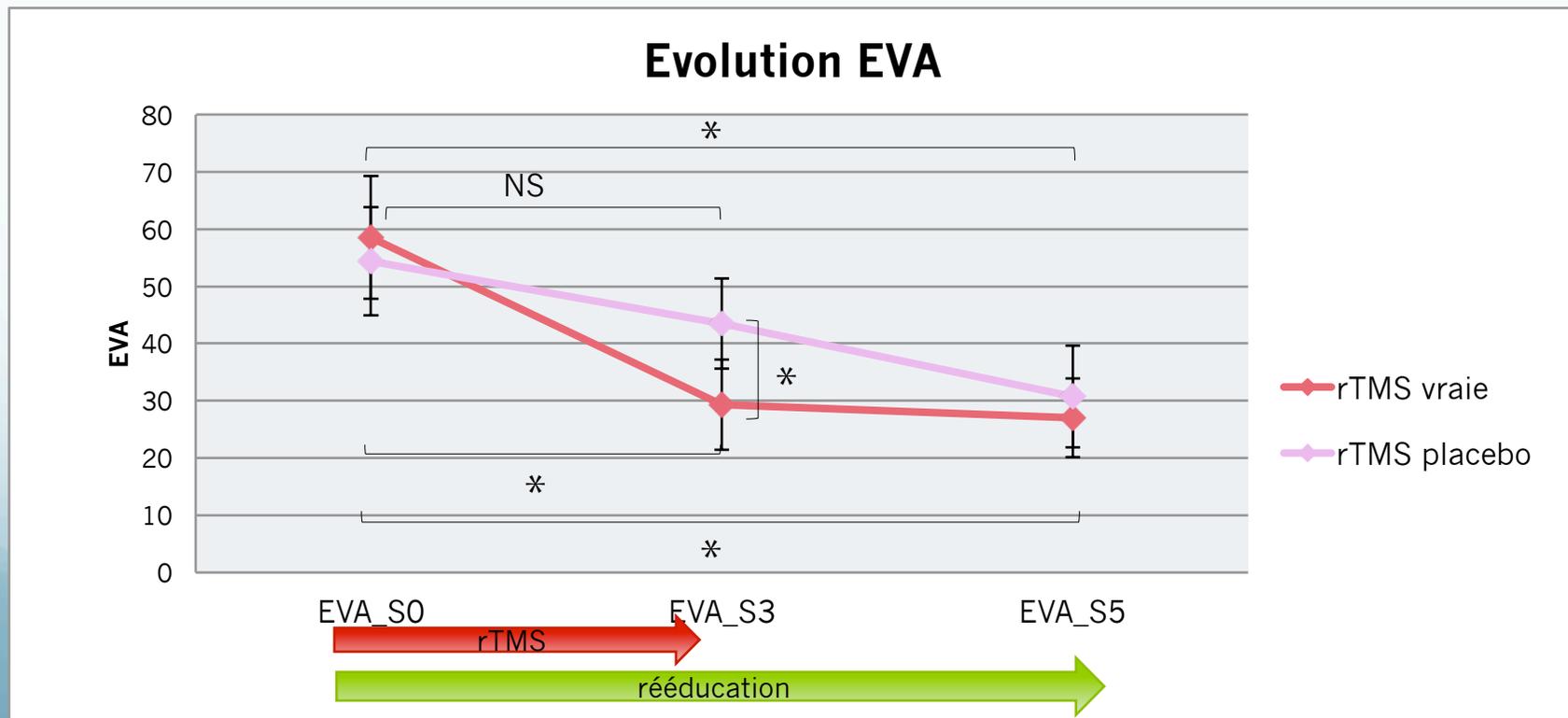
Effet de la rTMS sur la spasticité- score MAS

- Amélioration globale du score MAS chez l'ensemble des patients durant le séjour en rééducation
- Pas de différence de l'évolution du score MAS entre le groupe stimulé et le groupe placebo (ANOVA test F, $p > 0,05$)



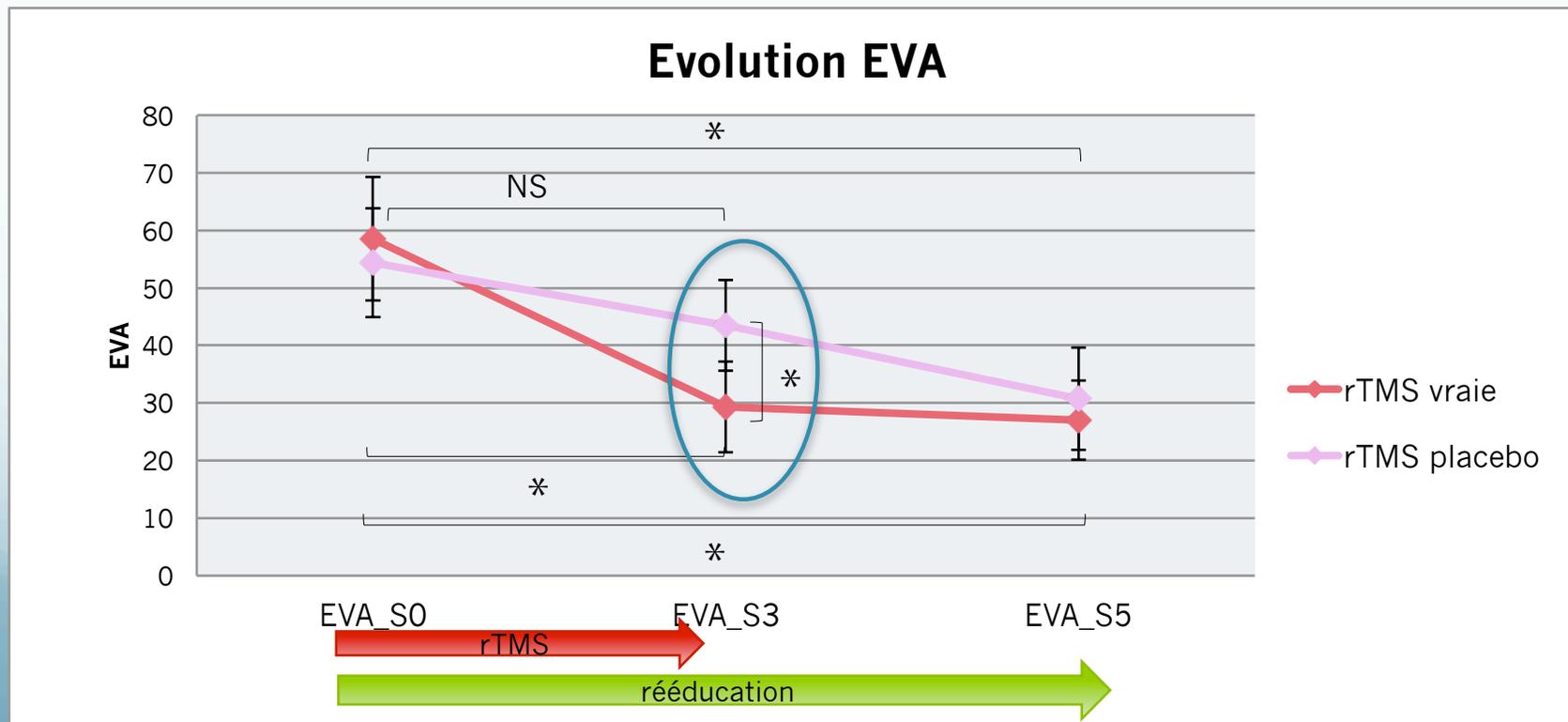
Effet de la rTMS sur la spasticité- EVA

- Amélioration globale de l'EVA chez l'ensemble des patients durant le séjour en rééducation



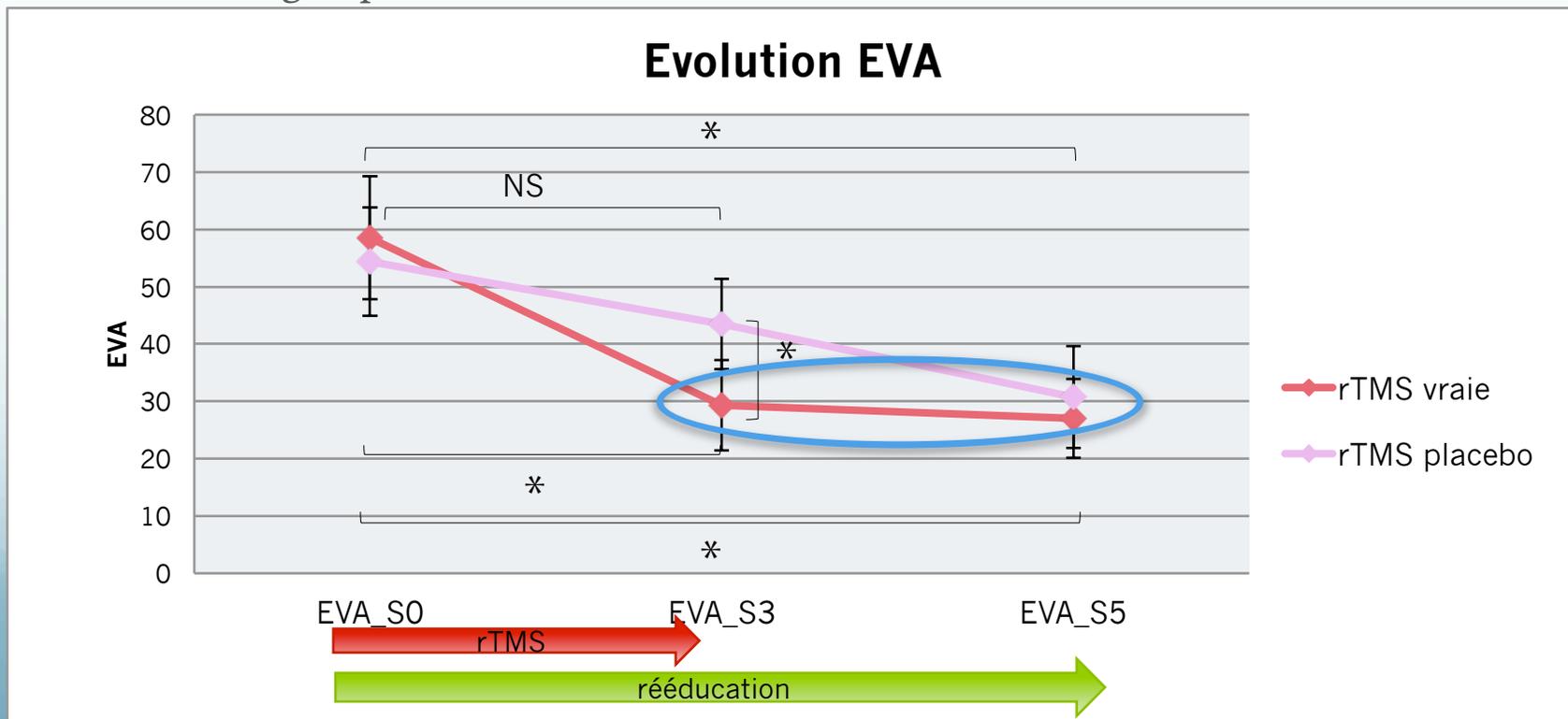
Effet de la rTMS sur la spasticité- EVA

- Amélioration globale de l'EVA chez l'ensemble des patients durant le séjour en rééducation
- Amélioration plus importante dans le groupe stimulé à l'issue des séance de stimulation (ANOVA interaction groupe*temps test F $p=0,038$)

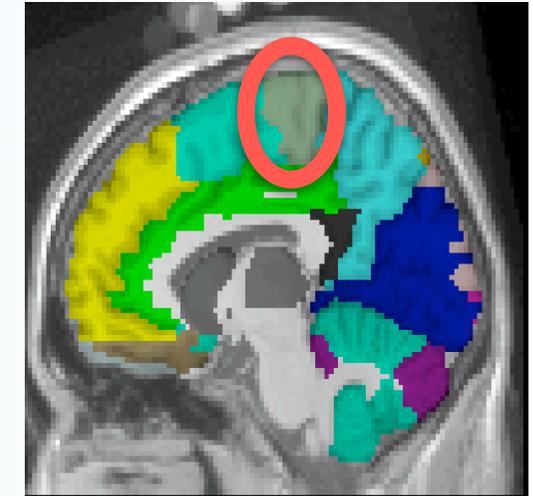


Effet de la rTMS sur la spasticité- EVA

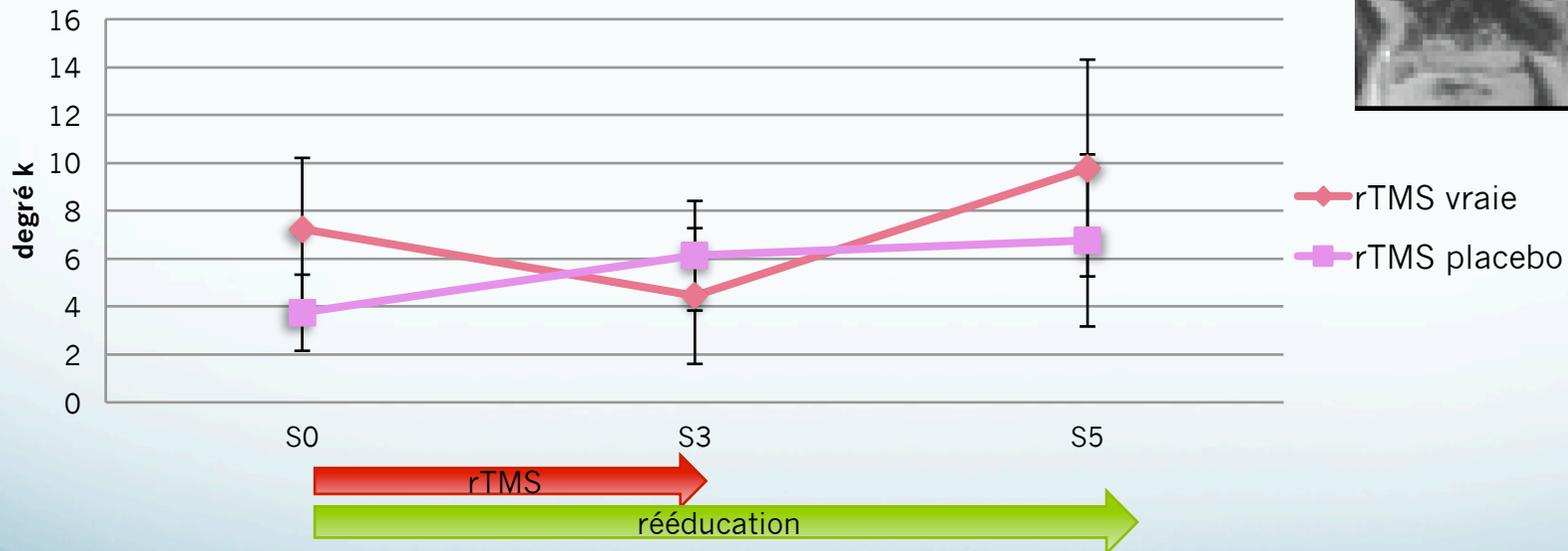
- Amélioration globale de l'EVA chez l'ensemble des patients durant le séjour en rééducation
- Amélioration plus importante dans le groupe stimulé à l'issue des séances de stimulation (ANOVA interaction groupe*temps test F $p=0,038$)
- Il faut 2 semaines de plus au groupe placebo pour atteindre un niveau d'amélioration similaire au groupe actif



Effet de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle des régions motrices



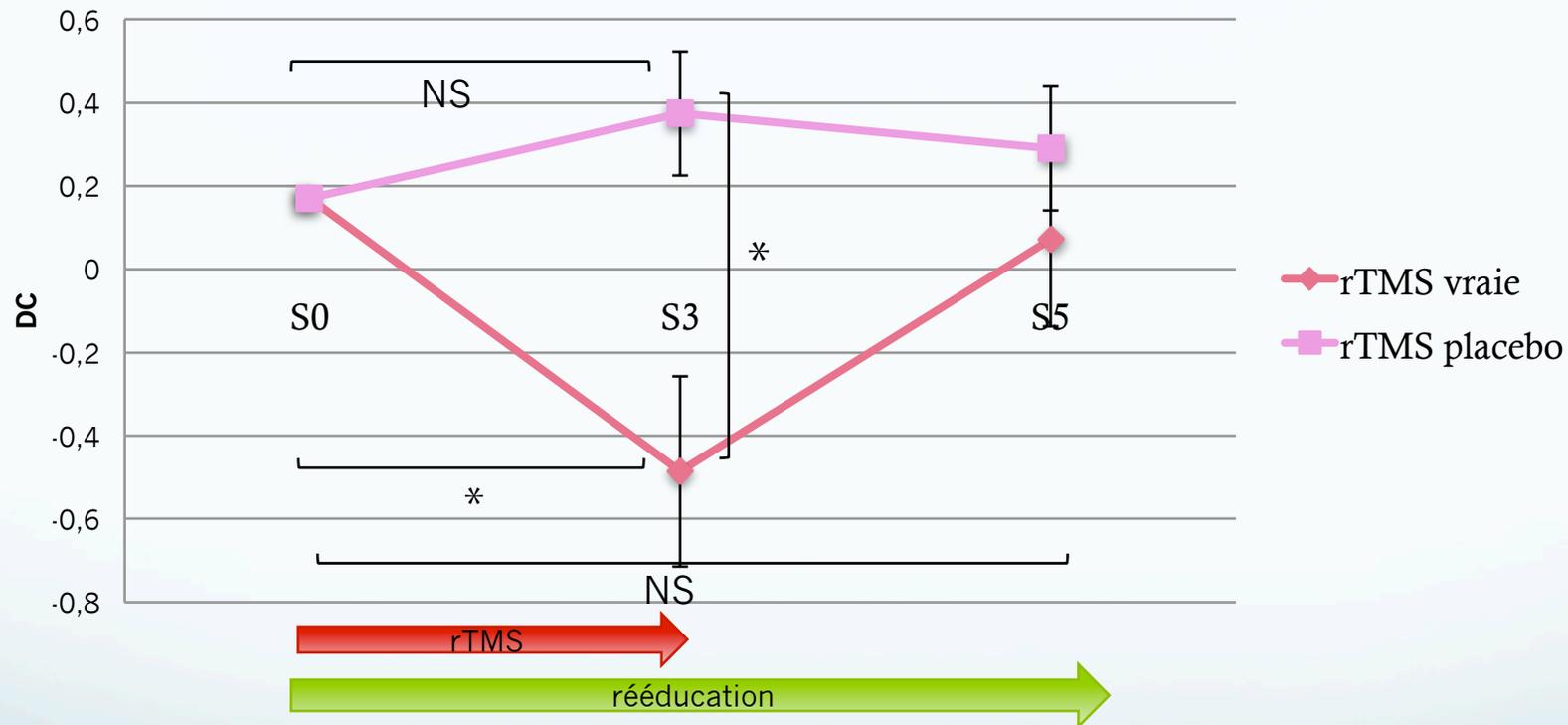
Connectivité (degré k) de la région paracentrale cible



- Pas de différence significative d'évolution de la connectivité de la région cible entre le groupe stimulé et placebo (ANOVA test F $p > 0,05$)

Effet de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle des régions motrices

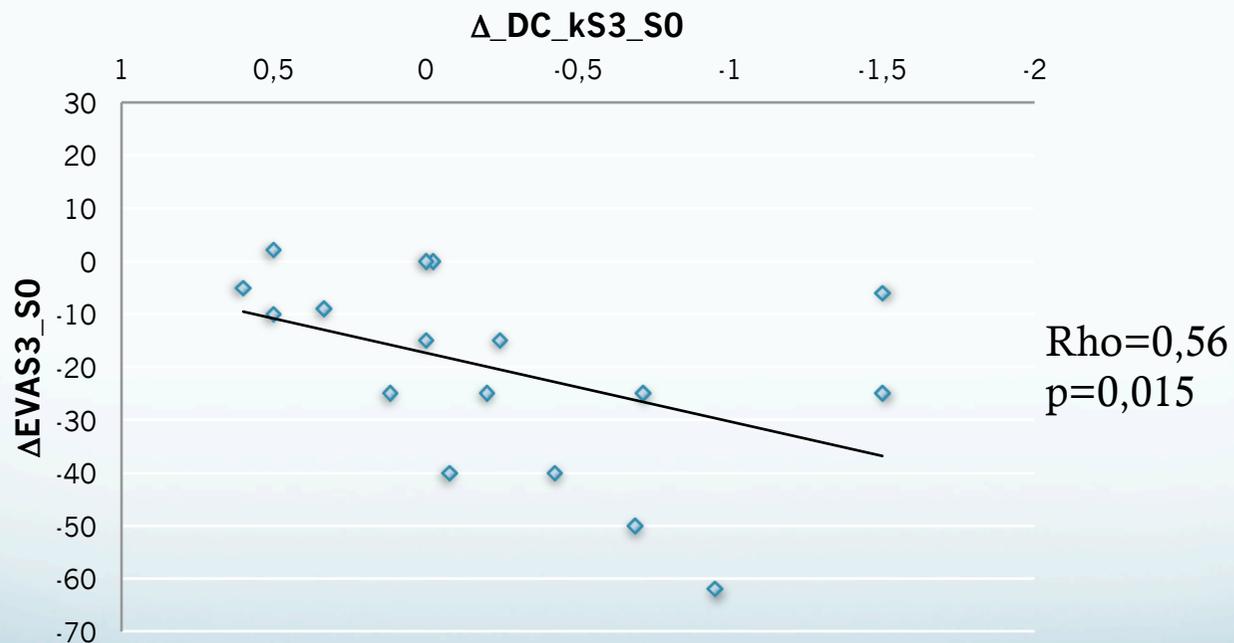
Différentiel de connectivité entre les 2 régions paracentrales



- Apparition d'un déséquilibre de la connectivité entre les 2 régions paracentrales suite à la simulation (ANOVA test F, $p= 0,022$)
- Déséquilibre au dépend de la région stimulée

Etude des corrélations

- L'évolution du différentiel de connectivité entre les 2 régions paracentrales est corrélée à l'amélioration clinique: $\rho = 0,56$ $p=0,015$



Effet sur la connectivité fonctionnelle cérébrale



- Modification du différentiel de connectivité au dépend de la région stimulée

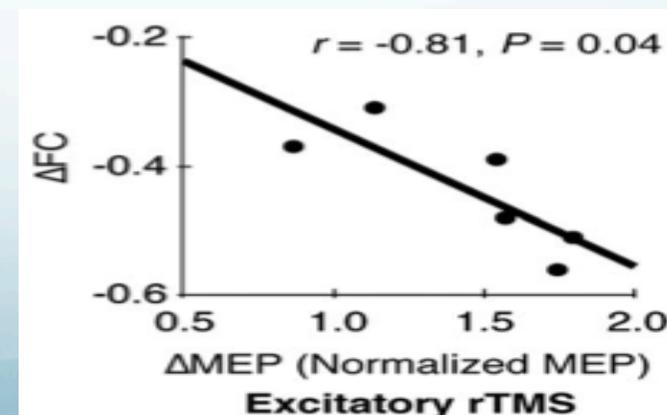
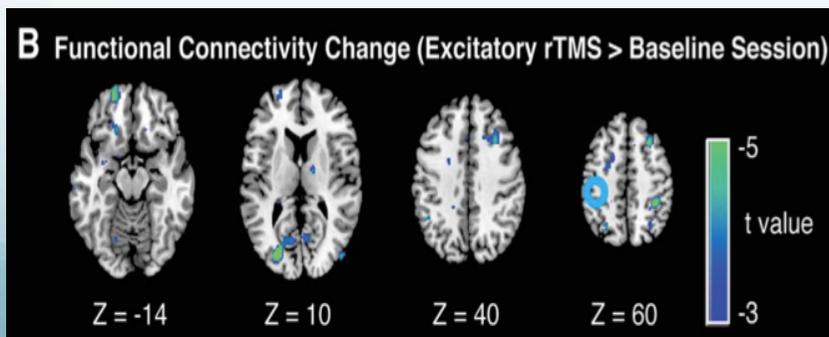
Effet sur la connectivité fonctionnelle cérébrale



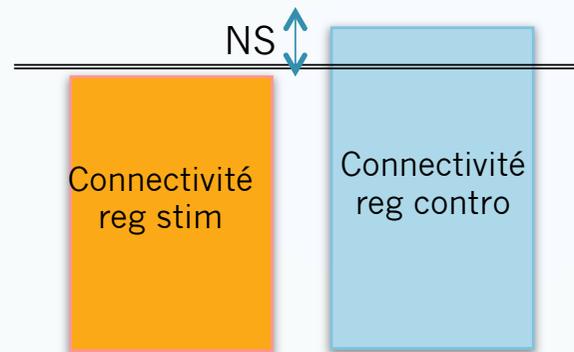
- Modification du différentiel de connectivité au dépend de la région stimulée
- Modification de la connectivité fonctionnelle des régions motrices corrélée à une meilleure amélioration clinique de la spasticité

Effet sur la connectivité fonctionnelle cérébrale

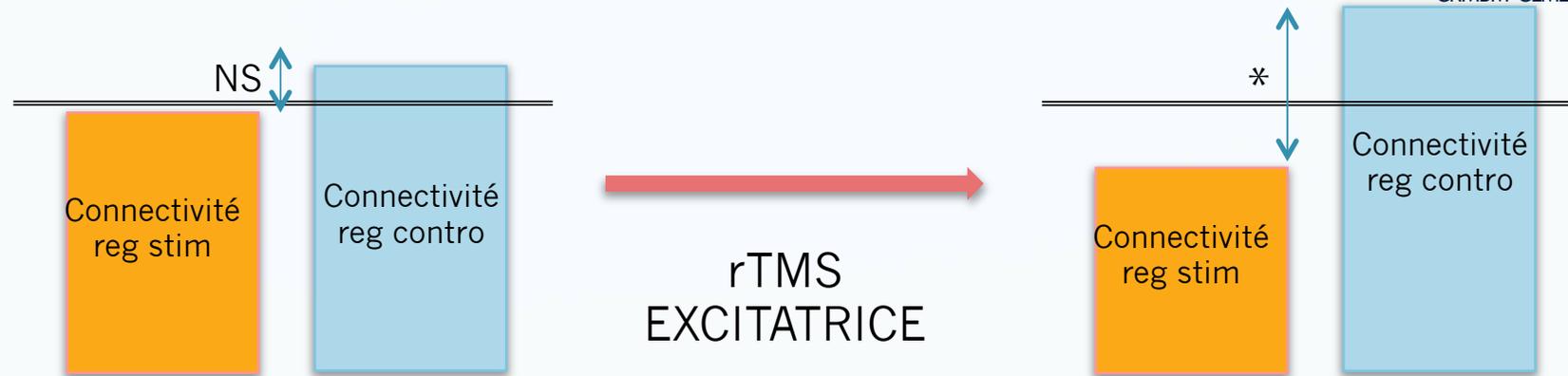
- Modification du différentiel de connectivité au dépend de la région stimulée
- Modification de la connectivité fonctionnelle des régions motrices corrélée à une meilleure amélioration clinique de la spasticité
- Sujet sains: *Watanabee et al, HBM, 2014:*
 - rTMS excitatrice \longrightarrow **baisse de la connectivité de la région motrice stimulée** et notamment de la connectivité interhémisphérique entre les 2 M1.
 - **Baisse de connectivité interhémisphérique**= corrélée à l'**augmentation des PEMs**



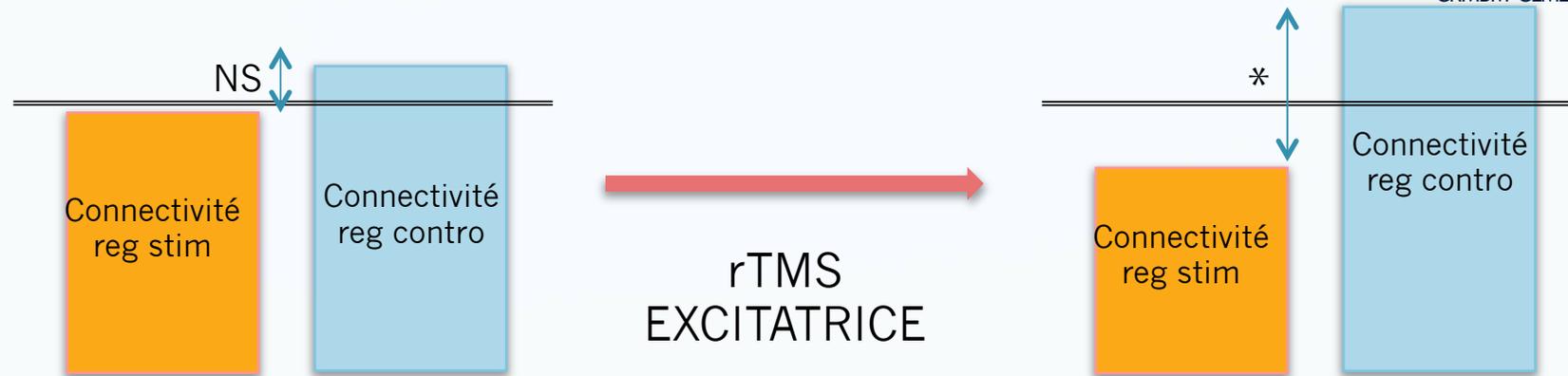
Hypothèse



Hypothèse



Hypothèse



↑ PEM *Watanabee et al*

AMELIORATION
SPASTICITE MI

Conclusions/perspectives

- Intérêt clinique de la rTMS sur la spasticité confirmé
- Première étude évaluant par l'analyse des graphes les modifications de connectivité fonctionnelle induites par rTMS chez des patients SEP
- Nécessité de confirmer ces résultats sur une plus grande population de patients

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Remerciements

- Toute l' équipe du CRMBM-CEMEREM
- B Audoin, J Pelletier, JP Ranjeva, W Zaaraoui
- ML Lesage
- V Gimenez
- C Rey
- E Soulier
- A Le Troter
- P Viout
- J Wirsich
- M Bernard
- M Guye
- Les patients ayant participé à l'étude