



Traitement des dépressions par Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée Une technique d'avenir ?

I.JALENQUES₍₁₎, J.COSTE₍₂₎

⁽¹⁾ EA 3845 Faculté de Médecine – Service Psychiatrie A
Pôle de Psychiatrie / CHU de Clermont-Ferrand

⁽²⁾ EA 3295 Faculté de Médecine – Service Neurochirurgie A
Université d'Auvergne / CHU de Clermont-Ferrand

Semaine du Cerveau

Mars 2009

Dépressions

- États pathologiques, fréquents
- Changements par rapport au fonctionnement antérieur du patient
- Formes cliniques diverses
- Résultent d'une conjonction de facteurs biologiques, psychologiques, événements de vie, sociaux...en proportion variable d'un cas à l'autre

LES TROUBLES DE L'HUMEUR

- Trouble unipolaire :
 - Épisode dépressif majeur (EDM)
 - Trouble dysthymique
- Trouble bipolaire :
 - Épisodes d'expansion de l'humeur (maniaque) et périodes de dépression

EDM : symptômes

- Tristesse importante et durable (humeur dépressive)
- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour tout
- Modifications appétit et poids
- Troubles du sommeil
- Agitation ou ralentissement physique et psychique
- Fatigue, perte d'énergie
- Sentiment de dévalorisation, culpabilité excessive ou inappropriée
- Moindre aptitude à penser ou se concentrer, indécision
- Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires (voire plan précis)

QUELLE EST LA PREVALENCE SUR LA VIE ENTIERE DE CES TROUBLES ?

Prévalence au cours de la vie de l'Épisode Dépressif Majeur % (IC 95 %)		
TOTAL	HOMMES	FEMMES
21.4 (19.9-22.9)	14.9 (13.1-16.8)	27.3 (25.1-29.6)

Deux fois plus de femmes que d'hommes

CONSEQUENCES DES DEPRESSIONS

Mesure du poids des maladies utilisée par OMS :

*Les 10 principales causes d'années de vie vécues avec une incapacité (AVI**) chez les 15-44 ans, estimations pour 2000 – OMS 2001*

Hommes et femmes, 15-44 ans	% du total
1. Troubles dépressifs unipolaires	16,4 %
2. Troubles liés à l'alcool	5,5 %
3. Schizophrénie	4,9 %
4. Anémie ferriprive	4,9 %
5. Trouble affectif bipolaire	4,7 %
6. Atteinte auditive chez l'adulte	3,8 %
7. VIH / SIDA	2,8 %
8. Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,4 %
9. Arthrose	2,3 %
10. Accidents de la voie publique	2,3 %

RETENTISSEMENT SUR LA VIE QUOTIDIENNE

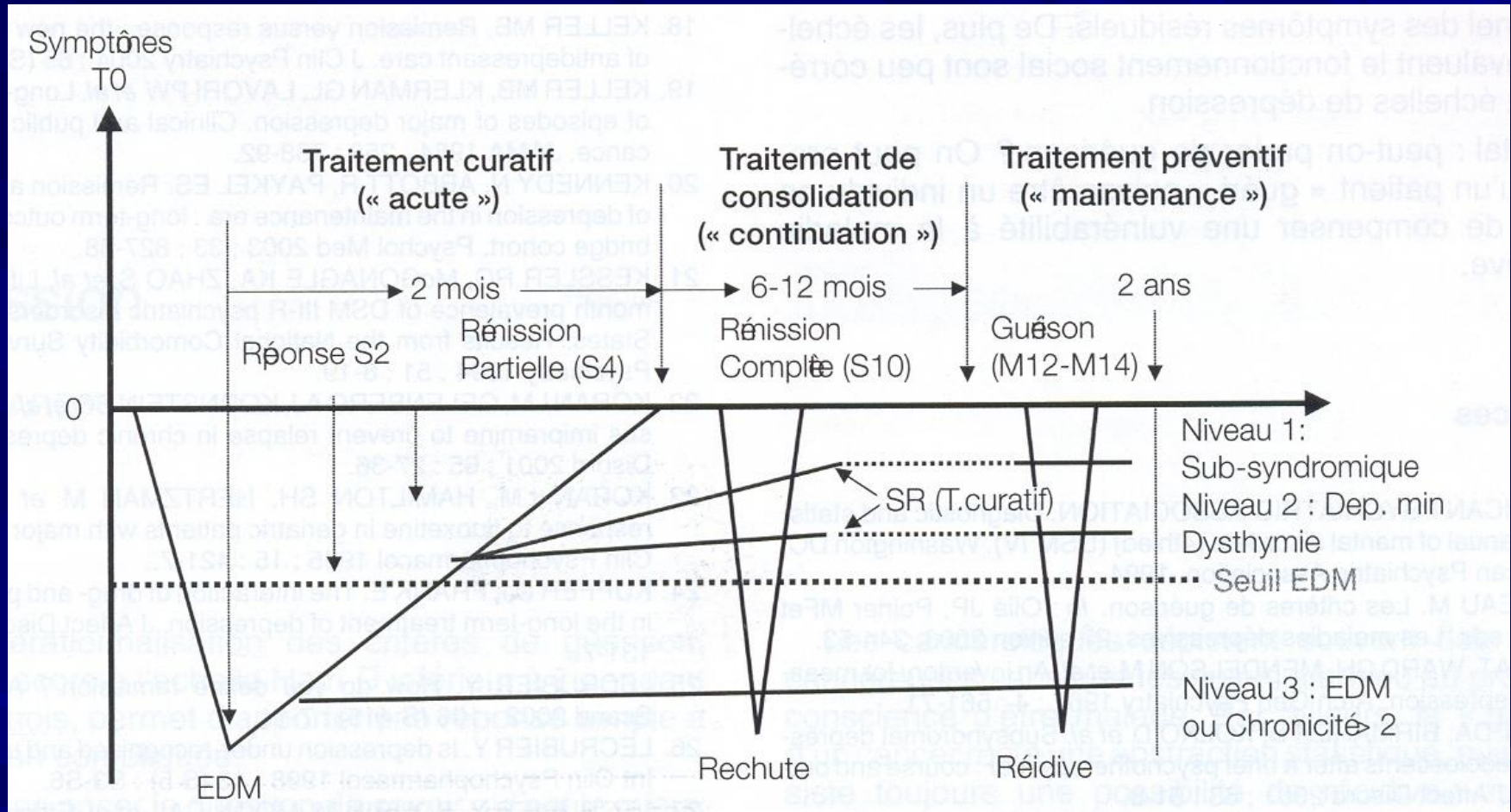
- Souffrance du patient et de son entourage
- Activités familiales et ménagères négligées et inachevées : conflits au sein du couple
- Activités de loisirs réduites ou abandonnées
- Contacts avec la famille, les amis, le voisinage et les collègues de travail diminués ou rompus

AU TRAVAIL

- Symptômes déconcertants pour l'entourage professionnel
 - Changement de caractère, irritabilité inhabituelle
 - Ralentissement psychomoteur, baisse d'efficacité, entraînant la multiplication de petits incidents, des malfaçons, voire un accident du travail
- Répétition des épisodes dépressifs et allongement de leur durée souvent mal acceptés dans l'entreprise, et peuvent être à l'origine de conflits avec les collègues et la hiérarchie.
- Risque d'accident du travail à des postes dits de « sécurité »

- L'arrêt de travail s'impose souvent :
 - Les troubles de la vigilance et de la concentration rendent l'exécution de tâches requérant une attention et un effort soutenus pratiquement impossibles

L'EVOLUTION D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR



(Frank E, Prien RF, Jarrette RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 1991 ; 48 : 851-5)

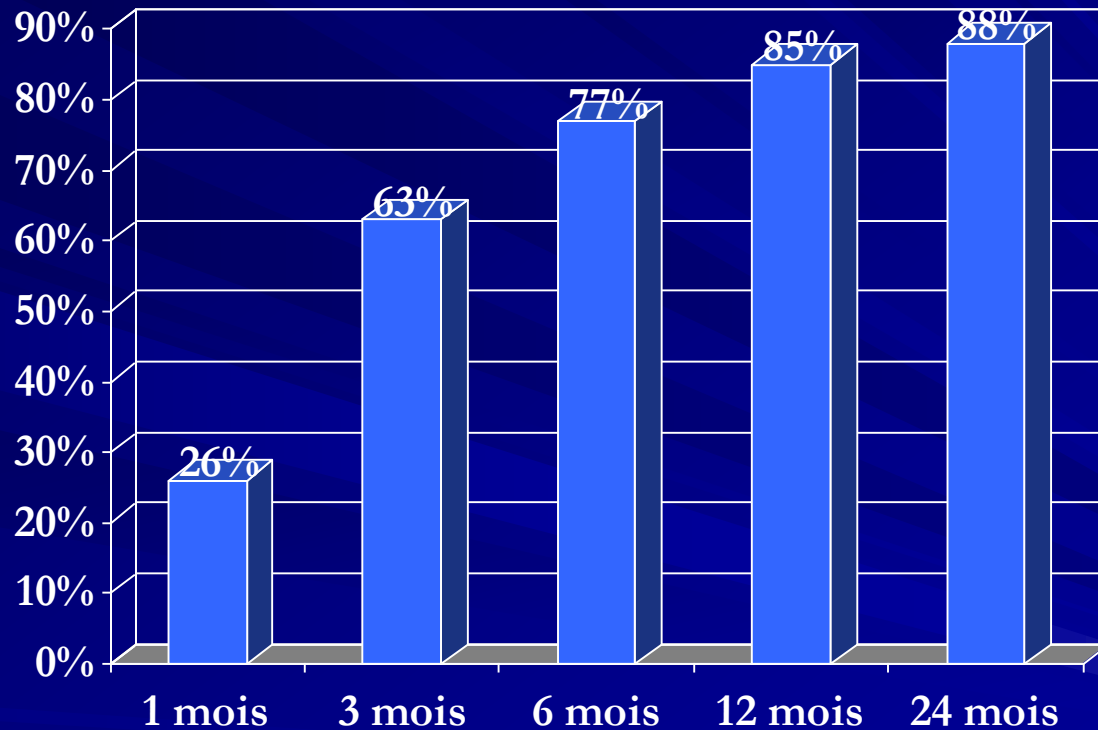
LA REPONSE

- Amélioration significative du tableau clinique au décours d'une action thérapeutique : patients améliorés, mais pas asymptomatiques
- Délai d'apparition des bénéfices thérapeutiques 2 à 12 semaines, quelque soit l'AD utilisé
 - Entre 2 et 4 semaines : la plupart des patients
 - Entre 6 et 8 semaines : 20 % des patients

LA REMISSION COMPLETE

- Évolution optimale à court terme
- Retour durable (≥ 8 semaines consécutives) au niveau de fonctionnement antérieur, sans symptômes dépressifs (ou au plus 2 d'intensité légère)

DELAI DE REMISSION APRES INSTAURATION DU TRAITEMENT



(Furukawa et al., 2000)

LA REMISSION PARTIELLE

- Période durant laquelle est observée une amélioration des symptômes dépressifs d'un niveau suffisant pour que ceux-ci ne répondent plus aux critères d'un état dépressif caractérisé...

mais il persiste...

DES SYMPTOMES RESIDUELS

- Les plus fréquents sont :
 - Fatigue
 - Anxiété
 - Troubles sexuels
 - Troubles du sommeil
 - Humeur dépressive
 - Manque de goût et d'intérêt
- Symptômes comparables à ceux de l'accès dépressif, mais d'intensité moindre ou bien formes paucisymptomatiques

- Chez 30 % des déprimés traités
- Prévalence augmente avec âge (80 % des déprimés âgés en rémission)
- Sont de mauvais pronostic :
 - ↗ risque de récurrence (x 3 à 6)
 - ↗ risque suicidaire
 - ↗ risque chronicité
 - ↗ risque AVC
 - ↗ risque d'accident cardiovasculaire
- Avec dysfonctionnements cognitifs
- Réduisent interactions sociales
- ↘ qualité de vie
- Altèrent fonctionnement global

LA RECHUTE

- Réapparition des symptômes d'un épisode en cours après la réponse ou après une période de rémission de moins de 6 mois
- Intenses \Rightarrow EDM
- Identiques ou différents / symptômes initiaux
- \pm conjugués aux effets indésirables du traitement

LA GUERISON

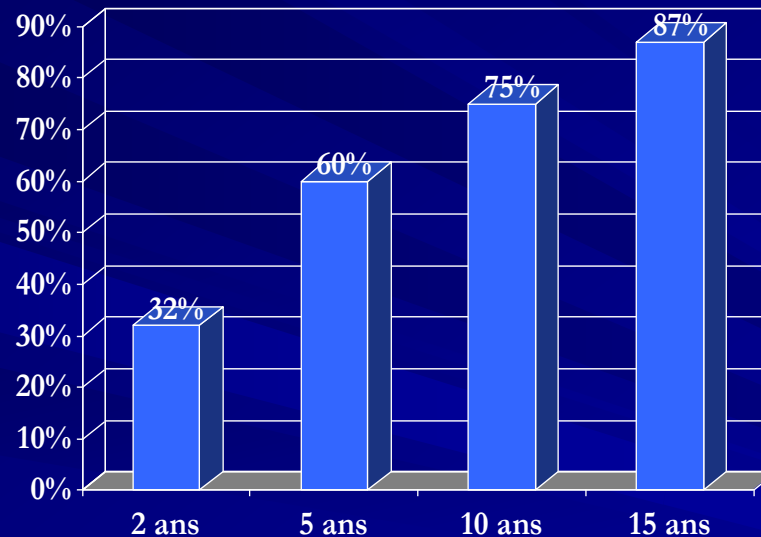
- Fin de l'épisode dépressif en cours
- = rémission de plus de 6 mois
- Persiste sans traitement ou avec un traitement préventif de la récurrence (=rétablissement)

LA RECIDIVE

- Apparition d'un nouvel épisode après rétablissement ou guérison
- À priori, distinct de l'épisode précédent
- Les manifestations cliniques d'une récurrence sont en général comparables à celles du ou des épisodes précédents

DELAI D'APPARITION D'UNE RECIDIVE D'EDM

- Pourcentages des récurrences en fonction du temps :



(Keller MB et al, 1992)

- 25 à 40 % des patients présentent une récurrence dans les 2 ans
- Le taux de récurrence augmente à chaque récurrence et la durée de l'intervalle entre les épisodes diminue au fil des récurrences

- Lorsqu'un patient a déjà présenté 3 épisodes, la probabilité d'une récurrence est d'environ 85 % sans traitement prophylactique
- Mais traitement essentiel car risque de récurrence diminue progressivement avec la durée du rétablissement

THERAPEUTIQUES

- Médicaments antidépresseurs efficaces dans 60 à 70 % des cas traités
- Médicaments régulateurs de l'humeur
- Psychothérapies, thérapies comportementales et cognitives
- Electroconvulsivothérapie
- Photothérapie
- Stimulation magnétique transcrânienne

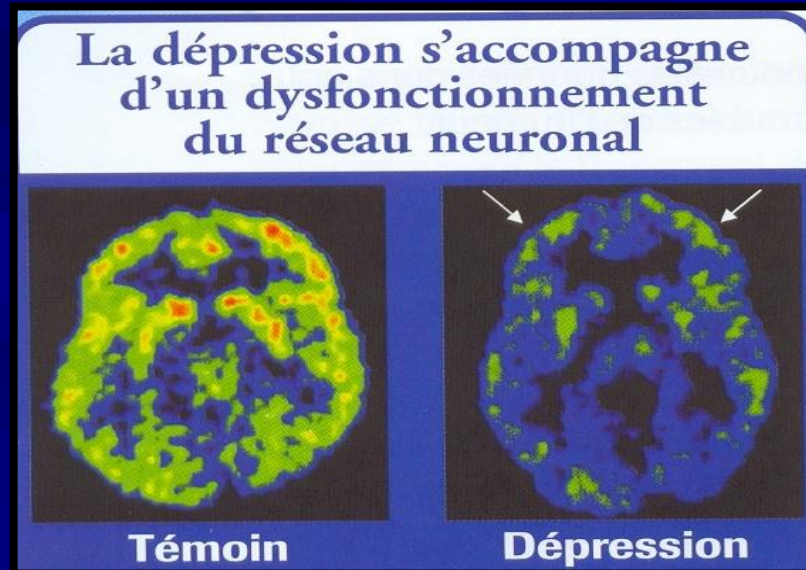
APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE

- Dépressions résultent d'une conjonction de facteurs biologiques, psychologiques, événements de vie, sociaux...en proportion variable d'un cas à l'autre
- Neurogenèse :

Production de nouveaux neurones à l'âge adulte, phénomène connu surtout au niveau de l'hippocampe (gyrus dentelé), et du bulbe olfactif chez tous les mammifères étudiés à ce jour y compris l'homme

Techniques d'imagerie

PET scan visualise les dysfonctionnements du réseau neuronal, en lien avec les altérations des fonctions de l'attention, de la mémoire et des émotions. *(d'après Boyer P, 2004)*



En bleu : Diminution du métabolisme du glucose

En rouge : Augmentation du métabolisme du glucose

La dépression en phase aiguë s'accompagne d'une diminution du métabolisme dans les parties dorsolatérales du cortex préfrontal, comme indiqué par les flèches sur la photo de droite.

Modifications structurales et fonctionnelles cérébrales dans la dépression

Cortex préfrontal

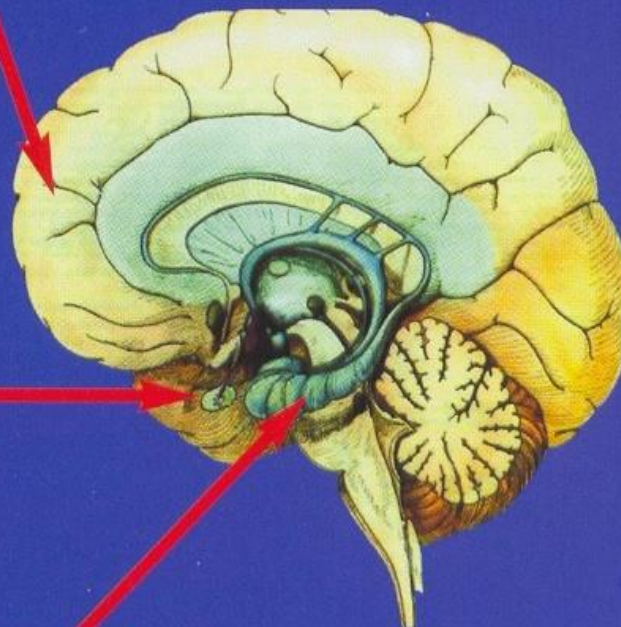
- ↓ Volume⁴
- ↓ Neurogenèse^{5,6}
- ↓ Nombre de cellules gliales^{5,6,7}
- Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose⁸

Amygdale

- ↑ puis ↓ Volume^{9,10}
- ↓ Nombre de cellules gliales¹¹
- Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose⁸

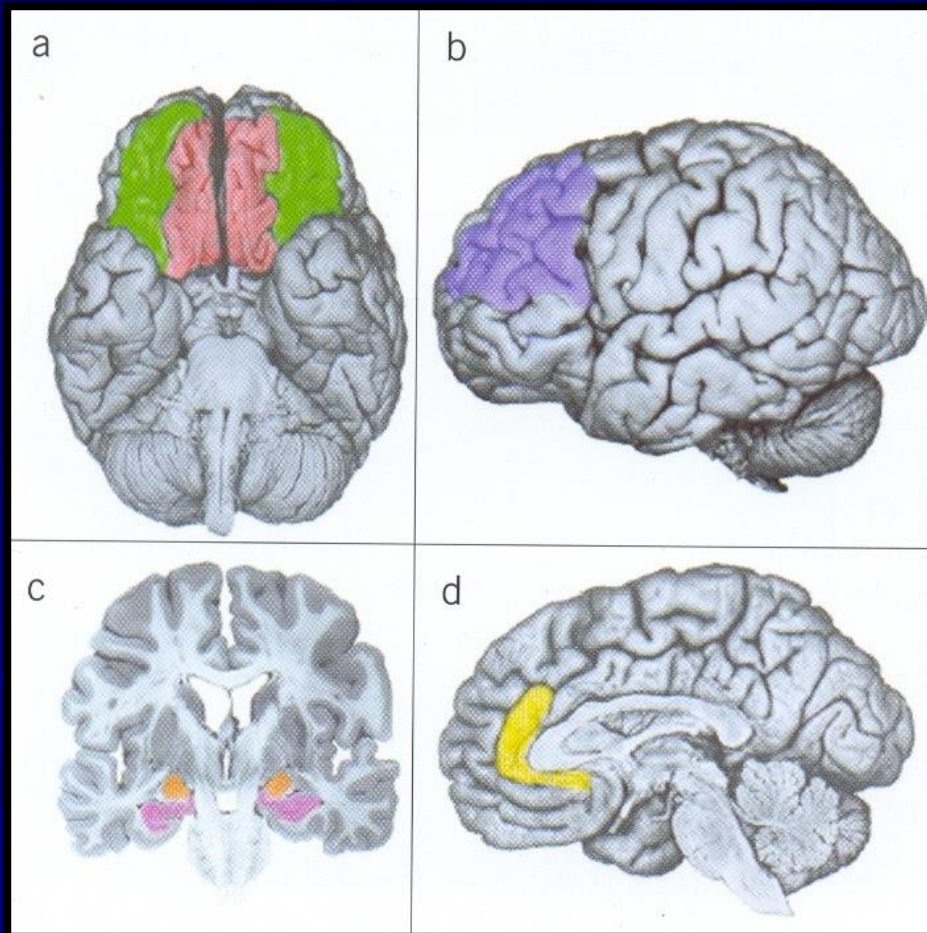
Hippocampe

- ↓ Volume^{1,2}
- ↓ Neurogenèse³



1. Sheline *et al.*, 1999 - 2. Bremner *et al.*, 2000
3. Rajkowska *et al.*, 2002 - 4. Bremner *et al.*, 2002
5. Cotter *et al.*, 2001 - 6. Rajkowska *et al.*, 1999
7. Onur *et al.*, 1998 - 8. Drevets 2000 - 9. Frodl *et al.*, 2002
10. Sheline *et al.*, 1999 - 11. Hamidi *et al.*, 2004

Régions cérébrales altérées dans les troubles de l'humeur



- a) **Cortex préfrontal orbital (vert) et cortex préfrontal ventromédial (rouge)**
- b) **Cortex préfrontal dorsolatéral (bleu)**
- c) **Hippocampe (violet) et amygdale (orange)**
- d) **Cortex cingulaire antérieur (jaune)**

Principe de la SMTr (1)

- La SMTr utilise le principe de l'inductance pour générer et transmettre de l'énergie électrique à travers le scalp et la boîte crânienne.
- Introduite en neurologie (1985) comme une technique pouvant induire des mouvements par stimulation magnétique directe du cortex moteur, afin d'en mesurer la connectivité et l'excitabilité.
- SM focalisée, non invasive, indolore du SNC.



Principe de la SMTr (2)

- Pulsations électriques déchargées au sein d'une bobine électromagnétique placée au contact du cuir chevelu : génère un champ magnétique proportionnel au courant déchargé initialement.
- Ce courant magnétique est dirigé perpendiculairement en direction du cortex cérébral et passe au travers des os et des tissus mous sans en être affectés.
- A leur tour, les oscillations du champ magnétique induisent un courant électrique au contact des tissus cérébraux et la dépolarisation des neurones situés directement sous le faisceau de la bobine et la naissance de potentiels d'action le long des axones.
- Les appareils utilisés développent un champ magnétique de 2 teslas suffisant pour activer des neurones corticaux à 2 cm de profondeur.

Principe de la SMTr (3)

Neurophysiologique

- Effet modulateur de la SMTr sur l'excitabilité corticale :
 - augmentation de l'excitabilité corticale à hautes fréquences (> 5 Hz) en DLPG.
 - diminution de l'excitabilité corticale en utilisant des basses fréquences (1 Hz) en PFD.
- L'action sur l'excitabilité corticale est à la base de l'effet thérapeutique dans les différentes pathologies psychiatriques et semble persister au delà de la cure de SMTr.

Principe de la SMTr (4)

Biochimie

- Libération de neurotransmetteurs
- Modifie connections neuronales avec un effet sur métabolisme cérébral

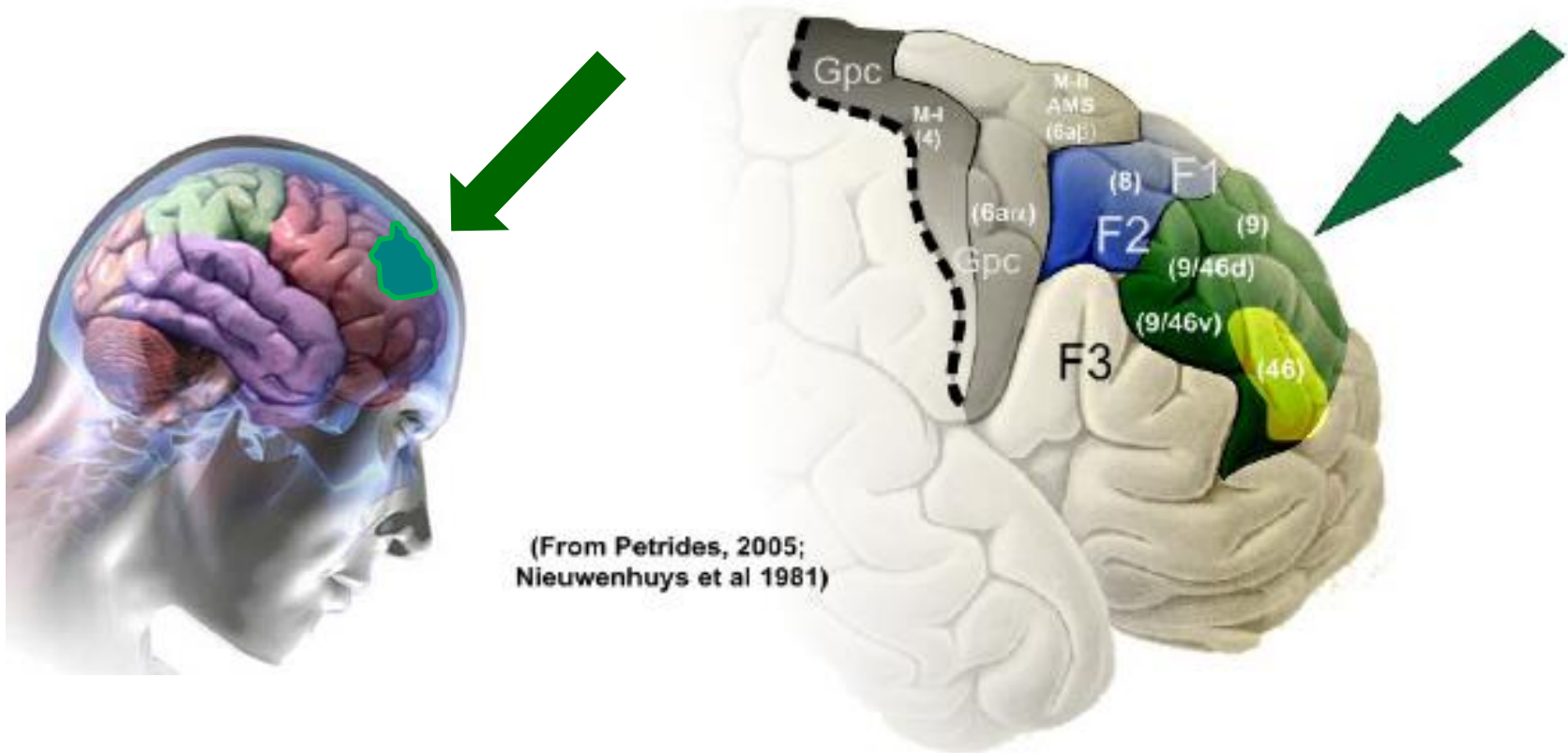
Description technique

- Premier temps : repérer zone motrice et déterminer seuil moteur afin d'ajuster l'intensité du champ magnétique à délivrer.
 - sujet assis confortablement sur un fauteuil, complètement relâché, conscient.
 - stimulus magnétique simple appliqué en dirigeant la bobine sur la région du scalp correspondant au cortex moteur primaire peut induire un mouvement involontaire du pouce du membre controlatéral à la région stimulée.
- On calibre ainsi l'intensité de stimulation à délivrer au sujet, afin d'éviter le risque de surstimulation ou de crise convulsive.
- CPFDL ensuite repéré 5 cm en avant dans plan parasagittal.

Description technique

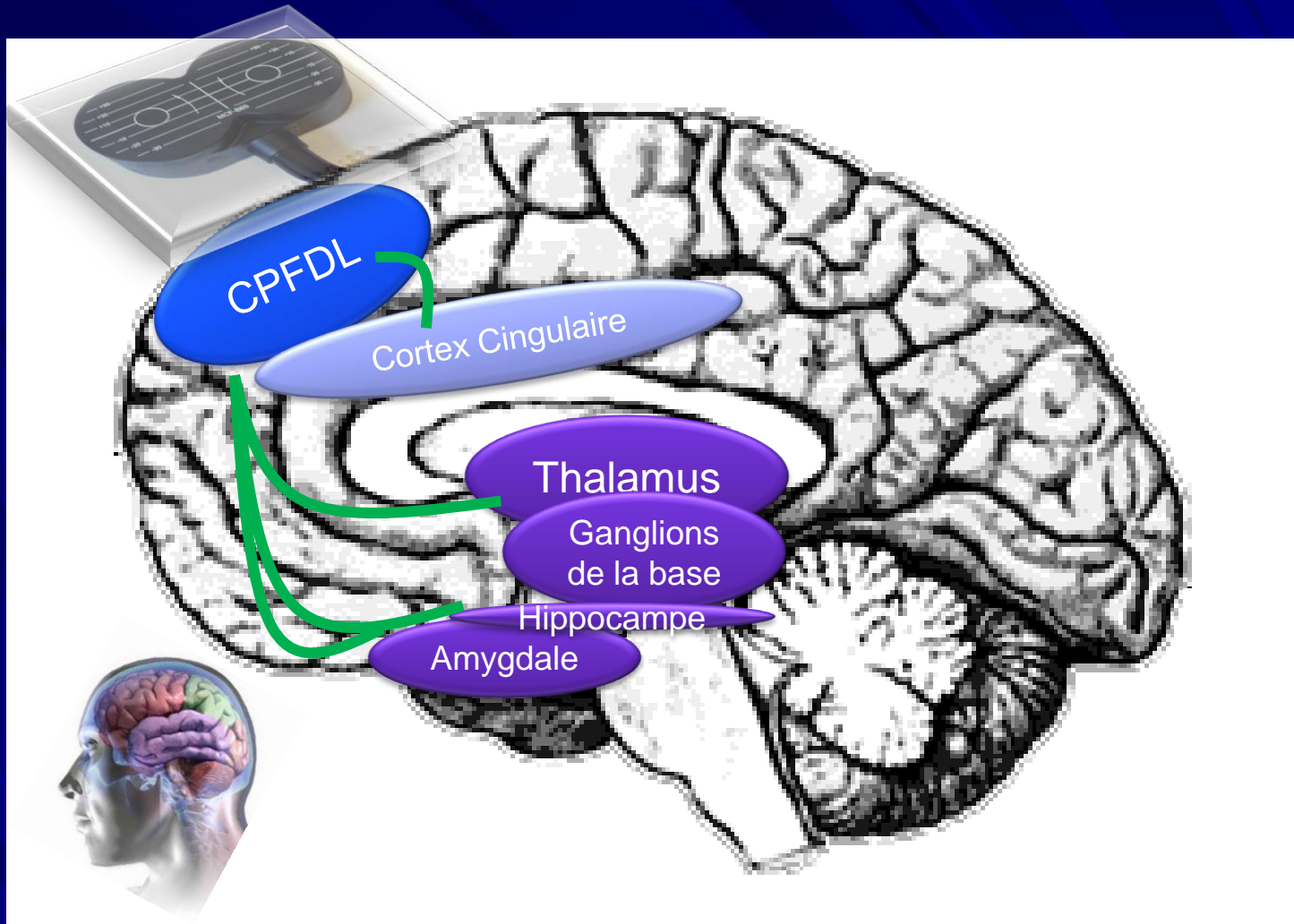
- Second temps: traitement
- Patient éveillé, assis confortablement dans un fauteuil.
- Administration répétée de stimulations 5 fois par semaine pendant 2 à 6 semaines, chacune durant 8 min.
- Dépression : SMTr du cortex pré-frontal dorsolatéral (CPFDL) défini :
 - au plan anatomique comme la partie moyenne du gyrus frontal moyen
 - au plan cyto-architectonique : aire 9/46 de Brodman

DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX: BA 9 & 46



CPF DL fait partie d'un large réseau neuronal impliqué dans la régulation de l'humeur : étude utilisant la SMTr couplée à de l'imagerie fonctionnelle (IRMf, Tep-scan) ont montré que la stimulation du CPF DL entraîne une activation des aires corticales (cortex cingulaire antérieur) et sous cortical (thalamus, hippocampe, ganglions de la base).

PROPOSITION de Connexions simplifiées du réseau



Indications de la SMTr en psychiatrie

- Dépressions : SMTr 1Hz CPFDL droit (Clermont-Ferrand)
- Hallucinations schizophrénie

Contre-indications à la SMTr

- Présence de pacemakers, à cause du risque d'interférence et d'inactivation du pacemaker.
- Les clicks métalliques ou les autres implants électroniques.
- Traumatisme crânien, hypertension intracrânienne, ainsi que les antécédents personnels de comitialité.

Précautions d'emploi

- Nécessaires avec les neuroleptiques, antidépresseurs et tout produit abaissant le seuil épileptogène.
- Les antécédents familiaux de comitialité majorent le risque de crises comitiales.

Effets indésirables

- SMTr généralement bien tolérée.
- Crises comitiales :
 - l'effet indésirable le plus préoccupant, mais rare (< 4 %).
 - plus la fréquence est importante (> 5 Hz), plus le risque de survenue de crises est élevé. Elles apparaissent en générale sur des terrains prédisposés (antécédents personnels ou familiaux).
 - évolution : EEG se normalise rapidement et aucune séquelle n'a été observée.

- Inconfort au niveau du site de stimulation dû à l'activation des muscles et des nerfs sensitifs du scalp (la réduction de l'intensité, de fréquence et de la durée des stimulations est parfois nécessaire pour y remédier.)
- Tensions musculaires et céphalées qui peuvent persister quelques heures après stimulation.
- Contracture des muscles pauciers de la face (réduire l'intensité des stimulations).
- Bruit (protège tympan).

Dépressions de l'adulte

- De + en + d'arguments en faveur de l'efficacité à travers :
 - études ouvertes
 - études croisées
 - études en bras parallèles versus placebo ou ECT.
- 2 méthodes efficaces dans le traitement de la dépression :
 - stimulation PFDLG haute fréquence
 - stimulation PFDLD basse fréquence (risque d'induction d'une crise convulsive par rTMS augmentant avec l'intensité, la fréquence et la durée des trains de stimulation, cette méthode garantirait une innocuité encore meilleure du traitement).

Dépressions de l'adulte

- rTMS, cortex, PFDLG : taux de répondeurs augmente significativement si :
 - l'intensité > 90 % MT
 - nombre de stimulations par session > 1 200
 - nombre total de jours de traitement > 15.
- Facteurs prédictifs de réponse à la rTMS :
 - pas de troubles psychotiques associés
 - patient jeune
 - réponse antérieure à un traitement par rTMS
- Facteurs de mauvaise réponse à la rTMS ;
 - prise concomitante d'un traitement anti-épileptique ou par benzodiazépines

Dépressions chez le sujet âgé

- 16 études utilisant échelles de dépression de Hamilton ou MADRS
- Méthodologie : études ouvertes, études croisées, études en bras parallèles versus placebo ou versus ECT, études spécifiques dans la dépression vasculaire et la dépression post-AVC
- Résultats :
 - pas toujours convergents (expliqués en partie par les différences méthodologiques)
 - 2 méthodes potentiellement efficaces : stimulation PFDLG haute fréquence (la plus souvent pratiquée), stimulation PFDL droit basse fréquence.
 - taux de répondeurs à la rTMS augmente significativement si :
 - intensité > 90 % du seuil MT, voire 110 %
 - nombre de stimulations par session > 1 000
 - nombre total de jours de traitement > 10

- dépression vasculaire et dépression post-AVC :
 - taux de rémission avec rTMS > ceux obtenus avec traitement AD médicamenteux dans population de patients souffrant de dépression et pathologies cérébro-vasculaires, et comparable aux résultats d'un traitement médicamenteux optimisé avec la mimodipine
 - influence des changements structurels dans les circuits préfrontaux chez le SA sur l'efficacité de la rTMS ?
 - influence de la localisation plus que du volume des lésions (lésions des circuits de connexion entre cortex dorso-latéral pré-frontal gauche et cortex cingulaire antérieur gauche pourrait être associé de façon spécifique à une mauvaise réponse thérapeutique à la rTMS)

■ Tolérance :

- effets secondaires identiques à ceux observés chez l'adulte
- absence d'effets indésirables sur les fonctions cognitives
- pas d'études probantes pour rTMS et manies, rTMS et schizophrénie chez le SA.

Conclusion

- Résultats encourageants

- Améliorer les connaissances :
 - étude focalisée sur les réseaux neuronaux impliqués dans la dépression avant et après SMTr par nouvelle technique d'imagerie (imagerie par tenseur de diffusion).
 - caractéristiques des patients bénéficiant de la SMTr
 - persistance à moyen et long termes des effets thérapeutiques
 - Intérêts de séances de SMTr d'entretien ? Ou consolidation à l'aide d'un traitement pharmacologique ?
 - modalités optimales de réalisation du traitement :
 - fréquence, nombre de stimulations par session, nombre total de jours de traitement
 - neuro-navigation

Intérêt d'un neuronavigateur

- plusieurs sources d'imprécision peuvent exister avec méthodes standards de repérage
- variations anatomiques interindividuelles ne sont pas prises en compte
- repositionnement de la bobine sur la cible d'une séance à l'autre représente une source d'imprécision car celui-ci est réalisé via un bonnet remplacé à chaque séance occasionnant ainsi une marge d'erreur potentielle supplémentaire
- repérage par la méthode standard peut dépendre du clinicien qui le réalise
- neuro-navigation pour s'affranchir de ces sources d'imprécision dans l'objectif d'améliorer l'efficacité thérapeutique
- principes : repérage des coordonnées d'une zone cible dans les trois dimensions de l'espace dans un référentiel donné à la fois sur l'imagerie cérébrale du patient et sur le patient lui-même
- technique stable et reproductible.

Systemes de neuro-navigation et SMTr

