



# Stimulation cérébrale non invasive : évolution d'un nouveau concept pour la thérapie de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est un problème socio-économique actuel et futur conséquent, surtout dans le contexte d'une population vieillissante. Aux stades avancés de la MP, l'émergence des symptômes réfractaires aux thérapies conventionnelles pose un défi thérapeutique. Le succès de la stimulation cérébrale profonde (SCP) et les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la MP ont montré l'intérêt des techniques de stimulation cérébrale non invasive qui pourront offrir une potentielle alternative thérapeutique. Le traitement du blocage de la marche (*freezing of gait*), une cause majeure d'instabilité et de chutes pour les patients avec MP, pourrait être amélioré par la stimulation transcrânienne à courant direct. Une étude clinique est en cours au Service de neurologie du CHUV.

## INTRODUCTION À LA STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE

Bien que la réponse à la thérapie conventionnelle dopaminergique se maintienne dans la maladie de Parkinson (MP), la progression se caractérise par l'émergence d'autres symptômes

moteurs difficiles à contrôler, voire réfractaires. La stimulation cérébrale non invasive (*non-invasive brain stimulation* (NIBS)) pourrait offrir une alternative thérapeutique. Parmi les différentes techniques de la NIBS, les deux les plus utilisées sont les stimulations transcrânienne magnétique (TMS) et à courant continu (tDCS) qui sont bien tolérées et ne comportent pas de risques particuliers pour les patients. En clinique, la TMS est utilisée pour les potentiels évoqués moteurs (PEM) permettant l'évaluation de la conduction corticospinale. La TMS permet également l'exploration de la physiologie du cerveau et la stimulation répétitive (rTMS) permet d'activer ou d'inhiber l'activité cérébrale portant un potentiel pour des applications thérapeutiques. La TMS est donc surtout utile, actuellement, dans la recherche pour l'exploration physiopathologique in vivo du cerveau, mais des applications cliniques sont en voie de validation. La tDCS consiste en un courant continu et module l'excitabilité par des mécanismes différents de la stimulation magnétique. Les effets neurophysiologiques de la rTMS et de la tDCS sont persistants, suggérant des modifications fonctionnelles et structurales de la transmission synaptique qui sont impliquées dans la plasticité neuronale. Ce potentiel de durabilité est indispensable à son efficacité thérapeutique. Les mécanismes d'action précis restent encore peu connus. L'idée à la base des applications thérapeutiques de la NIBS dérive du concept que, si les anomalies de l'activité et de la physiologie cérébrale supposées être à la base des déficits cliniques sont restaurées, le fonctionnement normal sera rétabli. Actuellement, la meilleure preuve à l'appui de ce concept vient de la stimulation cérébrale profonde (SCP). La SCP dans la MP améliore les déficits moteurs, module l'activité cérébrale<sup>1</sup> et la physiologie du cortex moteur.<sup>2</sup> Ces études indiquent que la SCP induit des effets généralisés probablement médiés transsynaptiquement à travers les circuits moteurs qui relient entre eux le cortex moteur, les noyaux gris centraux et le thalamus. Tout cela soulève l'espoir qu'en stimulant ailleurs à l'intérieur de ce circuit, il soit possible d'obtenir des effets similaires. Une cible d'intérêt particulière est le cortex moteur grâce à

Rev Med Suisse 2015; 11: 983-6

G. Gajo  
P. Pollak  
C. Lüscher  
D. Benninger

### Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is a major socio-economic burden increasing with the aging population. In advanced PD, the emergence of symptoms refractory to conventional therapy poses a therapeutic challenge. The success of deep brain stimulation (DBS) and advances in the understanding of the pathophysiology of PD have raised interest in non-invasive brain stimulation (NIBS) as an alternative therapeutic tool. NIBS could offer an alternative approach for patients at risk who are excluded from surgery and/or to treat refractory symptoms. The treatment of the freezing of gait, a major cause of disability and falls in PD patients, could be enhanced by transcranial direct current stimulation (tDCS). A therapeutic study is currently performed at the Department of Neurology at the CHUV.



son accessibilité par la NIBS. L'imagerie fonctionnelle associée à la tDCS soutient le concept d'une connectivité cortico-sous-corticale que permettrait une activation généralisée du circuit moteur en stimulant le cortex moteur primaire.<sup>3</sup> Les techniques de NIBS pourront fournir une option thérapeutique valide pour la MP en l'absence de thérapies neuroprotectrices. Une première indication thérapeutique de la rTMS a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis pour le traitement de la dépression réfractaire, par le moyen d'une stimulation à haute fréquence (facilitatrice) du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL).

### PHYSIOPATHOLOGIE ET JUSTIFICATION POUR LA STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE

Le pathomécanisme primaire à l'origine des symptômes moteurs dans la MP est la déficience progressive en dopamine due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* au niveau du tronc cérébral. Des études neurophysiologiques, notamment par la TMS, et d'imagerie montrent des changements fonctionnels dans les aires motrices primaires et secondaires ainsi que dans les noyaux gris centraux et le thalamus qui constituent le circuit moteur.<sup>4</sup> Le modèle actuel de la maladie suggère que le dysfonctionnement du circuit moteur cortico-striato-thalamo-cortical, résultant en une stimulation thalamo-corticale déficiente du cortex, soit à l'origine des symptômes moteurs (pour une revue).<sup>5</sup> Ce modèle est bien évidemment une simplification d'une physiologie cérébrale beaucoup plus complexe. Dans les premiers stades de la MP, la thérapie substitutive dopaminergique améliore les symptômes, mais la progression de la maladie elle-même pose des défis au traitement. Bien que la réponse thérapeutique soit maintenue, d'autres déficits moteurs, difficiles à contrôler, voire réfractaires à la thérapie conventionnelle dopaminergique, apparaissent progressivement, qui résultent aussi d'une dégénérescence progressive d'autres circuits neuro-naux non dopaminergiques.<sup>6</sup> Ceci motive la recherche d'alternatives thérapeutiques.

### STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE COMME THÉRAPIE ALTERNATIVE

Les fluctuations motrices, les dyskinésies et le tremblement réfractaire peuvent être traités avec succès par la SCP, qui est devenue la thérapie de choix quand les thérapies conventionnelles échouent. Seule une partie des patients peuvent être éligibles pour la SCP qui comporte un certain risque d'importantes complications et d'effets indésirables neuropsychiatriques. De plus, l'instabilité posturale et certaines difficultés à la marche comme le *freezing of gait* (FOG – blocage de la marche) restent largement réfractaires à ces thérapies. Ces symptômes très invalidants pour les patients et la réponse mitigée aux traitements actuellement disponibles poussent à rechercher d'autres approches thérapeutiques. Le succès thérapeutique de la SCP et les progrès dans les connaissances de la physiopathologie de la MP ont contribué à créer un intérêt vers l'utilisation des techniques NIBS comme alternative thérapeutique. Les résultats des études effectuées jusqu'à présent sont ambigus.

Des études ont démontré une certaine efficacité thérapeutique avec la rTMS<sup>7-9</sup> et la tDCS,<sup>10</sup> pendant que d'autres études étaient négatives.<sup>11,12</sup> Les différences dans les paramètres de stimulation (cible, fréquence, intensité, durée, forme de la bobine et son orientation, etc.) peuvent expliquer l'hétérogénéité des effets, et des investigations sont en cours afin de définir les meilleurs paramètres de stimulation. Toutes les études qui ont une efficacité montrent une amélioration de la bradykinésie, mais des effets divergents pour le traitement d'autres signes cardinaux de la MP. Des mécanismes divers sous-tendent les troubles de la marche dans la MP et la réponse à la stimulation de type tDCS et rTMS varie. A l'appui d'un potentiel thérapeutique, la SCP du noyau pédonculo-pontin (NPP)<sup>13</sup> suggère une amélioration des troubles de la marche réfractaires aux thérapies conventionnelles. Le NPP est relié au circuit moteur cortico-striato-thalamo-cortical et son activité pourrait, théoriquement, être modulée par la stimulation corticale. Ces thérapies ont aussi des effets sur les atteintes non motrices de la MP, comme la dépression. La stimulation rTMS du CPFDL à haute fréquence, approuvée pour le traitement de la dépression réfractaire, améliore l'humeur dans la MP.<sup>11,14</sup>

Une revue récente, par un panel d'experts internationaux, des études randomisées contrôlées de la rTMS sur le niveau de preuves (*evidence-based medicine*) a retenu les recommandations thérapeutiques suivantes pour la MP: probable effet antidépresseur de la stimulation du CPFDL gauche par rTMS à haute fréquence (niveau de preuves B) et possible effet antiparkinsonien de la stimulation bilatérale du cortex moteur (niveau de preuves C) (pour davantage d'informations sur d'autres indications de la rTMS, se référer à ce consensus).<sup>15</sup> L'efficacité thérapeutique reste à être confirmée par des études multicentriques, randomisées, contrôlées et en double aveugle de phase III. Pour une revue récente voir les références<sup>16,17</sup>.

### RECHERCHE AU CHUV DANS LA MALADIE DE PARKINSON PAR LA STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE

Actuellement, nous conduisons des études pour comprendre le rôle du cervelet dans la pathogenèse du tremblement par la rTMS et sur le *freezing* par tDCS.

Le tremblement est un symptôme cardinal de la MP, mais

**Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion pour la participation à l'étude thérapeutique sur le freezing (blocage de la marche) au CHUV**

#### Critères d'inclusion

- Femme/homme (30-80 ans) avec une maladie de Parkinson et difficultés de la marche incluant freezing (blocage) de la marche
- Réhabilitation physiothérapeutique (rééducation à la marche) prévue dans le plan thérapeutique
- Sous traitement médicamenteux optimal incluant la lévodopa

#### Critères d'exclusion

- Pathologie significative médicale ou psychiatrique concomitante
- Démence ou autre maladie neurodégénérative en dehors de la maladie de Parkinson
- Pallidotomie, électrodes implantées ou générateur dans le cadre d'une stimulation cérébrale profonde
- Présence d'hallucinations visuelles



sa pathogenèse reste encore indéterminée. De plus, les thérapies conventionnelles n'ont souvent une efficacité que partielle. Les résultats des recherches récentes avec les techniques d'imagerie fonctionnelle<sup>18</sup> et structurelle,<sup>19</sup> de neurophysiologie<sup>20</sup> et l'expérience clinique avec des interventions stéréotaxiques indiquent une probable participation du cervelet. Dans l'intention de comprendre le rôle fonctionnel du cervelet en relation au tremblement, nous conduisons une étude par le moyen des nouvelles techniques de rTMS. Nous explorons les effets d'une stimulation facilitatrice et inhibitrice du cervelet sur le tremblement permettant de mieux caractériser sa contribution dans la pathogenèse du tremblement aussi en vue d'une éventuelle application thérapeutique par la NIBS.

Le *freezing* est une complication invalidante majeure et la cause de chutes dans la MP. Il se caractérise par un soudain arrêt de la marche et l'impossibilité momentanée d'effectuer des pas en avant lors de l'initiation de la marche, d'un demi-tour ou lors de la marche dans des espaces étroits ou bondés. Le *freezing* est ressenti subjectivement comme une sensation d'avoir les pieds «collés» au sol. La réhabilitation physiothérapeutique de la marche reste la thérapie la plus efficace pour le *freezing*. Dans cette étude, nous recherchons si la tDCS, qui favorise l'exécution et en agissant sur le mécanisme de plasticité, peut augmenter l'efficacité de la réhabilitation. Cette étude propose une nouvelle approche de la NIBS qui est bien tolérée et ne comporte pas de risques particuliers. Nous l'offrons à tous nos patients candidats à une réhabilitation physiothérapeutique. Pour plus d'informations et si vous pensez que vos patients puissent en bénéficier (pour les critères d'inclusion, voir **tableau 1**), merci de nous contacter (Dr David Benninger). ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Implications pratiques

- > La progression de la maladie de Parkinson (MP) est accompagnée de l'apparition d'autres troubles moteurs qui répondent partiellement ou deviennent réfractaires aux thérapies conventionnelles à long terme, donc il y a besoin de trouver des alternatives thérapeutiques
- > Le succès thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde (SCP) et le progrès dans les connaissances de la physiopathologie ont contribué à créer un intérêt vers la stimulation cérébrale non invasive (NIBS)
- > Les techniques de la NIBS sont actuellement surtout un outil de recherche, mais pourraient donner un espoir pour le traitement des patients exclus de la chirurgie et/ou pour le traitement des symptômes réfractaires
- > Le traitement du blocage de la marche (FOG), une complication invalidante de la MP, pourrait bénéficier de ces nouvelles thérapies. Nous conduisons une étude thérapeutique par la stimulation transcrânienne à courant continu au Service de neurologie du CHUV

## Adresses

Gianandrea Gajo  
Dr David Benninger  
Service de neurologie  
Département des neurosciences cliniques  
CHUV, 1011 Lausanne  
david.benninger@chuv.ch

Pr Pierre Pollak  
Service de neurologie  
Département des neurosciences cliniques  
HUG, 1211 Genève 14

Pr Christian Lüscher  
Département des neurosciences fondamentales  
Faculté de médecine  
Université de Genève, 1211 Genève 4

## Bibliographie

- 1 Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, et al. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: Enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999;56:997-1003.
- 2 Cunic D, Roshan L, Khan FI, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1665-72.
- 3 Baudewig J, Nitsche MA, Paulus WW, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001;45:196-201.
- 4 Alexander GE, Crutcher MD, De Long MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, «prefrontal» and «limbic» functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
- 5 Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1032-41.
- 6 Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 7 Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2201-5.
- 8 Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:325-31.
- 9 Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. Effectiveness of rTMS on Parkinson's disease study group. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1524-31.
- 10 Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1105-11.
- 11 Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent Theta-Burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2011;76:601-9.
- 12 Benninger DH, Iseki K, Kranick S, et al. Controlled Study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:1096-105.
- 13 Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculoopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596-607.
- 14 Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25:2311-7.
- 15 \*\* Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
- 16 Benninger DH. Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2013;116:469-83.
- 17 \* Benninger D, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. *NeuroRehabilitation* 2015; epub ahead of print.
- 18 Antonini A, Moeller JR, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:A221-2.
- 19 Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol* 2009;256:256-63.
- 20 Timmermann L, Gross J, Dirks M, et al. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003;126:199-212.

\* à lire

\*\* à lire absolument