

Plasticité cérébrale induite par la rééducation dans la sclérose en plaques

Étude longitudinale en IRM fonctionnelle et structurale

Emmanuelle Robinet

Pôle de Neurosciences Cliniques, service de neurologie, AP-HM, CHU Timone, Marseille

Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM) et
Centre d'Exploration du Métabolisme par Résonance Magnétique (CEMEREM),
UMR AMU CNRS 7339, Faculté de Médecine, CHU Timone, Marseille

Clinique Saint Martin, Marseille

Centre de Rééducation Fonctionnelle Pomponiana Olbia, Hyères

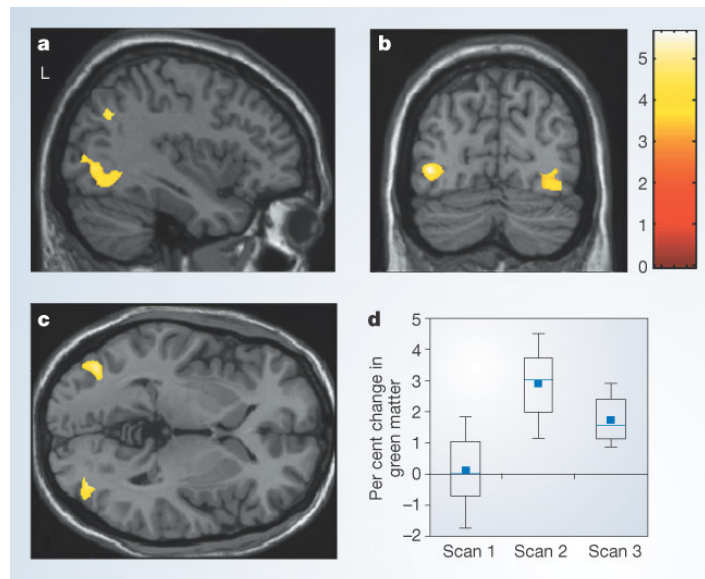


Plasticité cérébrale

- Ensemble des mécanismes grâce auxquels le cerveau est capable de se modifier en fonction de l'expérience
 - Intervient au niveau
 - Moléculaire: modification de conformation de récepteurs: état actif ou inactif
 - Synaptique: recrutement de nouveaux récepteurs
 - Cellulaire: corps cellulaire, axone, dendrites, épines dendritiques
 - Réseaux de neurones
 - Neurogénèse

Plasticité cérébrale structurale: modifications structurales liées à l'apprentissage

- Mise en évidence par l'IRM morphologique (VBM)
- Existe chez **l'adulte** sain
 - Études transversales: chauffeurs de taxi londoniens (*Maguire et al, PNAS, 2000*)
 - Études longitudinales: jongleurs (*Draganski et al, Nature, 2004*)



Plasticité cérébrale fonctionnelle

modification de l'organisation fonctionnelle cérébrale

- Mise en évidence en IRM fonctionnelle
- Études transversales comparant musiciens professionnels vs amateurs

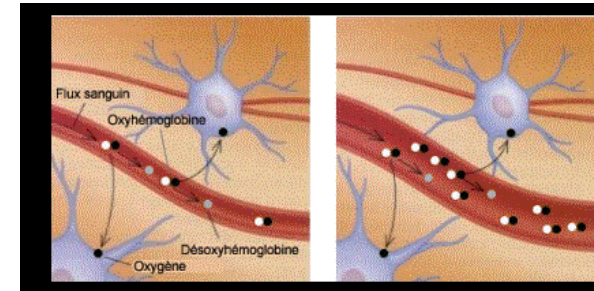
(Jancke et al., Brain Res, 2000; Lotze et al., Neuroimage, 2003)

- Études longitudinales: apprentissage d'une tâche motrice

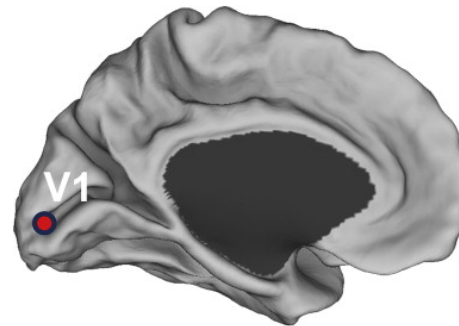
(Karni et al., PNAS, 1998; Hamzei et al., Neuroimage, 2011; Taubert et al., Neuroimage, 2011)

IRM fonctionnelle de repos

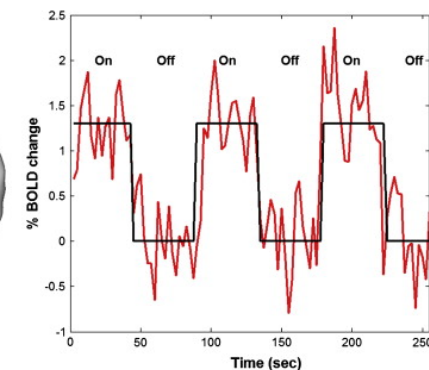
- IRM Fonctionnelle: mesure des variations du signal BOLD:
 - augmentation de la consommation en oxygène
 - augmentation du débit sanguin
 - Baisse relative de la déoxyhémoglobine ($T2^*$)



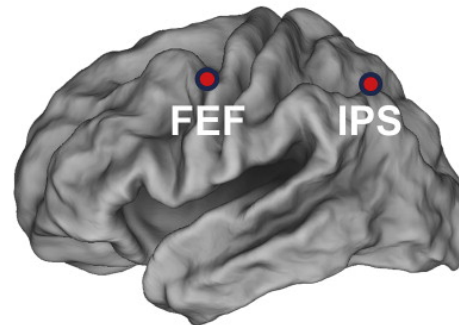
- IRM fonctionnelle classique: paradigmes d'activation
 - Limites: performance



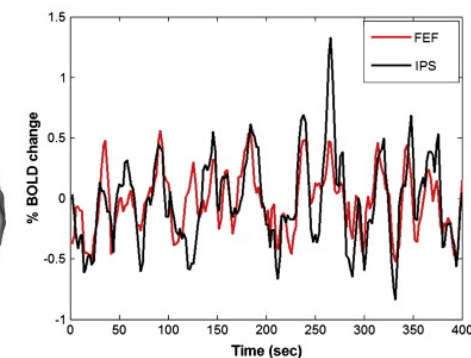
a.



- IRM fonctionnelle repos: analyse des fluctuations à basse fréquence du signal BOLD au repos.

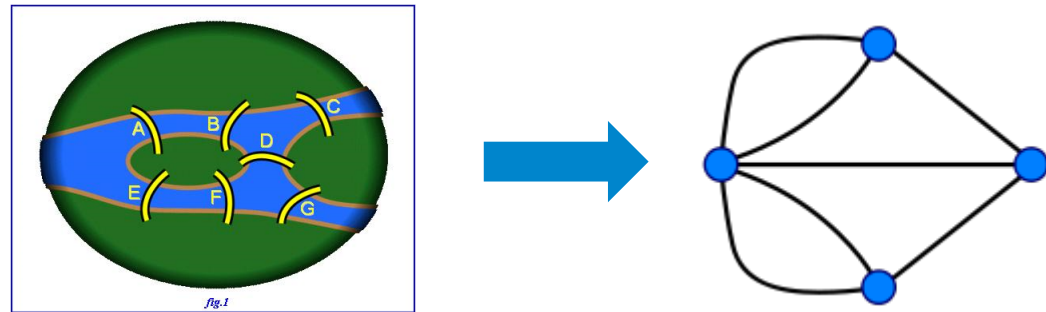


b.



Théorie des graphes

- Un graphe permet de représenter un réseau complexe par un ensemble de nœuds (ou sommets) reliés entre eux par des arrêtes

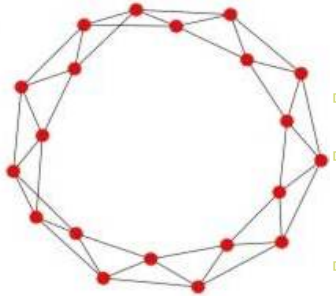


- Domaines d'application:
 - Réseaux de communication
 - Circuit électrique
 - Réseau de transport
 - Réseau social
 - Réseau de neurones

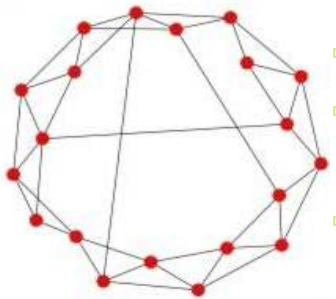


Théorie des graphes

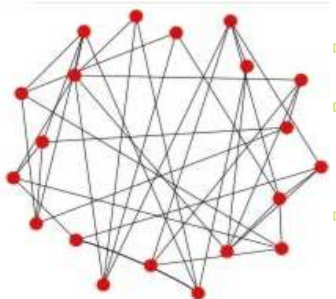
- Types de graphes:



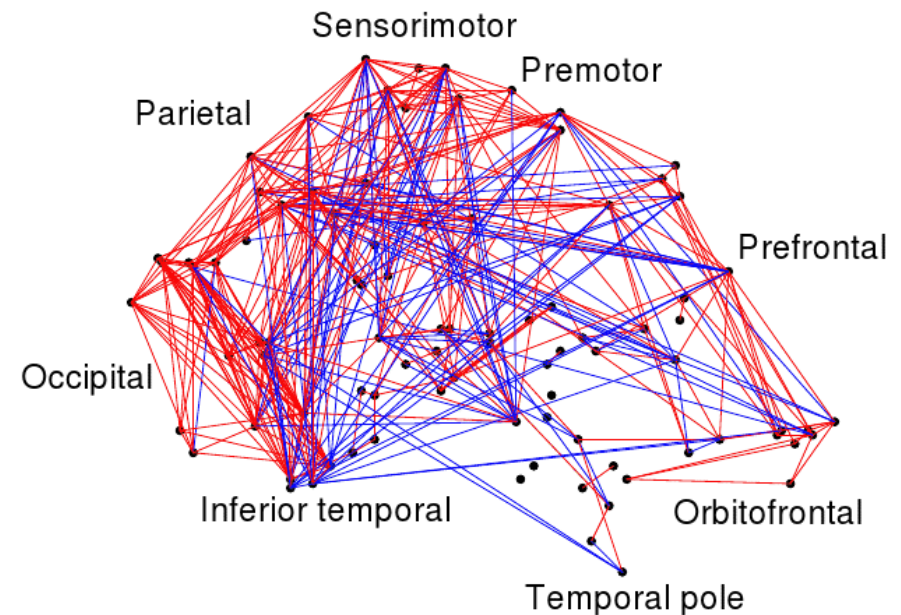
- **Régulier**
- Beaucoup de connexions à courte distance
- Peu de connexions à longue distance



- **Small World**
- Beaucoup de connexions à courte distance
- Quelques connexions à longue distance



- **Aléatoire**
- Peu de connexions à courte distance
- Beaucoup de connexions à longue distance



Plasticité et rééducation

- Plasticité cérébrale observée dans d'autres pathologies neurologiques:
 - Alzheimer(*Belleville et al, 2011*)
 - Schizophrénie(*Haut et al, 2010*)
 - Accident vasculaire cérébral (*Gauthier et al, 2008*)

Sclérose en Plaques et rééducation

- Atteinte diffuse
 - → Déficits fonctionnels multiples
- Handicap irréversible
 - → Importance de la rééducation
- Bénéfice démontré de la rééducation dans la SEP
 - Marche , équilibre, fatigue
 - Qualité de vie
 - Maintien de l'autonomie

(Petajan, 1996; Freeman 1997, Patti, 2003, Romberg 2004)



Hypothèse

- Rôle de la plasticité fonctionnelle et structurale dans le gain fonctionnel lors de la rééducation
- Une seule étude dans la SEP: rééducation cognitive modifications fonctionnelles mais pas structurales
(Filippi, 2012)

Objectifs

- Étudier les modifications de l'architecture fonctionnelle et les modifications structurales qui surviennent en réponse à un protocole standardisé de rééducation chez des patients atteints de sclérose en plaques
- Étudier les relations entre plasticité cérébrale fonctionnelle, structurale et amélioration clinique.



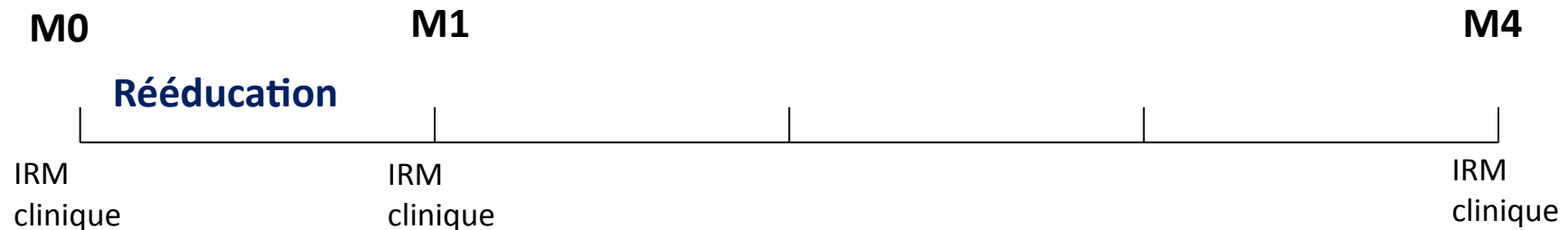
Matériels et méthodes

Patients

- 14 patients atteints de SEP (RR, SP, PP)
- Groupe homogène: Déficit moteur des membres inférieurs (EDSS<6)
- Caractéristiques cliniques:

Genre (F/M)	Age (années) (moyenne, écart- type)	EDSS (médiane, bornes)	Durée d'évolution (années) (médiane, bornes)	Charge lésionnelle (cm ³) (Moyenne, écart-type)	Forme évolutive		
					RR	SP	PP
9/5	45 ± 7	5,5 (3-6)	11 (2-28)	9,1 ± 7,6	7	5	2

Rééducation et explorations



1 mois de rééducation spécialisée:

- renforcement musculaire, travail de la marche et de l'équilibre, réentraînement à l'effort.

Évaluation clinique:

- EDSS, MSFC

IRM (Siemens 3T):

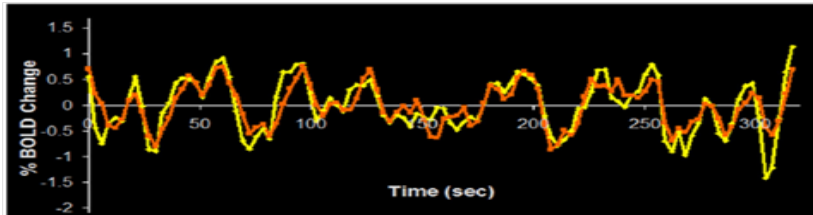
- T2, T1 pré-Gado, T1 post-Gado → plaques
- T1-3D → **VBM**
- T2* EPI → **IRMf repos**

- Clinique St Martin, Marseille
- Centre de rééducation fonctionnelle Pomponiana, Hyères



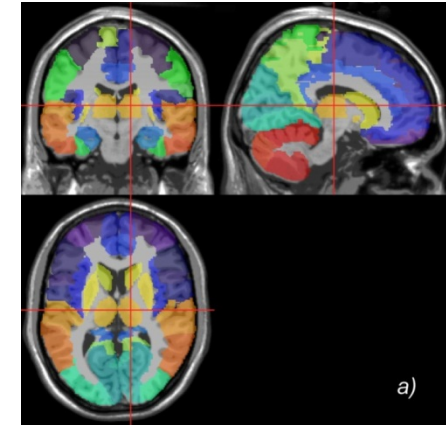
Traitement des données d'IRM fonctionnelle de repos

- Parcellisation du cerveau en 110 régions (atlas AAL)
- Extraction des séries temporelles



- Suppression du bruit
- Décomposition du signal par transformée en ondelettes
- Calcul de la matrice de corrélation entre les signaux des 110 régions
- Calcul de la matrice d'adjacence: 600 corrélations les plus fortes
- Calcul des paramètres du graphe

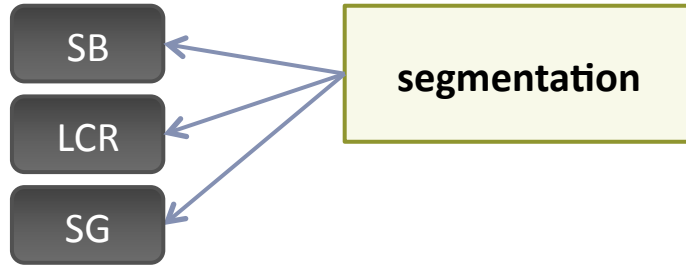
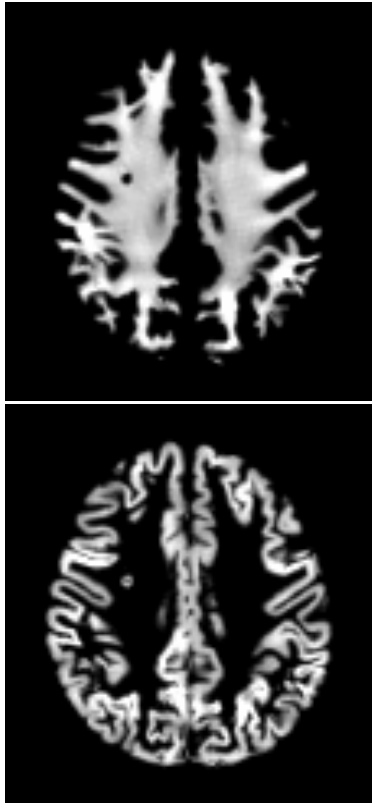
- **Degré**: nombre d'arrêtes qui partent d'un nœud
- **Coefficient de regroupement**: densité de connexions à courte distance → **Efficacité locale**
- **Longueur moyenne du plus court chemin**: nombre minimal d'arrête pour aller d'un nœud à n'importe quel autre nœud → **Efficacité nodale**



1	1	0	1
1	1	0	0
0	0	1	0
1	0	0	1

Voxel based Morphometry

- Méthode d'analyse statistique de données IRM structurales haute résolution (T1-3D)
- Permet de mesurer des variations de densité de substance grise

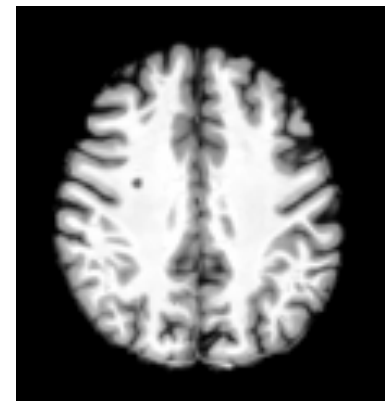


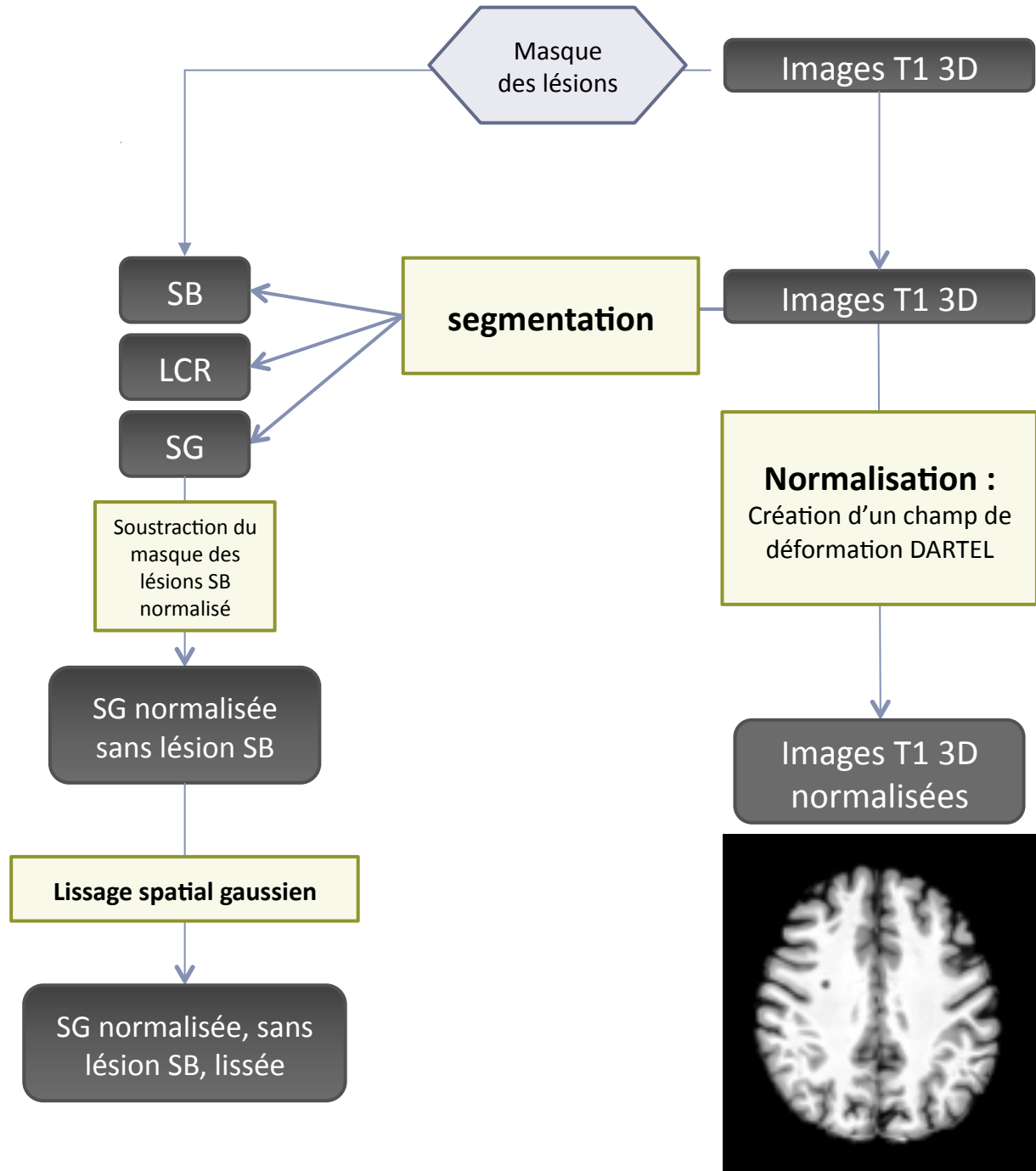
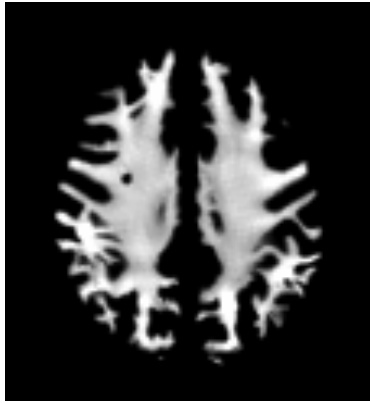
Images T1 3D

Images T1 3D

Normalisation :
Création d'un champ de déformation DARTEL

Images T1 3D normalisées

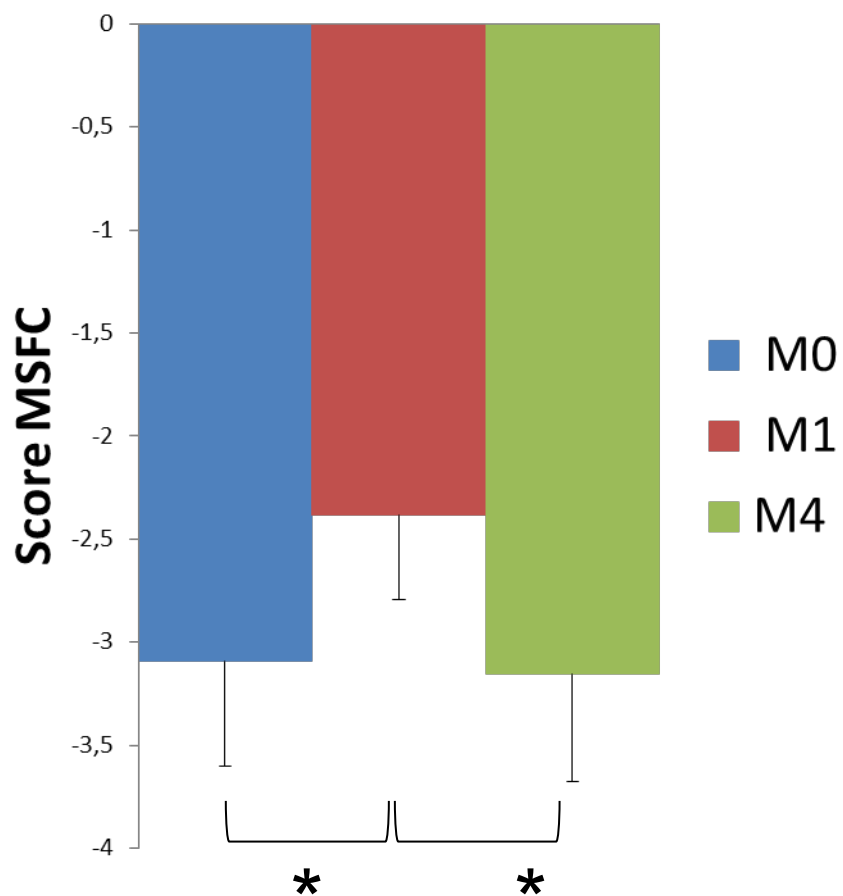






Résultats

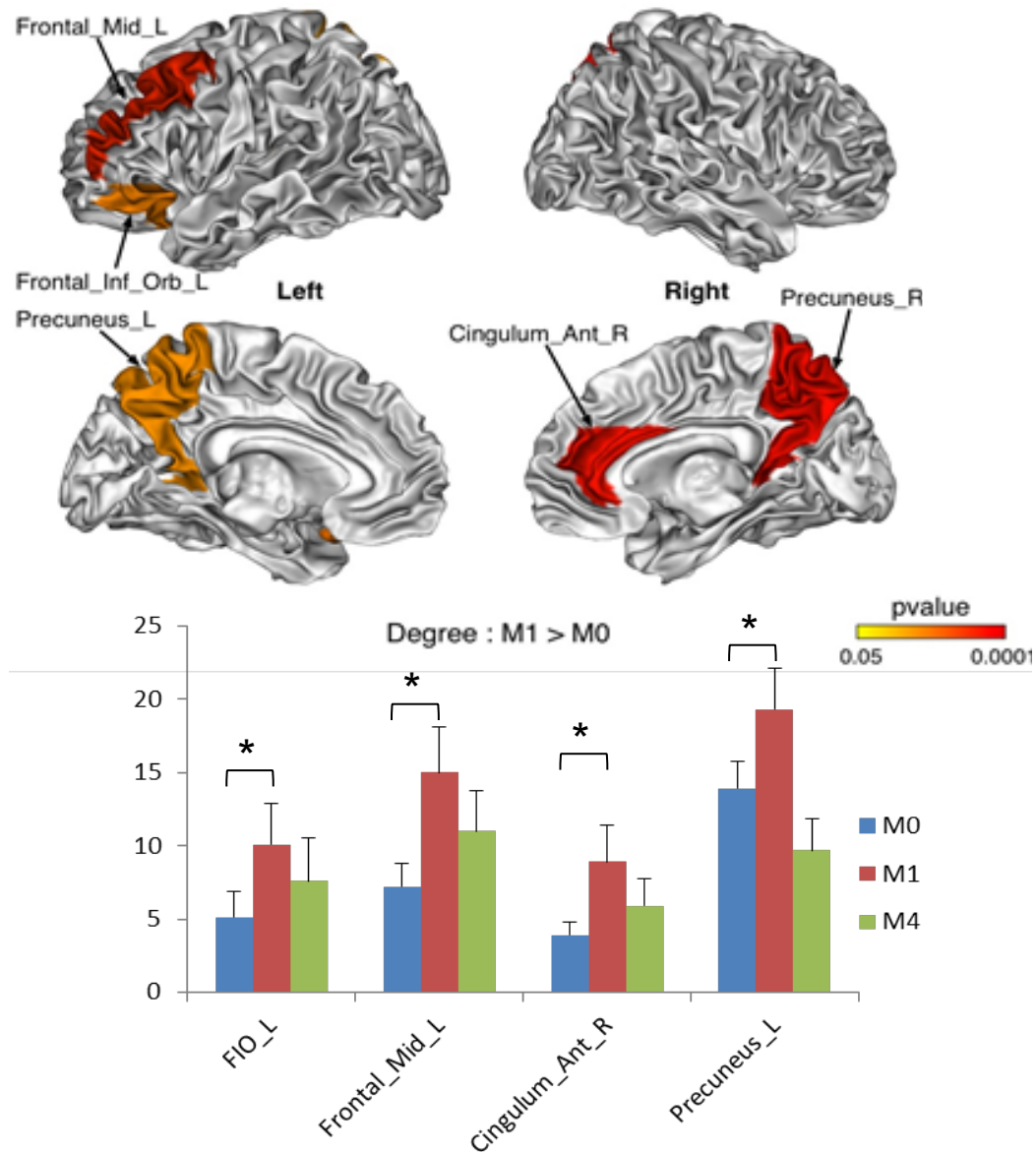
Effet de la rééducation sur le score fonctionnel



- Clinique: gain fonctionnel transitoire mesuré par le MSFC

Wilcoxon Rank test

Effet de la rééducation sur l'organisation des réseaux fonctionnels

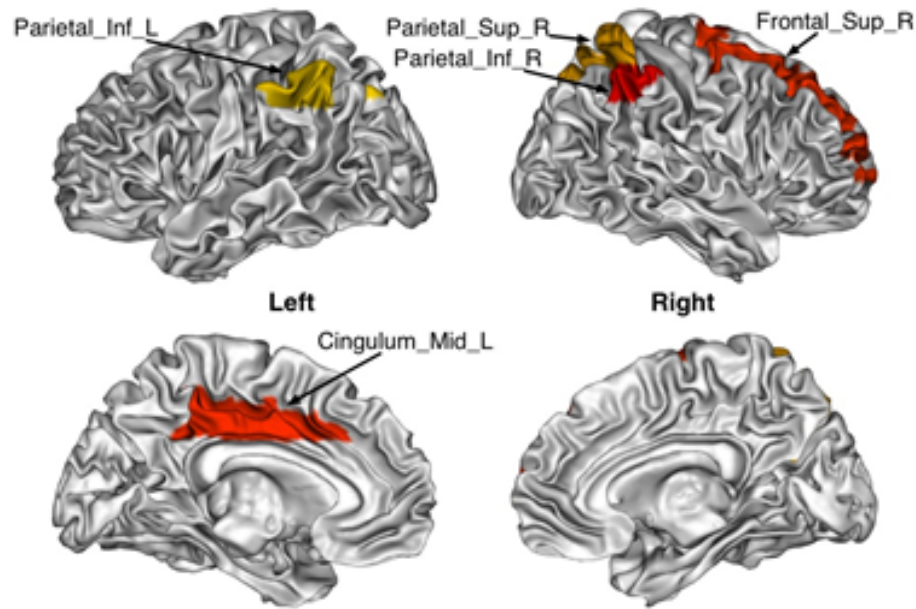


- Augmentation significative du degré (K) pendant la rééducation

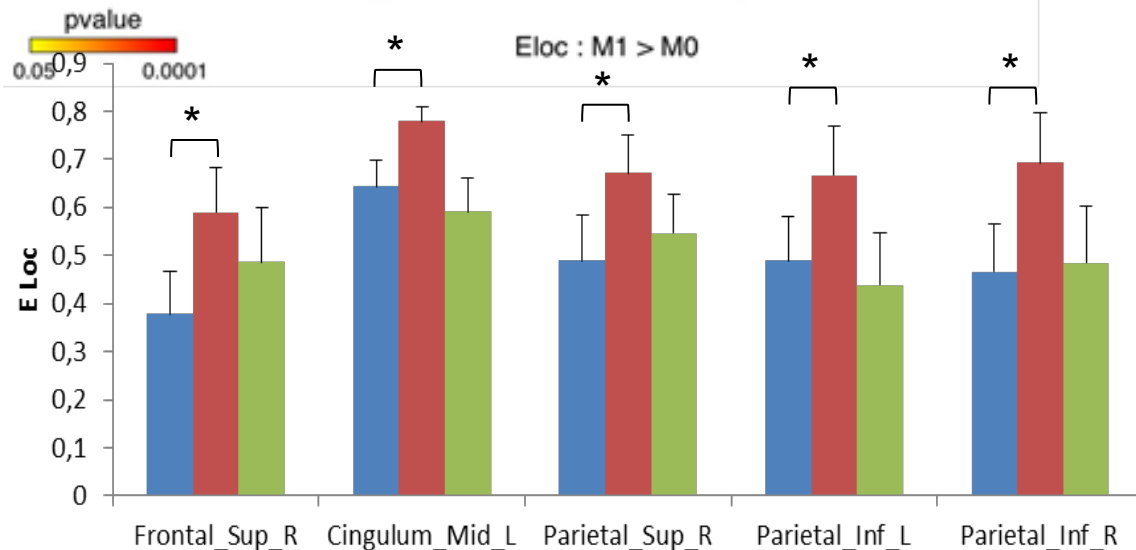
- Cortex orbito-frontal inférieur gauche
- Gyrus frontal moyen gauche
- Cingulum antérieur
- Précunéus

Wilcoxon Rank test

Effet de la rééducation sur l'organisation des réseaux fonctionnels

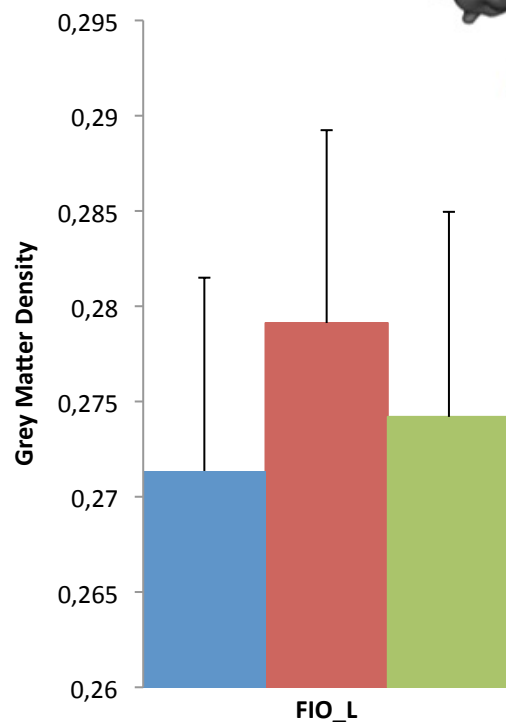
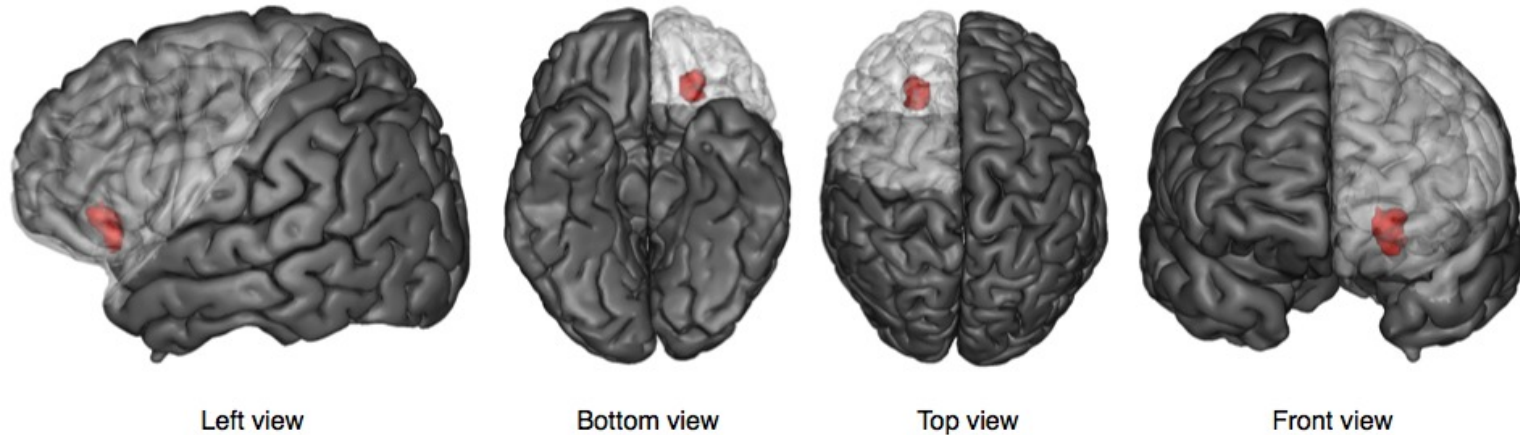


- Augmentation significative de l'efficacité locale pendant la rééducation
 - Gyrus frontal supérieur droit
 - Gyrus pariétal supérieur droit
 - Gyrus pariétal inférieur droit
 - Gyrus pariétal inférieur gauche
 - Cingulum moyen



Wilcoxon Rank test

Effet de la rééducation sur la densité de substance grise



- Augmentation significative de la densité de substance grise dans le cortex orbito-frontal inférieur gauche.

Wilcoxon Rank test

Corrélations

- Entre les modifications du réseau fonctionnel et de la clinique
 - Eloc cortex pariétal sup D \Leftrightarrow MSFC ($Rho=0,63; p=0,009$)
 - K précunéus \Leftrightarrow MSFC ($Rho=0,55; p=0,01$)
- Entre les modifications de densité de substance grise et la clinique
 - GM cortex orbito-frontal inf G \Leftrightarrow MSFC ($Rho=0,70; p=0,01$)
- Entre les modifications du réseau fonctionnelle et les modifications de densité de substance grise
 - Eloc Cortex pariétal supérieur droit \Leftrightarrow GM cortex orbito-frontal inf G ($Rho=0,38; p=0,048$)
 - K cingulum moyen \Leftrightarrow GM cortex orbito-frontal inf G ($Rho=0,43; p=0,047$)



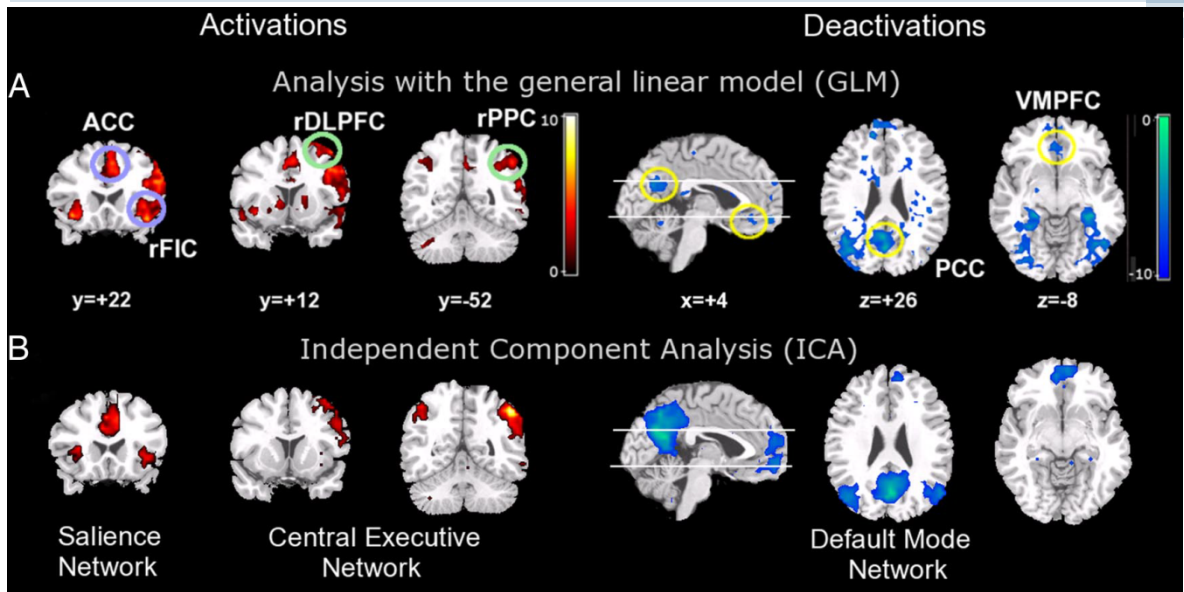
Discussion

Discussion

- La rééducation induit
 - Une augmentation de la connectivité régionale dans le cortex orbito-frontal inférieur gauche, le cingulum antérieur, le réseau en mode par défaut, le réseau exécutif central
 - Une augmentation de la densité de substance grise dans le cortex orbito-frontal inférieur gauche
 - Corrélées à la clinique

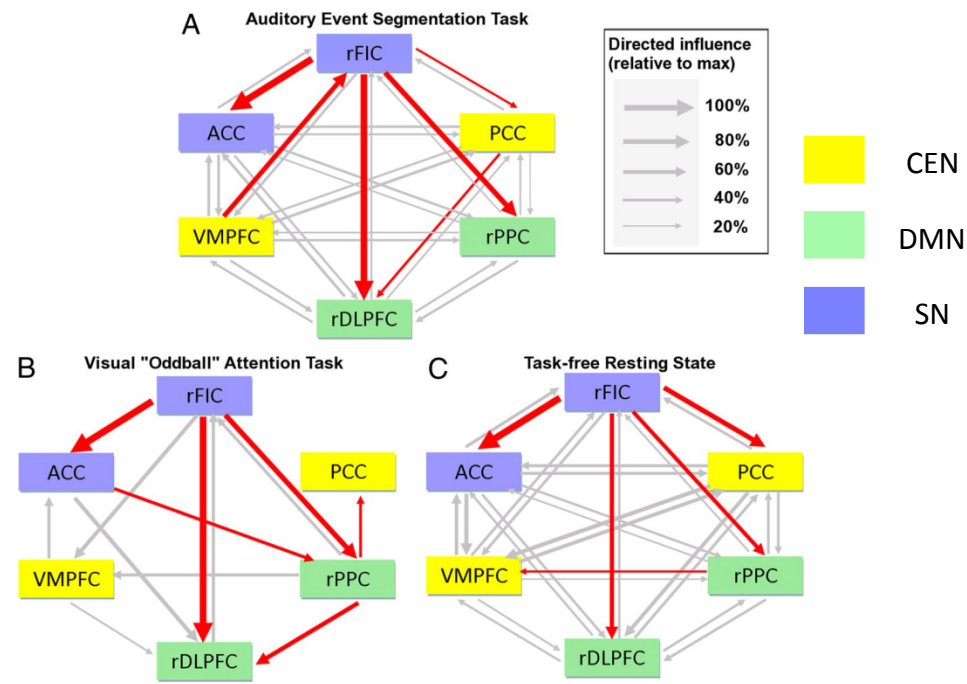
Discussion

- Réorganisation fonctionnelle du DMN après un rééducation cognitive chez des patients atteints de SEP
(Filippi et al, 2012).
- Désactivation du DMN corrélé à la performance à des tâches attentionnelles
- Recrutement plus important du réseau exécutif central lors de l'exécution de tâches cognitives par des patients atteints de SEP
 - Recrutement de ces 2 réseaux pendant la rééducation: développement de stratégies pour accomplir une tâche motrice complexe malgré le déficit fonctionnel



Discussion

- Augmentation de densité de SG dans le cortex orbito-frontal inférieur



- Partie postérieure du cortex orbito-frontal + cingulum antérieur = Saliency Network
- impliqué dans la bascule entre le CEN et le DMN (Sridharan et al, PNAS, 2008)

Conclusion

- Amélioration clinique transitoire après une prise en charge spécialisée en centre de réadaptation fonctionnelle
- Associée à des phénomènes réversibles de plasticité fonctionnelle et structurale
- Dans des régions non spécifiques de la motricité

Perspectives

- Comparer l'impact de différents protocoles de rééducation sur la plasticité cérébrale
 - maintenir dans le temps les effets de cette réorganisation
- Identification des facteurs favorisant ou limitant la plasticité cérébrale dans la SEP
- Application à d'autres pathologies neurologiques
- Meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la plasticité cérébrale → développement de nouvelles thérapeutiques destinées à promouvoir et entretenir les processus adaptatifs mis en jeu