

IRM et stimulation cérébrale non-invasive dans la dépression

Dr Simon TAIB

Service universitaire de psychiatrie et psychologie médicale

INSERM UMR 1214 - ToNIC



Plan

1. Rappels d'imagerie et de physiopathologie
2. ECT et imagerie cérébrale
3. rTMS et imagerie cérébrale
4. Messages clés

Rappels d'imagerie et de physiopathologie

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

L'imagerie cérébrale : un domaine en pleine expansion

- Domaine d'étude florissant
- Élucidation de la **physiopathologie**, **biomarqueurs**
- **Clinique** ≠ **recherche**
- Pas d'application en pratique courante

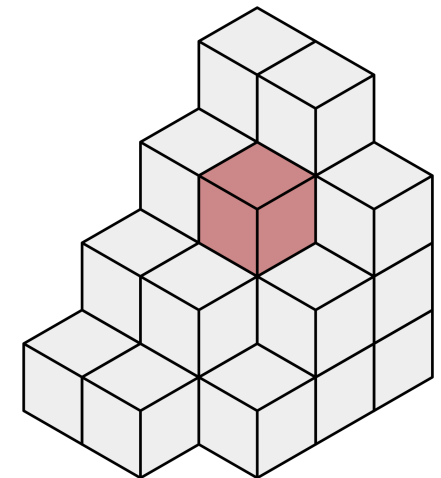
→ **Exploration in vivo de l'activité cérébrale**

Pluralité et complémentarité des techniques

- **Nombreuses techniques :**
 - Imagerie par résonnance magnétique (**IRM**)
 - Tomographie par émission de positrons (**TEP**)
 - Électroencéphalographie (**EEG**)...
- **Avantages / inconvénients :**
 - Résolution **spatiale** et **temporelle**
 - **Disponibilité**
 - **Technicité**

La notion de voxel

- Volume cubique normalisé dans les trois plans de l'espace
- « Pixel en 3D »
- Taille variable selon les paramètres ...
 - ... d'acquisition,
 - ... et de traitement des données



Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Rappels de fonctionnement de l'IRM



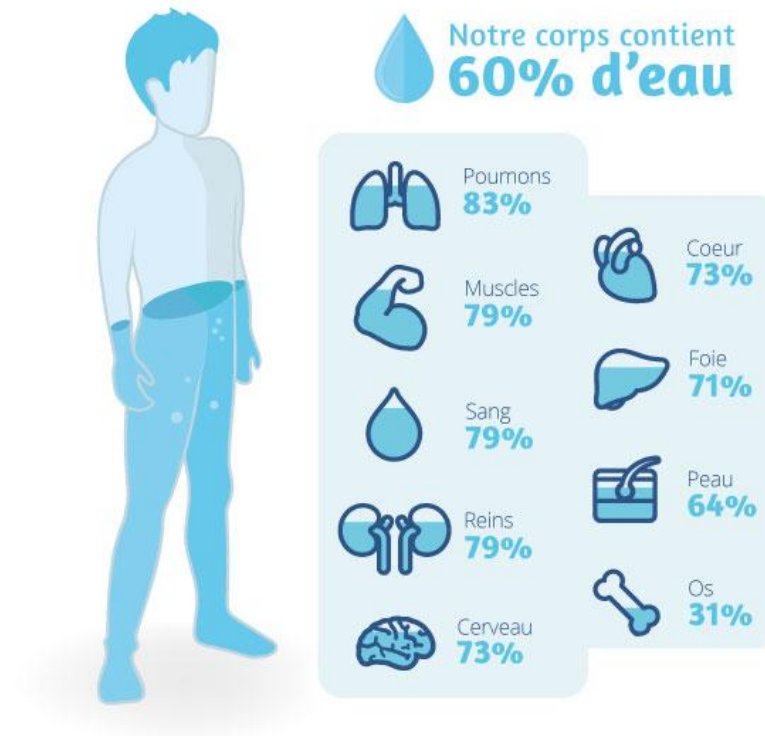
Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Rappels de fonctionnement de l'IRM



Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Rappels de fonctionnement de l'IRM



Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Rappel de fonctionnement de l'IRM

- Un appareil photo → plusieurs « flashes »
 - Neuroanatomique
 - Diffusion
 - Imagerie fonctionnel ...

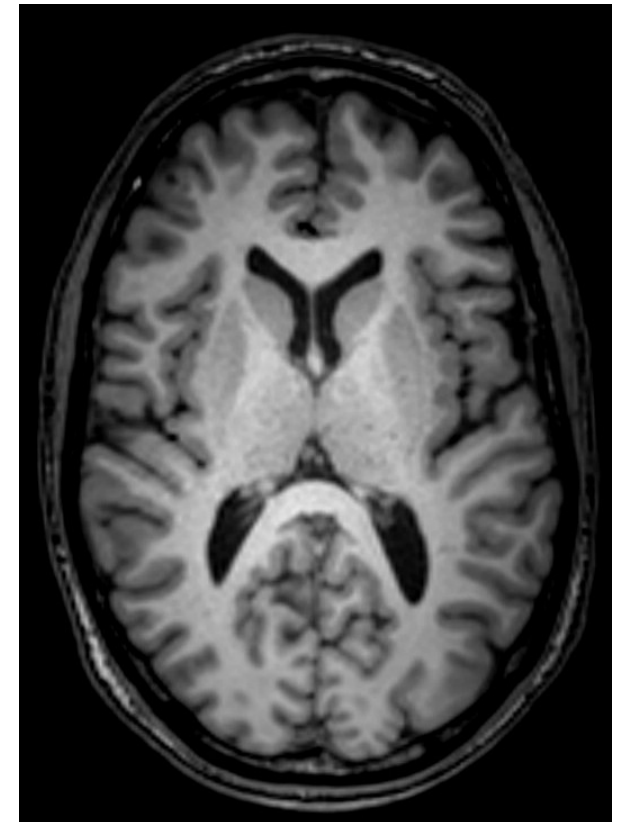
Rappels sur l'IRM morphologique

- L'imagerie « anatomique »
- Séquence T1

Matière blanche

Matière grise

Eau



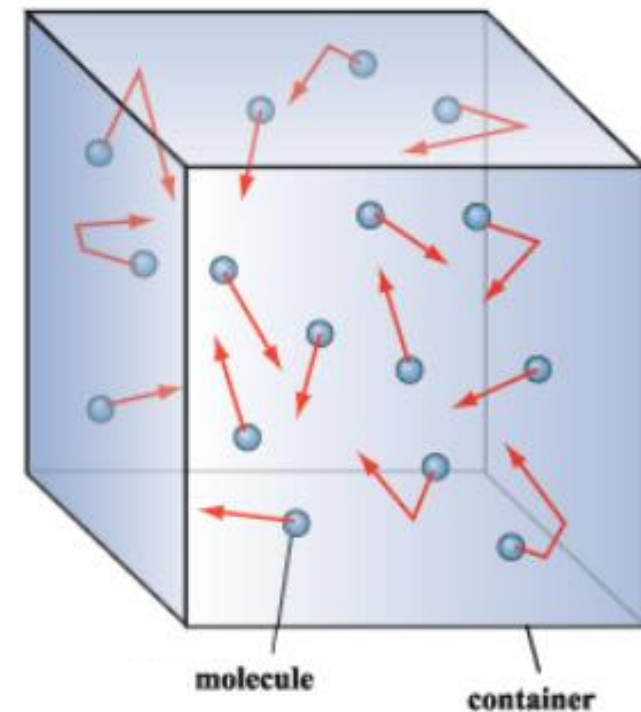


Utilité de l'IRM morphologique

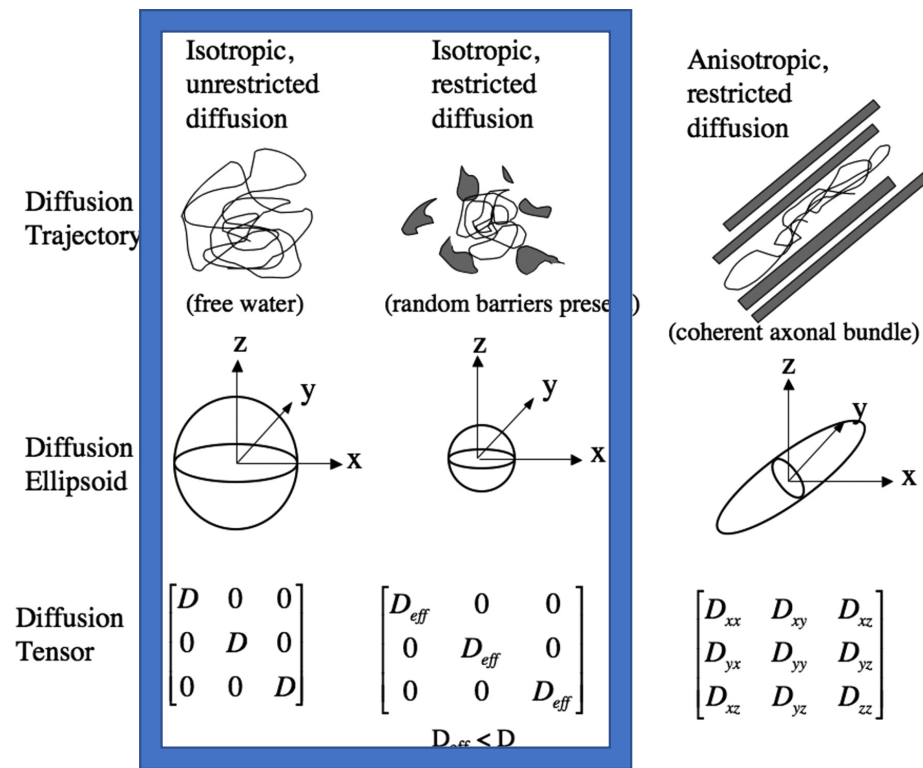
- Analyse des **modifications macrostructurales**
- Calculs de volumes
 - **Discrimination substance blanche / substance grise**
 - **Segmentation de structures cérébrales**
- Données VBM : « ***Voxel-Based Morphometry*** »

Rappels sur l'IRM de diffusion (DTI)

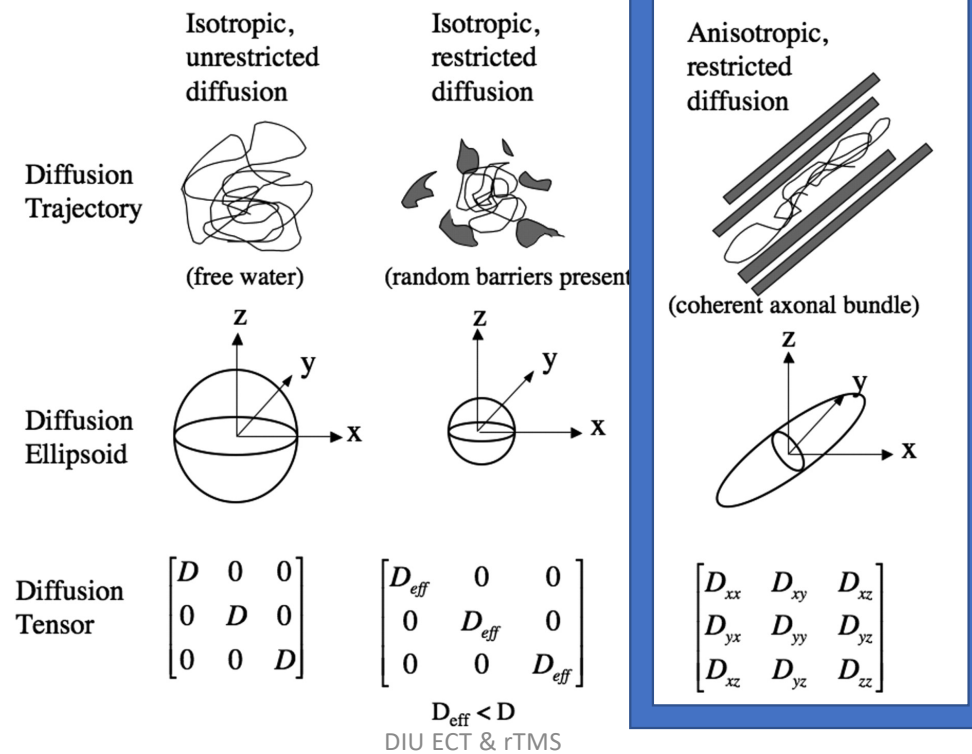
- Étudie les mouvements libres de l'eau
- Deux modes d'analyse :
 - La diffusivité moyenne
 - La fraction d'anisotropie



Rappels sur l'IRM de diffusion (DTI)



Rappels sur l'IRM de diffusion (DTI)



Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

La diffusivité moyenne



Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

La fraction d'anisotropie





Utilité du DTI

- Analyse des **modifications microstructurales**
- Permet d'obtenir :
 - L'**intégrité microstructurale** (diffusivité moyenne)
 - L'**orientation spatiale des fibres cérébrales** (fraction d'anisotropie)

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

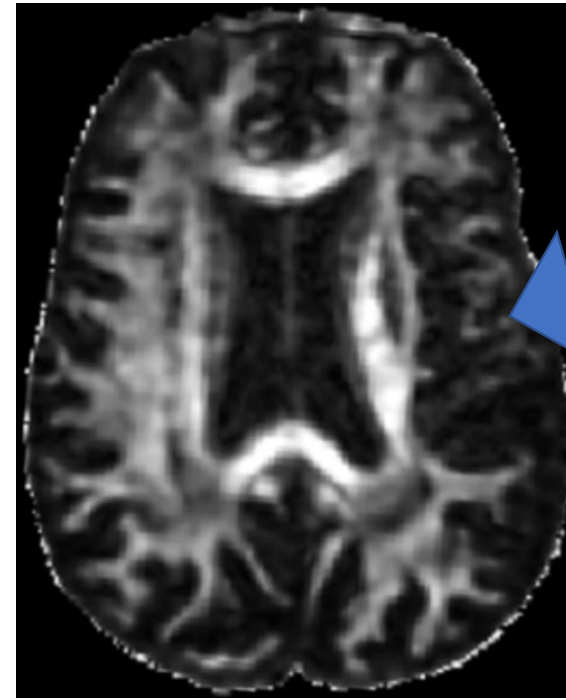
ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés



Diffusivité moyenne



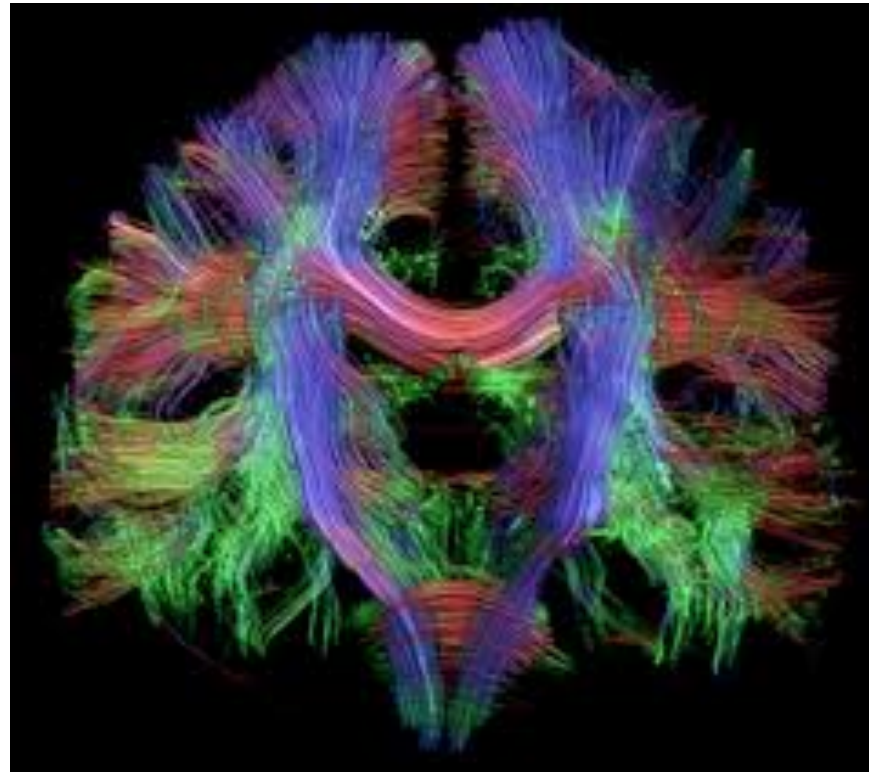
Fraction d'anisotropie

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

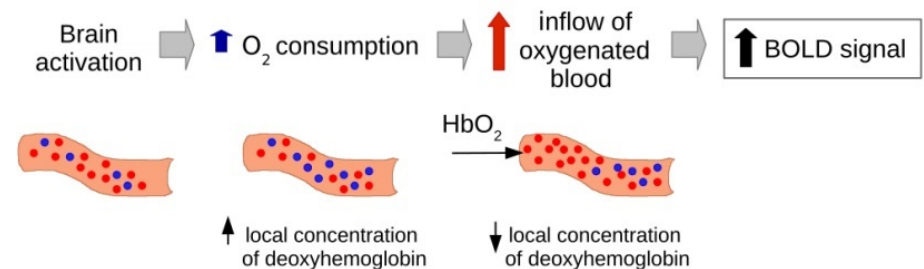
Messages clés



Tractographie

Rappels sur l'IRM fonctionnelle

- Imagerie du **fonctionnement *in vivo***
- Repose sur l'**extraction de l'oxygène** (signal BOLD)
- Différents paradigmes possibles :
 - Au **repos** (*resting-state* fMRI)
 - En **réalisant une tâche** (*task* fMRI)





Utilité de l'IRM fonctionnelle

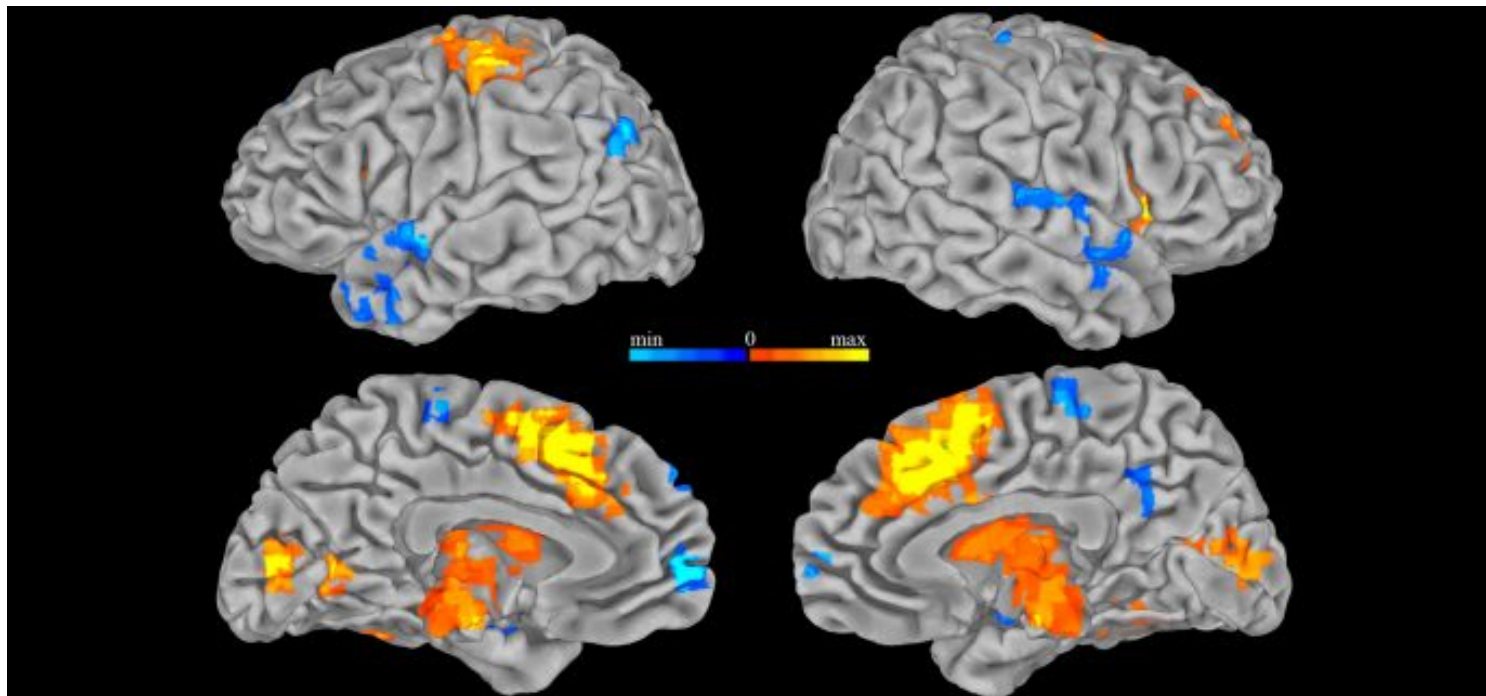
- Permet de voir « fonctionner » le cerveau
- Analyses d'activation
- Analyses de connectivité fonctionnelle
- Mise en évidence de réseaux cérébraux étendus

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

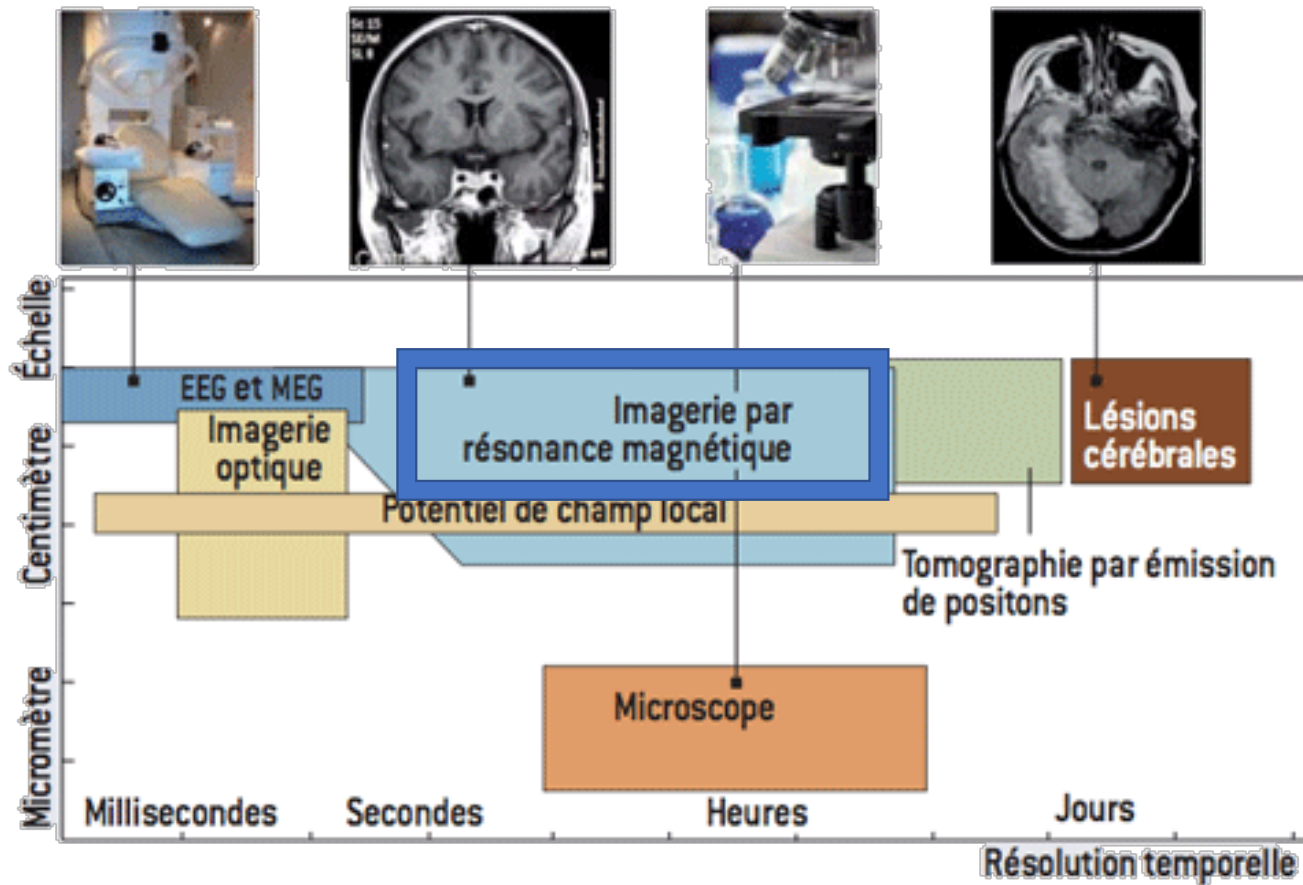


Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés



**Rappels d'imagerie et de
physiopathologie**

**ECT et imagerie
cérébrale**

**rTMS et imagerie
cérébrale**

Messages clés

Etiologie
1

Etiologie
2

Etiologie
3

Etiologie
4



**Rappels d'imagerie et de
physiopathologie**

**ECT et imagerie
cérébrale**

**rTMS et imagerie
cérébrale**

Messages clés

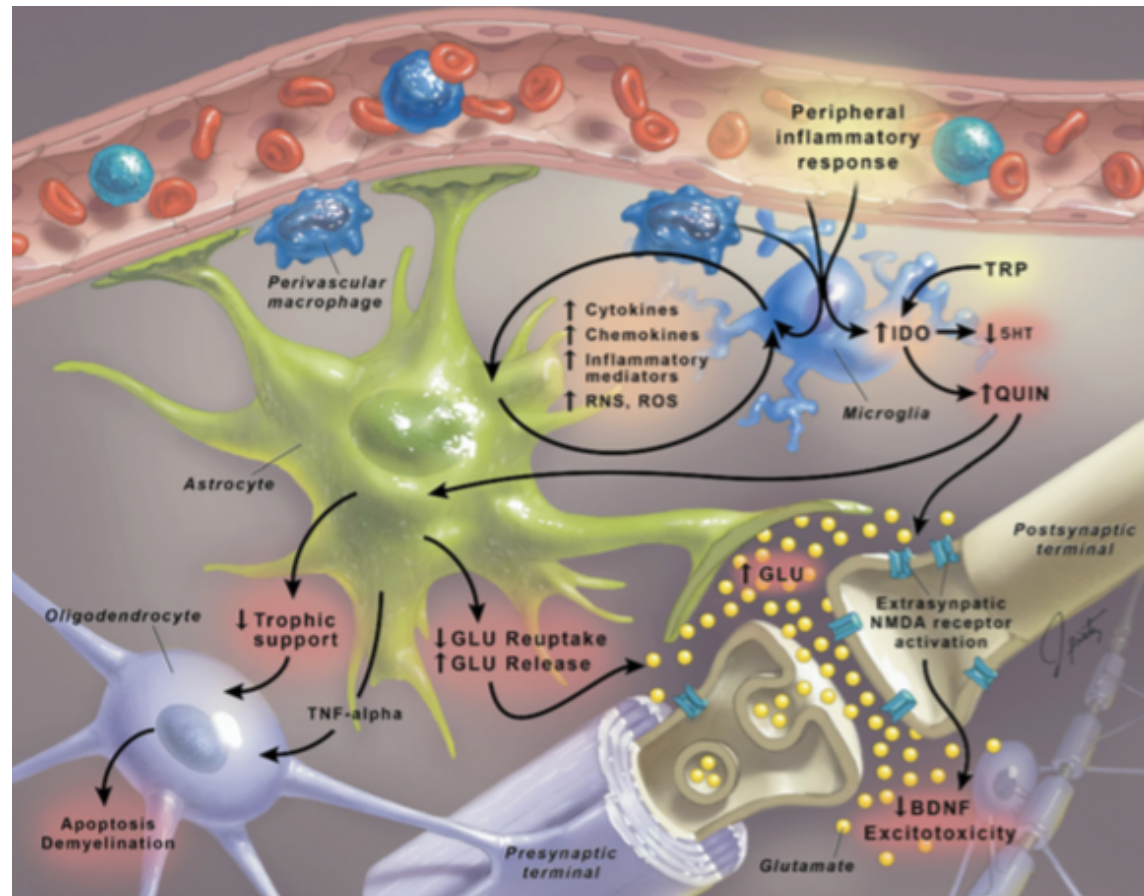


**Episode dépressif
caractérisé**

DIO ECT & rTMS

Physiopathologie de la dépression :

- Non entièrement élucidée
- Nombreuses « voies d'entrée »
- Le dogme historique des théories monoaminergiques
- Émergence de théories inflammatoires
- Décalage de réponse au traitement / résistance
- Domaine de recherche



Exemple : imagerie morphologique (IRM) et dépression

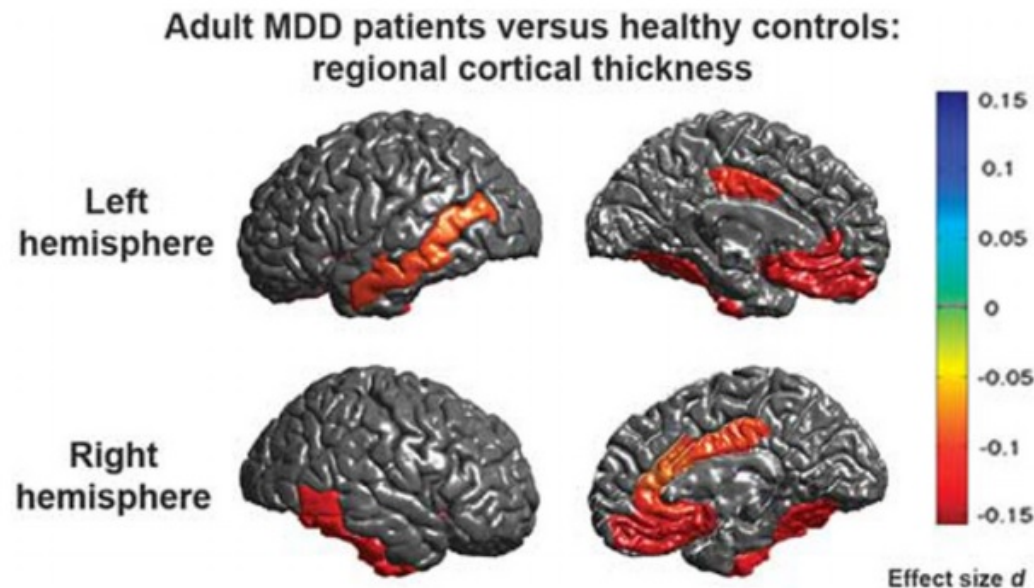
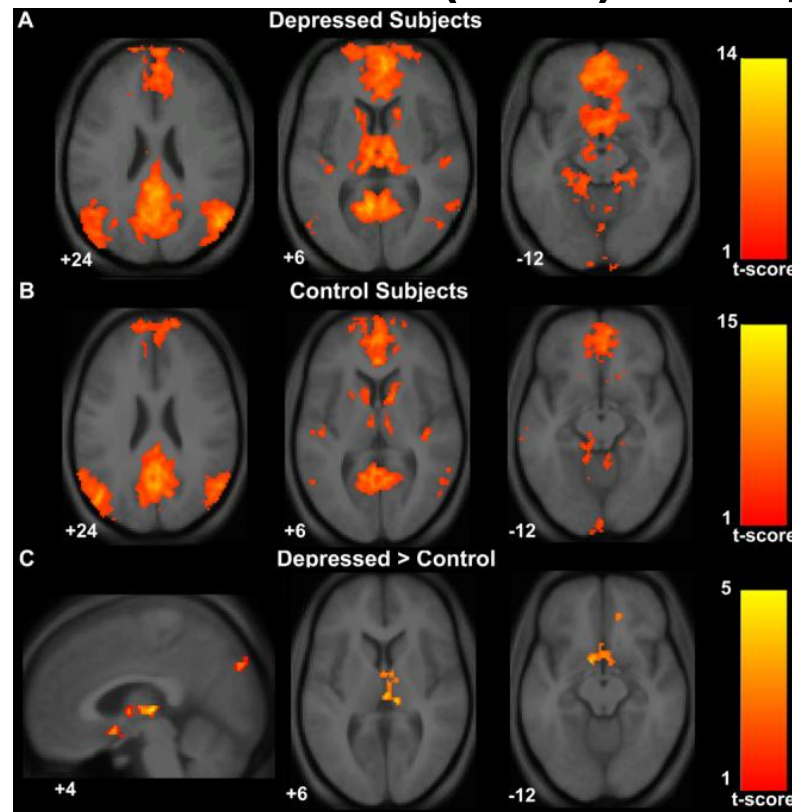


Figure 1. Meta-analysis effect sizes for regions with a significant ($P_{\text{FDR}} < 0.05$) cortical thinning in adult major depressive disorder (MDD) patients compared to healthy controls. Negative effect sizes d indicate cortical thinning in MDD compared to controls.

Schmaal, Mol Psychiatry, 2017

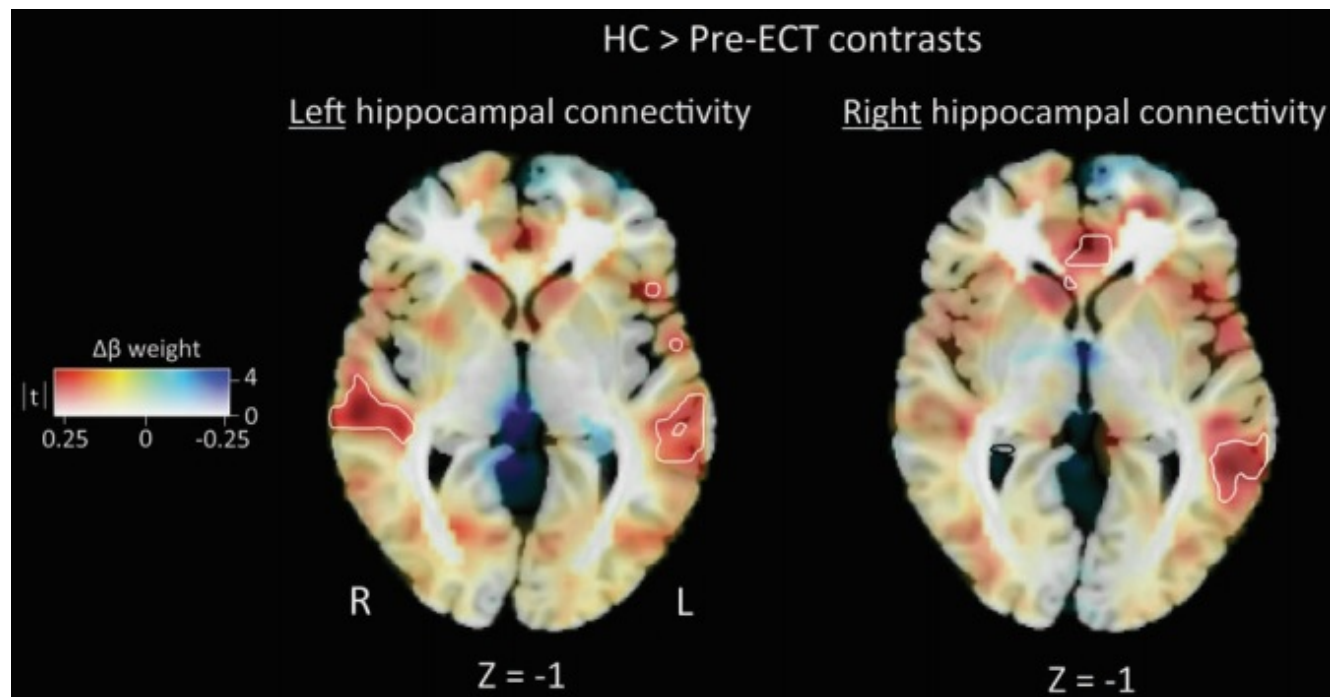
Exemple : imagerie fonctionnelle (IRMf) et dépression



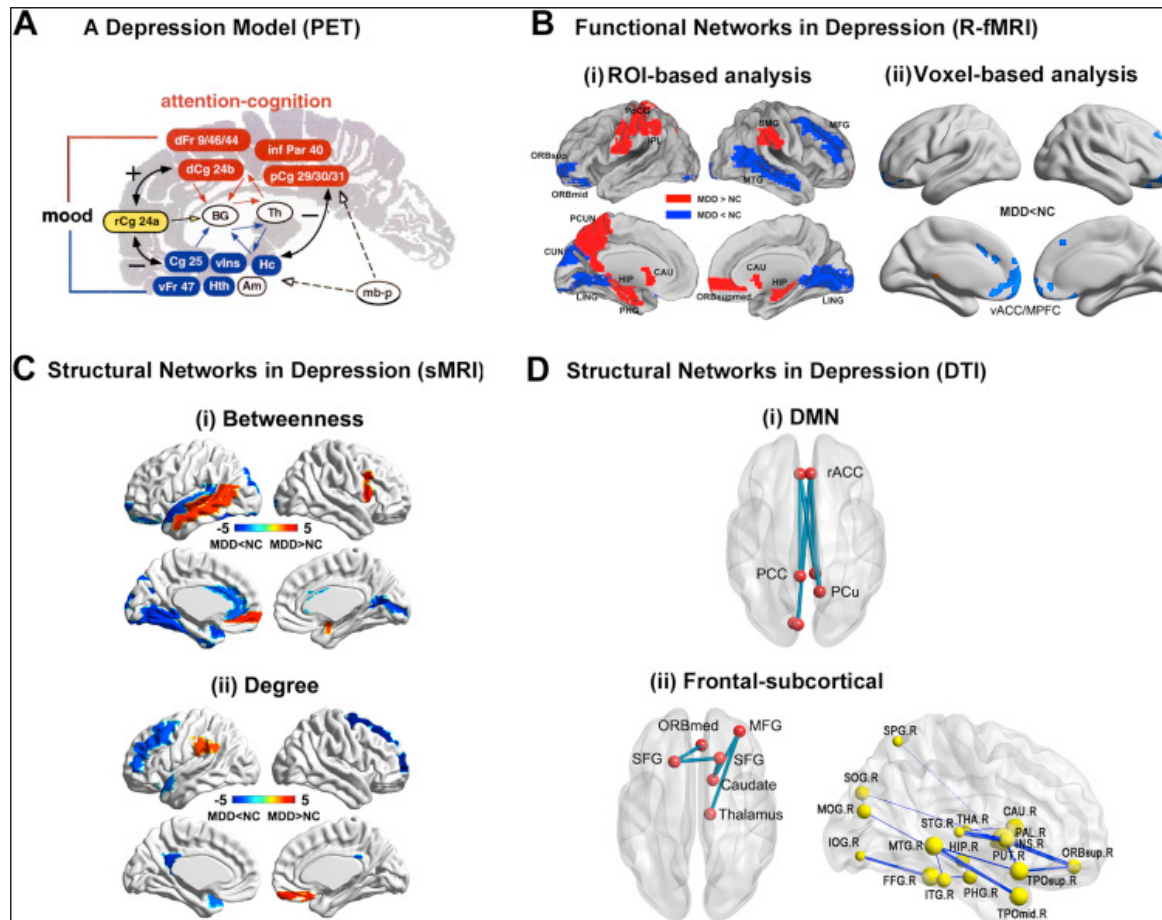
DIU ECT & rTMS

Greicius, Biol Psychiatry, 2007

Exemple : imagerie fonctionnelle (IRMf) et dépression



Abbott, Transl Psychiatry, 2014

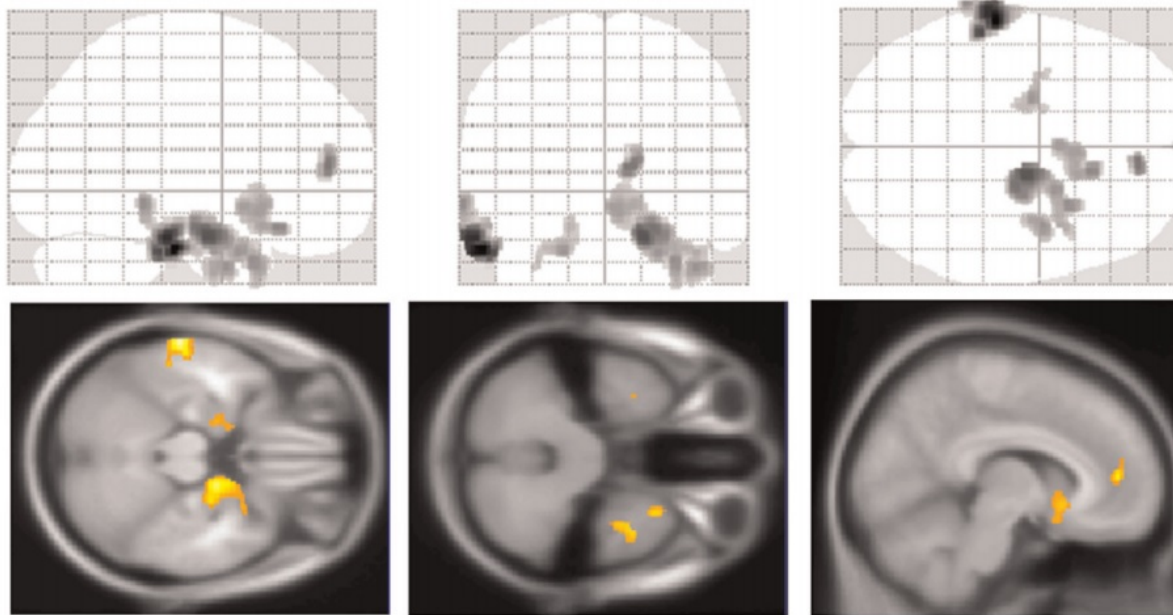


ECT et imagerie cérébrale

Modifications structurelles induites par l'ECT

- ↑ du volume **hippocampique** (1^{ère} semaine)
- ↑ du volume de l'**amygdale** (1^{ère} semaine)
- ↑ du volume du **cortex cingulaire subgénual droit**
- ↑ du volume du **cortex cingulaire antérieur droit**
- ↑ du volume des **insulae**
- ↑ du volume du **cortex temporal postéro-supérieur**

Modifications structurelles induites par l'ECT



$p < 0.05$ (FDR)

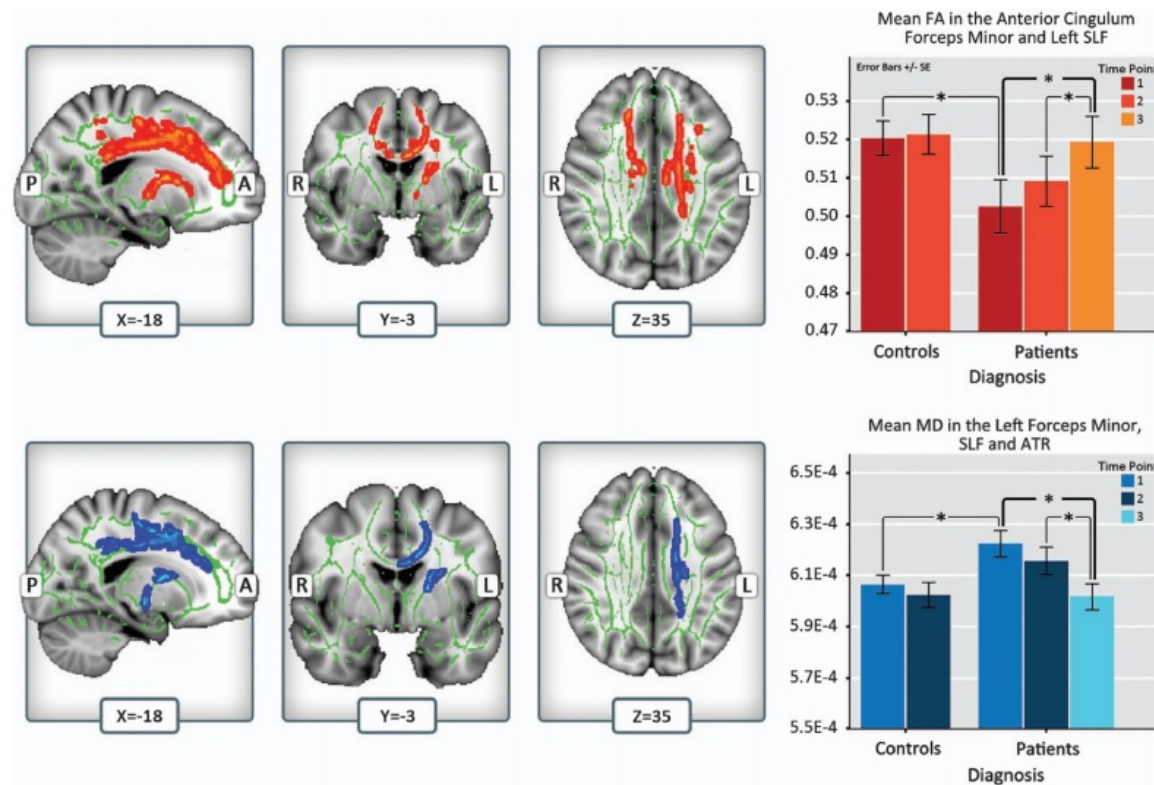
DIU ECT & rTMS

Ota, J Affective Dis, 2015

Modifications micro-structurelles induites par l'ECT

- ↑ fraction d'anisotropie dans les réseaux fronto-limbiques (ACC)
- ↓ diffusivité moyenne dans ces mêmes régions
- ↑ densité des connections hippocampiques et amygdaliennes

Modifications micro-structurelles induites par l'ECT

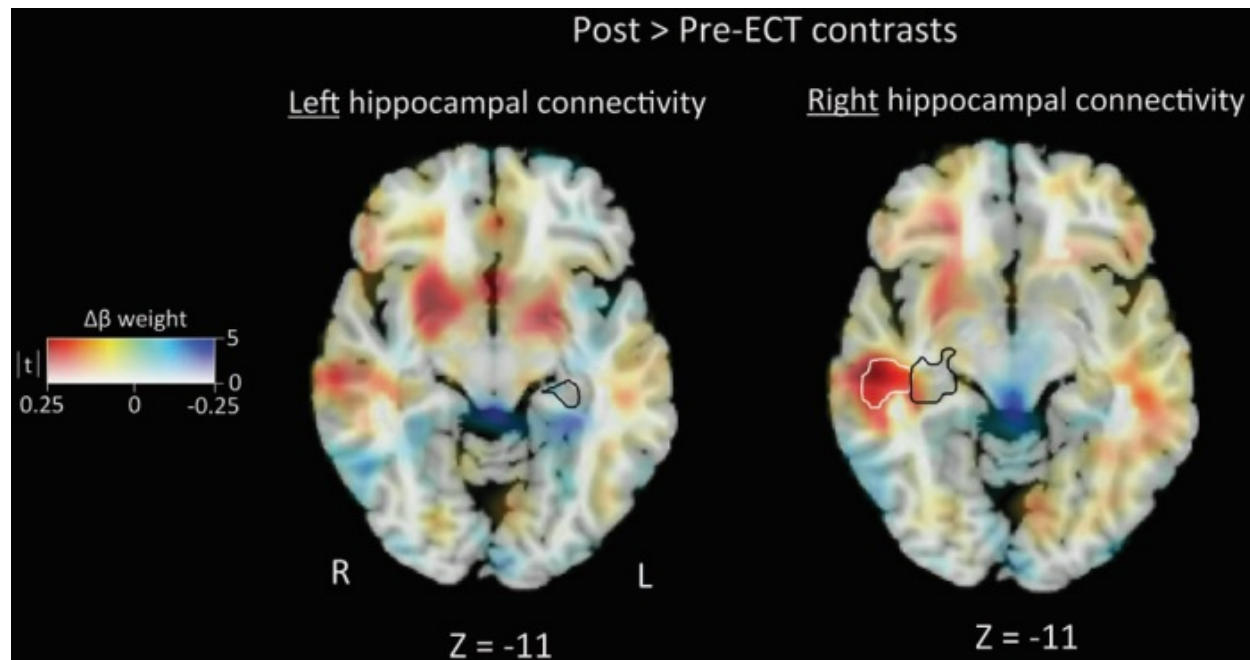


Lyden, Transl Psy, 2014

Modifications fonctionnelles induites par l'ECT

- ↑ connectivité entre le **DMN postérieur** et le **dmPFC**
- ↑ connectivité entre le **DMN postérieur** et le **dIPFC**
- ↑ connectivité entre le **dIPFC droit** et le **cortex cingulaire postérieur** lors de tâches de mémoire de travail
- ↑ (normalisation) de la **connectivité de l'hippocampe droit**

Modifications fonctionnelles induites par l'ECT



Abbott, Transl Psychiatry, 2014



Forces des données d'imagerie pour l'ECT

- Résultats **convergers**
- **Cohérence** avec les données physiopathologiques
- Implications de **structures d'intérêt** :
 - Système limbique
 - Hippocampes + régions para-hippocampiques
 - Cortex pré-frontal

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés



Limites des données d'imagerie pour l'ECT

- Populations hétérogènes
- Paramètres de stimulation hétérogènes
- Petits effectifs des études

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Facteurs prédicteurs de la réponse aux ECT

Facteurs prédicteurs de réponse positive	Facteurs prédicteurs de réponse négative
• Diminution du volume hippocampique • Augmentation de volume amygdalien • Augmentation de volume du subgenuel ACC	• Anomalies de la substance blanche ○ Noyau gris centraux ○ Espaces de Virchow-Robin • Atrophie temporale interne

rTMS et imagerie cérébrale

Modifications structurelles induites par la rTMS

- ↑ du volume amygdale gauche chez les répondeurs

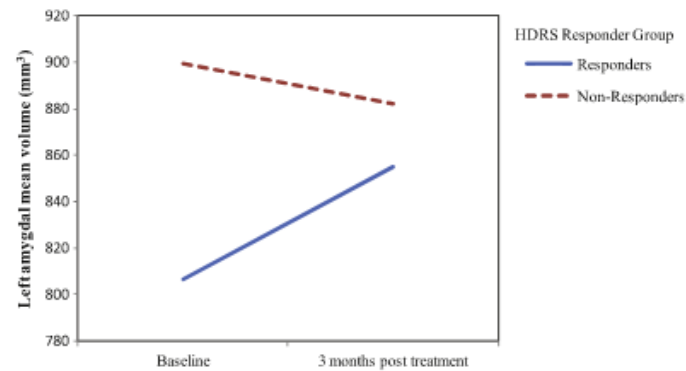


Figure 2. Left amygdala volume pre- and post rTMS treatment (mm³).

Furtado, Brain Stim, 2013

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Modifications micro-structurelles induites par la rTMS

- ↑ fraction d'anisotropie du **gyrus frontal médial gauche**
- Corrélation avec l'intensité d'amélioration

Peng, J Affective Disord, 2012

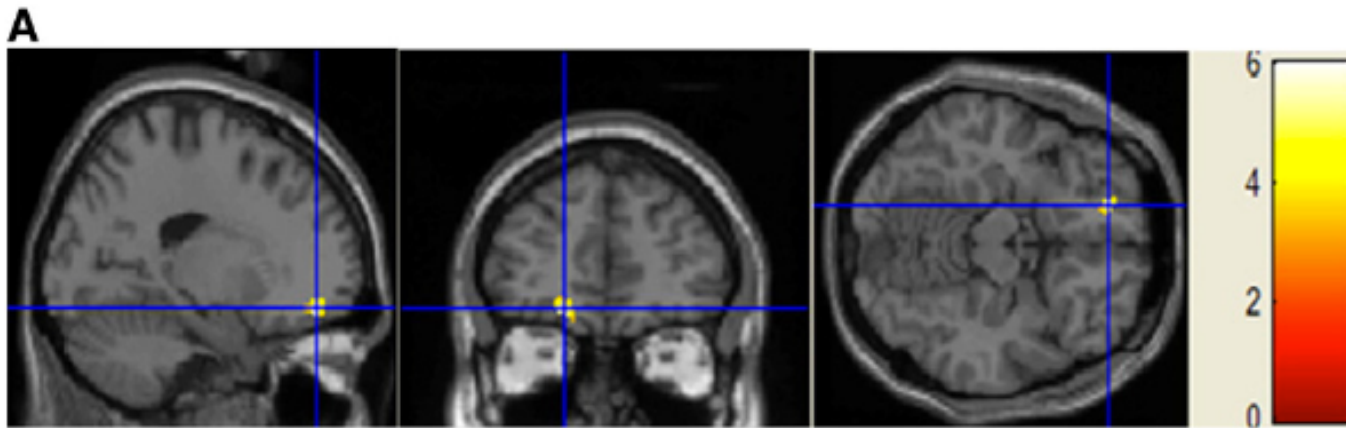
Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés

Modifications micro-structurelles induites par la rTMS



Peng, J Affective Disord, 2012

Modifications fonctionnelles induites par la rTMS

- ↑ connectivité entre **dIPFC** et **subgenual ACC**
- ↓ connectivité entre **dIPFC** et **pregenual ACC**
- ↑ connectivité entre **pregenual** et **subgenual ACC**
- ↑ activation du **système limbique**
- ↑ connectivité entre les **insulae** et les **régions hippocampiques et parahippocampiques**



Forces des données d'IRM en rTMS

- **Convergence** des résultats
- Cohérence avec les **données physiopathologiques**
- Implication de **structures cérébrales d'intérêt** :
 - *Default mode network*
 - Système limbique
 - Hippocampes



Limites des données d'IRM en rTMS

- Peu d'études
- Effectifs de petite taille
- Multiplicité des protocoles de stimulation
 - Site de stimulation
 - Fréquence d'application du champ magnétique
 - Nombre de séances
- Généralisation des résultats difficile

Messages clés

Rappels d'imagerie et de
physiopathologie

ECT et imagerie
cérébrale

rTMS et imagerie
cérébrale

Messages clés



- Modifications au sein des réseaux d'intérêt dans la dépression
 - Hippocampes + régions parahippocampiques
 - Système limbique
 - Régions pré-frontales
- Cohérence avec les données des autres traitements
- Avancées en physiopathologie
- Données relativement peu nombreuses

Bibliographie

- *Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response.* (Abbott & al. Transl Psychiatry 2014)
- *An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study.* (Furtado & al. Brain Stim 2013)
- *Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview.* (Gong & al. Biol Psychiatry 2015)
- *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus.* (Greicius & al. Biol Psychiatry 2007)
- *Neuroimaging biomarkers at baseline predict electroconvulsive therapy overall clinical response in depression. A systematic review.* (Levy & al. J ECT 2019)
- *Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression.* (Lyden & al. Transl Psy 2014)
- *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression.* (Miller & al. Biol Psychiatry 2009)
- *Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder.* (Ota & al. J Affective Disord 2015)
- *High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression.* (Peng & al. J Affective Disord 2012)
- *Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group.* (Schmaal & al. Mol Psychiatry 2009)
- *How does repetitive transcranial magnetic stimulation influence the brain in depressive disorders? A review of neuroimaging magnetic resonance imaging studies.* (Taib & al. J ECT 2018)
- *Structural-functional brain changes in depressed patients during and after electroconvulsive therapy.* (Yrondi & al. Acta neuropsych 2016)