Plasticité cérébrale : qu'en retenir pour la pratique ?

Etienne ALLART

Journée de l'AMPR Nord-Picardie – 29 Mars 2014
Amiens

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur

Le concept de plasticité

- **Avant…**
  - La structure du cerveau est fixée
    - Localisationistes
    - Connectivistes
  - Le fonctionnement cérébral est immuable

- **Depuis…**
  - Le fonctionnement cérébral n'est pas fixe et peut être modifié par des contraintes internes ou externes

→ plasticité

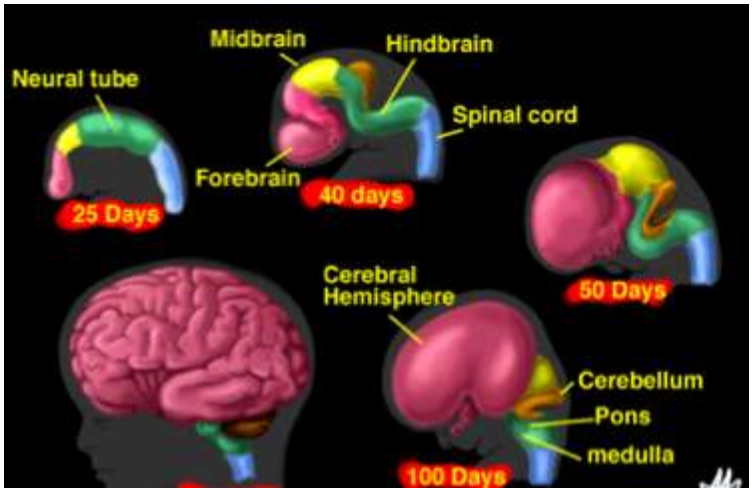
Plasticité cérébrale

- Capacité du système nerveux central (SNC) à modifier sa structure et son fonctionnement en réponse à des contraintes
  - internes (développement, lésion)
  - externes (entrainement, qualité du milieu sensoriel (enrichissement ou déprivation), substances pharmacologiques…).

- Il s'agit d'un processus continu qui permet un remodelage à court, moyen et long terme des réseaux neuronosynaptiques.

Plasticité ou plasticités ?

- **Des contextes bien différents** :
  - Embryo- foetogénèse



Plasticité ou plasticités ?

- **Des contextes bien différents** :
  - Développement
    - Plasticité développementale passant par l'expérience (experience-expectant plasticity)
    - Plasticité liée à expérience

Plasticité ou plasticités ?

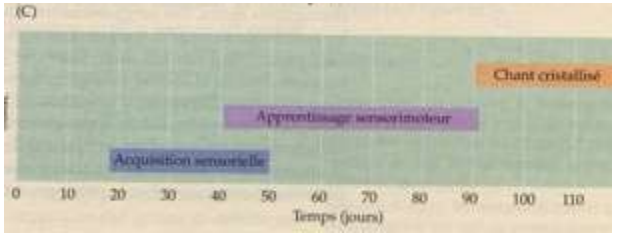
- **Des contextes bien différents** :
  - Développement : y a-t-il des <u>périodes critiques</u> chez l'Homme ?
    - Moment durant lequel un comportement donné manifeste une sensibilité particulière à des influences environnementales spécifiques qui lui sont indispensables pour se développer normalement
    - Une fois la période critique terminée, le comportement n'est plus affecté de façon significative par l'expérience ultérieure.
    - Mais le défaut d'exposition aux influences appropriées durant la période critique est difficile voire impossible à corriger ensuite

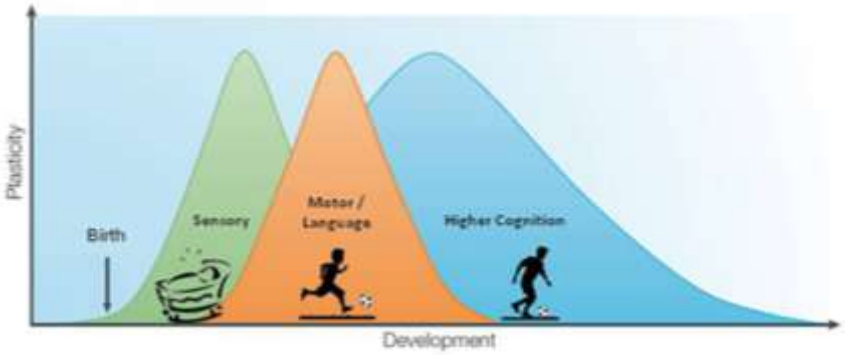
Plasticité ou plasticités ?

- **Des contextes bien différents** :
  - Développement : y a-t-il des périodes critiques chez l'Homme ?

Empreinte (Lorenz)

Développement du chant des oiseaux





Flechsig

Plasticité ou plasticités ?

- **Des contextes bien différents** :
  - Embryo- foetogénèse
  - Développement : y a-t-il des périodes critiques chez l'Homme ? oui, MAIS
    - Rien n'est jamais perdu !
    - Favoriser les stimulations lors des périodes critiques
    - Respecter le rythme de développement de l'enfant

Plasticité ou plasticités ?

- **Des contextes différents** :
  - Embryo- foetogénèse
  - Développement
  - Vieillissement

  - Plasticité post-lésionnelle

Plasticité ou plasticités ?

- **La plasticité cérébrale ne se limite pas qu'aux lésions cérébrales** :

Réorganisation des cartes somatotopiques de l'amputé et douleur du membre fantôme *(Flor et al. 1995)*

Activation des zones normalement dévolues à la vision lors de tâches de discrimination tactile chez des sujets mal ou nonvoyants *(Sadato et al. 2005)*

Aveugles

Contrôles

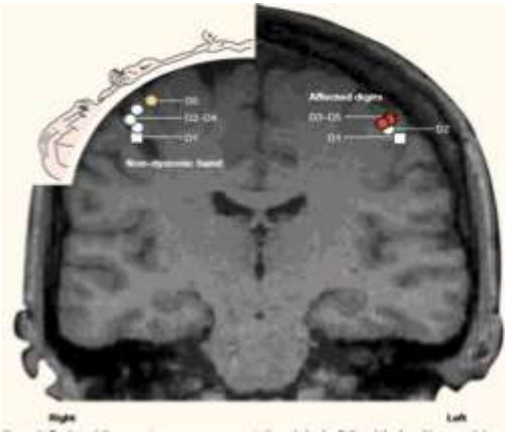
Plasticité ou plasticités ?

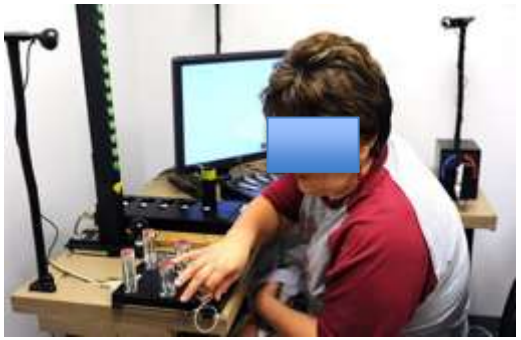
- **La plasticité cérébrale ne se limite pas qu'aux lésions neurologiques en MPR** :

Plasticité ou plasticités ?

- **La plasticité cérébrale n'est pas qu'un phénomène « bénéfique »**

Crampe de l'écrivain





Non usage acquis (Taub)

Douleur

Munde et al. 2002

Plasticités ou plasticités ?

- **Dans le cadre de la cérébrolésion, les situations peuvent être très diverses :**
  - Nature de la lésion
  - Lésion fixée ou évolutive
  - Lésion aigue ou subaigue
  - Lésion(s) focale, plurifocales, diffuses
  - Age de survenue
  - …

Plasticités ou plasticités ?

- **Deux types de plasticité post-lésionnelle dans le cadre de la cérébrolésion :**
  - Plasticité spontanée
    - Précoce
    - Liée à la lésion elle même
    - Non voulue… mais influençable
  - Plasticité lié à l'entrainement / exercice / rééducation :
    - Retardée
    - Voulue… ou subie

Objectifs / plasticité cérébrale

- **Favoriser la plasticité cérébrale « utile »** :
  - Plasticité spontanée : *y a-t-il des catalyseurs de plasticité et d'apprentissage ?*
  - Plasticité liée à l'entraînement : *quel entrainement ? Quand ? Quels patients ?*

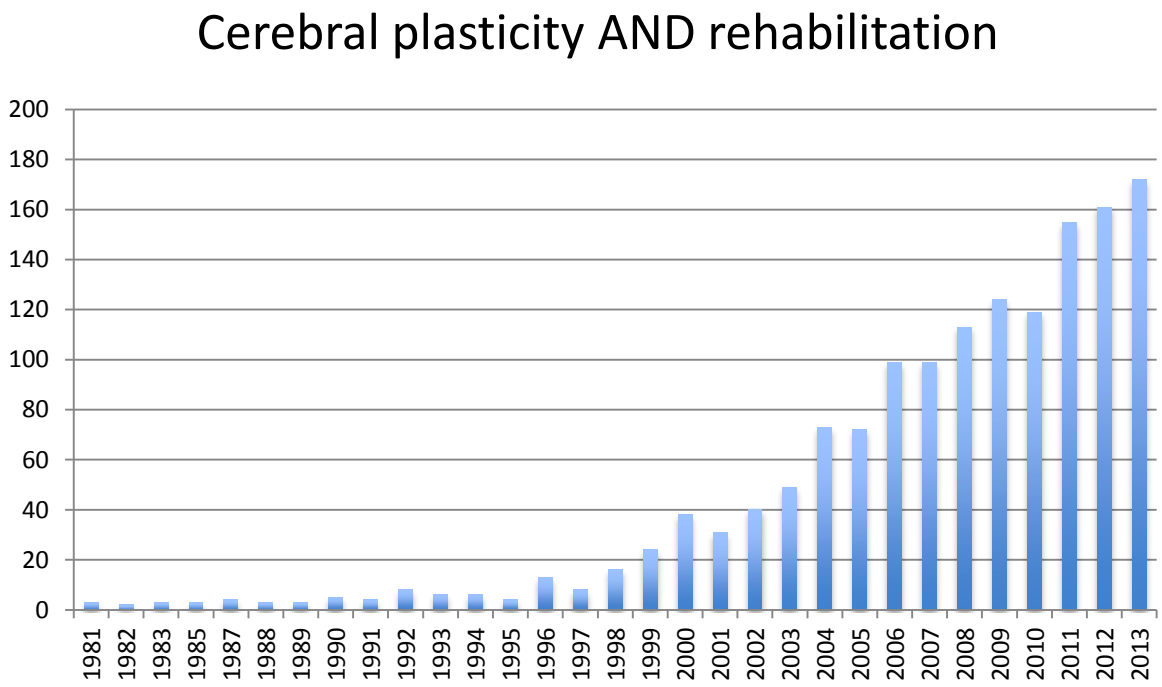
- **Combattre la plasticité délétère** :
  - Plasticité spontanée : *iatrogénie médicamenteuse ++*
  - Plasticité liée à l'entraînement : *combattre la sous-utilisation / immobilisme / certaines compensations…*

Quelle rééducation ?

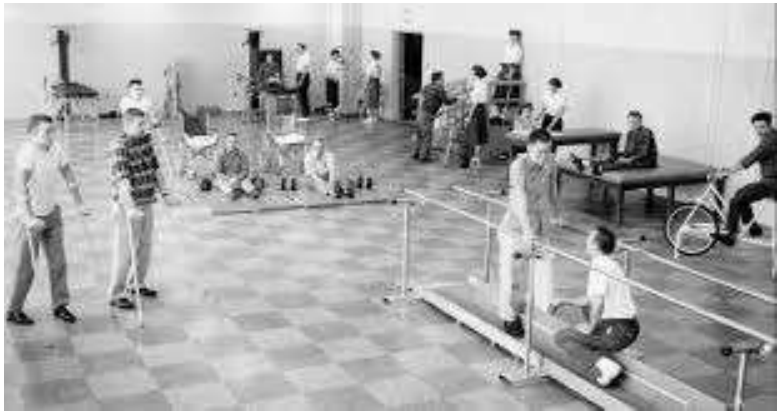
- **Cela pose de nombreuses questions ?**
  - Quelle outils de rééducation ?
  - Pour quels patients ?
  - A quel moment ?
  - Selon quelles modalités ?
  - Avec quels résultats à court, moyen et long terme ?

→ La rééducation est-elle efficace et quelle est sa portée concrète pour le patient en vie quotidienne ?

Quelle rééducation ?



Quelle rééducation ?



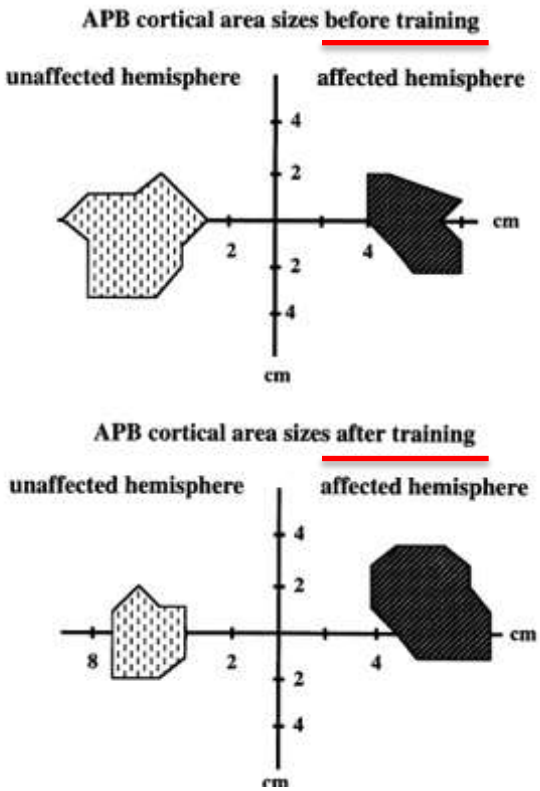
Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**
  - Concept du non usage acquis (Tower, 1940; Taub, 1976)
  - Le cerce vicieux du non usage:
    - Lésion → mouvements plus difficiles et lents, handicap
    - Développement d'un processus cognitif de non-utilisation du membre parétique
    - Associé à une modification des représentations corticale (plasticité !) (Nudo et al. 1996; Lieppert et al. 1998)
  - Réversible par l'entrainement

Daly et Ruff 2007; Kleim 2008

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**



Cartographie TMS pré vs post entrainement
Liepert et al. 1998

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**
  - De la thérapie par « usage forcé » (Wolf et al. 1989) à la thérapie du mouvement induite par la contrainte (CIMT) (Taub et al. 1993)

  - Principes (Sirtori 2009, revue Cochrane) :
    - Contrainte du membre non parétique : 2h à 90% du temps d'éveil, main ou membre sup
    - Entrainement fonctionnel intensif dirigé vers un but du membre parétique (30 min à 6h; protocole « classique » > 3h, protocole modifié < 3h)

    - Durée : 2 ou 3 semaines → 10 semaines (Page)
    - En centre ou à domicile

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**
  - De la thérapie par « usage forcé » (Wolf et al. 1989) à la thérapie du mouvement induite par la contrainte (CIMT) (Taub et al. 1993)

  - Résultats (Sirtori 2009, revue Cochrane) :
    - Effet modéré mais significatif sur l'autonomie (MIF, Barthel)
    - Effet modéré mais significatif sur la fonction du membre supérieur parétique (Wolf, ARAT, MAL)
    - Pas d'effet sur la qualité de vie

    - Pas de différence : temps d'entrainement, topographie de la contrainte, stade post AVC (subaigu vs chronique)

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**
  - De la thérapie par « usage forcé » (Wolf et al. 1989) à la thérapie du mouvement induite par la contrainte (CIMT) (Taub et al. 1993)

  - Limites :
    - Type de patient éligible : récupération motrice minimale (6% des patients dans Excite)
    - Nécessité d'une motivation importante / participation
    - Variabilité importante des protocoles
    - Variabilité importante des phénomènes de plasticité cérébrale observés

→ En pratique : patient ayant récupéré un membre supérieur « fonctionnel », motivé ++, sans trouble cognitif, autorééducation++

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**

  - Mais l'activité réalisée par le patient dans sa vie quotidienne représente la première des rééducations !

    → Lutte contre l'immobilisme, l'attentisme, le repli sur soi

  - Les patients doivent « faire » :
    - Spontanément dans leur vie quotidienne
    - Dans le cadre d'exercices d'autorééducation

  - Et ne pas attendre les créneaux de rééducation « officielle »

Quelle rééducation ?

- **Use it or loose it / Use it and improve it**

- **CONTRAT D AUTOREEDUCATION GUIDEE**

Quelle rééducation ?

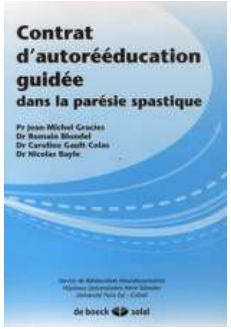
- **Spécificité de l'entrainement et transfert**
  - Les acquis réalisés dans un domaine sont-ils transférables à un domaine voisin ?
  - Entrainement « naturel » vs spécifique

Quelle rééducation ?

- **Spécificité de l'entrainement et transfert**
  - Les acquis réalisés dans un domaine sont-ils transférables à un domaine voisin ?
  - Entrainement « naturel » vs spécifique
    - Entrainement spécifique → apprentissage plus rapide
    - Entrainement naturel → apprentissage plus lent mais meilleure rétention et possibilités de transfert plus importantes

Quelle rééducation ?

- **Répétition**
  - Facteur majeur de plasticité
    - Chez le rat, l'entrainement entraine un gain objectivable avant même la survenue de phénomènes plastiques
    - C'est la répétition dans le temps qui induit la plasticité et « ancre » le gain
  - Répétition au cours de la séance et dans le temps
  - Applications :



Quelle rééducation ?

- **Intensité**
  - 2 aspects :
    - volume global (± répétitions)
    - Difficulté de la tâche
  - La rééducation, au plus au mieux ?
    - Pas en phase aigue : majoration excitotoxicité (Humm 1998, Kozlowski 1996)
    - ↑ intensité : ↑ AVQ, dextérité (Longhorne et al. 1996; Kwakkel et al. 2004)
    - + 15 à 20h de rééducation au premier trimestre → amélioration significative de la fonction du membre supérieur (Oujama et al 2011)
  - Difficulté de la tâche : adaptation de la difficulté de la tâche au niveau fonctionnel du patient

    → Viser toujours un peu plus haut que ce que le patient sait faire

Quelle rééducation ?

- **Attention portée à la tâche**
  - Sous-tendu par les mécanismes de plasticité synaptique et d'apprentissage *(postulat de Hebb : importance de la coordination temporelle entre l'activité des éléments pré- et post-synaptiques)*
  - Interaction avec les troubles attentionnels des patients
  - Techniques de réafférentation

  → Conditions d'exercice, éliminer les distracteurs, prise en compte des troubles attentionnels et autres, respect de la fatigabilité

- **Réalisation effective de la tâche**
  - Mouvement actif > observé > passif
  - Réalité virtuelle, thérapie miroir

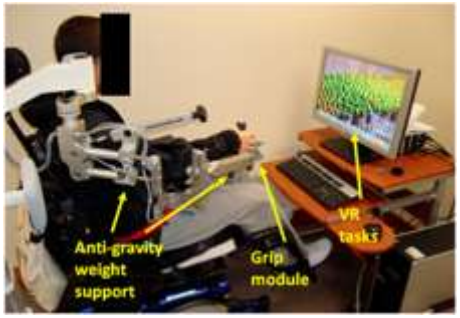
Quelle rééducation ?

- **Exercices proches de la normale, centrés sur la tâche**
  - Adaptation au niveau de récupération du patient
  - Application dans le type d'exercices proposés dans le programme de rééducation

  - Intérêt de l'utilisation dans ce cadre :
    - D'exosquelettes non robotisés
    - D'exosquelettes / bras robotisés
    - D'outils de réalité augmenté

Quelle rééducation ?

- **Exercices proches de la normale, centrés sur la tâche**



Armeo Spring (Zarrifa 2012)

Armeo Power

Réalité augmentée

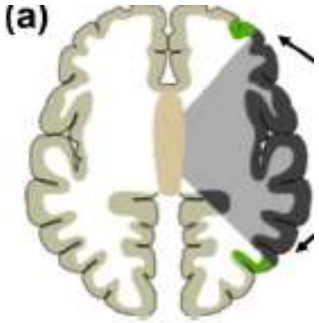
Quelle rééducation ?

- **Donc…**
  - La rééducation est efficace
  - Si elle est menée selon certaines règles et réadaptée au fur et à mesure de la prise en charge
  - Chez des patients ayant un niveau fonctionnel minimal
  - Un certains nombre d'outils ou thérapeutiques innovants apportent des perspectives intéressantes (résultats, type de patients incluables)

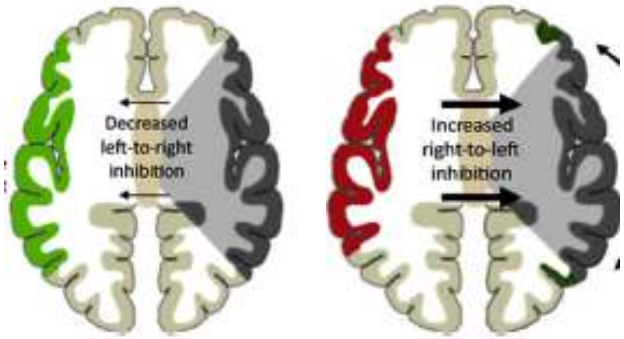
  - La principale rééducation qu'un patient reçoit est celle qu'il se donne à lui même !
  - Limiter autant que faire ce peu les compensations précoces

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **La plasticité cérébrale post-lésionnelle fait intervenir** :
  - La zone périlésionnelle :
    - Mécanisme mis en jeu en priorité, en particulier dans le cadre de lésions de taille modérée.
    - Bien établi pour la récupération motrice et du langage



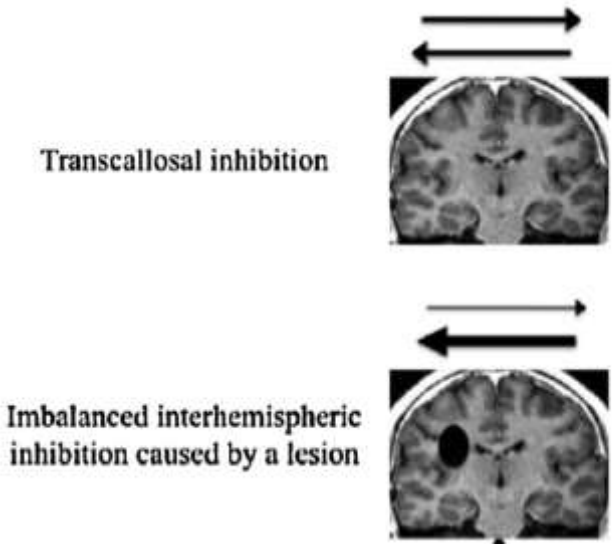
  - Les régions contralésionnelles :
    - Tentative de compensation de la déficience par le coté contralésionnel ?
    - Activation du fait d'une levée d'inhibition du cortex contralésionnel → expression d'un trouble de l'inhibition interhémisphérique ?



Hamilton et al. 2008

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

Balance interhémisphérique



Variabilité
Evolutif dans le temps et en fonction de la récupération

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Méthodes de rééducation** :
  - <u>Diminuer le déséquilibre interhémisphérique : techniques de réafférentation</u>
    - Stimulation main parétique ou anesthésie main saine :
      → Amélioration des performances motrices main parétique
      → diminution de l'IIH (Floel et al, 2004 et 2008; Conforto et al, 2010), effet maintenu en session multiple
    - Manipulations sensorielles (vestibulaire, prismes…)
    - Réalité virtuelle / augmentée

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Méthodes de rééducation** :
  - <u>Le cas particulier de l'aphasie :</u>
    - Rôle discuté de l'hémisphère droit, variabilité importante entre sujets

      Tukeltaub et al. 2012 : effet positif TMS- sur hémisphère sain… mais aggravation de l'aphasie après 2nd AVC localisé à droite.

    - Evolutif au cours du temps et variable selon la sévérité des lésions (Thiel)

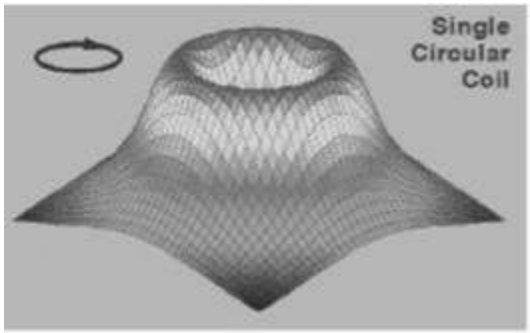
    - Techniques de facilitation de l'hémisphère sain :
      - Réalisation de mouvements de la main gauche pour initier une tâche de dénomination (Crosson et al. 2007)
      - Thérapie mélodique et rythmée (MIT) (Albert, 1973) : exagération des qualités rythmiques du discours → gain en dénomination corrélé au gain en fibres du faisceau arqué droit (DTI) (Schlaug et al. 2009; Kaplan et al. 2010)

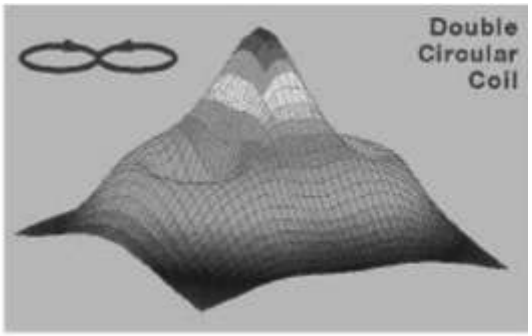
Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Techniques de modulation de l'excitabilité corticale :**
  - Permettent l'étude de l'excitabilité corticale et sa modulation
    - Facilitation
    - Inhibition
  - Méthodes non invasives >> invasives
  - 2 techniques :
    - Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)
    - Stimulation électrique continue (tDCS)

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

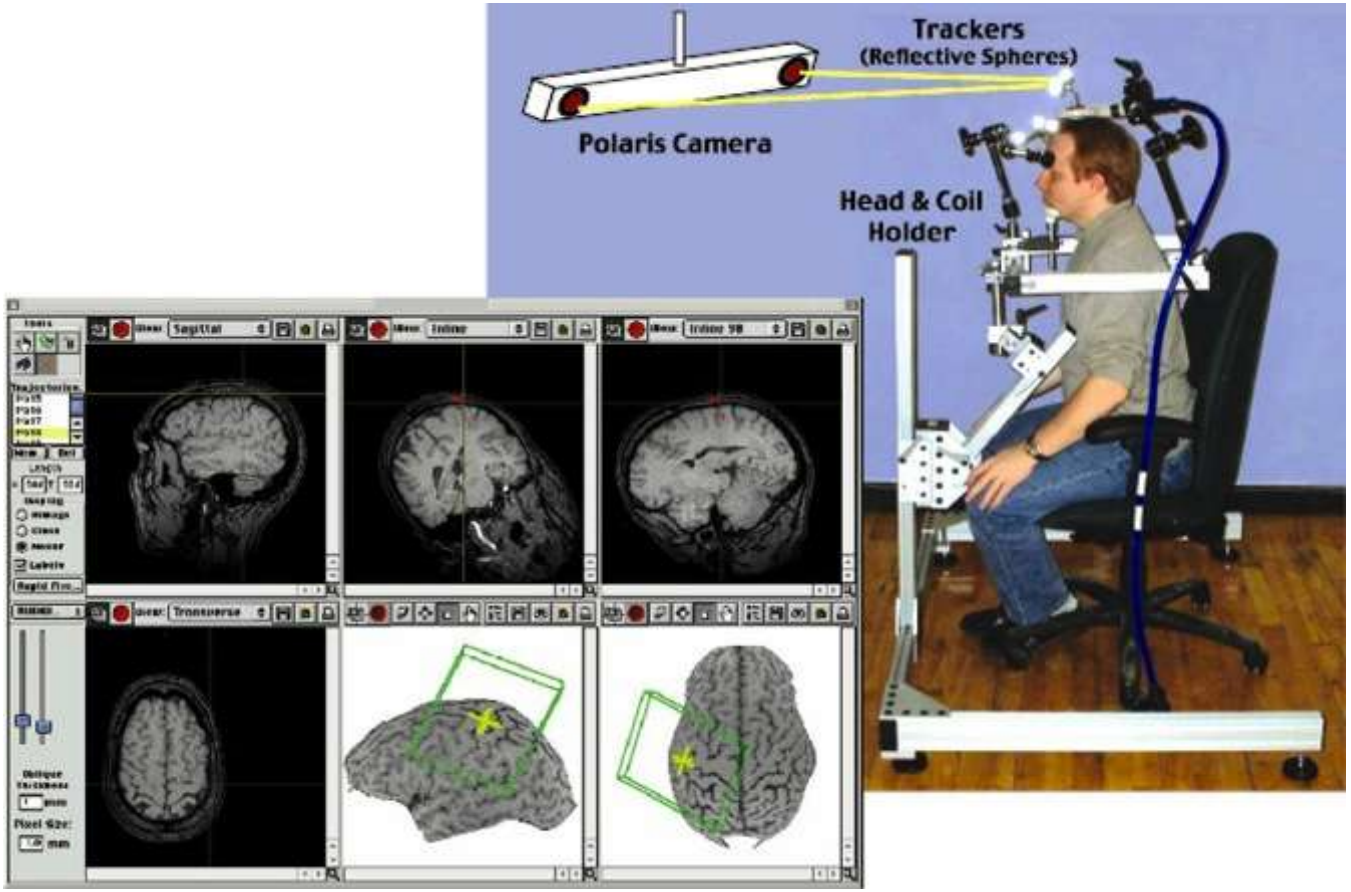
- **Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)**
  - Un champ magnétique parcourant la sonde (simple ou double bobine) crée un champ électrique qui module l'activité cérébrale
  - La zone stimulée dépend de la morphologie de la sonde et des caractéristiques de stimulation (intensité, fréquence)





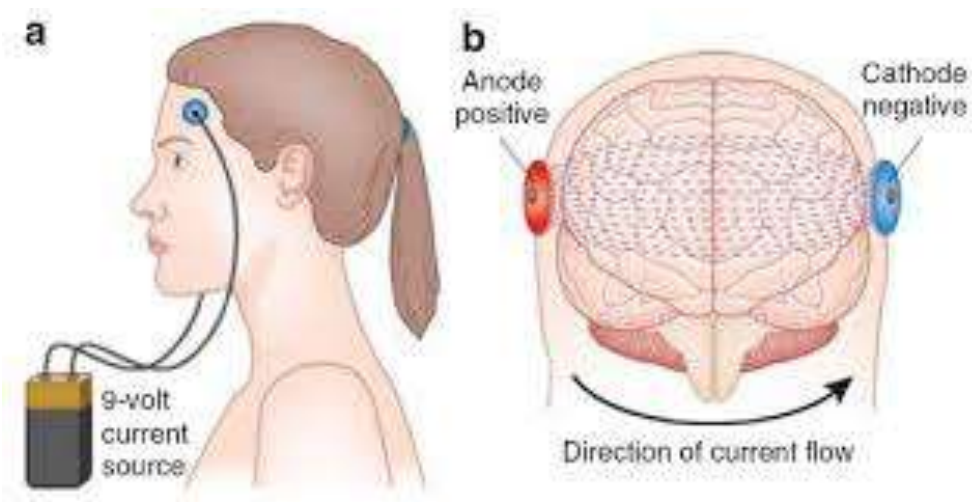
Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)**



Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Stimulation électrique continue (tDCS)**
  - Utilisation d'un stimulateur à courant constant (cf electrothérapie).
  - 2 électrode-éponges imbibées d'une solution saline sont appliquées à la surface du scalp :
    - Anode +
    - Cathode –



Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Des effets dépendant des caractéristiques de la stimulation :**

TMS

Stimulation :
- rTMS haute fréquence (5-20Hz)
- Theta-burst (TBS) intermittent = iTBS

Inhibition :
- rTMS basse fréquence (<1Hz)
- Theta-burst (TBS) continu = cTBS

tDCS

Stimulation : anode

Inhibition : cathode

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Applications sur la récupération motrice** (Wang Yu et al. 2012; Khandel et al. 2012)

  - Stimulation M1 lésé (Kim et al, 2006; Koganemaru et al, 2010; Ameli et al, 2009: Hummel 2005 et 2006; Fregni et al, 2006; Talleli et al 2007; Acerley et al, 2010) :
    - ⇧ excitabilité M1,
    - ⇧performances motrices +++ (taping, force),
    - ⇧tests fonctionnels (Wolf, BBT, JTT, Purdue) +

  - Inhibition M1 contralésionnel (Takeuchi et al, 2005; Talleli et al 2007; Grefkes et al, 2010)
    - Diminution excitabilité M1 sain, ⇧excitabilité M1 ipsilésionnel, diminution de l'activation M1 sain en IRMf,
    - ⇧performances motrices +++, spasticité +,
    - ⇧tests fonctionnels +

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Applications sur la récupération motrice** (Wang Yu et al. 2012; Khandel et al. 2012)
  - Synthèse des premières données d'efficacité
    - Inhibition M1 sain > stimulation M1 lésé ?
      - Effet clinique légèrement supérieur
      - Rémanence plus importante ? (Khedr et al, 2009)
      - Effet électrophysiologique plus important ? (Khedr et al, 2009)
    - Phase aiguë > chronique ?
      - Peu d'études (Kedhr et al, 2009)
      - Potentialisation de la plasticité précoce ?
    - Lésion sous-corticale > corticale (Ameli et al, 2009)
  - Limites :
    - Patients « sélectionnés »
    - Gain modéré (20 à 30 %)
    - Corrélation dans les AVQ ?

Peut on influencer la plasticité spontanée ?

- **Autres applications :**
  - Aphasie : inhibition pars triangularis droite
  - Déglutition : stimulation M1 pharynx lésé
  - Négligence spatiale unilatérale : GA, GSM

  - Douleur chronique : M1

Quelles pistes pour l'avenir?

- **Associations de traitements :**
  - Place de l'entrainement associé aux techniques de stimulation cérébrale ?
  - Association stimulation cérébrale et périphérique
  - Développement et simplification des dispositifs de réalité virtuelle / augmentée

- **Vers une rééducation à la carte ?**
  - Evaluation phénotypique → fonction cérébrale
  - Personnalisation des techniques de rééducation et électrophysiologiques

Plasticité et médicaments

- **Il faut différencier les effets des traitements :**
  - Effets sur les mécanismes de plasticité spontanée
  - Effets cognitifs généraux sur l’attention, éveil…
  - Effet spécifique sur les capacités d’apprentissage

Plasticité et médicaments

- **Haro sur les molécules délétères sur la plasticité !**
  - Liu et Rouiller 1999 :
    - Lésion motrice à des singes
    - Récupération motrice partielle
    - M9 : désactivation transitoire de l'aire prémotrice par un agoniste GABA → retour à l'état post lésionnel
  - Bütefisch et al. 2000 (Homme) : inhibition de la plasticité liée à l'exercice par agoniste GABA (lorazepam)

  - Limiter au maximum l'usage :
    - Agonistes GABA : baclofene, benzodiazépines
    - Antihypertenseurs centraux
    - Antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques affichés et cachés)
    - Antiépileptiques : phénytoine, phénobarbital…

Plasticité et médicaments

- **Peut-on recommander un traitement catalyseur de plasticité ?**
  - D-amphétamine :
    - Langage (Walker-Batson et al. 2001) : effets + à court et moyen terme
    - Motricité : résultats partagés (Martinsson et al. 2007)
  - L-Dopa : effets positifs de faibles doses (100mg/jr) sur la récupération motrice (Scheidtmann et al. 2001) et l'aphasie (Seniow et al. 2009)
  - Antidépresseurs IRS : effet à priori de classe sur la déficience motrice, en partie via effet AD ? (Pariente et al. 2001, Zittel et al. 2008, Chollet et al. 2011)
  - Autres : Ag dopaminergiques, Mémantine, Amantadine, inhibiteurs de l'AchEstérase…

→ Significativité clinique et en vie quotidienne ? Effet et tolérance à long terme ? Effet réel sur la plasticité ?

→ Ne pas hésiter à prescrire IRS (et L-Dopa)

Merci de votre attention !