

Applications des technologies innovantes dans les états de conscience altérée: Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)

Dr Bertrand Hermann

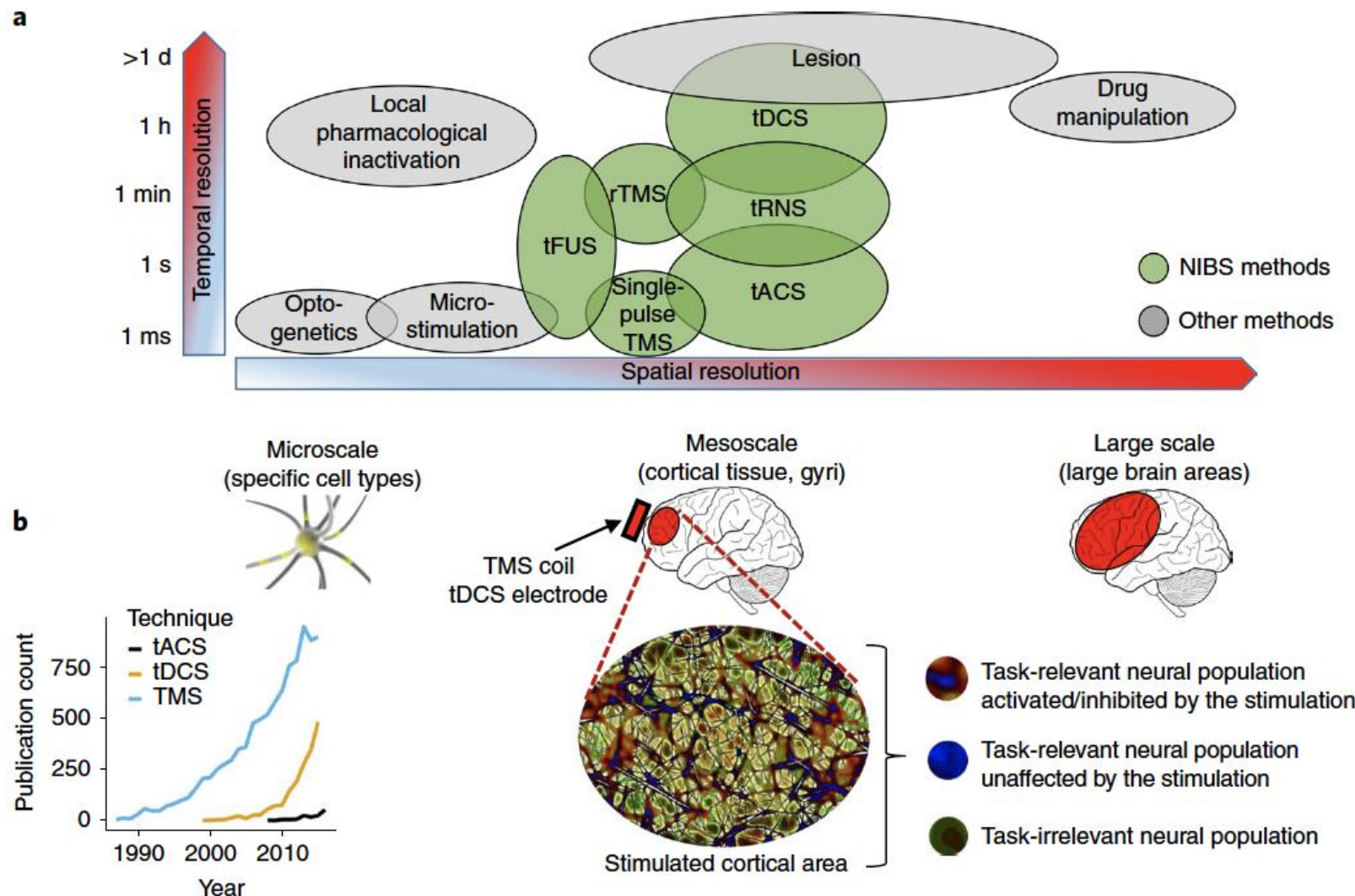
PICNIC lab, ICM, Paris

Réanimation neurologique, GHPS, Paris

GENERALITES

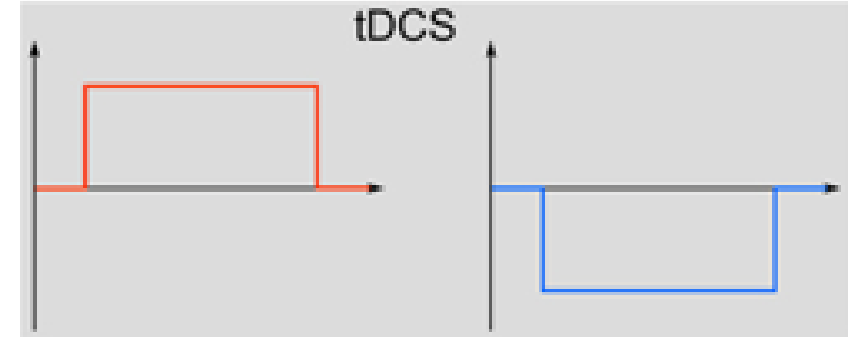
STIMULATION ELECTRIQUE NON INVASIVE

- Ancienneté:
 - ~ 30 ans
 - Nombre croissant de publications
- Résolution spatio-temporelle faible
- Effet différentiels:
 - Online vs. Offline
 - Repos vs. Tâche
- Approche causale



tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)

- Modification de l'excitabilité neuronale
- Faibles courant (1-3 mA)
- Pas d'effet secondaire significatif
- Efficace dans multiples maladies
Dépression, douleur chronique, plasticité post-AVC, aphasie...



OBJECTIFS

- Thérapeutique

- Peu de traitements validés chez les patients DoC
- Intérêt évident de traitement non-invasifs
- Facile à mettre en œuvre

- Scientifique

- Compréhension des processus physiopathologiques à l'œuvre dans les altérations de la conscience
- Anatomie fonctionnelle de la conscience (régions, fréquences, communication...)

ETUDES CLINIQUES

DANS LES TROUBLES DE CONSCIENCE

- tDCS cortex préfrontal dorsolatéral ou précentral gauche
- Titration (sham, 1mA, 2mA)
- N = 10

W1	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun	W2	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
	sham	sham	sham	sham	sham			1 mA tDCS	1 mA tDCS	1 mA tDCS	1 mA tDCS	1 mA tDCS	1 mA tDCS		
	EEG CRS-R		fMRI	PET	EEG CRS-R								EEG CRS-R		
W3	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun	W4	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
	2 mA tDCS	2 mA tDCS	2 mA tDCS	2 mA tDCS	2 mA tDCS										
					EEG CRS-R						fMRI	PET	EEG CRS-R		

Table 2 Patient characteristics and CRS-R results

Identifi- cation No.	Sex	Age	Etiology	Duration (y)	Initial Diagnosis (CRS-R)	tDCS Anodal Electrode	JFK CRS-R Scores					Follow-Up CRS-R (mo post- stimulation)	Follow-Up Diagnosis
							Baseline	Postsham	Post-tDCS (1mA)	Post-tDCS (2mA)	1wk Post- stimulation		
1	F	19	TBI	6.0	PVS/UWS	F3	8	8	8	8	8	9 (12)	MCS—
2	M	35	TBI	7.0	PVS/UWS	C3	6	6	6	6	6	0 (12)	PVS/UWS
3	M	37	TBI	10.0	PVS/UWS	F3	9	9	9	9	9	9 (12)	PVS/UWS
4	M	44	Anoxia	9.0	PVS/UWS	F3	6	6	6	6	6	6 (12)	PVS/UWS
5	F	51	Postoperative infarct	0.8	MCS—	C3	10	10	10	11	11	22 (12)	Conscious
6	M	40	Anoxia	1.0	PVS/UWS	C3	6	6	6	6	6	Died (6)	NA
7	M	62	Anoxia	2.0	PVS/UWS	C3	8	8	8	8	8	Died (5)	NA
8	M	44	TBI (open)	4.0	MCS—	F3	10	10	10	11	11	11 (12)	MCS—
9	F	51	Anoxia	2.0	PVS//UWS	F3	8	8	8	8	8	8 (6)	PVS//UWS
10	M	22	TBI	0.5	MCS—	C3	9	9	9	9	17	19 (4) [†]	Conscious

NOTE. F3 and C3 are according to the international 10/20 electroencephalography system.

Abbreviations: C3, left primary sensorimotor cortex; F, female; F3, left DLPFC; M, male; NA, not applicable; post, measurements at the end of the treatment week.

* Change status to MCS+.

[†] After second participation.

Fig 2 Schedule of measurements and interventions throughout the study. Abbreviations: PET, positron emission tomography; W1, first week; W2, second week; W3, third week; W4, fourth week.

RCT - SESSION UNIQUE

tDCS in patients with disorders of consciousness

Sham-controlled randomized double-blind study

- N = 55 patients
- 1 séance 2 mA cortex préfrontal dorsolatéral gauche
- Réponse chez 13/30 MCS et 2/25 VS

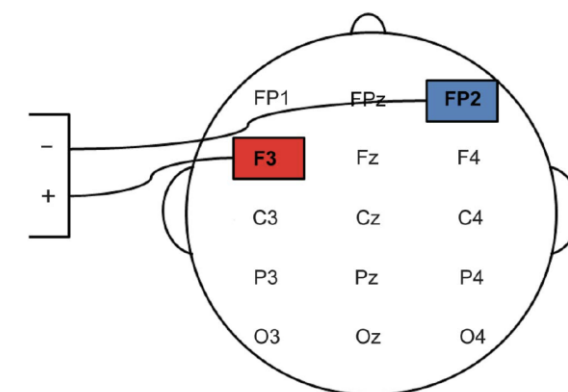


Table 2 Treatment effects (i.e., change in CRS-R total score) for patients in VS/UWS and MCS

	Difference tDCS – sham	Median	p 25	p 75	p Value
VS/UWS	0.3 ± 1.4	0	0	0	0.952
MCS	1.6 ± 2.5	1.5	0	4	0.003

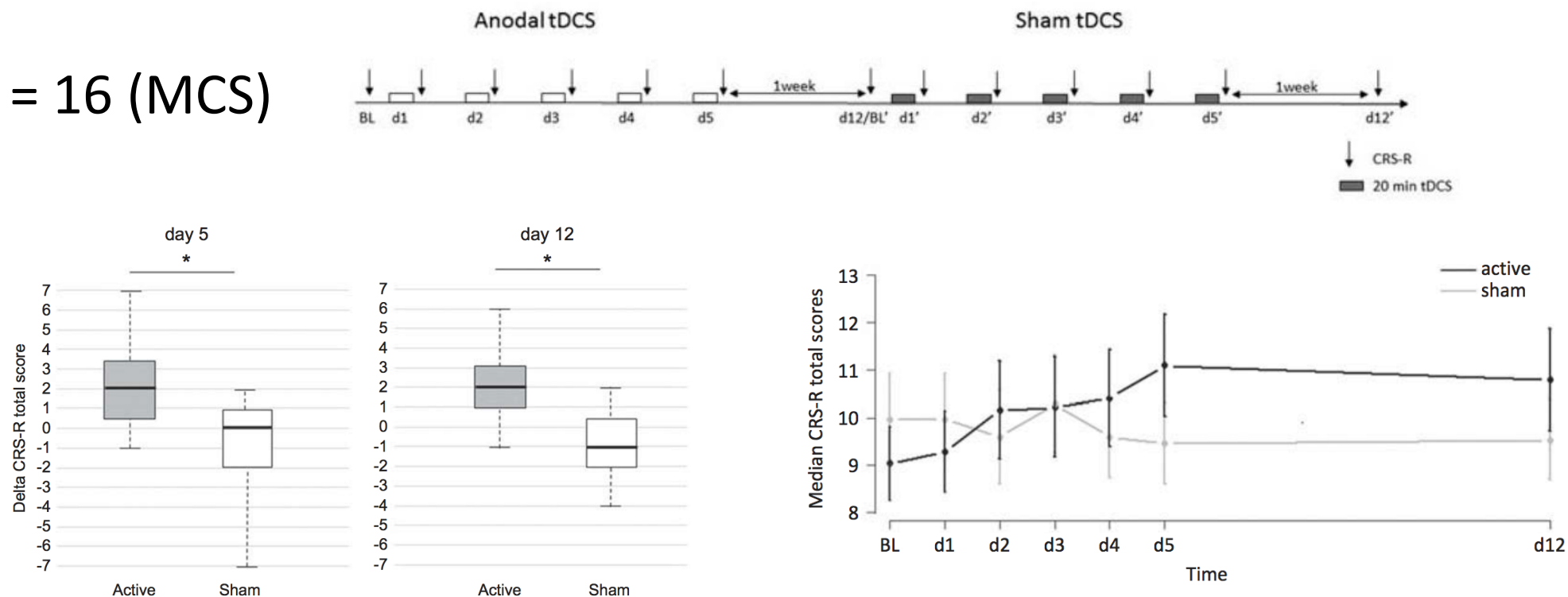
RCT - SESSIONS REPETEES

ORIGINAL ARTICLE

Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state

Aurore Thibaut^{a,b}, Sarah Wannez^a, Anne-Francoise Donneau^c, Camille Chatelle^{a,d}, Olivia Gosseries^a, Marie-Aurélie Bruno^a, and Steven Laureys^a

- N = 16 (MCS)

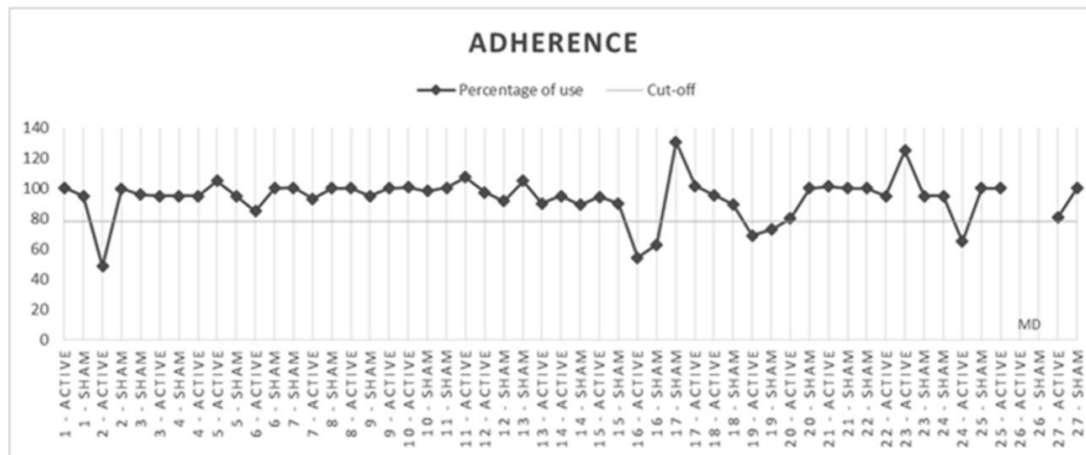
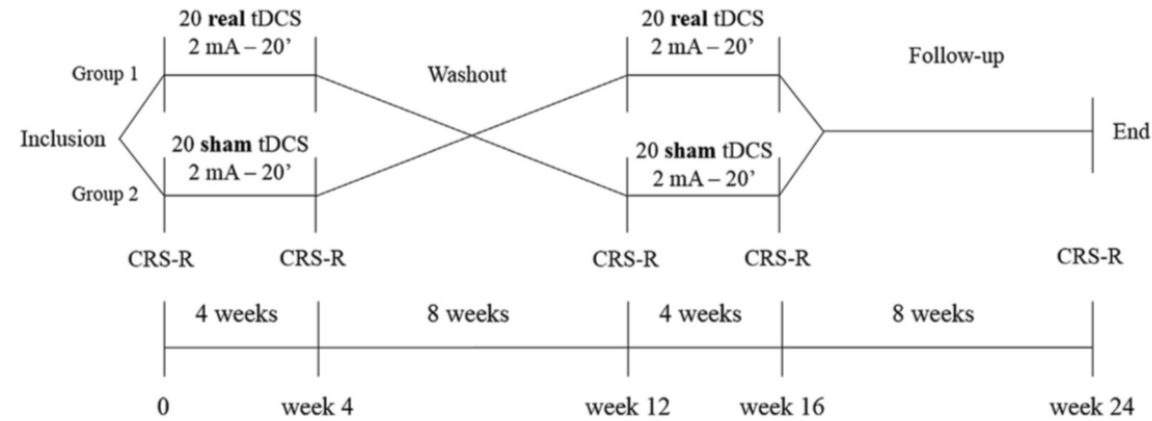


- 25% de réponse après une séance de tDCS (jusqu'à 43% en aigu)
→ 56% après 5 séances

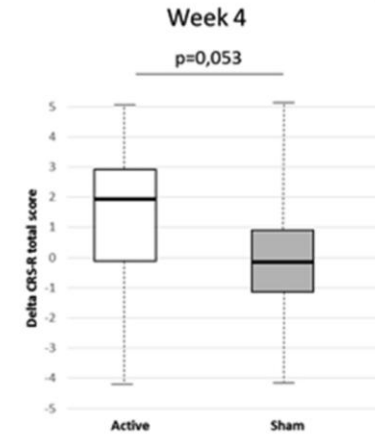
MAIS...

Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state

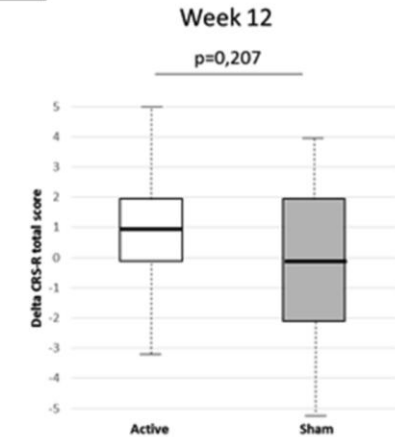
G raldine Martens, MSc ^{a,*}, Nicolas Lejeune, MD ^{a,b}, Anthony Terrence O'Brien, MD ^c, Felipe Fregni, MD, PhD ^c, Charlotte Martial, MSc ^a, Sarah Wannez, MSc ^a, Steven Laureys, MD, PhD ^{a,**,1}, Aurore Thibaut, PhD ^{a,c,1}



mlTT (n=27)

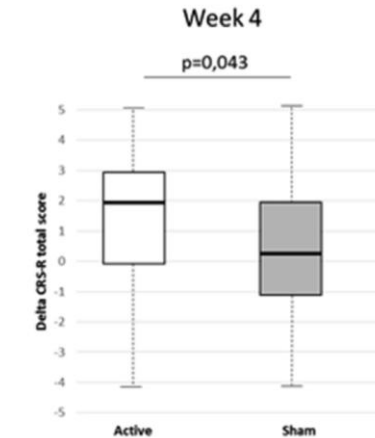


Effect size: 0.47

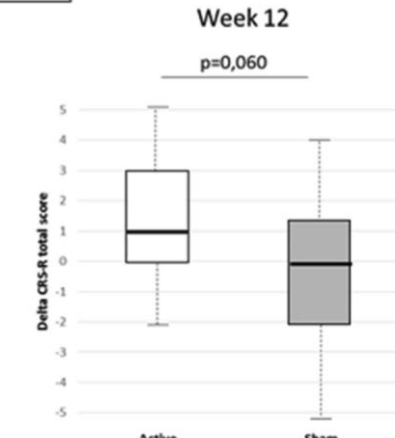


Effect size: 0.38

PP (n=22)



Effect size: 0.53

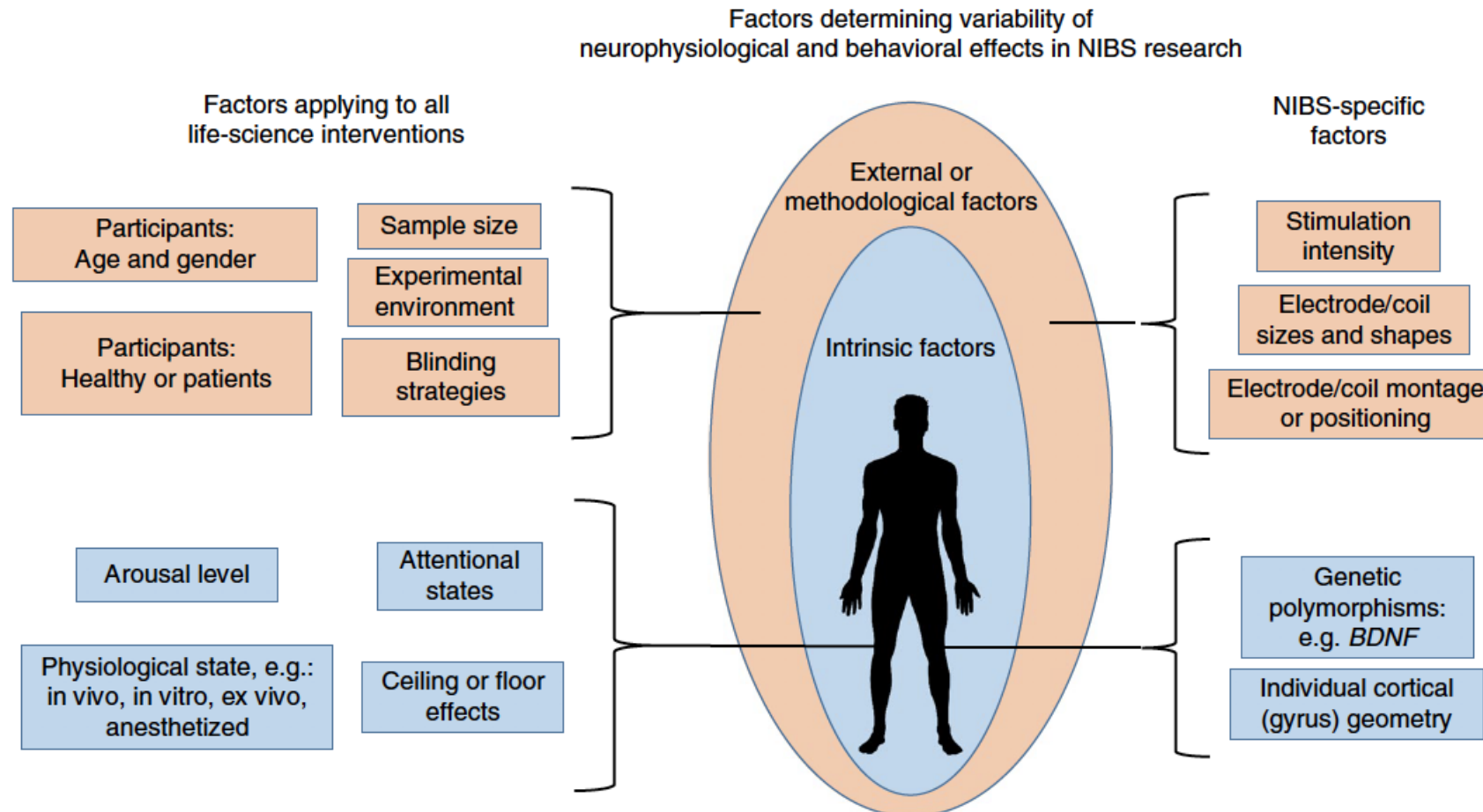


Effect size: 0.67

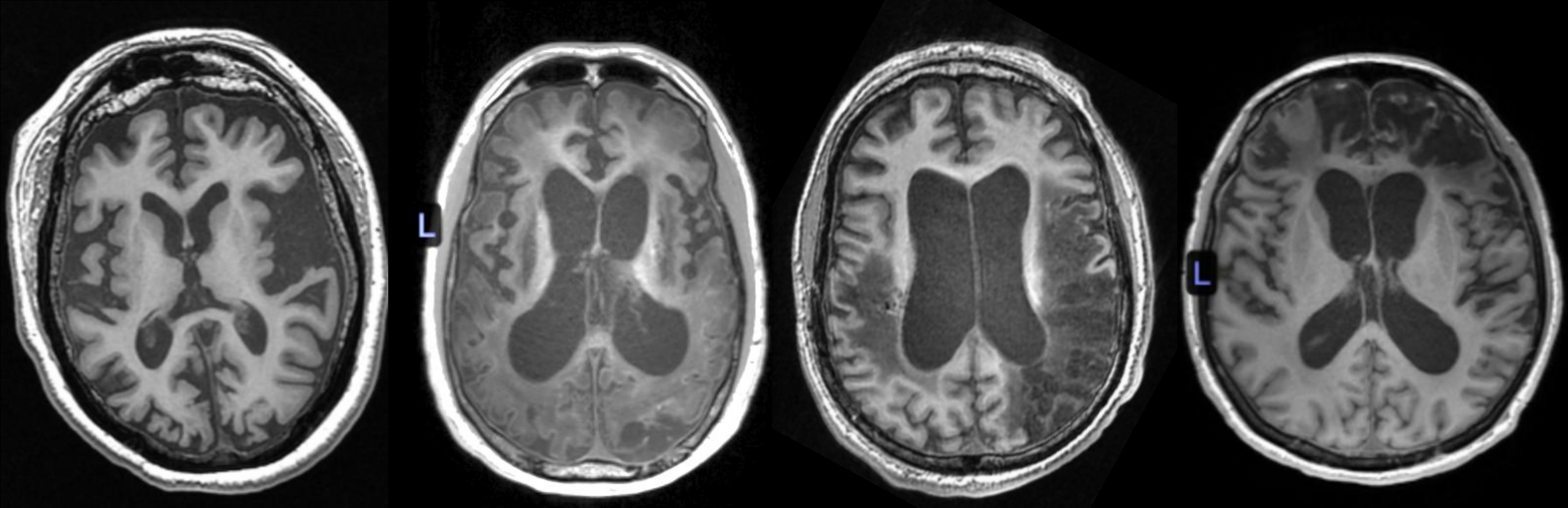
MECANISMES D'ACTION ?

EFFICACITE DEBATTUE

- Mécanismes d'action mal connus
- Grande variabilité

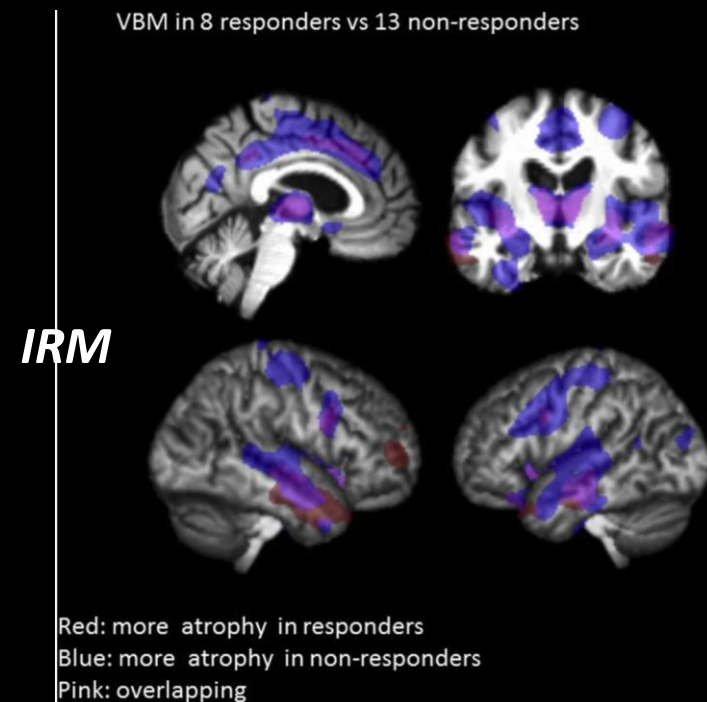


Données structurelles et fonctionnelles



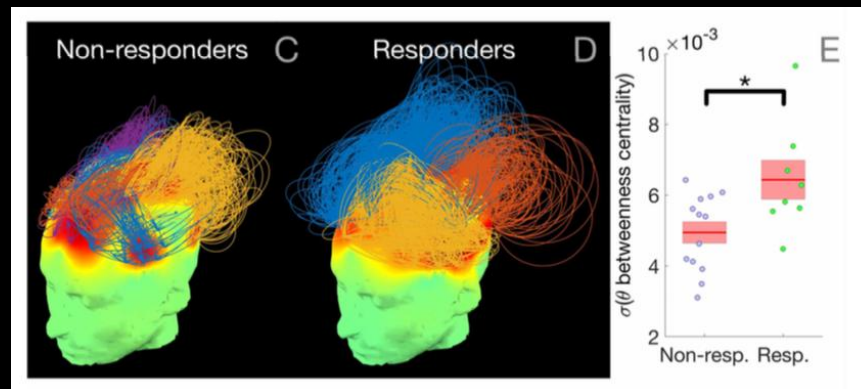
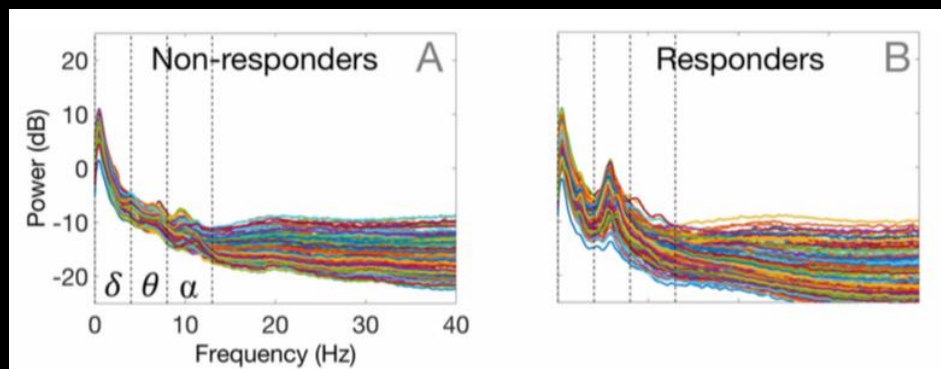
PREDICTION DE LA REPONSE ?

- Moins d'atrophie et métabolisme préservé dans certaines régions clés (préfrontal, gyrus cingulaire, precuneus, thalamus)



Thibaut, Brain Stimulation 2015

- Puissance spectrale et connectivité theta



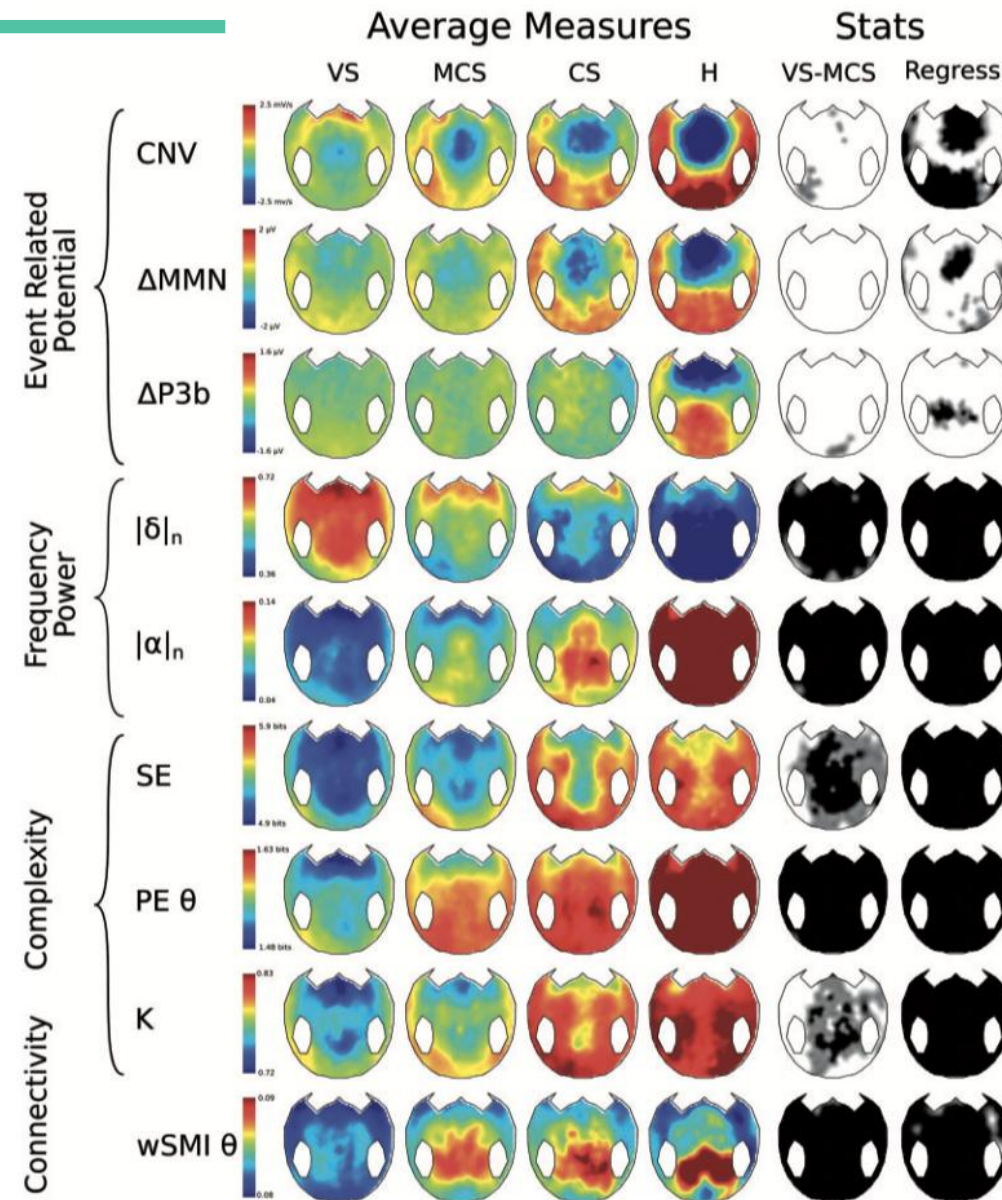
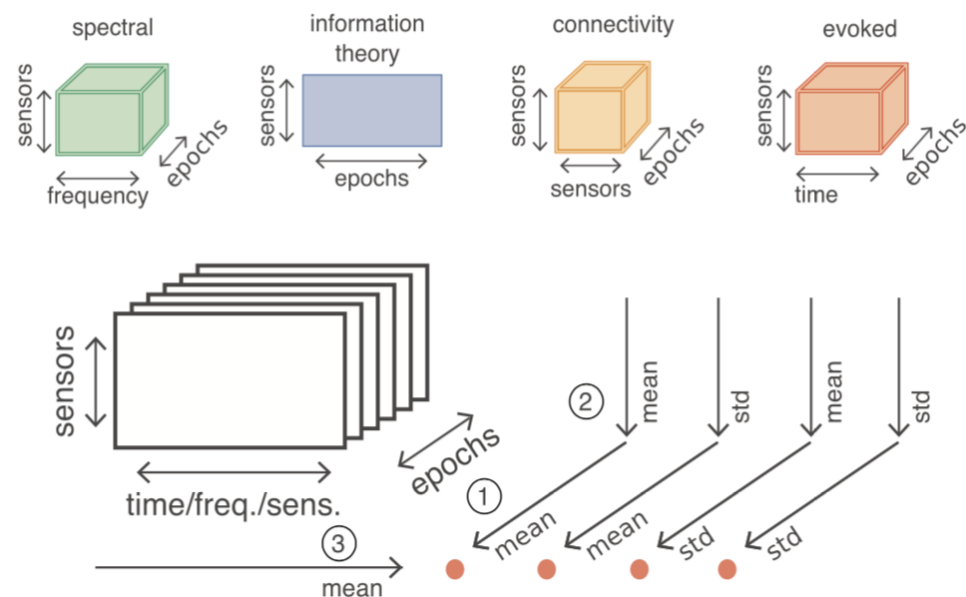
Thibaut, Brain Stimulation 2018

CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

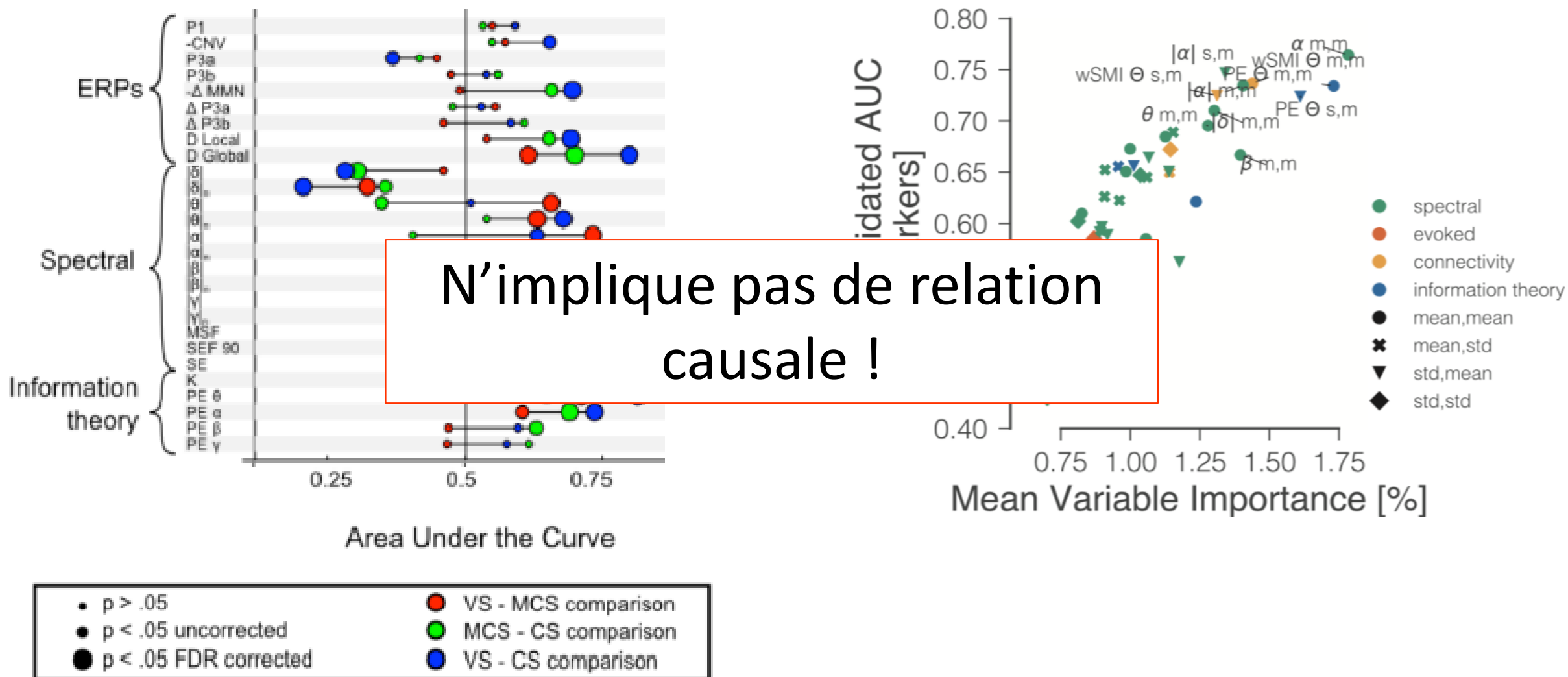
DE LA tDCS

MARQUEURS EEG DE CONSCIENCE

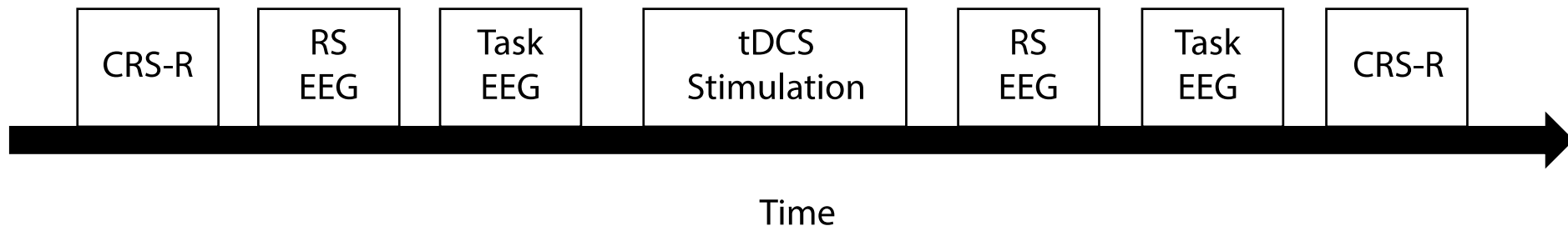
A Extraction of EEG features



CLASSIFICATION AUTOMATISEE



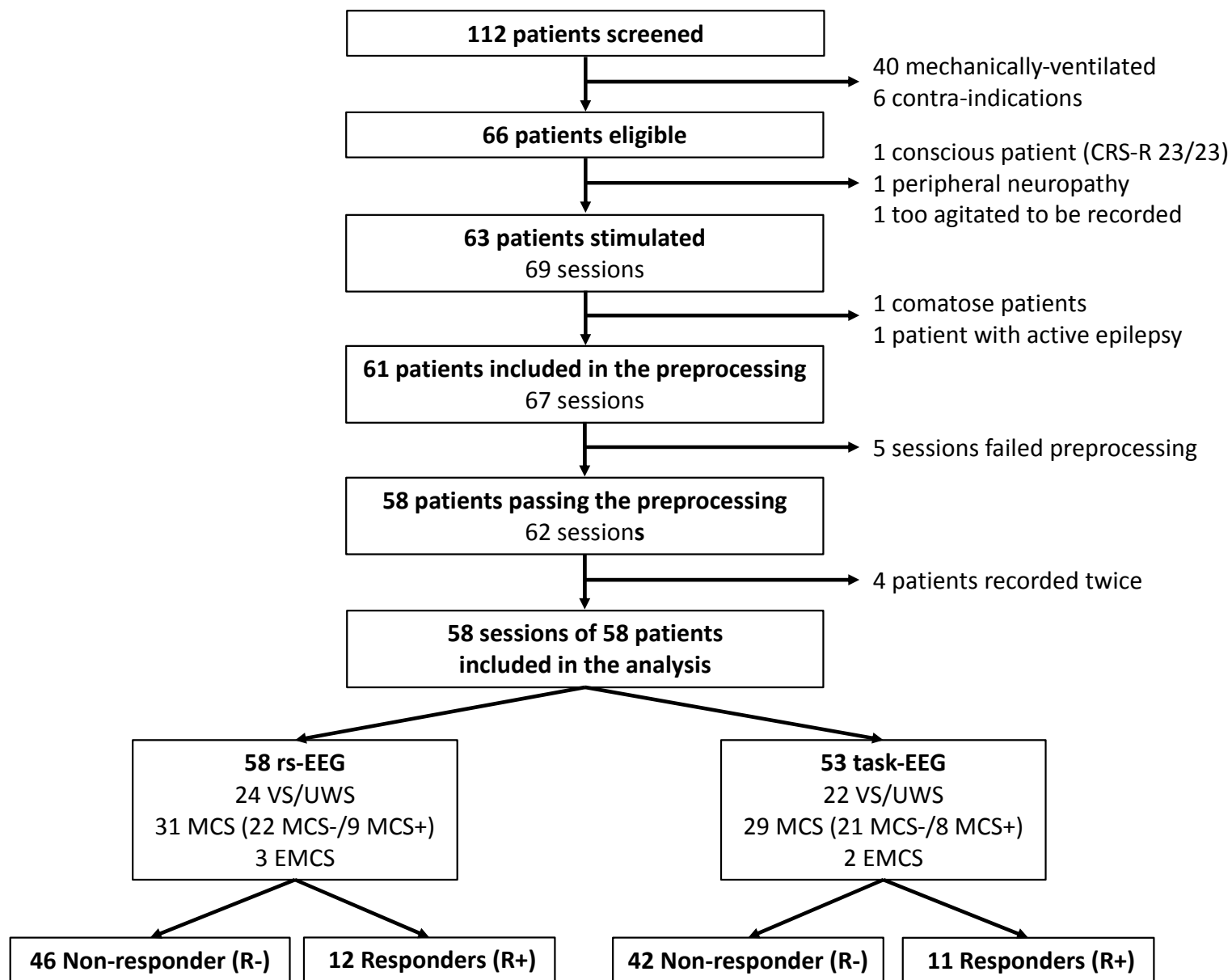
ETUDE tDCS EN OUVERT



- CRS-R
 - Responders (R+) and Non-responders (R-)
 - State of consciousness (VS/UWS, MCS, EMCS)
- HD-EEG (256 channels EGI net)
 - Oddball paradigm (X1 and X2 blocks of the LG paradigm)
- 5 min resting state
 - Resting state markers (spectral power, spectral summaries, information theory, complexity, connectivity)



FLOW CHART

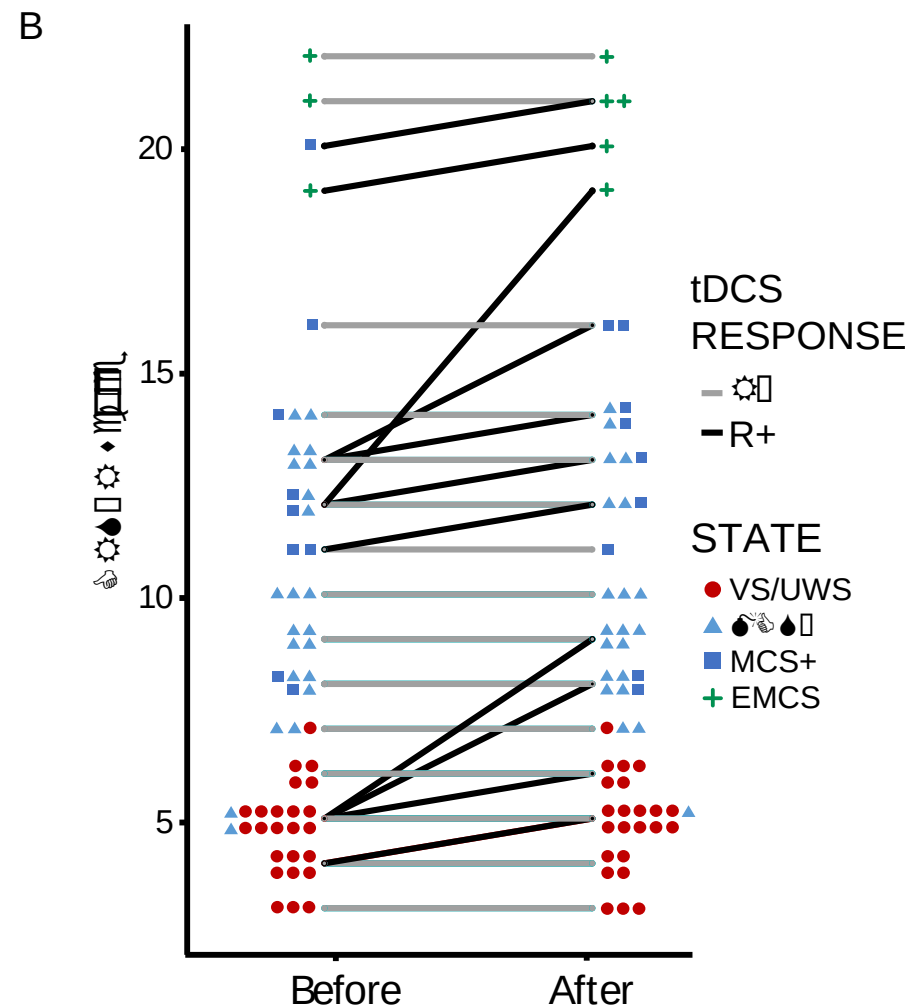
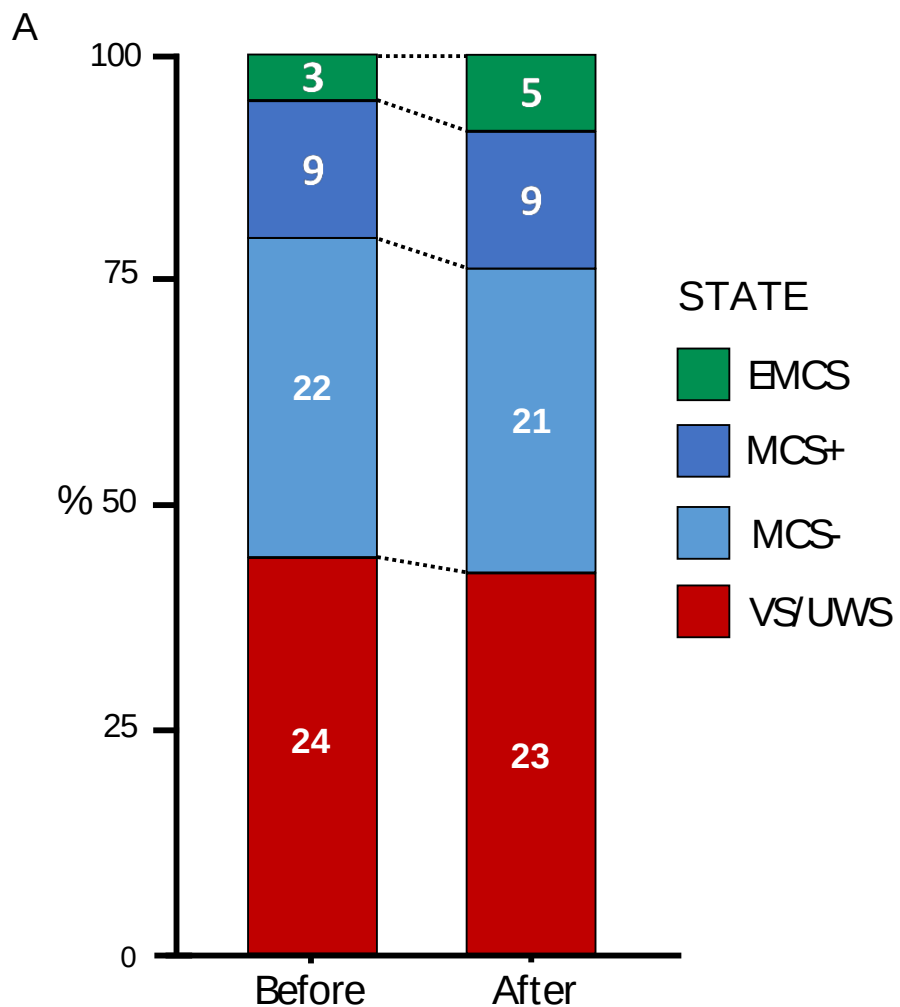


POPULATION

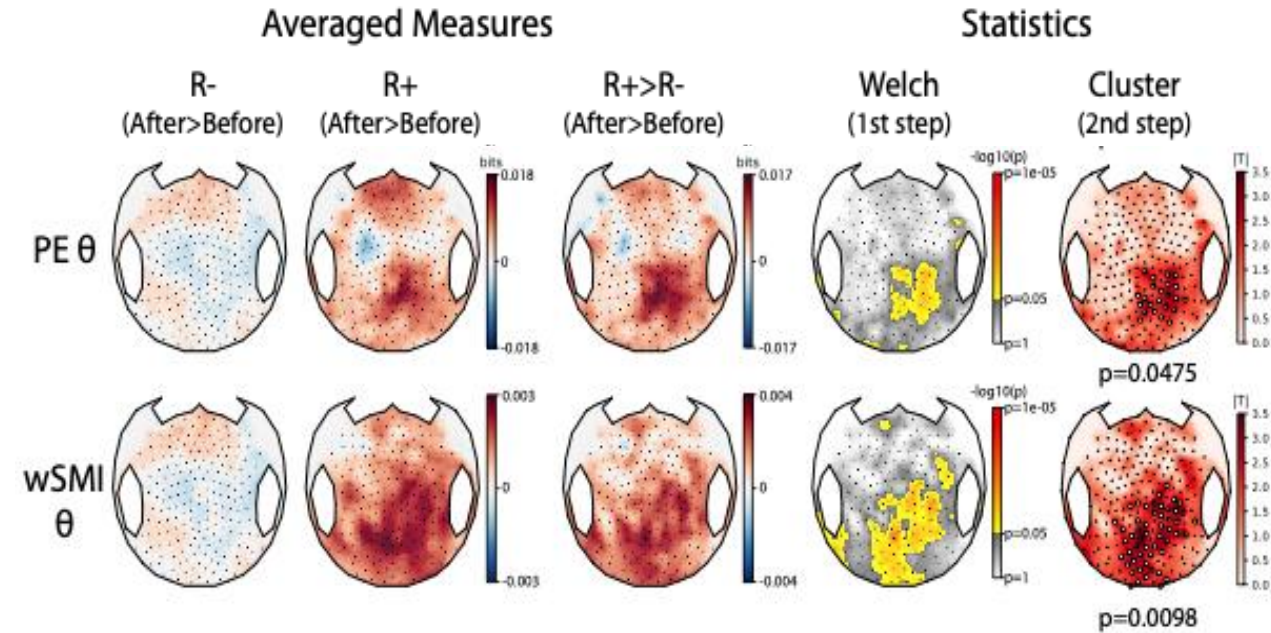
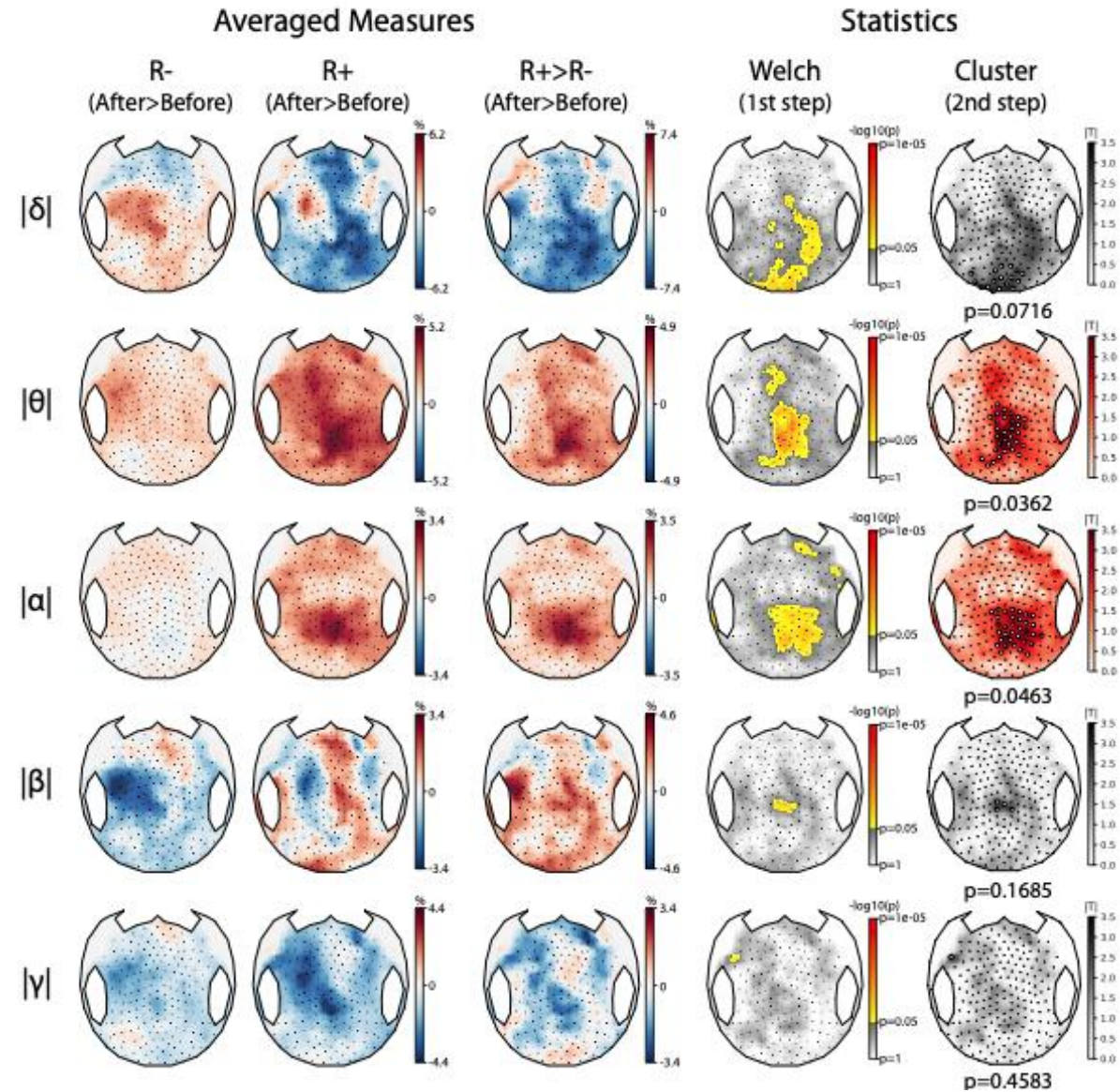
Variable	All N=58	Responders N=12	Non-responders N=46	p-value
Age	50.0 [31.3-62.5]	56.00 [31.5-65.5]	48.5 [31.3-61.0]	0.4655
Sex ratio	1.32	2	1.19	0.5255
Time since injury (days)	187.5 [69.3-828.8]	275 [65-1082]	181.0 [77.5-794.0]	0.7661
Etiology				1.0
CA	20	4	16	
TBI	17	4	13	
Stroke	7	1	6	
Other	14	3	11	
SoC before				0.2007
UWS	24	20	4	
MCS (MCS-/MCS+)	31 (22/9)	24 (19/5)	7 (3/4)	
EMCS	3	2	1	
CRS-R				
- Total	8 [5-12]	11.5 [5-13]	8 [5-10]	0.4197
- Arousal	2 [1-2]	2 [1-2]	2 [1-2]	1.0
Nb of rejected channels				
- before	16.9 [10.7- 21.0]	15.5 [11.9-22.1]	17.1 [9.7-20.1]	0.5758
- after	15.5 [10.7-24.7]	14.6 [12.4-17.6]	16.1 [10.5-27.3]	
Nb of rejected epochs				
- before	11.0 [3.3-23.4]	10.0 [6.3-17.8]	11.1 [2.7-31.8]	0.917
- after	10.0 [2.3-27.4]	10.0 [4.2-17.6]	9.97 [2.3-34.7]	

REPONSE COMPORTEMENTALE

- 12 répondeurs sur 58 patients = 20,3%

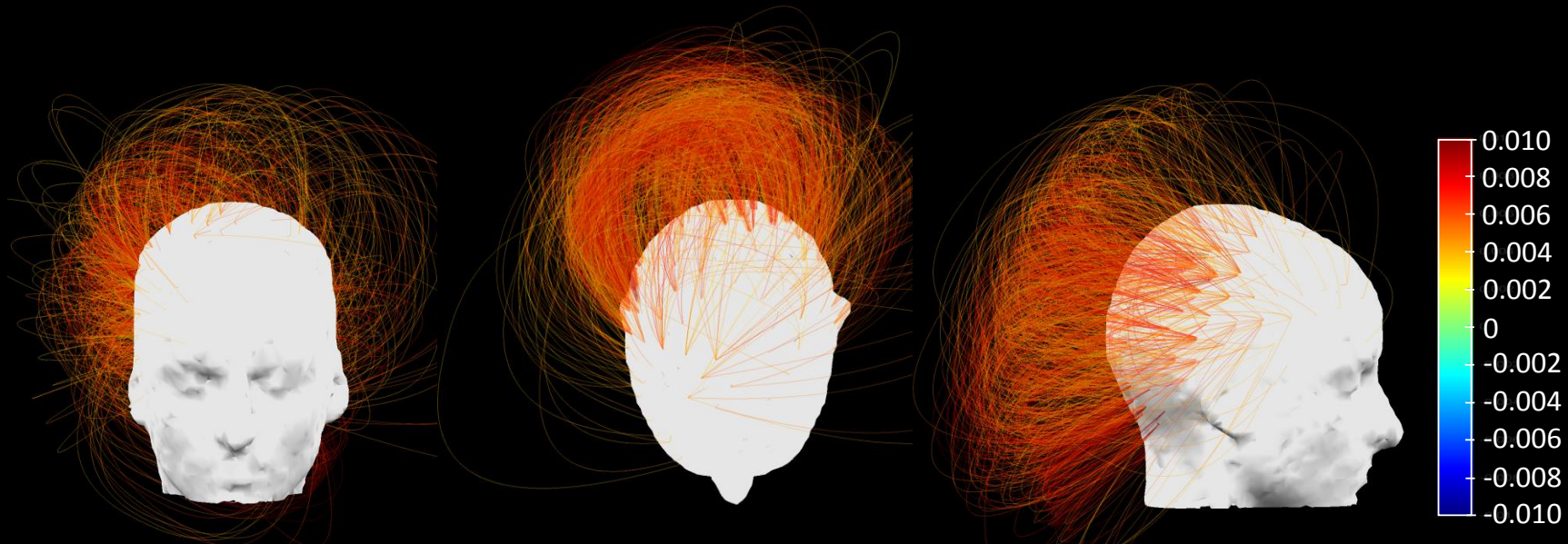


EEG DE REPOS – MARQUEURS DE CONSCIENCE



EEG DE REPOS – CONNECTIVITE wSMI θ

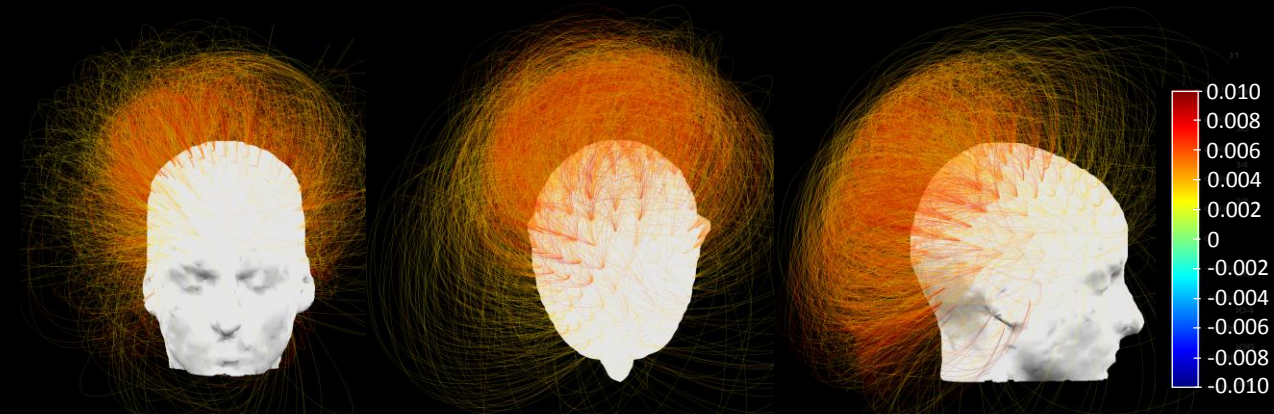
wSMI Conjonction



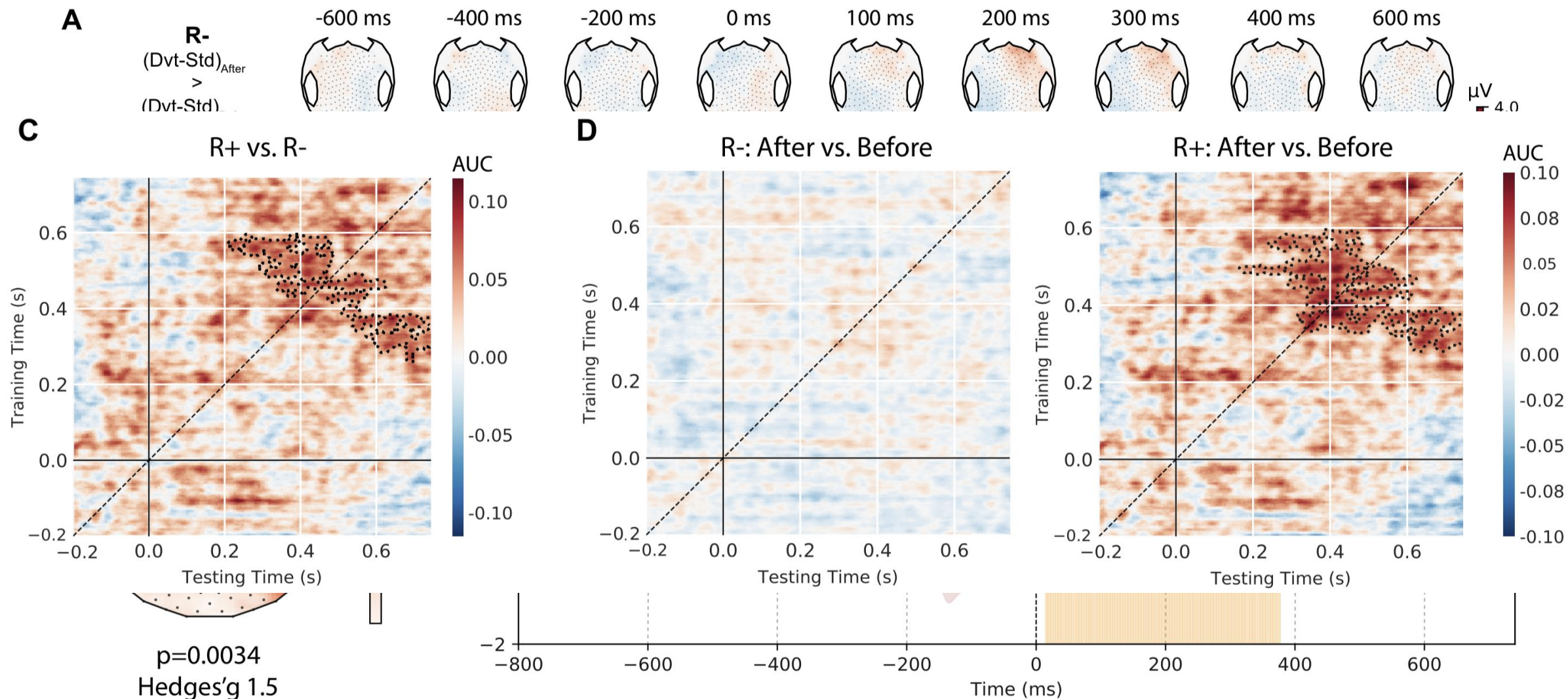
wSMI Non-responders



wSMI Responders



PARADIGME ODDBALL



CLASSIFICATION AUTOMATISEE DE L'ETAT DE CONSCIENCE

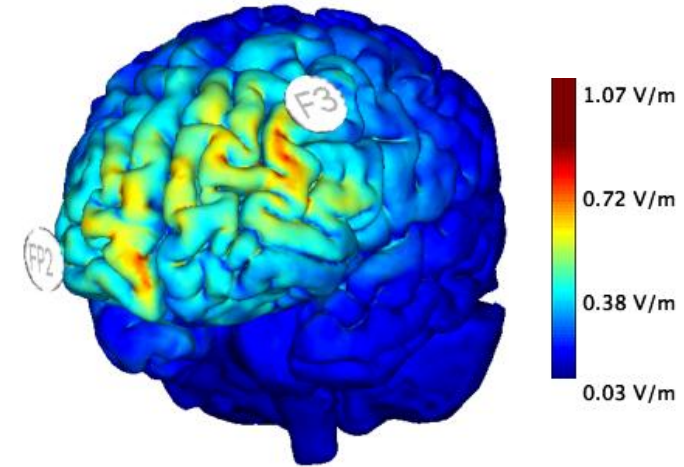
- Classification automatique:
 - Algorithme: Support Vector Machine (SVM)
 - Entraîné sur une base de données indépendante de 136 patients (Sitt, Brain 2014)
 - Probabilité de MCS vs UWS/VS
- Enrichissement de l'activité cérébrale sur l'EEG:
R- 1.1% [-7.8-8.8] vs. R+ 4.5% [1.8-15.3], $p = 0.0364$

IRM STRUCTURELLE ET CHAMPS ELECTRIQUES

- Collaboration with Lucas Parra (NYU)

ROAST: A fully automated, **R**ealistic, **vO**lumatic **A**pproach to **S**imulate **T**ranscranial electric stimulation.

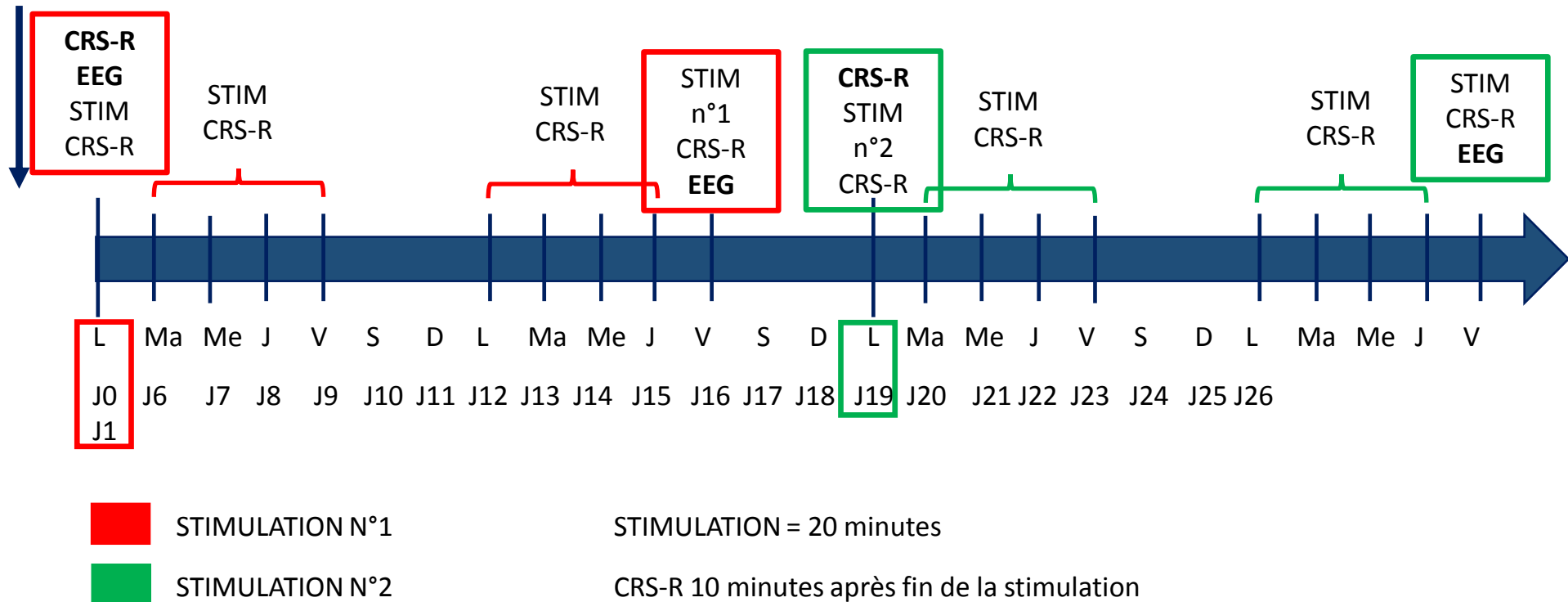
- IRM morphologique (GM, WM, CSF)
 - Distribution des champs électriques
-
- Collaboration avec Davinia Fernandez-Espejo (Birmingham)
 - Faisceaux de substance blanche (DTI)
 - Importance des connections avec le thalamus



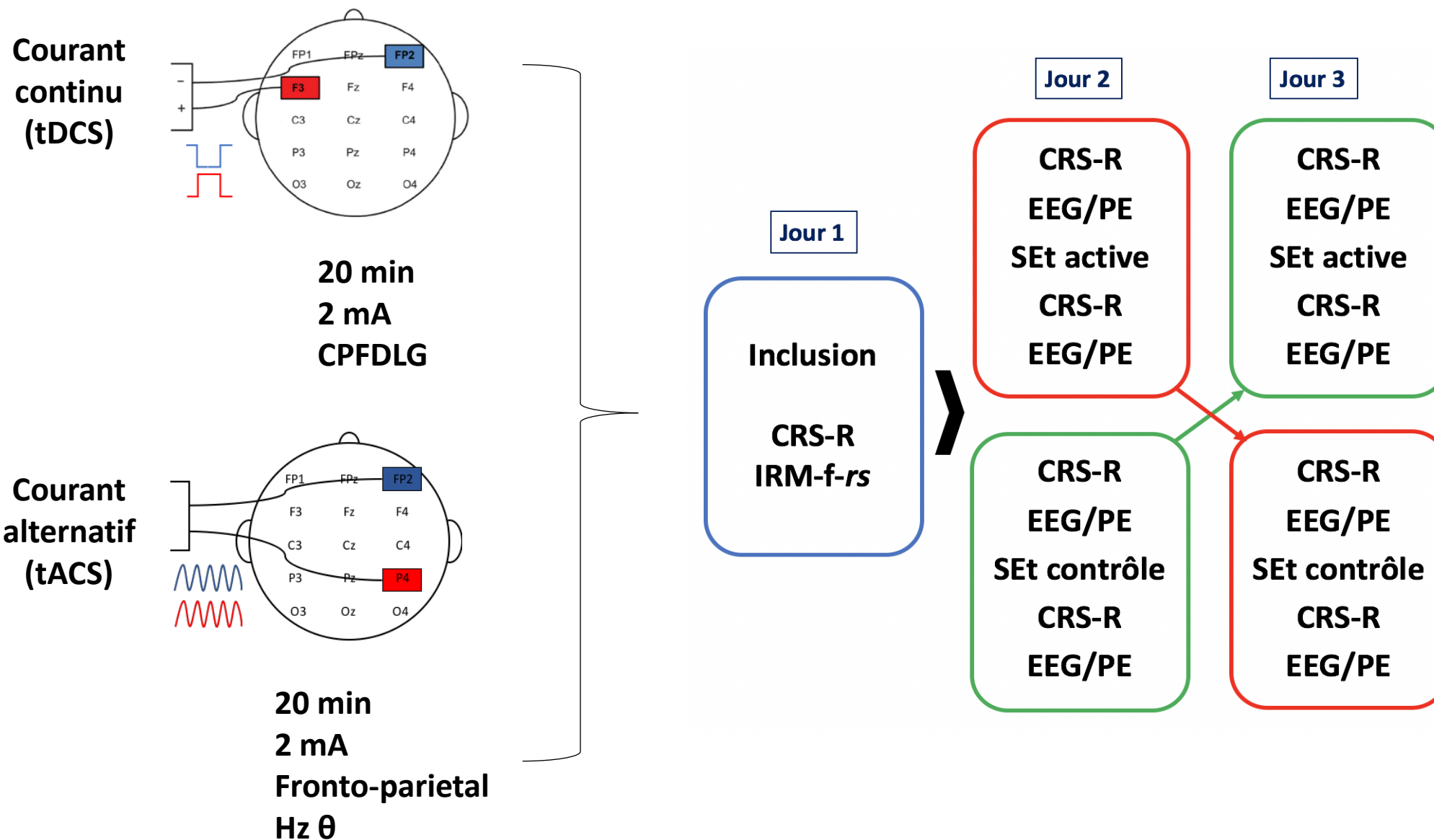
TRAVAIL EN COURS ET ETUDES A VENIR

STIMCOM – REPEATED tDCS

- tDCS répétée L-DPFC 10 jours
- 2 mA vs 0.2 mA
- Contrôlée contre sham



ETUDE SESSION UNIQUE EN DOUBLE AVEUGLE



CONCLUSION

- Intérêt démontré chez les patients DOC

- Plutôt les patients MCS que VS (intégrité fonctionnelle, CMD ?)
- Intérêt des séances répétées

- Mais:

- Efficacité faible
- Effets bénéfiques à long terme ?

Stimulation probablement sous-optimale

- Nombreuses inconnues

- Cinétique de la réponse (réponse tardive ?)
- Paramètres optimaux de stimulation

Nécessité de comprendre ses mécanismes d'action

- En pratique

- Séance unique en ouvert si possible chez tous les patients
- Inclusion des patients dans les protocoles de recherche

PERSPECTIVES

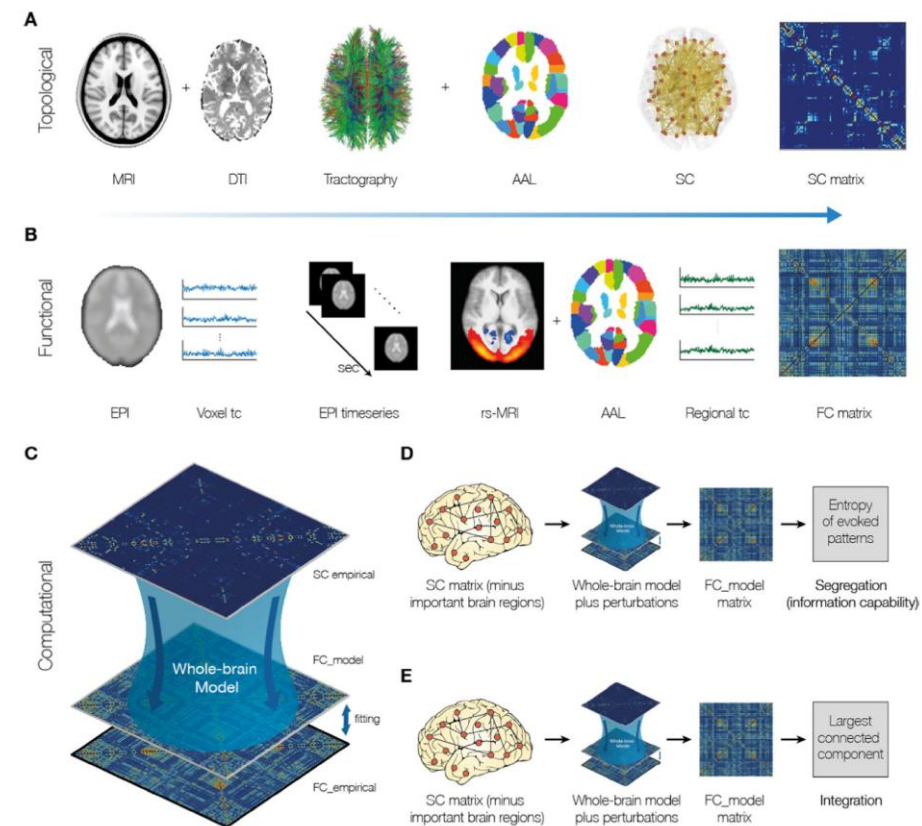
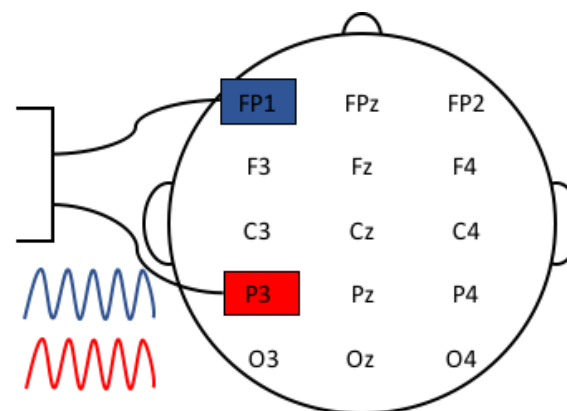
• Stimulation personnalisée

- Combinaison à l'électrophysiologie → Marqueurs prédictifs de la réponse
- Combinaison à l'imagerie morphologique et fonctionnelle
- Modélisation mathématique

• Closed-loop et stimulation prolongée

• Autres modalités de stimulation

- Courant alternatif (tACS)
- Ultrasons...



Deco, Neuroimage 2017

Merci de votre attention

bertrand.hermann@aphp.fr
