

Etude de l'intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans les fluctuations de la maladie à corps de Lewy (Acronyme : STIMLEWY)

Nous proposons un essai thérapeutique innovant sur la Maladie à Corps de Lewy (MCL) à des stades démentiels prodromaux à modérés. L'étude est une preuve de concept, qui a pour but l'évaluation de la faisabilité et la pertinence de la technique non-invasive de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) sur les fluctuations cognitives.

La rTMS est déjà validée pour traiter les dépressions pharmacorésistantes et les hallucinations dans la schizophrénie. À notre connaissance, seule une étude (Takahashi et al., 2009) a évalué l'efficacité de la rTMS dans la MCL, en mesurant l'effet sur les symptômes dépressifs et en montrant une excellente tolérance de la rTMS.

Notre objectif est d'évaluer les effets post-rTMS en condition expérimentale et condition contrôle. Les cibles d'application de rTMS en condition expérimentale viseront le cortex insulaire qui est précocement atteint dans la MCL et associé aux fluctuations cognitives. Ces dernières sont particulièrement envahissantes dans la MCL et s'expriment sous forme de perturbations de l'état d'éveil et de vigilance.

En effet, nous avons précédemment mis en évidence des altérations précoces au niveau de l'insula antérieure (IA), corrélées aux fluctuations cognitives et de vigilance dans la MCL (Chabran et al., 2020), sous forme d'une diminution de substance grise et d'une hypoperfusion (Blanc et al. 2015, Roquet et al. 2016, Roquet et al. 2017). De plus, ces résultats sont relativement consistants dans la littérature (Zhong et al. 2014) et permettent de différencier la MCL de la MA (Langlais et al. 1993). Ces lésions étant néanmoins variables entre les patients ; nous proposons une rTMS personnalisée à chaque patient, en tenant compte de l'emplacement exact des dysfonctionnements insulaires de chaque sujet. Afin d'assurer cette rTMS multi-cible personnalisée, qui est impossible à réaliser par un opérateur manuel, nous allons employer un robot de rTMS (*Axilum Robotics*) couplé à un système de neuronavigation, actuellement employé en clinique et évalué dans deux études sur la dépression résistante et les formes chroniques de catatonies (Foucher et al. 2019a, 2019b) au sein du Centre de Neuromodulation Non-Invasive de Strasbourg (CEMNIS). De plus, cette méthode permet de programmer plusieurs cibles cérébrales d'application, en considérant les lésions individuelles de chaque participant, contrairement aux protocoles de rTMS classiques.

Ainsi, nous proposons une étude monocentrique, comparative à deux bras, randomisée, croisée, en double aveugle. N=40 patients seront recrutés en prospectif en vue d'obtenir 30 sujets analysables et afin de créer deux groupes expérimentaux (Groupe A et Groupe B) en design d'étude cross-over, en deux phases expérimentales. Le protocole comprendra deux conditions de rTMS : (1) stimulation verum (cible : cortex insulaire) et (2) stimulation contrôle (cible : cortex occipital). L'ordre de passation sera contrebalancé : le Groupe A commencera par la condition de rTMS verum en phase I, suivie par la rTMS contrôle en phase II. Le Groupe B commencera par la rTMS contrôle en phase I, suivie par la condition rTMS verum en phase II. Au total, une phase de rTMS comportera dix visites. Une visite comportera deux sessions de stimulation. En somme, chaque sujet bénéficiera de vingt sessions de stimulation. Des électroencéphalogrammes (EEG) et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrales multimodales ainsi que des évaluations cliniques (neurologiques, cognitives, psychiatriques) en auto- et hétéroévaluation seront réalisées en pré-rTMS et post-rTMS. Au total, 5 IRM seront réalisées par sujet ainsi que 3 évaluations cliniques. A chaque visite les éventuels effets secondaires non-désirables seront recueillis. L'étude comptera 40 visites pour chaque patient réparties sur une période de 4 à 5 mois et une durée totale de l'étude de 23 mois, au maximum.

L'objectif primaire est de fournir une preuve de concept en validant l'hypoactivité de l'insula antérieure (IA) comme facteur causal dans l'instabilité du niveau d'éveil/vigilance. Secondairement, nous souhaitons nous assurer que l'amélioration de l'éveil se traduise cliniquement par une réduction des fluctuations cognitives et par une amélioration d'autres paramètres fonctionnels et évaluer l'intérêt du biomarqueur comme outil prédictif de la réponse clinique. De plus nous souhaitons évaluer la reproductibilité de l'hypoperfusion de l'IA à l'échelle individuelle et son potentiel de biomarqueur diagnostique ou thérapeutique en évaluant la viabilité de la rTMS personnalisée comme outil thérapeutique et son potentiel translationnel par le recueil de toutes informations importantes pour la mise en place d'études de phase II et III.

En termes de résultats escomptés, nous nous attendons à valider, d'une part, la chaîne de causalité entre notre biomarqueur (hypoperfusion IA) et les symptômes cliniques (fluctuations cognitives) et, d'autre part, nous nous attendons à des effets de la rTMS sur la stabilisation du niveau d'éveil et ainsi à l'amélioration des fluctuations cognitives.

Par ailleurs, nous espérons observer un retentissement de la rTMS sur d'autres symptômes cliniques (notamment d'autres composantes attentionnelles) et consécutivement une réduction du handicap et une augmentation de la qualité de vie du patient et de son principal aidant.

Même si les effets ne devaient être qu'infracliniques (de trop courte durée ou si seuls les paramètres physiologiques devaient être améliorés p.ex.) ; cette étude apporterait un bénéfice collectif certain dans l'avancée des connaissances sur la MCL.