

**Imagerie fonctionnelle cérébrale et prise en charge thérapeutique de l'aphasie :
Orthophonie et Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS)**

X. de Boissezon^{1,2}, G. Raboyeau², M. Simonetta-Moreau², M. Puel², JF. Demonet², D.
Cardebat^{2†}.

Résumé : L'imagerie fonctionnelle permet d'analyser l'impact organique d'un traitement de l'aphasie par la modification du réseau neuro-linguistique activé. À la suite d'une prise en charge rééducative pour une aphasie vasculaire, les travaux publiés montrent que les activations peuvent se localiser au sein du cortex périlésionnel gauche ou plus à distance, jusqu'aux aires homologues droites. Cette localisation dépend, bien entendu, de la topographie lésionnelle propre à chaque patient et du type de rééducation orthophonique réalisée mais aussi du réseau neuronal pré-morbide épargné et de sa réorganisation, dont la variabilité inter-individuelle est majeure. La rTMS se révèle être un outil capable de moduler l'activité corticale. Bien que son utilité thérapeutique n'ait pas encore été démontrée, cette technique pourrait devenir un traitement adjuvant de l'aphasie, en complément de la rééducation orthophonique.

Functional neuro-imaging and treatment of aphasia:

Speech Therapy and repetitive Trans-cranial Magnetic Stimulation (rTMS)

Summary: Functional imaging has provided new evidence of the neurobiological impact of the treatment of aphasia, including speech therapy, through the alteration of the activated language neural network. In such a way, speech therapy proved its impact. The role of each hemisphere is still very unclear. Some of the authors link the left-lateralisation of activations to the therapeutic improvement of language and the right-activated network to a maladaptive strategy, whereas others consider the latter as a useful compensatory network for speech disorders. rTMS, first used to determine cortical activity, is now used to directly interfere with cerebral activity. In the years to come, rTMS should be developed as an adjuvant therapy for aphasia.

1. Service de MPR, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 09.
2. INSERM U825, Pavillon Riser, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse cedex 03.

Avec l'avènement des outils d'imagerie fonctionnelle – principalement l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et la Tomographie par Emission de Positons (TEP) – de nombreuses publications ont montré quel pouvait être le substrat biologique et anatomique de la récupération du langage après une aphasie. Bien qu'une importante variabilité inter-individuelle se dégage de la plupart des travaux, un consensus existe autour du rôle crucial du cortex temporal supérieur gauche qui, à l'échelon d'un groupe de patient, s'il est réintégré au sein du réseau neuronal activé, s'accompagne d'une bonne récupération de l'expression (Heiss *et al.*, 1999; Cardebat *et al.*, 2003; de Boissezon *et al.*, 2005). Le rôle de l'hémisphère droit, contra-lésionnel, est encore très discuté. Il est fort probable que son activité soit compensatoire chez certains patients, mais véritablement délétère chez d'autres (Rosen *et al.*, 2000; Naeser *et al.*, 2004).

Les mêmes outils ont permis de visualiser le substrat biologique d'une prise en charge orthophonique. Selon les publications, les rééducations et les patients, la modification du réseau neuronal activé se situe au sein du cortex péri-lésionnel gauche ou plus à distance, et parfois au sein des aires homologues de l'hémisphère droit.

Enfin, pour les patients dont l'activité de l'hémisphère droit semble plus délétère que compensatoire, l'utilisation d'une stimulation transcrânienne à visée inhibitrice pourrait s'accompagner d'amélioration des performances linguistiques.

Imagerie fonctionnelle et rééducation orthophonique

L'efficacité de l'orthophonie est reconnue par plusieurs méta-analyses (Robey, 1998; Joseph *et al.*, 2000). Les effets bénéfiques des thérapies enregistrés lors d'essais cliniques sont maintenant soutenus par l'observation d'une plasticité fonctionnelle cérébrale en action.

Les études en neuro-imagerie concernant les rééducations orthophoniques de l'aphasie ne sont pas encore très nombreuses. Les auteurs restent divisés sur le rôle que joue chaque hémisphère dans la récupération linguistique spontanée comme guidée par une thérapeutique.

Implication de l'hémisphère gauche

Une étude de cas (Leger *et al.*, 2002) décrit un patient présentant une apraxie de la parole (perte des mouvements bucco-phonatoires automatique permettant la production de phonèmes) avant et après une thérapie de six semaines spécifiquement adaptée à son déficit. Cette thérapie consistait à réapprendre au patient la correspondance entre chaque phonème et la position respective de l'appareil bucco-phonatoire par l'intermédiaire de schémas. Les progrès en dénomination sont constatés tant pour les items inclus dans la thérapie que pour ceux totalement extérieurs à la thérapie. Cette amélioration s'est accompagnée d'un pattern d'activation en IRMf proche de celui observé chez les sujets sains impliquant les zones péri-lésionnelles lors d'une tâche de dénomination. La ré-activation plus spécifique de l'aire de Broca et du gyrus supramarginal gauche reflète donc probablement une stratégie compensatoire du traitement phonologique des items.

D'autres travaux ont mis en évidence une augmentation des activations de l'hémisphère gauche à l'issue d'une prise en charge rééducative, comme celui de Belin *et al.* (Belin *et al.*, 1996) qui les premiers ont montré le substrat biologique d'une rééducation (par Thérapie Mélodique et Rythmée) ou d'autres plus récents (Fridriksson *et al.*, 2006; Vitali *et al.*, 2007).

Implication de l'hémisphère droit

Dans un travail à paraître, Raboyeau *et al.* (Raboyeau *et al.*, 2008) effectuent un apprentissage lexical d'une liste de 100 mots chez dix patients aphasiques chroniques et comparent celui-ci au « ré-apprentissage » d'une liste de 100 mots dans une langue étrangère (anglais et espagnol) pour deux groupes de 10 sujets contrôles ayant appris cette langue lors de leur scolarité mais ne la pratiquant plus. Cet apprentissage s'effectue sur 4 semaines au rythme moyen de 15 minutes par jour, cinq jours par semaine. Tous les sujets réalisent un examen TEP avant et à l'issue de l'apprentissage durant une tâche de dénomination d'items issus des listes. Une étude en conjonction montre que le cortex frontal inférieur droit et insulaire droit

est activé tant chez les patients que chez les sujets contrôles. De plus, il existe une corrélation entre l'augmentation des activations de l'insula droite ou de la région fronto-médiane et l'amélioration des performances en dénomination chez les patients.

Ces activations frontales droites semblent donc intimement liées aux progrès en dénomination, mais elles ne peuvent être décrites comme compensatoire chez les patients car également présentes chez les sujets contrôles indemnes de toute lésion.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

La rTMS est un moyen non invasif de créer une dépolarisation brutale et synchrone des neurones d'une zone précise du cortex cérébral grâce à un champ magnétique.

La répétition de stimuli multiples (regroupés en train de stimulation) est le principe de la rTMS, qui se définit donc par la fréquence, l'intensité et la durée de la stimulation. Selon ces paramètres, le résultat est une augmentation ou une diminution de l'excitabilité corticale.

La stimulation à basse fréquence (1 Hz) aboutit à une diminution de l'excitabilité corticale, donc à une inhibition, et génère ainsi une lésion corticale fonctionnelle focale et temporaire, dont l'effet rémanent durera approximativement autant que la stimulation (soit quelques minutes en général).

A l'inverse, la rTMS à plus grande fréquence (10 ou 20 Hz) augmente l'excitabilité corticale (Pascual-Leone *et al.*, 1994), mais il existe dans ce cas un risque épileptogène non négligeable pour des patients cérébrolésés.

Notion de balance interhémisphérique

Les deux hémisphères sont couplés du point de vue fonctionnel grâce aux connections transcallosales, qui sont majoritairement inhibitrices : on parle d'inhibition interhémisphérique transcallosale. Il en ressort qu'à la suite d'une lésion hémisphérique unilatérale, il existe un déséquilibre de la balance interhémisphérique avec une diminution de

l'inhibition du cortex lésé sur le cortex sain et une augmentation de l'inhibition du cortex sain sur le cortex lésé.

Dans le domaine de l'aphasie, des auteurs se sont basés sur cette hypothèse de balance interhémisphérique pour expliquer les résultats d'études en imagerie fonctionnelle cérébrale, à savoir, des activations importantes au sein de l'hémisphère droit chez les patients ayant mal récupérés. Ils parlent ainsi de stratégie d'impasse (Rosen *et al.*, 2000) ou de plasticité mal adaptée (Naeser *et al.*, 2004). Selon eux, l'inhibition de l'hémisphère droit et de son hyperactivité inhibitrice pourrait ainsi être une nouvelle voie thérapeutique.

Inhibition frontale droite chez l'aphasique

L'équipe de Naeser et Pascual-Leone a étudié l'effet de 20 minutes de rTMS inhibitrice répétées cinq fois par semaine durant deux semaines dans une étude ouverte (Naeser *et al.*, 2005). Les améliorations observées au terme des deux semaines de traitement s'amplifient lorsque les patients sont réexaminés deux mois plus tard (amélioration significative du Boston Naming Test et de la dénomination d'animaux et d'outils du BDAE). Pour trois des quatre patients, cette amélioration persiste huit mois après le traitement, laissant penser que l'inhibition induite a permis une réorganisation fonctionnelle à long terme du réseau linguistique. Ces résultats sont encourageants, mais doivent être confirmés par une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo utilisant les techniques modernes de localisation de la sonde de stimulation (neuro-navigation).

Dans un essai clinique de type « preuve de concept », randomisé et contrôlé, nous réalisons une rTMS inhibitrice (1Hz à 90% du seuil moteur au repos) de l'homologue droit de la pars triangularis de l'aire de Broca (BA45) chez 11 volontaires sains droitiers (de Boissezon *et al.*, 2007) et chez des patients aphasiques (sept à l'heure actuelle). La rTMS est contrôlée par une stimulation à l'aide d'une bobine factice (Sham en anglais), produisant le clic de la stimulation mais sans modification du champ magnétique. L'ordre des stimulations (véritable

et factice) est contrebalancé au sein de chaque groupe. Chaque stimulation (durant 23 minutes) est immédiatement suivie par un examen TEP lors d'une tâche de génération de verbes sémantiquement reliés aux stimuli entendus (un nom commun toutes les 6 secondes).

Les résultats préliminaires, obtenus pour le groupe de sujets volontaires sains, montrent que la stimulation appliquée sur le cortex frontal inférieur droit ne modifie pas les performances linguistiques. Les temps de réactions ne sont ni améliorés, ni aggravés.

L'activation cérébrale liée à la tâche d'activation est bilatérale, essentiellement temporale supérieure et moyenne, incluant aussi les cortex frontal et pariétal inférieurs. À la suite de la stimulation véritable, l'activité frontale inférieure droite est totalement absente lors du premier run, réapparaissant progressivement lors des deuxième et troisième runs (réalisés respectivement 7, 16 et 25 minutes après l'arrêt de la stimulation). Cette dynamique temporelle d'augmentation de l'activation frontale inférieure droite est inversée avec celle de l'ensemble des autres aires activées qui décroissent du premier au troisième runs par phénomène d'habituation.

Le contraste direct rTMS véritable versus factice montre une diminution immédiate du débit sanguin cérébral local au sein du cortex temporal droit et une augmentation contralatérale gauche. Cette modulation est également transitoire diminuant puis disparaissant au 2ème puis 3ème run.

Nos résultats sont donc conformes avec l'hypothèse d'une balance d'inhibition inter-hémisphérique dans le domaine linguistique. L'équilibre de cette balance semble modifiable par la rTMS inhibitrice appliquée au cortex frontal inférieur droit.

Nous sommes en cours de réalisation du même protocole chez des patients aphasiques, en poursuivant l'objectif d'une amélioration fonctionnelle liée à l'inhibition droite et ainsi à la stimulation indirecte du cortex péri-lésionnel gauche.

Conclusion

La preuve de l'efficacité d'une prise en charge reste l'amélioration des performances lors d'un essai randomisé contrôlé en double insu. Si les outils d'imagerie fonctionnelle cérébrale, TEP et IRMf, permettent de localiser l'impact cérébral d'une prise en charge orthophonique, ils ne peuvent, à l'heure actuelle, servir à rechercher un marqueur intermédiaire de l'efficacité du traitement. La variabilité inter-individuelle du réseau neuro-linguistique est, en effet, bien trop importante pour que l'on puisse parler de normalisation de ce réseau à l'issue de la prise en charge.

Il est probable qu'à moyen terme, les progrès incessants de l'imagerie fonctionnelle cérébrale permettront de réaliser un diagnostic neuro-fonctionnel des capacités linguistiques préservées chez chaque patient, afin de proposer un traitement plus adapté. La rTMS, ou une autre technique de modulation de l'activité cérébrale (courant galvanique par exemple) aura alors sa place au sein de l'arsenal thérapeutique avec comme objectif une réorientation du réseau neuronal du langage vers les zones les plus fonctionnelles et utiles.

Références :

- BELIN, P., VAN EECKHOUT, P., ZILBOVICIUS, M., *et al.* (1996). Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 47(6): 1504-11.
- CARDEBAT, D., DEMONET, J. F., DE BOISSEZON, X., *et al.* (2003). Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke* 34(12): 2900-6.
- DE BOISSEZON, X., DEMONET, J. F., PUEL, M., *et al.* (2005). Subcortical aphasia: a longitudinal PET study. *Stroke* 36(7): 1467-73.
- DE BOISSEZON, X., MARIE, N., GROS, H., *et al.* (2007). rTMS modulation of the neural network for verb generation: a PET study. Human Brain Mapping, Chicago (USA).
- FRIDRIKSSON, J., MORROW-ODOM, L., MOSER, D., FRIDRIKSSON, A. et BAYLIS, G. (2006). Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *Neuroimage* 32(3): 1403-12.
- HEISS, W. D., KESSLER, J., THIEL, A., GHAEMI, M. et KARBE, H. (1999). Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 45(4): 430-8.
- JOSEPH, P. A., DE SEZE, M., MAZAUX, J. M. et BARAT, M. (2000). Evaluation de la rééducation de l'aphasie : revue de la littérature. Aphasie 2000. J. M. Mazaux, V. Brun and J. Pélissier. Paris, Masson: 172-177.
- LEGER, A., DEMONET, J. F., RUFF, S., *et al.* (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage* 17(1): 174-83.

- NAESER, M. A., MARTIN, P. I., BAKER, E. H., *et al.* (2004). Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *Neuroimage* 22(1): 29-41.
- NAESER, M. A., MARTIN, P. I., NICHOLAS, M., *et al.* (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 93(1): 95-105.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., WASSERMANN, E. M. et HALLETT, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117 (Pt 4): 847-58.
- RABOYEAU, G., DE BOISSEZON, X., MARIE, N., *et al.* (2008). Right-hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment? *Neurology* in press.
- ROBEY, R. R. (1998). A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 41(1): 172-87.
- ROSEN, H. J., PETERSEN, S. E., LINENWEBER, M. R., *et al.* (2000). Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 55(12): 1883-94.
- VITALI, P., ABUTALEBI, J., TETTAMANTI, M., *et al.* (2007). Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 21(2): 152-60.