

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Madame Charlotte MOERMAN

Titulaire d'un Master de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

**Thérapies de neuromodulation ciblées de la moelle
épineuse pour atténuer les déficits de la marche
dans la maladie de Parkinson**
(présentation en anglais)

Directeur·trice de thèse :

Madame la Professeure Jocelyne BLOCH

Cette soutenance aura lieu le

Lundi 12 juin 2023 à 17h00

à l'auditoire Mathias Mayor, bâtiment principal du CHUV (BH08),
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Thérapies de neuromodulation ciblées de la moelle épinière pour atténuer les déficits de la marche dans la maladie de Parkinson

Thèse de doctorat en Neurosciences par Charlotte Moerman

La maladie de Parkinson est une pathologie courante qui affecte 1 à 2 % des personnes de plus de 60 ans. Elle cause la mort progressive de neurones qui produisent de la dopamine dans des structures du cerveau impliquées dans le contrôle des mouvements. Tremblements des mains, raideur et lenteur constituent le trio de symptômes habituellement associés à la maladie. Cependant, avec le temps, les patients atteints auront de plus en plus de difficultés à marcher et à maintenir leur équilibre. La plupart d'entre eux développeront également des blocages de la marche, une affectation où ils ont soudainement les pieds collés au sol et ne peuvent plus avancer. Les patients voient souvent ces problèmes comme une cause majeure d'invalidité. Ils limitent, entre autres, leur mobilité et leur indépendance, et augmentent le risque de chute et de blessures.

Des médicaments de substitution de la dopamine et la stimulation cérébrale profonde sont couramment utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Alors qu'elles réduisent durablement la plupart des symptômes, ces thérapies ne parviennent souvent pas à améliorer efficacement les problèmes de marche et d'équilibre à long terme et peuvent même les aggraver dans certains cas. Malgré des années de recherche, leur traitement reste un défi. L'objectif de ma thèse est double. La première étape est de mieux comprendre comment la marche est contrôlée dans les structures cérébrales affectées. La deuxième consiste à développer une nouvelle approche afin d'offrir un traitement efficace pour ces problèmes non résolus.

Outre le cerveau, la moelle épinière peut également être ciblée pour améliorer la marche chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. En effet, l'une de ses fonctions est d'intégrer le feedback des muscles et les commandes du cerveau pour générer des mouvements adaptés à notre environnement. Des travaux ont été menés pour tenter de rétablir une communication fonctionnelle avec le cerveau en stimulant électriquement la moelle épinière. Les résultats lors d'essais cliniques n'étaient cependant pas concluants. Notre stratégie est tout autre. Étant donné que les commandes motrices du cerveau ne sont plus très fiables à cause de la maladie, nous voulons renforcer spécifiquement le feedback musculaire des jambes pour restaurer une marche saine et réduire le risque de chutes. Pour cela nous stimulons la partie lombaire de la moelle épinière en temps réel pour activer les muscles nécessaires aux différentes phases de la marche au bon moment.

Cette approche thérapeutique, quoique nouvelle pour la maladie de Parkinson, a déjà été validée avec des patients paraplégiques. Elle leur a permis de remarcher à l'aide de la stimulation et a même engendré un rétablissement partiel de certains mouvements volontaires sans stimulation. Dans le cas de Parkinson, nous prévoyons qu'il sera additionnellement nécessaire d'ajuster les protocoles de stimulation en temps réel à la gravité fluctuante de leurs symptômes pour maximiser l'effet thérapeutique. Grâce à l'utilisation d'une innovation technologique récente qui permet à la fois d'enregistrer et stimuler le cerveau des patients, nous avons pu décoder certains indicateurs prometteurs pour cette application, notamment la détection de blocages de la marche.

Nous avons déjà pu montrer que la stimulation lombaire de la moelle épinière, combinée à celle du cerveau couramment utilisé pour Parkinson, améliore la marche chez des primates dans lesquels la maladie a été induite artificiellement. Pendant ma thèse, j'ai appliqué cette approche pour la première fois chez deux personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Chez l'un, la marche est devenue bien meilleure et plus sécuritaire, avec une diminution conséquente de la probabilité d'avoir des blocages de la marche. Chez l'autre en revanche, aucun effet thérapeutique reproductible n'a pu être obtenu. Nous pensons que cela pourrait être dû à une différence de dosage des médicaments ou des particularités au niveau du système nerveux périphérique mais de plus amples recherches sont nécessaires.

Nos résultats montrent qu'il est difficile de valider des traitements pour la maladie de Parkinson malgré des effets prometteurs car il existe une grande disparité dans le profil clinique des patients affectés. De plus, de nombreux facteurs de confusion, spécifiques à cette maladie aux mécanismes encore mystérieux, peuvent influencer la généralisation à grande échelle de l'efficacité d'un nouveau traitement.