



■ EN DEUX MOTS ■ Les mouvements désordonnés, provoqués par la maladie de Gilles de La Tourette, disparaissent lorsque l'on stimule élec-

triquement certaines parties du cerveau profond. Lors d'une intervention chirurgicale fine, le neurochirurgien implante des électrodes qu'il

relie à une sorte de *pacemaker*. Cette technique, expérimentée sur trois patients, était déjà efficace contre la maladie de Parkinson.

Des électrodes contre les tics

Gilles de La Tourette. La stimulation électrique de zones cérébrales profondes réduit les troubles des patients atteints de maladies neurologiques.

Bernard Pidoux est maître de conférences à l'université Pierre-et-Marie-Curie et praticien hospitalier (AP-HP) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.
pidoux@ccr.jussieu.fr

En 1825, la marquise de Dampierre se retire du monde alors qu'elle n'a que 26 ans, tant les jurons qui lui échappent nuisent à sa vie sociale, écrit alors le médecin Jean Itard. Elle ne contrôle pas ses gestes, vocifère et insulte irrésistiblement ses interlocuteurs. Soixante ans plus tard, Gilles de La Tourette décrit scientifiquement cette étrange affection qui porte aujourd'hui son nom.

Aux frontières de la neurologie et de la psychiatrie, la

maladie, ou syndrome, de Gilles de La Tourette, qui débute dans l'enfance, se manifeste effectivement par des tics moteurs (mouvements anormaux brefs et intermittents) et verbaux (cris, hurlements parfois obscènes). Dans certains cas, le patient a des pensées obsessionnelles, et des troubles du comportement avec automutilation peuvent apparaître. Environ une personne sur 2 000 y est confrontée. Un tiers des patients guérit, un tiers s'améliore à l'adolescence. Reste un dernier tiers qui garde une maladie sévère. Ces personnes souffrent d'isolement familial, de rejet social et relèvent d'un traitement neuropsychiatrique.

L'exemple de Parkinson

Les médicaments neuroleptiques, qui visent à limiter les tics en bloquant les récepteurs d'un neurotransmetteur, la dopamine, sont inefficaces pour traiter les formes graves de la maladie. La seule réponse était alors, jusqu'à ces dernières années, la chirurgie du thalamus*, car on avait remarqué, dans les années 1960, que les tremblements disparaissaient à la suite d'accidents vasculaires localisés dans ce noyau central. Cette solution n'est pas idéale, car l'acte chirurgical ne peut s'effectuer sur les deux hémisphères cérébraux. Il risque en effet de provoquer des troubles de la mémoire ou de la parole s'il déborde sur des structures voisines. Une nouvelle technique efficace, la stimulation cérébrale profonde haute fréquence (SHF), n'a pas cet inconvénient. Autre avantage, elle ne provoque pas de lésion et est réversible.

La stimulation haute fréquence a d'abord été mise au point pour traiter la maladie de Parkinson, dans laquelle les patients sont atteints de tremblements très invalidants que les médicaments n'atténuent pas. La technique, inventée dans les années 1980 par le neuro-



chirurgien Alim-Louis Benabid, du CHU de Grenoble, consiste à implanter des électrodes dans le cerveau profond du patient. Reliées à un boîtier identique à un stimulateur cardiaque, elles délivrent des impulsions électriques qui permettent, quand leur fréquence dépasse 100 hertz, d'arrêter les tremblements [1].

A.-L. Benabid a identifié trois cibles anatomiques, toutes situées au centre du cerveau: le thalamus, le pallidum* et un petit noyau* situé sous le thalamus, le noyau subthalamique. L'organisation fonctionnelle de ces noyaux, modélisée par Mahlon DeLong de l'université Johns Hopkins à Baltimore, explique les symptômes de la maladie [2]: par ses connexions entre la partie externe et la partie interne du pallidum, le noyau subthalamique stimule cette structure inhibitrice, ralentissant ainsi les mouvements du patient. Cette liaison s'effectue selon le circuit moteur, un des trois circuits de neurones en forme de boucles du modèle de M. DeLong. Ces trois circuits vont du cortex aux noyaux profonds, puis au thalamus et en retour

au cortex *via* leurs axones. Le deuxième circuit, qui relie des territoires limbiques, intervient dans l'empathie, les réponses appropriées aux stimuli sociaux et la motivation des comportements. Le troisième relie des territoires associatifs. Il joue un rôle dans la préparation et la programmation des actions. Aujourd'hui, dans le monde, plusieurs milliers de parkinsoniens ont été traités par stimulation haute fréquence. Parmi les 300 opérés à la Pitié-Salpêtrière, à Paris, deux connaissaient également des troubles obsessionnels compulsifs qui ont étonnamment régressé sous l'effet de la stimulation haute fréquence du noyau subthalamique [3]. Cette découverte fortuite a attiré l'attention de notre équipe sur un effet probable de la stimulation sur les circuits limbique et associatif passant par le noyau subthalamique. Cette hypothèse était corroborée par les travaux d'Ann Graybiel, du MIT, à Boston. En 2001, elle avait mis en évidence, chez des animaux, des corrélations entre des mouvements répétitifs analogues aux tics et l'activité de neurones des territoires limbiques [4].

Précision d'implantation

Nous avons donc pensé que la stimulation haute fréquence pourrait aussi servir dans le traitement de la maladie de Gilles de La Tourette. Nous avons ainsi implanté des électrodes dans les territoires limbiques du pallidum et du thalamus de trois patients ayant une forme sévère de cette maladie. Le premier, opéré en 2002, a vu sa vie transformée. Ses tics verbaux et moteurs ont été réduits de 65%. Les automutilations ont cessé [5]. Quant aux deux autres, traités plus récem-

ment, les résultats, en cours de publication, sont également favorables.

Cette efficacité de la stimulation haute fréquence repose sur la précision

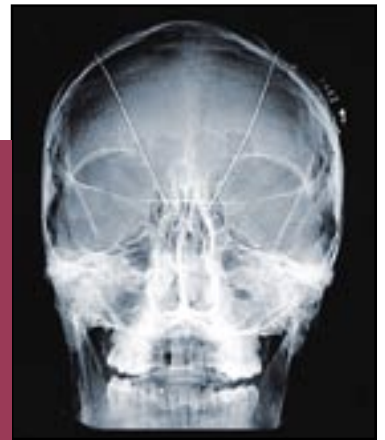
de la mise en place des électrodes, pendant laquelle le patient est constamment réveillé. La première étape est de visualiser les noyaux centraux au moyen d'un examen IRM. Puis on superpose à l'IRM un atlas tridimensionnel développé à la Salpêtrière [6]. Les coordonnées spatiales de la cible anatomique étant mesurées, on explore la région, pendant l'intervention chirurgicale, avec des micro-électrodes. Celles-ci détectent l'activité des neurones, ce qui confirme, au millimètre près, la position des noyaux traversés. Ces mêmes micro-élec-

trodes, de 12 centimètres de long et de 25 micromètres de diamètre à la pointe, servent ensuite à identifier la partie du noyau dont la stimulation fait disparaître les symptômes. Finalement, le neurochirurgien met en place, sur chaque hémisphère, l'électrode de stimulation haute fréquence, composée de 4 contacts rapprochés afin de sélectionner le plus efficace.

Au niveau cérébral, cette technique réduit l'hyperactivité spontanée du noyau subthalamique. C'est ce que nous montrent les neurones qui le constituent et dont nous avons enregistré l'activité pendant l'opération [7]. Hitoshi Kita, de l'université du Tennessee, à Memphis, qui a constaté une même réduction de l'activité du pallidum chez le singe, l'explique par la compétition entre une influence excitatrice et inhibitrice du noyau subthalamique sur le pallidum. Lors de la stimulation de ce noyau, c'est l'inhibition du pallidum qui l'emporte [8].

La stimulation haute fréquence n'a, en revanche, pas encore permis d'améliorer la connaissance de la maladie elle-même. Il faut dire que nous partons de loin. Aucune étude n'a pu identifier de façon formelle une quelconque cause, qu'elle soit anatomique, biochimique ou métabolique. À la vue de la réussite de nos essais thérapeutiques, l'hypothèse d'une activité anormale des circuits limbiques et associatifs impliquant les noyaux gris centraux semble probable. L'intérêt de la stimulation haute fréquence est de modifier le fonctionnement de ces circuits de neurones, en effectuant une sorte de « reprogrammation » du cerveau malade, sans le caractère destructeur et irréversible de la chirurgie classique. ■ B. P.

CETTE RADIOGRAPHIE du crâne montre l'implantation des deux électrodes de stimulation dans le cerveau profond. Les fils de connexion passent sous la peau et relient les électrodes à un « pacemaker » placé sous la clavicule.



* Le **pallidum** est une structure de sortie des noyaux gris centraux.

* Les **noyaux**, tels que le **thalamus** ou les noyaux gris centraux, sont des structures constituées d'amas de neurones et situées au centre du cerveau.

[1] A.-L. Benabid *et al.*, *Appl. Neurophysiol.*, 50, 344, 1987.

[2] M. DeLong, *Trends Neurosci.*, 13, 281, 1990.

[3] L. Mallet *et al.*, *Lancet*, 26, 1302, 2002.

[4] A.M. Graybiel *et al.*, *Canales, Adv. Neurol.*, 85, 123, 2001.

[5] J.-L. Houeto *et al.*, *J. of Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, 992, 2005.

[6] J. Yelnik *et al.*, *Neuroimage*, 34, 618, 2007.

[7] M.-L. Welter *et al.*, *Arch. Neurol.*, 61, 89, 2004.

[8] H. Kita *et al.*, *J. Neurosci.*, 21, 8611, 2005.

EN SAVOIR PLUS

■ E. Gillet, « Un *pacemaker* pour le cerveau », *La Recherche*, avril 2004, p. 42.
 ■ www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GillesdeLaTourette-FRfrPub43.pdf
 ■ www.france-tourette.org