EXPLORATION NEUROPHYSIOLOGIQUE PER OPERATOIRE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Dr Bernard Pidoux

Les noyaux gris centraux (NGC) sont impliqués dans le contrôle de la motricité, des processus cognitifs (programmation, mémorisation) et la régulation de l'humeur. De nombreuse maladies résultent de leur dysfonctionnement (maladie de Parkinson, chorée, dystonie).
Des progrès substantiels ont été faits ces dernières années dans la connaissance de leur organisation anatomo-fonctionnelle. Ceux-ci sont à l'origine de nouveaux traitements de la maladie de Parkinson.

Rappel sur la maladie de Parkinson

Description de la maladie en 1817 par James PARKINSON, médecin londonien : « Essai sur la paralysie agitante ».

La maladie qui porte son nom est caractérisée par la triade 1°) tremblement de repos ; 2°) hypertonie musculaire avec rigidité en roue dentée ; 3°) lenteur à l'initiation des mouvements (akinésie) et à l'exécution des mouvements (bradykinésie).

Lewy (1912) décrit des corps d'inclusion dans le *nucleus basalis* de Meynert. Tretiakoff (1919) découvre la dépigmentation de la substance noire et trouve dans cette région des inclusions qu'il nomme corps de Lewy.

Mécanismes physiopathologiques périphériques.

La rigidité parkinsonienne : réaction anormalement vive du muscle au cours de son étirement. Due à une hyperactivité du système de motoneurones gamma (abaissement du seuil d'excitabilité des récepteurs fusoriaux) et hyperactivité alpha.

Le tremblement parkinsonien : constitué par une succession rythmique de bouffées d'activité électromyographique et de phases silencieuses.

Mécanismes centraux. Base biochimique de la maladie de Parkinson.

Les méthodes d'histofluorescence de FALCK et HILLARP permettent d'évaluer la répartition des amines biogènes dans le cerveau.

En 1959 Arvid CARLSON (récompensé en l'an 2000 par le prix Nobel de Médecine pour ses travaux sur la Dopamine) et indépendamment deux pharmacologues suédois A. BERTLER et E. ROSENGREN ainsi que SANO et col. observent une forte concentration de dopamine dans le striatum (noyau caudé et putamen) ainsi que dans le pallidum et le locus niger.
EHRINGER et Oleh HORNYKIEWICZ (1960) de l'Université de Vienne constatent un abaissement très important de la dopamine dans les cerveaux de sujets atteints de syndrome parkinsonien.
BIRKMEYER et HORNYKIEWICZ (1961) proposent le traitement de la maladie de Parkinson par un précurseur de la dopamine, la L-DOPA.
BARBEAU au Canada (1960) conseille le même traitement après avoir constaté une constante diminution de l'excrétion urinaire de dopamine chez les patients parkinsoniens.

La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire entraîne une déplétion en dopamine du striatum. La maladie de Parkinson apparaît quand 70-80% des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta ont disparus.

Plusieurs hypothèses sont formulées pour expliquer la mort des neurones de la substance noire. L'une d'entre elles évoque le rôle des radicaux libres fortement toxiques. Ceux-ci sont engendrés par la dégradation de la dopamine, les mitochondries, l'accumulation de fer.

Conséquences de la dépopulation neuronale

Les neurones dopaminergiques de la substance noire projettent sur le striatum (noyau caudé et putamen).
La dénervation dopaminergique striatale entraîne une modification du fonctionnement des neurones du striatum. La voie striato pallido nigrique devient hypoactive et la voie striato pallidale externe est hyperactive. Cette dernière étant inhibitrice, le pallidum externe exerce une moindre influence inhibitrice sur le noyau subthalamique (NST). C'est la voie indirecte vers le pallidum interne (GPi). Les neurones du NST sont excitateurs par l'intermédiaire du glutamate, tandis que les autres voies des ganglions de la base sont gabaergiques inhibitrices. Finalement, la désinhibition du NST renforce l'activité de la substance noire (pars reticulata) et du GPi d'autant plus que celui-ci n'est plus freiné par la voie directe. En conséquence le GPi peut inhiber le circuit moteur en retour thalamo cortical vers les aires pré-motrices frontale et l'aire motrice supplémentaire.

Les expériences de BERGMAN, WICHMAN et DELONG (1990) chez le singe rendu parkinsonien après injection de MPTP on montrées l'existence d'une hyperactivité des neurones du NST. La lésion chimique de ce noyau était capable de faire disparaître les symptômes parkinsoniens : rigidité, akinésie et tremblement. BENAZZOUZ en 1993 obtient le même effet en stimulant le NST à haute fréquence.

Cette stimulation à haute fréquence avait été utilisée en premier par BENABID et col. (1989) dans le traitement du tremblement en stimulant le noyau Vim du thalamus de façon chronique par implantation d'électrodes chez des patients ayant une maladie de Parkinson. On ne connaît pas encore de manière précise le mécanisme de la stimulation à haute fréquence, qui est supposée inhiber le noyau stimulé dans la mesure où elle reproduit l'effet d'une lésion.

A la Pitié-Salpêtrière sont effectuées depuis 1994 des interventions neurochirurgicales stéréotaxiques sur le thalamus pour le traitement du tremblement de la maladie de Parkinson et du tremblement essentiel. Depuis, devant les succès thérapeutiques impressionnants et les progrès des connaissances physiopathologiques, le champ des indication a été étendu au traitement symptomatique de la maladie de Parkinson et d'autres structures ont été explorées, comprenant l'ensemble des noyaux gris de la base y compris le Corps de Luys ou Noyau SubThalamique.
Une technique multidisciplinaire d'abord stéréotaxique du thalamus et des NGC a été elaborée. La démarche repose sur un repérage préalable en IRM tridimensionnelle, une neurochirurgie utilisant un cadre stéréotaxique et l'exploration électrophysiologique pour le repérage précis des cibles fonctionnelles. Un système complet d'exploration électrophysiologique stéréotaxique comporte un dispositif permettant la descente micrométrique simultanée de cinq microélectrodes d'enregistrement et de stimulation.

Mise en évidence d'une signature électrophysiologique des Noyaux Gris Centraux

L'enregistrement simultané par cinq microélectrodes, selon des trajectoires parallèles espacées de 2,3 mm, présente un certain nombre d'avantages : possibilité de comparer les activités cellulaires neuronales rencontrées au cours de l'exploration; possibilité de stimuler avec l'une des cinq électrodes. C'est l'existence de décharges neuronales caractéristiques qui permet de délimiter avec une précision infra millimétrique les limites spatiales des noyaux intra cérébraux cibles (le NST représente un volume de 7x5x9 mm). Au cours d'une intervention chirurgicale qui dure environ huit heures l'exploration neurophysiologique représente encore un quart du temps. Les micro électrodes explorent typiquement un volume de 250 mm^3 (exploration longitudinale de 15 mm). Le choix de l'emplacement pour

l'implantation de l'électrode de stimulation chronique repose sur la détection des activités neuronales caractéristiques. Le choix final dépend également de la zone dont la stimulation produit les effets thérapeutiques les plus significatifs, avec le moins d'effets indésirables.

Il faut souligner que les interventions chirurgicales se font le plus souvent sans anesthésie chez des patients conscients qui peuvent coopérer avec le neurologue et le neurophysiologiste au cours de l'intervention. Ceci est nécessaire pour évaluer l'effet de la stimulation aiguë qui contribue à localiser la cible fonctionnelle où nous implantons l'électrodes de stimulation chronique. Le patient étant éveillé et coopérant, cette situation privilégiée permet en même temps un travail de recherche neurophysiologique particulièrement significatif sur la motricité volontaire.

Dans un premier temps, retrouvant les résultats de travaux plus anciens nous avons constaté que le noyau Vim du thalamus était le siège d'activités neuronales rythmiques dont la fréquence et la synchronisation étaient en relation avec le tremblement. La stimulation aiguë de la même région du thalamus à haute fréquence (135 Hz) induit la suppression quasi immédiate du tremblement de la moitié du corps controlatéral. Cet effet bénéfique sur le tremblement pouvait résulter de l'introduction d'un signal perturbateur dans un circuit neuronal dont l'oscillation induisait un tremblement. On pouvait également l'interpréter comme la conséquence d'un effet neuro inhibiteur (inhibition par dépolarisation présynaptique ?) sur des neurones impliquées dans une boucle fonctionnelle du circuit moteur cérébello thalamo cortical. L'effet thérapeutique de la stimulation aiguë ne s'épuisant pas, nous avons ainsi pu implanter avec succès, chez un petit nombre de patients, des électrodes intra thalamiques à demeure reliées à des boîtiers de stimulation chronique placés comme un pacemaker cardiaque en sous cutané dans la région sub claviculaire.

Après une dizaine d'année d'évolution la maladie de Parkinson est beaucoup moins efficacement traitée par les médicaments dont l'administration vise à compenser la déficience en dopamine. Ce déficit en dopamine à la suite de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire induit une activité anormale du striatum. Il en résulte une hyperactivité du pallidum interne et du noyau subthalamique. Ceci a été mis en évidence sur des modèles de maladie de Parkinson, en particulier chez le singe MPTP.

En dehors du tremblement, le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson vise à réduire les deux autres symptômes majeurs, akinésie et rigidité. Certaines équipes proposent depuis quelques années la destruction du pallidum (pallidotomie) pour réduire les mouvements anormaux sévères induits par le

traitement médicamenteux. En suivant l'hypothèse d'un effet inhibiteur de la stimulation à haute fréquence nous avons préféré proposer d'implanter chez cinq patients des électrodes dans les région ventro médianes du pallidum interne (région somato motrice). Les patients avaient été sélectionnés en fonction de la gravité de leur maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices et des dyskinésies sévères induites par la dopa thérapie. L'intérêt de la neuro stimulation réside dans sa réversibilité et la possibilité d'implanter les deux côtés, ce qui n'est pas le cas de la pallidotomie.

Résultats obtenus dans le pallidum

Les enregistrements par microélectrodes et la micro stimulation ont permis une détermination précise des cibles physiologiques. Les cinq trajectoires parallèles simultanées ont facilité le choix du site d'implantation des électrodes de stimulation chronique. L'exploration du GP externe et interne a montré l'existence de riches décharges neuronales rapides modulées par les mouvements des membres controlatéraux. L'activité était parfois bloquée au début d'un mouvement actif et pendant plusieurs centaines de ms. On a noté une zone silencieuse entre les limites du GP latéral et du GP médian ainsi qu'entre le GPmi et GPme. Le NST a également montré la présence de potentiels d'action rapides parfois en bouffées que les mouvements pouvaient moduler. La stimulation chronique du GP a mis en évidence l'existence de deux sites ayant des propriétés fonctionnelles motrices très différentes. La stimulation du GP dorsale améliore les signes parkinsoniens et peut même engendrer des mouvement anormaux. La stimulation de la partie ventrale arrête les mouvements anormaux induits par la dopa à forte dose, mais peut entraîner une akinésie pure avec hypotonie. Ces résultats n'étaient pas prévisibles à partir du modèle physiologique actuel de NGC. En effet une inactivation du GPi aggrave la symptomatologie alors qu'il est pathologiquement hyperactif. De même, l'inactivation du GPe, sensé être moins actif, améliore les symptômes. Ceci souligne l'intérêt de poursuivre des recherches dans ce domaine.

Résultats obtenus dans l'exploration du NST et de la SNr

Le NST ou corps de Luys, dont la destruction entraîne l'apparition de mouvement anormaux particuliers, l'hémiballisme, était une structure soigneusement évitée par les neurochirurgiens au temps de la chirurgie destructrice (thalamotomie, pallidotomie). La constatation de son hyperactivité dans les modèles animaux de maladie de Parkinson en a fait au contraire une cible potentielle de la neurostimulation, toujours suivant l'hypothèse d'un effet neuro inhibiteur de celle-ci. Nous avons donc

entrepris d'implanter des patients parkinsoniens dont les symptômes n'étaient plus contrôlés par la dopathérapie (périodes « OFF » sévères, fluctuations motrices, dyskinésies induites par la DOPA).
Au cours de la descente des microélectrodes vers le noyau NST, il arrive qu'une électrode passe par le noyau réticulaire du thalamus. Nous y avons retrouvé des activités en courtes bouffées de 4 à 5 potentiels d'actions très caractéristiques, décrites dans la littérature. Plus bas les électrodes traversent la zona incerta avec des potentiels d'action rares et irréguliers. Dès l'approche du NST l'activité neuronale enregistrée s'enrichit. Les neurones du NST sont très denses, un neurone tous les 200 µm environ avec des fréquences de décharges spontanées élevées aléatoires 73.5 ±30.6 Hz, tandis que certaines unités déchargent en bouffées (synchrones du tremblement lorsqu'il existe). On observe une somatotopie à l'intérieur du NST. Les mouvements passifs de la racine d'un membre controlatéral provoquent une augmentation phasique des décharges suivie d'une pause. Les mouvements actifs des extrémités modulent en accélérant ou en ralentissant les décharges cellulaires. La vocalisation par le patient peut stopper l'activité spontanée. Chez un patient nous avons observé des neurones de la substance noire (partie réticulaire) dont l'activité débutait 150 ms avant que le patient ne parle. D'autres neurones ont une activité spontanée extrêmement rapide et régulière. Ces résultats préliminaires démontrent que dans la maladie de Parkinson le NST est hyperactif mais modulable par différents influx proprioceptifs ou des commandes motrices active ou passive.
La stimulation aiguë per opératoire à haute fréquence du NST, lorsqu'elle est effectuée en pleine cible fonctionnelle, fait disparaître tous les symptômes de la maladie de Parkinson. La rigidité cède, le tremblement s'arrête s'il était présent, l'akinésie disparaît et le patient est capable d'effectuer des mouvements plus amples et plus rapides de la moitié controlatérale du corps. Ces résultats neurophysiologiques cliniques sont à la base du traitement des formes sévères de maladie de Parkinson que l'on peut désormais traiter par stimulation chronique bilatérale à haute fréquence des NST (135 Hz – 70 µs – 0,5 à 3,5 Volts) avec des résultats impressionnants. Les patients peuvent reprendre une vie autonome et le traitement par la L-DOPA est réduit en moyenne de 60%, voire interrompu chez certains patients.

Nous étudions également les effets des stimulations cérébrales profondes à basse et haute fréquence sur le sommeil, les effets des stimulations à partir des contacts des électrodes placés à la limite ou en dehors des noyaux cibles. Ceci amène parfois à déclencher des réponses surprenantes : dépression aiguë réversible, nouveau syndrome alterne du tronc cérébral etc…rapportés dans les dernières publications.

Grâce à ces résultats de nouvelles perspectives s'ouvrent pour l'exploration neurophysiologique et la stimulation thérapeutique à haute fréquence chez l'Homme dans d'autres maladies avec ou sans

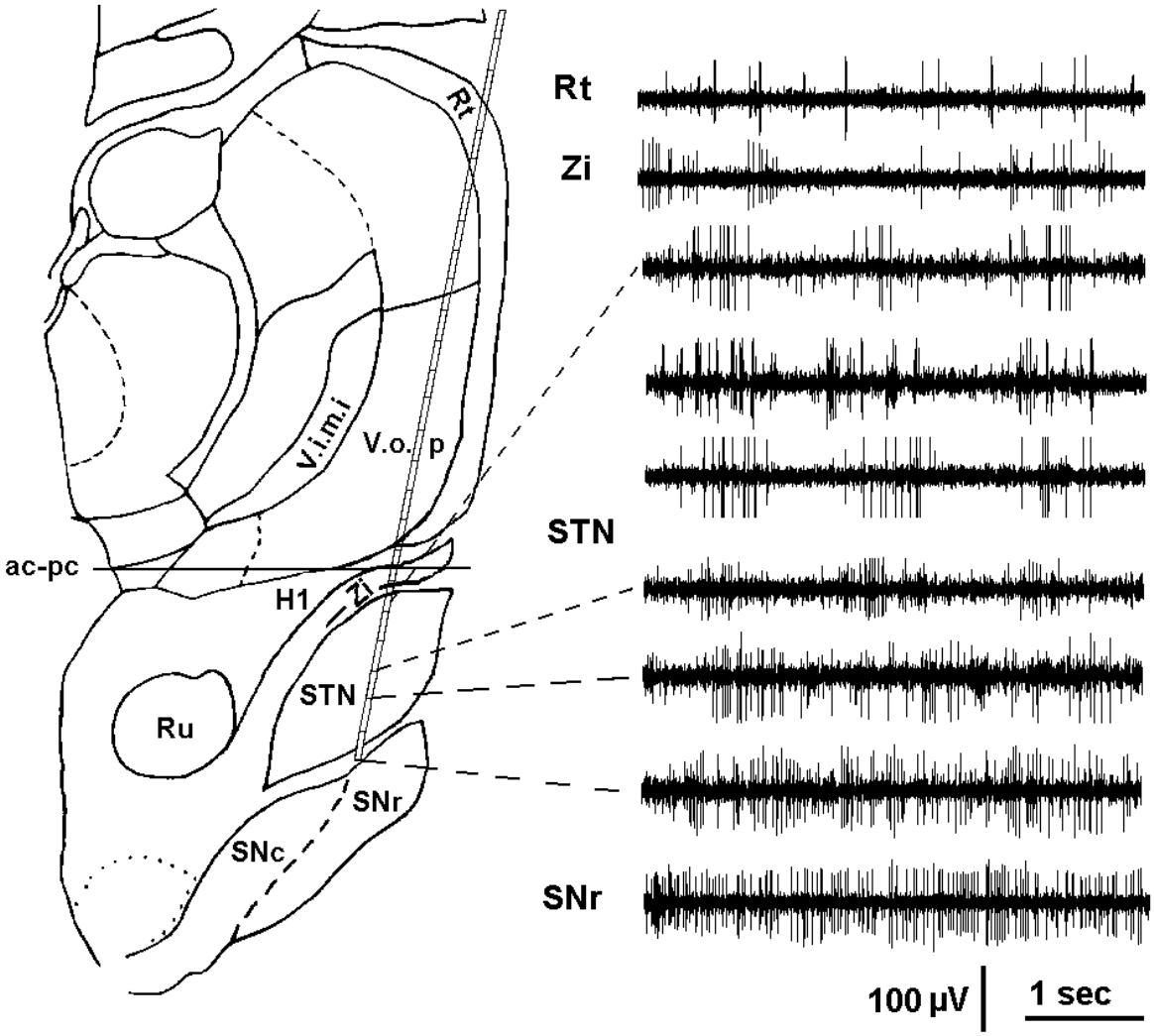
mouvements anormaux : dystonies, maladies des tics, troubles obsessionnels compulsifs (mouvements anormaux de la pensée).

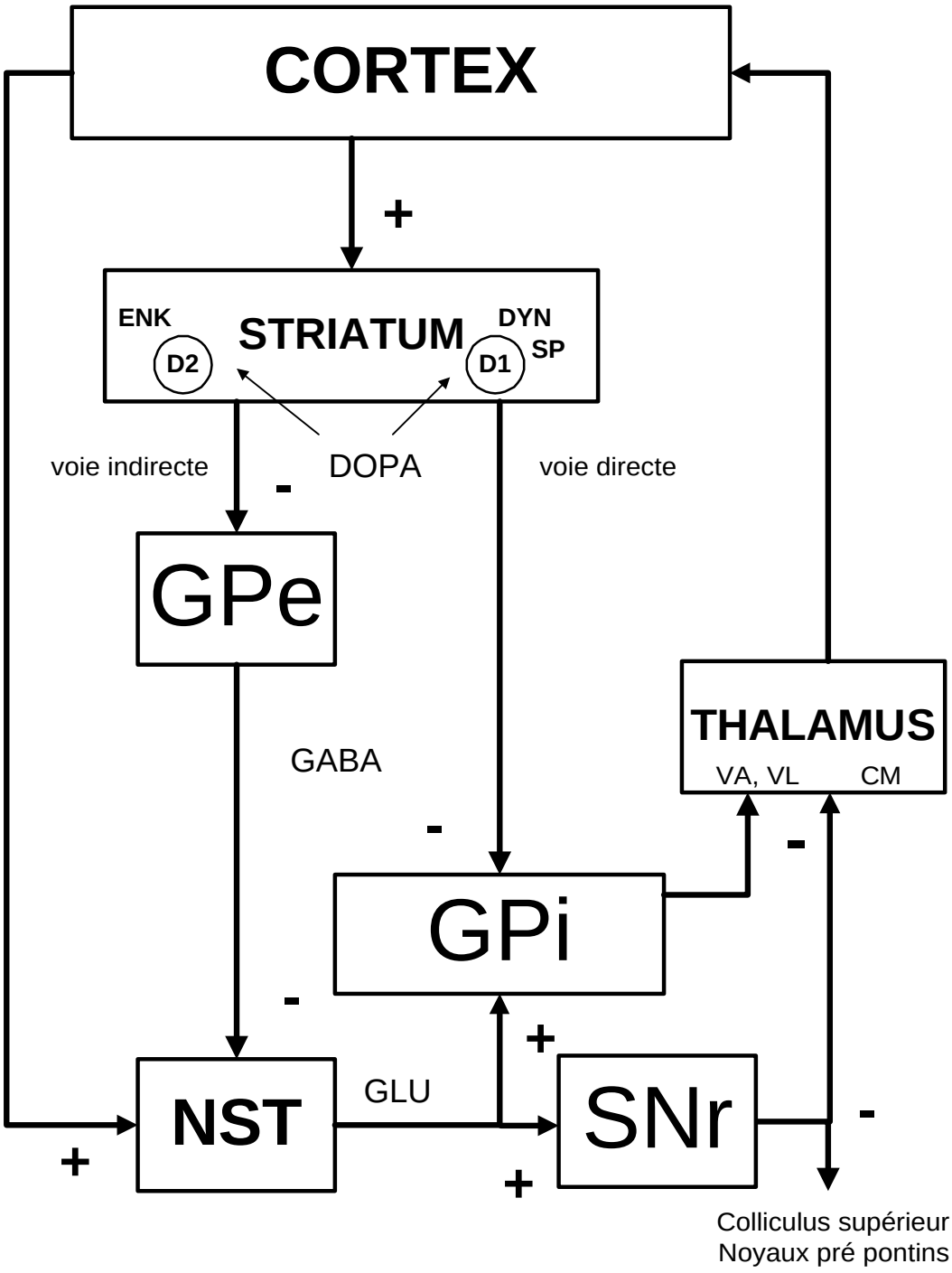
Figure 1 : schématisation de structures traversées par une des cinq semi micro électrodes d'enregistrement avec illustration des activités cellulaires détectées dans les différentes structures

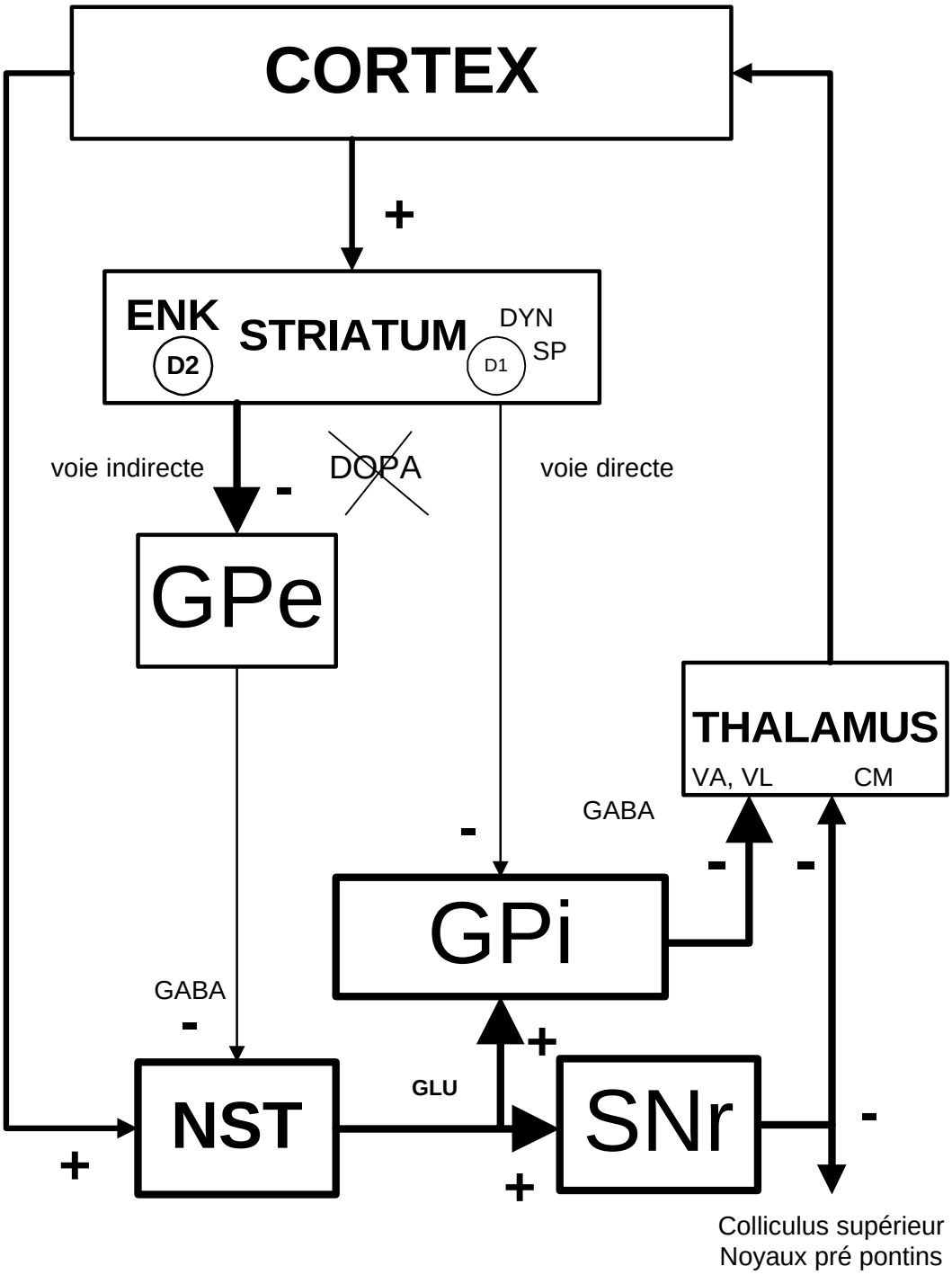
ac-pc : plan intercommissural passant par la Commissure antérieure et la Commissure Postérieure
Rt : noyau réticulaire du Thalamus
Vim : noyau Ventral intermédiaire du Thalamus
Vop : noyau Ventro Oral du Thalamus
Zi : zona incerta
H1 : Champ H1 de Forel
STN : noyau subthalamique
RU : noyau rouge
SNc : substance noire, pars compacta
SNr : substance noire, pars reticulata

Figure 2 : modèle des relations fonctionnelles entre les ganglions de la base selon Alexander et DeLong.

Figure 3 : conséquences, sur le fonctionnement des ganglions de la base, de la disparition de l'innervation dopaminergique du striatum, dans la maladie de Parkinson selon Alexander et DeLong.


Rt
Zi
V.i.m.i
V.o. p
ac-pc
H1
Zi
STN
Ru
SNr
SNc
Rt
Zi
STN
SNr
100 µV
1 sec


CORTEX
+
ENK
D2
STRIATUM
DYN
SP
D1
voie indirecte
DOPA
voie directe
-
GPe
THALAMUS
VA, VL
CM
GABA
-
-
GPi
-
+
NST
GLU
SNr
-
+
+
Colliculus supérieur
Noyaux pré pontins


CORTEX
+
ENK
D2
STRIATUM
DYN
SP
D1
voie indirecte
-
DOPA
voie directe
GPe
THALAMUS
VA, VL
CM
GABA
-
-
-
GPi
GABA
-
+
GLU
NST
SNr
-
+
+
Colliculus supérieur
Noyaux pré pontins

BIBLIOGRAPHIE

1: Bejjani BP, Arnulf I, Houeto JL, Milea D, Demeret S, Pidoux B, Damier P, Cornu P, Dormont D, Agid Y.
Concurrent excitatory and inhibitory effects of high frequency stimulation: an oculomotor study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Apr;72(4):517-522.

2: Welter ML, Houeto JL, Tezenas Du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease.
Brain. 2002 Mar;125(Pt 3):575-83.

3: Gaymard B, Rivaud-Pechoux S, Yelnik J, Pidoux B, Ploner CJ. Involvement of the cerebellar thalamus in human saccade adaptation.
Eur J Neurosci. 2001 Aug;14(3):554-60.

4: Yelnik J, Damier P, Bejjani BP, Francois C, Gervais D, Dormont D, Arnulf I, M Bonnet A, Cornu P, Pidoux B, Agid Y. Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson's disease.
Neuroscience. 2000;101(1):77-87.

5: Bejjani BP, Amulf I, Vidailhet M, Pidoux B, Damier P, Papadopoulos S, Bonnet AM, Cornu P, Dormont D, Agid Y. Irregular jerky tremor, myoclonus, and thalamus: a study using low-frequency stimulation.
Mov Disord. 2000 Sep;15(5):919-24.

6: Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, Staedler C, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD.
Neurology. 2000 Sep 12;55(5):728-30.

7: Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach.
Arch Neurol. 2000 Apr;57(4):461-5.

8: Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance.
J Neurosurg. 2000 Apr;92(4):615-25.

9: Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Damier P, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Derenne JP, Agid Y. Effect of low and high frequency thalamic stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease and essential tremor.
J Sleep Res. 2000 Mar;9(1):55-62.

10: Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation.
N Engl J Med. 1999 May 13;340(19):1476-80. No abstract available.

11: Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Papadopoulos S, Bonnet AM, Vidailhet M, Agid Y, Pidoux B, Cornu P, Dormont D, Marsault C. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: opposite effects of stimulation in the pallidum.

Mov Disord. 1998 Nov;13(6):969-70. No abstract available.

12: Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C, Agid Y. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets?
Neurology. 1997 Dec;49(6):1564-9.

13: Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Bonnet AM, Biondi A, Oppenheim C, Hasboun D, Damier P, Cuchet E, Philippon J, Agid Y, Marsault C. Chronic thalamic stimulation with three-dimensional MR stereotactic guidance.
AJNR Am J Neuroradiol. 1997 Jun-Jul;18(6):1093-107.