

Enregistrement & Stimulation Cérébrales Stéréotaxiques

Le tremblement est un des signes cardinaux de la maladie de Parkinson. Il peut être discret au début et devenir dans certains cas très invalidant, interférant avec les activités quotidiennes. Dans les années 1960-70s, lors d'interventions neurochirurgicales la thermo coagulation d'un noyau spécifique du thalamus, le Vim, avait la propriété de supprimer les tremblements sans affecter les mouvements. Cependant la destruction devait se limiter à ce noyau de petites dimensions sinon des déficits neurologiques pouvaient apparaître, surtout en cas d'intervention bilatérale. La localisation de la cible neurochirurgicale se faisait de manière très indirecte en l'absence des méthodes d'imagerie actuelles. Les praticiens disposaient d'atlas anatomiques stéréotaxiques sur lesquels étaient indiquées les coordonnées spatiales des structures cérébrales. L'injection d'un liquide de contraste radio opaque dans un ventricule latéral, le rendait visible sur une radiographie du crâne. Un cadre stéréotaxique, solidement fixé par des vis à l'os crânien du patient, comportait des échelles millimétriques dans les trois axes de l'espace. On pouvait donc repérer sur la radiographie les coordonnées spatiales de structures visibles par le moulage des ventricules. Deux bandes de substance blanche, la Commissure Antérieure (CA) et la Commissure Postérieures (CP) aux contours bien visibles en négatif se sont imposées comme des repères fiables. Grâce aux atlas stéréotaxiques, la position des cibles chirurgicales pouvait être déterminée chez un patient donné en fonction des distances par rapport à CA et CP et proportionnellement à la longueur CA-CP.

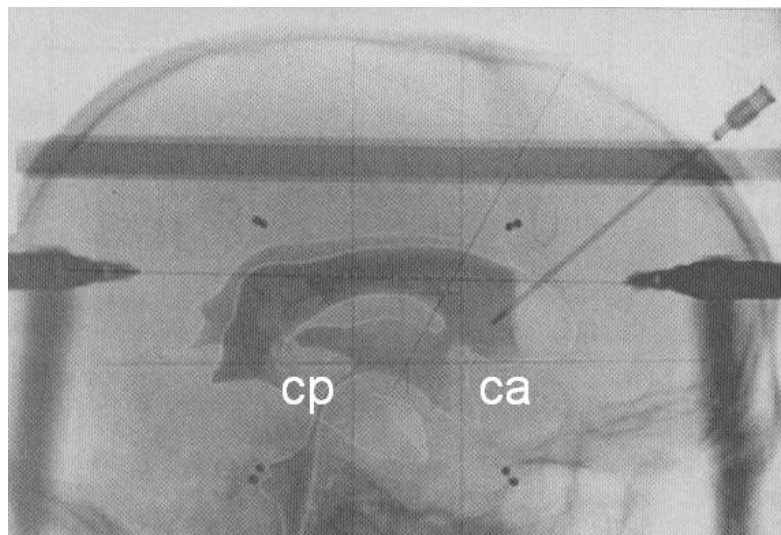


Figure 1

Radiographie du crâne de profil après injection d'un produit de contraste intra ventriculaire (l'aiguille est visible). Le trait horizontal inférieur passe par les Commissure Postérieure (cp) et Antérieure (ca). Les huit pastilles noires sont des repères pour le calcul des coordonnées stéréotaxiques.

Les autres symptômes de la maladie de Parkinson n'étaient pas corrigés par la chirurgie. On évitait en effet soigneusement le NST par crainte de mouvements anormaux qui auraient pu résulter de la destruction du corps de Luys (Noyau Sub Thalamique) connue pour donner un hémiballisme. La nécessité de confirmer la position de la cible au cours des interventions chirurgicales a conduit les neurophysiologistes dans les salles d'opération pour effectuer des enregistrements en cours d'intervention. En France, Denise Albe-Fessard a effectué de nombreux travaux dans les années 1960s en utilisant des microélectrodes pour enregistrer l'activité neuronale du thalamus. Le point d'entrée au niveau du crâne était situé dans la région pariéto-occipitale et la trajectoire oblique d'arrière en avant et de dehors en dedans utilisée visait la base du noyau Vim du thalamus située sur la ligne CA-CP, en avant de CP, à 3/12 de la longueur de CA-CP. Au passage, l'électrode enregistrait des réponses somesthésiques dans le noyau Ventro Postéro Latéral du thalamus (VPL) lors de la stimulation de la face ou de la main. Ceci permettait de vérifier la bonne latéralité de la trajectoire. Chez le patient éveillé, la stimulation électrique du VPL provoquait des paresthésies dont la localisation était également une bonne indication de la position de l'électrode d'exploration. Immédiatement en avant du VPL, l'électrode pénétrait ensuite dans le noyau Vim où il était possible d'enregistrer des cellules dont les potentiels d'action déchargeaient de manière rythmique en bouffées à 4-5 Hz synchrones du tremblement. De plus, la stimulation à haute fréquence du Vim arrêta le tremblement. Cette technique permettait de localiser précisément le Vim et de contrôler l'arrêt du tremblement, au moment de la thermo coagulation de la cible ainsi repérée, par passage d'un courant radiofréquence.

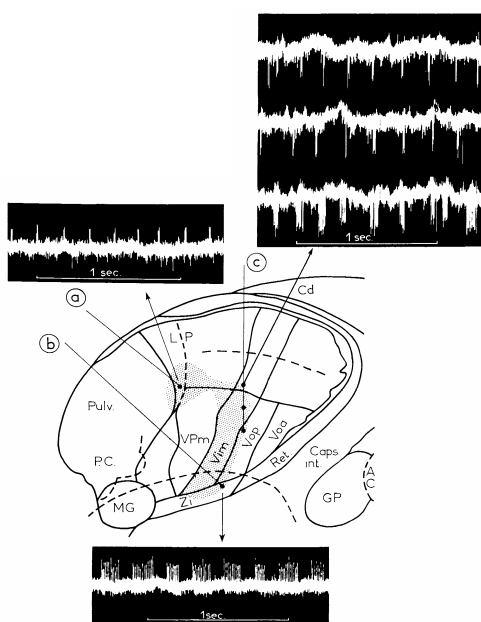


Figure 2. Autour d'une coupe sagittale du thalamus ont été représentés les activités rythmiques enregistrées au cours de trois explorations (a, b, c) chez trois patients différents. En grisé est représentée l'aire thalamique dans laquelle des activités à 5 par seconde ont pu être trouvées chez un groupe important de patients parkinsoniens tremblants. (D'après Albe-Fessard, 1971).

L'avènement de la DOPA-thérapie a quasiment interrompue la chirurgie du tremblement de la maladie de Parkinson pendant deux décennies. En effet, le traitement médicamenteux ne présente pas les risques d'une intervention chirurgicale. Par ailleurs l'efficacité de la L-dopa (DOPA) sur l'akinésie et la rigidité pendant plusieurs années est telle que l'on peut parler d'une véritable lune de miel thérapeutique. A l'exception du tremblement qui répond moins bien, la DOPA est très efficace pendant plusieurs années. Cependant le processus dégénératif de la maladie poursuit son cours et au bout de 7-8 ans surviennent des mouvements anormaux (dyskinésies) induits par la DOPA que l'on doit administrer à dose plus élevée pour venir à bout des périodes de blocage moteurs. Ces mouvements anormaux favorisés par le pic plasmatique de DOPA alternent en effet avec des moments de blocage des mouvements (périodes OFF) contemporains des taux plasmatiques inefficaces du médicament. Pour combattre les dyskinésies induites par la DOPA la coagulation du Pallidum interne postéro ventral a été proposée (pallidotomie). Cependant, cette intervention ne peut être pratiquée qu'unilatéralement pour éviter des complications neurologiques graves, ce qui en limite l'intérêt. En 1988, le Pr Alim Louis Benabid, neurochirurgien de Grenoble, inaugura une nouvelle ère thérapeutique en implantant des électrodes de stimulation chroniques dans les noyaux Vim de patients ayant une maladie de Parkinson avec des tremblements très invalidants. Ces électrodes sont reliées à un stimulateur implanté sous la peau dans la région sous claviculaire et qui délivre une stimulation à haute fréquence (135 Hz). Ce dispositif de stimulation permanente supprime très efficacement le tremblement, y compris le tremblement essentiel qui est une maladie neurologique plus répandue que la maladie de Parkinson. La stimulation chronique cérébrale profonde à haute fréquence (SHF) s'est depuis lors révélée extrêmement efficace et prometteuse. Elle a en effet été appliquée avec succès au traitement des dyskinésies induites par la DOPA en ciblant les deux pallidum des patients (Globus Pallidus interne, GPi). Ensuite, à la suite de travaux sur des modèles animaux de parkinsonisme, qui avaient montré une hyperactivité du Noyau Sub Thalamique (NST), efficacement traités par coagulation du NST, une équipe de neurophysiologistes de Bordeaux (Gross et Benazzouz) a montré que la SHF du NST supprimait tous les symptômes du parkinsonisme du singe. Ceci a conduit le Pr A.L. Benabid (Grenoble) à implanter des électrodes dans les NST de patients ayant une maladie de Parkinson. Le résultat a été à la hauteur des espérances, puisque cette méthode est devenue le traitement de référence pour les formes évoluées avec complications motrices de la maladie de Parkinson (suppression du tremblement et des épisodes de blocage moteur « OFF », réduction de l'akinésie et absence de dyskinésies induites par la DOPA du fait de la réduction de la posologie des médicaments).

L'enregistrement par microélectrode est utile pour vérifier la localisation anatomique précise des noyaux cibles

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) visualise les structures intra cérébrales et distingue assez bien la substance grise de la substance blanche. L'IRM est utilisée avec un cadre stéréotaxique pour repérer les coordonnées des noyaux cibles. Le NST n'est toutefois visible que dans une séquence IRM pondérée en T2 dont la précision est limitée. C'est pourquoi l'enregistrement par microélectrodes est toujours très utile. L'électrode est mue à l'aide d'un moteur fixé sur le cadre stéréotaxique. Le chirurgien effectue une petite ouverture dans l'os crânien pour pouvoir introduire les électrodes d'exploration et l'électrode de stimulation chronique. Lorsque la microélectrode passe dans la substance blanche (prolongements cellulaires myélinisés) elle n'enregistre pas de signal. Dans les noyaux qui comportent les corps cellulaires neuronaux et les synapses, on enregistre des potentiels d'action dont la fréquence et l'organisation temporelle peuvent servir à identifier le noyau (signature électrophysiologique) et donnent des indications sur le processus pathologique (hypo ou hyperactivité). Lorsque l'électrode est dans la région somatomotrice du noyau, les mouvements volontaires du patient réveillé ou la mobilisation passive des articulations des membres induisent des réponses cellulaires (augmentation ou diminution de la fréquence des potentiels d'action). Si le patient tremble, les neurones peuvent décharger de manière synchrone avec le tremblement. L'enregistrement est donc très utile pour la délimitation précise des noyaux (inférieure au mm). Plusieurs microélectrodes sont utilisées simultanément selon des trajectoires parallèles pour mieux apprécier la localisation spatiale des cibles chirurgicales.

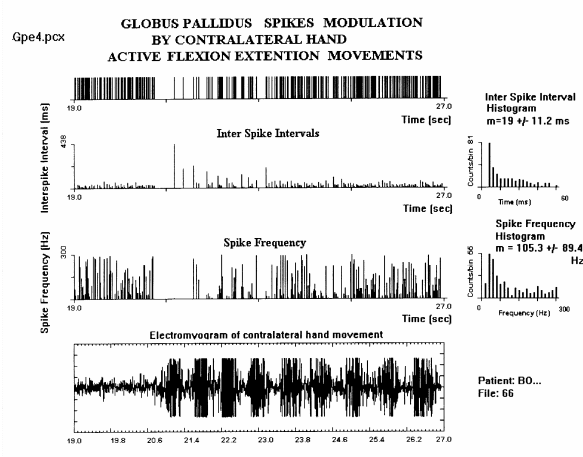


Figure 3

Analyse de l'activité d'un neurone du GPi lors d'un mouvement de flexion-extension de la main. Spike = potentiel d'action. Intervalle interspikes ; fréquence des spikes ; Electromyogramme des muscles extenseurs de la main. L'activité neuronale est modulée par les mouvements du poignet.

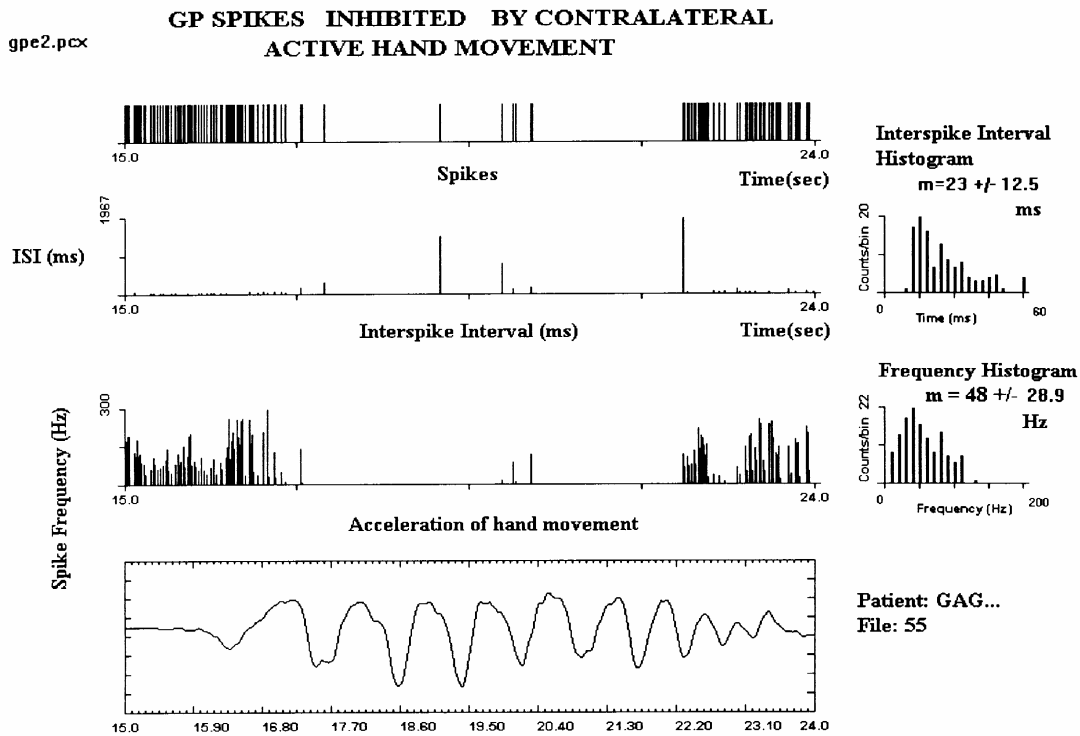


Figure 4

Analyse de l'activité d'un neurone du Pallidum Interne (GPi) au cours d'un mouvement de flexion-extension de la main. ISI – Histogramme d'Intervalles Inter spikes ; Enregistrement des mouvements de la main par accéléromètre. Ce neurone du GPi est complètement inhibé pendant le mouvement volontaire ce qui indique que la microélectrode d'enregistrement se situe dans la région somatomotrice de la main.

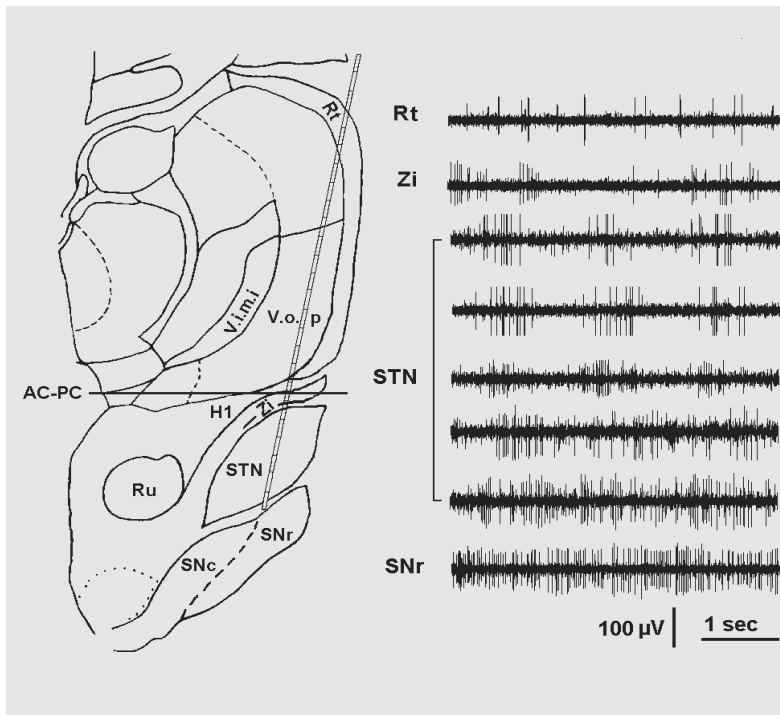


Figure 5. Enregistrement par microélectrode lors d'une l'exploration neurochirurgicale stéréotaxique. L'électrode traverse successivement le Thalamus, noyaux Vop et péri thalamique (thalamus reticularis), la Zona Incerta, le Noyau Sub Thalamique (STN) et le début de la Substance Noire reticulata (SNr).

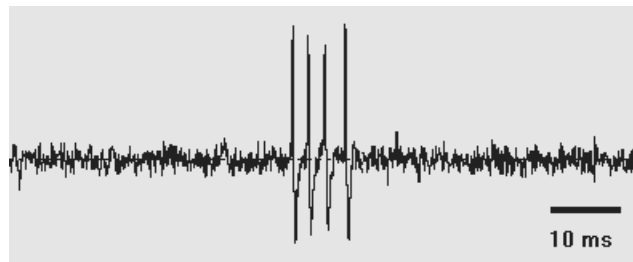
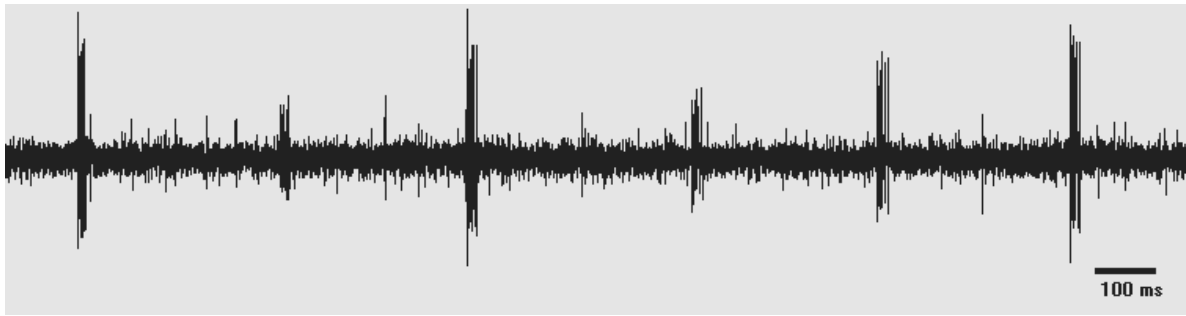


Figure 6

Bouffées de potentiels d'actions multiples caractéristiques du noyau périthalamique

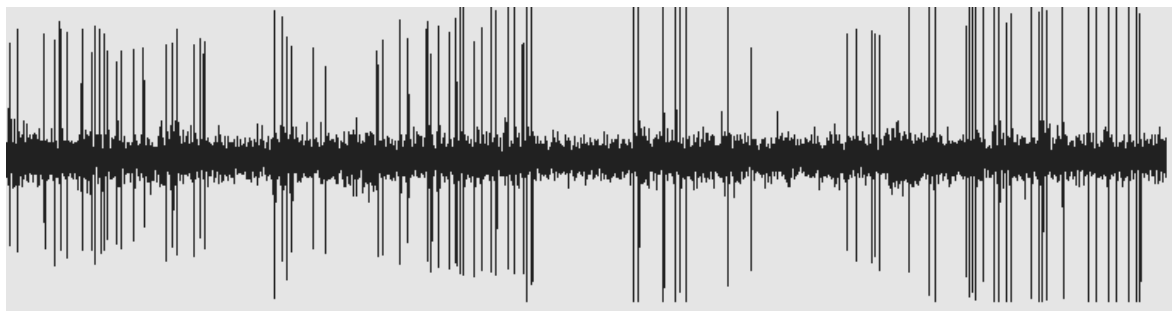


Figure 7

Activité rapide, en bouffées irrégulière de potentiels d'actions caractéristique d'un neurone du Noyau SubThalamique chez un patient ayant une maladie de Parkinson

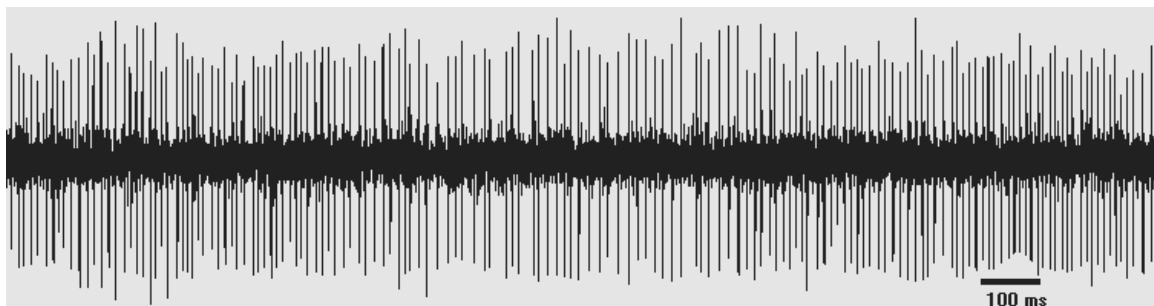


Figure 8

Neurone dont l'activité rapide et régulière est caractéristique de la Substantia Nigra chez un patient ayant une maladie de Parkinson

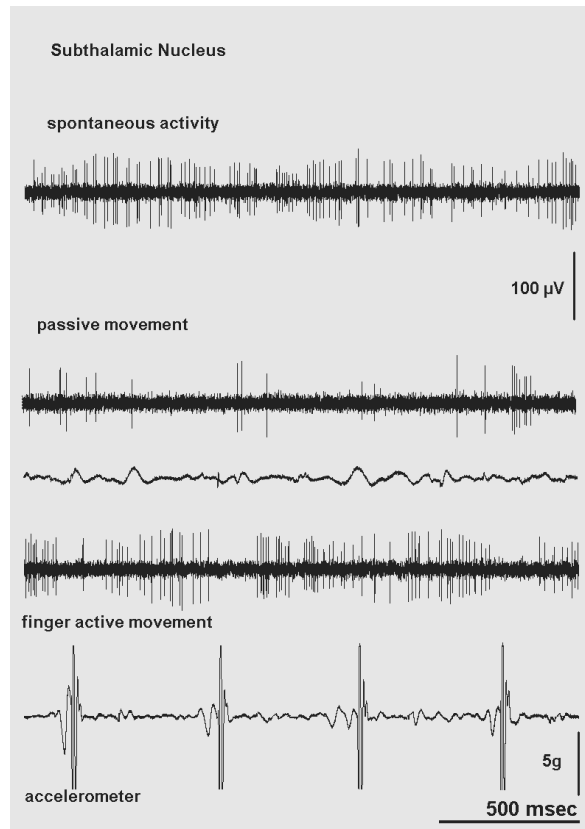


Figure 9

Activité cellulaire enregistrée dans le NST au cours d'une intervention chirurgicale pour l'implantation d'une électrode de stimulation chronique à haute fréquence chez un patient ayant une maladie de Parkinson : activité spontanée en haut ; mouvement passif au milieu ; mouvement volontaire en bas. Le patient tape régulièrement le pouce contre l'index. Accéléromètre : enregistrement du mouvement de l'index par un accéléromètre. Noter que l'hyperactivité spontanée est abolie lors des mouvements passifs de la main et que les mouvements volontaires des doigts modulent l'activité des neurones du NST.

La stimulation per opératoire à haute fréquence indique précisément la localisation de la cible fonctionnelle dans laquelle elle supprime tremblement, rigidité et akinésie.

L'électrode d'exploration peut aussi servir à stimuler les neurones et la réponse clinique indique au neurologue la meilleure position à l'intérieur du noyau : c'est la cible fonctionnelle. A cet endroit les symptômes pathologiques disparaissent avec le courant le plus faible. L'effet le plus facile à observer est l'arrêt du tremblement. On augmente progressivement le courant de stimulation sans dépasser 8 mA. Au-delà le courant diffuse plus à distance. Le stimulateur délivre des impulsions négatives de 60-90 microsecondes à la fréquence de 135 Hz. Le second signe dont on recherche la disparition est la rigidité qui est évaluée en mobilisant les articulations du patient. L'amélioration de l'akinésie nécessite la collaboration du patient, c'est pourquoi celui-ci est réveillé pendant cette phase de l'intervention chirurgicale. On lui demande d'effectuer des mouvements des mains : marionnettes, ouverture-fermeture, affrontement du pouce et de l'index. Le neurologue évalue le degré d'akinésie par la rapidité et l'amplitude de ces mouvements.

Si l'électrode de stimulation est mal placée des effets secondaires peuvent apparaître qui sont également indicateurs de la position relative par rapport au noyau (limitation des mouvements des yeux, effets végétatifs, dystonie fixée par stimulation du faisceau pyramidal etc..). Tous les effets de la SHF sont réversibles à l'arrêt de la stimulation, y compris dans la période post opératoire lorsque le patient est stimulé de façon continue. Même après plusieurs années, à l'arrêt de la stimulation tous les signes pathologiques réapparaissent. C'est parfois le signal de changer la pile du pacemaker. Cette chirurgie fonctionnelle n'est en effet pas destructive et peut être appliquée bilatéralement tout en étant réversible en cas de besoin. La SHF n'est efficace que sur les signes induits par la dégénérescence des neurones dopaminergiques et non sur d'autres signes cliniques éventuellement dus à d'autres pertes neuronales. Chez certains malades, l'efficacité de la SHF est telle qu'il est possible de réduire considérablement la médication substitutive par la DOPA ou les agonistes dopaminergiques. Ceci a une conséquence économique considérable puisque une étude a montré que l'économie faite sur les médicaments remboursait le surcoût de l'intervention chirurgicale, de l'appareillage et des consultations supplémentaires pour le réglage du stimulateur en moins de trois ans.

Mécanisme d'action de la Stimulation à Haute Fréquence

De nombreux travaux sont consacrés à ce sujet, mais le mécanisme d'action de la SHF est encore débattu. Il peut s'agir soit de l'injection d'un signal régulier dans le circuit des Noyaux Gris Centraux (NGC), soit d'une mise au repos du circuit par blocage synaptique (épuiement des neurotransmetteurs). Une équipe japonaise (KITA et col.), a démontrée que la stimulation du NST à haute fréquence mettait en jeu préférentiellement un circuit disynaptique inhibiteur STN-GPe-GPi qui explique l'effet thérapeutique en mettant au repos les noyaux de sortie des NGC. Dans un travail de recherche que nous avons effectué à La Pitié-Salpêtrière, nous avons montré que la SHF du NST s'accompagnait d'une réduction de la fréquence de décharge spontanée du NST pendant la stimulation. Si on se souvient que d'après le modèle classique d'Albin, Alexander et DeLong les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à l'hyperactivité du NST et des noyaux de sortie Pallidum interne et Substance Noire, on comprend que l'hypoactivité du NST puisse supprimer les signes pathologiques. Dans le même sens, la stimulation per opératoire du NST peut induire des dyskinésies, signes d'une désinhibition excessive des voies thalamocorticales, génératrice de mouvements involontaires.

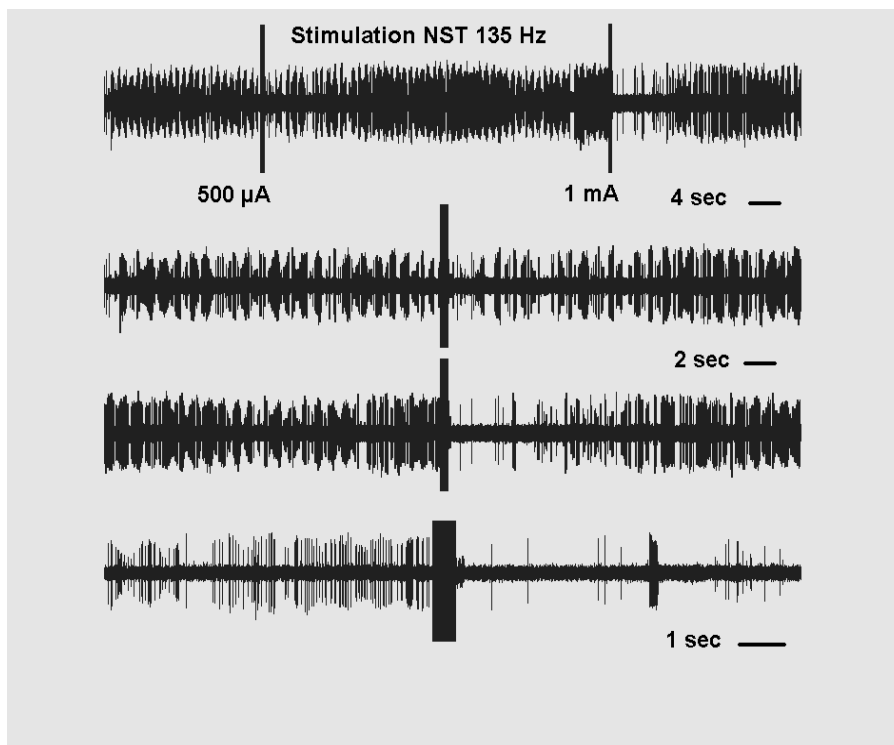


Figure 10

Enregistrement de l'activité neuronale du NST pendant sa stimulation à 135 Hz, 500 μ A et 1 mA durant 20 secondes. L'affichage est interrompu (rectangles foncés) pendant l'application de la stimulation. En haut l'échelle des temps est de 4 secondes. Pour les deux courbes du milieu, 2 secondes (stimulation à 0,5 et 1 mA) ; en bas 1 seconde. Noter la période de silence prolongée qui suit immédiatement la stimulation à haute fréquence, témoignant de la mise au repos des cellules du NST.

Effets attendus et inattendus de la Stimulation à Haute Fréquence

Il arrive qu'au cours de travaux de recherche les résultats d'une expérimentation ne soient pas exactement ceux attendus. Dans le cas de la SHF des NGC les premiers essais thérapeutiques ont répondu aux attentes des médecins et des patients. La stimulation chronique à haute fréquence du noyau Vim du thalamus abolit en effet les tremblements. La SHF du Pallidum a donné de bons résultats sur les dyskinésies DOPA induites, mais sans réduire les besoins en DOPA. Par la suite la SHF du NST a permis de corriger et de manière durable les tremblements, l'akinésie et les fluctuations motrices (disparition des périodes OFF) ainsi que les dyskinésies par réduction de la posologie quotidienne de DOPA nécessaire.

Un cas de dystonie généralisée primaire chez une enfant de 7 ans, maladie dont l'issue était jusque là constamment fatale, a été à l'origine d'une nouvelle découverte thérapeutique. Le Pr Philippe Coubes (Montpellier) a implanté une électrode de SHF dans les GPi de cette patiente qui était en phase terminale en réanimation. Peu de temps après, l'enfant a retrouvé l'usage de ses membres. Depuis elle a grandi et mène une vie quasi normale. Ensuite, plusieurs dizaines de patients ont été implantés avec succès au niveau du GPi pour différentes variétés de maladie dystoniques.

Des résultats fortuits chez deux patients atteints de maladie de Parkinson mais qui souffraient en même temps de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) ont attiré l'attention des cliniciens. En effet, chez ces patients la stimulation chronique du NST a diminué les obsessions et pratiquement fait disparaître les compulsions. Si l'on se rappelle le fonctionnement des circuits Cortico-Striato-Pallido-Thalamo-Corticaux (CSPTC) on sait qu'en dehors du circuit moteur squelettique, un circuit participe au système limbique. La partie antérieure du NST est un territoire limbique. Il est donc probable que la SHF du NST ait produit un effet inhibiteur sur un circuit limbique hyperactif en plus de l'effet sur le circuit somatomoteur des Noyaux Gris Centraux (NGC).

La maladie de Gilles de la Tourette est une maladie dans laquelle les patients ont des tics, poussent des cris et profèrent involontairement des injures, s'automutilent parfois tout en ayant une intelligence et une personnalité généralement normales. Sur la base d'une hypothèse de dysfonctionnement d'un circuit CSPTC, trois patients ont été opérés à l'Hôpital de la Salpêtrière. Chez ces trois patients quatre électrodes de stimulation chronique ont été

implantées dans les noyaux limbiques du thalamus (Centre Median – Parafasciculaire) et du Pallidum ventral antérieur de chaque hémisphère. Le suivi des patients a été effectué en double aveugle. Ni le patient, ni le médecin neurologue chargé de l'évaluer ne connaissaient l'état de la stimulation (en marche ou à l'arrêt) ni quelle électrode était active (thalamus ou pallidum). Les stimulateurs étaient en marche ou arrêtés pendant un mois. Le suivi a été effectué sur douze mois. Les résultats sont très positifs avec une nette amélioration durable des signes pathologiques.

L'exploration per opératoire stéréotaxique est donc une méthode qui vise à optimiser l'emplacement des électrodes de stimulation pour le traitement des maladies qui impliquent les NGC. Elle permet également de parfaire nos connaissances sur la physiologie des NGC.

La stimulation cérébrale chronique à haute fréquence introduite par le Pr Benabid est une remarquable innovation thérapeutique qui a bouleversé le traitement de plusieurs maladies et transformé la vie de nombreux patients. Cette technique devrait continuer à se développer et à apporter de nouvelles lumières sur les processus physiopathologiques des maladies du système nerveux.