

## Historique de la stimulation cérébrale profonde à la Pitié-Salpêtrière

Depuis la fin des années 80, la stimulation cérébrale profonde a beaucoup évolué tant au niveau du matériel utilisé, des indications cliniques, que des cibles neurochirurgicales.

Tout a commencé en France en 1987 avec l'introduction de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence par un neurochirurgien de Grenoble, Alim Louis Benabid. Le professeur Benabid a eu l'idée d'utiliser une électrode et un stimulateur implantable conçus pour le traitement de la douleur par stimulation médullaire, dans une indication complètement différente, le tremblement de la maladie de Parkinson (MP), dans une structure cérébrale profonde et avec des paramètres de stimulation à fréquence élevée, tout à fait originaux. Pour le repérage du noyau cible, le Vim du thalamus, Benabid employait la ventriculographie et la radiologie per opératoire. Il a utilisé une technique de neurochirurgie stéréotaxique avec utilisation d'un cadre pour fixer la tête des patients et positionner les électrodes d'exploration. Benabid explorait plusieurs trajectoires l'une après l'autre, une frontale paramédiane d'avant en arrière, suivie d'une seconde orthogonale. La radio de profil à 5 mètres montrait les repères CA-CP et les contours du thalamus. Les coordonnées calculées pour la cible étaient celles du diagramme de Guiot. L'enregistrement et la stimulation utilisaient une micro électrode avec un déplacement manuel millimétrique. Ensuite Benabid a innové en créant un canon ayant l'aspect d'un barillet (le "Ben's gun") pour faire une exploration simultanée avec 5 électrodes en trajectoires parallèles avec une orientation paramédiane verticale trans ventriculaire.

En 1994, nous avons repris cette technique en utilisant un micro déplaceur hydraulique à télé commande numérique comme celui utilisé par l'équipe de Tasker et Dostrowski auxquels nous avons rendu visite à Toronto, mais avec cinq électrodes d'exploration en parallèle selon la méthode de Benabid. Nous avons développé notre propre canon, les tubes guides et le support d'adaptation du micro déplaceur sur le cadre de Leksell ainsi que les câbles d'enregistrement et le commutateur pour sélectionner deux voies à visualiser parmi les 5 voies disponibles. Le matériel d'enregistrement des activités neuronales était du matériel de laboratoire de recherche électrophysiologique. Nous avons fait réaliser et modifier à plusieurs reprises des microélectrodes chez FHC aux Etats Unis. Les repérages radiologiques de CA, CP et du Thalamus étaient faits avec une IRM 1,5 T. Le diagramme de Guiot permettait de calculer la cible Vim. La première année l'électrode de stimulation chronique de Medtronic n'avait qu'un seul contact (3388 ?) . Ensuite Medtronic a proposé l'électrode (3389 ?) avec 4 contacts espacés de 1,5 mm. Ensuite est venue l'électrode avec 4 contacts (diam.1,3 x H. 1,5 mm) espacés de seulement 0,5 mm. En 1999 nous avons proposé à Medtronic d'adapter leur matériel Keypoint d'exploration neurophysiologique EMG et potentiels évoqués. Après plusieurs essais, Medtronic a pu modifier son appareil pour le rendre compatible avec nos micro électrodes à haute impédance. Ainsi est né le Leadpoint avec 4 voies d'enregistrement qui a été mis sur le marché six mois à peine après nos essais en commun. Par la suite nous avons conseillé Medtronic pour le second modèle qui possède plus de canaux d'enregistrement (8).

Dans l'article de Neurosurgery publié en 2000, nous avons décrit la méthode que nous utilisons encore aujourd'hui et qui est celle recommandée par Medtronic. Le repérage radiologique utilise une IRM 1,5 Tesla avec deux séquences, une acquisition de 120 coupes T1 (3D volumique) et deux acquisitions T2 (deux séries de 40 coupes coronales successives d'épaisseur 2 mm, acquises séparément avec 1 mm de décalage, puis entrelacées). La séquence T2 montre les noyaux gris centraux avec un aspect d'hypo signal sombre qui permet un repérage direct des Noyaux Gris Centraux (NGC) cibles (le sous noyau Vim du thalamus n'est pas visible). La déformation sur les bords de la séquence IRM T2 empêche la reconnaissance des repères stéréotaxiques, mais il n'y a pas de déformation au centre du cadre. Il est donc possible de recalibrer cette séquence pour obtenir les coordonnées stéréotaxiques des noyaux en effectuant soit une fusion avec la séquence T1, soit un calcul par transposition des coordonnées radiologiques de CA, CP et des cibles T2 pallidales ou subthalamiques dans l'espace de coordonnées stéréotaxique de la séquence T1 (l'outil mathématique est une matrice de rotation). Une séquence angio IRM T1 volumique avec produit de contraste aide à programmer les trajectoires d'exploration extra ventriculaires en montrant les vaisseaux corticaux et profonds. Nous utilisons toujours des trajectoires d'électrodes extra ventriculaires. Les angles des trajectoires sont obliques avec des angles A et B autour de 70° pour le côté droit. Parallèlement à l'évolution de la technique, se développaient les recherches fondamentales chez l'animal. On est passé de la stimulation du Vim pour traiter les tremblements (essentiel ou de la MP) à la stimulation du Pallidum interne pour traiter les dyskinésies induites par la Dopa. En 1993, Benabid, Pollak et col. ont stimulés les noyaux sub thalamiques dans la maladie de Parkinson avec le succès que l'on connaît : la stimulation à haute fréquence du NST corrige tous les symptômes de la maladie de Parkinson. Par la suite le Pr Philippe Coubes de Montpellier a sauvé une petite patiente de 7-8 ans atteinte de dystonie généralisée primaire en installant une SCP dans les pallidum internes (Gpi). Depuis, des centaines de patients, enfants et adultes, atteints de dystonies primaires (DYT1, DYT11) ou secondaires, ont bénéficié de cette stimulation pallidale. Fortuitement notre équipe a amélioré des patients souffrant de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) et de maladie de Parkinson qui ont vus fortement diminuer leurs troubles compulsifs sous l'effet de la SCP du NST. Enfin, notre équipe a obtenus de très bons résultats avec la SCP des noyaux Gpi dans la partie antérieure limbique, chez des patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette. A ce jour, 100.000 patients atteints de "maladies du mouvement" ont bénéficiés de la SCP dans le monde.

### Procédure opératoire

Pourquoi procéder à une exploration per opératoire ? La précision de l'examen IRM est limitée à des voxels de 1,5 mm<sup>3</sup>, et l'épaisseur des coupes dans la séquence T2 est de 2 mm. Donc l'erreur de localisation des cibles est au moins de plus ou moins 2 mm. L'électrophysiologie per opératoire poursuit plusieurs buts : vérifier l'absence d'erreur instrumentale ; repérer les limites des noyaux et localiser la cible fonctionnelle, celle dont la stimulation améliore les symptômes; guider le positionnement de l'électrode définitive avec une précision de l'ordre du millimètre. C'est la précision nécessaire pour obtenir le meilleur effet clinique. En effet, si on stimule sur le contact voisin de celui qui donne le meilleur résultat, situé à seulement 2 mm de celui-ci, les résultats cliniques sont notablement moins bons.

Avant d'enregistrer, il est nécessaire d'alléger l'anesthésie si le patient n'est pas opéré sous anesthésie locale. En effet, si le patient est profondément endormi il y aura moins d'activité cellulaire. Il faut aussi savoir que le patient ne doit pas recevoir de médicaments anti parkinsoniens le jour de l'intervention, et si possible la veille au soir. Quant aux agonistes dopaminergiques, il faut les arrêter plusieurs jours avant. Enfin, il ne faut donner au patient aucun sédatif ni anxiolytique la veille au soir. Tous ces médicaments peuvent interférer avec l'exploration per opératoire (absence de rigidité, silence des neurones...).

On positionne les tubes guides puis des électrodes FHC sur le cadre, pointes remontées. Les pinces crocodiles des fils de terre sont fixées sur les tubes guides. Les micro électrodes sont positionnées à -15 mm de la cible. Une fois en place on déploie les pointes des micro électrodes qui dépassent de 10 mm leur partie externe (électrode coaxiale avec l'extrémité du tube externe non isolée sur 1 mm) et sont alors à 5 mm de la cible. En dehors des noyaux on n'enregistre qu'un bruit de fond réduit instrumental. A ce niveau une ou deux électrodes peuvent se trouver dans le thalamus au niveau du noyau réticulaire ou péri thalamus dont les neurones déchargent de façon très particulière facilement reconnaissable. Dans chaque noyau gris on enregistre en effet les potentiels d'action des neurones (PA) avec un rythme propre à chaque noyau (signature fonctionnelle) et qui dépend de la pathologie (signature physiopathologique).

On utilise le Leadpoint avec un protocole cinq voies d'enregistrement. On mesure les impédances des électrodes. Il faut remplacer une électrode dont l'impédance est inférieure à 400 Kohms. Nous collons une étiquette A, C, P, M, L à la place des chiffres pour mieux identifier les canaux. Le niveau de sortie du son est réglé au maximum dans Windows car la salle d'opération est souvent bruyante. La sortie son ne doit cependant pas être trop forte car il peut y avoir un accrochage par effet Larsen. Les PA sortent dans le haut parleur avec un son bref. Le bruit de fond augmente dans les noyaux (bruit biologique) et il est rendu silencieux par le réglage du limiteur. Lorsque l'on enregistre dans une région de représentation somato motrice, un mouvement passif ou actif du patient peut modifier l'activité des PA avec soit une augmentation soit un arrêt au moment du mouvement. L'enregistrement permet de repérer avec une grande précision les limites des noyaux sur chaque trajectoire. La meilleure trajectoire est celle qui est la plus longue à l'intérieur du noyau. La fréquence des PA est évaluée à l'oreille et visuellement. Nous codons cette activité entre une et quatre croix sur un feuille de papier avec cinq colonnes, une par électrode, tous les 500  $\mu\text{m}$  (0,5 mm). Ceci permet la comparaison synoptique des trajectoires. A la sortie des noyaux gris, les enregistrements deviennent silencieux (très peu de canaux ioniques dans la substance blanche myélinisée). Dans le cas du noyau sous thalamique (NST) si on continue la descente on pénètre dans la substance noire (SN) qui a également une signature électrophysiologique particulière. On fait alors une radio per opératoire qui indique la limite inférieure du noyau. C'est à cet emplacement que le neurochirurgien devra positionner l'extrémité inférieure de l'électrode définitive (contact 0). Ce choix permet d'avoir le contact 1 et le contact 2 à l'intérieur du noyau, le contact 3 étant au delà. Il reste à choisir la meilleure trajectoire parmi les cinq explorées simultanément. Pour cela on remonte les pointes d'enregistrement des microélectrodes. On peut aussi remonter complètement les électrodes qui n'ont enregistrées aucune activité cellulaire et sont donc passées en dehors du noyau. Il faut ensuite continuer le déplacement des électrodes restantes vers le bas afin d'amener les parties

externes des électrodes dans le noyau au niveau où on a eu des activités cellulaires. Nous procédons ainsi à la comparaison des effets de la stimulation (0 à 4 mA, 130 Hz) sur chacune des électrodes à 1,5 mm d'intervalle en profondeur. Les tests cliniques sont ceux de l'UPDRS III (pouce-index, marionnettes, rigidité, main ouverte-main fermée, tremblement si présent). En cas d'effets identiques ou peu parlants sur deux électrodes, on doit faire des stimulations à forte intensité pour rechercher le seuil des effets indésirables (chaleur, vertiges, paresthésies, dystonie fixée, limitation du regard, III, ...). La trajectoire retenue sera celle ayant le meilleur effet clinique pour un courant le moins élevé et avec un différentiel le plus grand possible avec l'intensité de courant donnant des effets indésirables.

Dans la dystonie dont la cible est le Gpi, l'évaluation clinique de l'effet de la stimulation est souvent impossible en per opératoire car une anesthésie générale est nécessaire pour éviter les mouvements anormaux. On peut cependant faire des stimulations qui aideront à évaluer si une électrode est trop proche de la capsule interne (faisceau de fibres motrices). Dans ce cas on choisira d'implanter l'électrode définitive dans une trajectoire plus latérale ou plus antérieure. L'enregistrement de l'activité avec microélectrode est cependant toujours utile car elle aide ici aussi à repérer les limites du noyau Gpi. On peut même identifier les limites entre Gpe et Gpi qui se traduisent par un silence pendant moins d'un millimètre. Si l'activité recueillie par les électrodes médiane ou postérieure n'est pas présente sur une longueur suffisante ou si l'activité cesse assez loin de la fin de la trajectoire, cela peut signifier que la cible est soit trop médiane soit trop postérieure. Si l'on implantait l'électrode définitive sur la trajectoire centrale, le risque serait de stimuler trop proche de la capsule interne et de provoquer des effets moteurs pyramidaux (contracture dystonique).

A la fin de la procédure on fait une copie sur imprimante des écrans du Leadpoint sauvegardés trajectoire par trajectoire. Une feuille de compte rendu opératoire est également imprimée avec les coordonnées de la cible, les coordonnées des repères stéréotaxiques, les noms des trajectoires enregistrées ou stimulées et la trajectoire choisie ainsi que la profondeur à laquelle a été placée le contact 0 de l'électrode de stimulation chronique. On colle également les étiquettes avec les références des électrodes implantées.

Pour les cibles situées dans des noyaux ou sous noyaux qui ne sont pas visibles ou qui sont très peu visibles à l'IRM, nous bénéficions de l'aide d'un atlas tridimensionnel stéréotaxique histologique déformable qui a été développé par une équipe de notre Groupe Hospitalier Pitie-Salpêtrière. La fusion de cette atlas avec l'IRM du patient aide à visualiser les contours des noyaux gris centraux et des sous noyaux du thalamus. Ceci a été déterminant pour cibler le Pallidum antérieur ventral ou le Thalamus Centre Median et Parafasciculaire chez nos patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette. Le même atlas nous a permis de comparer les données des enregistrements électrophysiologiques et les données anatomiques. Il a aussi été possible de déterminer la position optimale des contacts thérapeutiques dans le NST et de vérifier le positionnement des électrodes en post opératoire. La précision obtenue est de l'ordre du mm.

## Bibliographie

Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, Bardinet E, Karachi C, Dormont D, Galanaud D, Pidoux B, Cornu P, Vidailhet M, Grabli D. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to  $\epsilon$ -sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol*. 2011 Jan;68(1):94-8.

Volkman J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, Bonnet AM, Mendes A, Benabid AL, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Schnitzler A, Timmermann L, Gironell AA, Molet J, Pascual-Sedano B, Rehnrona S, Moro E, Lang AC, Lozano AM, Bentivoglio AR, Scerrati M, Contarino MF, Romito L, Janssens M, Agid Y. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Jun 15;24(8):1154-61.

Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach M, Ayache N, Cornu P, Agid Y, Yelnik J. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2009 Feb;110(2):208-19.

Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P, Agid Y. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*. 2008 Jul;65(7):952-7.

Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltête D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1640-4.

Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, Welter ML, Navarro S, Pelissolo A, Damier P, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):992-5.

Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Bhattacharjee M, Pidoux B, Saleh C, Cornu P, Ayache N, Agid Y, Yelnik J. Retrospective cross-evaluation of an histological and deformable 3D atlas of the basal ganglia on series of Parkinsonian patients treated by deep brain stimulation. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2005;8(Pt 2):385-93.

Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Pidoux B. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol*. 2004 Jan;61(1):89-96.

Houeto JL, Welter ML, Bejjani PB, Tezenas du Montcel S, Bonnet AM, Mesnage V, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: intraoperative predictive factors. *Arch Neurol*. 2003 May;60(5):690-4.

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1302-4.

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.

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.

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.



**Dr Bernard Pidoux**  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Département de Physiologie  
Université Pierre et Marie Curie  
Paris – France  
E-mail : [bernard.pidoux@upmc.fr](mailto:bernard.pidoux@upmc.fr)

Bernard Pidoux – Conférence Mé



**UPMC**  
SORBONNE UNIVERSITÉS



e 2012