

La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

Quelle place et quelle technique ?

H. LEKLOU, F. YSMAIL DAHLOUK,
Service de Neurologie,
CHU Mohamed-Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.

Résumé

La stimulation cérébrale profonde (SCP) dans la Maladie de Parkinson (MP) n'est envisagée qu'en cas de symptômes invalidants, malgré une pharmacothérapie optimisée. Elle est contre-indiquée en cas de démence, de pathologie psychiatrique non contrôlée et/ou d'affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme. La principale cible est le noyau sous-thalamique. La SCP est remarquablement efficace sur les symptômes. Le bon positionnement des électrodes limite le risque de survenue d'effets indésirables qui peuvent être généralement évités par l'ajustement des paramètres de stimulation.

>>> Mots-clés :

Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson, traitement chirurgical.

Introduction

Dans les années cinquante, des lésions des noyaux gris centraux furent les premiers traitements de la maladie de Parkinson (MP). Ces lésions consistaient en thermo-coagulations réalisées en condition stéréotaxique au sein du thalamus (thalamotomies) pour le contrôle du tremblement.

Par la suite, la coagulation d'une partie limitée du pallidum interne fut proposée pour contrôler les dyskinésies dopa-induites invalidantes et plus partiellement le syndrome akinéto-rigide et trémulant. Après l'avènement de la dopathérapie, le nombre de ces interventions a fortement diminué.

Au cours de ces interventions lésionnelles, la stimulation électrique était un moyen permettant d'identifier la cible stéréotaxique ; elle était utilisée chez un patient sous anesthésie locale afin de rechercher un effet indésirable et la thermolésion n'étant alors effectuée qu'en son absence. En effet, cette procédure thérapeutique, surtout quand elle est bilatérale, pouvait être à l'origine de

Abstract

Deep Brain Stimulation (DBS) in Parkinson's disease (PD) is only considered in the case of invalid symptoms despite optimized pharmacotherapy. It is contra-indicated in the case of dementia, non-controlled psychiatric pathology and/or associated affection with risk of progression in the medium term. The main target is the sub-thalamic nucleus. DBS is remarkably effective on symptoms. The correct positioning of the electrodes limits the risk of occurrence of undesirable effects which can usually be avoided by adjusting the stimulation parameters.

>>> Key-words :

Deep brain stimulation, Parkinson disease, surgical treatment.

troubles cognitifs, de l'équilibre et de dystonie.

Progressivement, cette stimulation électrique fut utilisée pendant des jours ou des semaines, afin de sélectionner les électrodes les plus efficaces parmi plusieurs implantées, avant de procéder à la chirurgie lésionnelle. Cette stimulation électrique était effectuée à diverses fréquences mais le plus souvent à 50 Hz, elle pouvait modifier le tremblement d'un patient éveillé, soit l'aggraver, soit l'améliorer. Ce n'est qu'en 1987 que Benabid a pu montrer que, seule une fréquence de stimulation du thalamus supérieure à 100 Hz, dite à haute fréquence, permettait de supprimer le tremblement, mimant ainsi l'effet d'une lésion dans le même site, mais avec l'avantage crucial de la réversibilité et de l'adaptabilité des paramètres électriques.

Une meilleure connaissance de l'organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux a permis ces dernières années un développement spectaculaire de la neurochirurgie fonctionnelle avec tout particulièrement l'avènement

de la stimulation au sein d'une structure cible : initialement le thalamus et plus récemment dans deux autres structures profondes que sont le pallidum interne et le noyau subthalamique.

Bases physiopathologiques de la stimulation cérébrale profonde dans la MP

Les symptômes moteurs de la maladie résultent principalement d'une dégénérescence de la voie directe inhibitrice entre le striatum et le pallidum interne ; la diminution de l'inhibition sur le pallidum est à l'origine de son hyperactivité.

Parallèlement, l'effet inhibiteur exercé par la dopamine sur la voie indirecte, passant par le pallidum externe, le noyau subthalamique, puis le pallidum interne, est aussi diminué.

La conséquence principale est une augmentation de l'activité des neurones glutaminergiques du noyau subthalamique qui stimulent de façon excessive les deux structures cibles : la substance noire réticulée et le pallidum interne.

Ainsi, cette hyperactivité subthalamique à l'origine de l'hyperactivité pallidale interne entraîne une inhibition tonique majeure du thalamus moteur et, par la même, la perte de l'activation normale des aires motrices corticales qui rend compte de la symptomatologie. L'activité excessive du noyau subthalamique joue donc un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

La méthode de stimulation du noyau subthalamique a été introduite en 1993 par l'équipe Grenobloise. La stimulation du noyau subthalamique inhibe l'hyperactivité de cette structure et par conséquent réduit l'action inhibitrice du pallidum interne sur le thalamus, facilitant la volée éfferente excitatrice du thalamus vers le cortex. La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence a connu beaucoup de progrès et suscite un immense espoir ; même en l'absence d'une compréhension claire et universellement admise de ses principes et ses mécanismes d'action, qui font même encore l'objet de controverse.

Intérêt de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde de ces structures reproduit l'effet thérapeutique souhaité sans induire de lésion anatomique.

La stimulation cérébrale et le traitement médicamenteux ont une action antiparkinsonienne similaire, la différence est que la chirurgie permet de diminuer de façon drastique le traitement L-Dopa, ce qui permet par

conséquent de réduire la fréquence des dyskinésies.

Elle présente par rapport à la technique lésionnelle de nombreux avantages :

- Elle est hyper sélective et modulable ;
- Elle peut être réalisée de façon uni ou bilatérale ;
- Les effets secondaires, qui sont parfois rencontrés, sont réversibles après arrêt de la stimulation ou diminution de son intensité.

En revanche, son inconvénient majeur est son coût élevé.

Les multiples avantages de la stimulation cérébrale profonde font que cette technique, moins invasive, est actuellement largement préférée à la thermo lésion.

Indications

Cette chirurgie reste réservée à des patients :

- Ayant une forme évoluée et sévère de maladie de Parkinson idiopathique (au moins 5 ans) ;
- Ne répondant pas au traitement médical classique optimisé (les différentes associations médicamenteuses ne permettent qu'un contrôle limité). Un traitement est considéré comme optimisé lorsque les options thérapeutiques ont été correctement tentées (utilisation d'un agoniste dopaminergique, L-dopa fractionnée à la dose de 800 mg/j, pour au moins trois mois, essai d'un inhibiteur de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase), etc.). Un essai d'ajustement sur une période de l'ordre de six mois par un neurologue expert en MP est légitime. Vu l'amélioration de la qualité de vie par la SCP comparée aux ajustements médicamenteux, et la stabilité à long terme de ses effets (> 10 ans), l'épuisement de toutes les possibilités médicamenteuses avant d'envisager une opération est à proscrire ;
- Présentant des effets indésirables sévères secondaires aux médicaments antiparkinsoniens. Il s'agit généralement de fluctuations motrices (c'est-à-dire de fluctuations d'effet des médicaments tels que les blocages de fin de dose ou imprévisibles), et de dyskinésies (mouvements anormaux secondaires au traitement dopaminergique pulsatile), compromettant les activités de la vie quotidienne,
- Conservant une excellente sensibilité à la L- dopa (très bonne amélioration de la symptomatologie parkinsonienne au maximum d'effets du traitement dopaminergique).

Contre-indications

Pour être candidats à la SCP, les patients ne doivent pas présenter

- De démence. En cas de doute sur une démence débutante,

il est important de réévaluer le patient au minimum six mois plus tard pour voir s'il existe une aggravation progressive.

- D'anomalies à l'IRM encéphalique pouvant augmenter le risque hémorragique lors de l'implantation.
- D'affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme (cancer non contrôlé par exemple) ou augmentant le risque opératoire (pathologie cardiaque instable, encéphalopathie vasculaire sévère, nécessité d'un traitement anticoagulant permanent pour une valve cardiaque mécanique, etc.).
- De troubles psychiatriques florides et non contrôlés. Un syndrome dépressif majeur doit être corrigé avant l'indication opératoire. Des hallucinations ou une psychose, secondaires à de fortes doses de traitement dopaminergique ne contre-indiquent pas formellement une SCP.

Les contre-indications relatives sont

- Un âge avancé. Entre 75 et 80 ans, chaque patient doit être évalué en fonction de son statut cognitif et de son état général car il existe un risque plus grand d'aggravation cognitive et de complications chirurgicales ainsi qu'un moins bon rapport bénéfice-risque. L'intervention est contre-indiquée chez les patients de plus de 80 ans sauf pour la cible thalamique.
- Les signes axiaux (dysarthrie, trouble de l'équilibre, troubles de la marche, tels que le freezing et les chutes) dopa-résistants. Ils résultent généralement de lésions non dopaminergiques, et ne sont pas améliorés par le traitement dopaminergique ni par la SCP. S'ils répondent à la L-dopa, ils ne sont pas une contre-indication. Une fois l'ensemble de ces critères mesurés, l'indication opératoire est retenue après une appréciation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient. La décision chirurgicale est prise en concertation multidisciplinaire (neurologue, neurochirurgien, psychiatre et neuropsychologue).

Quel bilan pré-chirurgical ?

L'évaluation préopératoire minutieuse en milieu spécialisé se fait en collaboration étroite entre les neurologues et les neurochirurgiens. Elle a pour but :

- D'éliminer un autre syndrome parkinsonien, notamment d'origine dégénérative ;
- De vérifier si la maladie est sévère et handicapante ;
- De vérifier si le traitement médical a été bien conduit, et bien toléré ;
- De vérifier s'il existe encore une bonne sensibilité à la L-dopa appréciée par le score UPDRS III (une amélioration

de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative) ;

- D'écarter les éventuelles contre-indications à la chirurgie (voir plus haut).

Cibles de stimulation

Nous avons vu qu'elles étaient classiquement au nombre de trois :

• Le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau subthalamique.

- Le noyau ventral intermédiaire du thalamus

La stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus a été très longtemps proposée dans les formes tremblantes sévères, invalidantes dans la vie quotidienne et résistantes à un traitement médical bien conduit, ou en cas d'effets secondaires limitant l'augmentation posologique.

L'efficacité reste très limitée sur la rigidité et sur les dyskinésies, alors que cette stimulation n'agit pas sur l'akinésie, justifiant de poursuivre après l'intervention un traitement antiparkinsonien classique.

Les effets secondaires se traduisent par des dyskinésies et plus rarement des manifestations dystoniques mineures et réversibles après réduction de l'intensité de la stimulation.

• Le pallidum interne

La stimulation de la partie ventro-postéro-latérale du pallidum interne fut proposée dans un premier temps pour le traitement des dyskinésies sévères induites par la L-dopa ; le caractère le plus souvent bilatéral des symptômes justifiait une stimulation bilatérale d'emblée. En cas de dyskinésies unilatérales, la stimulation est unilatérale mais les patients doivent être opérés du côté controlatéral dans quelques années.

L'efficacité de la stimulation pallidale sur la triade parkinsonienne reste très variable avec un bénéfice chiffré entre 30 et 80% selon les cas. Les effets secondaires peuvent se traduire notamment par une dysarthrie ou des troubles cognitifs.

• La stimulation du noyau subthalamique

La stimulation du noyau subthalamique permet un contrôle de la plupart des symptômes de la maladie de Parkinson, que ce soit le syndrome akinéto-rigide et tremblant, mais aussi les mouvements involontaires dont le contrôle est obtenu secondairement après la diminution, voire la suppression totale dans certains cas, des traitements antiparkinsoniens.

Un recul de quelques années confirme que, si l'effet thérapeutique de la stimulation de cette structure se maintient ; il ne semble pas empêcher la survenue de certains symptômes tels que les troubles posturaux et intellectuels.

L'apparition secondaire de troubles axiaux dopa-résistants (instabilité posturale, enrayages cinétiques de la marche, dysarthrie) des troubles cognitifs et d'une apathie, observés chez certains patients, peut être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie mais semble parfois précipitée par la stimulation subthalamique, sans qu'il soit possible à l'heure actuelle de prévoir une telle évolution.

Implantation des électrodes et du neurostimulateur

La thermo lésion et la mise en place des électrodes dans les cibles choisies sont fondées sur la fusion de l'imagerie entre la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale mais aussi sur l'enregistrement électrophysiologique per-opératoire dans la stimulation cérébrale profonde. La cible, le trou trépan et la trajectoire sont définis par l'image de l'unité de fusion afin d'éviter les ventricules et les structures vasculaires. Les séquences IRM T1 et T2 aident à visualiser le STN (noyau subthalamique). La précision de ces emplacements est obtenue avec la macro stimulation en cas de thalamotomie ou pallidotomie et des micro-enregistrements per-opératoires en cas de stimulation cérébrale profonde (image 1).



Image 1 : Image de la série personnelle du Dr Ysmail Dahlouk

Le patient subira aussi une implantation d'un boîtier de stimulation (neurostimulateur), qu'il utilisera pour déclencher l'impulsion électrique (> 80 Hz) (image 2).

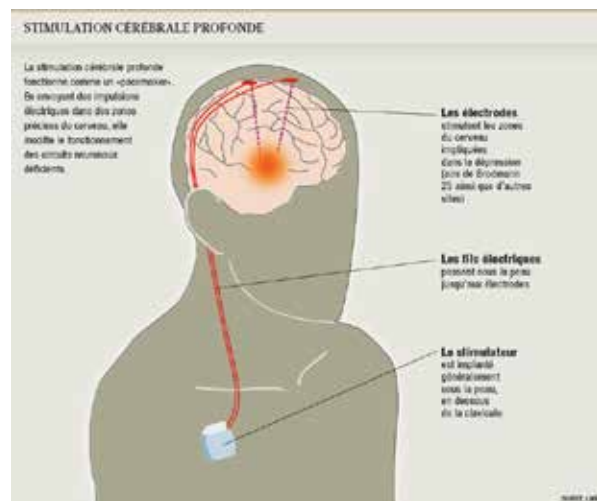


Image 2 : Implantation d'un boîtier de stimulation (neurostimulateur)

Comment ça se passe au bloc opératoire en pratique ?

- La fusion des images entre scanner et IRM se fait en utilisant la station de travail neuronavigation.
- Les coordonnées de la cible STN ainsi que la trajectoire sont choisies selon les coordonnées théoriques du STN selon le plan AC-PC (STN).
- La même procédure est utilisée pour l'autre côté.
- Les micro-enregistrements effectués par le neurologue (figure 1).

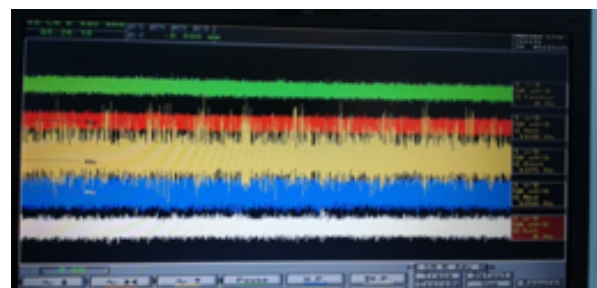


Figure 1 : Enregistrement réalisé par Dr Ysmail Dahlouk

La programmation est le temps du neurologue et consiste à programmer plusieurs paramètres électriques : (fréquence, voltage, durée d'impulsion, configuration des quatre contacts de l'électrode).

Ces paramètres peuvent être adaptés tout au long de la surveillance post-opératoire des patients afin d'optimiser la réponse thérapeutique.

Suivi post-opératoire

Une bonne coopération du patient est indispensable ; ce dernier devra notamment accepter un suivi régulier pour le réglage des différents paramètres de stimulation ; en effet, il est important de réajuster les paramètres de stimulation en fonction du devenir post-opératoire des patients.

Résultats

La stimulation du NST¹ reproduit les effets de la dopathérapie et élimine les fluctuations propres à ce traitement quand il est administré au long cours. Le patient pourra donc se retrouver de façon permanente en période ON sans dyskinésie. Après un an de SCP du NST, les activités de la vie quotidienne et les symptômes moteurs sont améliorés de 60% comparés à l'état pré-chirurgical sans médicament.

La stimulation permet d'améliorer en moyenne de 80% le tremblement, 67% la rigidité, 56% l'akinésie, 55% la marche et 73% la durée des blocages journaliers. La dopathérapie est diminuée d'environ 50% avec amélioration, voire disparition des dyskinésies et des phénomènes dystoniques. La SCP améliore aussi la douleur, les fluctuations psychiques, les symptômes dysautonomiques, la qualité du sommeil ainsi que les troubles du contrôle des impulsions grâce à la diminution du traitement dopaminergique. L'amélioration des scores de qualité de vie est de 13 à 24% lorsque des échelles incluent les aspects psychologiques, sociaux et moteurs de la vie quotidienne. Des mauvais scores de qualité de vie sont associés à une humeur dépressive et à une apathie. La réduction des traitements, l'efficacité motrice de la SCP et les altérations de la fluence verbale secondaire à la SCP n'ont pas d'impact sur la qualité de vie.

L'amélioration motrice globale se maintient à 54% à cinq ans (75% pour le tremblement, 71% pour la rigidité, 48% pour l'akinésie, 52% pour la marche) et 36% à onze ans (69% pour le tremblement, 44% pour la rigidité, 28% pour l'akinésie, 30% pour la marche).

En revanche, la SCP ne permet pas de stopper l'évolution naturelle de la maladie et l'apparition des signes dopa- et SCP-résistants tels que les signes axiaux (dysarthrie, dysphagie, instabilité posturale, troubles de la marche) et les troubles cognitifs. Ainsi, les signes cardinaux de la maladie et les fluctuations motrices restent bien contrôlés, mais la qualité de vie des patients se dégrade progressivement par l'apparition de chutes, de dysphagie, d'incontinence urinaire et de démence.

Complications non chirurgicales

Les risques de l'intervention chirurgicale

- Confusion mentale ;
- Hémorragie cérébrale ;
- Infections.

Les risques liés au matériel implanté

- Mauvais fonctionnement de l'électrode ;
- Sa fracture ;
- Sa migration ;
- Érosion cutanée.

Complications non chirurgicales liées à la stimulation

Le bon positionnement des électrodes limite le risque de survenue d'effets indésirables. Ceux provoqués par la SCP sont réversibles à son arrêt et peuvent être généralement évités par l'ajustement des paramètres de stimulation.

• Problèmes moteurs

Dyskinésies

La survenue de dyskinésies lors de l'augmentation de l'intensité de stimulation du NST est le signe d'un positionnement optimal des électrodes. Les dyskinésies s'estompent au fil des semaines, et avec la réduction du traitement médicamenteux. La survenue de dyskinésies implique une augmentation prudente des paramètres de stimulation et un ajustement rapide du traitement dopaminergique.

Troubles de la marche

Contrairement aux troubles de la marche et de l'équilibre dopa-sensibles qui sont améliorés par la SCP, les troubles de la marche sont parfois directement induits par la SCP ; ils seraient dus à la diffusion du courant aux fibres pallidothalamiques, à l'effet négatif de la stimulation à haute fréquence ou à l'effet suboptimal de la SCP augmentant l'asymétrie de l'akinésie aux jambes.

Troubles de la parole

L'aggravation de l'hypophonie et la dysarthrie est multifactorielle et elle serait liée à la diffusion du courant aux faisceaux corticobulbaire ou cérébellothalamique, et/ou à l'évolution de la maladie. Lorsqu'elle est due à la SCP, elle s'améliore par la réduction de l'amplitude de stimulation ou par le recours à une stimulation plus focale.

• Problèmes généraux

Syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Ce phénomène nécessite une réintroduction de la médication

¹ NST = Noyau Subthalamique (NDLR)

dopaminergique vespérale quand celle-ci a été arrêtée. Une légère augmentation de la SCP peut être tentée, car ce syndrome réagit parfois à la stimulation du NST.

Prise de poids

La prise de poids serait due à une amélioration de la capacité du patient à s'alimenter et l'effet de la SCP sur l'hypothalamus. En pratique, il faut prévenir les patients et donner des conseils diététiques afin d'éviter des prises de poids excessives.

Problèmes neuropsychologiques

La SCP du NST ne module pas uniquement les circuits cortico-sous-corticaux moteurs mais aussi les circuits limbiques et ainsi provoque des troubles neuropsychiatriques.

Dépression ou euphorie

Une euphorie, voire un état maniaque, peuvent être observés après SCP du NST. Une dépression, avec risque suicidaire, est aussi observée et elle est favorisée par les antécédents dépressifs, la baisse du traitement dopaminergique postopératoire et les difficultés sociales et psychologiques à s'adapter aux modifications rapides induites par la chirurgie. Ces effets opposés s'expliquent par les différences de localisation des électrodes, de dénervation mésolimbique et de prise en charge médicamenteuse.

Apathie

L'apathie ou manque de motivation et d'initiative est fréquemment rencontrée dans la MP. Après SCP du NST, elle peut apparaître ou s'aggraver dans 12 à 24% des cas. Elle résulterait non seulement de la réduction postopératoire des traitements dopaminergiques mais serait aussi en lien avec un profil dégénératif dopaminergique prédominant à l'aire tegmentale ventrale, induisant une plus grande déplétion dopaminergique mésocortico-limbique chez certains patients. La réintroduction ou l'augmentation d'un traitement par agoniste dopaminergique permet d'améliorer l'apathie. Ainsi, l'attitude générale actuelle est de ne pas complètement supprimer les traitements dopaminergiques après la chirurgie.

Troubles cognitifs

La SCP du NST peut entraîner une réduction de la fluence verbale et une augmentation de l'impulsivité. Un déclin de la mémoire de travail et du fonctionnement

cognitif global peut être observé. Il n'est cependant pas lié à la SCP du NST mais à la lésion de la tête du noyau caudé lors de la chirurgie. Une trajectoire via le noyau caudé doit donc être évitée.

Conclusion

Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de la maladie de Parkinson ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection bien définis.

C'est une chirurgie lourde mais qui donne d'excellents résultats si les indications sont bien respectées.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. P. Pollak Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection. *Handb Clin Neurol* 2013 (116)
2. WMM Schuepbach J Rau K Knudsen Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 (368)
3. P Limousin P Krack P Pollak Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998 (339)
4. KA Follett FM Weaver M Stern Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010 (362)
5. VJJ Odekerken T van Laar MJ Staal Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013 (12)
6. AL Benabid P Pollak E Seigneuret Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993 (58)
7. T Witjas E Kaphan J Régis Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 (22)
8. D Floden SE Cooper SD Griffith AG Machado Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2014 (83)
9. MG Rizzone, A Fasano, A Daniele, Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014 (20)
10. S Thobois C Ardouin E Lhommée Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010 (133)
11. K Witt O Granert C Daniels Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: Results from a randomized trial. *Brain* 2013 (136)