

Petit guide pratique

Stimulation cérébrale profonde

Christian Baumann^a, Oguzkan Sürücü^b, Lennart Stieglitz^b, Lukas L. Imbach^a, Ines Zangger^c, Mechtild Uhl^a, Heide Baumann-Vogel^a

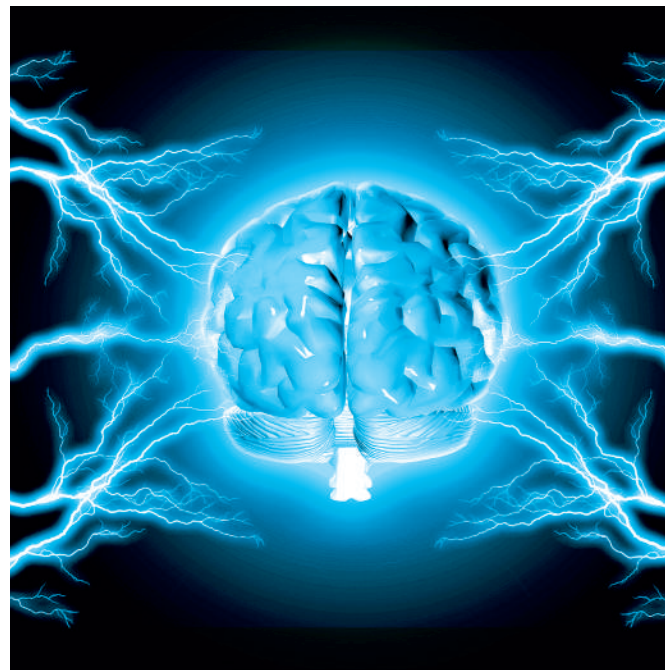
^a Klinik für Neurologie UniversitätsSpital Zürich; ^b Klinik für Neurochirurgie UniversitätsSpital Zürich; ^c FMH Neurologie, Uster

Depuis le milieu du siècle dernier, l'application de lésions cérébrales stéréotaxiques irréversibles est utilisée dans le traitement de certaines maladies neurologiques. Dans les années 1980, une méthode réversible permettant d'obtenir des effets thérapeutiques similaires a fait l'objet de recherches quasiment simultanées en Suisse et en France. L'idée fondamentale qui se cachait derrière ce procédé était la possibilité de créer, au moyen d'une stimulation à haute fréquence, une lésion fonctionnelle, et donc réversible, par inhibition du fonctionnement de réseaux neuronaux. Depuis lors, la stimulation cérébrale profonde est utilisée avec succès et de manière croissante dans le traitement de certaines maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson.

Introduction

A Zurich, dès 1976, le neurochirurgien Jean Siegfried a utilisé la stimulation cérébrale profonde au moyen d'électrodes placées dans le cerveau par stéréotaxie dans le traitement des douleurs chroniques. Quelques années plus tard, en 1987, les premiers patients atteints de tremblements et de la maladie de Parkinson étaient traités par Jean Siegfried à Zurich, ainsi que par les Français Alim-Louis Benabid et Pierre Pollak à Grenoble. S'en suivirent les autorisations européennes et nord-américaines pour l'utilisation de cette technique dans le traitement des tremblements (1993), de la maladie de Parkinson (1998) et plus tard également de la dystonie (2003). Depuis une bonne quinzaine d'années, la thérapie par stimulation cérébrale profonde est devenue une composante établie du traitement de ces troubles moteurs, le nombre d'opérations réalisées à l'échelle mondiale ayant considérablement augmenté ces dernières années et même largement dépassé la barre des 120 000. Dans l'écrasante majorité des cas, la stimulation cérébrale profonde est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, raison pour laquelle le présent article sera principalement axé sur cette indication. De nombreuses autres indications, parfois nouvelles, font actuellement l'objet d'évaluation dans le cadre d'études scientifiques; elles seront mentionnées à la fin de l'article.

Pour résumer, l'implantation d'électrodes chez des patients soigneusement sélectionnés s'effectue le plus



souvent de manière bilatérale et au moyen d'une planification stéréotaxique millimétrée, de manière à ce que les impulsions électriques produites par les contacts d'électrodes atteignent des zones cibles prédéfinies (fig. 1). Les électrodes sont alors reliées au stimulateur (*pacemaker* ou générateur d'impulsions), placé au niveau thoracique ou abdominal, au moyen d'un câble sous-cutané.



Christian Baumann

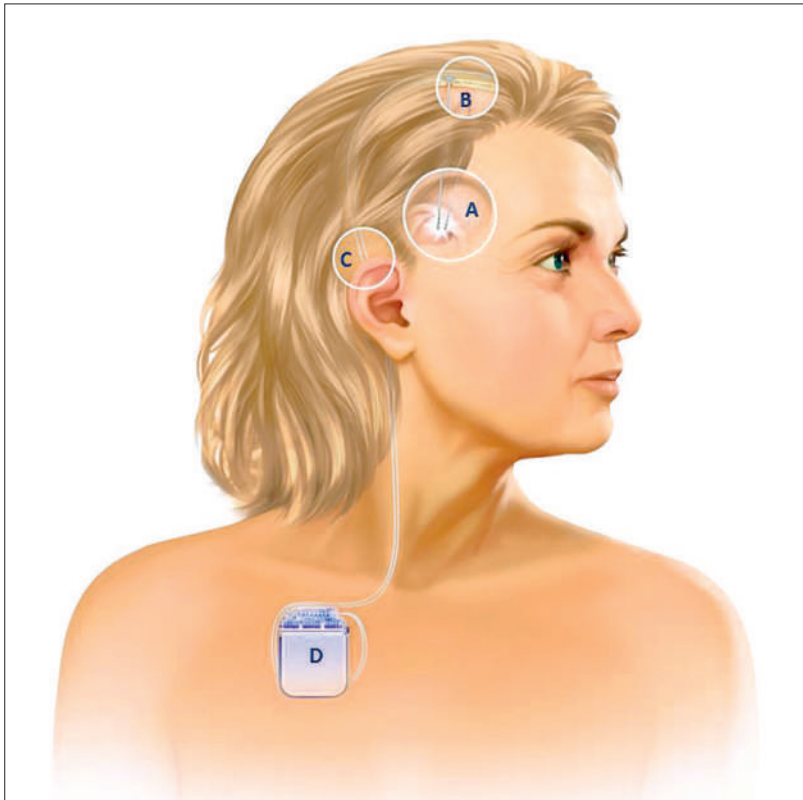


Figure 1: Représentation d'un système implanté pour la stimulation cérébrale profonde, avec deux électrodes (A) fixées à la voûte crânienne (B), des prolongations positionnées en sous-cutanée (C) et le stimulateur implanté ici au niveau thoracique (D). Modifié d'après Medtronic (Suisse) SA.

Les principaux avantages de la stimulation cérébrale profonde par rapport aux procédés basés sur les lésions sont la réversibilité et la modulabilité de la stimulation, même après l'opération. Les stimulateurs disponibles à ce jour permettent une multitude de programmations différentes, avec la possibilité d'utiliser des combinaisons personnalisées relatives à l'intensité de courant, la tension électrique, la durée des impulsions, leur étendue et leur fréquence. Les électrodes disposent en outre de différents contacts, ce qui permet, même en postopératoire, de modifier le champ de stimulation produit le long de l'électrode. De plus, les paramètres de la stimulation peuvent être modifiés, dans des limites individuelles prédéfinies avec le médecin, par le patient lui-même. Si jusqu'à récemment, les stimulateurs rechargeables ou non rechargeables disponibles en Suisse étaient exclusivement de la marque *Medtronic*, des alternatives sont maintenant disponibles grâce aux nouveaux modèles des marques *St. Jude Medical* et *Boston Scientific*.

La stimulation cérébrale profonde a un effet sur les neurones et les fibres proches des contacts actifs de l'électrode, le champ d'action s'étendant avec l'augmentation de la tension ou de l'intensité du courant. Dans la plu-

part des cas, les programmations sélectionnées ont pour effet une inhibition du fonctionnement des cellules nerveuses et une activation des fibres de par la stimulation à haute fréquence [1]. En ce qui concerne les patients atteints de la maladie de Parkinson, ceci résulte en une modification du comportement du signal dans les boucles des ganglions de la base, ainsi que dans les connexions thalamo-corticales. Les synapses, les astrocytes, les neurotransmetteurs et le flux sanguin local sont également impactés, ce qui indique que la stimulation cérébrale profonde a non seulement des effets électriques mais également biochimiques, aussi bien sur les structures neuronales que sur les cellules gliales [2]. Toutefois, les détails concernant la mesure dans laquelle ces altérations exercent un effet sur les symptômes neurologiques ou psychiatriques restent flous [2]. Etant donné que la stimulation cérébrale profonde constitue un traitement délicat très complexe et absolument interdisciplinaire, elle n'est proposée en Suisse dans le cadre de la médecine hautement spécialisée que dans un petit nombre de centres disposant de l'expérience nécessaire et de nombres de cas suffisamment élevés.

La maladie de Parkinson

Structures cibles

Pour la stimulation cérébrale profonde, la plupart des centres utilisent aujourd'hui le noyau sous-thalamique comme zone cible standard chez les patients parkinsoniens. D'autres centres, principalement aux Etats-Unis, privilégient le *globus pallidus* interne. Quelques études comparatives, de plus grande étendue, indiquent une efficacité semblable [3–5], raison pour laquelle le choix de la zone cible doit s'effectuer au cas par cas. Les avantages de la stimulation sous-thalamique sont de meilleurs résultats à long terme et une réduction de la prise de médicaments, paramètre bien apprécié par les patients. En ce qui concerne la stimulation pallidale, ses avantages sont un risque potentiellement plus faible d'effets indésirables neuropsychiatriques ainsi que la diminution marquée des dyskinésies. Chez les patients souffrant de tremblements prononcés avec faible rigidité et akinésie, il est toutefois possible d'envisager une stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus, ce traitement n'améliorant que les tremblements. Dans la mesure où une progression des autres symptômes cardinaux se manifeste généralement par la suite, cette zone n'est ciblée que pour des cas exceptionnels.

Différents groupes ont néanmoins rapporté que la stimulation du noyau pédonculopontin entraîne une

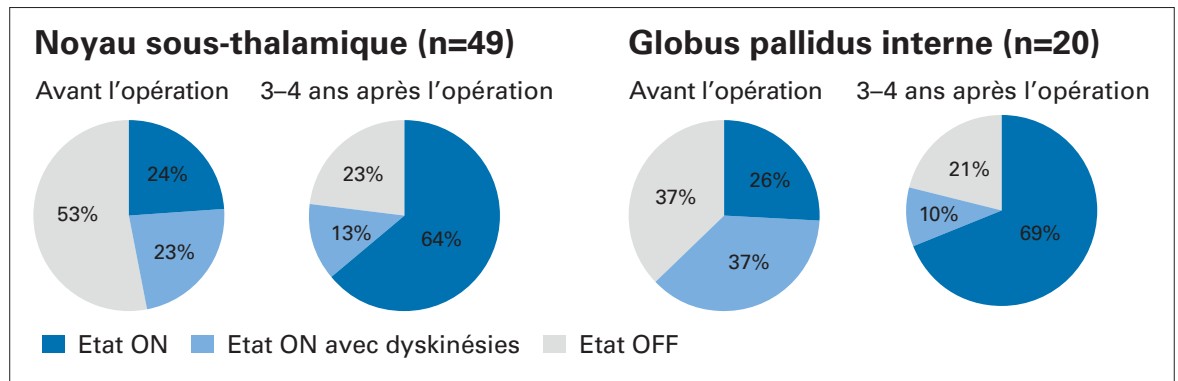


Figure 2: Durée quotidienne en état ON durant la phase d'éveil (avec bonne mobilité; bleu foncé), en état ON avec dyskinésies (bleu clair) et en état OFF (avec mobilité réduite, akinésie et tremblements; gris clair) avant et 3 à 4 ans après la stimulation cérébrale profonde. Figure modifiée d'après: Rodrigues-Oroz MC et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128:2440–9.

amélioration des troubles de la marche associés à la maladie de Parkinson [6, 7]. En raison de la disponibilité limitée de données, cette zone cible reste néanmoins expérimentale à ce jour; en outre, une étude a montré que cette zone cible pouvait également être à l'origine d'effets indésirables tels que la dysarthrie [8].

Efficacité

La règle de base est la suivante: la stimulation cérébrale profonde est particulièrement efficace sur les symptômes sur lesquels la lévodopa a également un effet positif, à commencer par la rigidité et l'akinésie. Les tremblements, qui répondent généralement moins bien à la lévodopa, peuvent cependant être influencés positivement par la méthode de stimulation.

Il existe plusieurs études de grande ampleur randomisées, contrôlées et en partie menées en double aveugle portant sur la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson [9–12]. Celles-ci confirment sans exception l'efficacité et la sûreté de ce procédé thérapeutique. Chez les patients traités, la durée quotidienne des états de bonne mobilité (état ON) est prolongée, tandis que la durée quotidienne des états de mobilité réduite (état OFF) ou des états ON avec dyskinésies inconfortables se voit réduite par la stimulation (fig. 2) [13]. Une étude franco-allemande menée par Schüpbach et al. a également montré de manière saisissante que la stimulation cérébrale profonde est supérieure à un traitement médicamenteux dès la survenue de troubles moteurs précoces [12]. Une métaanalyse regroupant 34 études portant sur la stimulation cérébrale profonde sous-thalamique chez presque 1000 patients a mis en évidence des améliorations motrices de 52% (mesurées avec la sous-échelle motrice de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), les fluctuations motrices et dyskinésies ayant pu être bien contrôlées [14]. En moyenne, la prise médicamenteuse a été réduite de près de 60%; de

plus, le traitement est efficace à long terme [15]. Nous sommes en mesure de confirmer ces deux observations. Au sein de notre centre, les chiffres sont sensiblement similaires (amélioration motrice: 58%; réduction de la prise médicamenteuse: 64%) et, grâce aux implantations précoces réalisées par Jean Siegfried dans les années 1990, nous constatons également une efficacité à long terme de la stimulation cérébrale profonde. Après 3 à 4 ans, c'est avant tout la durée en état OFF qui est considérablement diminuée (fig. 2), soit épisodes de mobilité réduite qui sont vécues comme extrêmement désagréables. Si cette technique ne permet pas de guérir la maladie, elle permet néanmoins d'améliorer ses symptômes, et ce sur le long cours.

Etant donné que le processus neurodégénératif continue de progresser, et ce indépendamment du traitement, les symptômes qui ne répondent pas au lévodopa ni à la stimulation cérébrale profonde s'aggravent au cours de l'évolution de la maladie. Parmi ceux-ci, on compte l'instabilité posturale, pouvant entraîner des chutes, mais également une multitude de symptômes non moteurs tels que le déclin cognitif ou les symptômes autonomes. Certains symptômes non moteurs tels que les douleurs dopa-dépendantes peuvent toutefois très bien répondre à la stimulation cérébrale profonde [16].

Quels sont les candidats potentiels à une intervention?

La considération de la stimulation cérébrale profonde en cas de maladie de Parkinson se base sur les critères suivants:

- Diagnostic formel de la maladie de Parkinson avec réponse significative au lévodopa;
- Fluctuations motrices/dyskinésies naissantes ou marquées, ou tremblements largement réfractaires au traitement;

- Absence d'instabilité posturale sévère;
- Absence de démence, absence de maladies psychiatriques sévères;
- Troubles du contrôle des impulsions incompatibles avec la vie sociale sous traitement dopaminergique ou présence d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique, donc prise excessive de médicaments dopaminergiques par le patient (indication mineure);
- Bon état général et espérance de vie de plusieurs années.

Tremblements

Depuis plus de 20 ans, la stimulation cérébrale thalamique est autorisée dans le cadre de la prise en charge des tremblements parkinsoniens et des tremblements essentiels. Entre-temps, il s'est avéré que d'autres formes de tremblements telles que les tremblements mésencéphaliques ou les tremblements causés par la sclérose en plaques peuvent également être améliorés par cette approche. Le noyau ventral intermédiaire du thalamus constitue la zone cible de choix pour toutes les formes de tremblements, une réserve étant cependant émise pour les tremblements parkinsoniens. D'autres structures cibles telles que la *zona incerta* caudale doivent encore faire l'objet d'évaluations expérimentales. En cas de maladie de Parkinson, le noyau sous-thalamique et, dans une moindre mesure, le *globus pallidus* interne ont également un effet sur les tremblements.

Depuis 1991, l'efficacité de la stimulation thalamique sur les tremblements est bien documentée [17]. Le profil de sécurité correspond en grande partie à celui des patients parkinsoniens; cependant, le nombre d'infections observées sur le long terme semble être inférieur. Les effets indésirables induits par la stimulation comprennent notamment la dysarthrie et les troubles de l'équilibre.

Quels sont les candidats potentiels à une opération?

La considération de la stimulation cérébrale profonde se base sur les critères suivants:

- Tremblements réfractaires au traitement
Ex. tremblements essentiels: absence de réponse satisfaisante au propranolol, à la primidone, à la gabapentine, à la clozapine et le cas échéant au topiramate;
- Absence de démence, absence de comorbidités psychiatriques pertinentes;
- Bon état général et espérance de vie de plusieurs années.

Dystonies

Depuis plus de 10 ans, la stimulation cérébrale profonde est également autorisée chez les patients souffrant de dystonies. La stimulation du *globus pallidus* interne se présente généralement comme le traitement de choix chez les patients chez qui le traitement par médicaments ou toxine botulique A n'est pas suffisant. L'efficacité sur plusieurs années de la stimulation bilatérale a fait l'objet de plusieurs études contrôlées; ces dernières années, plusieurs séries de cas, de plus petite taille, portant sur des structures cibles alternatives et des formes de dystonie telle la dystonie secondaire ont également été publiées [18]. Les profils de sécurité et d'effets indésirables sont semblables à ceux de la maladie de Parkinson.

Quels sont les candidats potentiels à une intervention?

La considération de la stimulation cérébrale profonde se base sur les critères suivants:

- Patients atteints de dystonie ne répondant pas de manière satisfaisante au traitement conservateur (médicamenteux ou à base de toxine botulique A);
- Formes primaires de dystonie de préférence (en particulier DYT1);
- Dystonies mobiles plutôt que fixées;
- Exclusion d'une réponse à la lévodopa (chez ces patients, un traitement par lévodopa faiblement dosée suffit généralement pour obtenir un bon succès thérapeutique);
- Absence de démence, absence de comorbidités psychiatriques pertinentes;
- Dyskinésies tardives / dystonies tardives;
- Bon état général et espérance de vie de plusieurs années.

Sécurité et effets indésirables

La stimulation cérébrale profonde est une intervention chirurgicale associée à un certain nombre de risques. Les hémorragies intra- et postopératoires sont les événements les plus redoutés se manifestant à une fréquence allant jusqu'à 2%; elles sont le plus souvent asymptomatiques [19]. D'après une récente étude, les hémorragies symptomatiques surviennent chez environ 1% des patients opérés [20]. L'amélioration des examens d'imagerie pour la planification stéréotaxique a permis de réduire considérablement le risque d'hémorragie au cours de ces dernières années. Les infections dans la zone d'opération constituent une autre complication, qui nécessite un traitement antibiotique et, dans les cas extrêmes, une explantation du système

Correspondance:
 Prof. Christian Baumann
 UniversitätsSpital Zürich
 Klinik für Neurologie
 Frauenklinikstrasse 26
 CH-8091 Zürich
 christian.baumann[at]usz.ch

(électrodes et/ou stimulateur). Des mesures adaptées peuvent permettre de réduire le risque infectieux: à Zurich par exemple, avec à ce jour plus de 100 patients opérés, aucune infection ne s'est manifestée dans la zone des électrodes. Une étude multicentrique menée en Allemagne fait état d'un taux de mortalité de 0,4%, principalement causé par des pneumonies et embolies pulmonaires [19]. Des effets indésirables engendrés par la stimulation se manifestent chez une partie des patients. La stimulation sous-thalamique, procédé de loin le plus fréquemment utilisé en Suisse, peut entraîner dysarthrie, troubles des mouvements oculaires, contractions musculaires involontaires, épisodes hypomaniaques et même apathie et ce, indirectement via la réduction des médicaments dopaminergiques. Des adaptations adéquates des paramètres de stimulation permettent la plupart du temps de contrôler ces effets indésirables; il est toutefois nécessaire, chez certains patients, de trouver un compromis équitable entre efficacité et effets indésirables. Une étude comparative publiée en 2013 s'intéressant aux stimulations sous-thalamique et pallidale n'a trouvé aucune différence significative entre les deux zones cibles quant au profil des effets indésirables [5].

Perspectives

Outre le traitement des troubles moteurs, la stimulation cérébrale profonde est également autorisée pour la prise en charge de l'épilepsie pharmaco-résistante (2010) et des troubles obsessionnels compulsifs phar-

maco-résistants (2009). La liste suivante regroupe en outre les indications pour lesquelles des études comparatives de faible ampleur ou des séries de cas ont montré des résultats positifs:

- Dépression pharmaco-résistante;
- Symptômes hyperkinétiques de la chorée de Huntington;
- Syndrome de Gilles de la Tourette;
- Maladies démentielles, en particulier maladie d'Alzheimer;
- Anorexie mentale

La liste en constante expansion reflète clairement le potentiel de la stimulation cérébrale profonde en tant qu'option thérapeutique chirurgicale en principe réversible et modulable utilisée dans le cadre de différentes pathologies neurologiques ou psychiatriques, notamment d'évolution sévère. Le développement laisse par ailleurs entendre que le potentiel de la stimulation cérébrale profonde n'est vraisemblablement pas encore épuisé. La plupart des nouvelles indications, en particulier relatives aux maladies psychiatriques, doivent cependant encore faire l'objet d'études cliniques de grande ampleur avant de pouvoir trouver leur application dans la routine clinique.

En plus de nouvelles zones cibles et de nouvelles indications, les années à venir nous dévoileront sûrement des progrès techniques tels que le développement de nouvelles électrodes capables de mesurer également les signaux cérébraux et de provoquer une stimulation en fonction des besoins, ou bien des électrodes dotées de champs électriques directionnels permettant de provoquer moins d'effets négatifs [21, 22]. Les possibilités de programmation ainsi que les batteries des neurostimulateurs font également l'objet de développements et améliorations constants.

En résumé, la stimulation cérébrale profonde représente une méthode sûre et établie depuis de nombreuses années dans les domaines de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie, et qui selon les prévisions actuelles sera mise en œuvre dans le cadre d'autres maladies neurologiques au cours des années à venir.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Nicunickie | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- La stimulation cérébrale profonde se présente aujourd'hui comme l'opération de référence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, de tremblements ou de dystonie.
- Dans le cadre de la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde devrait être envisagée dès les stades précoces de la maladie, c'est-à-dire lors de la survenue des premières fluctuations ou dyskinesies. Les patients concernés doivent également être informés suffisamment tôt des options thérapeutiques invasives disponibles.
- La stimulation cérébrale profonde représente une intervention coûteuse et complexe, mais peu invasive et sûre. En raison de sa complexité, ce traitement interdisciplinaire n'est proposé en Suisse que dans un petit nombre de centres expérimentés.
- Des nouvelles indications et des nouvelles zones cibles sont continuellement rapportées; cependant, elles doivent encore pour la plupart n'être considérées qu'à titre expérimental.

Literatur / Références

- 1 Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S69–72.
- 2 Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1529–38.
- 3 Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:982–6.
- 4 Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al.; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91.
- 5 Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37–44.
- 6 Mazzone P, Sposato S, Insoia A, Scarnati E. The clinical effects of deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in movement disorders may not be related to the anatomical -target, leads location, and setup of electrical stimulation. *Neurosurgery* 2013;73:894–906.
- 7 Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1883–7.
- 8 Pinto S, Ferraye M, Espesser R, Fraix V, Maillet A, Guirchoum J, et al. Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain* 2014;137:2759–72.
- 9 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
- 10 Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63–73.
- 11 Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581–91.
- 12 Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–22.
- 13 Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240–9.
- 14 Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21:S290–304.
- 15 Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Ricchi V, Artusi CA, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 2011;134:2074–84.
- 16 Sürücü O, Baumann-Vogel H, Uhl M, Imbach LL, Baumann CR. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease. *Pain* 2013;154:1477–9.
- 17 Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403–6.
- 18 Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1029–42.
- 19 Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1486–9.
- 20 Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014;120:132–9.
- 21 Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, Stieglitz L, Taub E, Fuhr P, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014;137:2015–26.
- 22 Ineichen C, Glannon W, Temel Y, Baumann CR, Sürücü O. A critical reflection on the technological development of deep brain stimulation (DBS). *Front Hum Neurosci* 2014;8:730.