Maladie de Parkinson : neurostimulation subthalamique continue

S. Drapier*

Depuis plus de 10 ans, la chirurgie – et notamment la stimulation du noyau sous-thalamique (NST) – connaît un regain d'intérêt dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Elle concerne des patients porteurs d'une maladie de Parkinson idiopathique mal équilibrée par le traitement médical, mais sensible à la L-dopa, sans troubles cognitifs ou psychiatriques évolués et sans signes axiaux.

Le respect strict des critères de sélection et le bon positionnement des électrodes permettent une amélioration majeure du syndrome parkinsonien et de la qualité de vie du patient.

Des complications, notamment psychiatriques, peuvent cependant être observées, nécessitant parfois une prise en charge spécialisée. ■

Un peu d'histoire…

Le traitement de la maladie de Parkinson a connu dans son histoire différentes étapes en fonction des connaissances anatomo-physiologiques, des techniques disponibles et des traitements médicamenteux. Avant l'introduction de la lévodopa, la neurochirurgie stéréotaxique était fréquemment considérée comme le traitement symptomatique de la maladie *(1-3)* avec, à partir des années 1940, une orientation vers la chirurgie des ganglions de la base *(4)* suite aux travaux pionniers de Horsley et Clarke chez l'animal *(5)*. Progressivement, les pallidotomies se développent, initialement dirigées vers la partie antérodorsale du GPi, puis rapidement vers la partie postéroventrale *(6)*.

La découverte de la dopamine comme neurotransmetteur, en 1958, et celle de la lévodopathérapie à la fin des années 1960 marquent le déclin de la chirurgie stéréotaxique des mouvements anormaux.

Cependant, quand la lune de miel de la thérapeutique substitutive se termine, avec l'apparition après quelques années de traitement par la lévodopa de dyskinésies induites et de fluctuations motrices, le développement de méthodes thérapeutiques alternatives devient nécessaire. C'est ainsi que, grâce aux progrès de l'imagerie, des techniques de stéréotaxie et d'enregistrement peropératoire, la chirurgie lésionnelle retrouve une place dans l'arsenal thérapeutique *(7)*.

En 1987, Benabid et al. *(8)* ont l'idée de laisser en place l'électrode de thermocoagulation dans les thalamotomies, idée adaptée de la stimulation thalamique chronique développée pour traiter les douleurs. Secondairement, cette électrode est reliée à un neurostimulateur implantable pour remplacer la lésion par une inhibition électrique à haute fréquence. Son efficacité sur le tremblement est comparable à la thalamotomie, mais la possibilité de mieux contrôler les effets indésirables permet d'envisager des implantations bilatérales. La réversibilité en cas de placement imparfait et la possibilité d'adapter l'intensité pour suivre les évolutions de la maladie permettent d'ouvrir un vaste champ d'application de cette technique à des structures jugées intéressantes par leur fonction, mais dont la réputation excluait toute approche chirurgicale.

En 1993, Benabid et Pollack développent une adaptation de la technique de stimulation dans le NST après que les physiologistes ont montré chez l'animal son intérêt potentiel en thérapeutique *(9, 10)*.

Des progrès déterminants en anatomie et physiologie

Bien que le rôle des noyaux gris centraux soit encore sujet à discussion, sur le mouvement, la mise en œuvre de la voie directe serait globalement facilitatrice, alors que celle de la voie indirecte serait plutôt inhibitrice. La dopamine libérée à la terminaison des projections nigro-striées gère l'équilibre entre ces deux voies en exerçant

* Sophie Drapier est assistante-chef de clinique dans le service de neurologie du Pr Damier du CHU de Nantes et ancienne interne dans le service de neurologie du Pr Edan, à Rennes. Elle travaille sur les mouvements anormaux et la stimulation cérébrale profonde avec le Pr Vérin (CHU Rennes). Le sujet de sa thèse de médecine concerne la stimulation du NST dans la maladie de Parkinson.

un effet *excitateur* de la voie directe via les récepteurs D1 et *inhibiteur* de la voie indirecte via les récepteurs D2. Elle a donc pour rôle la facilitation du mouvement ***(figure 1)***.

Toujours selon ce modèle, la carence en dopamine striatale dans la maladie de Parkinson perturbe l'équilibre entre les deux voies : diminution de la voie directe et renforcement de la voie indirecte aboutissant à la réduction de mouvements caractéristique de cette maladie ***(figure 2)***.

Chez le singe rendu parkinsonien par administration de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), neurotoxine sélective des neurones dopaminergiques, les activités électrophysiologiques enregistrées au repos montrent, en accord avec le modèle retrouvé, une augmentation d'activité dans le GPi, la SNr et le NST *(10)*. Des études métaboliques avec le 2-DG *(11)* confirment l'hyperactivité du GPi et du NST.

Ces données suggèrent qu'une action au niveau des noyaux hyperactifs pourrait améliorer la symptomatologie parkinsonienne. Ce postulat a été vérifié chez le singe rendu parkinsonien, avec une nette amélioration après lésion du noyau subthalamique, et était concordant avec l'effet bénéfique

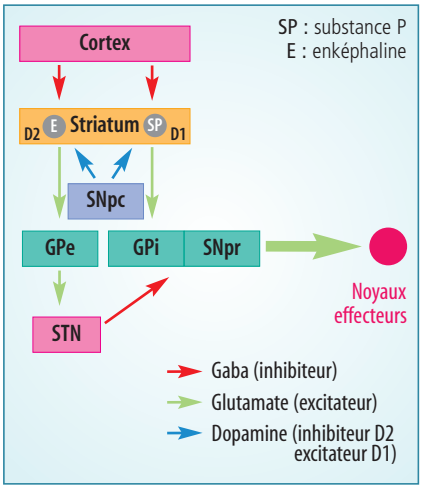


Figure 1. Modèle d'organisation du circuit moteur dans les ganglions de la base en conditions normales. Visualisation de la voie directe et de la voie indirecte.

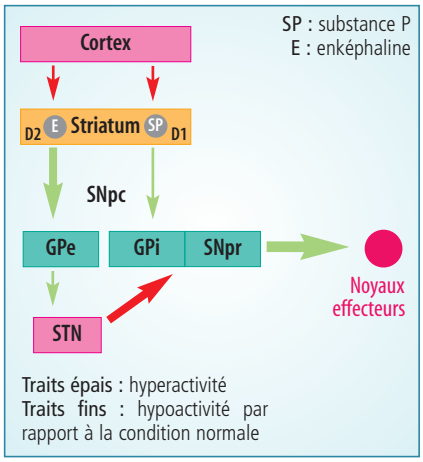


Figure 2. Modèle d'organisation du circuit moteur dans les ganglions de la base en cas de syndrome parkinsonien. Visualisation de la voie directe et de la voie indirecte.

des pallidotomies chez l'homme.

La similarité des effets de la stimulation et de la lésion dans le thalamus pour corriger le tremblement ont conduit Benabid et Pollak à appliquer cette technique au niveau du noyau subthalamique. Les effets bénéfiques furent inespérés. Depuis les premiers patients opérés à Grenoble, de nombreux centres européens, puis nord-américains ont utilisé ce traitement qui a aujourd'hui toute sa place dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson.

Quels patients opérer ?

Un certain consensus se dégage aujourd'hui à propos des indications d'une neurostimulation subthalamique.

Il s'agit actuellement de patients souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique *(12)* ayant un impact significatif sur les activités de la vie quotidienne, et ce malgré un traitement médical bien conduit. La sensibilité des symptômes parkinsoniens au traitement dopaminergique est un critère essentiel de sélection des patients, car il est fortement prédictif de l'efficacité de la stimulation *(13)* : l'effet clinique maximal que permet le traitement prédit le niveau d'amélioration dont le malade bénéficiera avec la chirurgie. Une amélioration supérieure à 50 % des signes parkinsoniens lors d'un test à la L-dopa est ainsi exigée. La présence de dyskinésies importantes lors de ce test est un argument supplémentaire pour une bonne sensibilité.

L'âge n'est pas un critère absolu de sélection, mais le risque opératoire et celui d'altérations cognitives croissent avec l'âge. En outre, il a été montré que le résultat chirurgical sur les signes moteurs était meilleur chez les patients moins âgés *(13)*. De façon schématique, l'indication opératoire doit être particulièrement bien pesée au-delà de 65 ans et est exceptionnelle au-delà de 70 ans.

Par ailleurs, les patients ne doivent pas présenter de détérioration cognitive ni de troubles psychiatriques graves évolutifs. L'IRM encéphalique réalisée en préopératoire vérifie l'absence d'atrophie marquée ou de lésion cérébrale significative.

Le traitement chirurgical n'est, en aucun cas, une alternative au traitement médical. Il a pour vocation de s'y adjoindre quand celui-ci a cessé de procurer au malade un contrôle suffisant de ses symptômes et le maintien de son autonomie.

L'indication opératoire reste délicate à poser et doit être faite par une équipe pluridisciplinaire experte.

Une amélioration majeure sur la symptomatologie parkinsonienne

La qualité des résultats est directement liée à deux facteurs : le strict respect des indications (importance de la sensibilité de la symptomatologie au traitement dopaminergique) et le bon positionnement des électrodes. Si tel est le cas, l'amélioration du syndrome parkinsonien par la stimulation est d'au moins 60 % avec un effet particu-

lièrement net sur la rigidité et l'akinésie *(14-16)*. Le tremblement est également amélioré de façon significative *(17)*. L'efficacité est en revanche moins marquée sur les signes axiaux (dysarthrie, équilibre, posture) *(18)*.
L'effet bénéfique principal de la neurostimulation est la continuité de son action. Ainsi, les fluctuations d'efficacité du traitement dont souffraient les patients avant l'intervention sont grandement atténuées *(19)*. Par ailleurs, l'efficacité de la stimulation permet de réduire les doses de traitement dopaminergique de 50 à 60 % en moyenne à un an *(14, 19-21)*. La conséquence directe en est la forte régression des effets indésirables tels que les dyskinésies *(20, 22)*. On observe également une quasi-disparition des dystonies matinales douloureuses *(14)*.
Grâce au *Parkinson's Disease Questionnary 39* (PDQ 39), échelle de qualité de vie spécifique de la maladie de Parkinson permettant d'évaluer le point de vue du patient, on constate une amélioration significative des dimensions motrices telles que la mobilité et les activités de la vie quotidienne *(23)*.
Sur le plan général, on observe une reprise pondérale permettant aux patients stimulés de se rapprocher de leur poids théorique.

Des complications

La mise en place des électrodes peut être sujette à des complications classiques d'une telle chirurgie : hémorragie, infection. La fréquence des accidents graves est évaluée à 2 %.
Les résultats de la stimulation du NST ne font pas état d'une modification significative des fonctions mnésiques et exécutives après la chirurgie lorsque les patients sont relativement jeunes *(24, 25)*. Une détérioration cognitive a, en revanche, été observée chez les patients âgés de plus de 69 ans, notamment sur les fonctions exécutives comme la mémoire de travail ou la fluence lexicale, ainsi que des troubles du comportement à type d'indifférence ou d'impulsivité qui invitent à rester prudent concernant les indications opératoires chez ces patients *(26)*. Le suivi psychiatrique a moins été étudié mais montre des perturbations non négligeables chez certains patients *(27)*. Une certaine labilité émotionnelle est observée après la chirurgie *(26)*, mais elle est souvent réversible. Plus ennuyeux sont les syndromes dépressifs ou les états apathiques, parfois difficiles à corriger. Leur origine est encore mal connue mais probablement multifactorielle : rôle de la réduction du traitement dopaminergique, exceptionnellement rôle propre de la chirurgie *(27)*, surtout conséquence du bouleversement brutal de l'état moteur (passage d'un état de dépendance à un état proche de la normalité en quelques jours). Pour la prise en charge de ces troubles, il faut d'abord s'assurer que la stimulation n'est pas directement en cause. Ensuite, un traitement dopaminergique peut être réintroduit ou renforcé. Enfin, dans certains cas, la mise en route d'un traitement antidépresseur s'impose. Une prise en charge psychologique et psychiatrique de ces patients dès la période préopératoire est fondamentale.

Conclusion

La stimulation subthalamique paraît être actuellement la technique la plus efficace pour améliorer les fluctuations motrices sévères et corriger les symptômes parkinsoniens tels que la rigidité et l'akinésie. Elle permet une réduction des doses de dopa journalières, expliquant en partie la diminution des dyskinésies. La qualité de vie des patients opérés en est nettement améliorée, avec une reprise d'autonomie permettant de nouvelles activités physiques, sociales ou de loisirs. Cependant, ces bons résultats ne sont obtenus que sous certaines conditions :
1. une indication opératoire bien posée, sur des critères précis, incluant une forme de maladie très sensible à la L-dopa, sans signes axiaux, sans troubles cognitifs ni psychiatriques évolués et sans anomalie à l'IRM ;
2. des électrodes bien localisées, ce qui suggère une prise en charge par une équipe multidisciplinaire experte.
De telles précautions n'empêchent pas la possibilité de complications postopératoires, telles que des perturbations psychiatriques plus ou moins graves, qui nécessitent parfois une prise en charge spécialisée. Leur cause est inconnue, et un suivi prospectif et approfondi est probablement nécessaire pour mieux les comprendre et les appréhender.
Les alternatives chirurgicales à la stimulation subthalamique sont actuellement la stimulation pallidale, la stimulation thalamique, les lésions du NST et enfin les greffes neuronales. Des études comparatives sur un nombre suffisant de patients sont nécessaires pour juger objectivement des avantages et des inconvénients présentés par chacune de ces techniques. Quelques études, randomisées *(28)* ou non *(29, 30)*, ont comparé la stimulation du GPi à celle du NST, montrant une tendance plus favorable pour cette dernière.
La stimulation cérébrale semble donc être une technique efficace dans la maladie de Parkinson, mais également dans d'autres indications neurologiques ou psychiatriques qui seront amenées à se développer dans les prochaines années. ■

Références

1. Bucy JC. Cortical extirpation in the treatment of involuntary movement. Arch Neurol Psychiatr 1942 ; 21 : 551.
2. Puusepp L. Cordotomia posterior lateralis (fascic burdachi) on account of trembling and hypertonia of the muscles in the hand. Folia Neuropath Estonia 1930 ; 10 : 62-4.
3. Walker AR. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements : II-Parkinsonian tremor. J Nerv Ment Dis 1952 ; 116 : 766-75.
4. Spiegel EA, Wycis HT, Mark M, Lee AST.

Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947 ; 106 : 349-50.
5. Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain 1908 ; 31 : 45-124.
6. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotaxic thermolesions in the pallidal region. Acta Psychiatr Scand 1960 ; 35 : 358-77.
7. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992 ; 76 (1) : 53-61.
8. Benabid AL, Pollak P, Louveau A et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. Appl Neurophysiol 1987 ; 50 : 344-6.
9. Aziz TZ, Peggs D, Agarwal E et al. Subthalamic nucleotomy alleviates parkinsonism in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-exposed primate. Br J Neurosurg 1992 ; 6 (6) : 575-82.
10. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 1990 ; 249 (4975) : 1436-8.
11. Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA. Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. Neuropharmacology 1985 ; 24 (6) : 587-91.
12. Gibb WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. Neurology 1988 ; 38 (9) : 1402-6.
13. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain 2002 ; 125 (3) : 575-83.
14. Limousin P, Krack P, Pollak P et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998 ; 339 (16) : 1105-11.
15. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Neurology 1998 ; 51 (3) : 850-5.
16. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Neurology 2000 ; 55 (12 suppl. 6) : S45-51.
17. Krack P, Benazzouz A, Pollak P et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. Mov Disord 1998 ; 13 (6) : 907-14.
18. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved : the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 68 (5) : 595-600.
19. Pinter MM, Alesch F, Murg M et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic Parkinson's disease : one year follow-up. J Neural Transm 1999 ; 106 (7-8) : 693-709.
20. Moro E, Scerrati M, Romito LM et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. Neurology 1999 ; 53 (1) : 85-90.
21. Volkmann J, Allert N, Voges J et al. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. Neurology 2001 ; 56 (4) : 548-51.
22. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Neurology 2000 ; 55 (12) : 1921-3.
23. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2002 ; 17 (2) : 372-7.
24. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions : a consecutive series of 62 patients. Ann Neurol 1999 ; 46 (2) : 217-23.
25. Pillon B, Ardouin C, Damier P et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. Neurology 2000 ; 55 (3) : 411-8.
26. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain 2000 ; 123 (10) : 2091-108.
27. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease : a multidisciplinary approach. Arch Neurol 2000 ; 57 (4) : 461-5.
28. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease : results of a randomized, blinded pilot study. Neurosurgery 1999 ; 45 (6) : 1375-82 ; discussion 1382-4.
29. Krack P, Pollak P, Limousin P et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain 1998 ; 121 (3) : 451-7.
30. Krause M, Fogel W, Heck A et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease : subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 ; 70 (4) : 464-70.

