

LA NEUROSTIMULATION DANS L'HISTOIRE DE L'EXPLORATION DU CERVEAU HUMAIN PROFOND

Jean-Claude Dupont

Colloque NormaStim
Paris, 23-24 novembre 2017



La brève histoire officielle de la DBS : la *French connection*

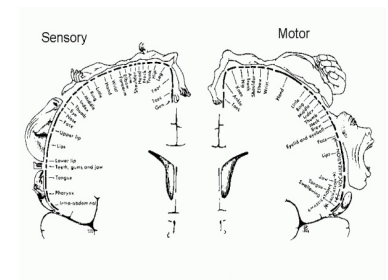
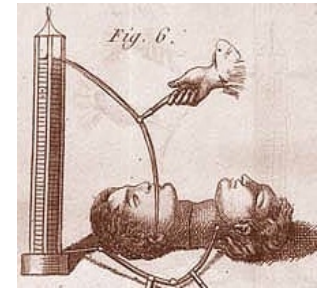
1. la DBS est née de la *French connection*

- * En 1987, Alim-Louis Benabid publie un rapport préliminaire sur la stimulation du noyau Vim du thalamus: la stimulation haute fréquence mime les effets cliniques de la chirurgie lésionnelle.
- * En 1991, les groupes de Benabid (Grenoble), Serge Blond (Lille) et Jean Siegfried (Zurich) rapportent simultanément leurs résultats sur la DBS thalamique (Vim DBS) pour les tremblements (remplaçant la thalamotomie).
- * En 1994, le groupe de Pierre Pollak (Grenoble) commence à stimuler une nouvelle cible impliquée dans la maladie de Parkinson: le noyau sous-thalamique de Luys: STN DBS (remplaçant la subthalamotomie). Le groupe de J. Siegfried rapporte le premier usage de la Gpi DBS (remplaçant la pallidotomie).

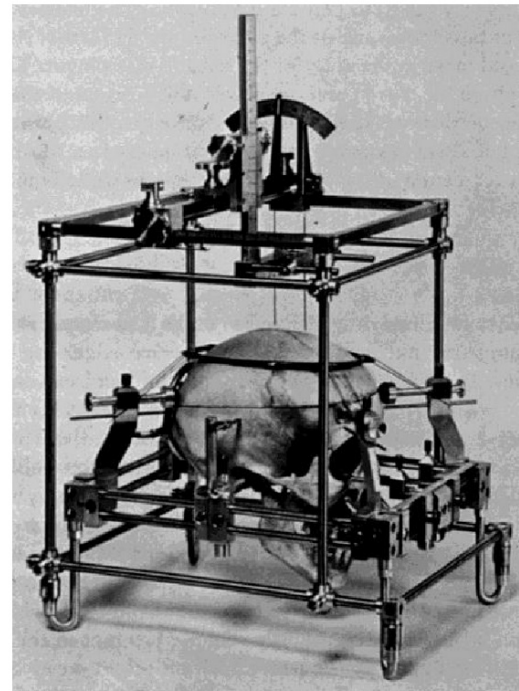
2. L'indication psychiatrique de la DBS moderne s'est développée suite à l'observation des effets psychiatriques secondaires de la DBS.

Les commencements de la neurostimulation : la stimulation corticale

- * La tradition italienne de la stimulation corticale
 - * Giovanni Aldini (1762–1834)
 - * Luigi Rolando (1773–1831)
 - * Ezio Sciamanna (1850–1905)
 - * Alberto Alberti (1856–1913)
 - * Ugo Cerletti (1877–1963)
- * Les premiers modèles animaux
 - * Gustav Fritsch (1838–1927) and Eduard Hitzig (1838–1907)
 - * David Ferrier (1843–1924)
- * Les premières expérimentations humaines
 - * Robert Bartholow (1831–1904)
 - * Victor Horsley (1857–1916)
 - * Wilder Penfield (1891–1976)



La stéréotaxie humaine : Ernst Spiegel et Henry Wycis (1947)



Les années 50 et 60, pionnières de la neurostimulation profonde

- * Jose Delgado (1952)
- * Robert Heath (1950)
- * Daniel Sheer (ed) (1961)
- * Denise Albe-Fessard (1963)
- * Natalia Petrovna Bekthereva (1963)
- * Carl Wilhelm Sem-Jacobsen (1965)...

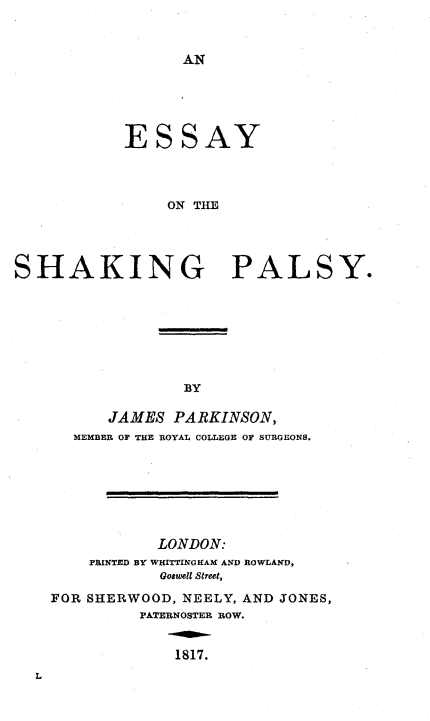
De la neurochirurgie lésionnelle à la neurochirurgie fonctionnelle de stimulation

- * Les atlas neurophysiologiques du cerveau humain conduisent à une explosion de la neurochirurgie lésionnelle stéréotaxique à la fin des années 1950.
Cingulotomie, tractotomie sous-caudée, capsulotomie antérieure, leucotomie limbique
Pallidotomie et thalamotomie
- * La technique de stimulation chronique des structures sous-corticales par des électrodes implantées en permanence a été proposée peu après l'introduction de la chirurgie stéréotaxique humaine en 1947.
- * La stimulation électrique des structures sous-corticales et l'ablation stéréotaxique se sont développées en parallèle. On utilise alors la neurostimulation :
 - comme méthode de diagnostic et d'exploration préopératoire avant la chirurgie lésionnelle
 - comme méthode de traitement par des électrodes implantées en permanence pour différer la chirurgie lésionnelle
 - comme méthode de traitement en soi
- * La DBS ancienne est appliquée aux mêmes cibles que celles qui étaient auparavant lésées, et pour les mêmes maladies. L'ordre chronologique des applications était d'abord la psychiatrie et les troubles du comportement, puis la douleur, puis l'épilepsie, enfin les troubles moteurs.
- * Le développement du premier stimulateur cardiaque totalement implantable de William Chardack et al. en 1960 et du stimulateur médullaire par radiofréquence de Norman Shealy en 1967 ouvrent la voie à la stimulation électrique chronique pour les troubles moteurs et les maladies psychiatriques.

Les années 70 à 85: le déclin du traitement neurochirurgical

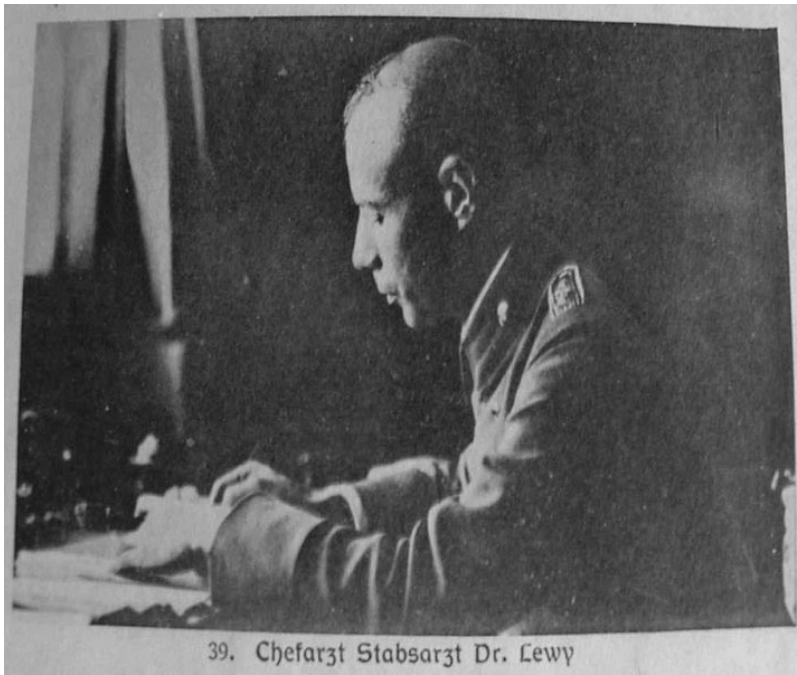
- * Psychochimie : L'indication chirurgicale pour les maladies psychiatriques diminue après l'introduction de la chlorpromazine en 1954
- * Neurochimie : L'introduction de la L-dopa en 1968 met un terme à la chirurgie de la maladie de Parkinson
- * Mais certains groupes continuent à pratiquer des thalamotomies pour les tremblements de diverses étiologies. La DBS thalamique est utilisée pour la douleur chronique
- * La DBS et les effets placebo (Cooper 1977)
- * La stéréotaxie chirurgicale devient un outil de recherche pour l'exploration des ganglions basaux

Histoire clinique et anatomo-pathologique de la maladie de Parkinson



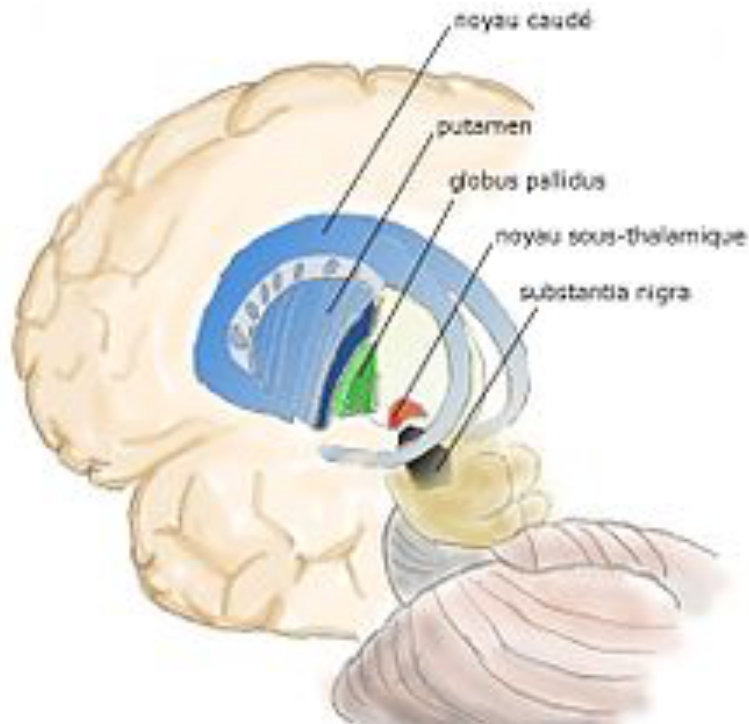
- * James Parkinson
- * Jean-Martin Charcot

Histoire anatomo-pathologique : implication des ganglions de la base



- * Paul Blocq, Georges Marinesco (1893)
- * Edouard Brissaud (1895)
- * Friedrich Lewy (1912)
- * Konstantin Trétiakoff (1919)

Quel est de défaut fonctionnel des ganglions de la base ?



- * **Striatum dorsal** (putamen + noyau caudé = néostriatum)
- * **Striatum ventral** (noyau accumbens + tubercule olfactif)
- * **Pallidum** ou globus pallidus (pars interna Gpi + pars externa Gpe)
- * **Noyau sous-thalamique** (STN)
- * **Locus niger** (LN) ou substance noire (pars compacta SNc + pars reticulata SNr)

Histoire de la maladie de Parkinson

1. Histoire clinique et anatomo-pathologique (jusqu'aux années 1920)

- Définition des symptômes : triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie, hypertonie)
- **Découverte de la lésion des ganglions de la base** (= noyaux basaux, noyaux gris centraux)
- Classée parmi les affections extrapyramidales

2. Période de transition (1920-1950)

- Nosologie complexe : entité autonome (syndromes parkinsoniens ?)
- Neurochirurgie profonde balbutiante
- Thérapeutique médicamenteuse empirique :
 - * nombreux essais depuis l'époque de James Parkinson
 - * opothérapie
 - * anticholinergiques (naturels puis à partir de 1945 de synthèse)
- **Pathogénie inconnue : quel est le défaut fonctionnel des ganglions de la base ?**

3. Période heuristique (à partir du milieu des années cinquante)

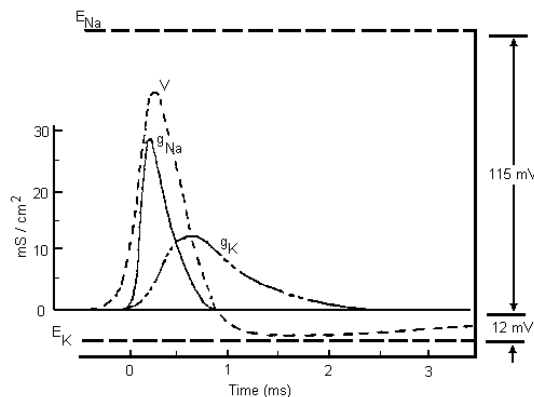
- Histoire neurochimique
- Histoire neurophysiologique

DBS et maladie de Parkinson : les histoires enchevêtrées de l'exploration cérébrale

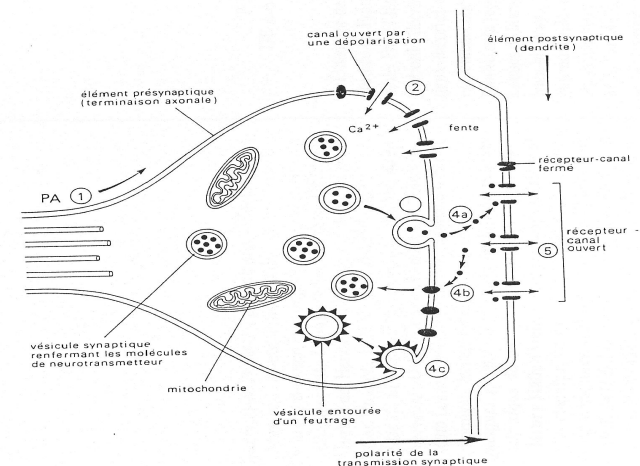
- * La maladie de Parkinson comme outil de recherche : dans les années 50-60, la maladie a aidé les NS dans deux domaines fondamentaux :
 - * La neurochimie cérébrale (dopamine) : importance de la neuropharmacologie
 - * La neurophysiologie des ganglions de la base (contrôle moteur) : importance de la neurochirurgie

Les années cinquante : la neurochimie des nerfs au cerveau

- * L'essor difficile de la neurochimie de l'après-guerre
- * Le nouveau contexte technologique et instrumental :
 - * La dissection moléculaire du signal nerveux
 - * La construction moléculaire de la synapse
- * Le nouveau contexte neurochimique :
 - * La neuroendocrinologie et l'ère des psychotropes
 - * La déception vis à vis des neurotransmetteurs classiques (Ach, NA)



$$V_m = 58 \log \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o}$$



L'hypothèse de la dopamine (1955-1965)

- * Hypothèse de la dopamine (Carlsson, 1959)
- * Déficit en dopamine dans le striatum et locus niger des parkinsoniens (Hornykiewicz, 1960)
- * Effets thérapeutiques des injections de L-Dopa (Hornykiewicz, Birkmayer, Barbeau, 1961)
- * Dopathérapie (Cotzias, 1964)

Age d'or de la dopathérapie

- * Production industrielle de la L-Dopa
- * Développements de la classe des antiparkinsoniens
 - Médicaments dopaminergiques
 - Potentialisateurs de la L-Dopa (inhibiteurs de la dopa-decarboxylase = bensérazide)
 - Agonistes des récepteurs de la dopamine
 - Inhibiteurs d'enzymes du catabolisme de la dopamine (ICOMT, IMAO)
 - Inhibiteurs du recaptage de la dopamine
 - Autres voies de recherche médicamenteuses
 - Autres maillons du circuit des ganglions de la base : anticholinergiques, glutamate
 - Neuroprotection (neurotrophines)

Exploration des voies chimiques des ganglions de la base

- * Identification de la voie dopaminergique nigro-striée
- * découvertes des autres voies dopaminergiques et de leur rôle physiologique

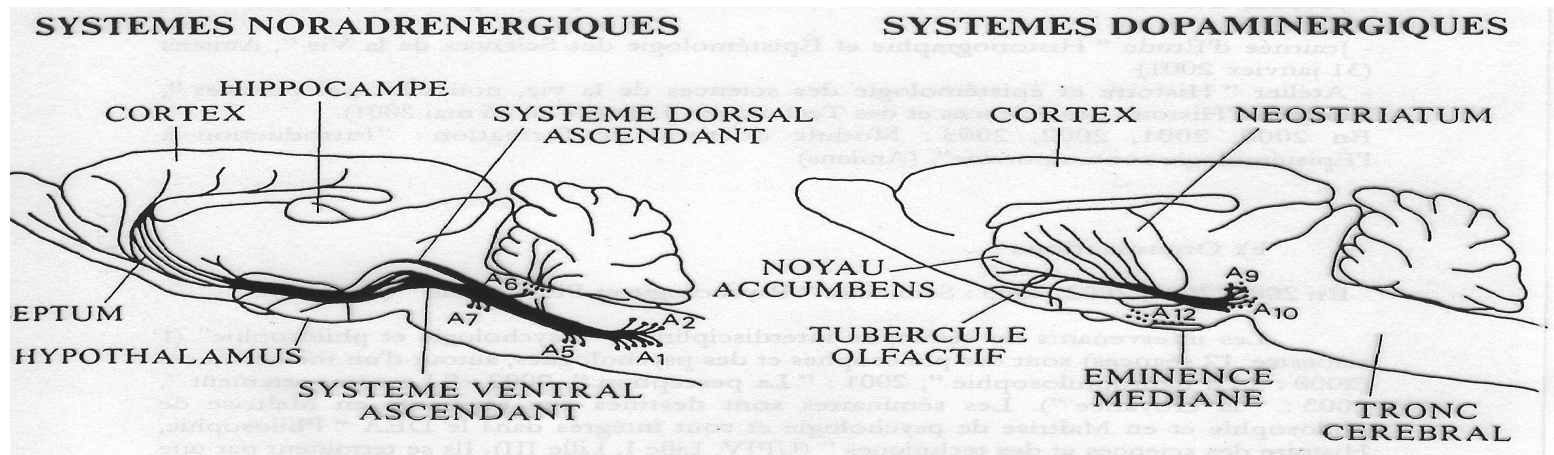


Fig. 1

Cartographie simplifiée des systèmes catécholaminergiques chez le rat.

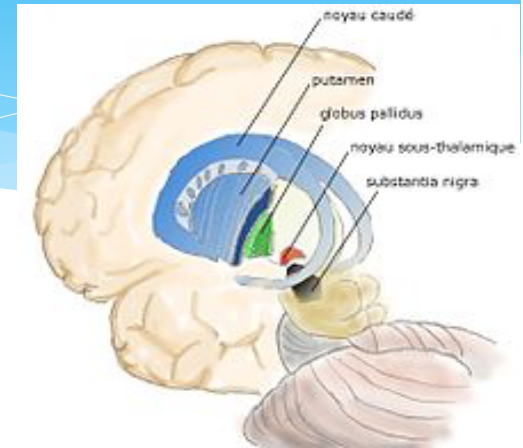
A 1, A 2, A 5, A 6, A 7 : corps cellulaires des systèmes noradrénergiques ascendants ;

A 9 : corps cellulaires de la voie nigro-néostriatale ;

A 10 : corps cellulaires du système méso-limbique ;

A 12 : corps cellulaires de la voie tubéro-infundibulaire.

Exploration des ganglions de la base : le parkinsonisme expérimental



* Explorations pharmacologiques

- La réserpine génère des symptômes parkinsoniens par déplétion en dopamine chez le rat (Carlsson, 1959)
- Modèles expérimentaux utilisant les neurotoxines (MPTB, 1983)

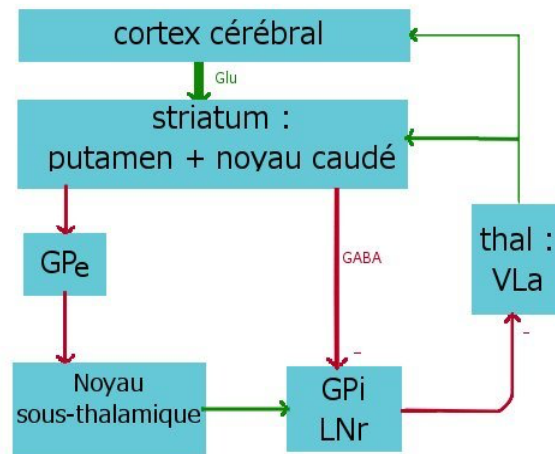
* Explorations chirurgicales

La neurochirurgie devient un instrument de recherche pour les études d'enregistrement, de lésion et de stimulation des ganglions de la base
Ex : modèle animal expérimental chez le singe utilisant MPTB (Mahlon DeLong).

circuits ganglio-basaux

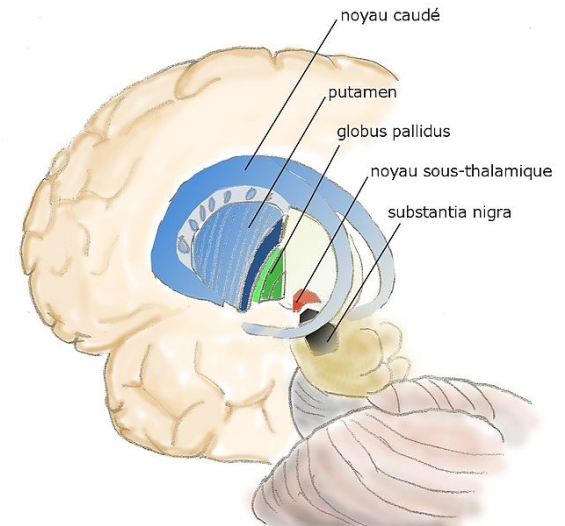
circuits ganglio-basaux (connexions intrinsèques des GB)

Voie directe (activation) et indirecte (inhibition) de régulation thalamique

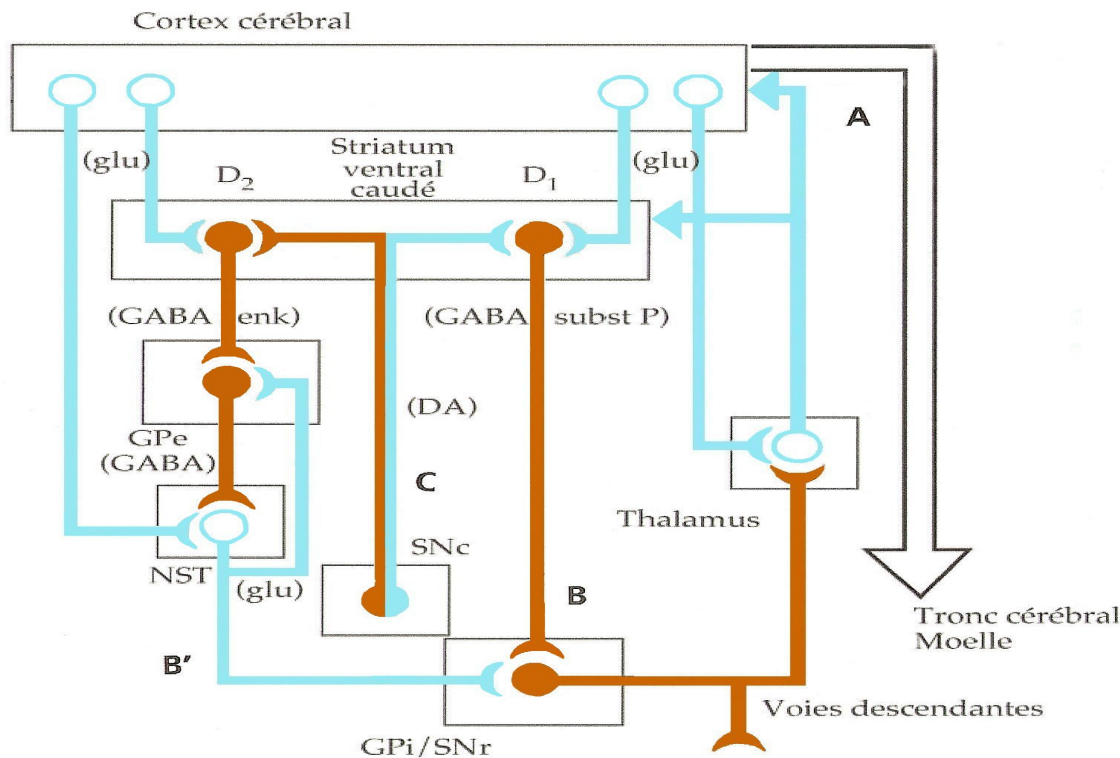


Voie indirecte

Voie directe



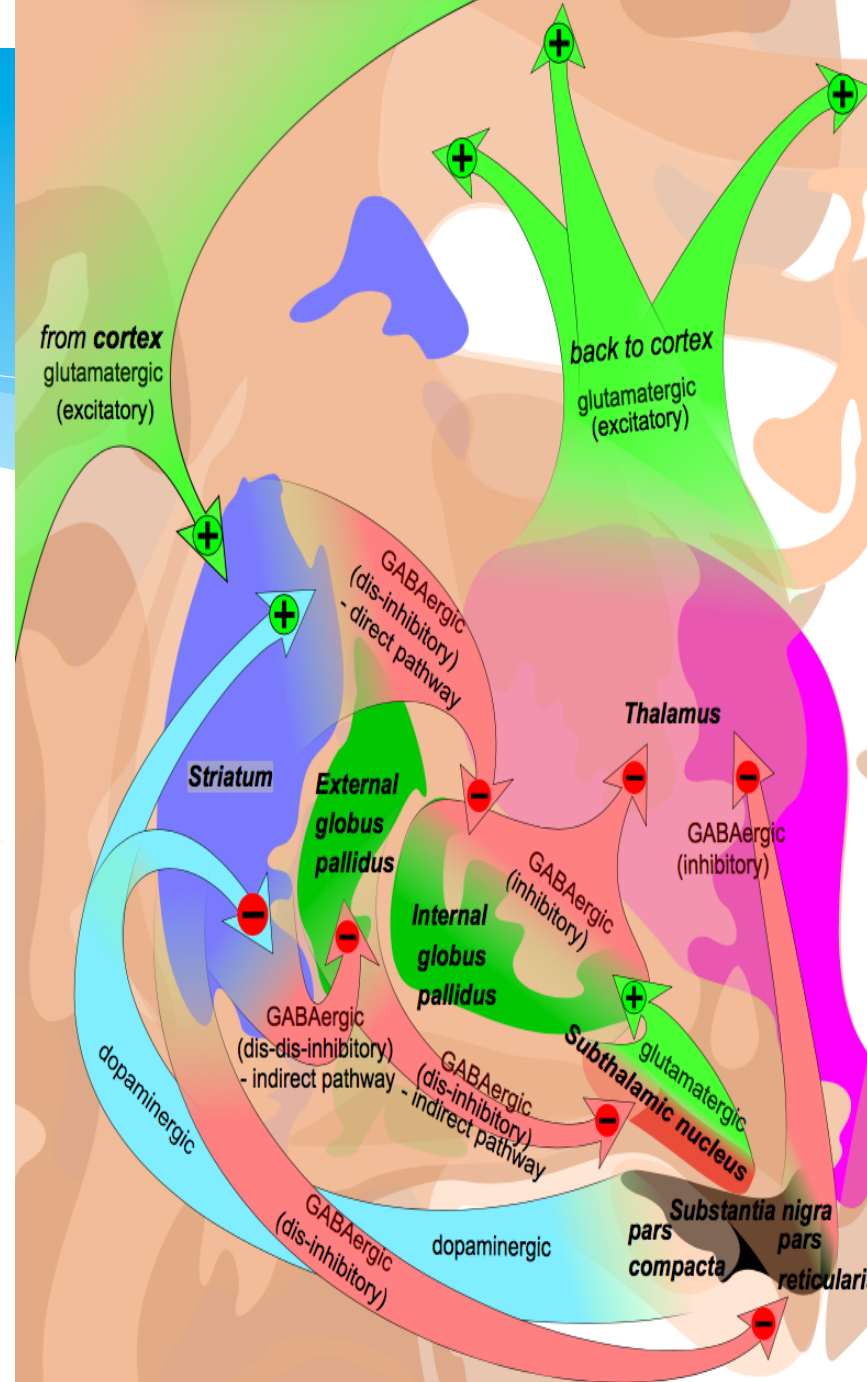
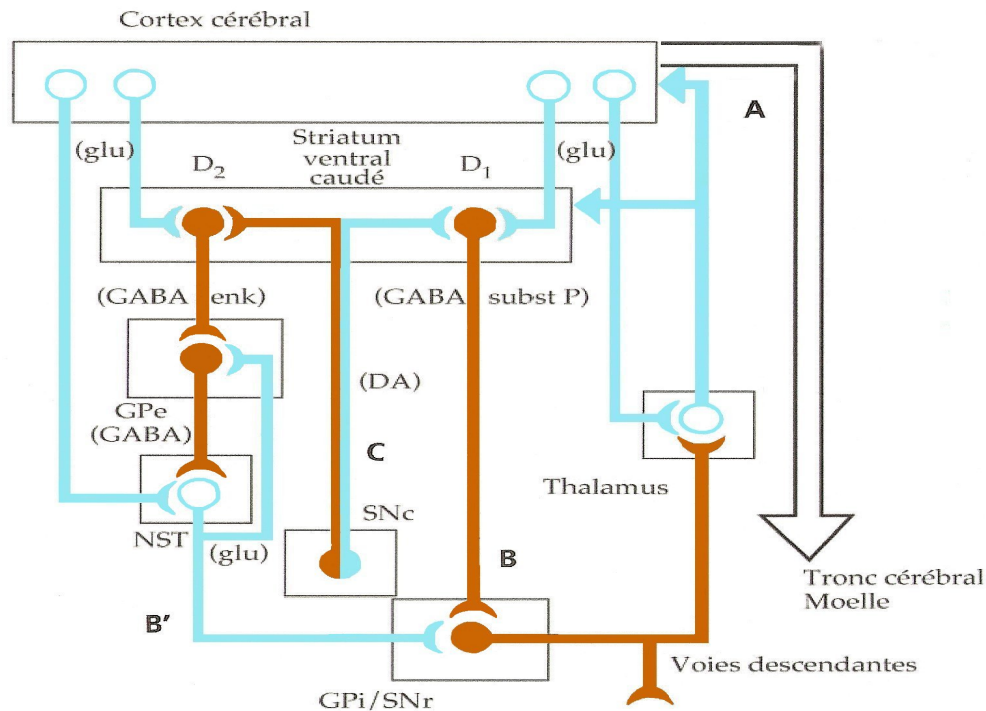
Régulation du contrôle moteur: circuit cortico-gangliobaso-thalamo- cortical



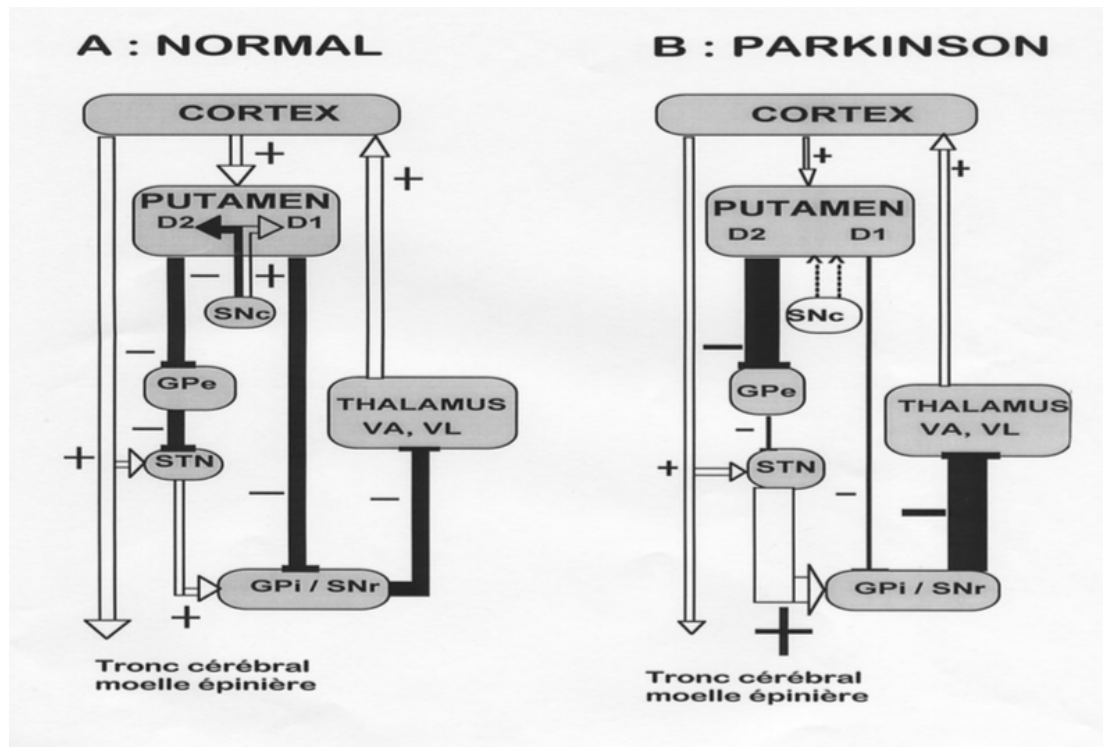
The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop (CBGTC) :
(connections extrinsèques des GB)

A : boucle cortico-thalamo-corticale
B and B' : voie directe (activation) et indirecte (inhibition) de régulation thalamique
C : voie nigrostriatale

Régulation du contrôle moteur : voies chimiques



Dysfonctionnement des circuits dans la maladie de parkinson



Le déficit en DA au niveau du SNc entraîne une hyperactivité neuronale anormale dans les portions motrices des circuits du STN et du Gpi

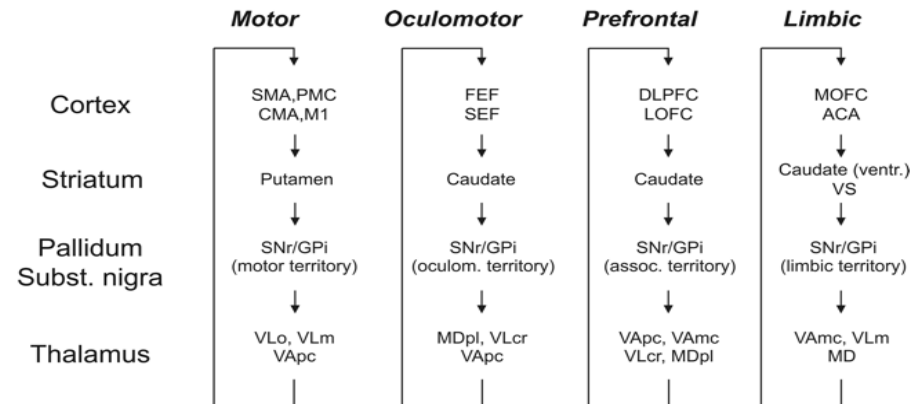
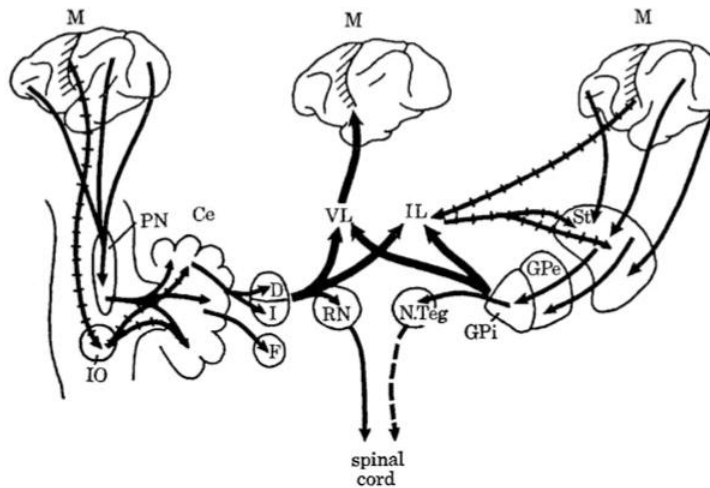
L'augmentation anormale de l'action (inhibitrice) des ganglions basaux (GPI) résulte d'une excitation excessive du STN

Circuits des ganglions de la base

Commandes du cortex moteur « en entonnoir »
(Kemp et Powell 1971)

Hypothèse des circuits ségrégués ou en parallèle
(Alexander 1986, Albin 1989, DeLong 1990)

A.



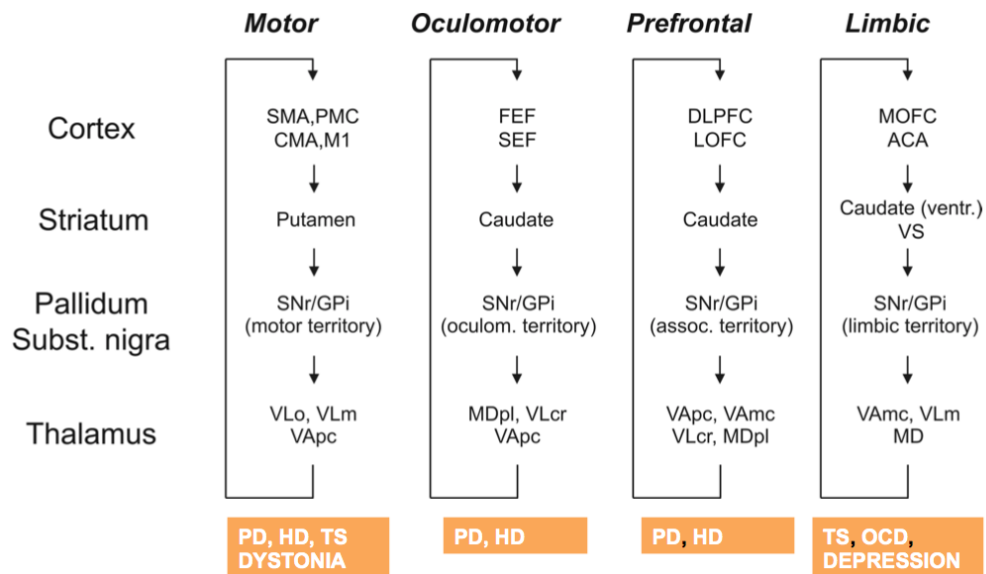
Circuits des ganglions de la base et désordres cliniques associés

PD : Parkinson's disease

HD : Huntington's chorea

TS : Tourette's syndrome

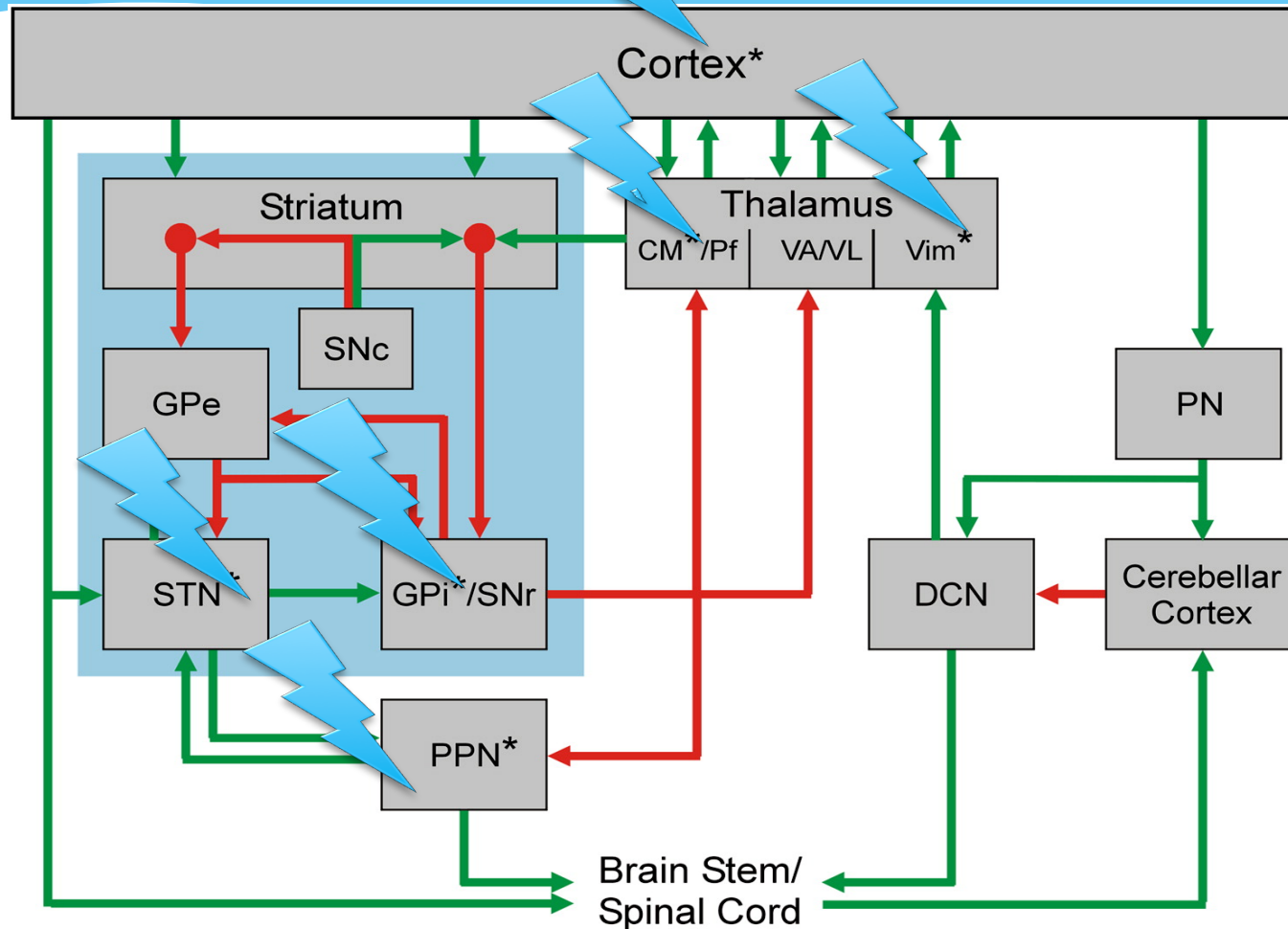
OCD : Obsessive compulsive disorder (OCD)



Emergence, déclin et résurgence du traitement chirurgical des troubles moteurs

- * Années 1930 : Premières tentatives neurochirurgicales de stimulation chez l'homme
- * Années 1950 : Développement de la chirurgie stéréotaxique lésionnelle (thalamotomie, pallidotomie) et de la neurostimulation
- * Années 1970 : Déclin de la chirurgie stéréotaxique lésionnelle et de la neurostimulation lié au développement de la psychopharmacologie puis de la neuropharmacologie
- * Années 1990: Résurgence du traitement chirurgical, en raison des limites de la dopathérapie
 - Transplantations neuronales (Backlund 1985, Madrazo 1987)
 - Pallidotomie (Laitinen, 1992)
 - DBS (French connection)
 - Thalamic DBS : Vim DBS (Benabib, 1987)
 - Subthalamic DBS : STN DBS (Pollak, 1993)
 - Pallidal DBS : GPi DBS (Siefried, 1994)
- * Années 2000: Essais randomisés de traitement par DBS pour les troubles moteurs (tremor, PD, dystonie) + multiplication des cibles et des techniques de neurostimulation

Multiplication des cibles



Multiplication des techniques de neurostimulation

- * Cortical brain stimulation
- * Deep brain stimulation
- * Non invasive brain stimulation
 - * Transcranial magnetic stimulation (TMS)
 - * Transcranial electrical stimulations : tDCS, tACS, tPCS, tRNS

Exploration de la neurodégénérescence

- * MP = α -synucléinopathie

- * Meilleure compréhension de la pathogénie :

accumulation de α -synucléine dans les neurones du locus niger \rightarrow perte de l'innervation dopaminergique du striatum \rightarrow dégénérescence des cellules du striatum \rightarrow atteintes d'autres structures de la régulation motrice (noyaux gris basaux) et du système sympathique

- * Meilleure compréhension du phénomène moléculaire de dégénérescence :

Modèles animaux transgéniques (zebrafish, drosophile, ver *Caenorhabditis elegans*) : exploration des gènes impliqués, des effets des toxines environnementales, des stratégies pharmacologiques

Conclusion

La DBS est le résultat d'une généalogie complexe d'histoires intriquées :

- * Sur le plan des techniques, la DBS se situe dans le prolongement de la chirurgie stéréotaxique et de l'électrostimulation au XXe siècle
- * Sur le plan des neurosciences fondamentales, dans celui de l'histoire des ganglions de la base et du contrôle moteur
- * Sur le plan médical, dans celui de l'histoire de la neurologie (maladies neurodégénératives) mais aussi de la psychiatrie (traitements psychochirurgicaux). La DBS est le résultat de recherches pathogéniques et thérapeutiques intriquées.

Merci pour votre attention