



Stimulation du noyau sous-thalamique (DBS-STN) dans la maladie de Parkinson : quelle cible pour la meilleure efficacité ?

P. Derost^{*1,3}, M. Ulla^{1,3}, B. Debilly¹, J. Coste⁴, J.-J. Lemaire^{2,4}, F. Durif^{1,3}

¹Service de neurologie, CHU de Clermont-Ferrand, France.

²Service de neurochirurgie, CHU de Clermont-Ferrand, France.

³EA 3845, Université Clermont 1, France.

⁴Équipe INSERM ERI 14, Clermont-Ferrand, France.

* Orateur

Introduction : La stimulation du noyau sous-thalamique est le traitement de référence des complications motrices persistantes, malgré les adaptations thérapeutiques chez le patient parkinsonien [1]. La nature de la cible optimale au niveau de la région sous-thalamique en termes de bénéfice clinique et de tolérance reste discutée [2-5]. Dans notre expérience, les contacts utilisés de façon chronique sont souvent différents que ceux sélectionnés au cours de la procédure chirurgicale. Nous avons donc réalisé une étude afin d'explorer systématiquement l'efficacité et la tolérance des 4 contacts (numérotés de 0 à 3, le contact 0 étant le plus profond) de chaque électrode chez 30 patients.

Méthode : Dix-huit hommes et 12 femmes souffrant d'une maladie de Parkinson avec complications motrices sévères ont été inclus. Tous avaient une dopa sensibilité supérieure à 50 %. Nous avons également contrôlé l'absence d'altération des fonctions cognitives, de trouble de l'équilibre durant le "best on" (score à 0 de l'item 29 de l'UPDRS III), ainsi que la normalité de l'IRM encéphalique. Le ciblage du noyau sous-thalamique a été effectué en visée directe sur une IRM réalisée en conditions stéréotaxiques (TR = 8 000 msec, TE = 10 msec). Pendant la procédure chirurgicale, les contacts 1 et 5 ont été placés au niveau de la région sous-thalamique à l'endroit offrant le meilleur bénéfice clinique et le moins d'effets secondaires. Un contrôle radiographique de la position des contacts a été réalisé en conditions stéréotaxiques à la fin du temps chirurgical. Nous avons exploré l'efficacité de chaque contact afin de sélectionner le meilleur trois mois après l'intervention, afin de s'affranchir de l'effet microlésionnel lié à l'implantation des électrodes. Après un sevrage de 12 heures au moins du traitement antiparkinsonien, nous avons augmenté progressivement le voltage par palier de 0,3 V chaque minute jusqu'à un maximum de 5 V ou un voltage correspondant au seuil d'apparition des effets secondaires. Chaque contact a été testé de façon successive. Dans le même temps, la stimulation controlatérale était arrêtée. Les autres paramètres restaient stables (130 Hz, 60 μ s). L'évaluation clinique comportait, pour chaque palier, une quantification du tremblement de repos (membre supérieur et inférieur), de l'akinésie (pince pouce index, battement de pied) et de la rigidité du membre supérieur de l'hémicorps controlatéral en utilisant les items correspondant de l'échelle UPDRS III (score total/20).

Résultats : Les patients étaient âgés de $61,4 \pm 8,2$ ans au moment de l'intervention. La durée d'évolution de la maladie était de 11 ± 4 ans. Six mois après l'intervention, l'amélioration du score UPDRS III après sevrage de traitement était de $49,9 \pm 21,5$ %.



Si l'on considère l'amélioration globale, nous avons obtenu une efficacité de 64 % avec le contact 2 ; 61 % avec le contact 1 ; 55 % avec le contact 3 et 45 % avec le contact 0, le plus profond. L'efficacité liée à l'utilisation des contacts 1 et 2 est plus importante que celle du contact 3 ($p < 0,0001$), lui-même plus efficace que le contact 0 ($p < 0,0001$). Nous n'avons, par contre, pas mis en évidence de différence significative entre les contacts 1 et 2. Si on prend en compte l'amélioration de l'akinésie de façon isolée, le contact 2 est plus efficace que les contacts 3 et 0 ($p < 0,0001$), le contact 3 étant lui-même plus efficace que le contact 0 ($p < 0,0001$). Il n'y a, par contre, pas de différence entre les contacts 2 et 1, ni entre les contacts 1 et 3. Les résultats comparant l'efficacité de chaque contact sur la rigidité sont superposables à ceux sur l'akinésie. Concernant le tremblement, les contacts 2 et 1 sont plus efficaces que les contacts 3 et 0 ($p < 0,0001$). Nous n'avons, là aussi, pas pu mettre en évidence de différence significative entre les contacts 2 et 1 ni même entre les contacts 0 et 3. Pour chaque contact, le voltage nécessaire au contrôle du tremblement ou de la rigidité est plus faible que celui permettant de corriger l'akinésie.

Le seuil d'amélioration est défini dans cette étude comme le voltage permettant d'obtenir une amélioration de la clinique de 30 % par rapport à l'état basal. Pour le score global, les contacts 1, 2 et 3 ont un seuil d'amélioration plus bas que le contact 0 ($p = 0,02$). Nous n'avons pas mis évidence de différence significative entre les contacts 1, 2 et 3. Le seuil d'amélioration de l'akinésie et de rigidité est plus élevé pour le contact 0. Pour le tremblement, les contacts 0 et 3 ont un seuil d'amélioration plus important que les contacts 1 et 2 ($p < 0,0069$).

Les effets indésirables surviennent pour des voltages plus faibles sur les contacts les plus profonds (0 : $3,1 \pm 0,1$ V ; 1 : $3,5 \pm 0,1$ V ; 2 : $4,0 \pm 0,1$ V ; 3 : $4,4 \pm 0,1$ V ; $p < 0,001$).

La marge thérapeutique est définie comme étant la différence entre le voltage responsable de l'apparition d'effets indésirables (ou un voltage de 5 volts en l'absence d'effets indésirables) et le seuil d'amélioration. Cette marge thérapeutique est plus importante pour le contact 2 que pour le contact 1 ($p < 0,0001$).

Discussion : L'amélioration du score UPDRS III liée à la stimulation du noyau sous-thalamique chez nos patients est comparable aux données de la littérature [1]. L'effet aigu du contact 1 confirme les données recueillies pendant le temps opératoire, dans la mesure où nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre les contacts 1 et 2 qui sont les plus efficaces. Le fait que le contact 2 soit fréquemment sélectionné en stimulation chronique s'explique vraisemblablement par une plus grande marge thérapeutique liée à un seuil d'apparition d'effets indésirables plus élevé. Les contacts les plus haut situés gardent une efficacité non négligeable, ce qui n'est pas le cas du contact 0 qui est le plus profond. Cela fait poser la question de la nature des structures impliquées par la stimulation. Chez nos patients, le contact 1 est situé le plus souvent à l'interface de la partie antérieure du noyau sous-thalamique, de la zona incerta et/ou des champs de Forel. Les contacts les plus hauts (2 et 3), sont situés en dehors du noyau sous-thalamique dans la plupart des cas. Ces résultats sont en accord avec plusieurs travaux déjà mis en évidence l'implication potentielle de la zona incerta où des champs de Forel [2-5] avec des résultats comparables à la stimulation du noyau sous-thalamique [2].

Conclusion : Souvent, le contact 2 offre une meilleure fenêtre thérapeutique que le contact 1 optimisé au cours de la procédure chirurgicale avec à la fois une efficacité comparable et un seuil plus haut d'apparition d'effets indésirables liés à la stimulation.



RÉFÉRENCES

- [1] DEUSCHL G, SCHADE-BRITTINGER C, KRACK P, VOLKMANN J, SCHAFER H, BOTZEL K, *et al.* (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355: 896-908.
- [2] PLAHA P, BEN-SHLOMO Y, PATEL NK, GILL SS. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*, 129: 1732-47.
- [3] SAINT-CYR JA, HOQUE T, PEREIRA LC, DOSTROVSKY JO, HUTCHISON WD, MIKULIS DJ, *et al.* (2002). Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*, 97: 1152-66.
- [4] YELNIK J, DAMIER P, DEMERET S, GERVAIS D, BARDINET E, BEJANI BP, *et al.* (2003). Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method. *J Neurosurg*, 99: 89-99.
- [5] LANOTTE MM, RIZZONE M, BERGAMASCO B, FACCANI G, MELCARNE A, LOPIANO L. (2002). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical and neurophysiological and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 53-8.