

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2002

17 juin 2003

La stimulation électrique du cerveau humain : excitation, modulation, inhibition ?

Alim Louis Benabid

C'est pour moi un très grand honneur d'être aujourd'hui parmi vous et de voir ainsi reconnu par votre Compagnie mes travaux et ceux de mon équipe. J'ai eu la chance de croiser en chemin un phénomène nouveau qui a fourni une méthode thérapeutique efficace et applicable à de nombreuses pathologies. J'y vois aussi pour ma part la rencontre de la physique et de la biologie.

Les relations entre électricité et biologie sont réciproques : en dehors des phénomènes naturels tels que la foudre, l'électricité sur notre planète est d'origine principalement biologique : la différence de potentiel transmembranaire est une caractéristique fondamentale de la cellule vivante. De la raie torpille au gymnote, l'organe électrique fait de l'empilement de cellules musculaires dégénérées, produit des décharges de quelques dizaines à quelques centaines de volts que ces animaux utilisent pour paralyser leur proie ou repousser les prédateurs. En effet l'exposition à une décharge électrique se traduit par des effets, soit la contraction d'un muscle ou la création d'une sensation au niveau du bout de la langue ou au niveau de la peau. Les applications de ces observations, en tant qu'outil d'exploration ou comme moyen thérapeutique, tel que la stimulation cardiaque, reposent toutes sur le concept que « stimulation électrique égale excitation ». Ainsi la stimulation électrique a-t-elle fait partie de l'arsenal courant des méthodes utilisées lors de la neurochirurgie stéréotaxique pour identifier les structures neuronales avant de les électrocoaguler, ce qui constituait au cours des années 1950, le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson.

C'est au cours de cette chirurgie stéréotaxique du tremblement parkinsonien, qu'il nous a été donné d'observer en 1987, de manière presque fortuite, que la stimulation électrique, pratiquée dans le noyau ventral intermédiaire du thalamus, où devait être effectuée la lésion, supprimait instantanément, et de manière réversible, le tremblement parkinsonien, mais seulement quand la fréquence de ces stimulations était supérieure à 100 Hz. Cet effet, confirmé chez plusieurs malades, fut utilisé comme un moyen empirique supplémentaire de localisation de la cible efficace. Nous l'avons ensuite proposée à un malade déjà opéré d'un côté et nécessitant une intervention controlatérale, ce qui s'accompagne en général de complications. Pour les éviter, nous avons mis en place, au lieu d'une lésion, une électrode dans le thalamus, reliée à un neurostimulateur réglé à 130 Hertz. Cette méthode a fait renaître cette chirurgie, devenue relativement rare depuis l'apparition en 1963 du traitement médical par la levodopa. Nous avons établi de manière empirique l'équivalence des effets de la stimulation à haute fréquence et de la destruction électrolytique d'une même cible ; nous avons étendu ce concept à l'ensemble des situations où des structures neuronales devaient être détruites : dans le thalamus pour le tremblement essentiel, puis dans le pallidum pour les dyskinésies induites par la levodopa, et les dystonies. Dans toutes ces circonstances l'axiome « la stimulation à haute fréquence produit les mêmes résultats que la lésion destructrice de la même structure » était vérifié. De surcroît la stimulation à haute fréquence pouvait être adaptée aux besoins par le réglage de l'amplitude et pouvait être arrêtée en cas de nécessité. Il

devenait possible de l'utiliser à des fins thérapeutiques sur des « cibles » suggérées par la recherche fondamentale, comme le noyau subthalamique. Son rôle prépondérant dans le contrôle du mouvement venait d'être démontré en 1990 chez le singe où sa destruction supprimait les symptômes parkinsoniens induits par l'administration d'une neurotoxine, le MPTP. Sa destruction, chez l'homme peut induire une complication appelée « hémiballisme », fait de mouvements violents, amples et incoercibles des membres, mais nous avons pu montrer en 1993 que sa stimulation supprime les symptômes chez des malades présentant des formes sévères et avancées de la maladie de Parkinson, sans déclencher cette complication. Les résultats ont dépassé nos espérances, et cette méthode s'est rapidement imposée au niveau international comme l'alternative chirurgicale de choix au traitement médical, quand celui-ci s'avérait insuffisant. Elle est actuellement considérée comme la plus grande avancée thérapeutique dans le domaine de la maladie de Parkinson depuis l'invention de la levodopa.

En raison de la puissance de cette méthode, nous entreprenons maintenant d'en étendre l'application à d'autres pathologies, en fonction des cibles que la recherche fondamentale nous suggère. Ainsi, il a été démontré sur des modèles animaux que l'excitabilité des neurones du cortex cérébral est contrôlée par la Substance noire pars reticulata (SNr.), elle-même contrôlée par le noyau subthalamique. Nous avons alors montré par une expérimentation chez le rat puis dans une série préliminaire de malades, que nous pouvions traiter certaines formes d'épilepsies pharmacorésistantes et ne pouvant se prêter à la chirurgie d'exérèse des foyers épileptiques.

La prise alimentaire et par voie de conséquence la prise de poids, l'obésité, l'amaigrissement, sont également sous le contrôle de l'hypothalamus ventro médial (VMH) et l'hypothalamus latéral LH. Des expériences déjà anciennes ont montré que la stimulation électrique à basse fréquence (excitatrice) de l'un a les mêmes effets que la destruction de l'autre et vice versa. Chez le rat, la stimulation à haute fréquence comme la destruction de VMH entraînent un comportement hyperphagique, alors que la stimulation à basse fréquence au contraire a un effet anorexiant. Des expérimentations complémentaires sont en cours en vue d'appliquer ces méthodes à des malades souffrant d'obésité maligne dus à des dérèglements endocriniens.

La stimulation à haute fréquence nous permet de repenser la psychochirurgie, en traitant les troubles obsessionnels compulsifs, sans les inconvénients irréversibles des méthodes destructrices. Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) que nous avons interrogé sur ce point a donné un avis positif qui sert de base à une étude multicentrique en cours d'élaboration. La question de la cible (noyau accumbens, thalamus, capsule interne, subthalamique) fera l'objet d'une évaluation.

Plus récemment, l'équipe de Gianni Broggi à Milan, a montré que la stimulation à haute fréquence d'une zone précise de l'hypothalamus postérieur, suggérée par les données de la tomographie par émission de positons, est capable de traiter les effets vasomoteurs sévères d'algies vasculaires de la face. D'autres situations pathologiques bénéficieront probablement dans un futur proche de l'application de cette méthode.

Quel en est le mécanisme d'action ? Le plus souvent, la démarche scientifique fournit des concepts ou des méthodes auxquels on cherche des applications. Nous sommes ici dans la situation paradoxale d'une méthode découverte fortuitement, dont l'application a largement montrée l'efficacité et le bien fondé mais dont le mécanisme reste pour une large part inconnu, et dont les résultats sont paradoxalement opposés à ce que l'on attendrait, dans le concept classique « stimulation égale excitation » classiquement admis en neurophysiologie. Ce paradoxe a suscité un vaste mouvement de recherches chez de nombreuses équipes au niveau international. Il ne fait pas de doute qu'en sortira la solution, source de nouvelles ouvertures, tant conceptuelles que méthodologiques et thérapeutiques. Les diverses hypothèses actuellement évoquées comprennent un phénomène de brouillage, l'arrêt de

l'électrogénèse membranaire, des cascades inhibitrices, l'altération de l'expression génomique, etc. Il est clair que la stimulation altère le pattern de décharge des neurones mais il reste à déterminer son rayon d'action et comment cet effet se distribue en fonction des corps cellulaires, des axones, et des synapses. Les résultats préliminaires incitent par ailleurs à prendre conscience du fait que le schéma de type algébrique de la circuiterie neuronale avec des plus et des moins, des excitations et des inhibitions, concaténés d'un neurone à un autre de manière séquentielle, ne sont que des visions simplifiées et probablement souvent fausses de la réalité fonctionnelle qui doit prendre en compte l'aspect spatiotemporel et non pas simplement temporel, et l'intégration des effets au niveau synaptique qui n'ont probablement pas la même échelle de temps que les activités électriques observées.

La stimulation à haute fréquence constitue à ce jour la méthode chirurgicale de référence et a remplacé la chirurgie ablatrice, grâce à sa réversibilité, son adaptabilité et sa faible morbidité. Dans tous les domaines où une lésion d'un groupe de neurones au sein d'un réseau peut ou pourrait modifier une fonction, ou un symptôme, cette méthode peut trouver ses applications. Quels que soient les mécanismes, probablement multiples, le schéma interprétatif final devra reproduire la réalité observée. Il est clair que ces techniques ne peuvent constituer la solution ultime de la neurochirurgie fonctionnelle. Des résultats très récents de biologie cellulaire et moléculaire, utilisant soit la transfection génique soit l'infusion chronique de facteurs de croissance, préfigurent dans un avenir très proche de telles évolutions. La place de la stimulation cérébrale profonde dans la décennie à venir doit tenir compte de ces évolutions.