HAL
open science

La stimulation cérébrale profonde dans le traitement des syndromes dystonodyskinétiques : Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques appliquée au Globus Pallidus interne.

Xavier Vasques

To cite this version:

Xavier Vasques. La stimulation cérébrale profonde dans le traitement des syndromes dystonodyskinétiques : Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques appliquée au Globus Pallidus interne.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Montpellier I, 2008. Français. NNT : . tel-00432036

HAL Id: tel-00432036

https://theses.hal.science/tel-00432036

Submitted on 13 Nov 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE MONTPELLIER I
U.F.R. DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER I

Ecole doctorale : BIOLOGIE-SANTE

Champ disciplinaire : NEUROSCIENCES

Présentée et soutenue publiquement

Par

Xavier VASQUES

Le 30 Octobre 2008

La stimulation cérébrale profonde dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques : Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques appliquée au Globus Pallidus interne.

Thèse dirigée par le Professeur Philippe COUBES.

Jury :

Monsieur le Professeur Joël BOCKAERT : Président
Monsieur le Professeur Philippe COUBES : Directeur
Monsieur le Docteur Olivier HESS : Co-Directeur
Monsieur le Professeur Jacques DEMONGEOT : Rapporteur
Monsieur le Professeur Jerrold VITEK : Rapporteur
Madame le Docteur Constance HAMMOND : Examinateur
Monsieur le Professeur Michel ZANCA : Examinateur
Monsieur le Professeur Gérard MENNESSIER : Membre invité

Unité de Recherche sur les Mouvements Anormaux (URMA)
Hôpital Gui de Chauliac, Service de Neurochirurgie du Professeur Philippe Coubes
80, Avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 05
Tel./Fax : 00 33 4 67 33 74 64
e-mail : urmae@chu-montpellier.fr

UNIVERSITE MONTPELLIER I
U.F.R. DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER I

Ecole doctorale : BIOLOGIE-SANTE

Champ disciplinaire : NEUROSCIENCES

Présentée et soutenue publiquement

Par

Xavier VASQUES

Le 30 Octobre 2008

La stimulation cérébrale profonde dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques : Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques appliquée au Globus Pallidus interne.

Thèse dirigée par le Professeur Philippe COUBES.

Jury :

Monsieur le Professeur Joël BOCKAERT : Président
Monsieur le Professeur Philippe COUBES : Directeur
Monsieur le Docteur Olivier HESS : Co-Directeur
Monsieur le Professeur Jacques DEMONGEOT : Rapporteur
Monsieur le Professeur Jerrold VITEK : Rapporteur
Madame le Docteur Constance HAMMOND : Examinateur
Monsieur le Professeur Michel ZANCA : Examinateur
Monsieur le Professeur Gérard MENNESSIER : Membre invité

« Celui qui pourrait regarder à l'intérieur d'un cerveau en pleine activité,
suivre le va-et-vient des atomes et interpréter tout ce qu'ils font,
celui-là saurait sans doute quelque chose de ce qui se passe dans l'esprit,
mais il n'en saurait que peu de choses.
Il en connaîtrait tout juste ce qui est exprimable en gestes, attitudes et mouvements du corps, ce que l'état d'âme contient d'action en voie d'accomplissement,
ou simplement naissante : le reste lui échapperait.
Ainsi, je crois que si notre science du mécanisme cérébral était parfaite,
et parfaite aussi notre psychologie, nous pourrions deviner ce qui se passe dans le cerveau pour un état d'âme déterminé ;
mais l'opération inverse serait impossible, parce que nous aurions le choix, pour un même état du cerveau, entre une foule d'états d'âme différents, également appropriés.
La relation du cerveau à la pensée est donc complexe et subtile.
L'activité cérébrale est à l'activité mentale ce que les mouvements du bâton du chef d'orchestre sont à la symphonie.
La symphonie dépasse de tout côté les mouvements qui la scandent ;
la vie de l'esprit déborde de même la vie cérébrale.
Mais le cerveau, justement parce qu'il extrait de la vie de l'esprit tout ce qu'elle a de jouable en mouvement et de matérialisable, justement parce qu'il constitue ainsi le point d'insertion de l'esprit aux circonstances, maintient sans cesse l'esprit en contact avec des réalités. Il n'est donc pas, à proprement parler, organe de pensée, ni de sentiment, ni de conscience ; mais il fait que conscience, sentiment et pensée restent tendus sur la vie réelle et, par conséquent, capables d'action efficace.
Disons, si vous voulez, que le cerveau est l'organe de l'attention à la vie. »

Bergson (1859-1941), L'énergie spirituelle, P.U.F. Ed

« L'homme devrait savoir que la joie, le plaisir, le rire et le divertissement, le chagrin, la peine, le découragement et les larmes ne peuvent venir que du cerveau. Ainsi, de façon singulière, nous acquérons sagesse et connaissance, nous pouvons voir et entendre, apprécier ce qui est intelligent ou sot, ce que sont le bien ou le mal, ce qui est doux et ce qui est sans saveur… C'est à cause du même organe que l'on peut devenir fou et dément et que la peur et l'angoisse nous assaillent… Tout ceci se passe quand le cerveau est malade… Je considère donc que le cerveau exerce le plus grand pouvoir sur l'homme. »

Hippocrate (environ 460-370 Av. JC)

Je dédie cette thèse à mes parents,
Amadeu et Cidalia Vasques

Remerciements

Ces trois années furent riches en événements et constituent une expérience professionnelle exceptionnelle, mais avant tout une belle aventure humaine.

Ce travail a été réalisé au sein de l'Unité de Recherche sur les Mouvements Anormaux (URMA) dans le Service de Neurochirurgie du CHU de Montpellier en collaboration avec IBM Montpellier, département Products & Solutions Support Center (PSSC).

Je remercie Monsieur le Professeur Philippe Coubes, mon directeur de thèse, pour l'encadrement de ce travail. J'ai beaucoup apprécié ses connaissances non seulement dans le domaine de la neurochirurgie et de l'imagerie médicale mais aussi dans des domaines aussi variés que la musique, l'histoire et la restauration (pianos, moulins...). J'aimerais aussi le remercier pour m'avoir permis de participer à de nombreux congrès et d'apprendre ainsi à défendre nos opinions. Je suis heureux d'avoir partagé des moments précieux où nos idées ont pu se rencontrer et faire progresser nos travaux et ma personne. Si un jour mon cerveau devait être touché par « un mal » qu'un neurochirurgien saurait soigner, sans hésitations et en toute honnêteté, je toquerais à votre porte !

Je remercie le PSSC (IBM Montpellier) pour son financement tout au long de cette thèse et pour m'avoir apporté le support technique et matériel nécessaire à ce travail. J'aimerais remercier toute l'équipe du PSSC et en particulier François Romain Corradino, Yann de Visme, Jean-Yves Leclere, Jean-François Pachot et Martine Lorin pour leur accueil et leur soutien pendant ces trois ans. J'aimerais également remercier le Dr. Olivier Hess, mon tuteur chez IBM, pour son aide, sa gentillesse et sa disponibilité malgré son planning chargé et ses nombreux déplacements aux quatre coins de la planète !

J'ai toujours aimé la pluridisciplinarité et Monsieur le Professeur Jacques Demongeot en est le parfait exemple. Je le remercie très vivement de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de cette thèse. Ses qualités reconnues dans les domaines de l'informatique, de la médecine, des biomathématiques et dans la modélisation de la cognition permettront un débat très constructif lors de ma soutenance de thèse et d'apporter une plus grande pluridisciplinarité à cette thèse. Son jugement sera d'une grande valeur et je le remercie grandement.

Je remercie Monsieur le Professeur Jerrold Vitek pour s'être intéressé à notre travail et d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Ses connaissances en neurosciences, neurologie et neurochirurgie, reconnues dans le monde, ajouteront à ce travail une plus grande valeur par les observations enrichissantes qui seront émises.

Je remercie Madame le Dr. Constance Hammond, spécialiste en physiologie et reconnue pour ses travaux sur les mécanismes d'actions de la stimulation. Sa présence dans ce jury m'honore et son appréciation de mon travail sera d'une grande richesse.

Je remercie Monsieur le Professeur Michel Zanca, médecin et physicien. Sa présence dans ce jury m'honore et son appréciation de mon travail me sera chère.

Je remercie Monsieur le Professeur Joël Bockaert pour l'honneur qu'il me fait d'être président du jury. Les discussions ainsi que ses remarques à l'occasion de séminaires organisés à l'Institut de Génomique Fonctionnel (IGF) m'ont permit d'élargir mes connaissances dans les neurosciences et tenir compte d'autres domaines des neurosciences.

Je remercie Valérie et Aurore pour leur compagnie agréable, pour la bonne ambiance et pour le travail de relecture qu'elles ont réalisé tout au long de cette thèse. Valérie, n'oublie pas de la jouer « fine ». Aurore : « fin, tu vois ». Bonne continuation à toute les deux et profitez bien de vos familles.

Je remercie également le Dr. Sophie Gavarini pour son amitié, d'avoir partagé son expérience universitaire ainsi que ses connaissances en neurosciences.

Je remercie le Dr. Victoria Gonzalez et le Dr. Nathalie Burger pour les bons moments passés ensemble (notamment Chicago) : « Thank you very moooche ! ». Nous avons toujours été irréprochables et n'avons jamais somnolé dans les congrès contrairement à d'autres nations !

Je remercie également Monsieur le Professeur Marwan Hariz pour sa gentillesse, son honnêteté scientifique et ses critiques pertinentes. Merci de m'avoir présenté Oliveira de la Figueira dont l'amitié m'est chère.

Je remercie le Dr. Jacques Kienlen pour son amitié, sa gentillesse et toutes ses qualités humaines. Finalement, c'est vrai que j'en ai une « drôle de bobine ».

Je remercie Christine Delabos (« kiki ») pour son amitié et la bonne ambiance.

Je remercie Frédérique et Jean-Pierre Gimenez pour leur amitié et leur aide.

Je remercie Monsieur Daniel Pignol pour son amitié et sa collaboration très attentive aux développements des travaux de l'Unité de Recherche. Merci également pour sa recette pratique de la petite tomate coupée en deux avec un peu de sel !

Je remercie tout le personnel du service de neurochirurgie que j'ai pu côtoyer durant cette thèse notamment lors des déjeuners. J'aimerais également remercier Monsieur Daniel Girard pour sa bonne humeur du matin et pour nos discussions philosophiques.

Je remercie grandement Jean-Michel Fournier ainsi que Cathy, Juliette et Charlotte pour leur aide du début jusqu'à la fin de cette thèse et leur amitié qui m'est très chère et me le sera en toute circonstance.

Je remercie le Dr. Cif Adriana, le Dr. Calin Trambitas ainsi que Monsieur Ticu pour leur aide et leur soutien.

"Pour un homme sans œillères, il n'est pas de plus beau spectacle que celui de l'intelligence avec une réalité qui la dépasse" (Albert Camus / 1913-1960 / Le mythe de Sisyphe). J'aimerais associer à cette phrase mes remerciements au Professeur Gérard Mennessier pour sa gentillesse, sa simplicité, son aide très précieuse dans ce travail et pour le modèle qu'il représente pour moi. Monsieur Mennessier est une personne pour qui j'éprouve

beaucoup d'estime, de respect et d'admiration. Nos discussions m'ont apportées tant au niveau scientifique que personnel. Merci !

Je remercie le Dr. Laura Cif pour m'avoir permis d'évoluer aussi bien sur le plan professionnel que sur le plan personnel. Le puits de connaissances médicales et biologiques du Dr. Laura Cif m'a apporté tout au long de ma thèse des réponses à de nombreuses questions. Merci pour tout le travail minutieux, les remarques pertinentes et les corrections apportées non seulement aux publications mais également à cette thèse. Son intelligence, ses qualités humaines et tout ce qu'elle apporte aux patients et aux gens en général ne peut susciter que respect, admiration et humilité. Merci de m'avoir apporté tant, de m'avoir fait découvrir des choses que je ne connaissais pas et pour ces bons moments passés et futures (brocantes, rideaux, lampes, randonné sous la pluie…). J'espère que tu n'oublieras jamais les dimanches et le muuuuuur que nous avons construit… Merci !

Enfin, je ne pourrais jamais assez remercier mes parents, Amadeu et Cidalia Vasques, à qui je dédie cette thèse. Je dois à mes parents tout mon parcours et mes réussites obtenues grâce à leur sacrifice, leur conscience de l'intérêt d'une solide formation, et à la confiance qu'ils ont su m'accorder. Je ne peux éprouver qu'un immense respect pour mes parents, pour leur incroyable générosité. J'aimerais profiter de cette occasion pour leur rendre hommage et dire à quel point leurs efforts, leurs sacrifices d'une vie gagnée très durement et l'exemple qu'ils m'ont donné m'ont construit et aidé tout au long de ma vie. Ils ont toujours fait preuve d'un soutien sans faille. Qu'ils trouvent ici un modeste geste de reconnaissance et de remerciement. Merci pour tout !

Publications

Publications en 1er auteur (Annexes)

Articles scientifiques:

Cerebral Magnetic Resonance Imaging Feasibility in Patients with Implanted Neurostimulation System for Deep Brain Stimulation, *The Open Magnetic Resonance Journal, 2008, 1, 1-8.*
***X.A. Vasques**, C. Tancu1, L. Cif, B. Biolsi, I. Maldonado, A. Bonafe, E. Le Bars, P. Coubes*

Stereotactic model of the electrical distribution within the internal globus pallidus during deep brain stimulation. *The Journal of Computational Neurosciences, 2008, Jun 17, Online, Sous presse*
***X.A. Vasques**, L. Cif, O. Hess, S. Gavarini, G. Mennessier, P. Coubes.*

Prognostic value of Globus Pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation, *Journal of Neurosurgery, Accepté, Sous presse*
***X.A. Vasques,** L. Cif, O. Hess, S. Gavarini, G. Mennessier, and P. Coubes*

Factors predicting improvement in primary dystono-dyskinetic syndrome treated by pallidal deep brain stimulation, *Movement Disorder Journal, Soumis*
X.A. Vasques, L. Cif, V. Gonzalez, C. Nicholson, P. Coubes

Optimizing current delivery during GPi DBS by electrode design: a theoritical and clinical approach, *Physics in Medicine and Biology, Soumis*
X.A. Vasques, L. Cif, V. Gonzalez, C. Nicholson, G. Mennessier, O. Hess, and P. Coubes

Chapitres de livre :

Central procedures for dystono-dyskinetic syndroms, *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, edited by P. Gildenberg, A. Lozano and R. Tasker, Springer
***X.A. Vasques,** L. Cif, B. Biolsi, P. Coubes*

Autres publications

Articles scientifiques :

Antero-Ventral Internal Pallidum Stimulation Improves Behavioral Disorders in Lesch–Nyhan Disease, Movement Disorders, 2007, 22(14):2126-9.
*L. Cif, B. Biolsi, S. Gavarini, A. Saux, S. Gil Robles, C. Tancu, **X.A. Vasques**, and P. Coubes*

Stereotactic MRI in Dyt1 Dystonia : Focal Signal Abnormalities in the Basal Ganglia Do Not Contraindicate Deep Brain Stimulation, *Stereotactic and Functional Neurosurgery,* 2008;86(4):245-52.
S. Gavarini, N. Vayssière, P. Delort, L. Cif, B. Biolsi, C. Tancu, ***X.A. Vasques,*** *S. Plagnol, A. Bonafe, and P. Coubes*

Magnetic Resonance based deep brain stimulation technique produces no perioperative intracerebral hemorrhage. A series of 478 consecutive implanted electrodes, *Neurosurgery, soumis, 2ème revue*
I. Maldonado; T. Roujeau; L. Cif; V. Gonzalez; H. El-Fertit; ***X.A. Vasques****; A. Bonafe; P. Coubes*

Clinical course of DYT1 dystonia patients treated with deep brain stimulation : a three to ten years follow-up study, *Movement Disorders, soumis*
L. Cif, ***X.A. Vasques****, S. Gavarini, P. Ravel, V. Gonzalez, G. Collod-Beroud, S. Tuffery, H. Elfertit, S. Gil Robles, P. Coubes*

Chapitre de livre :

Traitement neurochirurgical des syndromes dystono-dyskinétiques par stimulation électrique du pallidum interne, *Dans "L'homme réparé : succès et limites de l'implantologie", R. Guidoin (dir.), Mont Rouge, Editions John Libbey Eurotext, 2006.*
B. Biolsi, L. Cif, S. Gil Robles, C. Tancu, ***X.A. Vasques****, P. Coubes*

Sommaire

Remerciements 6
Publications 9
Sommaire 11
Table des figures 14
Liste des tableaux 16
Acronymes 17
Introduction générale 18

1. LA STEREOTAXIE SOUS IRM SEULE 21
Publications liées au chapitre 1 22

1. L'histoire de la stéréotaxie 24

2. Principes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) 32
2.1. La résonance magnétique 32
2.2. Spin nucléaire et moment magnétique nucléaire 32
2.3. Interaction du champ magnétique principal avec une population de protons 33
2.4. Le modèle classique de RMN 34
2.5. Le gradient de champ 37
2.6. La pondération 38
2.7. La formation de l'image 39
2.8. La qualité d'une image IRM 42

3. Principes mathématiques du système de coordonnées stéréotaxiques 45
3.1. Le cadre de Leksell 46
3.2. La théorie stéréotaxique 49
3.3. De la théorie à la pratique : évaluation de la précision 53
3.3.1. Les erreurs lors de l'acquisition des images 53
3.3.2. Les imprécisions lors de la planification chirurgicale 56
3.3.3. L'imprécision lors de la chirurgie 56
3.3.4. La précision globale 58

4. Les syndromes dystono-dyskinétiques 59
4.1. Caractéristiques cliniques 61
4.1.1. Les syndromes dystono-dyskinétiques primaires 62
4.1.2. Dystonie secondaire 63
4.1.3. SDD hérédo dégénératif 64
4.1.4. Dystonie plus 64

5. Les ganglions de la base 65
5.1. Les connexions afférentes des ganglions de la base 65
5.2. Les connexions efférentes des ganglions de la base 66
5.3. Circuits internes du système des ganglions de la base 68

6. Les options chirurgicales 72
6.1. Les méthodes de localisation des cibles 73

7. La stimulation cérébrale profonde du GPi dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques à Montpellier 75
7.1. La procédure chirurgicale 75
7.2. L'imagerie par résonance magnétique 77
7.3. Contrôle de la position de l'électrode 81
7.4. Gestion des paramètres électriques 81

7.5. Validation clinique de la procédure basée sur l'IRM seule 82

8. Faisabilité d'une IRM cérébrale chez les patients porteurs d'un système de stimulation cérébrale profonde 84
8.1. Risques liés à l'IRM chez les patients porteurs d'un système de SCP 85
8.2. Matériels et méthodes 86
8.2.1. Population 86
8.2.2. IRM réalisées sur des patients porteurs d'un système de neurostimulation électrique implanté ... 87
8.2.3. Analyse des IRM postopératoires 88
8.2.4. Recherche d'un effet "pallidotomie-like" 89
8.2.5. Evaluation des complications liées au matériel 90
8.3. Résultats 90
8.3.1. Analyse des IRM de contrôle postopératoire 90
8.3.2. Absence de déficits neurologiques supplémentaires 90
8.3.3. Évaluation des endommagements du matériel liées à l'IRM 91
8.4. Discussion 91
Conclusion 96

2. MODELISATION TRIDIMENSIONNELLE DE LA DISTRIBUTION DES PARAMETRES ELECTRIQUES APPLIQUEE AU GLOBUS PALLIDUS INTERNE 97
Publication liée au chapitre 2 98
Introduction 99

1. La modélisation tridimensionnelle des noyaux gris 101

2. Une vue d'ensemble des surfaces implicites 104
2.1. Les objets implicites 104
2.2. Fonction potentiel 107
2.3. Surface et volume équipotentiels 108
2.4. L'algorithme des Marching Cubes 111

3. Application au Globus Pallidus Interne 115
3.1. La prise de points : points de certitude 115
3.2. Reconstruction du GPi : modèle stéréotaxique théorique 116
3.3. L'implémentation 118
3.4. Détermination des normales pour les calculs d'éclairement 119
3.5. Quantification et visualisation 3D du GPi 119
3.5.1. La visualisation 119
3.5.2. Calcul volumique 121
3.5.3. Calcul surfacique 124

4. Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation cérébrale profonde. 125
4.1. Les aspects électriques de la stimulation cérébrale profonde 125
4.1.1. Le système de stimulation 125
4.1.2. Les paramètres de stimulation 126
4.1.3. Durée de vie des stimulateurs 131
4.2. Modélisation tridimensionnelle des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation cérébrale profonde 132
4.2.1. Modélisation de l'électrode 132
4.2.2. Distribution des paramètres électriques : modèle théorique 133
4.2.3. Les grandeurs électriques impliquées autour de l'électrode 134
4.2.4. Calcul de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation. 136
4.2.5. Calcul des volumes et visualisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques 137

5. Corrélation entre la distribution des paramètres électriques et l'anatomie du GPi 141
5.1. Visualisation tridimensionnelle de l'interaction entre les paramètres électriques et le GPi 141
5.2. Intersections volumiques et surfaciques 143
5.3. Application clinique 144

6. Discussion 146

3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'AMELIORATION CLINIQUE DES SYNDROMES DYSTONO-DYSKINETIQUES PRIMAIRES TRAITES PAR STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DU PALLIDUM INTERNE 149
Publications liées au chapitre 3 150
Introduction 151

1. Le volume optimal de stimulation 153
1.1. Le mécanisme d'action de la stimulation 153
1.2. Le déclenchement d'un potentiel d'action 156
1.3. Le seuil thérapeutique 157
1.4. Position de l'électrode dans le volume cible 158
1.4. La cible thérapeutique : le Globus Pallidus interne 162

2. Valeurs pronostiques du volume pallidal et du volume stimulé dans le traitement par SCP des SDD primaires généralisés 165
2.1. Application clinique chez 30 patients atteints d'un SDD 165
2.2. Comparaison des volumes du pallidum interne 167
2.3. Volume moyen stimulé 169

3. Facteurs prédictifs de l'amélioration clinique des patients atteints d'un SDD primaire généralisé traités par SCP du pallidum interne 173
3.1. Application clinique chez 40 patients 173
3.2. Corrélation entre les paramètres électriques de l'électrode et le score moteur postopératoire sur l'échelle de BFMDRS 176
3.3. Volume moyen stimulé 176
3.4. Analyse de covariance 177

4. Des variables à considérer lors de la SCP du GPi sensori-moteur dans le traitement des SDD primaires 178

5. Optimiser la délivrance du courant dans le GPi par un nouveau design d'électrode : une approche clinique et théorique 181
5.1. Application aux patients hautement améliorés par SCP 183
5.2. Conception d'une électrode spécifique du GPi 184
5.3. Volume moyen stimulé 185
5.4. La distribution des paramètres électriques 186
5.5. Conclusion 187
Conclusion générale 190
Références 192

Table des figures

Figure 1.1. Évidence d'une intervention neurochirurgicale de l'époque préhistorique..... 24
Figure 1.2. Les divisions du crâne par Léonard de Vinci (Vinci 2006). 25
Figure 1.3. Base du crâne par Andreas Vesalius. 25
Figure 1.4. Représentation des ventricules cérébraux du cerveau humain. 26
Figure 1.5. Une illustration montrant l'appareil de Dittmar fixé la tête du lapin 27
Figure 1.6. Remy et Contremoulins (1897). 27
Figure 1.7. L'instrument stéréotaxique de Horsley-Clarke. 28
Figure 1.8. Instrument stéréotaxique de Mussen. 29
Figure 1.9. Cadre de Spiegel et Wycis.. 30
Figure 1.10. Cadre de Riechert et Mundinger (1952). 31
Figure 1.11. Cadre de Todd et Wells développé en 1965. 31
Figure 1.12. Une illustration du mouvement de précession des spins. 35
Figure 1.13. Mouvement du moment magnétique élémentaire M. 35
Figure 1.14. Impulsions RMN de 90° (b) et de 180° (a). 36
Figure 1.15. Décomposition du vecteur d'aimantation macroscopique. 36
Figure 1.16. Action d'un gradient de champ Gz. 38
Figure 1.17. Exemple d'un signal de précession libre après une impulsion de RF. 40
Figure 1.18. Spectre RMN à partir du signal de précession libre. 41
Figure 1.19. Notions de fréquences spatiales. 41
Figure 1.20. Illustration de la première étape d'une transformée de Fourier 42
Figure 1.21. Exemples de systèmes de coordonnées. 46
Figure 1.22. Principe de l'isocentre. 46
Figure 1.23. Cadre rectangulaire ou anneau du système de Leksell. 47
Figure 1.24. Arc du cadre de Leksell 47
Figure 1.25. Un arc ajustable est fixé sur le cadre de Leksell. 48
Figure 1.26. Détermination des coordonnées d'un point d'une coupe.. 48
Figure 1.27. Réglage de l'arc pour atteindre la cible. 49
Figure 1.28. Positionnement du système de coordonnées de Leksell (vue de face). 50
Figure 1.29. Détermination des coordonnées stéréotaxiques. 51
Figure 1.30. Les différents repères utilisés en stéréotaxie. 52
Figure 1.31. Identification des points du cadre et calcul de l'erreur. 55
Figure 1.32. Principe du cadre de Leksell. 57
Figure 1.33. Précision de la localisation de la cible. 57
Figure 1.34. Localisation des commissures postérieure et antérieure. 58
Figure 1.35. Patients souffrants d'un syndrome dystono-dyskinétique. 60
Figure 1.36. Organisation anatomique des afférences des ganglions de la base 66
Figure 1.37. Les connexions efférentes des ganglions de la base. 67
Figure 1.38. Chaîne de cellules nerveuses formant un circuit désinhibiteur. 68
Figure 1.39. Voie directe (A) et indirecte (B) des ganglions de la base 70
Figure 1.40. Cartographie tridimensionnelle des territoires fonctionnels 71
Figure 1.41. Implantation des électrodes faite sous contrôle radioscopique de profil strict. 76
Figure 1.42. IRM pré et postopératoire d'un patient 76
Figure 1.43. Contrôle radiographique du système de stimulation 77
Figure 1.44. Les artéfacts de l'électrode en T1 et T2. 89
Figure 1.45. Comparaison entre la pallidotomie et l'artéfact de l'électrode. 89
Figure 2.1. Surface implicite ellipsoïde déformable. 105
Figure 2.2. Fusion de deux surfaces implicites à des distances décroissantes. 106
Figure 2.3. Fonction de densité introduite par Blinn (Blinn 1982). 108
Figure 2.4. Différence entre deux objets implicites B_1 et B_2. 109
Figure 2.5. Modification de l'isovaleur T. 109
Figure 2.6. Fonctions de densité utilisées par Murakami et Nishimura 110
Figure 2.7. *Habillage implicite d'un squelette courbe.* 111
Figure 2.8. Algorithme AMC. 112
Figure 2.9. 15 cas de base de l'algorithme des Marching Cubes 113
Figure 2.10. Sommets et arrêtes du cube. 114
Figure 2.11. Prise de points sur l'IRM stéréotaxique pour la modélisation du GPi 116

Figure 2.12. Modélisation sous cadre de stéréotaxie du GPi droit d. 120
Figure 2.13. Les deux GPi d'une patiente atteinte d'un syndrome dystono-dyskinétique 120
Figure 2.14. Implémentation d'un zoom permettant de pénétrer à l'intérieur du GPi 121
Figure 2.15. L'estimation de l'aire augmente lorsqu'on augmente le nombre de rectangles. 121
Figure 2.16. Modélisation d'une sphère et d'un ellipsoïde par prise de points. 123
Figure 2.17. Comparaisons des volumes avec une grille de 300*300*300 123
Figure 2.18. Comparaison des surfaces théoriques et calculées. 124
Figure 2.19. Le système de stimulation est un circuit ouvert 126
Figure 2.20. Impulsion de stimulation. 127
Figure 2.21. Comparaison des scores entre deux durées d'impulsion 128
Figure 2.22. Les impédances significatives du système de stimulation 129
Figure 2.23. Relation entre le courant mesuré et le courant réellement délivré. 130
Figure 2.24. Diminution de l'impédance en fonction du nombre d'heures 130
Figure 2.26. Position de l'électrode. .... **Error! Bookmark not defined.**
Figure 2.25. Électrode cylindrique à quatre contacts. 132
Figure 2.27. Modèle théorique du système de stimulation in-vivo. 134
Figure 2.28. Surfaces équipotentielles et lignes de champ 135
Figure 2.29. Interface utilisateurs permettant la gestion des paramètres électriques 138
Figure 2.30. Distribution des paramètres électriques autour de l'électrode 139
Figure 2.31. Extrapolation de la ligne de champ électrique 0.2 V/mm. 140
Figure 2.32. Représentation de toutes les lignes de champ 140
Figure 2.33. Corrélation des données anatomiques et électriques chez une patiente 142
Figure 2.35. Intersection volumique et surfacique de la distribution des lignes de champs 143
Figure 2.34. Extrapolation de la ligne de champ électrique 0.1 V/mm 142
Figure 2.36. Corrélation entre les lignes de champ électrique et les GPi d'une patiente. 145
Figure 3.1. Le déclenchement d'un potentiel d'action. 156
Figure 3.2. Des neurones dans le champ électrique d'une électrode (Hemm 2005). 157
Figure 3.3. Fenêtre de stimulation efficace (Hemm 2005). 158
Figure 3.4. Le volume critique est inférieur au volume cible 159
Figure 3.5. Le volume critique est égal au volume cible 159
Figure 3.6. Le volume critique est supérieur au volume de la cible. 160
Figure 3.7. Une activation partielle est suffisante 160
Figure 3.8. Les bords de la cible peuvent être dépassés par le seuil. 160
Figure 3.9. Le cercle excrit du seuil thérapeutique. 161
Figure 3.10. Ligne de champ proche de l'électrode de stimulation. 162
Figure 3.11. Ligne de champ éloigné de l'électrode de stimulation 162
Figure 3.12. x25 ; Organisation parallèle des fibres pallido-fugales. 163
Figure 3.13. Comparaison volumique entre deux GPi gauches chez deux patients. 168
Figure 3.14. Corrélation entre les scores postopératoires et les volumes des pallidums 169
Figure 3.15. Volumes moyens stimulés 171
Figure 3.16. Pourcentage de chaque ligne de champ qui est dans le GPi 172
Figure 3.17. Evolution des scores moteurs et fonctionnels lors du suivi postopératoire. 175
Figure 3.18. Volumes moyens stimulés par chaque ligne de champ 176
Figure 3.19. Volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm chez un patient 179
Figure 3.20. Electrode utilisée actuellement 182
Figure 3.21. Electrode à deux contacts de 2.5 mm de hauteur et de 0.635 mm de diamètre. 183
Figure 3.22. Mesure de la longueur d'électrode se trouvant dans le GPi. 185
Figure 3.23. Distribution de la ligne de champ 0.2 V/mm avec un voltage de 1.5 Volt 187
Figure 3.24. Ligne de champs électriques 0.2 V/mm généré par l'électrode mono contact 188

Liste des tableaux

Tableau 1. Protocole d'acquisition sur IRM Philips : Séquence T1 78
Tableau 2. Protocole d'acquisition sur IRM Philips : Séquence T2 79
Tableau 3. Protocole d'acquisition sur IRM General Electric 80
Tableau 4. Tableau récapitulatif des résultats cliniques entre novembre 1996 et octobre 2006 ... 82
Tableau 5. Tableau récapitulatif des résultats fonctionnel entre 1996 et octobre 2006 83
Tableau 6. Classification étiologique 86
Tableau 7. Type de Chirurgie 86
Tableau 8. Nombre d'électrodes implantées par patient 86
Tableau 9. Nombre d'examens IRM réalisés sur des patients 86
Tableau 10. Paramètres utilisés pour le stimulateur durant une IRM 88
Tableau 11. Dimensions de l'électrode et de l'artéfact. 88
Tableau 12. Scores cliniques, fonctionnels et paramètres électriques d'une patiente traitée 144
Tableau 13. Scores pré- et postopératoire du Groupe I et II. 166
Tableau 14. Configuration des électrodes et paramètres électriques des groupe I et II. 167
Tableau 15. Volume moyen des GPi du Groupe I, II et III. 168
Tableau 16. Caractéristiques cliniques des 40 patients. 174
Tableau 17. Paramètres du modèle ANCOVA. 177
Tableau 18. Caractéristiques de chaque patient 184
Tableau 19. Volumes moyens stimulés. 185
Tableau 20. Adaptation du voltage afin d'atteindre le même volume stimulé 186
Tableau 21. Volume de la ligne de champ 0.2 V/mm généré par les électrodes 186

Acronymes

CA : Commissure Antérieure
CP : Commissure Postérieure
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RF : Radiofréquence
TE : Temps d'Echo
TR : Temps de Répétition
FID : Free Induction Decay
S/B : Rapport Signal sur Bruit
NEX : Nombres d'Excitation
SDD : Syndrome Dystono-Dyskinétique
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
GPi : Globus Pallidus interne
NST : Noyau Sous-Thalamique
FOV : Field of View (Champ de vue)
SAR : Taux d'absorption spécifique (Specific Absorption Rate)
VIM : Noyau ventro-intermédiaire du thalamus
TOC : Troubles obsessionnels compulsifs
AMC : Algorithme des Marching Cubes
FBR : Fonctions à base radiale

Introduction générale

La stimulation cérébrale profonde, technique consistant en l'implantation d'électrodes de stimulation dans des zones spécifiques du cerveau, a potentiellement des applications dans tous les domaines où une intervention sur un groupe de neurones au sein d'un réseau est susceptible de modifier une fonction ou un symptôme. La stimulation cérébrale concrétise une relation entre l'électricité d'une part et la biologie d'autre part. Les relations entre ces deux domaines sont réciproques puisque, en dehors de la foudre, l'électricité ne trouve sa source que dans les cellules biologiques. La première utilisation connue de l'électricité a des fins médicales date de 46 après J-C lorsque Scribonius Largus, un pharmacien de Néron et médecin de l'empereur Romain Claudius, appliqua les courants électriques du poisson torpille pour soulager les maux de têtes et la goutte (Kellaway 1946; Siegfried 1978; Fodstad and Hariz 2007). La vrai percée de l'électrothérapie a eu lieu au 18ème siècle grâce au progrès scientifiques et notamment grâce au pot de Leyden en 1746 qui est le premier condensateur (Beard and Rockwell 1875). En 1777, Cavallo a rapporté des expériences sur le traitement par l'électricité de l'épilepsie, la paralysie, la chorée, la surdité, la cécité, le rhumatisme et l'hypertrophie glandulaire (Beard and Rockwell 1875). Le physicien et anatomiste Luigi Galvani, tout comme Benjamin Franklin en 1774, remarqua un lien entre la contraction musculaire et l'électricité lorsqu'il écrivit *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius,* en 1791. Dans son manuscrit, Galvani conclut que les tissus contiennent une substance innée, une force vitale à laquelle il donna le nom d' « électricité animale » qui active les muscles lorsqu'elle est placée entre deux sondes de métal. Il croyait qu'il s'agissait d'une nouvelle forme d'électricité et que le cerveau était l'organe le plus important pour la sécrétion du fluide électrique. Les nerfs avaient pour rôle de conduire ce fluide jusqu'aux muscles (Beard and Rockwell 1875).

Aujourd'hui, plusieurs propriétés thérapeutiques du courant électrique appliquées à certaines structures cérébrales ont été mises en évidence. En effet, la neurochirurgie fonctionnelle a permis une approche thérapeutique non lésionnelle à travers la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence. Certains noyaux des ganglions de la base comme le Globus Pallidus interne (GPi), le noyau sous-thalamique (NST) ou le noyau ventro-intermédiaire du thalamus (VIM) sont devenus des cibles thérapeutiques validées pour le traitement des mouvements anormaux comme la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel ou les syndromes dystono-dyskinétiques (SDD). La SCP a été développée tout d'abord pour le traitement de la maladie de Parkinson (Benabid, Pollak et al. 1987). Basée sur les résultats positifs de la SCP dans la maladie de Parkinson (Benabid, Pollak et al. 1991; Benabid, Pollak et al. 1996; Krack, Pollak et al. 1998; Krack, Pollak et al. 1998; Benabid, Chabardes et al. 2005), la stimulation haute fréquence a été proposée dans le traitement des SDD (Coubes, Echenne et al. 1999; Krauss, Pohle et al. 1999; Kumar, Dagher et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Kulisevsky, Lleo et al. 2000; Loher, Hasdemir et al. 2000; Tronnier and Fogel 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Krauss, Yianni et al. 2004). C'est en 1996 que l'équipe de Neurochirurgie du CHU de Montpellier réalise pour la première fois l'implantation stéréotaxique, sous imagerie par résonance magnétique (IRM) seule, d'électrodes de stimulation des GPi chez une enfant atteinte d'une forme généralisée gravissime de syndrome dystono-dyskinétique. Le protocole chirurgical d'implantation bilatérale d'électrodes de stimulation est réalisé en condition stéréotaxique, sous anesthésie générale, par visée directe des GPi en IRM (cadre de Leksell), cette technique étant

particulièrement adaptée à l'enfant et à des patients agités en permanence par des mouvements anormaux. A Montpellier, un contrôle IRM stéréotaxique postopératoire est fait afin, entre autres, de comparer la position stéréotaxique finale de l'électrode avec les coordonnées stéréotaxiques préopératoires de la cible. La stéréotaxie est une méthode de localisation de cibles cérébrales dans l'espace tridimensionnel cartésien établissant un lien entre les mathématiques et la médecine. L'origine de l'espace stéréotaxique est obtenue grâce à la fixation d'un cadre sur la tête du patient permettant par l'imagerie radiologique la visualisation des structures dans ce repère. L'avantage fondamental du cadre de stéréotaxie est de permettre l'immobilisation de la tête du patient et de fournir des points de repère pour mettre en concordance des images différentes des mêmes structures notamment des images IRM pré- et postopératoires. Cette procédure a montré un taux très bas de complications (Hariz 2002; Vasques, Tancu et al. 2008) (0% d'hémorragie) et une grande précision (Vayssiere, Hemm et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002 ; Hariz 2002).

Le traitement par SCP est proposé en routine sans connaître réellement les mécanismes d'actions sous-jacents même si de nombreux travaux sont en cours (Hammond, Bergman et al. 2007)(Garcia, D'Alessandro et al. 2005)(Vitek 2008). La compréhension des mécanismes d'actions de la stimulation touche des domaines aussi variés que la biologie, les mathématiques, la médecine, la physique, l'informatique et bien d'autres. En routine clinique, de nombreux facteurs peuvent influencer l'efficacité de la stimulation comme des facteurs cliniques (définition des indications en terme d'étiologie, de symptômes à traiter, de sévérité des tableaux cliniques justifiant le traitement chirurgical …), chirurgicaux (positionnement de l'électrode dans le volume cible, technique chirurgicale …) ou physiologiques (taille de la structure, organisations des réseaux neuronaux …). Un autre facteur pouvant influencer l'efficacité de la stimulation est la configuration des électrodes à quatre contacts utilisés (Modèle 3389, Medtronic) en stimulation cérébrale. En effet plusieurs paramètres électriques (fréquence, voltage, durée d'impulsion, configuration des quatre contacts de l'électrode) peuvent êtres programmés et adaptés tout au long de la surveillance postopératoire des patients afin d'optimiser la réponse thérapeutique. Cette période de test peut être longue, même si l'expérience des différentes équipes ainsi que les mesures d'impédance et de courant ont permis de définir des paramètres de référence et un protocole de gestion des paramètres initiaux (Kumar, Dagher et al. 1999; Cif, El Fertit et al. 2003). Par exemple, 12964 combinaisons sont possible lors du réglage des paramètres électriques (largeur d'impulsion, fréquence, voltage) dans les limites de densité de charge recommandées (Kuncel and Grill 2004). Cette longue période de test est surtout valable dans le cas des mouvements anormaux non-parkinsoniens (dystono-dyskinétiques) où les résultats cliniques ne sont pas immédiats contrairement à la maladie de Parkinson (Coubes, Cif et al. 2004). Un des moyens d'établir les paramètres idéaux de stimulation est de les calculer et de les visualiser dans le contexte anatomique de chaque patient.

Le but de cette thèse est donc de mettre en concordance, dans l'espace stéréotaxique tridimensionnel, *i.e.* en condition chirurgicale, la distribution des paramètres électriques dans le volume du GPi de chaque patient afin d'en étudier les corrélations. Aujourd'hui, la résolution et la précision métrique de l'IRM stéréotaxique autorisent le développement de cette nouvelle approche.

Les thèmes de recherches abordés dans cette thèse

La stéréotaxie sous IRM seule

Mathématicien, par formation, il m'est apparu intéressant de replacer l'évolution de la stéréotaxie dans son contexte historique et de faire une présentation technique du système stéréotaxique, notamment du système de Leksell et d'établir ce lien entre les mathématiques et la neurochirurgie. En effet, l'histoire de la stéréotaxie commence réellement avec l'utilisation du principe des coordonnées cartésiennes par Sir Victor Horsley, neurophysiologiste et neurochirurgien, et Robert Henry Clarke, mathématicien, qui ont décrit le premier cadre de stéréotaxie utilisé chez l'animal dans une publication datant de 1908 (Horsley and Clarke 1908). Nous aborderons également la description des syndromes dystono-dyskinétiques ainsi que les circuits des ganglions de la base afin de mieux comprendre l'utilisation de la SCP dans le traitement de ces syndromes. Nous expliquerons ensuite le choix d'une visée stéréotaxique directe en n'utilisant que l'IRM et l'innocuité de cette technique.

Modélisation de la distribution des paramètres électriques appliqués au GPi

Nous aborderons dans cette partie, différentes techniques de modélisation des noyaux gris par IRM. Nous proposerons ensuite un modèle de calcul du volume du GPi basé sur l'IRM stéréotaxique couplé avec un modèle de distribution des paramètres électriques autour de l'électrode utilisé en stimulation cérébrale. Ce modèle devra être appliqué en pré- et postopératoire (patients déjà implantés) dans un environnement aussi contrôlé que possible notamment en gardant un contrôle humain sur la saisie des volumes par le neurochirurgien. Le but est d'optimiser la localisation de la cible au moment de la planification chirurgicale, de visualiser la position de l'électrode après l'opération et d'ajuster les paramètres électriques lors du suivi clinique des patients. Ce modèle permettra également de faire des études morphométriques des noyaux gris visés et le calcul du seuil optimal, *i.e.* la quantité de champ électrique nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique.

Applications cliniques

Bien que la stimulation cérébrale profonde du GPi ait montré des effets bénéfiques chez les patients atteints d'un SDD primaire généralisé, le degré d'amélioration est variable d'un patient à l'autre (Alterman and Snyder 2007). Nous avons donc étudié plusieurs facteurs pouvant influencer la réponse thérapeutique incluant des variables cliniques, anatomiques, chirurgicales et électriques. Le but est de définir le volume anatomique-cible thérapeutique, correspondant au volume à stimuler autour de l'électrode implantée. A partir des données des patients, nous pouvons appliquer le modèle à deux séries de patients bien et moins bien améliorés ainsi qu'à des patients guéris de leurs symptômes (syndrome dystono-dyskinétique primaire) pris comme population de référence. Enfin, nous aborderons la conception d'une nouvelle électrode mieux adaptée au GPi sensori-moteur afin de définir de façon théorique les conditions idéales d'électromodulation du pallidum moteur.

1. LA STEREOTAXIE SOUS IRM SEULE

Publications liées au chapitre 1

Articles scientifiques

Cerebral Magnetic Resonance Imaging Feasibility in Patients with Implanted Neurostimulation System for Deep Brain Stimulation, *The Open Magnetic Resonance Journal, 2008, 1, 1-8.*
***X.A. Vasques**, C. Tancu1, L. Cif, B. Biolsi, I. Maldonado, A. Bonafe, E. Le Bars, P. Coubes*

Antero-Ventral Internal Pallidum Stimulation Improves Behavioral Disorders in Lesch–Nyhan Disease, Movement Disorders, 2007, 22(14):2126-9.
*Laura Cif, Brigitte Biolsi, Sophie Gavarini, Aude Saux, Santiago Gil Robles, Cornel Tancu, **Xavier Vasques**, and Philippe Coubes*

Stereotactic MRI in Dyt1 Dystonia: Focal Signal Abnormalities in the Basal Ganglia Do Not Contraindicate Deep Brain Stimulation, *Stereotactic and Functional Neurosurgery,* 2008;86(4):245-52.
*S. Gavarini, N. Vayssière, P. Delort, L. Cif, B. Biolsi, C. Tancu, **X. Vasques,** S. Plagnol, A. Bonafe, and P. Coubes*

Chapitres de livre

Central procedures for dystono-dyskinetic syndroms, *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, edited by P. Gildenberg, A. Lozano and R. Tasker, Springer
***X.A. Vasques,** L. Cif, B. Biolsi, P. Coubes*

Traitement neurochirurgical des syndromes dystono-dyskinétiques par stimulation électrique du pallidum interne, *Dans "L'homme réparé: succès et limites de l'implantologie", R. Guidoin (dir.), Mont Rouge, Editions John Libbey Eurotext, 2006.*
*Brigitte Biolsi, Laura Cif, Santiago Gil Robles, Cornel Tancu, **Xavier Vasques**, Philippe Coubes*

Les techniques de chirurgie guidées par l'image sont totalement rentrées dans la routine clinique pour la neurochirurgie. L'analogie a été faite entre la cartographie anatomo-fonctionnelle, réalisée à l'aide d'images préopératoires, et la cartographie, utilisée par les marins (Apuzzo and Chen 1999). En effet, tandis que le marin doit faire le lien entre la position de son bateau et la carte qu'il tient entre ses mains, le neurochirurgien doit faire le lien entre le patient et les images qu'il a sa disposition. Au fur et à mesure des siècles, le marin s'est vu doté d'outils de localisation de plus en plus précis. Pour la navigation côtière, l'utilisation d'amers de navigation indiqués sur les cartes (par exemple un phare ou un arbre) est analogue à l'utilisation des amers anatomiques par le chirurgien. Le compas pourrait s'assimiler aux cadres de stéréotaxie. Le terme de stéréotaxie signifie du point de vue étymologique « ordonnancement dans l'espace » (du grec « stéréos » qui signifie à trois dimensions et « taxis » qui signifie disposition). La stéréotaxie a pour but le repérage précis et rigoureux d'un point dans l'espace du cerveau et notamment dans les structures cérébrales profondes. Elle est basée sur l'utilisation d'un cadre de contention, muni d'un repère orthonormé qui lui est propre, et qui doit être rigoureusement maintenu sur le crâne du patient pendant la chirurgie et les séquences successives d'imagerie, le cadre étant pourvu d'indices visibles en imagerie permettant le repérage.

1. L'histoire de la stéréotaxie

« Tools used by the surgeon must be adapted to the task, and, where the brain is concerned, they cannot be too refined », Lars Leksell

Comme souvent dans l'histoire de la science, l'histoire de la stéréotaxie ne doit pas être considérée comme un moment isolé, mais plutôt comme une chaîne de petites et grandes découvertes. Des nombreux témoignages du passé (ossements, outils, dessins, …) indiquent déjà que les hommes préhistoriques avaient bien compris que le cerveau était un organe vital. Au sein de diverses cultures, des traces d'opérations chirurgicales comme la trépanation (forage du crâne d'une personne vivante à des fins thérapeutiques) ont été retrouvées (Figure 1.1).

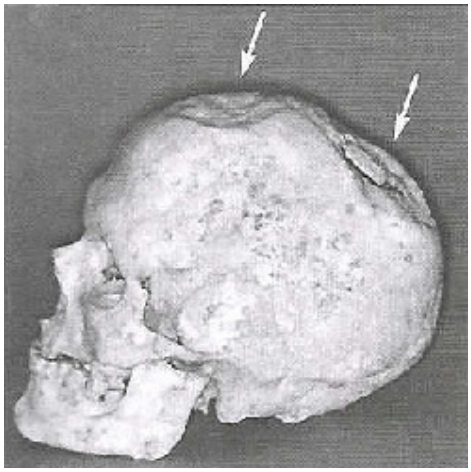


Figure 1.1. Évidence d'une intervention neurochirurgicale de l'époque préhistorique. Ce crâne humain date de plus de 7000 ans. Il a fait l'objet d'une perforation crânienne du vivant du sujet.

La période de la Renaissance est marquée par la fin de l'homme médiévale et l'éclosion de l'*homo nuovo*. Léonard de Vinci (1452-1519) est l'une des plus grandes figures de cette transition entre l'ancienne école de la philosophie naturelle et la science moderne. La contribution de Léonard de Vinci à la chirurgie stéréotaxique n'a pas été très importante, probablement sans conséquence dans les futurs développements, mais il a été le premier à dessiner un crâne divisé en trois plans intersectés à la fin du 15ème siècle durant ses études anatomiques introduisant ainsi l'analyse géométrique du cerveau humain (Figure 1.2) (Nashold 1994)(al-Rodhan and Kelly 1992).

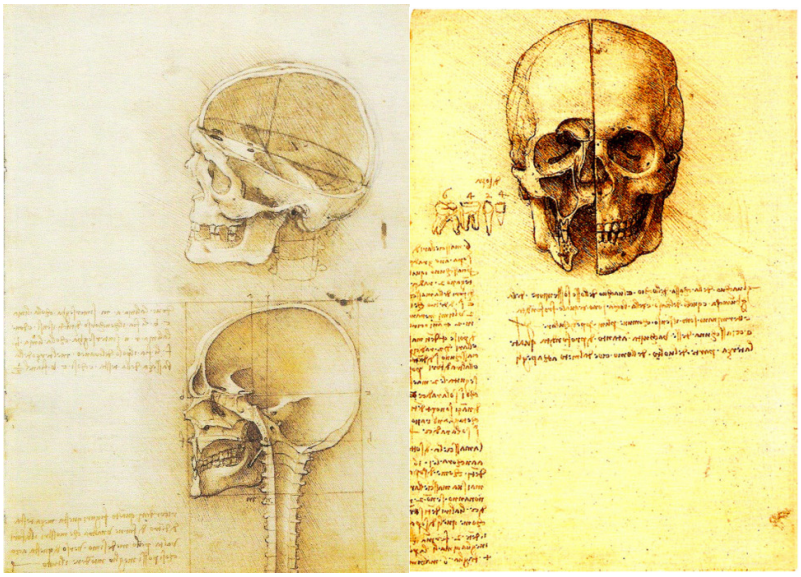


Figure 1.2. Les divisions du crâne par Léonard de Vinci (Vinci 2006).
Traduction du texte du haut sur l'image de gauche : « *L'intersection de la ligne a m avec la ligne c b est le point de rencontre de tous les sens ; et l'intersection de la ligne r n avec la ligne h f est l'axe du crâne dans la troisième des divisions de la tête* ».
Texte du bas : « *Souviens-toi, quand tu représentes cette coupe du crâne de l'intérieur, d'en faire une autre montrant le côté externe tourné dans la même direction, pour que tu aies une meilleure connaissance du tout* », Léonard de Vinci.

En 1543, André Vésale, anatomiste et médecin bruxellois ayant notamment fait un passage pour ses études à la faculté de Médecine de Montpellier (condisciple de Michel Servet, Charles Estienne, Laurent Joubert et Guillaume Rondelet dit Rondibilis), a présenté quelques images de sections de cerveau humain dans son œuvre monumentale s'intitulant *De humani corporis fabrica* couramment appelé *la Fabrica*.

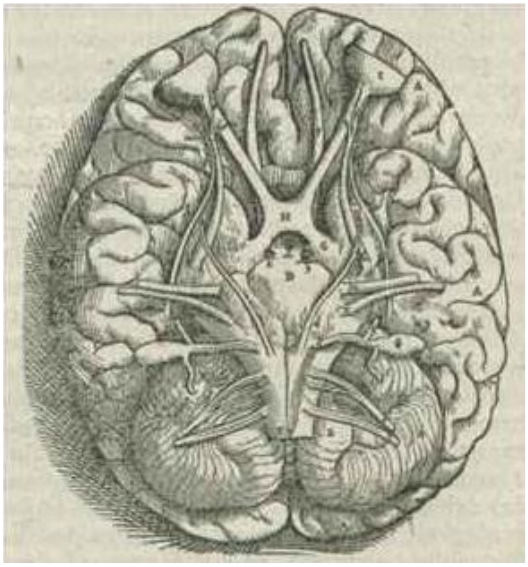


Figure 1.3. Base du crâne par Andreas Vesalius. Ce schéma est reproduit d'après De humani corporis fabrica, de Vésale (1543).

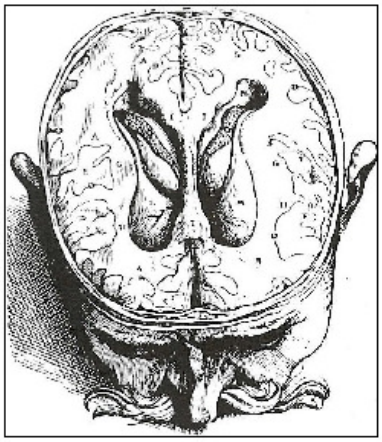


Figure 1.4. Représentation des ventricules cérébraux du cerveau humain, à l'époque de la Renaissance. Ce schéma est reproduit d'après *De humani corporis fabrica*, de Vésale (1543). Le sujet fut probablement un condamné à mort décapité. L'auteur a porté une grande attention à la description anatomique exacte du système ventriculaire.

Durant le même siècle, des vues horizontales de cerveaux sont présentées par Ambroise Paré tandis que George Bartish a publié un atlas du cerveau humain (Nashold 1996).

Au 17ème siècle, Descartes (1596-1650) établit, en même temps que Fermat (première décennie du XVIIe siècle - 1665), la géométrie analytique, comme une application de l'algèbre à la géométrie. Le premier livre de la *Géométrie* est ainsi consacré à la résolution de problèmes à l'aide de droites et de cercles, auxquels ils appliquent des procédés algébriques. Descartes définit donc une méthode pour identifier un point dans un espace à trois dimensions représenté par l'intersection de trois plans en angles droits. **La méthode stéréotaxique repose entièrement sur ce système de coordonnées cartésiennes.**

Les développements se sont poursuivis durant plusieurs siècles concernant notamment la cartographie du cerveau par l'intermédiaire des connaissances en anatomie et en physiologie. Continuant les recherches du Professeur C. Ludwig et P. Owsjannikow (Dittmar 1873)(Luderitz 2004)(Owsjannikow 1871)(Seller 1996)(Zimmer 1997) à Leipzig, Carl Dittmar (Dittmar 1873), en 1873, a mis au point un instrument dans le but d'éliminer les mouvements de tête d'un lapin et d'avoir ainsi les mains libres pour placer des incisions avec une plus grande précision dans le bulbe rachidien. L'appareil permettait également de contrôler la profondeur des incisions. Le point d'incision était choisi visuellement et la lame était introduite par guidage direct. L'instrument de Dittmar a souvent été décrit comme un appareil de guidage, une technique de localisation spatiale des structures intracrâniennes ou de localisation d'un point spécifique dans le cerveau. Selon Blomstedt et al. (Blomstedt, Olivecrona et al. 2007) l'instrument de Dittmar n'est pas à considérer comme un « précurseur du cadre de stéréotaxie » puisque ce dernier était surtout fait pour fixer la tête de l'animal laissant ainsi libres les mains du chirurgien.

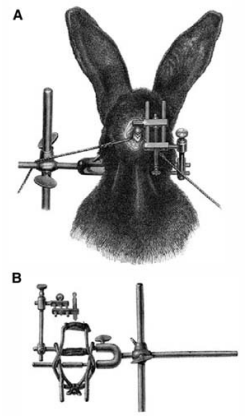


Figure 1.5. Une illustration montrant l'appareil de Dittmar fixé la tête du lapin (Dittmar 1873)(Blomstedt, Olivecrona et al. 2007).

Le premier « précurseur du cadre de stéréotaxie » a été présenté par Zernov en 1889. Zernov (Zernov 1890), anatomiste russe, fixa un support de tête appelé encéphalomètre au crâne d'un patient. Cet appareil était un système de guidage sous forme d'arc, basé sur des coordonnées polaires, permettant d'une part une orientation dans l'espace et d'autre part le repère des structures crâniennes fixes. L'encéphalomètre ne peut pas être considéré comme un vrai cadre de stéréotaxie car il n'est pas basé sur des coordonnées cartésiennes.

En 1897, Remy et Contremoulins (Remy and Contremoulins 1897), rapportèrent la localisation d'objets métalliques à l'intérieur du cerveau d'un patient au moyen de photographies de face et de profil de sa tête. La procédure réalisée dans un laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris, utilisait un système se fixant par des pointes sur le crâne d'un patient porteur d'un projectile intracrânien (objet métallique). Ce système comportait une modalité de radiologie topographique orientée dans l'espace. Le système consistait en deux tubes fixés au crâne et deux supports de film montés orthogonalement. Les projections radiographiques de face et de profil de la tête permettaient de localiser la présence de corps opaques.

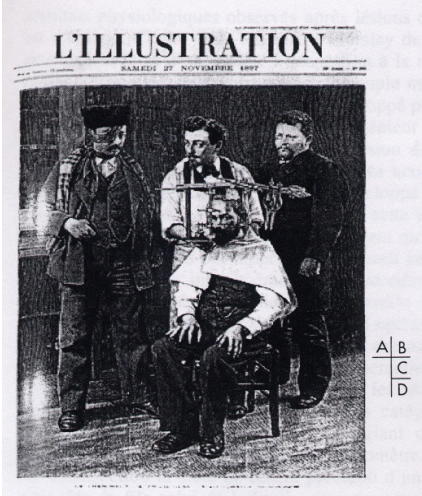


Figure 1.6. Remy et Contremoulins (1897).

L'histoire de la stéréotaxie commence réellement avec l'utilisation du principe des coordonnées cartésiennes par Sir Victor Horsley, neurophysiologiste et neurochirurgien, et Robert Henry Clarke, mathématicien, qui ont décrit le premier cadre de stéréotaxie utilisé chez l'animal dans une publication datant de 1908 (Horsley and Clarke 1908). Sir Victor Horsley cherchait une technique pour insérer une électrode de manière fiable dans le noyau dentelé afin d'étudier le cervelet du singe. Il invita Clarke à l'aider à concevoir un appareil qui insérerait une électrode dans n'importe quelle cible désirée dans un environnement contrôlé.
Ils ont donc conçu un cadre (dit de HORSLEY-CLARKE) attaché au crâne d'un animal au moyen de barres insérées dans le canal auditif externe et fixées à l'arrête intra orbitaire et à la voûte du palais. Ils ont pu ainsi décrire un atlas stéréotaxique du cerveau du singe grâce auquel chaque point pouvait être défini dans l'espace par ses propres coordonnées x, y et z.
Cette méthode de fixation avait notamment deux avantages : la fixation rigide au crâne et le positionnement du système de repérage dans la même position que l'orientation des coupes atlas. Le premier modèle du cadre ne permettait de bouger l'électrode que sur les trois plans perpendiculaires, mais cette limite fut surpassée avec une autre version du cadre doté d'un « système équatorial » (Fodstad, Hariz et al. 1991).

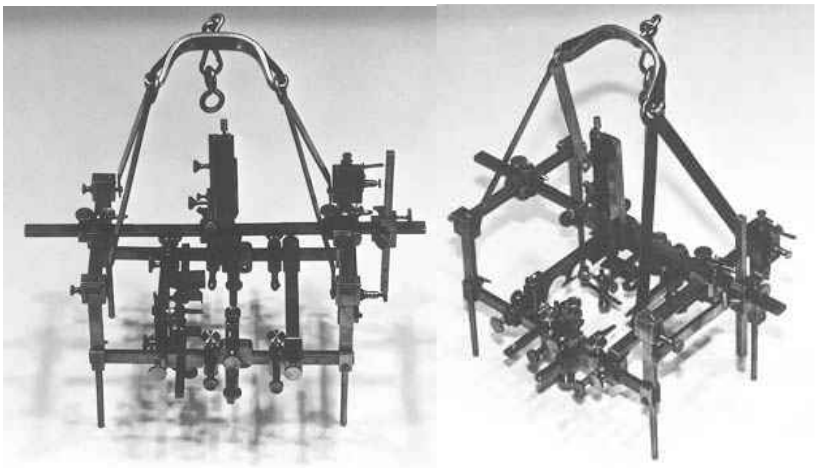


Figure 1.7. L'instrument stéréotaxique de Horsley-Clarke a été décrit en 1908 dans *Brain* (Horsley and Clarke 1908). L'instrument montré ci-dessus est le deuxième appareil conçu par Horsley-Clarke développé pour le Dr. Ernest Sachs en 1908 à Londres.

Dans le temps, Clarke avait suggéré à Horsley que la technique pouvait être étendue chez l'homme (Levy 1992) pour traiter notamment des tumeurs cérébrales. Horsley n'était pas d'accord car il considérait qu'il existait une variabilité extrême entre les repères osseux et les structures anatomiques. Les deux hommes se sont séparés et Clarke déposa en 1912 un brevet pour l'utilisation stéréotaxique chez l'homme.
En 1918, Mussen, un ingénieur ayant travaillé sur l'appareil stéréotaxique de Horsley-Clarke, a conçu un appareil similaire dans le but de l'utiliser chez l'homme (Olivier, Bertrand et al. 1983) mais n'a jamais pu convaincre ses collègues neurochirurgiens de l'utiliser. Il a enroulé cet appareil dans du papier journal et l'a rangé dans son grenier. Ce cadre n'a été découvert qu'après sa mort. Cet appareil constitue le premier instrument stéréotaxique pour l'homme. Cependant, la variabilité entre le crâne humain et les structures intracérébrales était trop grande rendant l'utilisation de cet instrument beaucoup trop imprécise.

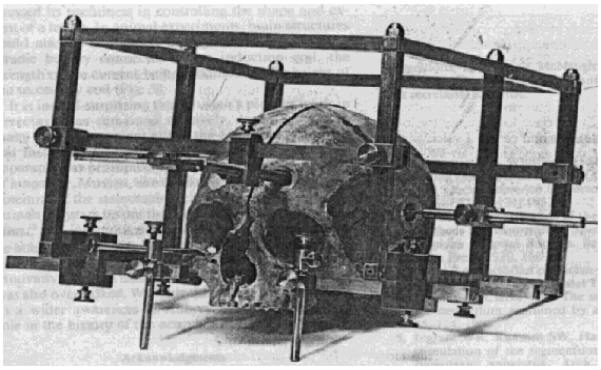


Figure 1.8. Instrument stéréotaxique de Mussen.

La conception d'un système de référence précis pour la stéréotaxie chez l'homme a été résolu par Ernest A. Spiegel et Henry T. Wycis en 1947 (Spiegel, Wycis et al. 1947)(Spiegel, Wycis et al. 1952). Spiegel était un neurologue qui avait fuit le nazisme de Vienne pour aller à Philadelphie en 1936. Wycis commença à travailler dans le laboratoire de Spiegel comme étudiant en médecine pour devenir par la suite neurochirurgien. Spiegel avait travaillé précédemment avec le cadre d'Horsley-Clarke pour des expérimentations sur l'animal, et le nouveau cadre développé par ses soins ressemblait de très près au cadre de ses prédécesseurs (Jensen, Stone et al. 1995). Même si la première publication de Spiegel et Wycis décrivait des thalamotomies médiales pour des maladies psychiatriques, la première opération chez l'homme a été une pallidotomie chez un patient atteint d'une chorée de Huntington (Spiegel and Wycis 1950)(Spiegel, Wycis et al. 1952)(Gildenberg 1998). Afin de localiser les structures sous-corticales, Spiegel développa un atlas de stéréotaxie chez l'homme basé sur les références internes qui étaient identifiées pendant la chirurgie à l'aide d'une pneumoencéphalographie, méthode introduite par Dandy en 1918 (Dandy 1918). Les références étaient initialement les foraminas inter-ventriculaires de Monro, la commissure antérieure (CA), et la glande pinéale calcifiée. A cause de la variabilité de la position de la glande pinéale, Talairach (Talairach, David et al. 1957) proposa de la remplacer par la commissure postérieure (CP) développant ainsi une grille proportionnelle basée sur la ligne CA-CP. Depuis, la ligne CA-CP reste une référence standard en neurochirurgie fonctionnelle stéréotaxique.

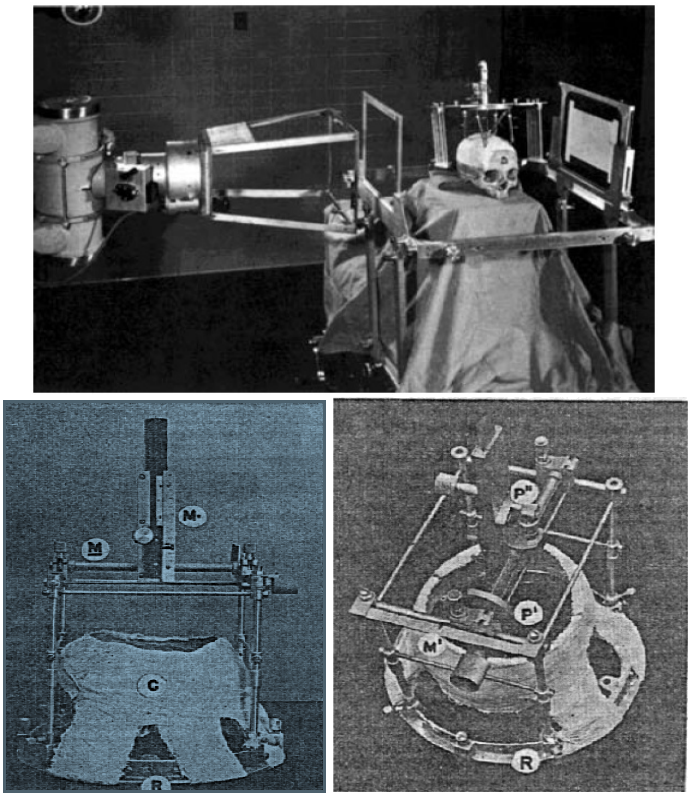


Figure 1.9. Cadre de Spiegel et Wycis. Pour atteindre sa cible, Spiegel utilisa un cadre adapté à la tête de chaque patient par un casque en plâtre, et un anneau solidaire au casque dans lequel s'introduisait la tête du malade. Un support de sonde était attaché sur l'anneau.

En 1959, Schaltenbrand et Bailey développèrent un atlas basé sur le point milieu de la ligne CA-CP pour éliminer les erreurs dues à la variabilité de cette distance. En parallèle, pour vérifier la position de la sonde sur la cible avant de l'atteindre, des méthodes physiologiques comme l'analyse sur patient réveillé des effets de la stimulation électrique (flashs visuels, arrêt du tremblement, …) furent incorporés dans les techniques de stéréotaxie. Des enregistrements des caractéristiques électriques des structures cérébrales (fréquence de décharge, pattern de décharge, …) traversées par la sonde ont également été utilisés pour confirmer la trajectoire.

En 1973, l'invention par Hounsfield de la tomodensitométrie (TDM) et les premières images par résonnance magnétique du proton de Lauterbur provoquèrent un changement spectaculaire dans l'étude radiologique de la position des structures cérébrales permettant leur visualisation anatomique en coupes. Ces progrès demandèrent une adaptation des appareils stéréotaxiques pour des raisons de compatibilité magnétique et morphologique.

Une nouvelle génération de cadres stéréotaxiques ont vu le jour, fondée sur différents systèmes géométriques et réalisée avec des métaux plus légers comme les cadres à goniomètres (appareils servant à la mesure des angles), plaçant la cible au centre préétabli d'un arc, fixé sur un anneau lui-même fixé sur le crâne. Le principal est celui de Leksell (1949) (Leksell 1949), suivi par ceux de Riechert et Mundinger (1952), de Todd et Wells (1960), qui évoluèrent vers les cadres de Brown Robert Wells (1979), puis Cosman Robert Wells. L'école Montpelliéraine du Professeur Gros utilisa dès 1959 son propre goniomètre et publia en 1976 ses travaux sur des interventions stéréotaxiques pour dystonie et dyskinésie chez l'enfant (Gros, Frerebeau et al. 1976).

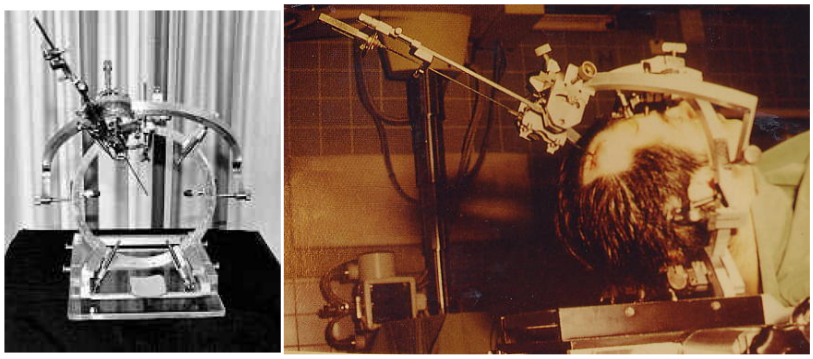


Figure 1.10. Cadre de Riechert et Mundinger (1952).

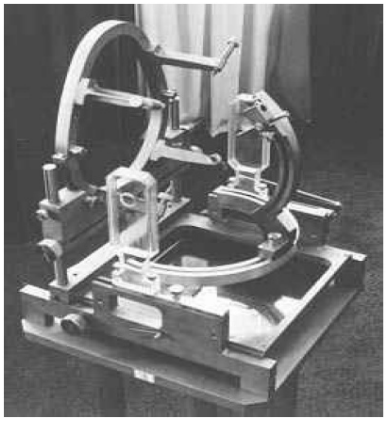


Figure 1.11. Cadre de Todd et Wells développé en 1965.

Les cadres orthogonaux ont également vu le jour, permettant une approche latérale ou frontale à travers des grilles, tel que le cadre de Talairach (1949). Son originalité consistait dans la projection artériographique des vaisseaux dans l'espace du cadre rendu solidaire de celui du cerveau.

Après le développement de tous ces cadres de stéréotaxie, et depuis les travaux de Young et de Kelly (Young 1987)(Kelly and Gillingham 1980), la stéréotaxie est entrée dans l'ère de la robotisation où tout devient de plus en plus automatisé.

2. Principes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'utilisation de l'IRM seule pour l'implantation d'électrodes de stimulation rend indispensable la connaissance des principes IRM. Le principe de l'imagerie par résonance magnétique repose sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) portant sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe, décrit par Félix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946, Prix Nobel de physique en 1952. Ce n'est qu'au début des années 70 que la communauté scientifique avertie notamment sur les avancées en spectroscopie, prit conscience du rôle qu'allait jouer le magnétisme nucléaire dans les disciplines biologiques et médicales. En 1969, Raymond Vahan Damadian proposa d'utiliser la RMN dans un but thérapeutique en appuyant sa démonstration sur la détection de tumeurs. En 1973, Paul Lauterbur réalise une imagerie (baptisé *zeugmatographie*) basée sur la RMN en utilisant le principe des gradients permettant de capturer l'image d'une coupe virtuelle d'un objet en deux dimensions (Lauterbur 1973)(Hoult and Lauterbur 1979). Parallèlement, Peter Mansfield proposa une méthode similaire en introduisant en 1977 la technique d'imagerie écho-planaire.
La technique évolue ensuite très rapidement grâce aux progrès réalisés en informatique et en électronique permettant de mettre en œuvre des méthodes numériques coûteuses en temps de calcul. En 1975, Richard Ernst proposa d'utiliser la transformée de Fourier pour analyser le codage en fréquence et en phase du signal IRM. Après plusieurs années d'évolution, notamment en imagerie fonctionnelle, l'IRM est devenue une technique très répandue mais sans cesse en développement.

2.1. La résonance magnétique

Le noyau d'un atome est constitué d'un certain nombre de protons et de neutrons animés d'un mouvement collectif complexe comportant en particulier une rotation individuelle autour d'un axe passant par leurs propres centres : le spin. L'hypothèse du spin d'un proton a été faite en 1924 par Wolfgang Pauli. Une particule qui tourne, va induire autour d'elle un moment cinétique ou « spin » aligné sur son axe de rotation. Les protons sont chargés positivement et une charge qui tourne va induire autour d'elle un champ magnétique appelé « moment magnétique » (Abragam 1961).

La RMN consiste en l'étude des modifications d'aimantation des noyaux d'une substance sous l'action conjointe d'un champ magnétique principale statique et élevé (B0) et un champ électromagnétique tournant ou onde de radiofréquence (B1 ou RF).

2.2. Spin nucléaire et moment magnétique nucléaire

L'obtention d'un signal de résonance magnétique de noyau est conditionnée par la nature même du noyau et par le nombre des noyaux dans le voxel (Abragam 1961) :

$$P = N \times \delta V$$

où P est le nombre de noyaux d'intérêt dans le voxel, N le nombre de noyaux d'intérêt par unité de volume et δV le volume du voxel.

Les noyaux ayant un nombre pair de protons et de neutrons ne sont pas aptes à résonner. Au contraire, une expérience de résonance magnétique peut être réalisée sur des noyaux possédant un nombre pair de protons et un nombre impair de neutrons ou vice versa (Alaux 1994)(Alaux 1987). Par exemple, le noyau d'hydrogène, constitué d'un proton, possède des propriétés magnétiques. L'IRM en pratique clinique ne s'intéresse qu'au noyau d'hydrogène, formé d'un seul proton, due à sa forte présence dans l'organisme et au fait qu'il possède un moment magnétique intrinsèque élevé qui donne lieu à un phénomène de résonance très net. D'autres noyaux présentent un intérêt biologique car ils possèdent des propriétés magnétiques : l'isotope du carbone (^{13}C), le fluor (^{19}F), le phosphore (^{31}P) et le sodium (^{23}Na). Étant donné leur très faible proportion dans les milieux biologiques par rapport au noyau d'hydrogène et la nécessité d'une chaîne radiofréquence adaptée à leur fréquence de résonance, ils sont surtout utilisés dans le domaine de la recherche.

Le moment magnétique peut être représenté par un vecteur en rotation sur lui-même : ceci caractérise le spin du proton. À l'état de repos, ces vecteurs ont une orientation aléatoire. La résultante magnétique de l'ensemble est donc nulle. Lorsque les spins sont soumis à un champ magnétique B0, ils s'orientent soit parallèlement dans l'axe du champ soit dans le sens contraire (antiparallèle). L'application de B0 à une population de protons située dans un voxel entraînera l'appariation d'un moment magnétique ou aimantation. Bien que les neutrons soient électriquement neutres, ils possèdent également un moment magnétique. En effet, les nucléons sont constitués de sous particules en rotation que l'on appelle les quarks.
La distribution des spins se fait selon la distribution de Boltzmann :

$$(N_{upper} / N_{lower}) = e^{-\Delta E / kT}$$

où N_{upper} / N_{lower} est la proportion de spins parallèles / antiparallèles, k la constante de Boltzmann, T la température en Kelvin et $\Delta E = \gamma.h.B_0$, γ étant le rapport gyromagnétique et h la constante de Planck / 2Π.

2.3. Interaction du champ magnétique principal avec une population de protons

Le champ magnétique principal B0 met le système de protons sous « tension » (Alaux 1994) ce qui permet à la population de protons situés dans un voxel de résonner (absorber de l'énergie radiofréquence à une fréquence déterminée). Une des relations simples qui lie la fréquence de résonance au champ magnétique principal est la suivante :

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} \times B_0$$

où ν est la fréquence de résonance des protons (ou d'autres noyaux) en Mégahertz, $\frac{\gamma}{2\pi}$ est une constante dépendant de la nature des noyaux en Mégahertz par Tesla (rapport gyromagnétique) et B_0 la valeur du champ magnétique principal en Tesla (T).
Par exemple, pour un noyau d'hydrogène plongé dans un champ magnétique de 0.5 T, la fréquence de résonance est de 21.3 Mhz avec une valeur $\frac{\gamma}{2\pi}$ de 42.6 Mhz/T. Cela veut dire que le proton d'hydrogène plongé dans un champ magnétique de 0.5 T ne résonnera que si l'onde de radiofréquence que l'on envoie sur lui a une fréquence de 21.3 Mhz.

L'apparition du moment magnétique dû au champ magnétique principal B0 n'est pas instantanée. Cette grandeur est représentée par un vecteur $\vec{M}$ colinéaire au champ magnétique principal B0. La relation liant l'aimantation à l'équilibre $\vec{M}_{\parallel}$ et B0 est la suivante :

$$m_0 = \chi \, B0 \, \delta V$$

où $m_{\parallel}$ est l'aimantation maximale du voxel, χ constante représentant la susceptibilité nucléaire statique dépendant de la nature des noyaux (proportionnelle à leur concentration et inversement proportionnelle à la température), B0 le champ magnétique principal et δV le volume du voxel.
En résonance magnétique, la valeur $m_{\parallel}$ est faible. L'imagerie médicale par RMN du proton est possible par une susceptibilité magnétique protonique élevée. La nature même du noyau d'hydrogène intervient, de même que sa concentration élevée dans la plupart des tissus, dans les phénomènes de résonance magnétique. Pour obtenir un signal suffisant il faut donc augmenter la valeur $M_{\parallel}$ par différents facteurs dont le champ magnétique principal et le volume du voxel. L'augmentation du champ magnétique principal entraîne une augmentation du moment magnétique, proportionnel au volume du voxel. Si le volume du voxel est augmenté, le signal augmentera et par conséquent entrainera une élévation du niveau de gris. Le volume du voxel est le produit de la surface de base par l'épaisseur de coupe. Pour augmenter le volume du voxel il faut agir sur sa surface de base en l'augmentant ce qui entraînera sur l'image des contours anatomiques moins nets. Cet aspect va donc à l'encontre d'une analyse morphologique fine. L'augmentation de l'épaisseur de la coupe conduit également à un accroissement du signal, mais cette augmentation risque d'inclure dans le voxel d'autres structures tissulaires et le signal que l'on percevra sera la somme des signaux de plusieurs tissues, ce que l'on appelle le phénomène de volume partiel. L'augmentation de la hauteur des coupes représente aussi un problème pour l'imagerie morphologique. D'un côté nous avons les impératifs physiques qui sont la faiblesse du signal de RMN et donc la nécessité d'agir en augmentant sur les paramètres disponibles (B0 et volume du voxel) ; d'un autre côté les impératifs de l'imagerie morphologique requièrent un voxel de plus en plus petit. La qualité des images IRM est le fruit de ces deux compromis.

2.4. Le modèle classique de RMN

Le phénomène de RMN est souvent décrit part deux modèles : le modèle classique et le modèle quantique. Le modèle quantique est une description au niveau atomique très spécifique. Le modèle classique donne une description plus globale du phénomène, nous nous intéresserons donc à se dernier. Comme nous l'avons vu, en l'absence de champ magnétique externe, les protons d'un échantillon tissulaire sont orientés aléatoirement dans l'espace. Lorsqu'on applique un champ magnétique d'une intensité significative, les spins ont un mouvement de rotation décrivant autour de l'axe de B0 un cône, selon leur sens parallèle (basse énergie) ou antiparallèle (haute énergie): c'est le mouvement de précession de LARMOR (Alaux 1994)(Waugh 1973)(Schumacher 1970). En réalité, le proton décrit un double cône dont les sommets se rejoignent en son centre de gravité (Figure 1.13). L'équation de Larmor liant la fréquence angulaire de Larmor (w_0) ou la fréquence angulaire de résonance proportionnelle à B0 et le rapport gyromagnétique γ est : $w_0 = \gamma$. B0

L'aimantation tournant autour de B0, le mouvement de rotation possède une certaine fréquence de rotation qui est égale à la fréquence de résonance de la population de protons.

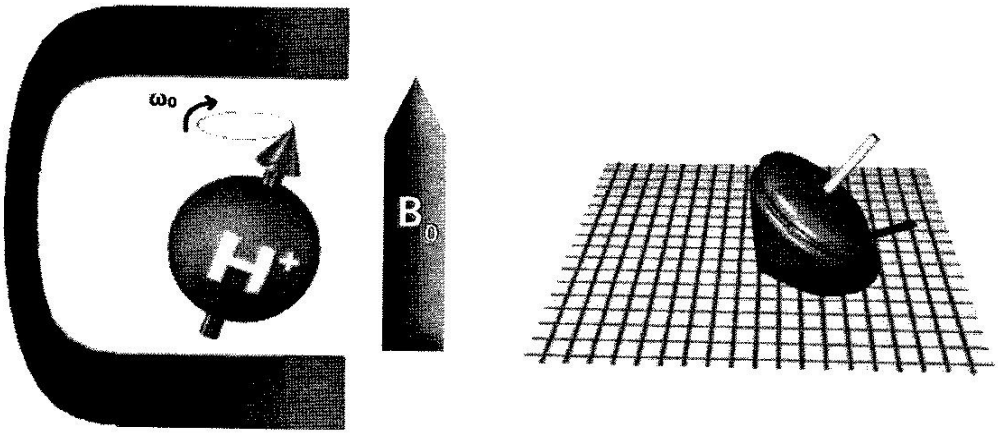


Figure 1.12. Une illustration du mouvement de précession des spins (Hoa, Micheau et al. 2007).

La différence de répartition entre protons parallèles et antiparallèles est à peu près équivalente même s'il existe un peu plus de protons parallèles. Cette différence infime permet largement de produire un signal RMN à l'échelle tissulaire qui sera à l'origine de la formation d'une image. Les protons parallèles surnuméraires vont former un vecteur d'aimantation macroscopique M, qui à l'état d'équilibre est aligné sur B0 sans aimantation transversale mais précessant autour de cet axe, Oz, avec un angle donné : la magnétisation longitudinale M_z. Le moment magnétique macroscopique M est la somme de tous les moments élémentaires des noyaux composant l'échantillon.

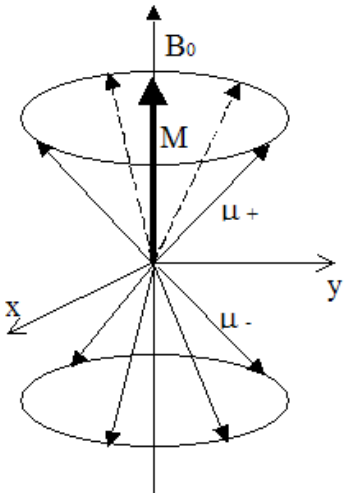


Figure 1.13. Mouvement du moment magnétique élémentaire M dans le champ principal B0.

Pour obtenir le phénomène de résonance et ainsi mesurer le vecteur aimantation, il faut discriminer ce dernier du champ magnétique principal B0, en le basculant dans le plan xOy par un deuxième champ magnétique dit « tournant » : l'onde de radiofréquence (RF) ou B1. À chaque instant de son évolution, le vecteur moment magnétique peut être décrit par sa projection sur le plan perpendiculaire à B_0 appelée composante transversale et notée M_{xy}.
Le champ électromagnétique B1 est appliqué dans le plan xOy selon l'axe Ox. Pour observer le phénomène de résonance, il faut que la fréquence de rotation w_r des ondes de

radiofréquence soit égale à la fréquence de Larmor $w_0 = \gamma$. B0 spécifique des protons dans le champ donné B0 : on dit alors que les deux systèmes sont en résonance ($w_r = w_0$). Pendant l'application du champ magnétique B1, le vecteur d'aimantation M continue de précesser autour de B0 à la fréquence angulaire w_0 mais aussi autour de B1 à la fréquence angulaire w_1. Nous allons donc trouver la fréquence w_r, fréquence angulaire de rotation des ondes RF, w_0 qui est la fréquence angulaire de précession autour de B0 et w_1 pour B1.
En imagerie, l'onde de RF est appliquée pendant un lapse de temps très court, de l'ordre de quelques millisecondes de sorte que M bascule d'un angle de 30°, 90° ou 180°. Il s'agit alors d'impulsions de radiofréquence, parfois aussi appelées impulsions d'excitation. Le plus souvent ce sont des impulsions de 90 ou 180° qui sont utilisées (Figure 1.14).

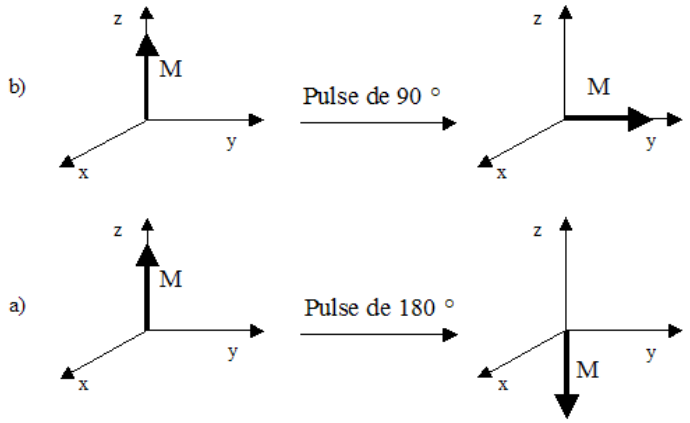


Figure 1.14. Impulsions RMN de 90° (b) et de 180° (a).

Le signal de RMN enregistré est la variation de l'aimantation lors de son retour à l'état d'équilibre. Pour décrire ce retour à l'équilibre, il faut définir deux composantes de l'aimantation nucléaire dans un repère Oxyz dont l'axe Oz est parallèle au champ magnétique et Oxy un plan perpendiculaire. À l'équilibre, M_{xy} est nulle, et la composante longitudinale M_z a une valeur maximale M_0. Après une impulsion de 90°, M_z est nulle et la composante transversale est maximale.

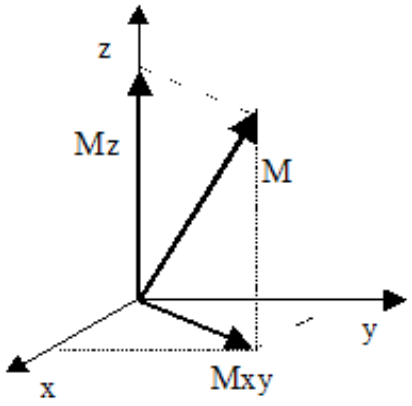


Figure 1.15. Décomposition du vecteur d'aimantation macroscopique en ses composantes longitudinale Mz et transversale Mxy.

Dès la fin de l'excitation, après l'arrêt de l'impulsion de RF, le vecteur M retourne à l'équilibre, tout en précessant autour du champ magnétique principal B0, avec une diminution rapide de la composante transversale M_{xy} : c'est le phénomène de relaxation (Bloembergen 1970).
Grâce à une antenne, qui est un équivalent de bobine, le vecteur magnétique transversal en mouvement peut être enregistré. Cet enregistrement correspond à une sinusoïde de fréquence constante amortie par une exponentielle de temps : c'est le signal de précession libre (FID: Free Induction Decay).

2.5. Le gradient de champ

Afin de permettre une sélection spatiale des coupes anatomiques à explorer, il est nécessaire de superposer au champ B0, de manière séquentielle (répétition à intervalles de temps fixes) et pendant des temps très courts (de l'ordre de quelques millisecondes), un petit champ magnétique d'inhomogénéité contrôlée, appelé gradient de champ magnétique (Alaux 1994).

La superposition de ce gradient de champ permet d'attribuer à chaque plan perpendiculaire à la direction du gradient une valeur et une seule du champ magnétique (Figure 1.16). En effet, si l'on ajoute à B0, un champ B(x, y, z) dont on connaît la position dans l'espace, alors à une fréquence d'excitation donnée va correspondre la relaxation de l'atome située à l'endroit de coordonnées x, y, z. En effet, lorsqu'on applique une onde RF dont la fréquence est égale à celle des protons du plan d'intérêt, le basculement de l'aimantation ne se fera que sur les protons de ce plan. Tous les autres noyaux situés en dehors du plan sélectionné ne sont pas excités et ne produisent donc aucun signal. L'impulsion de RF couvre une certaine bande passante dépendant de la forme de l'impulsion et de sa durée. C'est en jouant sur la largeur de la bande passante de l'impulsion sélective et sur l'amplitude du gradient de sélection de coupe que l'on va choisir l'épaisseur de la coupe. En effet, avec un gradient d'amplitude fixe, plus l'impulsion de la bande passante est large et plus l'impulsion va exciter un grand nombre de protons ce qui aura pour conséquence logique l'augmentation de l'épaisseur de coupe. À l'inverse, à bande passante fixe, plus le gradient est important et plus la variation de fréquence de précession dans l'espace sera grande ce qui entraînera une épaisseur de coupe plus fine.

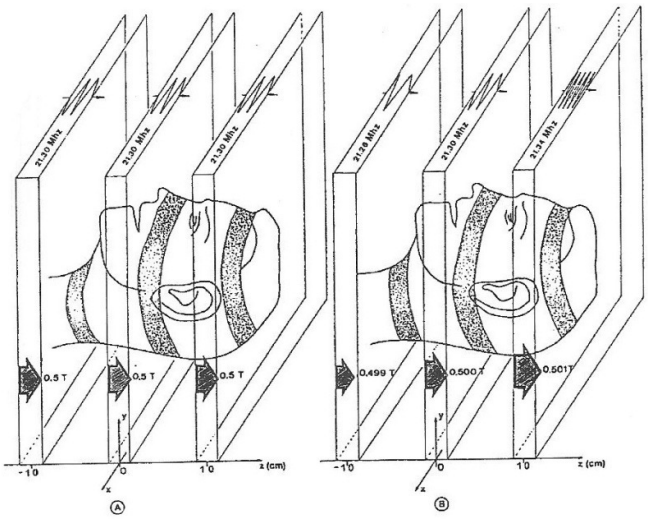


Figure 1.16. Action d'un gradient de champ Gz. Une population de protons est introduite dans le champ magnétique principal B0. Ces protons n'auront alors qu'une seule fréquence de résonance: $\nu = \frac{\gamma}{2\pi} \times E_{\parallel}$. **Lorsqu'on superpose un gradient de champ magnétique selon z au champ magnétique principal (Bz = B0 + Gz.z), chaque plan z est caractérisé par une seule valeur de champ et par voie de conséquence une seule fréquence de résonance (Alaux 1994).**

2.6. La pondération

Lorsqu'on modifie le temps de répétition entre deux excitations et le temps d'écho (temps entre le signal d'excitation et la réception de l'écho), on modifie ce que l'on appelle la pondération de l'image. La répétition d'impulsion (90° ou 180°) constitue la base de la séquence en écho de spin qui est fondée sur le temps d'écho (TE), qui représente le temps entre l'impulsion de 90° et le recueil de l'écho de spin (l'impulsion 180° est émise à TE/2), et le temps de répétition (TR) qui est le temps écoulé entre deux impulsions de 90°. En modifiant ces paramètres d'acquisition de l'IRM, l'utilisateur peut modifier la pondération de l'image, c'est-à-dire faire apparaître des différences de temps T1 et de temps T2 des différents tissus d'un organisme.

Le but de la pondération T1 est de ne pas laisser le temps aux atomes d'hydrogène de certains tissus de revenir en position d'équilibre après une stimulation de radio fréquence. Dans d'autres tissus, la pondération T1 permet aux atomes d'hydrogène d'avoir suffisamment de temps pour qu'il ait un retour à l'équilibre ce qui permet de créer une différence entre les tissus. Si le temps était trop long, tous les atomes d'hydrogène auraient le temps de revenir à leur position d'équilibre et il n'y aurait aucune différence entre les différents tissus. Le temps T1 correspond, plus précisément, au temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale ait retrouvé 63% de son amplitude maximale, après avoir basculée de 90°.

Pour la pondération T2, après stimulation par un temps d'écho long, des décroissances d'énergie d'amplitude plus importante entre les tissus sont provoquées. Le temps T2 correspond au délai nécessaire pour que l'aimantation transversale du tissu revienne à 37% de son amplitude maximale, après une onde de radiofréquence de 90° (Hoa, Micheau et al. 2007).

Nous pouvons noter par exemple qu'une substance avec un T1 long et un T2 long (ex : eau) donnera un hyposignal T1 et un hypersignal T2. Un T1 court et un T2 long donnera un hypersignal T1 et T2.

Les paramètres de la pondération T1 sont :
TE = 10 à 20 ms
TR = 400 à 600 ms
Les paramètres de la pondération T2 sont :
TE > 80 ms
TR > 2000 ms

2.7. La formation de l'image

Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830), mathématicien français, affirma, dans un mémoire daté de 1807, qu'il était possible, dans certaines conditions, de décomposer une fonction périodique f (ou signal) sous la forme d'une somme infinie de signaux sinusoïdaux. Ainsi nous savons, si par exemple la fonction f est de classe C^1 par morceaux, que :

$$f(t) = a_0 - \sum_{n=1}^{+\infty} a_n \cos n\omega t + b_n \sin n\omega t$$

avec

$$T - \frac{2\pi}{\omega}$$

On peut alors considérer f comme la somme d'un terme constant a_0 et un nombre infini de termes sinusoïdaux appelés harmoniques. L'harmonique de rang n étant :

$$u_n(t) = a_n \cos n\omega t + b_n \sin n\omega t$$

u_n peut s'écrire sous la forme suivante :

$$u_n(t) - A_n \cos(n\omega t - \varphi_n)$$

avec

$$A_n = \sqrt{a_n^2 + b_n^2} \quad \text{et} \quad \tan(\varphi_n) = \frac{b_n}{a_n} \quad (\text{ si } a_n \neq 0)$$

A_n représente l'amplitude, $\frac{2\pi}{n\omega}$ la période , φ_n la phase et $\frac{n\omega}{2\pi}$ la fréquence .

Remarque : Si on utilise les coefficients de Fourier complexes, on obtient alors une décomposition :

$$f(t) - \sum_{n=-\infty}^{+\infty} c_n e^{in\omega t}$$

avec c_n coefficient de Fourier complexe de f .En fait, on démontre que

$$c_n = \frac{|A_n|}{2} \quad et \quad Arg(c_n) = -\varphi_n \quad [2\pi] \qquad (\text{si } n \in \mathbb{N})$$

Le signal RMN (ainsi que le codage spatial) est enregistré après les différentes étapes de la séquence employée et doit être traité de façon numérique pour former l'image. Le signal RMN « brut » est stocké dans une matrice appelée plan de Fourier (ou Espace K ou espace fréquentiel). Les données du plan de Fourier permettent de constituer l'image en utilisant une transformée de Fourier inverse (Hoa, Micheau et al. 2007). La transformée de Fourier est une opération mathématique fondamentale en imagerie qui permet de décomposer un signal en ses composantes fréquentielles et de phases.

Le signal induit FID (Free Induction Decay) ou le signal de précession libre représente un ensemble de sinusoïdes amorties en fonction du temps (Figure 1.17).

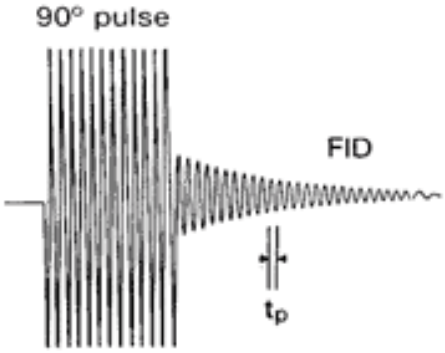


Figure 1.17. Exemple d'un signal de précession libre après une impulsion de RF.

A partir du signal induit FID on obtient un signal fonction de la fréquence représentant le spectre RMN final (Figure 1.18). L'expression mathématique de la transformée est :

Transformée de Fourier de f(t) :

$$F(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i\omega t} \, dt$$

Transformée de Fourier inverse :

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \, e^{+i\omega t} \, d\omega$$

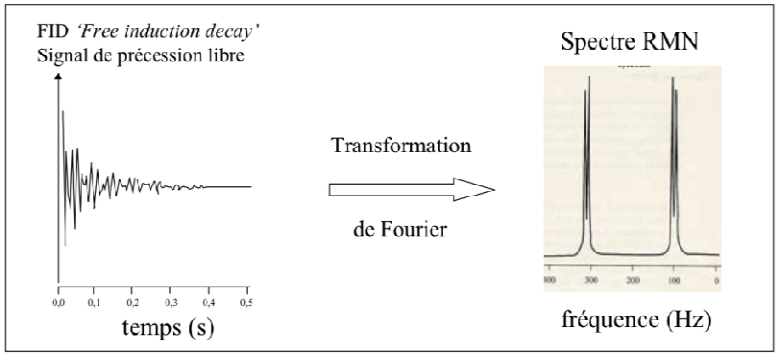


Figure 1.18. Spectre RMN à partir du signal de précession libre.

Pour former une image, il faut s'intéresser à l'évolution de l'intensité du niveau de gris selon l'axe des abscisses. Le domaine spatial remplace le domaine temporel et la fréquence spatiale remplace la fréquence (Figure 1.19).

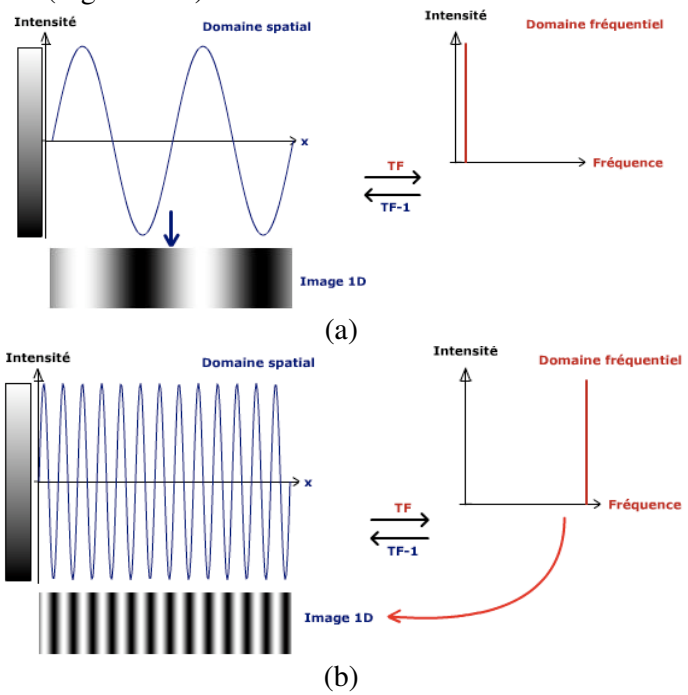


Figure 1.19. Notions de fréquences spatiales basse (a) et élevée (b) en une dimension (Hoa, Micheau et al. 2007). La fréquence spatiale basse représente un motif d'image large, et une fréquence spatiale élevée un motif répété de façon rapprochée.

Pour décomposer une image en deux dimensions, nous devons appliquer une transformée de Fourier 2D. On applique une première transformée de Fourier dans une première direction (ligne par ligne, x) (Figure 1.20) puis une deuxième sur le résultat obtenu selon la deuxième direction (colonne par colonne, y). Le résultat de cette application est un plan de Fourier qui comprend les informations d'intensité et de phase de chaque composante fréquentielle de l'image. Enfin, pour obtenir une image de coupe du cerveau, il suffit

d'appliquer une transformée de Fourier 2D inverse sur le plan de Fourier (Espace K) qui va convertir les données fréquentielles en informations spatiales pour donner l'image.

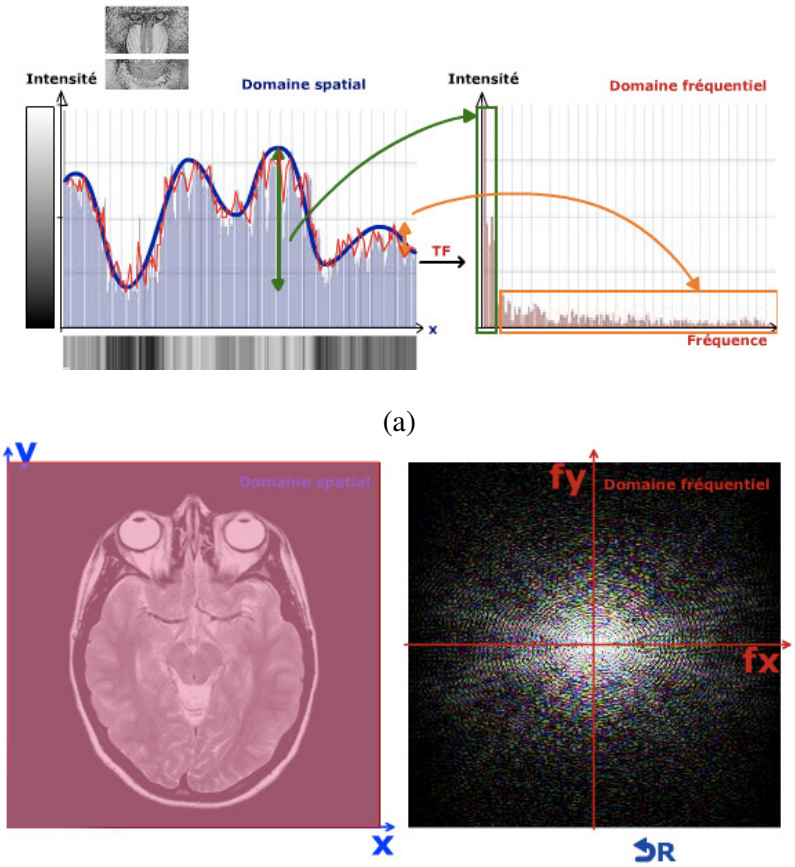


Figure 1.20. Illustration de la première étape d'une transformée de Fourier à partir d'une image native dont on décompose une ligne. Cette ligne donne une intensité de niveaux de gris en fonction de x qui par une transformée de Fourier 1D fourni le spectre fréquentiel (a). Le plan de Fourier représentant les fréquences spatiales (b) (Hoa, Micheau et al. 2007).

2.8. La qualité d'une image IRM

Les trois grands critères de qualité d'une image IRM sont :

- la résolution spatiale,
- le rapport contraste sur bruit ou résolution en contraste,
- le rapport signal sur bruit (S/B).

L'image plane d'une IRM est la représentation d'un volume car la coupe visualisée possède une épaisseur. En effet, le voxel qui est projeté, perd son épaisseur et devient l'unité image élémentaire ou « pixel ». Le voxel est défini par la dimension de la matrice (256 x 256 ou 512 x 512 etc...), le champ de vue (10 cm, 20 cm etc…) et l'épaisseur de coupe :

$$\text{Taille du voxel} = \text{Taille du pixel} \times \text{Epaisseur de coupe}$$
$$= \frac{\text{Champs de vue}}{\text{Taille de la Matrice}} \times \text{Epaisseur de coupe}$$

L'anatomie est devenue mathématique. Le « pixel » altère par sommation l'information contenue dans l'épaisseur de coupe. La précision de la représentation anatomique n'est donc pas seulement liée à la taille du pixel mais aussi à celle du voxel qui est un premier critère de qualité d'une IRM dénommé « résolution spatiale ». Plus les voxels de signal enregistrés sont petits et plus la résolution spatiale sera élevée. La perception de la résolution n'est pas la même selon que l'on joue sur la taille du pixel ou sur l'épaisseur de coupe. La réduction de la taille du pixel est directement perceptible (définition de l'image) mais la réduction de l'épaisseur de coupe entraine une diminution de l'effet de volume partiel car moins de structures différentes sont confondues dans l'épaisseur de coupe.

La résolution en contraste est obtenue en fonction des séquences utilisées (écho de spin, écho de gradient) et des paramètres d'excitation, TE et TR, qui règlent la pondération T1 et T2. Le contraste entre les voxels, donc la qualité de la mesure, gouverne la reconnaissance des structures anatomiques et doit donc être optimisé afin de répondre aux objectifs de la séquence. C'est le rapport contraste sur bruit (C/B) qui permet de quantifier le contraste.

Le signal transmis ou émis peut être séparé en un signal porteur de l'information utile au calcul de l'image et en un signal sans information utile à l'image appelé « bruit ». Le bruit peut provenir de l'appareillage (antenne et électronique) ou du patient. Il peut par exemple être provoqué par des courants parasites au niveau des antennes et des amplificateurs ou le bruit électromagnétique des tissus. Le bruit provenant du patient peut être dû à un métal implanté ou situé à l'extérieur du patient qui, plongé dans un champ magnétique variable, peut générer des courants de Foucault pouvant parasiter l'antenne. Une bonne résolution d'une région anatomique à faible signal peut être obtenue par la réception du signal par une antenne adaptée à l'organe que l'on étudie (antennes de surface placées au contact de la zone d'intérêt), et en augmentant le nombre d'excitations (NEX).

En IRM, il existe deux causes principales d'artefact, c'est-à-dire de distorsions géométriques, les non linéarités des gradients de champ magnétique et l'offset de résonance. Les premières sont dues aux imperfections des bobines qui produisent des champs magnétiques par le passage de courant électrique. Le deuxième concerne les modifications de la fréquence de résonance dues à un mécanisme autre que les gradients d'imagerie linéaire. Cette modification de fréquence est en général la conséquence d'un changement dans le champ B0, induit par l'IRM ou par le sujet.

Le rapport signal sur bruit (S/B) est fonction de la moyenne de l'intensité du signal par rapport à l'importance de la variation du bruit. Il dépend de l'aimantation transversale Mx, du nombre d'échantillons Nx, Ny et de coupe Nz, du volume échantillonné ΔV et de la bande passante de réception BP :

$$\frac{S}{B} \propto \frac{Mx}{BP} DV \sqrt{NxNyNz}$$

Toute modification de la taille du voxel, en jouant sur l'épaisseur de coupe, la taille du champ de vue et la taille de la matrice, fait varier dans le sens inverse le contraste et la résolution spatiale. Les paramètres influençant la qualité d'une image IRM sont donc :

- **Le champ de vue :** Si le champ de vue, qui correspond à la surface de l'organe à étudier couverte par l'image et donc fonction de la région à imager, est plus grand que la taille de la structure anatomique à analyser, on a un phénomène de repliement « aliasing ». Si on diminue le champ de vue, on diminue le volume étudié donc le rapport signal sur bruit.
- **La matrice :** Si on diminue la taille de la matrice, qui correspond au nombre de pixels qui couvrent le champ de vue, on obtient une baisse de la résolution ainsi qu'une baisse du temps d'acquisition.
- **L'épaisseur de coupe :** Si on diminue l'épaisseur de coupe, on diminue l'effet de volume partiel mais on entraîne une diminution du rapport signal sur bruit par perte du signal (qui peut être compensé par une augmentation du NEX) et une augmentation de la résolution spatiale.
- **Nombre d'excitations :** Si l'on augmente le nombre de répétitions de la séquence, le rapport signal sur bruit est meilleur mais le temps d'acquisition augmente.
- **Temps de répétition (TR) :** S'il augmente, le rapport signal sur bruit augmente parallèlement à une augmentation du temps d'acquisition. Il permet d'augmenter le nombre de coupes autorisées. De plus une augmentation du TR permet de diminuer la pondération T1.
- **Temps d'écho (TE) :** S'il augmente, le rapport signal sur bruit diminue ainsi que le nombre de coupes autorisé. Ce paramètre n'a aucune influence sur le temps d'acquisition.
- **Bande passante (BW) :** Elle correspond à la plage de fréquences transmises à la réception du signal. Si elle est petite, le rapport signal sur bruit augmente.
- **Angle de bascule :** S'il diminue, le rapport signal sur bruit est diminué. En séquence d'écho de gradient il permet de modifier le contraste en T1, T2* et N(H) des images.
- **Le champ :** Si le champ augmente, le rapport signal sur bruit augmente : le bruit augmente proportionnellement à la racine carrée du champ et le signal augmente linéairement avec le champ.

3. Principes mathématiques du système de coordonnées stéréotaxiques

« Tous les problèmes de géométrie se peuvent facilement réduire à tels termes, qu'il n'est besoin par après que de connaître la longueur de quelques lignes droites, pour les construire. », René Descartes, La géométrie, Livre premier, p.1

L'instrumentation utilisée en procédure stéréotaxique requiert du stéréotacticien une modeste mais essentielle connaissance, intuition et confort mathématiques. La détermination intraopératoire du faisceau central de la radiographie ou l'évaluation de la parallaxe sont autant d'exemples de la manipulation des espaces géométriques.

La localisation d'un point dans un espace de n-dimensions est définie par l'affectation de n coordonnées à ce point. Pierre de Fermat et René Descartes ont reconnu indépendamment l'un de l'autre qu'un système composé de deux lignes perpendiculaires peut être utilisé pour identifier n'importe quel point dans un plan. Les distances le long de chacune de ces deux lignes (couramment appelé X et Y) depuis leur origine (intersection des axes (0, 0)) au point donné fournissent une paire de nombres, ou coordonnées, uniques pour ce point. Ce système est couramment appelé « coordonnées cartésiennes » en l'honneur de Descartes et peut être étendu à trois dimensions avec les axes X, Y et Z. Dans le cas de la stéréotaxie, les axes représentent l'intersection deux à deux, de trois plans (coronal, axial et sagittal). Les coordonnées de la cible sont obtenues par projection orthogonale du point cible sur chacun des trois plans. Ainsi, un plan x-y correspond à un plan axial, un plan x-z correspond à un plan coronal, et un plan y-z définit un plan sagittal.

Il y a bien sur d'autres moyens d'identifier un point dans l'espace comme les coordonnées cylindriques, sphériques ou ellipsoidiques (Figure 1.21). Tous ces systèmes ont le même but qui est d'identifier un point dans l'espace et sont mathématiquement équivalents. C'est un exercice élémentaire que de convertir des coordonnées polaires à deux dimensions (coordonnées d'un point (r, θ)) en coordonnées cartésiennes :

$$X = r \cos \theta$$
$$Y = r \sin \theta$$

ou en trois dimensions en utilisant les coordonnées sphériques :

$$X = r \sin \theta \cos \phi$$
$$Y = r \sin \theta \sin \phi$$
$$Z = r \cos \theta$$

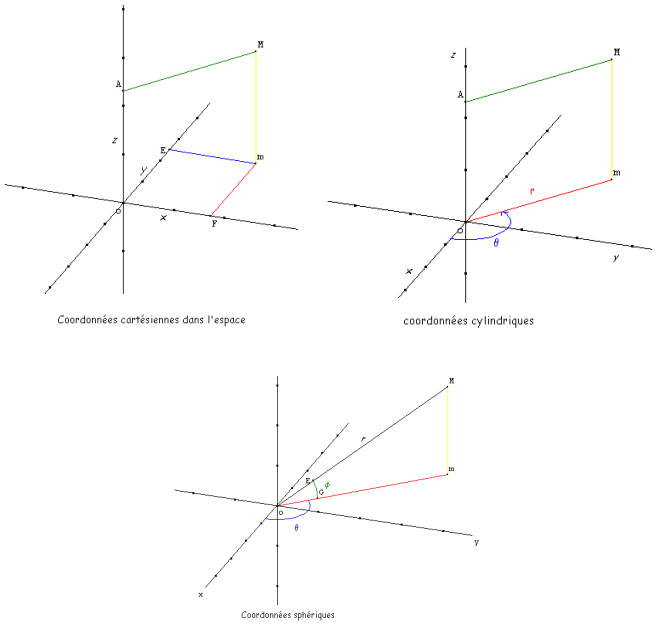


Figure 1.21. Exemples de systèmes de coordonnées.

3.1. Le cadre de Leksell

Les cadres stéréotaxiques sont à triple utilisation : d'une part le repérage précis d'une cible thérapeutique à l'aide de référentiels internes du cerveau, d'atlas ou d'imagerie médicale, le guidage précis de l'outil du chirurgien et la fixation de la tête. Ces trois utilisations se traduisent par un même repère pour le cadre faisant correspondre ainsi les informations de repérage avec la cible chirurgicale. Les cadres sont aujourd'hui très nombreux et l'un des plus utilisés est le cadre de Leksell (Leksell 1949)(Leksell 1951)(Leksell 1968)(Leksell and Jernberg 1980)(Leksell 1983).

Ce cadre est basé sur le principe du radiant d'un arc, principe selon lequel une sonde de longueur égale au rayon d'un arc, atteint le centre de celui-ci lorsqu'on pénètre perpendiculairement à la tangente par un point quelconque le long de l'arc (Figure 1.22).

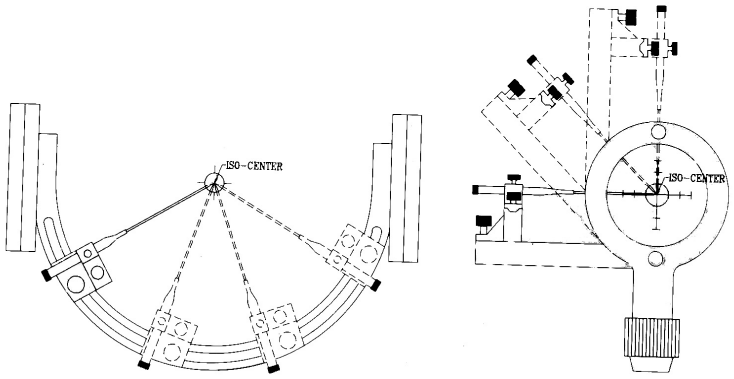


Figure 1.22. Principe de l'isocentre.

Le système de Leksell est composé d'un cadre rectangulaire, ou anneau (Figure 1.23), gravé avec des échelles millimétriques sur tous les côtés constituant ainsi un système tridimensionnel de coordonnées cartésiennes. L'origine du système de coordonnées est située à l'angle postéro-supérieur droit du cadre (Figure 1.23). Le cadre n'est assujetti qu'à la tête du patient.

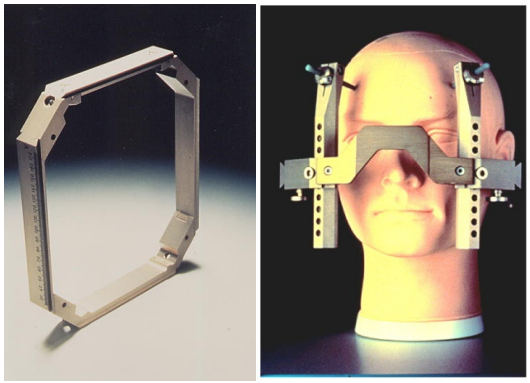


Figure 1.23. Cadre rectangulaire ou anneau du système de Leksell.

La tête du patient étant immobilisée par des vis à l'intérieur de l'anneau, un arc ajustable est ensuite fixé sur le cadre (Figure 1.24). Le support de l'arc est ensuite déplacé dans les trois dimensions afin de placer le point centre de l'arc sur le point cible. Cet arc est donc centré manuellement sur le centre de gravité du point d'intérêt de l'opération. Sur cet arc, nous pouvons faire coulisser un porte-outil permettant au chirurgien de choisir l'endroit par lequel il va opérer.

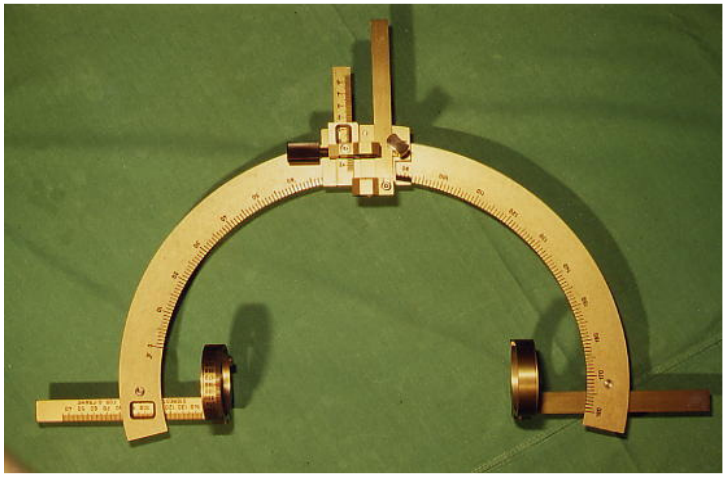


Figure 1.24. Arc du cadre de Leksell

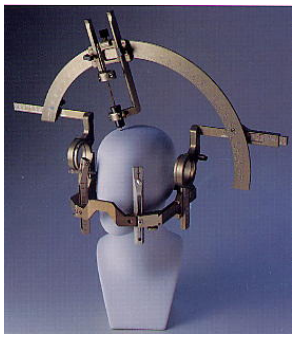


Figure 1.25. Un arc ajustable est fixé sur le cadre de Leksell afin de placer le point centre sur le point cible.

Pour l'acquisition des données et afin de disposer d'un système de repérage visuel, la mise en place d'une boîte de repérage est nécessaire. Il est possible de fixer sur le cadre une boîte de repérage sur laquelle nous pouvons placer des plaques radio-transparentes contenant des canaux en forme de « N » et que l'on peut remplir d'un liquide radio-opaque pour le scanner ou de CuSO4 pour l'IRM. Ces plaques peuvent être placées sur les faces droites, gauches, antérieures, postérieures et hautes du cube, ce qui permet plusieurs configurations pour les différentes incidences qu'autorise l'IRM (Figure 1.25).
La position des marqueurs sur l'image, une coupe IRM traverse le « N » en trois points, montrent la position relative du crâne du patient dans l'espace stéréotaxique (Figure 1.26).

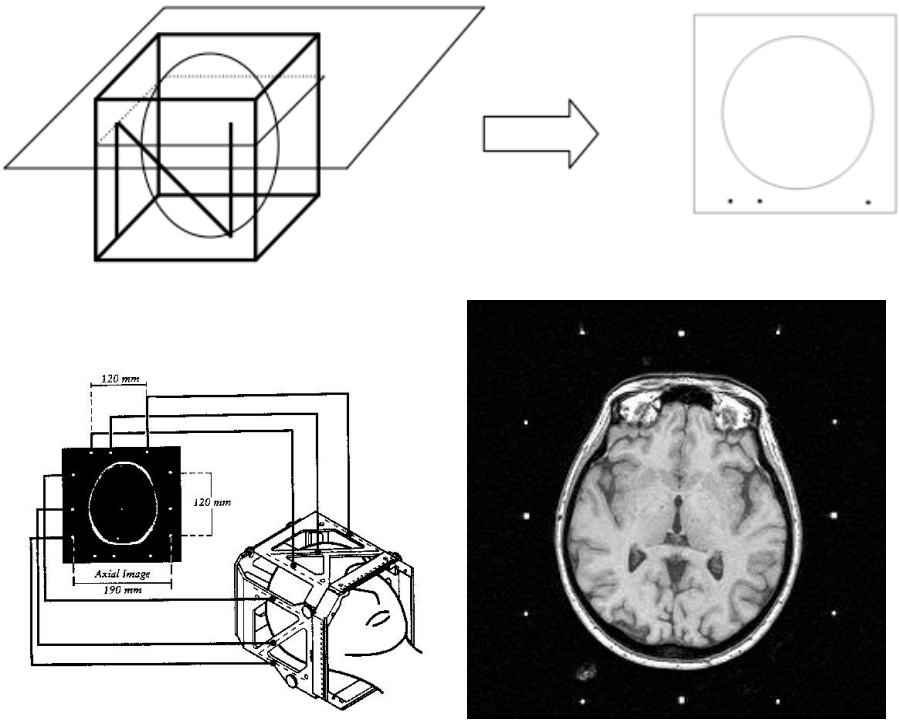


Figure 1.26. Détermination des coordonnées d'un point d'une coupe. La position des différents marqueurs sur l'image montre la position relative du crâne du patient dans l'espace stéréotaxique.

L'arc du cadre est réglé à partir des coordonnées obtenues via le traitement d'images acquises avec le cadre muni de façades en « N ». La position du marqueur central par rapport aux deux autres marqueurs (Figure 1.26) indique la position de la coupe ou coordonnées z.
L'arc est donc fixé au cadre, dans une position déterminée par les coordonnées obtenues, en fonction de la cible choisie. Les coordonnées « z » sont déterminées en faisant glisser les vis sur les barres latérales le long du cadre (Figure 1.27), et en les fixant à l'échelle de la coordonnée « z » appropriée. De même, les coordonnées « y » sont sur les barres latérales. L'échelle de coordonnées « x » figure, quant à elle, sur l'axe gravé de l'arc. Ainsi, les coordonnées des instruments sont programmées avant que l'arc ne soit fixé au cadre sur la tête du patient. Les échelles sont millimétriques et une précision inférieure à 0.5 mm ne peut à l'heure actuelle être affichée (Vayssière 2003).

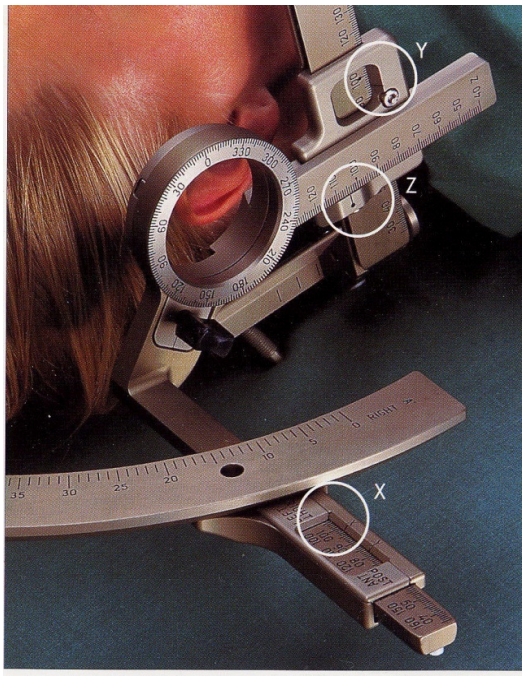


Figure 1.27. Réglage de l'arc pour atteindre la cible.

3.2. La théorie stéréotaxique

Cette théorie est basée sur une modélisation mathématique de l'espace et sur un jeu de référentiels. Le repérage consiste à trouver comment passer d'un référentiel associé à l'image au référentiel du cadre de stéréotaxie.

Par définition, l'origine du cadre est en haut (15 mm en dessous de la plaque du haut), en arrière (15 mm en avant de la plaque arrière) et à droite (5 mm à l'extérieur de la plaque droite) du cadre (Figure 1.28), ce qui impose des coordonnées spécifiques à chaque point.

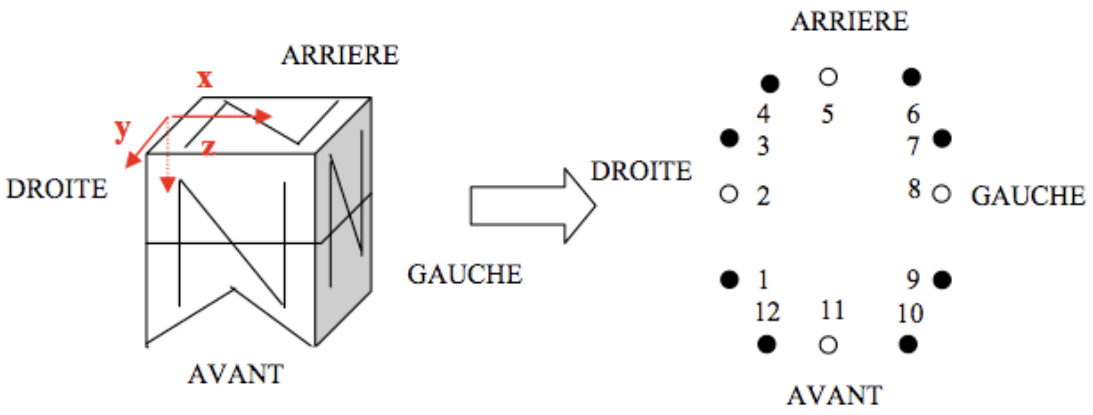


Figure 1.28. Positionnement du système de coordonnées de Leksell (vue de face).

Pour déterminer les facteurs de translation en x et en y, on se sert des points fixes, sur la coupe, les coordonnées de chacun de ces points dans le repère de Leksell étant connues (Xth, Yth). Les points fixes et leurs coordonnées théoriques dans le repère de Leksell en mm sont les suivants :

Point	Xth	Yth	Zth
P1	5	40	z+40
P3	5	160	z+40
P4	40	215	z+40
P6	160	215	z+40
P7	195	160	z+40
P9	195	40	z+40
P10	160	-15	z+40
P12	40	-15	z+40

À partir d'une image IRM stéréotaxique, il est aisé de déterminer les coordonnées stéréotaxiques de la cible (Figure 1.29). Les distances gauches-droites (x) et postérieures antérieures (y) entre le centre du cadre (déterminé par l'intersection des droites diagonales passant par les points symétriques sur l'image IRM stéréotaxique) et la cible sont mesurées (Figure 1.29) afin de calculer le x et le y stéréotaxique. Le z est déterminé à partir d'un des points mobiles du milieu.

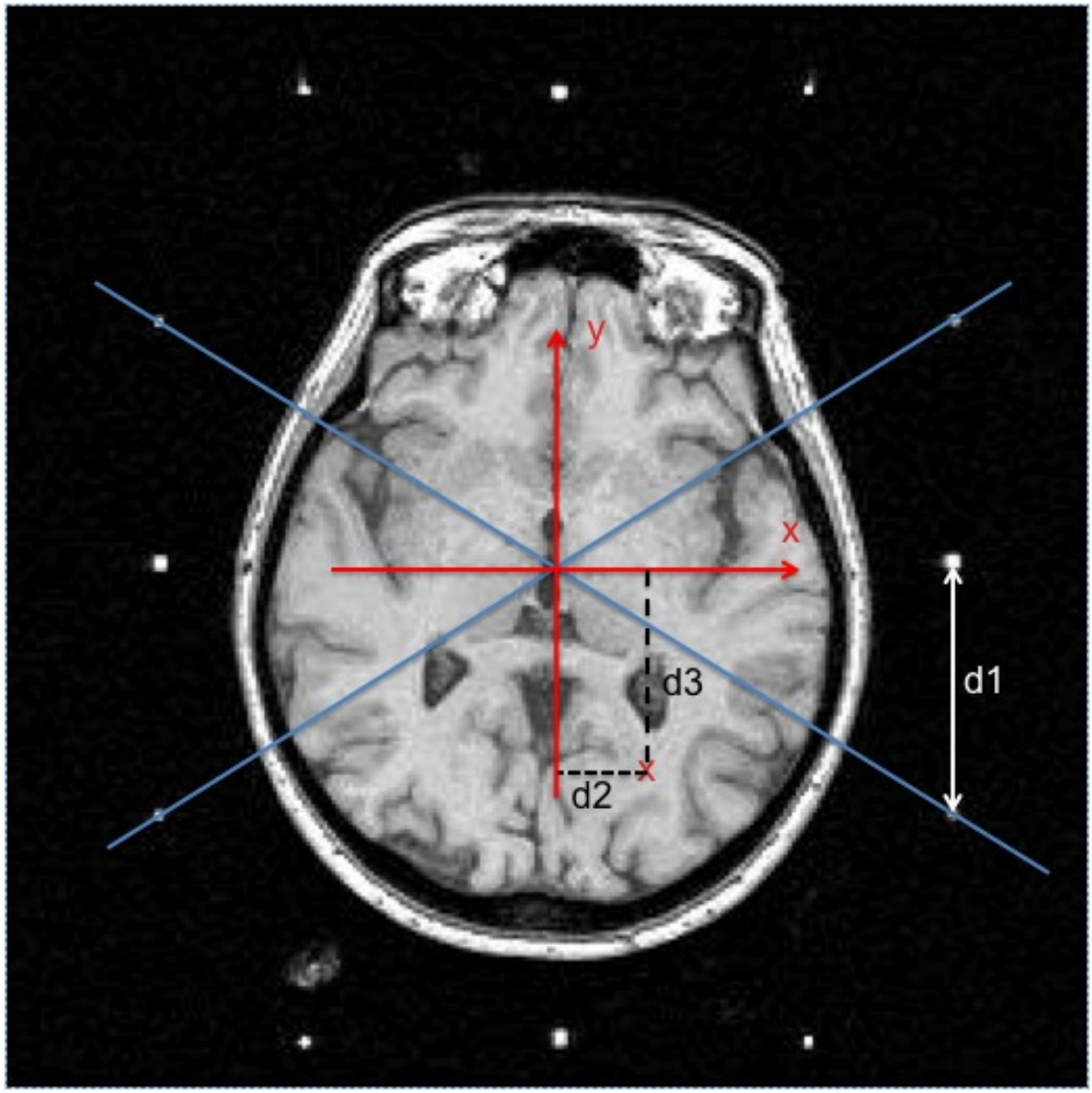


Figure 1.29. Détermination des coordonnées stéréotaxiques (x, y, z) d'une cible représentée par une croix rouge : x = 100 + d2 ; y = 100 – d3 ; z = 40 + d1.

Il y a dans le repérage stéréotaxique trois principaux repères avec pour unité de base le millimètre :

- Le repère de l'examen Re, qui est le repère général.

- Le repère image Ri, qui est le repère orthonormé associé à une série d'images. La série d'images est un ensemble d'images ayant les mêmes caractéristiques (échelle, épaisseur, direction du plan de coupe) et dont les plans de coupe associés sont également espacés entre eux.

- Le repère stéréotaxique Rs, qui est le repère orthonormé associé au cadre de stéréotaxie lui-même fixé de manière totalement rigide à la tête du patient.

Ces trois repères servent à la description de l'espace crânien du patient (Figure 1.30).

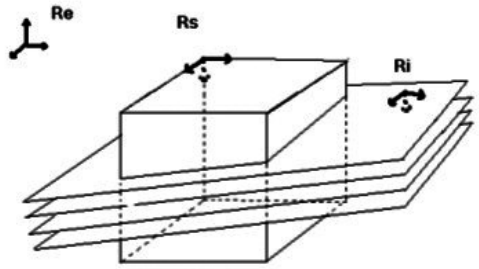


Figure 1.30. Les différents repères utilisés en stéréotaxie.

Le but du repérage stéréotaxique est d'obtenir les coordonnées d'un point que le neurochirurgien a localisé sur les images, dans le repère stéréotaxique. La technique consiste donc à s'aider de points en trois dimensions dont on connaît préalablement les coordonnées dans Rs, que l'on localise dans le repère Ri.
Ce processus de déplacement entre différentes coordonnées spatiales est représenté mathématiquement par des transformations matricielles. Une telle matrice pour la rotation autour de l'axe x à la forme :

$$Rx(\phi) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\phi & \sin\phi & 0 \\ 0 & -\sin\phi & \cos\phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

et la multiplication des coordonnées d'un point par cette matrice génère les nouvelles coordonnées de ce point :

$$P' = P \cdot Rx(\phi) = [x \;\; y \;\; z \;\; 1] \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\phi & \sin\phi & 0 \\ 0 & \sin\phi & \cos\phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = [x \quad (y\cos\phi \quad z\sin\phi) \quad (y\sin\phi + z\cos\phi) \quad 1]$$

Conceptuellement, nous sommes dans la représentation d'un point analogue dans un nouveau système de coordonnées.

La matrice de rotation autour de y s'écrit :

$$Ry(\phi) = \begin{bmatrix} \cos\phi & 0 & \sin\phi & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \sin\phi & 0 & \cos\phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

La rotation autour de l'axe z :

$$Rz(\phi) = \begin{bmatrix} \cos\phi & \sin\phi & 0 & 0 \\ -\sin\phi & \cos\phi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

La translation le long des trois axes :

$$T(Dx, Dy, Dz) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ Dx & Dy & Dz & 1 \end{bmatrix}$$

À partir des points en trois dimensions, on détermine donc comment passer d'un repère à l'autre, c'est à dire une matrice de rotation et un vecteur de translation tels que :

$$m_S = R_{S,I} \times m_I + v_{S,I}$$

où les indices S et I désignent les coordonnées d'un point m dans le repère Rs et Ri et où R est la matrice (3,3) de passage entre le repère Ri et Rs et v le vecteur de translation entre les deux origines des repères. Pour effectuer ce calcul, nous avons théoriquement besoin de trois points linéairement indépendants et de leurs coordonnées dans les deux repères. À partir de ces jeux de coordonnées, nous pouvons écrire les équations résultant du fait que chacun de ces points s'exprime de deux manières différentes. Nous arrivons ainsi à une équation matricielle, qui aboutit à l'équation ci-dessus.

3.3. De la théorie à la pratique : évaluation de la précision

Les systèmes de stéréotaxie sont considérés comme des outils fiables notamment grâce à leur précision millimétrique (Vayssiere, Hemm et al. 2000)(Zylka, Sabczynski et al. 1999). Le cadre de stéréotaxie permet de réduire les artefacts de mouvement en bloquant la tête du patient pendant le geste chirurgical, mais aussi lors de l'acquisition des images lorsque le cadre est fixé à la table. Les calculs présentés ci-dessus sont censés être basés sur des données exactes mais dans le domaine de l'imagerie médicale, de nombreuses sources d'erreurs et des données bruitées persistent ; de l'acquisition des images jusqu'au geste chirurgical (Vayssière 2003). L'évaluation régulière de la précision chirurgicale dans des conditions cliniques est d'une extrême importance pour garantir une qualité constante (Galloway, Maciunas et al. 1991)(Maciunas, Galloway et al. 1994)(Bucholz, Ho et al. 1993) de la procédure.

3.3.1. Les erreurs lors de l'acquisition des images

Une première source d'erreur est l'alignement du cadre dans l'imageur puisque ce dernier, dépendant également du logiciel utilisé pour la reconnaissance du cadre, doit être

aligné de la façon la plus optimale possible. La vérification de cet alignement peut ce faire par un système laser. Le risque de mouvement est limité par le cadre de stéréotaxie mais aussi par l'anesthésie générale induite aux patients. Si malgré ces limitations, des mouvements du cadre sont observés lors de l'acquisition ou des artéfacts de mouvements sur les images reconstruites, une nouvelle acquisition est nécessaire étant donné **la nécessité impérative de précision lors du repérage des cibles thérapeutiques**. Les distorsions peuvent également être des sources d'erreurs. Les distorsions sont dues aux non-linéarités de gradient de champ magnétique ou aux offsets de résonance (les déplacements chimiques, les inhomogénéités de champ magnétique).

Il existe deux grands types de déformations (Sumanaweera, Adler et al. 1994) dues à la modalité d'imagerie : la déformation 2D et la déformation 3D. La déformation 2D est due à des variations linéaires ou non des coefficients d'agrandissement de l'image : elle peut être simplement réduite ou agrandie, mais aussi écrasée ou étirée selon x et y. La déformation 3D est plus complexe et est uniquement associée à l'IRM. Il s'agit d'une déformation en forme de selle de cheval difficile à modéliser. L'utilisation de fantômes de géométrie connue permet de corriger les éventuelles erreurs. Il est donc important d'analyser la qualité de l'image IRM en termes de distorsions et de contraste (Vayssiere, Hemm et al. 2000)(Vayssière 2003). Pour cela une comparaison de l'image IRM du cadre avec une image théorique de celui-ci doit être réalisée. Les logiciels de stéréotaxie nécessitent la localisation d'un certain nombre de points du cadre sur l'image IRM recherchant ainsi la matrice de transformation qui permet de positionner un cadre théorique sur ces points. Les points sont déterminés automatiquement, semi-automatiquement ou manuellement selon les logiciels. Il est important de connaître le mode de calcul des logiciels ainsi que les différents algorithmes utilisés (reconnaissance des points sur une seule coupe ou l'ensemble des coupes). En fonction de l'erreur calculée, le logiciel (chaque logiciel possède son seuil de tolérance) décide ou pas de continuer le planning chirurgical. Les coordonnées connues des points fixes sont un moyen de vérifier l'espace stéréotaxique (seulement à la périphérie de l'image) ce qui permet de détecter les distorsions importantes. Le logiciel FRAMELINK (Figure 1.31) utilisé dans notre centre calcule l'erreur à partir des points Q du cadre théorique et des points P réels correspondants, après transformation T dans le système du cadre théorique sur une seule coupe :

$$\text{Erreur} = \frac{1}{N}\sum(P \cdot T - Q)^2$$

Ce sont toujours les points indiqués par l'utilisateur qui sont retenus dans ce logiciel ce qui implique que des erreurs systématiques comme un léger décalage en x lors de l'identification des points, ne sont pas reconnues par ce calcul d'erreur, ce qui implique un décalage de l'origine du cadre.

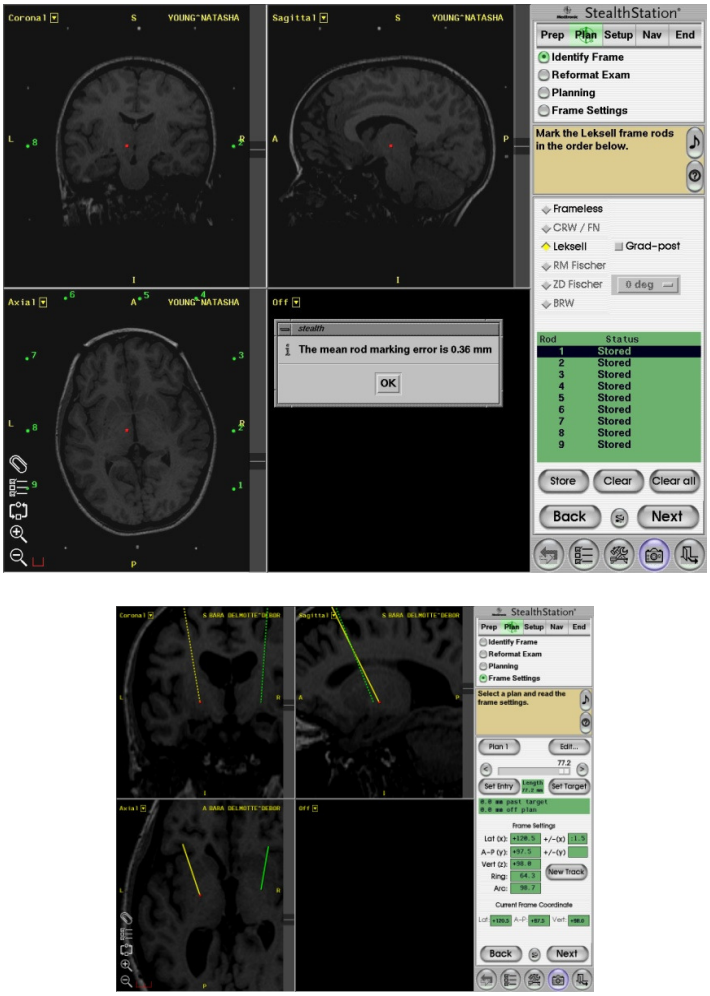


Figure 1.31. Identification des points du cadre, calcul de l'erreur du planning chirurgical (FrameLINK).

Il est également à considérer la segmentation et la modélisation des marques faites par les barres du « N » pour le cadre de Leksell qui sont pseudo-elliptiques et pas toujours centrées sur le barycentre en niveau de gris de la tache (cas du plan de coupe incliné suivant deux axes de rotation).

Les quelques problèmes exposés ci-dessus constituent le bruit de l'image. Ce bruit peut réduire grandement la précision et la certitude des données traitées. Cependant, le cadre de stéréotaxie et notamment le cadre de Leksell fournit une redondance d'informations. En effet, théoriquement, un seul plan de coupe suffirait pour faire le changement de repère dans sa globalité ; un plan de coupe fournissant trois points non-colinéaires dont on connaît les coordonnées dans les deux repères. Cependant les coupes axiales, par exemple, coupent le cadre en douze points visibles en imagerie pouvant êtres déterminés de manière fiable dans le repère du cadre connaissant précisément la géométrie de ce dernier. De plus, on ne dispose pas seulement d'une seule coupe mais d'une série de coupes parallèles dont on connaît l'orientation et la disposition dans le repère de l'examen.

Au CHU de Montpellier, lors de l'implantation d'électrodes de stimulation dans le cerveau et des biopsies cérébrales, l'alignement optimal guidé par le laser de l'IRM, la vérification de l'absence de distorsions sur les images IRM et le calcul des erreurs par les logiciels de stéréotaxie, associés à l'anesthésie générale limitant les mouvements, sont des conditions de base pour obtenir une précision stéréotaxique en dessous du demi-millimètre.

3.3.2. Les imprécisions lors de la planification chirurgicale

L'imprécision lors de la planification chirurgicale est associée à la localisation du point cible et du point d'entrée qui est dépendante de l'épaisseur de coupe Δz et de la taille du pixel de l'image (Δx et Δy). L'imprécision est estimée à la moitié de la résolution (Zylka, Sabczynski et al. 1999) :

$$\sigma_i^{I=x} = \frac{1}{2}\Delta_i \quad avec \quad i = x, y, z$$

Dans le protocole actuel du CHU de Montpellier, la résolution des images étant de 1.015mm en pixel et de 1 mm en épaisseur de coupe, l'imprécision correspondante est de 0.5 mm dans toutes les directions (x, y, et z).

3.3.3. L'imprécision lors de la chirurgie

L'imprécision lors de la chirurgie dépend de la précision mécanique du système de Leksell qui est limitée par la résolution de son échelle : paramètres x, y, et z ainsi que les angles de la trajectoire lors de la visée.

Le positionnement de la cible dans le centre du cadre dépend des déviations standard σ_i dans les trois sens de la translation (i= x, y, z) ce qui peut constituer une première source d'erreur. Des imprécisions peuvent également apparaître lors du positionnement de l'arc aux angles ϕ et Θ ($\sigma_\phi$etσ_Θ) mais aussi une imprécision liée à la profondeur de la cible (σ_I). Nous pouvons donc en déduire que les déviations standard de ces paramètres dépendent de la précision de chacun d'entre eux et donc de la résolution des échelles correspondantes, supposées être la moitié de la résolution de l'échelle ($\sigma_x = \sigma_y = \sigma_z = 0.5$ mm ; $\sigma_\phi=\sigma_\Theta= 0.5°$; $\sigma_I = 0.1$ mm) (Zylka, Sabczynski et al. 1999). Pour minimiser l'erreur globale, il est conseillé de choisir un angle Θ (Figure 1.32) proche de 90° pour que la précision soit indépendante de l'angle ϕ (porte outil) (Zylka, Sabczynski et al. 1999) (Figure 1.33).

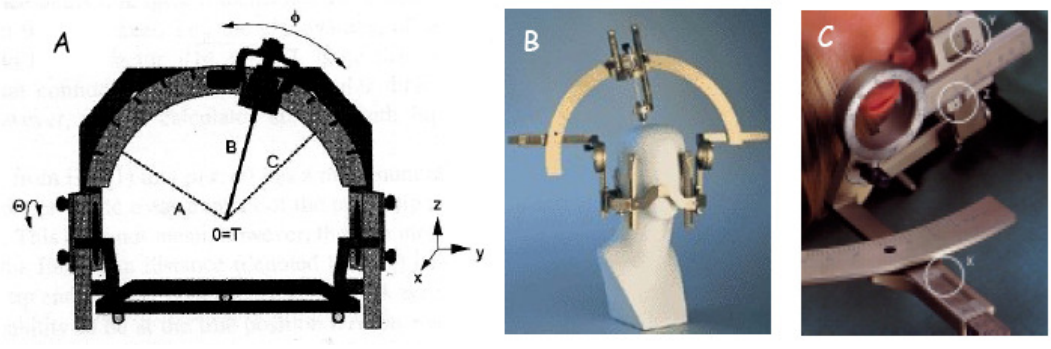


Figure 1.32. Principe du cadre de Leksell. (A) La cible T se trouve au centre de l'arc. Les deux angles Θ et ϕ permettent d'ajuster le point d'entrée, la cible est déplacée par des translations en x, y, et z ; (B) Arc de Leksell ; (C) Réglages mécaniques des coordonnées x, y, et z.

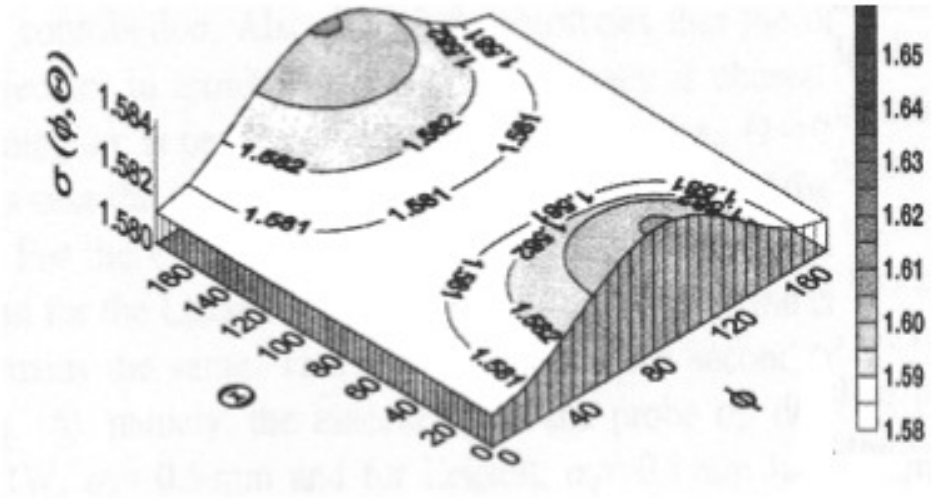


Figure 1.33. Précision de la localisation de la cible en fonction du choix du point d'entrée donné par les paramètres mécaniques Θ etϕ. La résolution de l'image analysée est : taille du pixel=0.875, épaisseur de coupe = 3mm (Zylka, Sabczynski et al. 1999).

D'autres sources d'erreurs peuvent apparaître lors de la procédure chirurgicale comme le mouvement du cadre dû à des contraintes mécaniques ou les entrées d'air dues à l'ouverture du crâne. Les entrées d'air peuvent provoquer le déplacement de structures cérébrales et donc de la cible. Elles sont d'autant plus limitées que la procédure est courte et que le point d'ouverture est petit. Nous pouvons également mentionner d'autres facteurs pouvant influencer sur ces déplacements comme la technique de craniotomie, la constance de l'anesthésie ou la position du patient pendant la chirurgie. Ces déplacements peuvent êtres identifiés par les images stéréotaxiques de contrôle en comparant les coordonnées stéréotaxiques de structures anatomiques spécifiques (Figure 1.34) et centrales (CA-CP). La fusion des IRM stéréotaxiques pré- et postopératoires permet de visualiser d'éventuelles discordances (Vayssiere, Hemm et al. 2000).

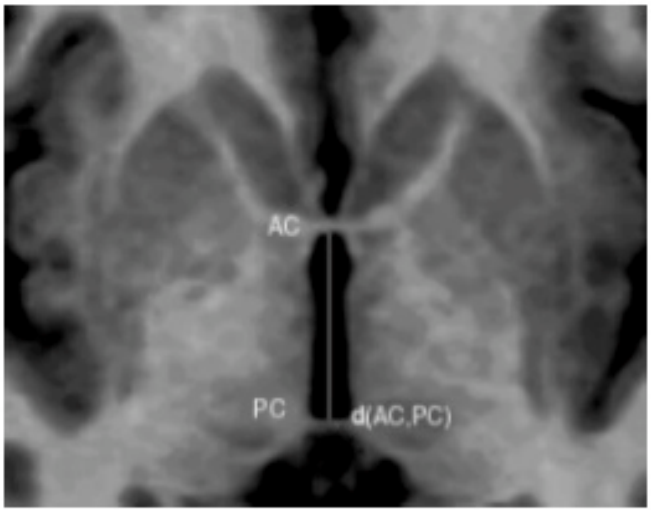


Figure 1.34. Localisation des commissures postérieure et antérieure.

3.3.4. La précision globale

La précision globale de la procédure chirurgicale dépend de tous les facteurs mentionnés ci-dessus, incluant également les erreurs humaines. Il est donc important de maîtriser le moindre maillon de la chaîne. La précision globale de la chirurgie doit être vérifiée par un contrôle postopératoire avec des images obtenues sous cadre de stéréotaxie. De plus, l'utilisation de fantômes contenant des cibles définies dans l'espace stéréotaxique, présente un moyen préventif de vérification de la précision globale (Vayssiere, Hemm et al. 2000)(Vayssière 2003).

4. Les syndromes dystono-dyskinétiques

Depuis l'antiquité, des symptômes comparables avec des formes focales ou segmentaires de dystonie (torticolis spasmodique associé à une dysphonie spasmodique) ont été décrites chez l'orateur Démosthènes (384-322 avant Jésus-Christ). En effet, il a été rapporté que pour parler, Démosthènes se tenait le menton à l'aide d'une épée pour empêcher sa tête de tourner de façon involontaire. Il gardait un caillou sur sa langue pour améliorer son élocution. Au 16ème siècle, Pieter Brueghel a peint le portrait d'un homme aux yeux pincés et la bouche ouverte (Figure 1.35. *le bailleur*). Il s'agissait probablement d'une autre forme de dystonie segmentaire associant blépharospasme et dystonie oro-mandibulaire (syndrome de Meige). C'est en 1887/88 qu'apparaissent les premières descriptions cliniques de syndromes dystono-dyskinétiques attribuées à Wood et Gowers ; ce dernier décrivit deux frères et deux sœurs porteurs de syndromes dystoniques généralisés. En 1901, Destarac introduisit le terme torticolis dans la littérature bien que le britannique Thompson avait déjà publié une famille de quatre frères et sœurs avec différents types de dystonie cervicale. Destarac a décrit une fille de 17 ans qui avait en plus d'un torticolis, une crampe de l'écrivain et une dystonie du tronc. Destarac mentionne également pour la première fois, l'amélioration des mouvements involontaires par un geste antagoniste (ex : amélioration d'un torticolis par frôlement du menton). En 1908, un premier essai de traitement médicamenteux par scopolamine a été tenté par Schwalbe mais sans succès.

En 1911, Oppenheim (Oppenheim 1911) décrit la « dystonie musculaire déformante » comme une maladie neurologique, considérée auparavant par Gowers (1888) et Schwalbe (1908) comme une pathologie psychiatrique. Les SDD sont des syndromes neurologiques d'origine cérébrale dont le processus physiopathologique implique les ganglions de la base et induit une baisse d'inhibition du cortex cérébral (Marsden, Harrison et al. 1976)(Parent and Cicchetti 1998). Les syndromes sont caractérisés par la contraction tonique, involontaire et soutenue d'un ou plusieurs groupes musculaires, responsable de mouvements anormaux ou de postures anormales (Figure 1.35) causées par la co-contraction des muscles agonistes et antagonistes (Fahn 1986)(Fahn 1988)(Fahn, Bressman et al. 1998)(Fahn and Eldridge 1976)(Destarac 1901; Oppenheim 1911; de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002; Breakefield, Blood et al. 2008). Cette contraction parasite, interférant avec la motricité volontaire se reproduit à l'identique chez un même patient et peut toucher n'importe quel muscle. Elle est facilitée par les mouvements volontaires qu'elle perturbe (Destarac 1901; Oppenheim 1911), par certaines postures et par le stress, et dépend du cycle nycthéméral. Cette contraction musculaire survient au également repos.

De nombreux traitements médicamenteux ont été proposés (Roubertie, Echenne et al. 2000) dont certains permettent une amélioration partielle mais transitoire de la symptomatologie. Ces traitements sont souvent mal tolérés, surtout chez l'enfant, et s'accompagnent de nombreux effets secondaires. Les SDD généralisés se caractérisent notamment par leur pharmaco-résistance indépendamment des associations thérapeutiques mises en place.

Figure 1.35. Patients souffrants d'un syndrome dystono-dyskinétique. En bas, un tableau de Pieter Brueghel représentant un homme porteur d'un probable syndrome de Meige.

De nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées comme des techniques de dénervation partielle et sélective s'adressant surtout à des formes focales de dystonie (ex : torticolis spasmodiques), résection de l'orbiculaire prétarsal et préseptal ou suspension palpébrale pour le traitement du blépharospasme. Néanmoins, ces possibilités chirurgicales étaient largement insuffisantes et souvent inappropriées devant des syndromes dystono-dyskinétiques sévères, souvent généralisées. Ainsi la nécessité d'une prise en charge thérapeutique globale des signes cliniques rencontrés dans les SDD est apparue. Une manière de répondre à cette attente a été l'introduction de techniques chirurgicales, dans un premier temps lésionnelles, s'adressant aux noyaux gris centraux (thalamotomies, pallidotomies) visant à supprimer des activités anormales au sein de ces structures.

En se basant sur les résultats des pallidotomies bilatérales dans le traitement des formes sévères de SDD primaires généralisés et l'efficacité validée de la stimulation cérébrale profonde (SCP) dans la maladie de Parkinson (Laitinen 1985; Benabid, Pollak et al. 1987; Benabid, Pollak et al. 1991; Laitinen, Bergenheim et al. 1992; Limousin, Pollak et al. 1995; Benabid, Pollak et al. 1996; Benabid, Benazzouz et al. 1998), la stimulation électrique

bilatérale du globus pallidus interne (GPi) a été introduite pour le traitement des SDD (Coubes, Echenne et al. 1999; Krauss, Pohle et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004).

Plusieurs outils d'évaluation de l'étendue et de la sévérité des syndromes dystono-dyskinétiques ont été développés et validés, permettant également l'évaluation de l'efficacité des traitements pharmacologiques et chirurgicaux. Les échelles d'évaluations cliniques les plus utilisées dans les SDD généralisées sont l'échelle de Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) (Burke, Fahn et al. 1985), l'échelle Unified Dystonia Rating Scale (UDRS), l'échelle Global Dystonia Rating Scale (GDS) et l'échelle Abnormal invonlontary Mouvement Scale (AIMS). Dans le service de neurochirurgie et l'Unité de Recherche sur les Mouvements Anormaux à Montpellier, l'échelle de Burke a été choisie comme échelle de référence pour l'évaluation des patients avec des SDD généralisés. Elle est composée de deux parties :

- L'échelle motrice pour l'évaluation de l'atteinte dystonique de neuf parties différentes du corps (sévérité maximale : 120 points),
- L'échelle d'handicap pour l'évaluation des capacités à réaliser 7 activités de la vie courante (sévérité maximale : 30 points).

4.1. Caractéristiques cliniques

Les SDD incluent différentes formes qui peuvent êtres classées selon l'âge du début de la maladie, la distribution des signes et la cause. Lorsque les symptômes commencent avant l'âge de 26 ans, les SDD sont dits à « début précoce » et « début tardif » après cet âge (Bressman, de Leon et al. 1989; Bressman 2000). Dans notre expérience, il nous semble plus approprié de parler de « début précoce » avant l'âge de 10 ans, cette limite d'âge nous orientant mieux sur la sévérité et l'origine du syndrome.

Selon leur distribution, les SDD sont classés dans l'une des catégories suivantes : focale, segmentaire, multifocale, hémi-SDD et SDD généralisé. Lorsqu'une seule région du corps est affectée, le terme « focal » est employé. Les formes focales incluent les crampes de l'écrivain, les blépharospasmes, les SDD cervicales et les dysphonies spasmodiques. On parle de SDD segmentaire lorsque deux ou plusieurs régions contiguës sont affectées comme par exemple les SDD cranio-cervical (ex. SDD à début tardif), le SDD crural ou le SDD brachio-cervical (ex. SDD DYT11 Myoclonique). Lorsque deux ou plusieurs régions non contiguës sont affectées, le SDD est dit « multifocal ». Les SDD généralisés commencent le plus souvent dans un membre et ont tendance à se propager vers d'autres parties du corps. On parle de « hémi-SDD » lorsque le SDD est confiné dans un seul côté du corps.

Plusieurs loci chromosomiques et gènes ont été identifiés dans des désordres primaires aussi bien que dans des maladies dégénératives qui incluent dans leurs phénotypes un SDD. Plusieurs groupes de syndromes dystono-dyskinétiques sont rapportés selon la classification internationale en vigueur (de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002; Breakefield, Blood et al. 2008):

- Les SDD primaires (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13),

- Les SDD secondaires (de cause vasculaire, infectieuse, tumorale, médicamenteuse, anoxo-ischémique périnatal, ictère nucléaire, traumatique, toxique, métabolique, syndrome paranéoplasique, myélinolyse centropontine),

- Les Dystonies-plus (sensible à la dopa DYT5, dystonie myoclonique DYT11, dystonie parkinsonienne à début rapide DYT12),

- Les SDD dégénératifs (maladies mitochondriales, acidémie glutarique, syndrome PKAN (Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration), la maladie de Lesch-Nyhan…).

4.1.1. Les syndromes dystono-dyskinétiques primaires

Dans les SDD primaires, le syndrome dystono-dyskinétique ne s'accompagne d'aucune autre atteinte neurologique ni d'un antécédent de traumatisme cérébral ou d'une pathologie cérébrale associée. Il n'est pas rapporté de sensibilité à la L-dopa (de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002; Breakefield, Blood et al. 2008). Les examens biochimiques et l'imagerie cérébrale (IRM notamment) ne révèlent pas d'anomalie dans les protocoles habituels. Cependant, une étude menée par notre groupe montre que des signaux anormaux (T1-hypointense/T2-hyperintense) sont communément trouvés dans le putamen et le GPi des patients DYT1 (Gavarini, Vayssiere et al. 2008). Ces signaux ne contre-indiquent pas la stimulation cérébrale profonde du GPi mais peuvent limiter son efficacité.

DYT1 (Dystonie d'Oppenheim)

La dystonie d'Oppenheim (dystonie musculaire déformante) est une pathologie rare et est la plus sévère des dystonies idiopathiques. Elle commence habituellement par l'atteinte d'un bras ou d'une jambe, très rarement dans les muscles cervicaux ou crâniens, et se propage vers d'autres parties du corps. Le phénotype typique est le début précoce de la maladie qui commence dans une jambe pour ensuite progresser rapidement vers la généralisation. En effet, il s'agit initialement d'une dystonie focale ou, plus souvent encore, de fonction n'apparaissant que dans certaines activités spécifiques, s'accompagnant de douleurs et/ou de crampes dans les muscles les premiers concernés. Aux membres inférieurs par exemple, la marche est d'abord seule perturbée, la dystonie n'apparaissant pas lors de la course, de la montée des escaliers, de la marche à reculons. Avec le temps, la dystonie apparaît pour d'autres mouvements volontaires des membres inférieurs puis lors de l'activité d'autres groupes musculaires, phénomène de diffusion («overflow» des auteurs anglo-saxons), pour finalement être présente au repos et entraînant des déformations squelettiques fixées. L'aggravation se fait progressivement, parfois émaillée de périodes de rémission de quelques mois à quelques années ou de véritables poussées évolutives déclenchées parfois par des infections intercurrentes. L'évolutivité serait plus franche durant les 5 premières années. Par la suite, une relative stabilité peut être observée. Dans d'autres situations, l'aggravation aboutira à des postures dystoniques fixées, responsables d'un état grabataire. L'évolution vers la généralisation est liée à l'âge de début et à la localisation initiale de la maladie : les sujets dont la maladie débute précocement et dans les membres inférieurs évoluent constamment vers la généralisation. Chez certains patients, l'évolution clinique peut se faire vers des tableaux cliniques de sévérité extrême, appelés orage dystoniques mettant en jeu le pronostique vital. Ces tableaux cliniques nécessitent une prise en charge thérapeutique immédiate, le plus souvent dans le service de réanimation.

La dystonie DYT1 est l'étiologie la plus fréquente des dystonies primaires débutant dans l'enfance. Chez les adultes, plusieurs phénotypes s'associent à la mutation DYT1, le plus souvent de sévérité inférieure aux formes pédiatriques.

La mutation DYT1, localisée au niveau du chromosome 9q32-34, est transmise de façon autosomique dominante avec une pénétrance réduite d'environ 40% (Bressman 2004). Sa prévalence est dix fois plus haute dans la population juive Ashkénaze (22/1000000). Il s'agit d'une mutation unique et récurrente au niveau du gène Tor1A consistant en une délétion de trois paires de base conduisant à la perte d'un acide glutamique au sein de la protéine codée par ce gène, la torsinA (Ozelius, Kramer et al. 1989; Ozelius, Hewett et al. 1997). Plusieurs évidences suggèrent que cette protéine membre de la superfamille des ATPases est associée à une variété d'activités cellulaires (AAA+). La fonction de la torsinA est encore inconnue, mais elle apparaît impliquée, d'après plusieurs études, comme une protéine chaperonne avec un rôle neuroprotecteur (Shashidharan, Paris et al. 2004) dans plusieurs processus impliquant des lésions cellulaires. La protéine mutée aurait un phénotype de perte de fonction (Shashidharan, Paris et al. 2004).

Autres syndromes NON-DYT1

Plusieurs types de SDD non-DYT1 ont été décrit, mais sont considérés comme rares (Ahmad, Davis et al. 1993; Bressman, Hunt et al. 1994; Holmgren, Ozelius et al. 1995; Leube, Rudnicki et al. 1996; Almasy, Bressman et al. 1997; Bentivoglio, Del Grosso et al. 1997; Lossos, Cohen et al. 1997; Klein, Ozelius et al. 1998; Tezzon, Zanoni et al. 1998; Valente, Bentivoglio et al. 2001; Misbahuddin, Placzek et al. 2002). Par exemple, la dystonie DYT4 a été décrite dans une famille Australienne avec une dysphonie spasmodique et des symptômes dystono-dyskinétiques focaux et segmentaires, voir généralisés (Parker 1985; Ahmad, Davis et al. 1993). La dystonie DYT6 a été décrite dans des familles mennonites allemandes (Almasy, Bressman et al. 1997) avec un début de la maladie dans l'adolescence. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance de l'ordre de 30%. L'atteinte prédominante de l'extrémité céphalique et les troubles d'élocutions permettent de différencier cette famille des formes typiques de dystonie DYT1.

4.1.2. Dystonie secondaire

Les SDD secondaires représentent un large groupe de conditions menant à un SDD souvent associé à d'autres symptômes moteurs ou non moteurs et sont dus à des agressions cérébrales d'origine variée :

- Les dystonies médicamenteuses : en particulier des neuroleptiques, utilisés dans certaines maladies psychiatriques et qui bloque les récepteurs dopaminergiques. Les muscles les plus souvent impliqués sont les muscles orobuccolinguaux, de la région cervicale et du tronc,
- Les dystonies secondaires à une souffrance anoxo-ischémique périnatal,
- Les dystonies post traumatiques : s'associant souvent à un déficit moteur,
- Les dystonies secondaires aux accidents vasculaires cérébraux. Elles surviennent avec un délai de plusieurs semaines et apparaissent plus volontiers chez le sujet jeune au cours de la récupération motrice.

D'autres causes sont possibles comme des causes métaboliques, tumorales ou infectieuses.

4.1.3. SDD hérédo dégénératif

Cette catégorie inclut des maladies où le syndrome dystono-dyskinétique peut être la prédominante caractéristique, mais est souvent associé à d'autres symptômes neurologiques. Plusieurs de ces maladies sont dues à des anomalies génétiques (de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002; Breakefield, Blood et al. 2008):

- Autosomiques dominants : maladie de Huntington (Moro, Lang et al. 2004)(Biolsi, Cif et al. 2008), ataxies spinocérébelleuses, atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, paraplégie spastiques héréditaires associées à des SDD,

- Autosomiques récessifs : la maladie de Wilson (Machado, Chien et al. 2006; Soltanzadeh, Soltanzadeh et al. 2007), les syndromes PKAN (Zhou, Westaway et al. 2001)(Hayflick 2003)(Hayflick, Westaway et al. 2003)(Swaiman 2001; Castelnau, Cif et al. 2005) (Pantothenate kinase associated neurodegeneration),

- Les maladies métaboliques avec un début fréquent en période néonatale ou dans l'enfance : aminoacidopathies, aciduries organiques, neuroacanthocytose, maladies mitochondriales, (McFarland, Chinnery et al. 2007), le syndrome Lesch-Nyhan (Jinnah, De Gregorio et al. 2000; Glick 2006; Jinnah, Visser et al. 2006; Cif, Biolsi et al. 2007).

4.1.4. Dystonie plus

Dans les dystonies-plus, la dystonie est un signe prédominent, mais souvent associé à des anomalies du tonus musculaires ou à d'autres mouvements anormaux : syndrome parkinsonien dans la dystonie DYT5 ou DYT12, myoclonies dans la dystonie DYT11. Dans les dystonies-plus, les explorations en imagerie ou neurométaboliques suggèrent des désordres neurochimiques, sans arguments en faveur d'une neurodégénération.
Nous pouvons par exemple citer les SDD répondant à la L-dopa (Segawa, Hosaka et al. 1976) (DYT5, la maladie de Segawa), les dystonies myocloniques (DYT11) (Gasser 1998)(Quinn, Rothwell et al. 1988)(Furukawa and Rajput 2002)(Asmus, Zimprich et al. 2001; Asmus, Zimprich et al. 2002)(Zimprich, Grabowski et al. 2001; Doheny, Brin et al. 2002; Klein, Liu et al. 2002; Muller, Hedrich et al. 2002; Saunders-Pullman, Shriberg et al. 2002)(Pueschel, Friedman et al. 1992) ou les dystonies parkinsoniennes (DYT12) à début rapide.

5. Les ganglions de la base

La réalisation d'un mouvement suppose l'intégrité des voies motrices. L'organisation du réseau moteur s'établit sur une boucle thalamo-corticale dont le relais principal se fait au niveau des ganglions de la base (Alexander, DeLong et al. 1986; Albin, Young et al. 1989; Alexander and Crutcher 1990; Parent and Cicchetti 1998; Vitek and Giroux 2000; DeLong and Wichmann 2007). La contribution des ganglions de la base au contrôle moteur est démontrée par des déficits résultant des atteintes des différents noyaux qui les composent (Bhatia and Marsden 1994). Ces lésions perturbent l'initiation et l'exécution des programmes de la motricité volontaire, comme le montre la rareté des mouvements dans la maladie de Parkinson ou le déclenchement inadapté des mouvements dans la maladie de Huntington (Purves, Augustin et al. 2005). L'organisation des circuits des ganglions de la base indique comment cette constellation de noyaux régule la motricité. Nous n'aborderons que d'une manière schématique l'organisation des ganglions de la base et leur rôle dans le schéma moteur.

5.1. Les connexions afférentes des ganglions de la base

Plusieurs structures cérébrales sont regroupées sous le terme de ganglions de la base, comportant : le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus et le noyau sous-thalamique. La substance noire, structure mésencéphalique richement interconnectée aux ganglions de la base, bien que ne faisant pas à proprement parler partie de ces derniers, leur est souvent associée. L'ensemble formé par le noyau caudé et le putamen, appelé striatum (pour *corpus striatum,* corps strié), constitue la cible majeure des afférences corticales aux ganglions de la base. En effet, presque toutes les régions du néocortex projettent sur le striatum, ce qui en fait la source la plus abondante d'afférences des ganglions de la base. Les axones des neurones striataux (neurones épineux moyens) convergent pour leur part sur les neurones du globus pallidus et de la substance noire pars reticulata (Figure 1.36) (Purves, Augustin et al. 2005).
Les projections corticales sur le caudé et le putamen n'ont cependant pas la même origine ce qui est révélateur de différences fonctionnelles importantes entre ces deux noyaux. Le noyau caudé reçoit par exemple des projections des aires d'associations multimodales et des aires motrices du lobe frontal qui contrôlent les mouvements oculaires. Le putamen reçoit des afférences des aires somesthésiques primaires et secondaires du lobe pariétal, des aires visuelles secondaires des lobes occipital et temporal, du cortex moteur et prémoteur du lobe frontal et des aires associatives auditives du lobe temporal. Le striatum reçoit, entre autres des afférences de la substance noire pars compacta (Alexander, DeLong et al. 1986; Albin, Young et al. 1989; Parent and Cicchetti 1998; Purves, Augustin et al. 2005; DeLong and Wichmann 2007).

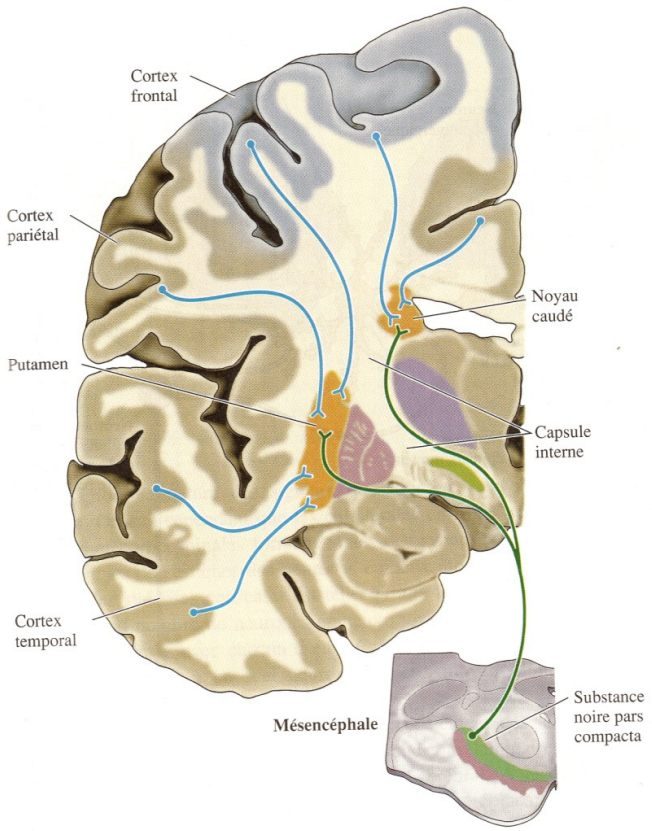


Figure 1.36. Organisation anatomique des afférences des ganglions de la base (Purves, Augustin et al. 2005).

5.2. Les connexions efférentes des ganglions de la base

Les neurones épineux moyens du putamen et du noyau caudé sont à l'origine des projections GABAergiques inhibitrices qui se terminent dans deux autres noyaux qui sont le segment interne du globus pallidus et la substance noire pars reticulata (Figure 1.37). La voie destinée au cortex moteur naît pour l'essentiel dans le GPi en faisant relais dans le thalamus. La partie du noyau ventro-latéral du thalamus qui projette par la suite vers l'aire motrice supplémentaire est appelée « pars oralis » (ou VLo).

Ces voies constituent une grande boucle ayant son point de départ dans de multiples aires corticales et qui se termine après relais dans les ganglions de la base et le thalamus, dans les aires motrices du lobe frontal (Alexander, DeLong et al. 1986; Albin, Young et al. 1989; Alexander and Crutcher 1990; Parent and Cicchetti 1998; Yelnik 2002; Purves, Augustin et al. 2005; DeLong and Wichmann 2007).

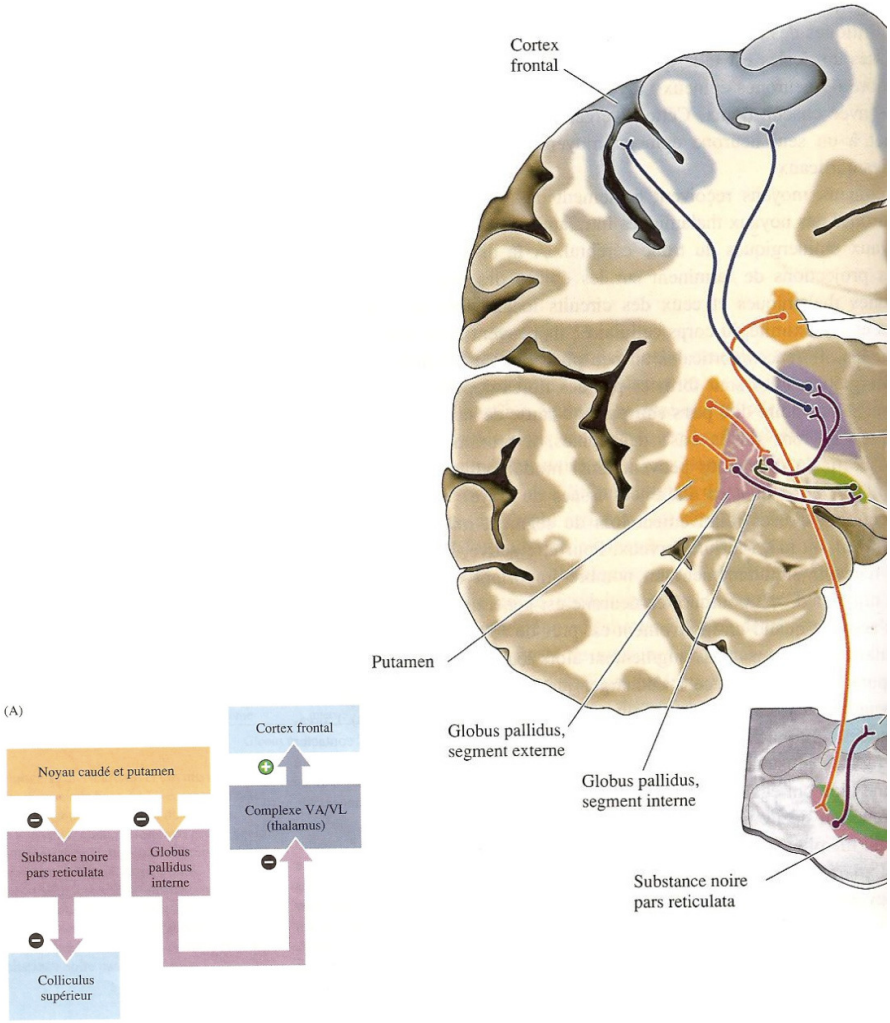


Figure 1.37. Les connexions efférentes des ganglions de la base. (A) Circuit principal des ganglions de la base : (+) et (-) indiquent les connexions excitatrices et inhibitrices (Purves, Augustin et al. 2005).

Les neurones efférents du globus pallidus et de la substance noire pars reticulata étant GABAergiques, l'effet principal des ganglions de la base est inhibiteur. A l'inverse des neurones épineux moyens qui demeurent silencieux, les neurones de ces structures efférentes ont un niveau élevé d'activité spontanée qui a pour effet d'empêcher tout mouvement non souhaité en inhibant de façon tonique le thalamus. Comme les neurones épineux moyens du striatum sont également GABAergiques, le résultat net des commandes excitatrices que le cortex envoie au striatum est d'inhiber les neurones inhibiteurs du pallidum (Figure 1.38) ayant comme conséquence une désinhibition du thalamus (Purves, Augustin et al. 2005; DeLong and Wichmann 2007). L'activation du VLo qui en résulte a pour effet de faciliter l'activité de l'aire motrice supplémentaire. L'aire motrice supplémentaire déclenche un mouvement volontaire au moment où l'activation atteint un certain seuil, sous l'influence de cette boucle.

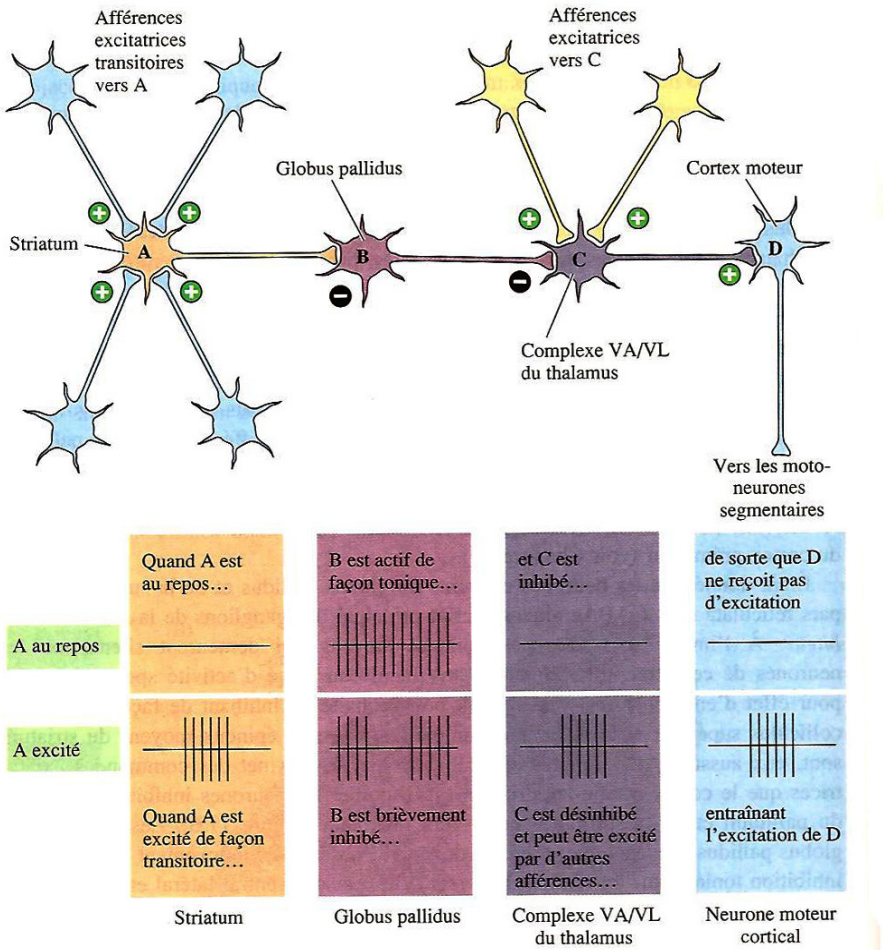
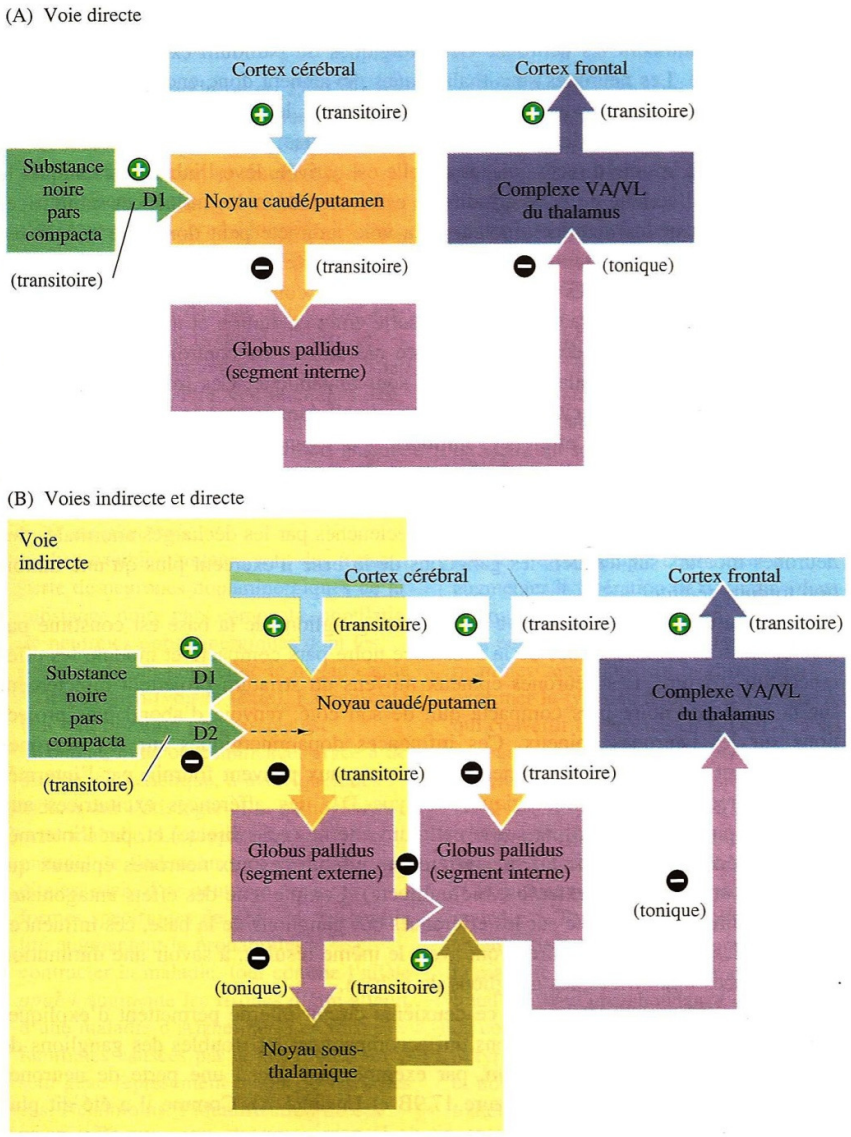


Figure 1.38. Chaîne de cellules nerveuses formant un circuit désinhibiteur. A et B sont des neurones inhibiteurs et C des neurones excitateurs. En bas, le schéma montre le pattern des potentiels d'action émis par les cellules A, B et C lorsque A est au repos ou quand il décharge (Purves, Augustin et al. 2005).

5.3. Circuits internes du système des ganglions de la base

Les projections qu'envoient les neurones du noyau caudé et du putamen sur le GPi et la substance noire pars reticulata forment une voie appelée « voie directe ». Une autre voie existe servant à augmenter le niveau d'inhibition tonique : la « voie indirecte » (Figure 1.39). Cette voie relie également le striatum au GPi et à la substance noire pars reticulata mais une autre population de neurones épineux moyens projette sur le globus pallidus externe (GPe). Le GPe projette vers le GPi et vers le noyau sous-thalamique (NST). En retour, le NST (neurones excitateurs) projette sur le GPi. La voie indirecte sert apparemment à moduler les actions désinhibitrices de la voie direct (Vitek and Giroux 2000; DeLong and Wichmann 2007).


(A) Voie directe
Cortex cérébral
(transitoire)
Cortex frontal
(transitoire)
Substance noire pars compacta
D1
Noyau caudé/putamen
Complexe VA/VL du thalamus
(transitoire)
(transitoire)
(tonique)
Globus pallidus (segment interne)
(B) Voies indirecte et directe
Voie indirecte
Cortex cérébral
Cortex frontal
(transitoire)
(transitoire)
(transitoire)
Substance noire pars compacta
D1
D2
Noyau caudé/putamen
Complexe VA/VL du thalamus
(transitoire)
(transitoire)
(transitoire)
Globus pallidus (segment externe)
Globus pallidus (segment interne)
(tonique)
(tonique)
(transitoire)
Noyau sous-thalamique

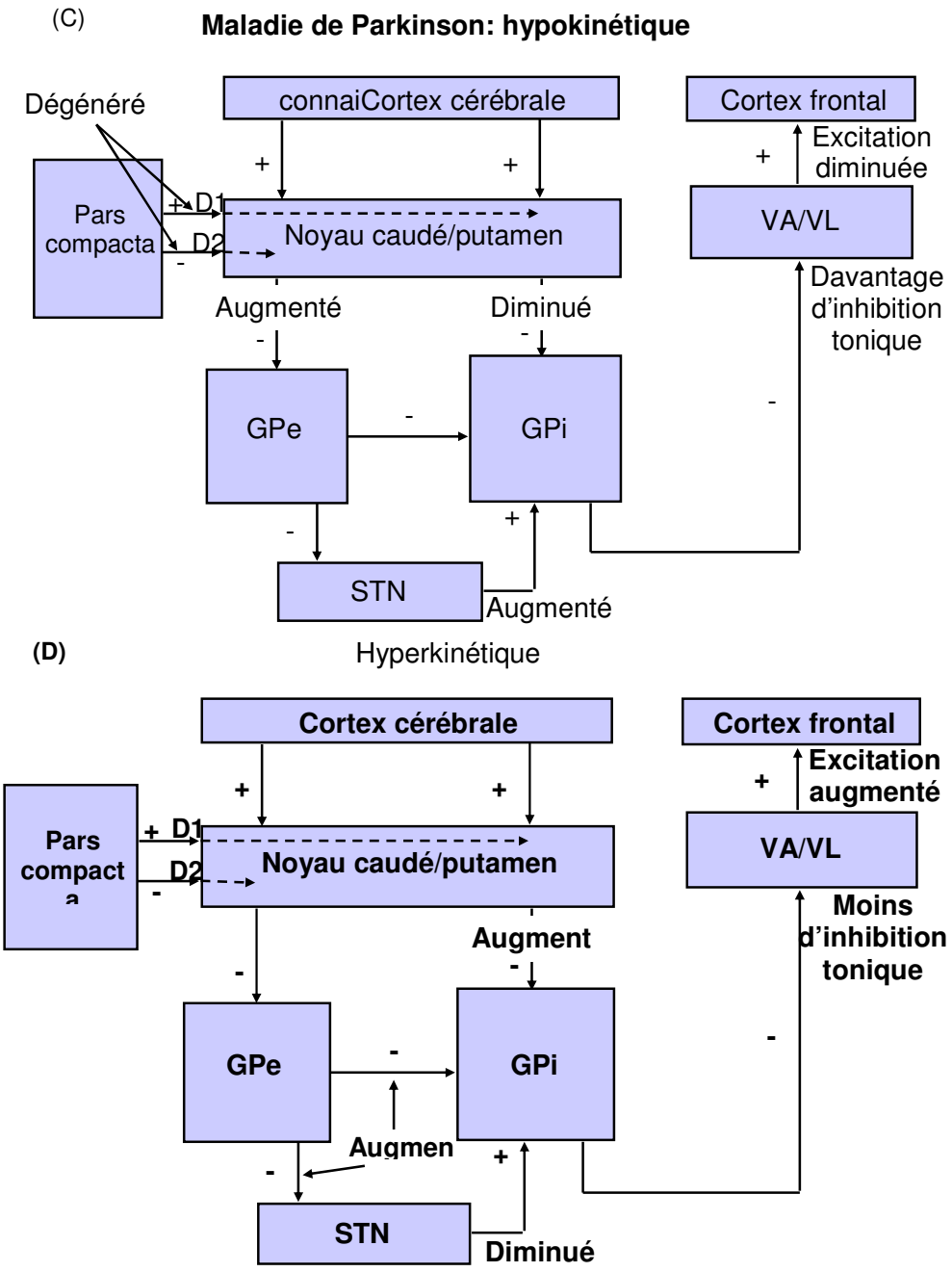


Figure 1.39. Voie directe (A) et indirecte (B) des ganglions de la base (Purves, Augustin et al. 2005). Les figures (c) et (d) montrent des exemples de modèles pour la maladie de Parkinson et de l'hyperkinésie (DeLong 1983; Vitek and Giroux 2000; DeLong and Wichmann 2007).

Les ganglions de la base se divisent en plusieurs territoires fonctionnels qui ont pu être identifiés précisément par certains travaux étudiant la répartition et la concentration de certaines protéines marquées (Karachi, Francois et al. 2002; Morel, Loup et al. 2002; Yelnik 2002; Yelnik, Bardinet et al. 2007)(Nakano 2000; Nakano, Kayahara et al. 2000) (Figure 1.40). Dans le striatum, le territoire sensori-moteur est principalement localisé dans le putamen et reçoit des projections bilatérales des deux cortex moteurs. Le territoire associatif

est principalement localisé dans le noyau caudé. Il reçoit des projections homolatérales du cortex frontal, pariétal, temporal et occipital. Le striatum ventral est un territoire limbique.

En ce qui concerne le GPi, la moitié du GPi (53%, partie postérieure) est sensori-moteur, 29% est associatif et 18% est limbique (partie ventrale du GPi)(Karachi, Francois et al. 2002).

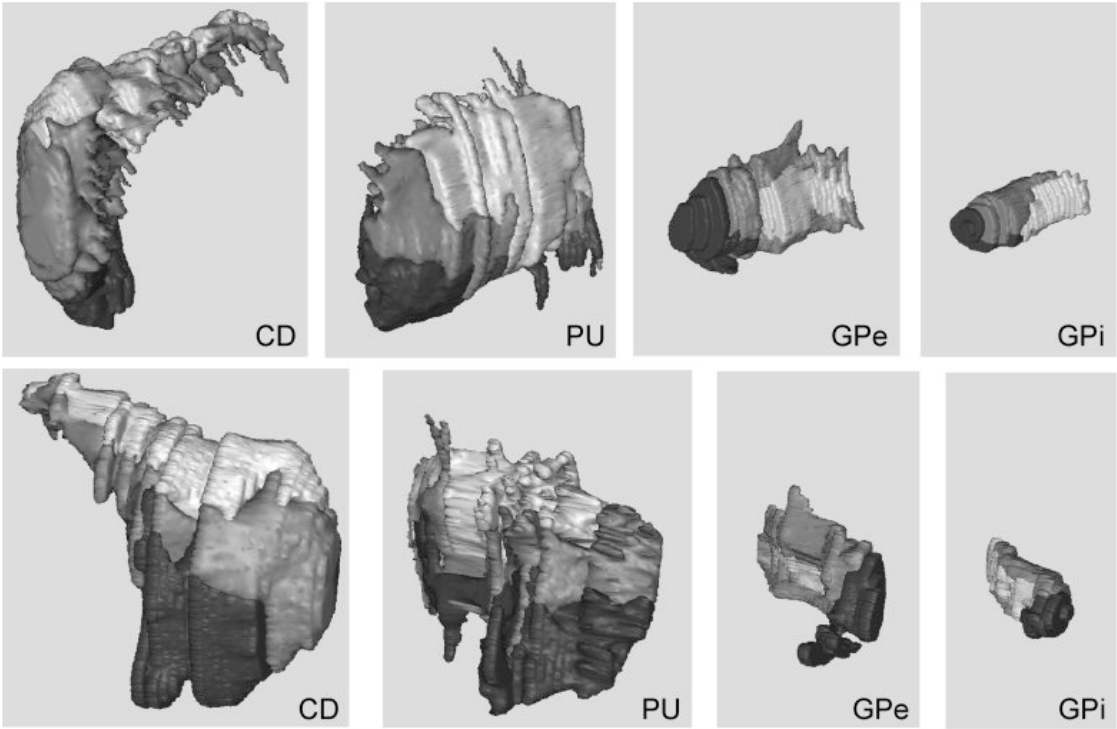


Figure 1.40. Cartographie tridimensionnelle des territoires fonctionnels par immunohistochimie d'après Karachi et al. (Karachi, Francois et al. 2002). La couleur claire correspond au territoire sensorimoteur, la couleur intermédiaire au territoire associatif, et la couleur foncée au territoire limbique.

Le cervelet, qui ne fait pas à proprement partie des noyaux de la base, et que par ailleurs nous ne détaillerons pas ici, est cependant impliqué par sa fonction motrice dans la coordination du mouvement. Pour pouvoir effectuer un mouvement, il faut que l'enchaînement et la durée des mouvements élémentaires de chaque segment corporel soient précis. Le cervelet assure le réglage temporel des mouvements par un circuit en boucle qui le relie au cortex moteur et permet la modulation du signal en direction des motoneurones. Le dysfonctionnement des noyaux profonds entraîne un certain nombre de désordres neurologiques allant de syndromes moteurs extrapyramidaux (d'hyperkinétique à akinétorigide) à des syndromes neuropsychiatriques (Troubles obsessionnels compulsifs (TOC), syndrome Gilles de la Tourette).

6. Les options chirurgicales

Devant l'efficacité limitée des traitements pharmacologiques, des alternatives chirurgicales ont été développées comme les dénervations périphériques, l'implantation de pompes à Baclofen intrathecal et la neurochirurgie fonctionnelle par stéréotaxie. La neurochirurgie stéréotaxique chez l'homme a été introduite comme nous l'avons vue par Spiegel et Wycis à la fin des années cinquante (Spiegel, Wycis et al. 1947; Spiegel and Wycis 1950; Spiegel, Wycis et al. 1952). Plusieurs cibles thérapeutiques ont été explorées pour les SDD (les noyaux moteurs du thalamus, le noyau dentelé, le GPi ou le NST) avec des résultats variables rapportés dans la littérature. La stimulation chronique à haute fréquence a suivi les techniques chirurgicales lésionnelles réalisées dans les mêmes cibles.

Au début de l'expérience de la chirurgie stéréotaxique, les thalamotomies représentaient le traitement de choix des SDD (Cooper 1964; Cooper 1965; Cooper 1965; Cooper 1968; Hassler and Dieckmann 1970; Mundinger, Riechert et al. 1970; Krayenbuhl and Siegfried 1972; Andrew, Edwards et al. 1974; Cooper 1976; Gros, Frerebeau et al. 1976; Gros, Frerebeau et al. 1976; Andrew, Fowler et al. 1983; Tasker, Doorly et al. 1988; Cardoso, Jankovic et al. 1995). Plusieurs auteurs ont rapportés ultérieurement une hétérogénéité des réponses cliniques en reconnaissant un risque important d'effets secondaires directement liés aux lésions thalamiques provoquées par le geste chirurgical. Des réponses favorables ont été rapportées également pour les pallidotomies dans le traitement des SDD (Guiot and Brion 1952; Hassler and Riechert 1954; Hassler, Riechert et al. 1960; Cooper 1969; Mundinger, Riechert et al. 1972; Speelman and van Manen 1989; Lozano, Kumar et al. 1997; Shima, Ishido et al. 1997; Vitek 1998; Vitek, Zhang et al. 1998). Néanmoins, les pallidotomies bilatérales étaient souvent associées à des effets secondaires difficiles à prévoir et à maîtriser. De plus, les améliorations initiales se sont avérées régulièrement transitoires.

La SCP, qui consiste en l'implantation d'électrodes dans des structures cérébrales spécifiques, a représentée une nouvelle alternative dans le traitement des mouvements anormaux. Cette technique a été développée tout d'abord pour le traitement de la maladie de Parkinson et appliquée à plusieurs cibles (Benabid, Pollak et al. 1987; Benabid, Pollak et al. 1991; Benabid, Pollak et al. 1996; Krack, Pollak et al. 1998; Krack, Pollak et al. 1998; Benabid, Chabardes et al. 2005). Basée sur les résultats positifs de la SCP dans la maladie de Parkinson, la stimulation haute fréquence a été proposée dans le traitement des SDD (Coubes, Echenne et al. 1999; Krauss, Pohle et al. 1999; Kumar, Dagher et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Kulisevsky, Lleo et al. 2000; Loher, Hasdemir et al. 2000; Tronnier and Fogel 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2002; Krauss, Loher et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Krauss, Yianni et al. 2004). Le développement de la stimulation cérébrale haute fréquence, remplaçant la chirurgie lésionnelle, rend la procédure chirurgicale plus sûre et réversible (Pollak 1999) avec des effets secondaires plus faciles à contrôler. Les cibles utilisées dans le traitement des SDD par SCP sont le GPi, la cible la plus utilisée (Coubes, Echenne et al. 1999; Krauss, Pohle et al. 1999; Kumar, Dagher et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Kulisevsky, Lleo et al. 2000; Loher, Hasdemir et al. 2000; Tronnier and Fogel 2000; Bereznai, Steude et al. 2002; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Krauss, Loher et al. 2003; Kupsch, Klaffke et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Krauss, Yianni et al. 2004; Lozano and Abosch 2004; Vidailhet, Vercueil et al. 2005; Diamond, Shahed et al. 2006; Kupsch, Benecke et al. 2006; Tisch, Zrinzo et al. 2007) et le thalamus (Mundinger 1977; Andy 1983; Sellal, Hirsch et al. 1993; Loher, Krauss et al. 2001; Trottenberg, Meissner et al. 2001; Trottenberg, Paul et al. 2001; Vercueil, Pollak et al. 2001; Ghika, Villemure et al. 2002; Nikkhah, Prokop et al. 2004). Néanmoins les résultats obtenus

par la stimulation des noyaux thalamiques sont inférieurs aux résultats de la stimulation pallidale, à l'exception du traitement de la crampe de l'écrivain, ce qui pourrait s'expliquer par des mécanismes physiopathologiques différents des autres SDD (Taira, Harashima et al. 2003; Taira and Hori 2003; Fukaya, Katayama et al. 2007). Plus récemment, l'utilisation du NST dans le traitement des SDD reste extrêmement rare (Pastor-Gomez, Hernando-Requejo et al. 2003; Detante, Vercueil et al. 2004; Chou, Hurtig et al. 2005; Kleiner-Fisman, Liang et al. 2007; Sun, Chen et al. 2007; Novak, Nenonene et al. 2008).

D'un point de vu historique, il est à noter que l'influence de la stimulation électrique du GPi et du thalamus dans le traitement de la dystonie, du tremblement essentiel et de la maladie de Parkinson avait déjà été rapportée par Hassler à la fin des années 50 (Hassler and Riechert 1954; Hassler, Riechert et al. 1960). En effet, il utilisait la stimulation électrique des structures cibles avant la procédure lésionnelle comme une mesure de validation physiologique et donc un facteur de sûreté physiologique supplémentaire.

6.1. Les méthodes de localisation des cibles

Les méthodes de localisation des cibles restent encore aujourd'hui source de débat. Avec les progrès de l'imagerie, les méthodes stéréotaxiques se sont améliorées considérablement, surtout dans le traitement des mouvements anormaux. Néanmoins, le point critique des procédures stéréotaxiques reste la précision de la localisation de la cible (Starr, Vitek et al. 1999). La publication d'atlas stéréotaxiques du cerveau humain a permis le développement de diverses approches pour la localisation notamment des cibles dites « invisibles ». La plupart de ces protocoles, comme celui basé sur le système de Talairach, utilisaient la ventriculographie (Laitinen 1985; McKean, Allen et al. 1987; Martinez and Vaquero 1991; Rosenfeld, Barnett et al. 1991; Tasker, Dostrovsky et al. 1991; Schuurman, de Bie et al. 1999), l'artériographie, et un atlas stéréotaxique (Niemann, van den Boom et al. 1999). Dans les années 80, l'introduction du scanner pour le guidage des procédures stéréotaxiques a permis une visualisation directe de nombreuses structures sous corticales ainsi que des lésions. Plus récemment, l'imagerie par résonnance magnétique est devenue un outil standard de localisation des cibles dans les procédures stéréotaxiques, fournissant un meilleur contraste et des détails anatomiques très précis (Dormont, Cornu et al. 1997; diPierro, Francel et al. 1999). Si l'on considérait ses caractéristiques ainsi que sa capacité d'acquérir des images dans n'importe quel plan (3D), l'IRM devrait être un outil idéal pour la localisation précise des cibles stéréotaxiques et plus spécifiquement les cibles profondes tels les ganglions de la base (Derosier, Delegue et al. 1991; Burns, Wilkinson et al. 1997; Dormont, Cornu et al. 1997; Gasser 1998; Lin, Lin et al. 1999). Les méthodes de localisation des cibles basées sur l'IRM permettent à l'heure actuelle la visualisation précise des limites du GPi (Schneider, Feifel et al. 1994; Schulz, Skalej et al. 1999; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Starr, Christine et al. 2002) et surtout de tenir compte des différences structurelles entre les patients (Rosenfeld, Barnett et al. 1991). Cependant, le risque de distorsions des images IRM a souvent été discuté comme une source potentielle d'erreur (Derosier, Delegue et al. 1991; Sumanaweera, Adler et al. 1994; Kamiryo and Laws 1996). Les différents protocoles d'imagerie cérébrale utilisés par les centres appliquant cette technique rendent difficile la prédiction et la comparaison de cette source d'erreur. Par conséquent, l'utilisation de l'IRM seule pour la détermination des cibles stéréotaxiques a souvent été remise en question. Pour cette raison, plusieurs groupes valident les coordonnées des cibles en utilisant des microélectrodes (enregistrement électrophysiologiques) dans la région de la cible visée. Les avancées technologiques et chirurgicales ont augmenté la précision et la fiabilité de la visée

directe par IRM lorsque que nous comparons cette technique au scanner et aux techniques basées sur la ventriculographie (Vayssiere, Hemm et al. 2000).

Plusieurs groupes utilisent en première intention la visée indirecte, qui consiste à calculer les coordonnées de la cible en mesurant la distance entre la cible et des références internes telles la commissure antérieure et postérieure (CA-CP). Cette ligne peut être localisée avec, entre autres, l'aide de la ventriculographie ou de l'IRM. Les distances sont ensuite déduites à l'aide d'un atlas de cerveau humain en faisant l'hypothèse que les proportions données par l'atlas sont applicables à chaque patient, sans tenir compte des différences interindividuelles (Vayssiere, Hemm et al. 2002; Ashkan, Blomstedt et al. 2007). Pour palier à cette précision limitée, plusieurs centres ont développé des procédures de contrôles cliniques et électrophysiologiques intra-opératoires (Krauss, Loher et al. 2002; Starr, Turner et al. 2006)(Krauss, Yianni et al. 2004)(Kupsch, Benecke et al. 2006)(Vidailhet, Vercueil et al. 2005) pouvant êtres utilisées sous anesthésie locale. Cette approche est de confort limité pour le patient de part sa longue durée et à plus haut risque de complications, dues aux multiples trajets nécessaires aux enregistrements électrophysiologiques par des microélectrodes (Vayssiere, Hemm et al. 2002; Ashkan, Blomstedt et al. 2007). Le contrôle clinique intraopératoire de l'effet de la stimulation est utile chez les patients dont les symptômes répondent immédiatement à la SCP (par exemple la suppression du tremblement essentiel dans la maladie de Parkinson). Cependant, le test des électrodes en intraopératoire chez les patients dystono-dyskinétiques n'apporte pas d'amélioration supplémentaire car il n'y a pas d'effet marche-arrêt. L'effet de la stimulation cérébrale est retardé et ne peut être évalué que plusieurs jours ou semaines après l'opération. De plus, la sévérité des mouvements dystono-dyskinétiques est souvent incompatible avec une longue procédure et une anesthésie locale surtout chez les enfants. Il est à noter également que les propriétés cellulaires du pallidum durant les enregistrements intraopératoires des SDD sont altérées par la variabilité dans le type et la sévérité de la maladie ainsi que l'utilisation de l'anesthésie, notamment le propofol (Lenz, Suarez et al. 1998; Vitek, Chockkan et al. 1999; Hutchison, Lang et al. 2003; Sanghera, Grossman et al. 2003; Merello, Cerquetti et al. 2004; Starr, Rau et al. 2005).

7. La stimulation cérébrale profonde du GPi dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques à Montpellier

7.1. La procédure chirurgicale

La procédure stéréotaxique basée uniquement sur IRM, qui a été développée et validée dans notre centre a été publiée précédemment (Coubes, Vayssiere et al. 2002). Le cadre de Leksell modèle G (Elekta Instruments, Stockholm, Sweden) est fixé au bloc opératoire après l'induction de l'anesthésie générale. Le patient est immédiatement transporté à l'IRM où une séquence T1-3D FFE et une séquence T2-SE sont réalisées (tableaux 1, 2 et 3). Le neurochirurgien définit sa cible à l'aide d'un curseur 3D, après la reconnaissance visuelle des limites du GPi sur les séquences IRM axiales. Les coordonnées de cette cible (x, y, z) ainsi que la trajectoire définie par les angles (α, β) sont calculées à l'aide d'un logiciel prévu à cet effet (Framelink, Medtronic) ; le même planning est réalisé pour les deux côtés.

Au bloc opératoire, l'arceau multifonction du cadre de stéréotaxie est installé et un trou de 14 mm est effectué au niveau de la trajectoire prédéterminée. L'implantation des électrodes est réalisée sous contrôle radioscopique (Figure 1.41) de profil strict afin de prévenir toute modification de la position des électrodes jusqu'à la fin de la procédure. Nous n'utilisons pas d'enregistrement par microélectrodes pour guider le choix définitif de la cible. Les électrodes implantées sont des systèmes compatibles avec l'IRM, à quatre contacts, numérotés comme suit : 0 pour le contact le plus bas ; 3 pour le contact le plus haut (modèle 3389 ; Medtronic, Rueil-Malmaison, France). La limite supérieure du contact 1 est strictement alignée avec la cible. Les connecteurs distaux de l'électrode sont placés, dans un premier temps, en position sous cutanée et l'excès de longueur est enroulé au niveau de l'embase. Le nombre de boucles est variable (de 0.5 à 3) avec une moyenne de 2 boucles par électrode (diamètre = 2.5 cm).

Immédiatement après la chirurgie, le patient est transporté de nouveau à l'IRM et un contrôle postopératoire (Figure 1.42) avec le cadre de stéréotaxie en place est réalisé, permettant de vérifier la position exacte de l'électrode et de détecter une éventuelle complication hémorragique.

Cinq jours plus tard, la deuxième intervention, pour mise en place des stimulateurs, est réalisée. Les électrodes sont connectées par des extensions modèles 7482/7495 de Medtronic à des neurostimulateurs (Soletra ou Kinetra ; Medtronic, Minneapolis, USA) implantés sous la peau, en général au niveau de l'abdomen (Figure 1.43).

L'excès de longueur des extensions permet de former des boucles également autour du neurostimulateur : le nombre de boucles est variable (de 0 à 3), avec une moyenne de 2 boucles par stimulateur (diamètre des boucles = 3.5 cm).

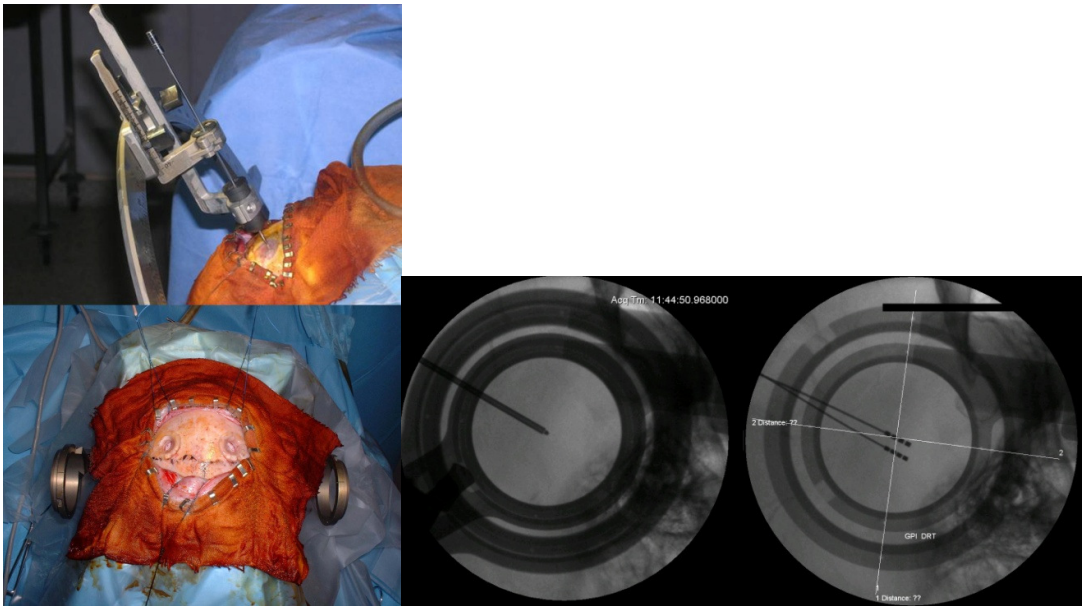


Figure 1.41. Implantation des électrodes faite sous contrôle radioscopique de profil strict.

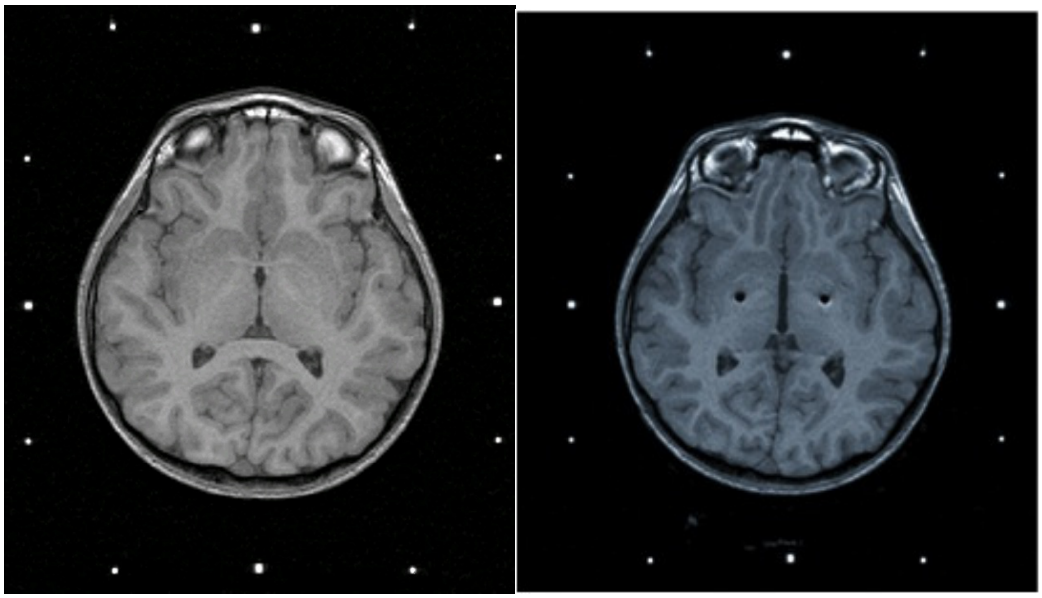


Figure 1.42. IRM pré et postopératoire d'un patient atteint d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1.

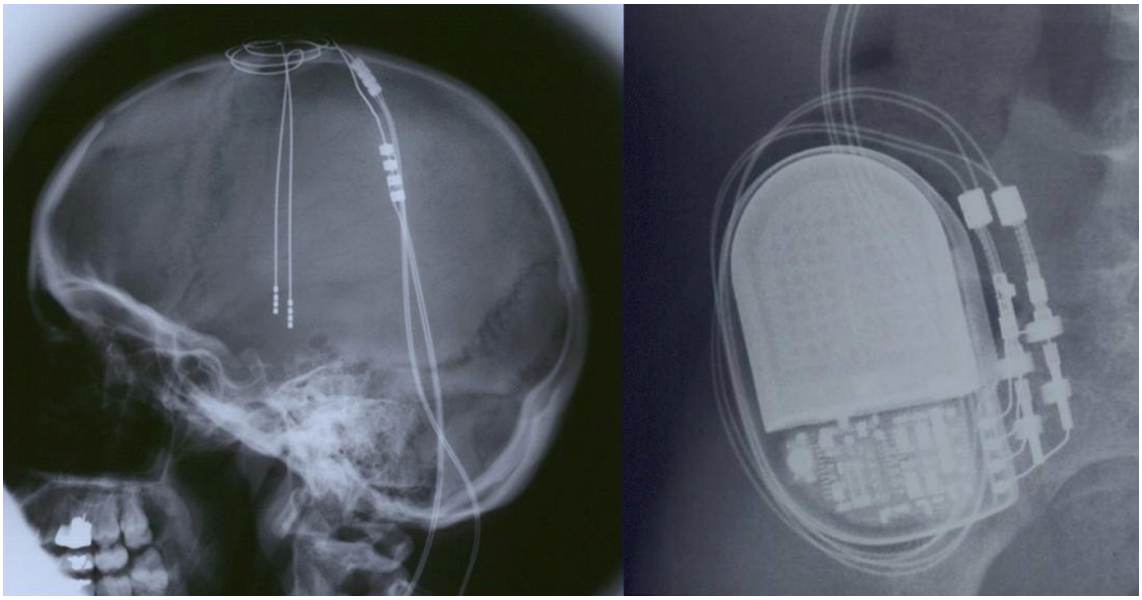


Figure 1.43. Contrôle radiographique du système de stimulation : électrodes, connecteurs, extensions ainsi que des boucles de sécurité (gauche) et des stimulateurs (droite).

7.2. L'imagerie par résonance magnétique

Depuis août 2002, l'acquisition des images est réalisée sur une **IRM Philips Gyroscan Intera** de **1.5 T** équipée pour recevoir le cadre de stéréotaxie. Une antenne émettrice corps et une antenne réceptrice tête sont utilisées dans notre centre. Aujourd'hui nous réalisons systématiquement une séquence **T1-3D FFE** (TE = 5.5 ms ; TR = 25 ms) ainsi qu'une séquence **T2 TSE** (TE = 110 ms ; TR = 4200 ms), pour les examens préopératoires et postopératoires (Tableau 1 et 2). Ces deux séquences sont faites sans injection de gadolinium.

Le taux d'absorption spécifique (SAR) spécifié par le fabricant Philips pour l'ensemble du corps est de 1.9 W/Kg durant la séquence T1 et 1.6 W/Kg pour la séquence T2. La valeur du SAR est calculée en fonction du poids du patient.

Jusqu'en 2002, nous utilisions une **IRM SIGNA GE 1.5 T** (General Electric, Paris, France) équipée d'une antenne émettrice/réceptrice tête et d'un blindage passif. Une séquence **T1-3D SPGR** était enregistrée avec cette machine (Tableau 3).

Dans le protocole actuel, les images sont transmises vers la station de calcul par un réseau E.T.H.E.R.N.E.T. Nous utilisons une matrice 256*256 et un champ de vue (FOV) de 260 mm. La séquence T1 comprend 126 images avec une épaisseur de coupe de 1.5 mm, ce qui permet de couvrir l'ensemble du volume cérébral. La séquence T2 est composée de 30 images avec une épaisseur de coupe également de 1.5 mm.

Un contrôle des distorsions à la périphérie ainsi qu'au centre du champ de vue (FOV) est effectué selon un protocole défini à Montpellier (Vayssiere, Hemm et al. 2000)

Tableau 1. Protocole d'acquisition sur IRM Philips : Séquence T1

Geometry		**Motion**	
Coil Selection:	Head	Cardiac synchronisation:	no
Connection:	D	Respiratory compensation:	no
Homogeneity Correction:	none	Flow compensation:	yes
FOV (mm):	256	fMRI echo stabilisation:	no
RFOV (%):	100	NSA (Nex):	1
Foldover suppression:	No		
Matrix Scan:	256	Dyn/ang	
Reconstruction:	256	Angio:	no
Scan percentage (%):	100	Quantitative flow:	no
SENSE:	No	Manual start:	no
Overcontiguous slices:	No	Dynamic study:	no
Stacks:	1		
slices:	126	**Postproc**	
slice thickness(mm):	1,5	Preparation phases:	auto
slice orientation:	transverse	MIP/MPR:	no
foldover direction:	RL	Images:	
fat shift direction:	P	0: M no no no	
Chuncks:	1	Autoview image:	M
PlanAlign:	No	Reference tissue:	White matter
REST Slabs:	1	Preset window contrast:	soft
type:	parallel	Recontruction mode:	immediate
thickness (mm):	30	Save raw data:	no
position:	feet	Push to workstation:	no
gap:	default	Hardcopy protocol:	no
Patient Position:	head first	Ringing filtering:	yes
Orientation:	supine		
		Offc/ang	
Contrast		Stacks:	1
Scan mode:	3D	Stack Offc. AP (P=+mm):	0
technique:	FFE	RL (L=+mm)	0
Contrast enhancement:	T1	FH (H=+mm)	0
Fast Imaging Mode:	none	Ang. AP (deg)	0
Echoes:	1	RL (deg)	0
partial echo:	yes	FH (deg)	0
shifted echo:	no		
TE:	user defined		
(ms)	5,5	**Info.**	
Flip Angle (deg):	25	SAR (W/Kg) / SAR level:	1,9 / 0
TR:	user defined	Total scan duration:	17:10.5
(ms)	25	Measured voxel size M/P/S (mm):	1 / 1 / 1,5
Half Scan:	no	Reconstructed voxel size M/P/S (mm):	1 / 1 / 1,5
Water fat shift:	user defined	Actual scan percentage (%):	100
(pixels)	1	Act. Water fat shift (pixels)/ Act. BW per pixels (Hz)	1,001/ 217.1
Shim:	auto	Min. water fat shift (pixels)/ Mas. BW per pixels (Hz)	0,425 / 510.9
SPIR:	no	Act. TR / TE (ms)	25 / 5.5
ProSet:	no	Min. TR / TE (ms)	15 / 2.9
MTC:	no	Relative signal level RSL (%):	100
Diffusion mode:	no		
SAR mode:	hight		

B1 mode:	default
Gradient mode:	default
SofTone mode:	no

Tableau 2. Protocole d'acquisition sur IRM Philips : Séquence T2

Geometry		**Motion**	
Coil Selection:	Head	Cardiac synchronisation:	no
Connection:	D	Respiratory compensation:	no
Homogeneity Correction:	none	Flow compensation:	no
FOV (mm):	256	Temporal slice spacing:	default
RFOV (%):	100	NSA (Nex):	4
Foldover suppression:	no	SMART:	yes
Matrix Scan:	256		
Reconstruction:	256	**Dyn/ang**	
Scan percentage (%):	100	Manual start:	no
SENSE:	no	Dynamic study:	no
Stacks:	1	Flow labelling	none
type:	parallel		
slices:	30	**Postproc**	
slice thickness(mm):	1,5	Preparation phases:	auto
slice gap:	user defined	MIP/MPR:	no
gap (mm):	0	Images:	
slice orientation:	transverse	0: M no no no	
foldover direction:	RL	Autoview image:	M
fat shift direction:	P	Calculated image:	
Minimum number of packages:	1	0: no no no no	
Slice can order:	default	Reference tissue:	White matter
PlanAlign:	no	Preset window contrast:	soft
REST slabs:	0	Recontruction mode:	real time
Patient Position:	head first	Save raw data:	no
Orientation:	supine	Push to workstation:	no
		Hardcopy protocol:	no
Contrast			
Scan mode:	MS	**Offc/ang**	
technique:	SE	Stacks:	1
Modified SE:	no	Stack Offc. AP (P=+mm):	-6,02
Fast Imaging Mode:	TSE	RL (L=+mm)	-2,73
TSE factor:	10	FH (H=+mm)	-16,31
startup echoes:	0	Ang. AP (deg)	0,77
profile order:	linear	RL (deg)	-1,02
DRIVE:	no	FH (deg)	0
ultrashort:	no		
Echoes:	1	**Info.**	
partial echo:	no	SAR (W/Kg) / SAR level:	1,6 / 0
TE (ms):	110	Total scan duration:	14:33.6
Flip Angle (deg):	90	Measured voxel size M/P/S (mm):	1 / 1,02 / 1,5
Refocusing control:	No	Reconstructed voxel size M/P/S (mm):	1 / 1 / 1,5
TR:	user defined	Actual scan percentage (%):	97,7
(ms)	4200	Number of packages:	2

Half Scan:	No	Min. slice gap:	0,2
Water fat shift:	maximum	Max. number of slices:	36
Shim:	no	Water fat shift (pixels) / BW per pixels (Hz):	2,987 / 72.7
SPIR:	no	TSE echo spacing / shot duration (ms)	20 / 200
BB pulse:	no	Min TR (ms):	3419
ProSet:	no	Relative signal level RSL (%):	100
MTC:	no		
Diffusion mode:	no		
SAR mode:	hight		
B1 mode:	default		
Gradient mode:	default		
SofTone mode:	no		

Tableau 3. Protocole d'acquisition sur IRM General Electric

Patient position	Head first
Patient orientation	Supine
Landmark	On the frame
Coil selection	Head
Scan plane	Axial
Image mode	3D
Pulse sequence	SPGR
	Variable
	Bandwith
Imaging options	Extended dynamic range
	Graphic RX
	Flip angle: 25°
Scan timing	TE = 9,0 ms
	TR = 29,0 ms
	Pre-scan options
	Auto-shim
Scan setup	Auto CF
	Water
	Receive bandwith: 15,63 kHz
Scanning range	Slice thickness: 1,5 mm
	Slices: 124
Acquisition matrix:	(frequency):256
	(phase):256
Frequency direction	A/P
Phase FOV	1
	260 mm
Imaging time	1 Nex 16,43
Contrast	No

7.3. Contrôle de la position de l'électrode

Aujourd'hui, il semble incontournable de contrôler la cible atteinte, en plus du contrôle de qualité habituel de l'absence de distorsions. Nous avons donc inclus dans notre protocole chirurgical un examen IRM stéréotaxique postopératoire en utilisant les mêmes séquences que pour l'IRM préopératoire.

Le contrôle IRM stéréotaxique postopératoire permet, entre autres, de comparer la position stéréotaxique finale de l'électrode avec les coordonnées stéréotaxiques préopératoires de la cible.

Les coordonnées de la position finale de l'électrode en prenant le point situé entre le contact 1 et 2 de l'électrode ($P_2(x, y, z)$) est comparé avec le point théorique déterminé dans la phase du planning chirurgicale ($P_1(x, y, z)$). L'image de l'électrode étant artefactée, nous avons fait l'hypothèse que le milieu de l'artefact représentait le milieu de l'électrode.

Des coordonnées pré- et postopératoire ont été statistiquement comparées à l'aide de points fixes dans le repère commun du cadre de stéréotaxie :

- coordonnées de la CA-CP avant et après l'implantation des électrodes
- coordonnées préopératoires de la cible et position finale de la cible

Aucune différence significative n'a été observée entre les coordonnées pré- et postopératoires de ces points (Vayssiere, Hemm et al. 2000).
La mise en concordance de l'IRM pré- et postopératoire permet donc de contrôler entre autres :

- l'absence d'un déplacement du cerveau limité par la technique chirurgicale elle-même grâce à la visée sous IRM et à l'absence de techniques complémentaires utilisée pour la définition de la cible qui prolongeraient l'intervention chirurgicale,

- la précision de la visée stéréotaxique sous IRM,

- la précision du cadre de stéréotaxie comme référentiel externe de mise en concordance de deux images IRM T1 stéréotaxiques.

7.4. Gestion des paramètres électriques

Après l'implantation du système de stimulation cérébrale profonde, les paramètres électriques sont configurés en fonction de la tolérance et de la réponse clinique. Dans notre centre, pour le protocole initial, les paramètres suivants sont implantés : contact 1-négatif, fréquence de 130 Hz, durée d'impulsion de 450 µs, et voltage de 0.8 Volts en stimulation continue des deux côtés. Les paramètres sont ensuite adaptés en augmentant progressivement le voltage en fonction de la réponse clinique de chaque patient pour atteindre en moyenne 1.6 Volts. Après un suivi de minimum 6 semaines, le volume stimulé peut être augmenté par l'activation d'un contact supplémentaire (couramment le contact 2). Il est plus rare qu'un troisième contact soit nécessaire durant le suivi. Le traitement pharmacologique est maintenu à la phase initiale pour ne pas interférer avec l'évaluation de l'efficacité de la stimulation.

7.5. Validation clinique de la procédure basée sur l'IRM seule

Les résultats cliniques obtenus à Montpellier ainsi que ceux d'autres groupes démontrent que les procédures basées sur l'IRM peuvent êtres considérées comme fiables pour la localisation de cibles chez les patients dystono-dyskinétiques (Coubes, Echenne et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Tisch, Zrinzo et al. 2007). L'évolution des scores cliniques sur l'échelle BFMDRS est rapportée chez 109 patients classés dans les groupes précédemment définis. L'amélioration clinique est statistiquement significative ($p<0.05$) pour chaque groupe (tableau 4 et 5).

Tableau 4. Tableau récapitulatif des résultats cliniques évalués par l'échelle de Burke entre novembre 1996 et octobre 2006

Suivi (années)	< 1	1	2	> 3
Primaire : DYT1	73.81±39.1%	74.3±37.1%	72.1±31%	73.4±28.8 %
Primaire : Non DYT1	70.96±25.44%	72.3±24.6%	76.9±24.5%	75.97±26.7%
Secondaire : anoxie	41.7±26.7%	41±16.6%	46.7±20.1%	47±21.8%
Secondaire : AVC	37.2±41.7%	292±30.4%	52.2%	52.2% (n=1)
Secondaire : médicamenteuse	95.1±7%	84.3±22.5%	86.3±8.9%	-
Secondaire : autres	55.5±16.1%	11.4±13.9%	9.8±22.9%	39.5%
Hérédodégénérative : PKAN	58.7±41.8%	63.2±18.8%	59.8±24.5%	48.8±28.3%
Hérédodégénérative : maladies mitochondriales	27.2±25.4%	20.8±15.5%	25.6±26.1%	39.6% (n=1)
Hérédodégénérative : Lesch-Nyhan	36.5±6%	19±18.8%	23.8±12%	15.3% (n=1)
Dystonie-plus (myoclonique) DYT11	92.2±11.1%	75% (n=1)	100% (n=1)	100% (n=1)
Dystonie-plus (myoclonique) Non DYT11	62.6±36.7%	84.1±12%	87.1±5.3%	91.4±8.3%

Tableau 5. Tableau récapitulatif des résultats fonctionnels évalués par l'échelle de BFMDRS entre novembre 1996 et octobre 2006

Suivi (années)	< 1	1	2	> 3
Primaire : DYT1	64.3±41.9%	65.9±40.4%	76±23.1%	72.2±35%
Primaire : Non DYT1	51.3±32.3%	55±25.3%	61.3±33.5%	56.2±40.4%
Secondaire : anoxie	15.4±24.7%	24.4±22%	25.9±18.9%	28.1±24.6%
Secondaire : AVC	43.4±17.2%	40.3±21.6%	25% (n=1)	25% (n=1)
Secondaire : médicamenteuse	69.4±52.9%	63.9±62.5%	100% (n=1)	-
Secondaire : autres	16.2±0.6%	18.4±4.9%	13.8±16.2%	47.3% (n=1)
Hérédodégénérative : PKAN	42.7±30.8%	31.5±22.8%	32±29.2%	45.2±21.1%
Hérédodégénérative : maladies mitochondriales	14.7±6.2%	10.5±11.5%	11.9±10.6%	12.5% (n=1)
Hérédodégénérative : Lesch-Nyhan	1.9±2.7%	3.8±5.4%	7.9±5.2%	11.5% (n=1)
Dystonie-plus (myoclonique) DYT11	68.4±33.8%	100% (n=1)	100% (n=1)	-
Dystonie-plus (myoclonique) Non DYT11	48.2±26.4%	51.4±31.6%	71.8±7.3%	81.2±17.1%

Les résultats cliniques obtenus dans les SDD primaires sont remarquables. La SCP devrait être appliquée tôt, en particulier dans les SDD primaires avant l'apparition des déformations squelettiques qui limiteraient le pronostic fonctionnel. Les résultats dans la population de patients présentant des SDD secondaires ou neurodégénératives sont plus modestes. Néanmoins, la SCP agit sur la qualité de vie des patients par l'amélioration de la symptomatologie douloureuse, de la composante dystono-dyskinétique ainsi que des troubles de la déglutition (Cif, Biolsi et al. 2007)(Cif, Valente et al. 2004)(Castelnau, Cif et al. 2005).

8. Faisabilité d'une IRM cérébrale chez les patients porteurs d'un système de stimulation cérébrale profonde

La stimulation électrique du GPi représente aujourd'hui un traitement reconnu des mouvements anormaux parkinsoniens mais surtout des syndromes dystono-dyskinétiques (Coubes, Echenne et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Cif, Valente et al. 2004; Coubes, Cif et al. 2004; Benabid, Chabardes et al. 2005; Cif, Biolsi et al. 2007). Dû notamment au jeune âge de certains patients, à l'état général précaire ainsi qu'à l'état hyperkinétique des patients avec un syndrome dystono-dyskinétique sévère, il s'est avéré nécessaire de développer une procédure brève sous anesthésie générale où la localisation de la cible ne soit basée que sur l'IRM 3D. Dans notre pratique, la sélection de la cible et le contrôle postopératoire de la position de l'électrode sur l'IRM du patient, fait dans les mêmes conditions cliniques que l'IRM initiale, sont des étapes cruciales pour l'obtention de l'effet thérapeutique. De cette façon, il est possible de détecter toute complication précoce, **incluant les éventuels effets adverses liés à l'exposition du système de stimulation au champ magnétique**. L'utilisation de l'IRM seule pour l'implantation des électrodes a donc permit :

- ✓ une précision égale voir supérieure aux méthodes traditionnelles,
- ✓ une réduction du taux de complications liées à la non-utilisation de la ventriculographie,
- ✓ une réduction du taux de complications liées à la non-utilisation des enregistrements par microélectrodes (hémorragie),
- ✓ une réduction de la durée opératoire,
- ✓ une diminution du coût chirurgical.

En novembre 2005, la société Medtronic, qui fabrique les systèmes de stimulation cérébrale profonde implantables, publia **une note concernant un éventuel changement des limites de sécurité pour les procédures d'IRM** cérébrales effectuées chez les patients porteurs de systèmes de stimulation cérébrale profonde. Jusqu'à présent, le coefficient spécifique d'absorption pour la tête (SAR) recommendé était inférieur à 0.4 W/Kg. Suite à un accident survenu dans des conditions d'examen inappropriées chez un patient aux Etats-Unis (Henderson, Tkach et al. 2005), il a été décidé de modifier la valeur recommandée de ce paramètre en la fixant à 0.1 W/Kg. Cette décision s'appuie sur l'argument suivant : dans certaines conditions d'utilisation d'une séquence donnée, une valeur de SAR seuil pourrait induire un échauffement excessif des électrodes et/ou du système de stimulation implantés.

Nous jugeons utile de présenter les résultats d'une étude rapportant notre expérience, depuis 1996, dans l'utilisation de l'IRM dans la chirurgie des mouvements anormaux. Cette étude démontre l'innocuité de la méthode sous réserve de précautions élémentaires.

Si dans notre pratique, la faisabilité des IRM chez des patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde n'a jamais été remise en question, il faut cependant séparer :

- ✓ ***L'IRM de contrôle de position des électrodes***, partie intégrante de notre protocole chirurgical, réalisée lors de l'implantation des électrodes et avant l'implantation des pacemakers.
- ✓ ***L'IRM cérébrale diagnostique*** effectuée avec la totalité du système implanté.

Nous présenterons ici notre expérience chirurgicale, les patients, les examens IRM effectuées ainsi que leurs conditions de réalisation. Nous présenterons ensuite nos résultats, nous discuterons les différents phénomènes physiques pouvant jouer un rôle dans l'échauffement des électrodes, et enfin, de l'utilité de la modification du SAR proposée.

8.1. Risques liés à l'IRM chez les patients porteurs d'un système de SCP

Quelques études portant sur les effets adverses potentiels dus à l'utilisation de l'IRM chez des patients porteurs des systèmes de neurostimulation ont été publiées dans la littérature (Rezai, Baker et al. 2005)(Rezai, Finelli et al. 2002)(Schaefer 1998)(Shellock 2000; Kainz, Neubauer et al. 2002)(Tronnier, Staubert et al. 1999)(Baker, Tkach et al. 2005)(Baker, Tkach et al. 2004)(Georgi, Stippich et al. 2004). Les problèmes de sécurité évoqués concernent :

- les interactions avec le champ magnétique,
- l'échauffement,
- les courants électriques induits,
- le dysfonctionnement des neurostimulateurs (Rezai, Finelli et al. 2002).

Les champs de radiofréquences et les gradients de champ magnétique induisent des courants électriques dans le corps (Shellock 2000). Les implants qui sont conducteurs électriques pourraient augmenter localement ces courants et dans des conditions de résonance magnétique particulières, produire un échauffement excessif des électrodes (Rezai, Baker et al. 2005). Les résultats des études réalisés in vitro sur des fantômes sont très variables et difficiles à interpréter étant donné l'hétérogénéité des protocoles d'études (Kainz, Neubauer et al. 2002; Rezai, Finelli et al. 2002)(Tronnier, Staubert et al. 1999)(Baker, Tkach et al. 2005)(Baker, Tkach et al. 2004)(Georgi, Stippich et al. 2004). Les facteurs évoqués dans ces études qui sont susceptibles d'influencer l'échauffement des électrodes sont :

- la configuration des neurostimulateurs et des extensions,
- le type de l'antenne RF (antenne émettrice/réceptrice corps versus tête),
- l'énergie du champ RF (évaluée par le SAR),
- la position du champ de vue (FOV),
- le nombre de boucles autour du stimulateur et autour de l'embase (on nomme "embase" l'obturateur en silicone qui se fixe sur le trou de trépan et autorise l'immobilisation de l'électrode),
- le surcroît de longueur justifiant la réalisation de boucle autour de l'embase avant la connexion à l'extension.

Les études cliniques concernant des protocoles incluant le contrôle IRM effectué chez des patients implantés avec des systèmes de neurostimulation sont très limitées.

8.2. Matériels et méthodes

8.2.1. Population

Entre novembre 1996 et décembre 2005, **161** patients ont bénéficié d'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde pour le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques ou de la maladie de Parkinson (Tableau 6). L'âge des patients au moment de la chirurgie était compris entre 5 et 74 ans avec une moyenne d'âge de 24±12.7 ans pour les patients dystono-dyskinétiques et de 61±10.2 ans pour les patients parkinsoniens. Au total, **378** électrodes ont été implantées au cours de **193** procédures chirurgicales (Tableau 7 et 8). Pour la localisation de la cible et le contrôle postopératoire, **226** IRM ont été réalisées avec le système de neurostimulation en place dans cette population (Tableau 9).

Tableau 6. Classification en fonction du type de syndrome moteur

	SYNDROMES DYSTONO-DYSKINETIQUES NON PARKINSONIENS	PARKINSON	Total
Nombre de patients	134	27	**161**
Nombre de chirurgies	164	29	**193**
Nombre d'électrodes implantées	321	57	**378**

Tableau 7. Type de chirurgie

Total de chirurgies	Première chirurgie	Réimplantation
193	161	32

Tableau 8. Nombre d'électrodes implantées par patient à la dernière consultation

	1 Electrode	2 Electrodes	4 Electrodes
Nombre de patients dystoniques	2	120	12
Nombre de patients parkinsoniens	0	27	0
Nombre total de patients	2	141	12

Tableau 9. Nombre d'examens IRM réalisés chez des patients avec les électrodes connectées ou non connectées aux stimulateurs.

	Nombre d'IRM réalisées avec les électrodes et sans les stimulateurs	Nombre d'IRM réalisées avec les électrodes et les stimulateurs	Total
Nombre d'IRM postopératoire (première chirurgie)	161	/	161
Nombre d'IRM préopératoire (réimplantation)	1	31	32
Nombre d'IRM postopératoire (réimplantation)	1	29	30
Nombre d'IRM effectuées en dehors du protocole chirurgical	/	3	3
TOTAL	**163**	**63**	**226**

La majorité des patients présentant un SDD continuent à avoir deux électrodes implantées. Cependant, en raison d'un contrôle insuffisant du syndrome dystono-dyskinétique

ou d'une aggravation des signes de la maladie sous stimulation, plusieurs patients ont bénéficié de l'implantation d'une deuxième paire d'électrodes (cf. Chapitre 3) pallidales (13 ajouts d'électrodes). L'implantation supplémentaire d'électrodes peut également être dû aux complications liées au matériel (19 complications traumatiques ou infectieuses concernant le matériel).

Les **134** SDD ont été classés en 68 syndromes dystono-dyskinétiques primaires, 32 syndromes dystono-dyskinétiques secondaires, 22 dystonies hérédodégénératives et 12 syndromes dystonie-plus. Afin de mesurer l'effet thérapeutique de la SCP, chaque patient a été évalué, avant et après l'opération, à intervalles de temps réguliers, à l'aide des échelles cliniques Unified Parkinson's Disease rating Scale (UPDRS) pour la maladie de Parkinson et l'échelle BMFDRS pour les SDD.

Pour les patients dystoniques et dyskinétiques, la cible est le GPi postéro-ventral (132 patients). Pour les patients parkinsoniens, la cible est le NST pour 15 procédures (51.7%) et le GPi postéro-ventral pour 14 procédures (48.3%).

8.2.2. IRM réalisées sur des patients porteurs d'un système de neurostimulation électrique implanté

152 IRM (67.25 %) ont été réalisées avec l'IRM **Philips Gyroscan Intera**, et **74** (32.75 %) avec l'IRM **SIGNA General Electric**. Dans cette population nous avons différencié les IRM faites avec les électrodes non connectées aux neurostimulateurs et celles qui ont été faites avec tout le matériel en place. Pour les patients qui ont bénéficié d'une réimplantation d'électrodes (23 patients), d'autres IRM avec tout le système implanté ont été nécessaires en plus de la première IRM de contrôle. Ces patients subissent une IRM préopératoire pour la localisation de la cible et une IRM postopératoire pour le contrôle de la position des nouvelles électrodes. 60 IRM ont été ainsi réalisées avec tout le système de neurostimulation implanté (électrodes connectées aux neurostimulateurs). Pour un patient, les deux neurostimulateurs ont été enlevés avant la réimplantation et donc les IRM préopératoires et postopératoires ont été réalisées avec les électrodes non connectées aux stimulateurs. Trois IRM à visée diagnostique avec le système de stimulation implanté ont été effectuées en dehors du protocole d'implantation : une IRM du rachis et 2 IRM cérébrales. Pour 53 IRM (84.1%) les stimulateurs été placés au niveau de l'abdomen et pour 10 IRM (15.9%) au niveau thoracique.

En préalable à la réalisation d'un examen IRM, les neurostimulateurs sont arrêtés et les paramètres sont programmés comme indiqué dans le tableau 10. Ces mesures de précaution élémentaire ont été prises au tout début de notre activité, dictées par la connaissance des risques inhérents à l'exposition d'un métal (a fortiori traversé par un courant électrique) à un champ magnétique.

Tableau 10. Paramètres de sécurité utilisés pour le stimulateur pendant un examen IRM

Paramètres	Réglages
Impulsion de stimulation	ARRET (pour tous les programmes)
Mode de stimulation	Bipolaire (pour tous les programmes)
Amplitude	0 Volts (pour tous les programmes)
Commutateur magnétique (languette)	Désactivé (KINETRA model 7428 uniquement)
Autres paramètres	Au niveau minimal

8.2.3. Analyse des IRM postopératoires

Toutes les IRM sont supervisées par quatre personnes indépendantes (un neurochirurgien, un anesthésiste, un neuroradiologue et un technicien IRM). Pour l'évaluation clinique immédiate postopératoire, les patients ont été examinés par trois médecins (deux neurologues et un neurochirurgien) pour confirmer l'absence de déficits dus à la procédure chirurgicale. ***Une lésion consécutive à une éventuelle élévation thermique autour de l'électrode a été recherchée***. Nous avons recherché également une éventuelle hémorragie et toute complication liée au matériel. **Les mêmes séquences T1-3D FFE et T2-TSE sont utilisées pour le diagnostic, le planning et le contrôle postopératoire**. Sur ces séquences, l'électrode est visualisée comme un artéfact de forme ellipsoïdale, dont les dimensions sont plus larges et plus longues que les dimensions réelles de l'électrode. Les dimensions de l'artefact sont plus réduites en T2 qu'en T1 (T1 : diamètre de l'artefact = 4.5 mm, longueur = 14-15 mm ; T2 : diamètre de l'artefact = 2.5 mm, longueur = 12-13 mm, Electrode modèle 3389 Medtronic : diamètre 1.27 mm, longueur totale des contacts 7.5 mm) (Tableau 11).

Tableau 11. Dimensions de l'électrode et de l'artéfact.

	Diamètre	Longueur totale	Longueur de chaque contact (X4)	Espace entre chaque contact (X3)
Electrode 3389 Medtronic	1,27 mm	7,5 mm	1,5 mm	0,5 mm
Artéfact sur séquence T1	4,5 mm	14-15 mm		
Artéfact sur séquence T2	2,5 mm	12-13 mm		

L'artefact est visualisé en hypo signal dans les deux séquences T1 et T2. Sur les images axiales il est représenté par un disque noir. Sur les séquences T1, un halo très fin (< 0.5 mm) en hyper signal, entourant l'artefact, est visible dans la plupart des cas (Vayssiere, Hemm et al. 2000).

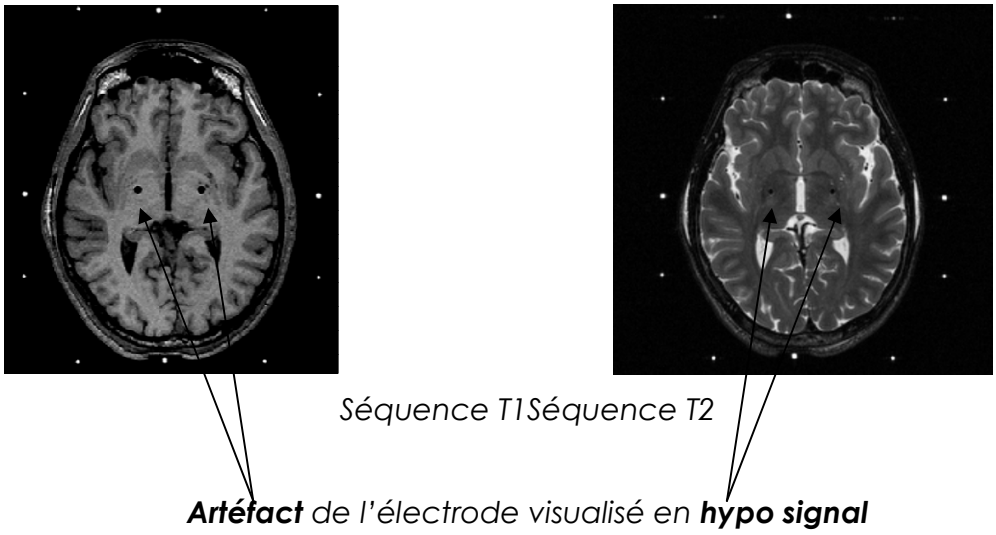


Figure 1.44. Les artéfacts de l'électrode en T1 et T2.

Une hypothétique lésion thermique, produite par un échauffement de l'électrode, devrait avoir un aspect similaire, sur une IRM, à celui d'une pallidotomie. Les lésions de pallidotomie réalisées à l'aide d'une sonde thermique (80°) dans le traitement de la maladie de Parkinson ou des syndromes dystono-dyskinétiques sont visualisées comme une zone en hyper signal sur les séquences T2 et en hypo signal sur les séquences T1 dont la taille atteint parfois 10 mm de diamètre dans certaines publications.

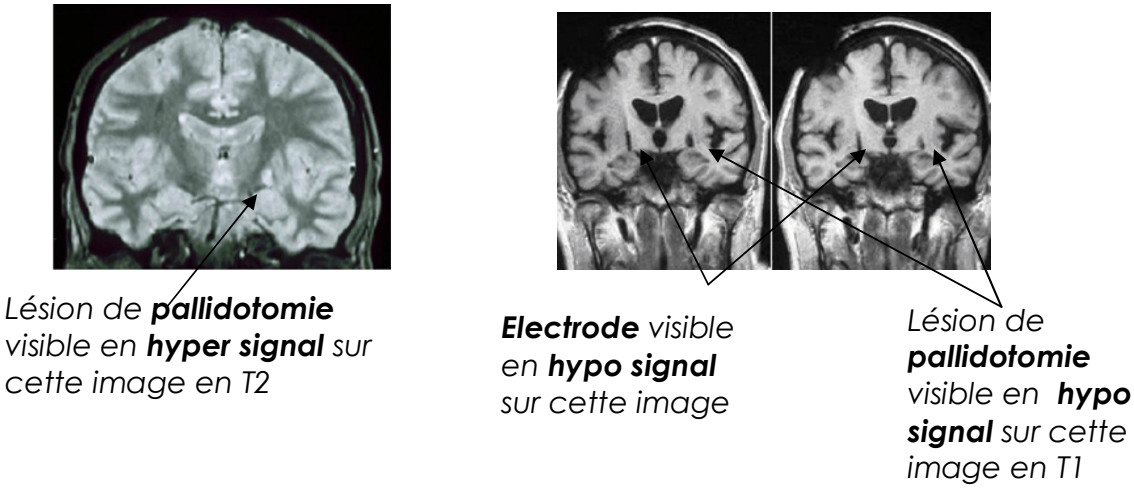


Figure 1.45. Comparaison entre la pallidotomie et l'artéfact de l'électrode (Images du Professeur Marwan Hariz).

L'absence de complications chirurgicales est contrôlée sur les IRM postopératoires. Si une complication chirurgicale ne peut pas être évoquée (pas d'image compatible sur l'examen IRM), l'évaluation clinique effectuée après la chirurgie révélerait un déficit neurologique dû à une lésion thermique.

8.2.4. Recherche d'un effet "pallidotomie-like"

Afin de détecter un effet "pallidotomie-like", nous avons évalué l'état clinique des patients implantés après l'opération mais **avant le début de la stimulation** et, par la suite,

pendant les tests 'off', que nous effectuons régulièrement, ou lors de la perte d'efficacité de la stimulation (soit lors d'un dysfonctionnement du stimulateur, soit lors de la vacuité de la batterie).

N'ayant jamais constaté d'accident neurologique, nous avons envisagé l'hypothèse qu'une lésion produite par l'échauffement de l'électrode localisée au niveau pallidal serait restée cependant suffisamment limitée pour ne pas atteindre la capsule interne (distance moyenne cible-capsule = 2 mm) et provoquer un déficit moteur ; cela aurait pu entraîner une pallidotomie très limitée.

Par ailleurs, nous avons également considéré la possibilité d'un effet lésionnel lors de l'implantation de l'électrode et de la canule. De même, n'étant pas cliniquement détectable, la possibilité d'un effet transitoire et minime ne peut être retenu à cause de la petite taille de l'électrode (diamètre 1.27 mm). De plus, **la canule (2.1 mm) ne traverse pas la cible** dans notre protocole et ne rentre pas dans le volume à stimuler.

Bien que cet effet n'ait jamais été constaté, quelques IRM réalisées après explantation ont cependant permis de retrouver une cicatrice punctiforme, infra-millimétrique sur le trajet de l'électrode. Il existe donc à l'échelon microscopique des remaniements cicatriciels dans la quasi totalité des cas mais sans impact sur le fonctionnement neuronal se traduisant à l'échelle clinique.

8.2.5. Evaluation des complications liées au matériel

Cette étape fait partie intégrante du protocole de suivi du patient. La vérification des paramètres de stimulation (tension de sortie, fréquence, impédance) a été systématiquement réalisée en début de stimulation après l'IRM de contrôle. De plus, des radiographies de l'ensemble du système de stimulation sont effectuées afin de vérifier l'intégrité du circuit (fracture et déplacement).

8.3. Résultats

8.3.1. Analyse des IRM de contrôle postopératoire

Après analyse de toutes les IRM postopératoires, nous n'avons trouvé aucune image similaire à une pallidotomie. Aucun hyper signal en T2, ni d'hypo signal en T1 autour de l'artefact de l'électrode n'était présent.

Aucun cas d'hémorragie, aucun déplacement ou fracture d'électrode consécutifs à un examen IRM n'a été trouvé.

8.3.2. Absence de déficits neurologiques supplémentaires

Dans notre série de patients, nous n'avons pas enregistré de déficits neurologiques (transitoires ou permanents) nouveaux consécutifs à la procédure chirurgicale ou à l'IRM.

L'amélioration clinique a été statistiquement significative et progressive dans le temps. Avant l'opération, les patients avec un SDD primaire ont été évalués par l'échelle BFMDRS à 53.7±17.3 et 14.1±7.9 respectivement, pour l'échelle motrice et fonctionnelle. Avant la mise en route de la stimulation, les patients ont été évalués à 53.8±25.7 et 14.1±7.9.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les résultats préopératoires et ceux d'avant la mise en route des stimulateurs (moteur : p=0.171, fonctionnel : p=0.609).

Avant l'opération, les autres patients avec un SDD avaient été évalués à 56.1±25.8 et 15.8±8.1 respectivement, pour l'échelle motrice et fonctionnelle et à 55.3±25.6 et 15.5±7.9 avant la mise en route des stimulateurs. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux résultats (moteur : p=0.453, fonctionnel : p=0.177).

Ces résultats montrent l'absence d'un effet pallidotomie-like. De plus, les tests off (arrêt de la stimulation) réalisés chez 20 patients a montré une diminution de l'effet thérapeutique de 30±55 % lors de la comparaison entre le score relatif BMFDRS avec la stimulation ON et le score relatif obtenu en test Off. ***Tous les patients*** dont les stimulateurs sont arrivés en fin de vie ont **présenté une récidive des symptômes dystoniques**, traduite par une augmentation du score BMFDRS.

Après un an de suivi, les patients avec un SDD primaire se sont améliorés de 79±19% (p<0.0001) sur l'échelle motrice et de 67.1±29.8% (p<0.0001) sur l'échelle fonctionnelle. Les autres patients avec un SDD se sont améliorés de 42.7±31.4% (p<0.0001) sur l'échelle motrice et de 32.5±29.8% (p<0.0001) sur l'échelle fonctionnelle.

Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'amélioration moyenne globale, après un an, était de 62.3% (p<0.001), mesurée sur l'échelle UPDRS III.

8.3.3. Évaluation des endommagements du matériel liées à l'IRM

Deux complications du matériel ont été enregistrées dans notre population :

- ✓ Un dysfonctionnement permanent d'un stimulateur Itrel 3 consécutif à la réalisation d'une IRM médullaire réalisée chez un enfant qui présentait une majoration de la spasticité des membres inférieurs, trois ans après la première intervention chirurgicale d'implantation d'un matériel de SCP. Aucune communication n'était possible avec un des deux stimulateurs. Le stimulateur controlatéral n'a pas été endommagé. Après le remplacement du stimulateur, la stimulation a été poursuivie.
- ✓ Une simple déprogrammation d'un stimulateur Itrel 3 après une IRM cérébrale, faite en dehors du protocole chirurgical et à distance de l'intervention chirurgicale (cinq ans après l'implantation des électrodes). Après la reprogrammation des paramètres, le fonctionnement a été normal.

Dans les deux cas mentionnés, réalisés sans anesthésie générale, les patients n'ont pas eu de déficits neurologiques et n'ont pas rapporté de symptômes nouveaux durant l'IRM. ***Il faut signaler que ce type de déprogrammation et/ou d'arrêt intempestif spontanés est très fréquent dans la pratique quotidienne en dehors de toute réalisation d'IRM.***

8.4. Discussion

Le taux d'absorption spécifique correspond à la quantité d'énergie radiofréquence absorbée par le patient, qui peut être responsable d'un échauffement. Il est mesuré en W/kg (d'où la nécessité de préciser le poids du patient avant l'examen). Le SAR est proportionnel au carré de l'intensité du champ magnétique statique et au carré de l'angle de bascule.

La valeur du SAR en W/Kg est exprimée comme suit :

$$SAR \propto \frac{B_0^i \cdot \alpha \cdot B_1^i \cdot D}{\rho}$$

Avec :

- B_0 = amplitude du champ magnétique statique
- B_1= amplitude de l'impulsion RF
- α= angle de bascule
- D= rapport cyclique (fraction de la durée de la séquence pendant laquelle sont émises les ondes RF)
- ρ = densité

Il est possible de diminuer le SAR en utilisant des antennes quadratures de volume d'émission plus restreint mais aussi en optimisant les paramètres de séquence (augmentation du TR, réduction du nombre de coupes, de l'angle de bascule, de la longueur du train d'échos). La mesure directe du SAR est rendue imprécise par l'hétérogénéité des tissus. Cependant, il est possible de le mesurer dans les liquides homogènes.

Le SAR, produit durant une procédure IRM, est donc une fonction complexe de nombreuses variables dont la fréquence, le type d'antenne utilisé, le volume du tissu contenu à l'intérieur de l'antenne, la configuration de la région anatomique exposée ou l'orientation du corps dans le champ de vecteurs. Le calcul du SAR varie également selon le modèle de l'IRM (ex. les modèles anciens comparés aux nouveaux modèles) et son logiciel de calcul (Baker, Tkach et al. 2004). En effet, il existe des différences entre les valeurs du SAR d'un fabricant à l'autre (Baker, Tkach et al. 2004) car les méthodes de calcul et les modèles du corps humain élaborés diffères (Baker, Tkach et al. 2004) ; les modèles mathématiques et les algorithmes de calcul du SAR n'étant pas disponibles ou publiés par les industries. Parmi les facteurs influençant le SAR, la différence de design des antennes RF émettrices corps est importante (Baker, Tkach et al. 2004).

Étude de la relation « élévation de température et valeur du SAR » sur des patients non porteurs d'implants

Selon Shellock et Crues (Shellock and Crues 1987), **il n'y a pas de relation entre l'augmentation de la valeur du SAR et l'élévation de température**. Leur étude a été réalisée sur 50 patients non porteurs de système de stimulation cérébrale, avec une IRM 1.5 T Signa General Electric et une antenne corps émettrice/réceptrice. Le SAR variait de **0.42 à 1.2 W/Kg**, et l'augmentation moyenne de température mesurée était de **0.2°C** (de 0 à 0.5°C).

Une autre étude de Shellock et al. (Shellock, Schaefer et al. 1994) fut réalisée sur six sujets volontaires non porteurs d'implants. Une IRM 1.5 T Signa General Electric avec une antenne corps émettrice/réceptrice était utilisée et un SAR quinze fois supérieur à la limite (SAR = **6 W/Kg**). **Les températures mesurées sont restées en dessous du seuil de sécurité**. De plus, cette étude montrait que l'augmentation de température était plus importante à la surface du corps qu'en profondeur.

Etude de la relation entre la température et le SAR sur des patients ou fantômes porteurs d'implants

L'échauffement excessif des électrodes représente le risque le plus important pour les systèmes de neurostimulation pendant l'IRM. En effet, une augmentation de température des

électrodes de plus de 5°C est supposée provoquer un dysfonctionnement par lésion réversible des neurones (Brodkey, Miyazaki et al. 1964). Une température supérieure à 50°C provoque des lésions cérébrales irréversibles autour de l'électrode (Georgi, Stippich et al. 2004), proches de la pallidotomie thérapeutique (80° pendant une minute).

Une augmentation significative de la température a été rapportée dans quelques études (Rezai, Finelli et al. 2002; Georgi, Stippich et al. 2004; Baker, Tkach et al. 2005). Cette variation de température a été obtenue dans des conditions extrêmes décrites comme les « pires conditions » par les auteurs. En contradiction complète avec les recommandations du fabricant, ces conditions **ne correspondaient pas à la pratique clinique**.

L'augmentation de température au niveau des électrodes semble **inversement proportionnelle au nombre de boucles autour de l'embase au niveau du crâne** (Baker, Tkach et al. 2005)(Rezai, Finelli et al. 2002). Rezai et al. ont effectué une mesure de l'échauffement sur un fantôme (IRM 1.5 T Siemens, antenne corps émettrice/réceptrice puis antenne tête émettrice/réceptrice). Ces mesures ont été réalisées pour deux configurations différentes (configuration 1 : 2 boucles autour du stimulateur et 2 boucles au niveau de l'embase du crâne, configuration 2 : 4 boucles au niveau du stimulateur, et aucune boucle au niveau de l'embase du crâne). Pour ces deux configurations, les stimulateurs étaient implantés au niveau thoracique (longueur des extensions : 51 cm) et étaient en condition Off avec la tension mise à 0V durant l'examen. L'échauffement le plus important, de **25.3°C**, a été mesuré avec la configuration 2 avec l'antenne émettrice / réceptrice corps et un SAR de **3.9 W/Kg**. Aucune mesure n'a été réalisée avec une antenne tête sur cette configuration 2. Avec la configuration 1 et l'antenne corps émettrice /réceptrice, deux mesures ont été réalisées et les résultats suivants ont été obtenus :

- ✓ « SAR » **3.9 W/Kg**, échauffement de **6.1°C**.
- ✓ « SAR » **0.98 W/Kg**, échauffement de **2.5°C**.

De même, trois mesures ont été réalisées avec la configuration 1 et l'antenne tête émettrice /réceptrice, les résultats suivants ont été obtenus :

- ✓ « SAR » **0.24 W/Kg**, échauffement de **7.1°C**.
- ✓ « SAR » **0.13 W/Kg**, échauffement de **3.7°C**.
- ✓ « SAR » **0.07 W/Kg**, échauffement de **2.3°C**.

Pour Finelli et al. (Finelli, Rezai et al. 2002), **l'élévation de température correspondait à environ 0.9 fois la valeur du SAR**. Cette étude a été réalisée in vitro avec une IRM 1.5T Siemens et une antenne tête émettrice/réceptrice, les stimulateurs au niveau pectoral et arrêtés lors de l'IRM. Le SAR variait entre **0.5 à 7 W/Kg**.

Baker et al. (Baker, Tkach et al. 2004) notaient également cette relation linéaire entre la valeur du SAR et la variation de température pour une IRM donnée. Dans cette même étude, les auteurs ont effectué des mesures de température au niveau des contacts de l'électrode après avoir réalisé des IRM (1.5 Tesla) sur deux machines provenant du même fabriquant mais de génération différente, équipées par conséquent de logiciels différents, avec une antenne corps émettrice/réceptrice. Les résultats de l'étude révèlent des différences marquées, entre les deux systèmes, quant aux changements de température dus au SAR.

Ces différentes études montrent que l'élévation de température n'est pas cliniquement significative lorsqu'une séquence IRM standard en routine clinique est utilisée. Ces études montrent également que la valeur du SAR est également dépendante du modèle de machine et des différents modes de calculs employés. Il est donc difficile de définir une valeur de sécurité universelle du SAR. Ce point est d'une extrême importance car les paramètres d'une IRM utilisés pour prévenir l'échauffement de l'électrode ne sont pas applicables à un autre système d'IRM, même si ce système provient du même fabricant (Baker, Tkach et al. 2004).

Les accidents survenus à la suite d'une IRM chez des patients porteurs d'un système de stimulation cérébrale profonde dans la littérature

Deux cas de déficits neurologiques transitoire ou permanent suite à une IRM sont rapportés dans la littérature. En effet, Henderson et al. (Henderson, Tkach et al. 2005) rapporte le cas d'un déficit neurologique sévère (hémiplégie droite et aphasie) à la suite d'un échauffement des électrodes lors une IRM du rachis chez un patient parkinsonien. Ce patient a subi une implantation bilatérale d'électrodes (Modèle 3387, Medtronic), avec implantation deux semaines plus tard des stimulateurs (Modèle Soletra 7426, Medtronic). Le stimulateur droit a été implanté au niveau pectoral (longueur des extensions : 55 cm) tandis que le stimulateur gauche a été implanté au niveau abdominal (longueur des extensions : 66 cm). Sept mois après l'implantation des stimulateurs, le patient a passé une IRM du rachis, réalisée avec une IRM 1T Siemens, et une antenne corps émettrice/réceptrice. Le mode de fonctionnement du stimulateur au moment de l'IRM n'est pas précisé (On / Off) et la valeur du SAR calculée, pour les différentes séquences réalisées, varie de **0.57 à 1.26 W/Kg**. Le contrôle IRM révéla une hémorragie et une nécrose du tissu cérébral autour de l'électrode gauche.

Si on compare cette étude à notre protocole, nous pouvons noter l'utilisation d'une IRM 1T au lieu d'une IRM 1.5T. Les stimulateurs doivent être en position Off durant l'examen avec une tension à 0V ; il n'est pas précisé dans cet article si cela a été respecté. D'autre part, les études (Rezai, Finelli et al. 2002; Baker, Tkach et al. 2005) décrites ci-dessus montrent que l'élévation de température est inversement proportionnelle au nombre de boucles autour de l'embase au niveau du crâne, or une implantation du stimulateur au niveau abdominal avec une extension de 66 cm chez un patient adulte, comme c'est le cas ici, ne permet pas la réalisation de ces boucles.

Le deuxième rapport (Spiegel, Fuss et al. 2003) présente un patient parkinsonien porteur d'un système de stimulation cérébrale, qui a développé un syndrome dystono-dyskinétique transitoire du membre inférieur gauche secondaire à la réalisation d'une IRM cérébrale. Le patient a subi une implantation bilatérale d'électrodes et dix jours plus tard l'implantation du stimulateur (Modèle Kinetra 7428, Medtronic), dans la région sous claviculaire (longueur des extensions 51 cm). Durant ces dix jours (avant l'implantation des stimulateurs) une stimulation externe avait été réalisée chez le patient avec une réponse clinique satisfaisante. Trois jours avant l'implantation des stimulateurs, le patient a subi une IRM cérébrale. Cet examen a été réalisé avec une IRM 1T Expert Siemens équipée d'une antenne tête émettrice/réceptrice. Les stimulateurs externes ont été enlevés avant la réalisation de l'IRM, les extensions ont été fixées à l'extérieur de la bobine, et aucun défaut d'isolation n'a été noté au niveau de ces extensions. Immédiatement après l'examen, le patient a présenté un syndrome dystono-dyskinétique transitoire du membre inférieur gauche qui n'avait jamais été observé auparavant. Ces mouvements involontaires ont complètement disparu cinq mois plus tard. L'hypothèse avancée par les auteurs est celle d'une lésion du NST droit due à la réalisation d'une IRM, même si celle-ci n'a pas été visible sur l'IRM (la lésion peut-être cachée par l'artéfact de l'électrode). Cette petite lésion peut être une conséquence d'un courant induit par le champ électrique dans la partie de l'extension se trouvant dans la bobine qui se comporte comme une antenne.

Considérant l'expérience accumulée dans notre protocole chirurgical, nous pouvons affirmer la fiabilité de la méthode et la possibilité de réaliser des IRM chez des patients porteurs d'un système de stimulation cérébrale profonde, dans les conditions chirurgicales, de

stimulation et d'imagerie de notre protocole. Afin d'adapter au mieux les protocoles d'exploration IRM, il serait utile qu'une étude plus approfondie soit menée en collaboration avec les différents fabricants d'IRM permettant de connaître, pour chaque centre le rapport entre le « SAR appliqué » et le « SAR affiché ». Notre protocole de réalisation d'IRM chez des patients porteurs de systèmes de stimulation rejoint l'expérience d'autres centres. La valeur du « SAR affiché » sur notre IRM Philips paraît importante et largement supérieure à la valeur limite. Il serait intéressant de déterminer le SAR réellement appliqué au patient. La mesure de l'échauffement potentiel des électrodes devrait être réalisée dans chaque centre afin de garantir la sécurité des patients.

Conclusion

La mise en concordance des informations anatomiques et fonctionnelles peut être très précise quand elle est effectuée dans le cadre.

Nous pouvons retenir de ce chapitre que la précision du calcul est un paramètre intrinsèque de l'IRM (compromis entre distorsion, puissance de l'aimant et rapport signal/bruit) :

- Le contrôle de qualité de la chaîne d'imagerie devient vital,

- L'avantage de cette méthode stéréotaxique basée sur l'IRM est la visualisation directe du point-cible dans l'anatomie du malade, permettant de s'affranchir des autres techniques de repérage en première analyse,

- L'échelle de travail infra-millimétrique exige le cadre de stéréotaxie lors de l'acquisition des images, une qualité supérieure dans la manufacture des outils mais aussi la stabilité de l'espace anatomique cérébral.

Le maillon faible coûte cher et peut compromettre l'édifice

2. MODELISATION TRIDIMENSIONNELLE DE LA DISTRIBUTION DES PARAMETRES ELECTRIQUES APPLIQUEE AU GLOBUS PALLIDUS INTERNE

Publication liée au chapitre 2

Stereotactic model of the electrical distribution within the internal globus pallidus during deep brain stimulation.

The Journal of Computational Neurosciences, 2008, Jun 17

***Vasques X**, Cif L, Hess O, Gavarini S, Mennessier G, Coubes P.*

Deep brain stimulation (DBS) of the internal globus pallidus (GPi) is an established surgical technique for the treatment of movement disorders. The objective of this study was to propose a computational stereotactic model of the electrical distribution around the electrode within the targeted GPi in order to optimize parameter adjustment in clinical practice. The outline of the GPi can be defined precisely by using stereotactic magnetic resonance imaging (MRI) and from this it is possible to model its three-dimensional structure. The electrode and the distribution of the patient-specific parameters can then be co-registered with the GPi volume. By using this methodology, it is possible to visualize and measure the relationship between the electrical distribution of patient-specific parameters and the morphology of the GPi. The model could be applied in clinical practice to help determine the threshold for achieving a therapeutic effect and consequently may aid in optimizing parameter settings for individual patients.

Introduction

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique neurochirurgicale efficace dans le traitement des maladies du mouvement, notamment la maladie de Parkinson (Benabid, Pollak et al. 1987; Benabid, Pollak et al. 1991; Benabid, Pollak et al. 1996; Benabid, Benazzouz et al. 1998; Benabid, Chabardes et al. 2005) et les SDD primaires (Coubes, Echenne et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004)(Vercueil, Pollak et al. 2001; Krauss, Loher et al. 2003). La SCP s'est rapidement répandue pour quelle s'adresse plus récemment à d'autres pathologies neurologiques comme l'épilepsie (Hodaie, Wennberg et al. 2002) ou la sclérose en plaques (Wishart, Roberts et al. 2003) mais aussi à des pathologies psychiatriques tels les troubles obsessionnels compulsifs pharmacorésistants (Nuttin, Gabriels et al. 2003) ou le syndrome Gilles de la Tourette (Visser-Vandewalle 2007).

La stimulation électrique bilatérale en continue des GPi est couramment utilisée dans le traitement des SDD. Cependant, de nombreux facteurs peuvent influencer l'efficacité de la stimulation comme des facteurs cliniques (sélection de patients, expression de la maladie, étiologie …), chirurgicaux (positionnement de l'électrode dans le volume cible, technique chirurgicale …) ou physiologiques (taille de la structure, organisation des réseaux neuronaux …). Un autre facteur pouvant influencer l'efficacité de la stimulation est la configuration des électrodes à quatre contacts utilisés (Modèle 3389, Medtronic) en stimulation cérébrale. En effet, plusieurs paramètres électriques (fréquence, voltage, durée d'impulsion, configuration des quatre contacts de l'électrode) peuvent être programmés et adaptés tout au long de la surveillance postopératoire des patients, afin d'optimiser le résultat clinique. Cette période de test peut être longue, même si l'expérience des différentes équipes ainsi que les mesures d'impédance et de courant ont permis de définir un protocole de gestion des paramètres de référence initiaux (Kumar, Dagher et al. 1999; Cif, El Fertit et al. 2003). Malgré une utilisation de plus en plus fréquente, le mécanisme d'action de la stimulation reste incomplètement connu. Plusieurs hypothèses ont été avancées comme le blocage de la dépolarisation, l'inhibition synaptique ou la dépression synaptique (Beurrier, Bioulac et al. 2001; Vitek 2002; Vitek 2002; Vitek 2008)(Dostrovsky and Lozano 2002)(McIntyre and Thakor 2002)(McIntyre, Mori et al. 2004)(Montgomery and Baker 2000)(Benabid, Wallace et al. 2005)(Garcia, Audin et al. 2003)(Garcia, D'Alessandro et al. 2005)(Hammond, Bergman et al. 2007). La multitude de paramètres susceptibles d'influencer l'efficacité de la stimulation rend extrêmement difficile la détermination de paramètres de stimulation optimaux. Par exemple, 12964 combinaisons sont possibles lors du réglage des paramètres électriques (largeur d'impulsion, fréquence, voltage) dans les limites de la densité de charge recommandées (Kuncel and Grill 2004). Ces difficultés restent d'actualité surtout dans le cas des mouvements anormaux non-parkinsoniens (dystono-dyskinétiques) où les résultats cliniques ne sont pas d'obtention immédiate contrairement à la maladie de Parkinson (Coubes, Cif et al. 2004). Un des moyens d'établir les paramètres idéaux de stimulation est de les calculer et de les visualiser dans le contexte anatomique de chaque patient.

À Montpellier, grâce à des images IRM stéréotaxiques pré- et postopératoires de hautes définitions obtenues sous anesthésie générale, les positions anatomiques et stéréotaxiques définitives de l'électrode sont connues (Vayssiere, Hemm et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002). Cette procédure a montré un très faible taux de complications (Hariz 2002; Vasques,

Tancu et al. 2008) (0% d'hémorragie) et une grande précision (Vayssiere, Hemm et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002 ; Hariz 2002).

L'objectif de cette étude est de proposer un modèle de calcul du GPi basé sur l'IRM stéréotaxique couplé avec un modèle de distribution des paramètres électriques autour de l'électrode utilisée en stimulation cérébrale profonde (*i.e.* lignes isopotentielles, lignes isochamps électriques et densité de courant). Ce modèle devrait être appliqué en pré- et postopératoire (patients déjà implantés) dans un environnement aussi contrôlé que possible, en gardant un contrôle humain notamment sur la saisie des volumes par le neurochirurgien.

Le but de ce modèle est d'optimiser la localisation de la cible au moment de la planification chirurgicale, de visualiser la position de l'électrode après l'opération et d'ajuster les paramètres électriques lors du suivi clinique des patients. Ce modèle permettra également de faire des études morphométriques des noyaux gris visés et le calcul du seuil optimal, *i.e.* la quantité de champ électrique nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique, et définir ainsi la cible aussi spécifiquement que possible dans le GPi.

Avec ces objectifs à l'esprit, nous avons opté pour une technique de prise de points des bords de la structure, directement sur l'IRM stéréotaxique (Starr, Vitek et al. 1999; Vayssiere, Hemm et al. 2000). Ces points sont ensuite utilisés pour construire le modèle tridimensionnel du GPi. Le volume de la cible peut ensuite être corrélé avec les paramètres électriques qui sont enregistrés par télémétrie au niveau des stimulateurs. Cette méthodologie permet de prendre en compte les variations spatiales de la structure de chaque patient.

1. La modélisation tridimensionnelle des noyaux gris

La modélisation de structures anatomiques est une tâche particulièrement importante en analyse d'images médicales (Demongeot 2007) pouvant s'appliquer à de nombreux domaines, qui s'étendent de la visualisation au diagnostic.

La modélisation des structures cérébrales internes comme les ventricules ou les noyaux gris a de nombreuses applications pour la visualisation 3D, les études morphométriques, la planification d'interventions chirurgicales ou encore dans la construction d'un support anatomique pour les études fonctionnelles. Par exemple, la modélisation des noyaux gris peut fournir des informations pour guider l'implantation des électrodes utilisées dans la stimulation cérébrale profonde.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour la modélisation 3D des noyaux gris dont la segmentation automatique. Cependant, leur segmentation automatique sur des IRM reste une tâche difficile notamment à cause du faible contraste et dans certains cas, de l'absence de contours visibles entre les structures notamment pour le GPi (du Latin, *globe pale)*. En effet, pour effectuer la segmentation, les principales difficultés viennent de la non-homogénéité des intensités dans une même classe de tissus, ainsi que de la grande complexité et variabilité des formes présentes dans le cerveau humain, au niveau des structures, de la matière grise et de la matière blanche. Des méthodes prometteuses de segmentation (automatique ou manuelle) et de minimisation d'énergie des ganglions de la base ont été publiées. La plupart d'entre elles utilisent soit un atlas iconique, qui est recalé avec l'image à reconnaître (Bloch, Géraud et al. 2003)(Dawant, Hartmann et al. 1999)(Xue, Ruan et al. 2001), soit des patrons déformables (Kelemen, Szekely et al. 1999)(Poupon, Mangin et al. 1998)(Xue, Ruan et al. 2001)(Pitiot, Delingette et al. 2004) qui reposent alors généralement sur un apprentissage statistique de la forme des objets. La segmentation du système ventriculaire peut être relativement facile grâce à un contraste assez bien défini entre le liquide céphalo-rachidien et les structures cérébrales voisines (Ciofolo and Barillot 2005)(Collins, Holmes et al. 1995)(Colliot, Camara et al. 2006). La segmentation du noyau caudé, du thalamus et surtout du GPi, la cible thérapeutique dans notre centre, semble être plus difficile. Le GPi est une structure au contraste faible. Son volume est petit (≈400 mm^3) avec des interfaces hétérogènes et irrégulières avec la matière blanche voisine. De plus, dans le cas d'un processus pathologique entraînant des lésions localisées au niveau de ce noyau, sa forme peut être modifiée ce qui rend l'utilisation de l'atlas limitée.

Les principaux inconvénients de ces approches sont leur coût (en termes de temps de calcul) et leur sensibilité aux variations anatomiques interindividuelles pouvant avoir un impact sur la précision chirurgicale lors de l'implantation de l'électrode ; une précision en dessous de 0.5 mm est nécessaire (Vayssiere, Hemm et al. 2002). Vayssière et al. (Vayssiere, Hemm et al. 2002) ont étudié notamment ces variations interindividuelles montrant une différence significative entre les coordonnées de la cible obtenues par visualisation directe sur l'IRM stéréotaxique et les coordonnées basées sur l'atlas.

D'autres méthodes récentes utilisent des techniques de minimisation d'énergie pour définir les termes additionnels de la force (Vese and Chan 2002)(Rousson and Paragios

2002)(Paragios 2002). Cependant, sur les images médicales, les structures d'intérêt sont souvent de formes complexes et petites comparées à la résolution des images. Cela rend difficile la définition de contraintes énergétiques qui soient à la fois générales et adaptables à des structures et des pathologies spécifiques.

Nous souhaitons une modélisation rapide pouvant être incluse dans le protocole chirurgical et qui tienne compte de l'anatomie individuelle de chaque patient. Une solution serait de mettre en place une méthode semi-automatique en modélisant le GPi par une prise de points de « certitudes » des bords de la structure, ce qui permet au neurochirurgien de garder un contrôle humain sur la saisie des volumes. Il est donc nécessaire de générer une surface à partir d'un nuage de points qui sera non-structuré et donc sans topologie explicite.

Plusieurs méthodes existent pour la reconstruction 3D des formes à partir d'un nuage de points non organisés comme les surfaces de subdivision ou les surfaces spline (Courbes de Béziers, B-Spline, NURBS). Les surfaces de points (Zwicker, Pfister et al. 2001; Zwicker, Pauly et al. 2002; Krivanek 2003) sont considérées comme un mode majeur de représentation 3D de surface, pouvant servir de nœud central entre tous les autres à travers des techniques de reconstruction. Au milieu des années 80, le problème de reconstruction de surface à partir d'un nuage de données a été évoqué par Boissonnat (Boissonnat 1984). Les initiateurs de ce domaine de recherche furent Hoppe et al. (Hope, DeRose et al. 1992; Hope, DeRose et al. 1993) qui proposèrent une approche en trois étapes : une extraction d'un maillage initial à partir d'une fonction de distance construite sur les points, suivie d'une optimisation de ce maillage et enfin d'une application d'un schéma de subdivision. Depuis ces travaux fondateurs, de nombreuses solutions au problème de la reconstruction ont été proposées. La classification de ces différentes techniques laisse apparaître deux grandes familles : reconstruction implicite ou explicite (Boubekeur, Reuter et al.).

Reconstruction Implicite : Une des approches dans le cadre des reconstructions implicites consiste à utiliser des *fonctions à base radiale* (RBF) pour interpoler un nuage de points (Morse, Yoo et al. 2001; Turk and O'Brien 2002). Cette approche fut initialement limitée à des nuages de points de petite taille et s'est par la suite étendue aux nuages de points de grande taille via le principe de la *partition de l'unité* (Tobor, Reuter et al. 2004), technique qui a également été utilisée sur d'autres types de surfaces implicites (Ohtake, Belyaev et al. 2003). Une seconde approche possible est d'utiliser les surfaces *MLS* (Moving Least-Squares)(Alexa, Behr et al. 2001) sur un nuage de points, à l'aide d'un opérateur de projection. Le point fort des méthodes de reconstruction implicite est d'être très robuste lorsque le nuage de points n'est pas uniforme. Leur point faible est que la surface résultante n'est pas directement visualisable par le pipeline de rendu matériel et nécessite une étape supplémentaire d'extraction de maillage de la surface implicite de type *Marching Cubes* (Lorensen and Cline 1987)(Bloomenthal 1988).

Reconstruction Explicite : Globalement, il existe deux approches pour générer une reconstruction polygonale du nuage de points. Une approche dynamique, dérivée des *contours actifs* (Blake and Isard 1998)(Kass, Witkin et al. 1987) issue de la 2D, où l'on essaie de minimiser une énergie (Duan, Yang et al. 2004) définie par le nuage de points, en tout point d'une surface graine, et ce en déformant cette surface (i.e. *Intelligent Balloon)* pour leur flexibilité topologique. Ces techniques sont très lentes et peu adaptées aux grands nuages de points. D'autre part, il existe des approches statiques, basées sur une triangulation, la plus connue étant celle de Delaunay (Boissonnat and Cazals 2000)(Cohen-Steiner and Da 2002) et son dual topologique, le diagramme de Voronoï. La technique du *Crust* d'Amenta et al.

(Amenta, Choi et al. 2001) s'appuie sur ce diagramme, et extrait une surface à partir d'une analyse de l'axe médian ; cet algorithme fut optimisé par le *Cocoone* de Dey et al. (Dey, Giesen et al. 2001). Pour gérer des nuages de points plus importants, des approches par projections locales furent proposés par Gopi et al. (Gopi and Krishnan 2000). Outre l'ajout de qualité à la surface en post-traitement, la subdivision de surface (Zorin and Schröder 2000) est en général utilisée en reconstruction après avoir généré un maillage de faible définition à partir du nuage de points (Takeuchi, Suzuki et al. 1999; Jeong and Kim 2002). L'application de passes de subdivisions successives, en minimisant l'erreur avec le nuage de points à chaque étape, converge vers une surface approximant le nuage de points. De nombreuses implémentations des surfaces de subdivision ont été proposées (Bolz and Schröder 2003)(Brickhill 2002), ainsi que des panels complets de représentations surfaciques par surface de subdivision (Zorin and Schröder 2000; Bierman, Martin et al. 2001). Il est à noter que nous n'avons parlé que de reconstructions explicites s'effectuant dans l'espace objet, qui elles seules permettent d'obtenir des surfaces prises en charge directement par le pipeline matériel. Le *rendu par points* (Zwicker, Pfister et al. 2001) semble peu adapté aux grandes résolutions d'images, limitées en terme d'apparence, nécessitant des modifications spécifiques du pipeline de rendu pour être efficaces.

2. Une vue d'ensemble des surfaces implicites

2.1. Les objets implicites

Une surface implicite peut être définie directement par une équation analytique de type superquadrique, ou par le mélange de plusieurs objets implicites, chacun étant généré par une primitive simple. Les surfaces implicites générées par des primitives ont été principalement développées comme des outils de modélisation de formes libres « free form » (Wyvill, McPheeters et al. 1986)(Wyvill, McPheeters et al. 1986)(Bloomenthal and Shoemake 1991).

Une surface implicite est définie par une fonction potentielle. Une fonction potentielle est une fonction $f : R^3 \rightarrow R$ qui associe à tout point P(x_p, y_p, z_p) de l'espace R^3 une valeur de potentiel C_p. Les fonctions potentiel peuvent être définies, par exemple par des fonctions exponentielles (Blinn 1982), polynomiales par morceaux (Nishimura, Hirai et al. 1985)(Blanc and Schlick 1995)(Wyvill, McPheeters et al. 1986; Wyvill, McPheeters et al. 1986), ou des fonctions procédurales paramétrées (Kacic-Alesic and Wyvill 1991). Une surface implicite est alors définie par l'ensemble des points de R^3 pour lesquels la fonction f associe la même valeur de potentiel C_0. $C_0 = 0$ est la forme la plus couramment utilisée, mais d'autres exemples existent (Ricci 1974; Blinn 1982). Dans ce cas, la surface est l'ensemble des points $x = (x, y, z) \subset R^3$ tel que $f(x) = 0$. Soit A une surface close décrite par une fonction implicite f. Alors, pour l'uniformité, on a :

$$
\begin{aligned}
x \subset A \quad &\Leftrightarrow \quad f(x) < 0 \\
x \subset \partial A \quad &\Leftrightarrow \quad f(x) = 0 \\
x \subset R^3 - A \quad &\Leftrightarrow \quad f(x) > 0
\end{aligned}
$$

Comme les surfaces définies de façon implicite possèdent des attributs uniques et particulièrement utiles pour la modélisation (comme les propriétés de contraintes et la facilité de les fusionner), elles ont reçu une attention croissante dans la conception d'objets 3D.
Les surfaces implicites sont devenues très en vogue en infographie car elles se combinent aisément et graduellement et elles permettent la création de formes organiques réalistes telles les humains ou les animaux. Les surfaces implicites ellipsoïdes sont les plus simples et les plus faciles à utiliser. Elles sont particulièrement adaptées à la modélisation d'os et de muscles. Une surface implicite ellipsoïde peut être définie par 9 paramètres : le poids (w), la taille (longueur des axes 2a, 2b et 2c le long des directions principales), le centre (Ox, Oy, Oz) et l'orientation (angles d'Euler) (Figure 2.1).

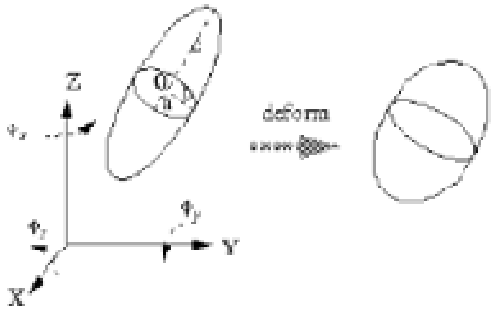


Figure 2.1. Surface implicite ellipsoïde déformable.

Historiquement, la technique a d'abord été introduite par Blinn (Blinn 1982) pour modéliser des champs de densité électronique autour d'un atome, en utilisant les *blobby molecules*. Au même moment, Nishimura et al. (Nishimura, Hirai et al. 1985) développaient les *metaballs* suivis par les *soft objects* (Wyvill, McPheeters et al. 1986)(Wyvill, McPheeters et al. 1986). Wyvill et al. (Wyvill, McPheeters et al. 1986)(Wyvill, McPheeters et al. 1986) ont montré qu'une grande classe de formes pouvait être générée par le bon choix de la fonction de champ. La fonction représente des formes arbitraires par des isosurfaces (surfaces correspondant à une valeur constante de la fonction). La fonction dépend d'un ensemble de points-clé. Un rayon d'influence R est défini et la contribution au champ faite par un point-clé situé au-delà de R est nulle. La contribution à la position du point lui-même est la valeur maximale 1.

On peut citer quatre fonctions de champ :

- Fonction exponentielle de Blinn (Blinn 1982),

- Fonction par morceaux quadratiques: fonction de Nishimura (Nishimura, Hirai et al. 1985),

- Polynôme de degré 4: fonction de Murakami (Murakami and Ichihara 1987),

- Polynôme de degré 6: fonction de Wyvill (Wyvill, McPheeters et al. 1986).

Comme les fonctions exponentielles sont plus chronophages, on leur préfère souvent les polynômes. Il y a deux critères à considérer lors de la construction d'une fonction de champ :

1. la contribution à la position du point proprement dit doit être maximum et le champ doit tomber graduellement à 0 à la distance R_i,

2. de manière à combiner graduellement les surfaces implicites multiples, $f'(0)=f'(R_i)=0$.

Un simple polynôme de degré bas ne peut répondre aux deux critères à la fois, ce qui sous-entend l'utilisation soit des fonctions quadratiques par morceaux, soit des polynômes de degré supérieur.

Mais de telles fonctions de champ ne donnent plus lieu à des solutions analytiques et conduisent donc à des méthodes itératives ou d'approximation pour obtenir par exemple l'intersection de ces surfaces avec des rayons comme dans le lancer de rayons.
La figure 2.2 montre les étapes de fusion de deux surfaces implicites. Un phénomène intéressant apparaît. Tant que les deux surfaces implicites ne sont pas vraiment très proches l'une de l'autre, la forme fusionnée montre une courbure concave.

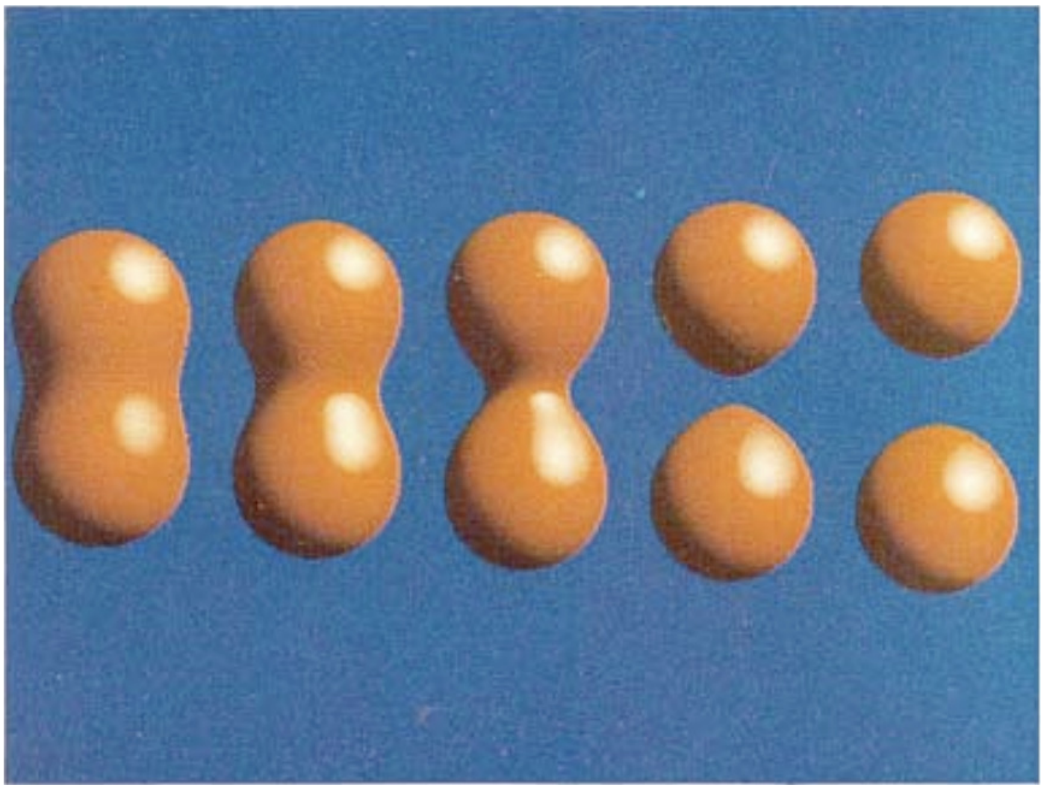


Figure 2.2. Fusion de deux surfaces implicites à des distances décroissantes.

En résumé, une propriété remarquable des surfaces implicites est de pouvoir combiner plusieurs primitives implicites *indépendantes* pour générer une forme plus complexe. Ces primitives implicites sont notées B_1, B_2,…, B_n et sont appelées des *primitives* ou des *objets implicites*. Les termes objet implicite ou primitive implicite ont la même signification, ils correspondent à une forme simple (une seule composante). Les fonctions de potentiel associées à chacun des objets implicites sont notées respectivement F_1, F_2,…, F_n. Plusieurs objets implicites servent à constituer une forme complexe nommée volume implicite (si nous nous intéressons à la notion de volume), ou surface implicite (si c'est l'aspect surfacique qui est étudié). Les opérations classiques ensemblistes d'union S et d'intersection T sont simplement définies par :

$$\bigcup(F_1,F_2,\ldots,F_n)(M) = Min(F_1(M),F_2(M),\ldots,F_n(M))$$

$$\bigcap(F_1,F_2,\ldots,F_n)(M) = Max(F_1(M),F_2(M),\ldots,F_n(M))$$

Une autre possibilité pour mélanger les surfaces implicites a été proposée par Pasko et al. (Pasko, Adzhiev et al. 1995) et consiste à utiliser les *R-fonctions*. L'union et l'intersection sont à présent définies en fonction d'un paramètre α [0,1]

$$\bigcup_{\alpha}(F_1,F_2) = \frac{1}{1-\alpha}(F_1 + F_2 - \sqrt{(F_1^2 - F_2^2 - 2\alpha F_1 F_2)})$$

$$\bigcap_{\alpha}(F_1,F_2) = \frac{1}{1-\alpha}(F_1 + F_2 - \sqrt{(F_1^2 + F_2^2 - 2\alpha F_1 F_2)})$$

Grâce au paramètre α, nous réglons l'aspect de la fusion entre les deux objets F_1 et F_2.
Si $\alpha = 1$, nous trouvons la forme suivante :

$$\bigcup(F_1,F_2) = F_1 + F_2 - F_1 \cdot F_2$$

$$\bigcap(F_1,F_2) = F_1 + F_2 - F_1 \cdot F_2$$

Une autre famille de R-fonctions permet de contrôler la continuité du mélange, selon la valeur du paramètre utilisé dans les équations suivantes :

$$\bigcup_{\alpha}(F_1,F_2) = (F_1 + F_2 - \sqrt{(F_1^2 - F_2^2)})(F_1^2 + F_2^2)^{\alpha/2}$$

$$\bigcap_{\alpha}(F_1,F_2) = (F_1 + F_2 - \sqrt{(F_1^2 + F_2^2)})(F_1^2 + F_2^2)^{\alpha/2}$$

2.2. Fonction potentiel

Comme nous l'avons vue, l'idée du modèle original nommé *blob* mis en place par Blinn (Blinn 1982) était de représenter le champ de densité autour d'un point dans l'espace. Plus on s'éloigne du point émetteur du champ de potentiel (centre du champ), moins le champ est intense. Le champ est représenté à l'aide d'une fonction décroissante F appelée *fonction de densité* ou *fonction de potentiel*. Les lignes autour de l'émetteur formées par des valeurs de potentiel identiques sont appelées lignes équipotentielles. Le modèle est nommé *surface implicite équipotentielle*. Dans ce modèle, un blob B_i de centre Q_i et de paramètres a_i et b_i est défini grâce à une exponentielle inverse :

$$F_i(M) = a_i e^{-b_i \|M - Q_i\|^2}$$

Nous cherchons ici la densité apportée par le blob B_i en un point M de l'espace. Les paramètres a_i et b_i contrôlent à la fois l'influence du blob dans l'espace et la pente de la fonction de densité (Figure 2.3).

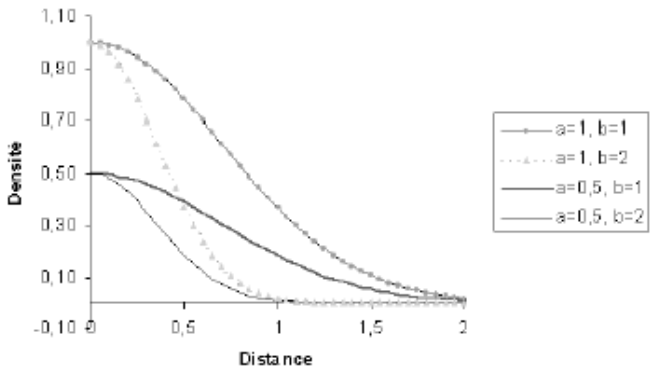


Figure 2.3. Fonction de densité introduite par Blinn (Blinn 1982).

Cette courbe permet de décrire (en ordonnée) l'influence d'un blob dans l'espace en fonction de la distance à laquelle on se trouve de son centre (abscisse de la courbe). À la différence de la formulation implicite classique, cette fonction a donc comme valeur $a_i > 0$ au centre Q_i et décroît vers 0+ quand on s'en éloigne. Les fonctions de densité permettent de calculer la distance entre le centre du blob Q_i et le point M pour lequel on recherche l'influence. Un blob est donc défini à l'aide d'un centre Q_i et d'une fonction de densité F_i. Si la scène est composée de n + 1 blobs, la *fonction de densité globale* F est définie par :

$$F(M) = \sum_{i=0}^{n} F_i(M)$$

Cette équation fondamentale pour les équipotentiels est un nouveau type de généralisation continue de l'opération d'union. En effet, si deux blobs sont très éloignés, l'influence entre eux est presque nulle (un blob n'influe que très faiblement sur la forme de l'autre). Si on les rapproche, la somme utilisée dans l'équation précédente fait que le potentiel augmente naturellement entre les deux. Grâce à la continuité des fonctions F_i utilisées en général, cet "ajout" de potentiel permet d'obtenir un objet lisse, quelle que soit la distance entre les objets. Des mélanges de formes différentes sont obtenues en faisant varier les paramètres a_i et b_i.
Cette propriété de mélange automatique est à la base du modèle de surfaces implicites équipotentielles. Elle permet de générer des objets de forme complexe en combinant plusieurs objets simples.

2.3. Surface et volume équipotentiels

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu que le rayonnement de potentiel autour de l'émetteur est décroissant lorsqu'on s'éloigne de ce point. La création d'une surface nous conduit à choisir une valeur particulière du potentiel par laquelle passe cette surface. Le volume implicite sera alors délimité par cette surface. La surface équipotentielle S est donc définie par une fonction de densité $F : R^3 \rightarrow R$ et une *isovaleur* T > 0 (T est également appelée valeur de *seuil*) : $S = \{M \subset R^3 / F(M) = T\}$

Le volume équipotentiel V délimité par S est alors défini par : $V = \{M \subset R^3 / F(M) > T\}$

Les opérations d'union et d'intersection d'ensembles existent toujours, on peut y ajouter l'opération de mélange :

Union : $\cup(F_1,F_2, \cdots ,F_n)(M) = \mathrm{Max}(F_1(M),F_2(M), \cdots ,F_n(M))$

Intersection : $\cap(F_1,F_2, \cdots ,F_n)(M) = \mathrm{Min}(F_1(M),F_2(M), \cdots ,F_n(M))$

Mélange : $F(M) = F_1(M) + F_2(M) + \cdots + F_n(M)$

Une autre opération possible consiste à se soustraire de l'influence d'un blob. Par exemple, sur la figure 2.4, on soustrait l'influence d'un blob B_2 à un blob B_1. Seul le blob B_2 est représenté. En pratique, il suffit d'ajouter un entier Ni = {−1,1} dans la définition de F :

$$F(M) = \sum_{i=1}^{n} N_i F_i(M)$$

Figure 2.4. Différence entre deux objets implicites B_1 et B_2.

La surface ou le volume implicite est par définition composé de plusieurs blobs. Le mot blob correspond à un type particulier d'objet. Comme chaque type d'objet possède un nom qui lui est propre, nous le nommons *objet* ou *primitive implicite*. Dans la formulation de ces objets, l'isovaleur T permet de définir leur épaisseur (Figure 2.5). La fonction F_i permet de calculer l'influence de l'objet implicite en un point de l'espace. L'utilisation d'une fonction définie par une exponentielle inverse implique que le blob influence tout l'espace : le support de la fonction est infini.

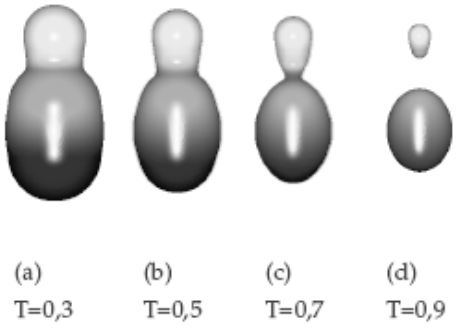


Figure 2.5. Modification de l'isovaleur T.

Afin de permettre de borner l'influence du blob et d'obtenir un calcul plus rapide, d'autres fonctions de densité ont été proposées. On peut citer celles de Murakami, Nishimura et Wyvill (Nishimura, Hirai et al. 1985; Wyvill, McPheeters et al. 1986; Wyvill, McPheeters et al. 1986)(Murakami and Ichihara 1987) basées sur des approximations polynomiales bornées par un *rayon d'influence* R_i.

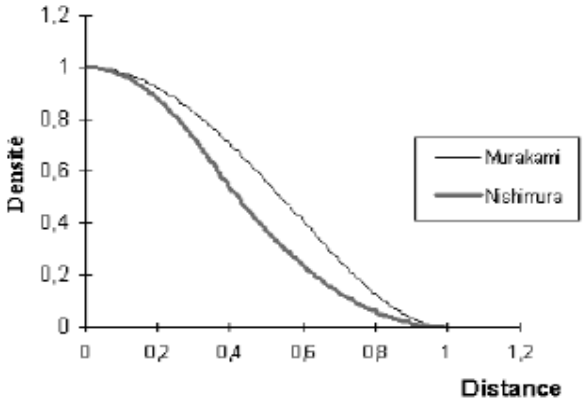


Figure 2.6. Fonctions de densité utilisées par Murakami et Nishimura

La fonction de densité proposée par Murakami (Murakami and Ichihara 1987) est :

$$f_i(r) = \begin{cases} (1 - (\frac{r}{R_i})^2)^2, & si\ r \in [0, R_i] \\ 0, & sinon \end{cases}$$

où r correspond à la distance entre le centre de l'objet implicite Q_i et le point M (où l'on cherche l'influence) : $r = \|M - Q_i\|$

La fonction de Nishimura (Nishimura, Hirai et al. 1985)est donnée par :

$$f_i(r) = \begin{cases} 1 - 3(\frac{r}{R_i})^2 & 0 \le r \le \frac{R_i}{3} \\ \frac{3}{2}(1 - (\frac{r}{R_i}))^2 & \frac{R_i}{3} \le r \le R_i \end{cases}$$

Celle de Wyvill (Wyvill, McPheeters et al. 1986; Wyvill, McPheeters et al. 1986) est donnée par :

$$f_i(r) = -\frac{4}{9}(\frac{r}{R_i})^6 + \frac{17}{9}(\frac{r}{R_i})^4 - \frac{22}{9}(\frac{r}{R_i})^2 + 1$$

Les objets implicites que nous avons utilisés étaient jusqu'à présent centrés sur des points S_i. Nous choisissons maintenant de généraliser la forme sur laquelle ils peuvent "s'appuyer". Nous appelons cette forme le *squelette* de l'objet implicite. Un squelette peut être un point,

une courbe, ou une surface. Nous parlons alors d'*habillage* de squelettes par des objets implicites.
Nous associons à chaque objet B_i un rayon d'influence R_i et une fonction de densité $F_i : R^3 \rightarrow R$ monotone et décroissante lorsqu'on s'éloigne du squelette S_i. La fonction de densité F_i est traditionnellement définie comme la composition de deux fonctions. La première est la fonction de distance $d_i : R^3 \rightarrow IR^+$, normalisée par le rayon d'influence R_i. La deuxième est la fonction de potentiel $f_i : R^+ \rightarrow R$. On obtient :

$$F_i(M) = f_i\left(\frac{d_i(M)}{R_i}\right)$$

La fonction de distance d_i crée la forme autour d'un squelette S_i en associant à chaque point M la distance minimale $d_i(M)$ (entre le point et le squelette) correspondante. La fusion entre un objet et ses voisins est réglée par f_i. Le rayon d'influence R_i fixe l'étendue de l'influence de l'objet. On observe que modifier les valeurs retournées par la fonction de distance revient à modifier la forme de l'objet. Le calcul de l'influence en un point de l'espace revient donc à connaître la distance entre ce point et le squelette de l'objet implicite (avec la fonction d_i) (Figure 2.7).

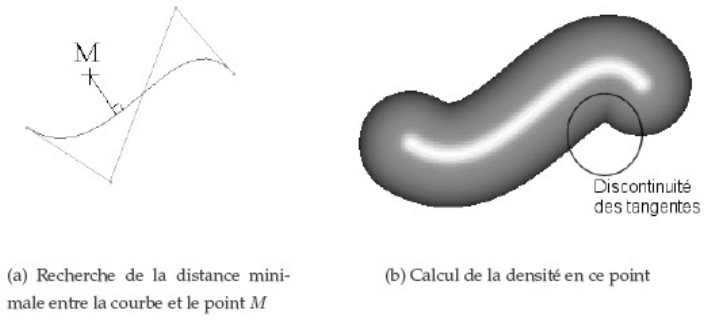


Figure 2.7. ***Habillage implicite d'un squelette courbe.*** **Le rayon d'enrobage doit être inférieur au rayon de courbure si l'on ne veut pas voir apparaître des discontinuités de tangentes à la surface de l'objet (b).**

2.4. L'algorithme des Marching Cubes

L'algorithme des Marching Cubes (AMC) a été mis au point par Bill LORENSEN et Harvey CLINE (Lorensen and Cline 1987). Il s'agit d'une méthode surfacique permettant d'extraire une surface équipotentielle (isosurface) d'un maillage structuré et uniforme 3D. Le Marching Cubes est une extension 3D de la technique du Marching Squares 2D. Le principe est de calculer, les différentes configurations que peut prendre l'isosurface dans un élément de volume, selon la répartition des intersections de l'isosurface sur les arrêtes de cet élément de volume.

Cet algorithme va construire l'objet 3D à partir d'une grille. Le principe est assez simple, la grille forme de petits cubes. Chaque cube contient 8 isovaleurs (une pour chaque sommet). Le cube est aussi formé de 12 arêtes sur lesquelles se trouveront les sommets du mesh formant la future surface. L'AMC va scanner chaque cube et va créer les sommets/triangles correspondants. Il y a un maximum de 5 triangles par cube et un minimum de 0 triangle.

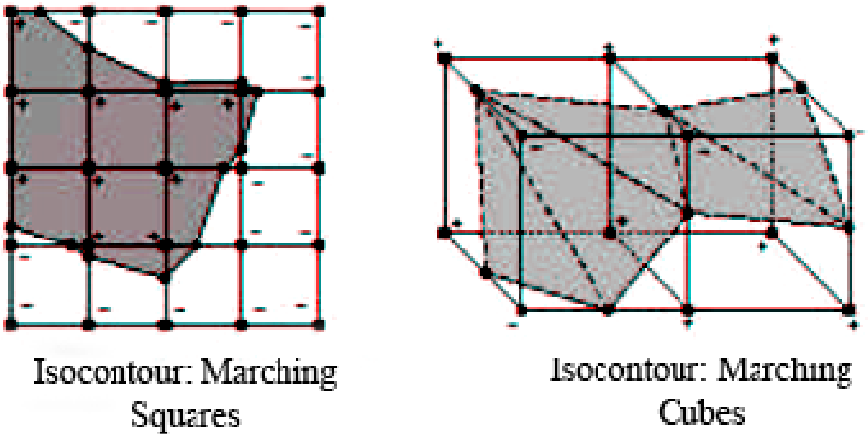


Figure 2.8. Algorithme AMC.

Considérons un cube en particulier. La méthode employée par l'algorithme consiste à tracer un polygone qui est en fait l'intersection de notre cube et du plan qui modélise localement notre surface (Figure 2.8). Si le polygone formé par l'intersection ne coupe que trois côtés, on a un triangle. Mais s'il en coupe 4 ou 5 ? On comprend intuitivement qu'il va nous falloir trouver une méthode pour déterminer précisément ce polygone. Tous les cas d'intersection (soit 2^8=256 possibilités mais avec les symétries, on se ramène à 8 cas de base (figure 2.9)) ont été répertoriés par les concepteurs de l'algorithme qui les ont décrits dans deux tableaux.

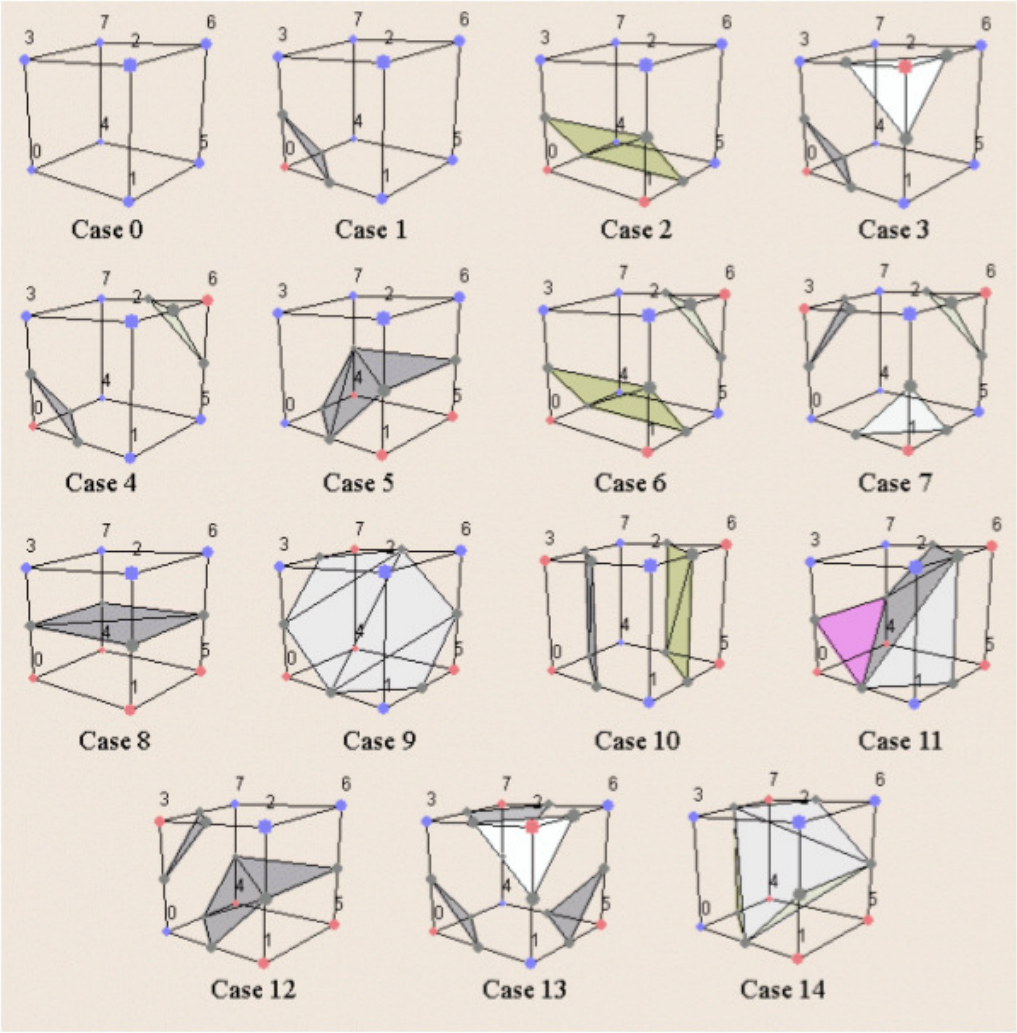


Figure 2.9. 15 cas de base de l'algorithme des Marching Cubes

Le premier tableau, intitulé « EdgeArray » permet de déterminer quels côtés la surface traverse. Le second tableau, intitulé « FaceArray » permet de déterminer quels points il faut relier pour tracer le bon polygone. Un numéro est affecté à chaque côté de notre case et à chaque sommet (Figure 2.10). Ensuite pour simplifier les calculs, on travaille en binaire.

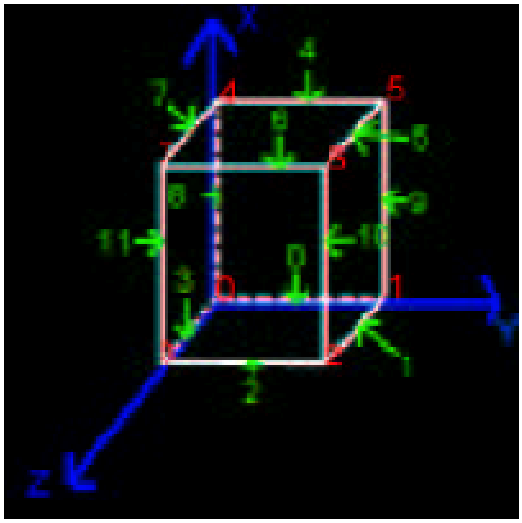


Figure 2.10. Sommets et arrêtes du cube.

On considère le sommet numéro i. Si sa valeur est supérieure à 1, on met l'i-ème bit d'un index à 0, sinon on le met à 1. On obtient ainsi une valeur qui détermine la case d'EdgeArray qu'il convient d'utiliser. Cette valeur nous donne, de la même façon, les côtés de la case qui nous intéressent (ceux de la surface intersectée). Si le bit 0 est à 1, c'est que le côté 0 nous intéresse, et ainsi de suite jusqu'au douzième côté (le numéro 11). Pour déterminer quels triangles tracer (le polygone interceptant le cube et le plan sera la réunion de ces triangles), il suffit de se placer sur la case numéro <index> de FaceTab : elle donne une liste de vertex, qui doivent être groupés trois par trois, une valeur de -1 indiquant que l'on doit s'arrêter.

3. Application au Globus Pallidus Interne

3.1. La prise de points : points de certitude

Le protocole stéréotaxique utilisé en neurochirurgie pour le repérage anatomique de la cible, le globus pallidus interne sensori-moteur, inclut un examen IRM haute définition sous anesthésie générale (cf. Chapitre I, partie 7) permettant la prise de points réels des bords de la structure (Coubes, Vayssiere et al. 2002), base de sa modélisation tridimensionnelle. L'efficacité et la reproductibilité de la thérapie est basée sur une délinéation précise des bords du GPi (Coubes, Echenne et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Vayssiere, Hemm et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Vayssiere, Hemm et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Vayssière 2003; Vasques, Cif et al. 2008; Vasques, Tancu et al. 2008).

En poursuivant notre expérience dans la chirurgie des mouvements anormaux (478 électrodes implantées dans 220 procédures : 426 pour les patients atteints d'un syndrome dystono-dyskinétique et 52 pour les patients parkinsoniens), nous avons cherché à modéliser le GPi par la sélection de points réels des bords de la structure sur les trois plans de l'IRM (axial, coronal et sagittal). Cette prise de points est faite par le neurochirurgien qui identifie, directement sur l'IRM, les points de plus haut contraste, localisés exactement à la limite de la structure visée. Le neurochirurgien décide avec « certitude » des limites de la cible et indique le pixel considéré comme étant à l'interface entre la cible et les structures cérébrales voisines (Figure 2.11). Les points sont ensuite exprimés dans le système de coordonnées de Leksell sans utilisation d'atlas. Ces points sont appelés « points de certitude » ou « C-points ». Le nuage de points final, permet une reconstruction du GPi par l'utilisation de **surface implicite**.

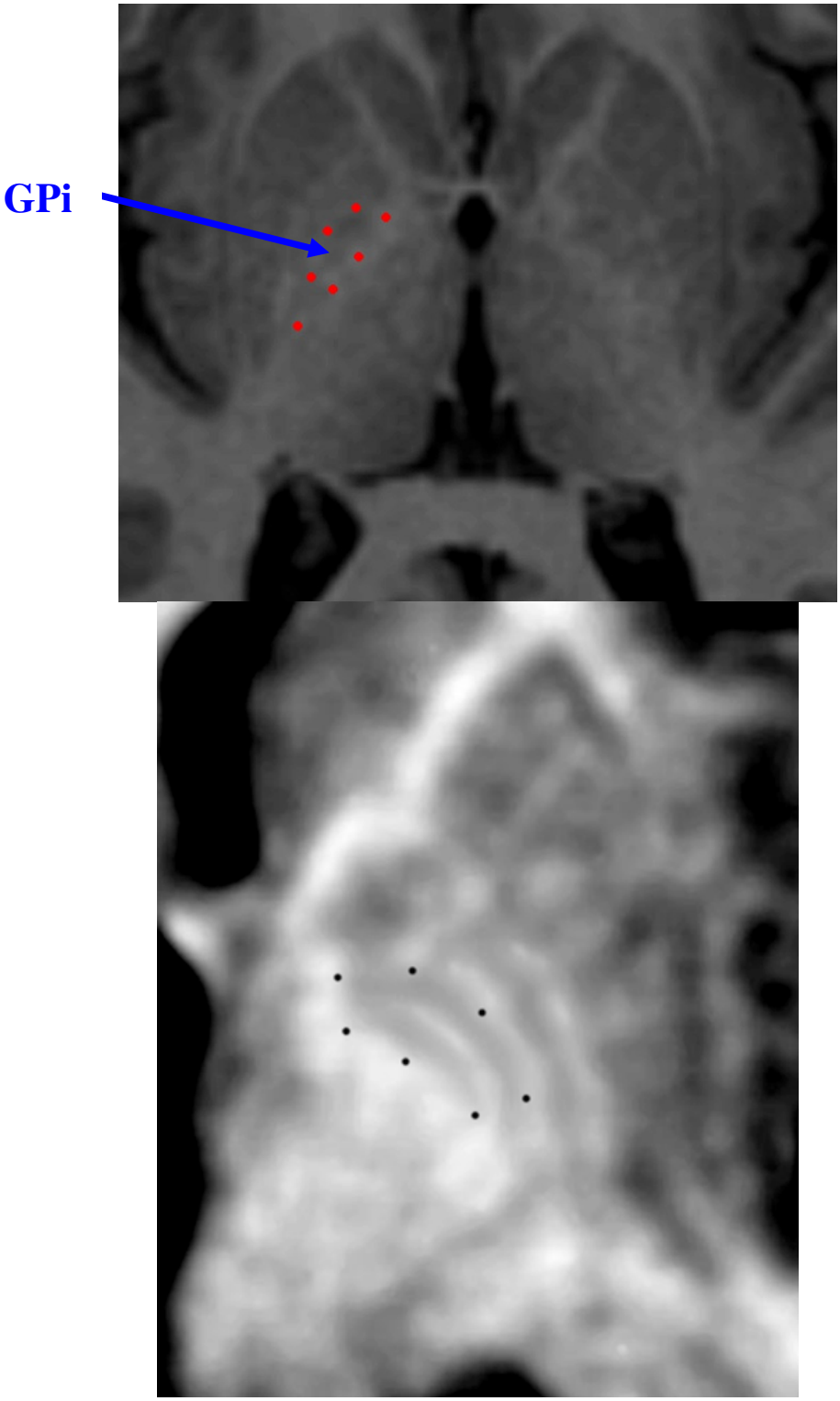


Figure 2.11. Prise de points sur l'IRM stéréotaxique pour la modélisation du GPi sur une coupe axiale.

3.2. Reconstruction du GPi : modèle stéréotaxique théorique

L'étape préliminaire dans la reconstitution des contours du GPi est la détermination de l'équation implicite de la surface formée par le nuage de points dont on dispose. En effet, disposant d'un ensemble de points $X = \{ x_i \} \subset \Re^n$ formant la surface, la principale idée de la plupart des techniques d'interpolation de surface implicite consiste à utiliser une fonction $y = f(x)$ généralement construite comme une combinaison (somme de poids) de primitives simples. Nous avons décidé d'appliquer la technique des fonctions à base radiale (FBR) utilisée notamment dans l'analyse de données géométriques (Franke and Nielson 1980; Lodha and Franke 1999; Kirby 2001) comme l'apprentissage statistique (Hastie, Tibshirani et al. 2001) ou les réseaux neuronaux (Haykin 1999). Les fonctions à base radiale sont très étudiées dans la littérature mathématique (Buhman 2003)(Duchon 1977)(Iske 2004)(Wendland 2004).

Des méthodes de résolution numérique (méthodes de Cholesky ou décomposition LU) peuvent être employées pour résoudre un système linéaire symétrique. Pourtant, à cause de la formulation de la FBR avec un support infini, cette résolution se révèle extrêmement coûteuse en temps de calcul, ainsi que l'évaluation de la fonction *f* en tout point de l'espace. C'est pourquoi plusieurs auteurs se sont intéressés à la réduction de ces calculs en employant diverses approches. La première consiste à utiliser des fonctions FBR à support compact comme dans les travaux de Morse *et al* (Morse, Yoo et al. 2001), qui permettent de rendre la matrice *A* creuse et donc plus rapide à inverser. Mais l'inconvénient dans le cas de la reconstruction est que l'on risque d'obtenir des trous dans la surface reconstruite si le nuage de points à reconstruire n'est pas assez dense. Morse *et al* décrivent donc une méthode astucieuse de création de surface implicite en utilisant des combinaisons linéaires de fonctions de base à support compact possédant des propriétés intéressantes :

$$\Phi(r) = \begin{cases} (R - r) & si\ r < R \\ 0 & sinon \end{cases}$$

De part le caractère borné de leur support, ces fonctions permettent notamment un gain de temps dans l'exécution de la méthode. On définit l'équation implicite représentant notre surface comme une combinaison linéaire de ces fonctions de base par l'équation suivante :

$$F(x) = \sum_{i=1}^{n} d_i \times \Phi(x - x_i) = 1 \qquad (1)$$

Où les *xi* sont les vecteurs positions des points connus, les poids *di* des coefficients à déterminer et Φ la fonction de base. Le but est de trouver les poids *di* tels que pour tout point *xi*, $\forall i \subset (1,n)$, $F(x_i) = 1$.
Nous déterminons les coefficients *di* en résolvant le système suivant :

$$\begin{bmatrix} \Phi_{11} & \Phi_{12} & \cdots & \Phi_{1n} \\ \Phi_{21} & \Phi_{22} & \cdots & \Phi_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_{n1} & \Phi_{n2} & \cdots & \Phi_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \vdots \\ d_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix} \qquad (2)$$

En notant $\Phi_{ij} = \Phi(x_i - x_j)$

Une fonction de base a été choisie reproduisant au mieux les noyaux gris du cerveau, notamment le GPi, due au faible nombre de points stéréotaxiques (≈50 points) sélectionnés par le neurochirurgien et de leurs natures non organisées. La fonction est représentée ci-dessous :

$$\Phi_i(x,y,z) = \left(1 - \frac{d}{R}\right)^2 \qquad (3)$$

où $d = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2 + (z - z_i)^2}$, (x_i, y_i, z_i) sont les coordonnées stéréotaxiques (points de certitude), et R le rayon qui est une constante que nous avons ajustée. La première étape pour calculer le rayon est de calculer les coordonnées du centre de gravité du GPi (CG_x, CG_y, CG_z). La coordonnée x du point de stéréotaxie qui est à la distance maximale du centre de gravité du GPi (X_{max}) et la coordonnée y du point de stéréotaxie à la distance minimale du centre de gravité du GPi (Y_{min}) ont été déterminées. Le rayon a été choisi en fonction de l'expression suivante :

$$R = 110 \times \frac{(X_{max} - CG_x) - (Y_{min} - CG_y)}{\sqrt{Nombre\ de\ points\ stéréotaxiques}}$$

Dans notre implémentation, nous avons choisi pour la résolution du système linéaire (2) la méthode de résolution LU. Le programme LU effectue la résolution du système d'équation précédent (2) et écrit la liste des coefficients *di* dans un fichier. Avec l'obtention de ces coefficients, nous disposons d'une équation implicite définissant notre surface à reconstruire. Nous pourrons ainsi appliquer l'algorithme de reconstruction proprement dit.

3.3. L'implémentation

Nous avons choisi le langage C et les librairies OpenGL pour l'implémentation du modèle. Un des principaux intérêts du C est la portabilité du langage. Un programme écrit en C en respectant la norme ANSI est portable, sans modifications, sur n'importe quel système d'exploitation disposant d'un compilateur C : Windows, UNIX, MacOS, Solaris, VMS (système des VAX) ou encore OS/390 ou z/Os (l'OS des mainframes IBM).
La rapidité des programmes écrits en C est en grande partie due au fait que le compilateur *suppose* que le programmeur sait ce qu'il fait : il génère un code ne contenant pas de vérifications sur la validité des pointeurs, l'espace d'adressage, etc. Ainsi, les programmes en C sont très compacts. De plus, une des caractéristiques du C est qu'il est un langage « faiblement typé » : les types de données qu'il manipule sont très restreints, et proches de la représentation interne par le processeur : par exemple, le type 'Chaîne de caractères' n'existe pas en C. À l'inverse, comparer un entier et un caractère a un sens en C car un caractère est bien représenté en interne par le processeur, par une valeur de type entier (le code ASCII ou le code EBCDIC).

De plus, les librairies OpenGL (gl.h, glu.h et glut.h) sont des librairies compatibles avec le C qui permettent la visualisation de scènes en trois dimensions et sont indépendantes

du système d'exploitation. Cela signifie que notre programme aura également la possibilité d'être utilisé sur tout système d'exploitation pour lequel ces librairies ont été installées. D'autres langages compatibles avec OpenGL auraient pu également être utilisés comme le C++ ou le JAVA.

3.4. Détermination des normales pour les calculs d'éclairement

Cette partie n'est pas un élément indispensable dans la reconstruction d'une forme. Néanmoins, ce sont les différences d'éclairement qui donneront la sensation de relief 3D à la forme. Il est donc important d'obtenir des valeurs de normales cohérentes en chaque point de la surface (en fait, à chaque sommet du polygone). Pour cela, nous avons utilisé une propriété fondamentale des champs scalaires différentiables : le vecteur gradient est orthogonal à la surface.

$$\overrightarrow{grad}(F)(x,y,z) = \left(\frac{\partial F}{\partial x}(x,y,z), \frac{\partial F}{\partial y}(x,y,z), \frac{\partial F}{\partial z}(x,y,z)\right)$$

Nous approximons ces dérivées partielles au niveau de chaque sommet du cube :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F}{\partial x}(x,y,z) &= \frac{F(x+1,y,z)-F(x-1,y,z)}{2} \\
\frac{\partial F}{\partial y}(x,y,z) &= \frac{F(x,y+1,z)-F(x,y-1,z)}{2} \\
\frac{\partial F}{\partial z}(x,y,z) &= \frac{F(x,y,z+1)-F(x-1,y,z-1)}{2}
\end{aligned}$$

Maintenant, pour un point quelconque de notre polygone, comme celui-ci se trouve sur une arête de la case, il ne reste plus qu'à interpoler linéairement la valeur des normales aux deux extrémités.

3.5. Quantification et visualisation 3D du GPi

3.5.1. La visualisation

L'application du modèle stéréotaxique du GPi est possible en utilisant un ordinateur standard (ou une autre plateforme) avec différents systèmes d'exploitations. Cette méthode présente comme avantages principaux d'être peu gourmande en mémoire (puisque cette surface est définie essentiellement à l'aide d'une fonction mathématique) et d'être calculable à différents niveaux de détails ; le GPi faisant partie intégrante d'une grille cubique tridimensionnelle, il suffit pour cela de diminuer ou d'augmenter le pas de la grille de calcul.

En appliquant cette méthode à la reconstruction du GPi (Figure 2.12, Figures 2.13), nous constatons que cette méthode fournit d'excellents résultats avec des temps d'exécution très raisonnables (1m45s pour la visualisation du GPi avec une grille cubique de 256x256x256 ; 6 secondes avec une grille de 100x100x100). Pour avoir un résultat précis, il nous faut une densité de points minimale de 50 points par GPi. De plus, nous gardons un contrôle humain sur la saisie des volumes. Chaque point de l'espace et du GPi peut être localisé dans l'espace stéréotaxique (espace chirurgical) par une visualisation directe de ces coordonnées sous contrôle visuel.

Nous avons également implémenté une interface de visualisation OpenGL des formes reconstituées. Les touches x, y et z (resp. X, Y et Z) entraînent la rotation dans le sens direct (resp. indirect) de la forme selon son centre de gravité. Les touches i ou I provoquent le retour de la forme dans sa position initiale. Les flèches directionnelles permettent de translater la forme dans les différents plans. Nous avons également implémenté un zoom qui nous permet de voir l'intérieur du GPi dans la perspective de remplir le GPi de fibres nerveuses ou de visualiser l'interaction de la distribution des paramètres électriques générés par les électrodes de stimulation cérébrale profonde, lors de leurs implantations dans le GPi. (Figure 2.14).

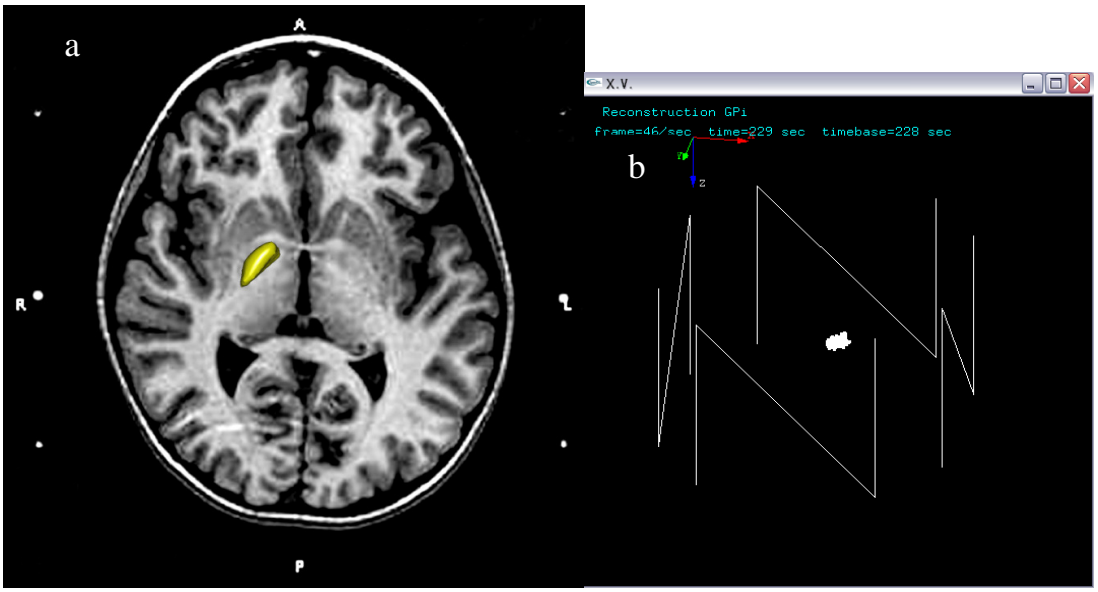


Figure 2.12. Modélisation sous cadre de stéréotaxie du GPi droit d'une patiente de 12 ans souffrant d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1. Le GPi est ici superposé à l'IRM préopératoire stéréotaxique (a). Le modèle étant calculé en conditions stéréotaxiques, chaque point du volume (GPi) se situe exactement dans l'espace chirurgical. La figure (b) représente une vue arrière du GPi laissant apparaître le cadre de stéréotaxie.

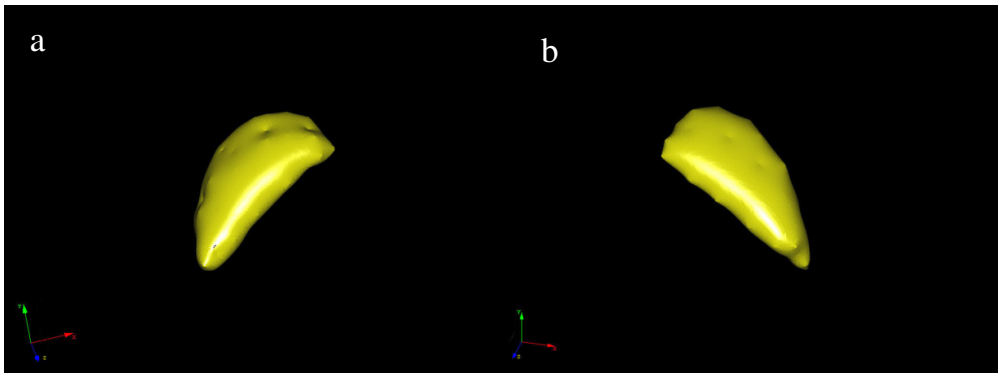


Figure 2.13. Les deux GPi d'une patiente atteinte d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1. La grille cubique a une résolution de 256x256x256. Les volumes de ces GPi est de 629.7 mm^3 à droite (a) et de 596.3 mm^3 à gauche (b).

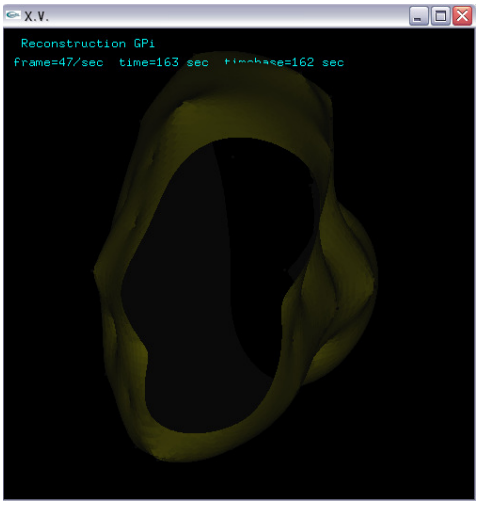


Figure 2.14. Implémentation d'un zoom permettant de pénétrer à l'intérieur du GPi dans la perspective de remplir le noyau de fibres nerveuses ou de visualiser l'interaction de la distribution des paramètres électriques générés par les électrodes de stimulation cérébrale profonde lors de leurs implantations dans le GPi.

Nous avons également placé un compteur fps (frames per second) qui donne une idée des ressources système utilisées. Il est à noter que les calculs ne sont exécutés en réalité qu'une seule fois, lors de l'initialisation du programme. Une fois ces calculs effectués, le programme stocke les résultats dans une liste d'affichage donc sous forme pré compilée. Le compteur fps est un indicateur de la complexité du processus d'affichage de la forme mais pas de la complexité du processus de reconstruction proprement dit.

3.5.2. Calcul volumique

On connaît, par exemple, les formules donnant l'aire d'un rectangle, d'un carré, d'un triangle, d'un cercle et même d'un trapèze. On arrive alors à déterminer l'aire de régions ayant des formes plus compliquées en décomposant ces régions en plusieurs formes simples et en utilisant des formules connues. Cette méthode est le fondement du calcul d'intégrale (Figure 2.15).

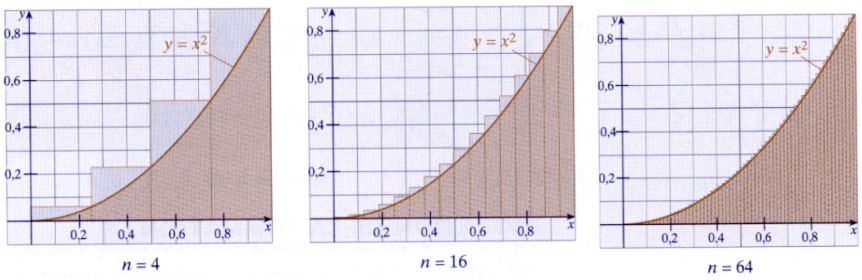


Figure 2.15. L'estimation de l'aire augmente lorsqu'on augmente le nombre de rectangles.

Le GPi étant dans une grille cubique tridimensionnelle, nous pouvons aisément calculer son volume en parcourant cette grille de cube en cube (de voxel en voxel). En effet, la surface implicite est définie par une fonction qui, donnant un point dans l'espace, indique si le point est à l'intérieur ou à l'extérieur de la surface, ce qui est approprié pour le calcul volumique. En parcourant la grille, si le point appartient au GPi, c'est-à-dire que la fonction

totale est supérieure à 1, nous ajoutons le volume d'un cube de la grille. Plus la taille de la grille cubique est grande et plus l'estimation du volume augmente.

Voici un extrait de l'algorithme pour le calcul du volume :

```
for(z=0;z<grilleSize ;z++)
{
    zc=-grilleDimension[2]*0.5 + (deltaZ/2) + z*(deltaZ);

    for(y=0; y <grilleSize ;y++)
    {
      yc=-grilleDimension[1]*0.5 + (deltaY/2)+y*(deltaY);

      for(x=0;x< grilleSize ;x++)
    {
        xc=-grilleDimensiondp[0]*0.5 + (deltaX/2) + ax*(deltaX);

              xyzc[0]=xc;
              xyzc[1]=yc;
              xyzc[2]=zc;

if(ftot(xyzc)>=1) {volumetotal = volumetotal + volumecube;}
      }
    }
   }
```

où **ftot** est la fonction totale (ou fonction finale) c'est-à-dire la combinaison linéaire de toutes les fonctions de bases, **deltaX** (respectivement **deltaY** et **deltaZ**) est la largeur d'une arête d'un cube (dépendant de la taille de la grille choisie), **volumecube** le volume d'un cube c'est-à-dire deltaX*deltaY*deltaZ, et **xyzc** les coordonnées du point dans la grille.

Afin de vérifier le calcul du volume et de déterminer la meilleure résolution de la grille, nous avons modélisé plusieurs formes, notamment une sphère et un ellipsoïde, cette dernière se rapprochant plus de notre forme, pour comparer le volume théorique au volume calculé. Nous avons inséré 50 points correspondant aux contours de chaque forme dans le logiciel, grâce à leurs équations respectives et nous avons calculé leurs volumes théoriques pour les comparer avec leurs volumes calculés par le logiciel (Figure 2.16).

Les équations paramétriques et le volume d'une sphère sont :

$$\begin{cases} x = r\sin\theta\cos\phi \\ y = r\sin\theta\sin\phi \\ z = r\cos\theta \end{cases}$$

avec $0 < \theta < \pi$ et $\pi < \phi < \pi$

Le volume que la sphère renferme sur elle est :

$$V = \frac{4\pi r^3}{3}$$

De même, pour l'ellipsoïde :

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} + \frac{z^2}{c^2} = 1$$

Le volume d'un ellipsoïde défini par l'équation ci-dessus vaut :

$$V = \frac{4}{3}\pi abc$$

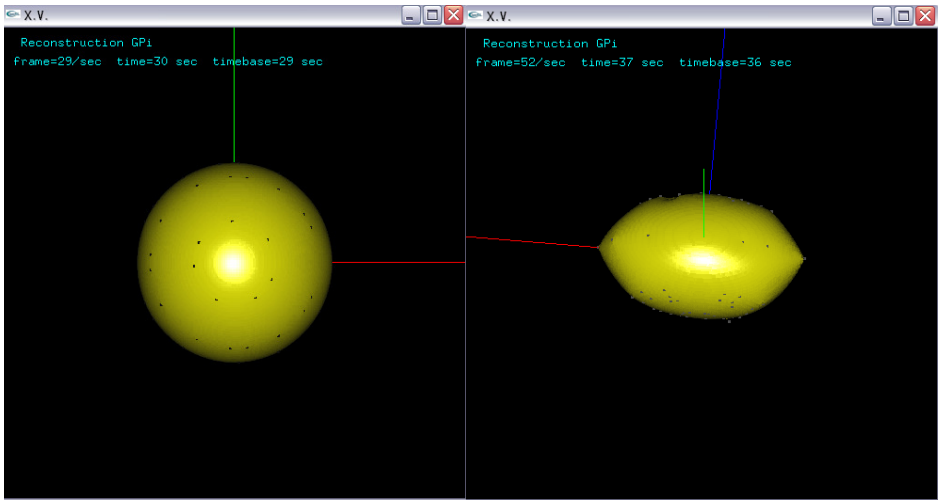


Figure 2.16. Modélisation d'une sphère et d'un ellipsoïde par prise de points.

	Sphère (r = 20mm)	Ellipsoïde (rx = 10, ry=5, rz=6)
Volume théorique	33510.32 mm3	1256.637 mm3
Volume appliqué	33510.316406 mm3	1255.8 mm3
Erreur (%)	0.0000107%	0.06%

Figure 2.17. Comparaisons des volumes avec une grille de 300*300*300

En collaboration avec IBM Montpellier (François Romain Corradino), nous avons testé différentes résolutions (taille de la grille). Une grille de résolution 150*150*150 suffit à obtenir une erreur inférieure à 0.02%.

En comparant les volumes appliqués et les volumes théoriques, nous constatons que l'erreur est infime. La différence peut être notamment due à l'arrondissement de la valeur π ou à la taille de la grille.

Une autre source d'erreur peut être la saisie des points sur l'IRM. En effet, les points pris pour la sphère et l'ellipsoïde sont des points pris à partir des équations théoriques. Or la prise de points des GPi se fait sur l'IRM. Une possibilité pour calculer l'erreur serait de passer une forme volumique connue à l'IRM, de prendre les points de certitudes sur l'IRM et de comparer le volume théorique de la forme au volume réel.

3.5.3. Calcul surfacique

Nous avons également implémenté le calcul surfacique exactement de la même façon que pour le calcul volumique mais en prenant en compte les carrés de la grille. Nous avons aussi comparé la surface théorique et la surface appliquée en obtenant le même ordre d'erreur.

	Sphère (r = 20mm)	Ellipsoïde
Surface théorique	5026.548286 mm²	706.12 mm²
Surface appliquée	5026.01 mm²	705.9 mm²
Erreur (%)	0.0107%	0.03%

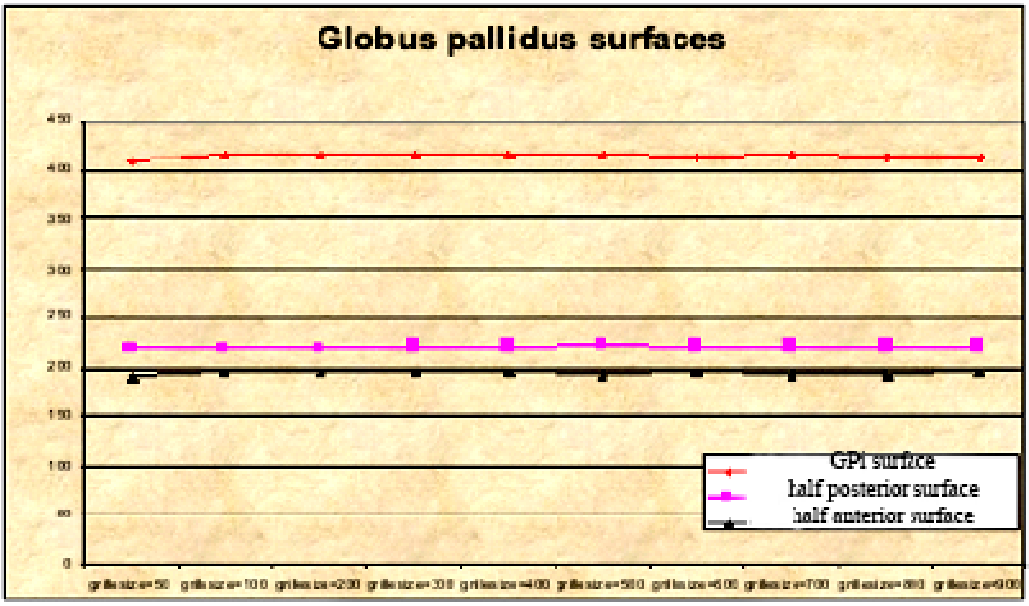


Figure 2.18. Comparaison des surfaces théoriques et calculées. De même que pour le volume, nous avons testé différentes résolutions (taille de la grille). Une grille de résolution 150*150*150 suffit à obtenir une erreur inférieure à 0.02%. Cependant, selon la taille de la grille, le calcul surfacique reste stable.

4. Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation cérébrale profonde.

4.1. Les aspects électriques de la stimulation cérébrale profonde

4.1.1. Le système de stimulation

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la stimulation électrique des structures cérébrales se fait à travers une électrode à quatre contacts. Cette électrode est connectée à un stimulateur implanté sous la peau. Les paramètres de stimulation ainsi que d'autres informations concernant le stimulateur peuvent être programmés et consultés à l'aide d'une console de programmation (Figure 2.19) qui communique avec le stimulateur par télémétrie : configuration des contacts (anode ou cathode), voltage (de 0 à 10.5 V), fréquence (de 2 à 185 Hz), durée d'impulsion (60 à 450 µs) et synchronisation (stimulation continue ou cyclique).

Le système de stimulation (Figure 2.19) cérébrale profonde est donc un système multiprogrammable qui délivre une stimulation électrique dans des zones sélectionnées du cerveau et qui inclut :

- Les stimulateurs (Itrel II, Itrel 3 et aujourd'hui Soletra ou Kinetra, Medtronic) qui envoient des faibles niveaux de pulsations électriques. Il comporte une batterie.
- Les extensions de 90 cm de longueur qui sont des fils conducteurs connectant le stimulateur à l'électrode.
- Les électrodes (Modèle 3389, Medtronic) à quatre contacts numérotés de 0 à 3 (0 étant le contact le plus profond). Chacun de ces contacts mesure 1.5 mm de hauteur séparés entre eux de 0.5 mm. Le diamètre de l'électrode est de 1.27 mm. C'est au niveau des électrodes que le courant électrique est transféré au cerveau.

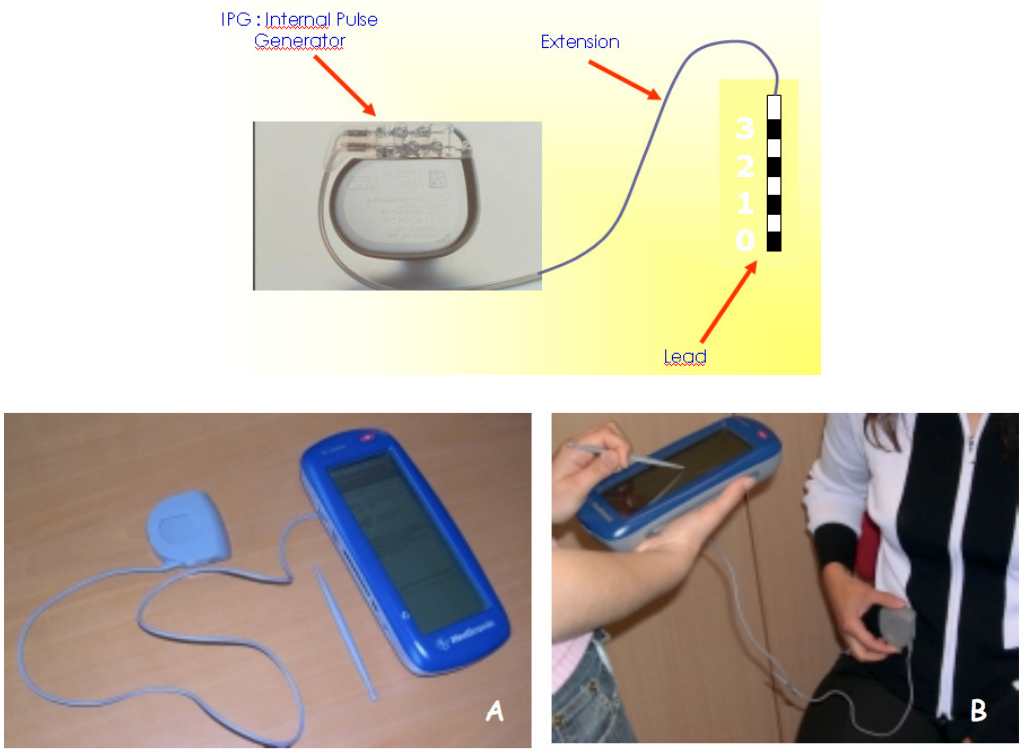


Figure 2.19. Le système de stimulation est un circuit ouvert programmé par télémétrie à l'aide d'une console de programmation, la N-Vision.

4.1.2. Les paramètres de stimulation

Après l'implantation des électrodes, le but est de trouver une combinaison optimale entre la largeur d'impulsion, la fréquence, le voltage et la configuration des électrodes. La combinaison optimale est celle qui réduit le plus les symptômes, minimise les effets de bords et la consommation des batteries. Cependant, il est difficile de trouver les paramètres optimaux qui, en même temps, améliorent le patient, minimise les effets de bords et la consommation des batteries.

La configuration des contacts peut être choisie. Ils peuvent êtres activés de manière indépendante avec une polarité positive, négative ou neutre. Le boîtier du stimulateur peut servir comme pôle positif dans le circuit électrique. Sa polarité peut également être neutre. Comme dans n'importe quel circuit électrique, le circuit de stimulation doit être composé d'un pôle négatif et d'un pôle positif. On distingue alors deux modes de stimulation, le mode **monopolaire** où le pôle positif est le stimulateur et un ou plusieurs contacts de l'électrode sont négatifs (Exemple : contact 1-négatif et le stimulateur positif). Dans ce cas, le courant circule entre l'électrode (Pôle négatif) et le stimulateur (Pôle positif) à travers les tissus corporels. Dans le mode **bipolaire** le courant circule entre deux ou plusieurs contacts ; les deux pôles se trouvent sur l'électrode (Exemple : contact 1-négatif et contact 2 positif). Il semble que l'efficacité de la stimulation est plus grande près des pôles négatifs que des pôles positifs.

L'impulsion envoyée pendant la stimulation est définie par sa fréquence, sa durée ainsi que son amplitude (Figure 2.20), jouant un rôle majeur dans l'amélioration clinique des patients.

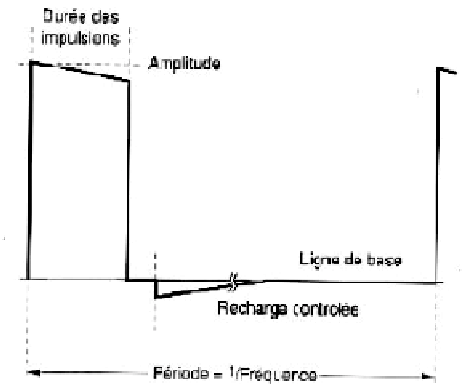


Figure 2.20. Impulsion de stimulation.

- **La fréquence**

La fréquence est un paramètre crucial pour l'obtention de l'effet thérapeutique. Dans notre centre, nous utilisons une stimulation haute fréquence à 130 Hz, cette stimulation haute fréquence étant nécessaire pour l'obtention d'un effet thérapeutique (Dostrovsky, Hutchison et al. 2002; Dostrovsky and Lozano 2002; Kupsch, Klaffke et al. 2003). De nombreuses études dont une publication datant de 1960 (Hassler, Riechert et al. 1960) montrent que la stimulation basse fréquence (5Hz) du thalamus peut exacerber le tremblement et plus récemment que l'application de la basse fréquence dans le noyau sous-thalamique entraîne une aggravation de l'akinésie (Moro, Esselink et al. 2002) chez les patients parkinsoniens. Le mécanisme neuronal de ce phénomène fréquence- dépendant est inconnu. Chez les patients dystono-dyskinetiques, une stimulation haute fréquence est choisie dans la majorité des centres pour traitement symptomatique de ces pathologies (Coubes, Roubertie et al. 2000; Coubes, Vayssiere et al. 2002; Cif, El Fertit et al. 2003; Krauss, Loher et al. 2003; Kupsch, Klaffke et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Krause, Fogel et al. 2004; Vidailhet, Vercueil et al. 2005; Kupsch, Benecke et al. 2006).

- **La durée d'impulsion**

Des discussions concernant la valeur optimale de la durée d'impulsion sont toujours d'actualité, car l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde a été démontrée pour plusieurs valeurs. Nous utilisons une durée d'impulsion de 450 µs montrant une grande efficacité depuis le début de la stimulation dans notre centre. D'autres durées d'impulsions, comme 210 µs, sont utilisées (Krauss, Loher et al. 2003; Yianni, Bain et al. 2003).
Une étude a été menée à Montpellier pour comparer deux valeurs de durée d'impulsion couramment utilisées : 210 et 450 µs. C'est une étude en double-aveugle sur cinq patients implantés bilatéralement dans les GPi et améliorés à plus de 80% sur l'échelle de BFMDRS. Au niveau d'un hémisphère cérébral, la durée d'impulsion de 450 µs a été remplacée par 210 µs. Le voltage a ensuite été adapté afin d'obtenir des courants comparables. Les patients ont été évalués chaque jour durant les premiers cinq jours, puis tous les deux mois après le changement des durées d'impulsions pendant six mois et enfin tous les six mois par la suite.

Aucune différence significative n'a été trouvée au niveau de la réponse clinique entre les deux valeurs (Figure 2.21).

Pat.	E_3 E_2 E_1 E_0	U [V] 450 210	I [µA] 450 210	BMFDRS /120 450 210	BMFDRS /30 450 210
1	0 - - 0	1.0 2.0	118 134	5 5	2 2
2	0 - - 0	1.5 2.5	93 96	2 2.5	2 2
3	0 0 - 0	1.6 2.2	54 53	3 2	1 1
4	- - 0 0	1.7 3.2	100 100	0 0	0 0
5	0 0 - 0	1.3 2.9	47/73	1.5 0	1 0

Figure 2.21. Comparaison des scores moteurs et fonctionnels entre deux durées d'impulsion : 210 et 450 µs.

La baisse de la durée d'impulsion peut être compensée par l'augmentation du voltage afin d'obtenir des courants comparables ; cela démontre que le courant délivré au cerveau ainsi que la fréquence représentent des paramètres cruciaux pour l'obtention de l'effet thérapeutique.

- **L'amplitude**

L'amplitude en Volt est un paramètre qui diffère d'un patient à l'autre. Sa valeur est influencée par la durée d'impulsion programmée : une durée d'impulsion de 450 µs semble nécessiter des voltages moins élevés qu'une durée d'impulsion de 210 µs pour obtenir un effet clinique comparable (Yianni, Bain et al. 2003)(Krauss, Loher et al. 2003; Vidailhet, Vercueil et al. 2005). Ceci pourrait être dû à l'excitabilité des neurones, qui change avec l'intensité de stimulation (courbes intensité-durée) (Holsheimer, Demeulemeester et al. 2000). Les facteurs influençant le voltage de stimulation thérapeutique sont la résistance du tissu, la position de l'électrode, la taille de la structure, la région à stimuler et probablement l'étiologie du syndrome dystono-dyskinétique.

- **L'impédance**

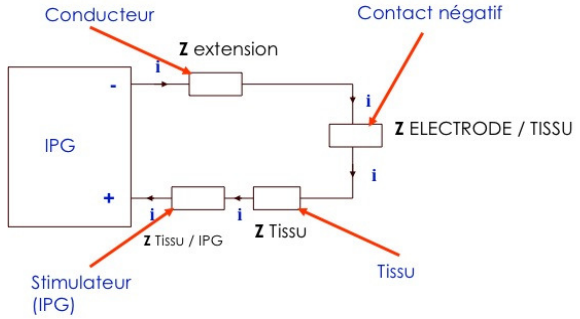
L'impédance de stimulation (mesurée en Ohm) est une valeur qui traduit l'importance du « frein » qui s'oppose au passage du courant dans le circuit électrique. On rencontre plusieurs types d'impédances : par exemple, selon que le courant traverse un matériau homogène (fil conducteur, ou tissus biologiques, …), on parle alors de résistance pure, ou bien d'impédance capacitive si le courant change d'environnement (passage du plot métallique aux tissus biologiques). Le fil métallique qui constitue les électrodes de stimulation est un bon conducteur d'électricité. En effet, ce fil métallique est une résistance pure de l'ordre de 50 Ohms pouvant être négligée dans le circuit. De la même manière, lorsque le courant traverse les tissus biologiques, il rencontre très peu de résistance. Le passage du courant s'avère beaucoup plus difficile lors du passage du courant entre le plot de l'extrémité de l'électrode et les cellules des tissus voisins. Les électrons doivent franchir une interface entre deux matériaux différents produisant ainsi un **phénomène de polarisation** qui freine le passage des électrons vers les tissus. Le phénomène de polarisation se produit lorsque les particules positives présentes dans les liquides physiologiques s'accumulent autour du plot de stimulation, attirées par les électrons négatifs. Cela se traduit donc par une impédance élevée à ce niveau précis du circuit, appelée impédance d'interface électrode/tissu.

Le phénomène de polarisation diminue lorsque la surface métallique en contact avec le tissu augmente. En effet, si la surface métallique est grande, les ions positifs attirés par les électrons se répartissent sur une surface plus grande, et la couche de polarisation est plus fine. L'impédance est donc plus importante lorsque l'électrode est petite et négligeable lors de l'interface tissu/stimulateur.

En résumé, l'impédance de l'extension reliant le stimulateur à l'électrode, l'impédance des tissus ainsi que l'impédance de l'interface tissus/stimulateur sont négligeables. Seule l'impédance de l'interface électrode/tissu ou tissu/électrode est significative (Figure 2.22).

Mode monopolaire : contact 1 négatif, stimulateur positif.

$$Z_{monopolaire} = Z_{extension} + Z_{contact/tissu} + Z_{tissu} + Z_{tissu/stimulateur} \approx Z_{contact/tissu}$$



Mode bipolaire : contact 1 négatif, contact 2 positif.

$$Z_{monopolaire} = Z_{conducteur} + Z_{contact/tissu} + Z_{tissu} + Z_{tissu/contact} \approx Z_{contact/tissu} + Z_{tissu/contact}$$

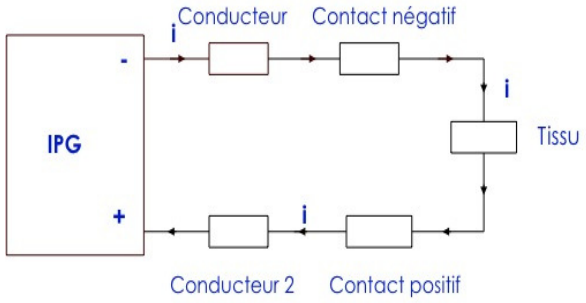


Figure 2.22. Les impédances significatives du système de stimulation cérébrale profonde en mode monopolaire et bipolaire. Dans le cas du mode double monopolaire (Exemple : contact 1 et 2 négatif) l'impédance totale est divisée par deux (loi d'Ohm). En effet, les deux impédances de l'interface contact/tissu sont parallèles dans le circuit.

L'impédance est déterminée par la console de programmation à partir d'une chute de tension sur un condensateur de sortie pendant une impulsion. Ce calcul a été vérifié (Hemm 2005) avec la collaboration de la société Medtronic et du Professeur Mennessier du Laboratoire de Physique Théorique et Astroparticules à Montpellier (CNRS, UMR 5207, Université Montpellier 2).

- **Le courant**

Le courant indiqué par l'appareil représente la somme du courant de fonctionnement du stimulateur et du courant réellement envoyé vers le cerveau à un instant t, pour une impulsion de mesure. Lors de la mesure, un courant continu est envoyé égale à la quantité de courant envoyée lors d'une impulsion thérapeutique (Hemm 2005) (Figure 2.23). Pour une durée

d'impulsion de 450 µs et une fréquence de 130 Hz, le courant réellement délivré est d'environ $\frac{7700\mu s}{450\mu s} = 17.1$ fois plus élevé. Par exemple, pour un courant mesuré de 70 µA, on obtient un courant délivré d'environ 1.2 mA qui correspond aux grandeurs mentionnées dans la littérature (Saint-Cyr, Hoque et al. 2002). Par contre, il est important de préciser que la vraie impulsion thérapeutique ne correspond pas tout à fait à une impulsion rectangulaire, mais que l'amplitude diminue avec le temps dû aux déchargements de condensateurs.

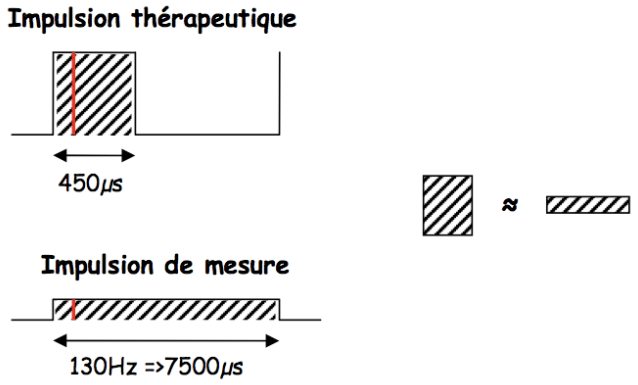


Figure 2.23. Relation entre le courant mesuré et le courant réellement délivré (Hemm 2005).

Les valeurs d'impédance et de courant sont difficiles à prédire avant l'opération car elles dépendent de l'individu. Néanmoins, ces mesures comparées aux valeurs de référence établies à partir des patients améliorés dans notre centre représentent en routine clinique un bon indicateur pour la gestion des paramètres électriques (Hemm, Vayssiere et al. 2004). En effet, un courant trop faible peut être la cause d'un résultat clinique incomplet et il est judicieux d'envisager, par exemple, l'activation d'un autre contact. Il faut également tenir compte d'une baisse d'impédance et donc une augmentation du courant lors de l'activation d'un contact supplémentaire (Hemm, Vayssiere et al. 2004)(Figures 2.24). Une augmentation du courant peut par exemple provoquer des effets secondaires. Un court-circuit peut être détecté par une impédance nulle et un courant très élevé (circuit ouvert : Z~∝ et I~0).

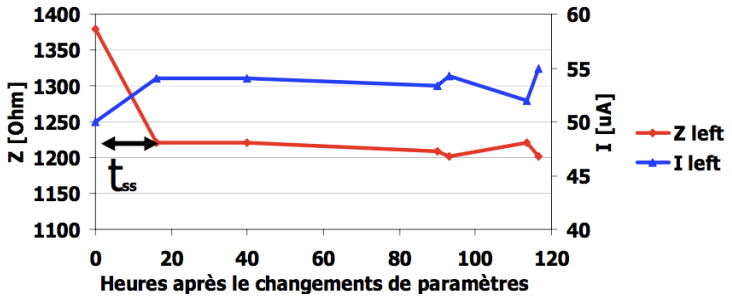


Figure 2.24. Diminution de l'impédance et augmentation du courant en fonction du nombre d'heures après le changement des paramètres (Hemm, Vayssiere et al. 2004)(Hemm 2005).

La densité de charge est également un paramètre à considérer lors de la stimulation cérébrale profonde pour déterminer la sévérité des dommages tissulaires :

$$\text{Densité de charge} = \frac{\text{voltage} \times \text{largeur impulsion}}{\text{impédance} \times \text{surface contact électrode}}$$

La société Medtronic a fourni une limite de densité de charge à 30µC/cm^2 à partir de laquelle des dommages tissulaires peuvent apparaître. Cette limite est basée sur plusieurs études concernant la charge, la densité de charge et les dommages tissulaires (McCreery, Agnew et al. 1990)(Yuen, Agnew et al. 1981)(Pudenz, Bullara et al. 1975)(Brown, Babb et al. 1977)(Pudenz, Bullara et al. 1975)(Agnew, Yuen et al. 1983). Elle a été intégrée au niveau des consoles de programmation, ce qui réduit les combinaisons lors de réglages des paramètres électriques de 25480 à 12964 (voltage, durée d'impulsion, fréquence). La densité de charge limite recommandée peut être remise en question car les fréquences utilisées dans les études sont bien plus basses que les fréquences utilisées en stimulation. De plus, un seuil de dommages neuronaux fréquence-dépendant a été trouvé (Agnew, Yuen et al. 1983).

4.1.3. Durée de vie des stimulateurs

Un autre paramètre qui doit être pris en compte lors du réglage des paramètres de stimulation est la durée de vie des stimulateurs qui dépend de l'amplitude, de la largeur d'impulsion, de la fréquence ainsi que de l'impédance et du courant :

$$\textit{Longévité (années)} = \frac{\textit{Energie disponible}}{\textit{Energie prévue} \times 24 \times 365}$$

$$\begin{aligned}\textit{Energie disponible} &= \textit{Capacité de la batterie (A.hr)}\\ &= 6.4\ \textit{A.hr (Kinetra)}\\ &= 2.7\ \textit{A.hr (Soletra)}\end{aligned}$$

$$\textit{Energie prévue} = \textit{Courant de la batterie} + \textit{Courant electrode}$$

où le courant de la batterie vaut 15 µA pour un stimulateur Kinetra et 7 µA pour un stimulateur Soletra. Le courant de l'électrode se calcule comme suit :

$$\text{Courant electrode} = i = \frac{\text{Amplitude} \times \text{Largeur impulsion} \times \text{Frequence}}{\text{Impedance}}$$

D'après cette formule, il devient évident que pour prolonger la durée de vie des stimulateurs il faut baisser l'amplitude, la fréquence et la largeur d'impulsion. Cependant, comme nous l'avons évoquée précédemment, la baisse de la largeur d'impulsion doit être compensée par une augmentation de l'amplitude pour obtenir un résultat clinique semblable ; il faut compenser la baisse de courant. Si l'impédance augmente, moins de courant est débité et les stimulateurs durent plus longtemps :

Les stimulateurs durent plus longtemps

- Si Mode bipolaire versus monopolaire
- Si 1 contact négatif versus plusieurs contacts négatifs

4.2. Modélisation tridimensionnelle des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation cérébrale profonde

4.2.1. Modélisation de l'électrode

Avant de commencer la modélisation des paramètres électriques de l'électrode, nous représentons l'électrode de stimulation dans le volume cible à l'aide des coordonnées stéréotaxiques et des angles de la trajectoire de l'électrode définies lors de la planification chirurgicale ou à l'aide des IRM postopératoires pour les patients déjà implantés. Dans le modèle, l'électrode est représentée (dimensions réelles) par 8 cylindres (Figure 2.25) :

- 4 cylindres représentant les contacts de l'électrode (1.5 mm de hauteur, rayon 0.635 mm),
- 3 cylindres représentant les isolants (0.5 mm de hauteur, rayon 0.635 mm),
- 1 cylindre représentant la tige isolante de l'électrode (20 mm de hauteur, rayon 0.635 mm).

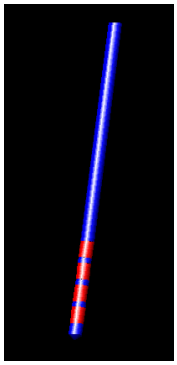


Figure 2.25. Électrode cylindrique à quatre contacts. Le contact 0 est le contact le plus bas et le contact 3 le contact le plus haut (Medtronic 3389).

La terminaison de l'électrode est représentée par un cylindre de 1 mm de hauteur et un cône de rayon 0.635 mm et de hauteur 0.5 mm. Ensuite à l'aide des coordonnées stéréotaxiques de la cible, il suffit de translater le référentiel de l'électrode (situé au milieu de l'isolant entre le contact 1 et le contact 2) vers la cible pour finir avec une double rotation matricielle pour la direction (Figure 2.26).

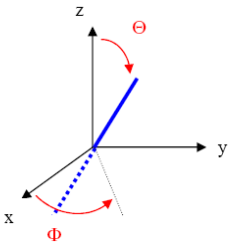


Figure 2.26. Position de l'électrode. L'origine de l'électrode est placée au milieu de l'électrode entre les contacts 1 et 2.

4.2.2. Distribution des paramètres électriques : modèle théorique

Suivant au modèle bidimensionnel du champ électrique développé dans notre centre (Hemm, Mennessier et al. 2005), un modèle tridimensionnel du système de stimulation *in vivo* a été développé incluant l'électrode de stimulation et le stimulateur (Model 7424, 7425, 7426, Medtronic) en collaboration avec le Professeur Mennessier (Laboratoire de Physique Théorique et Astroparticules, CNRS, UMR 5207**,** Université Montpellier 2). Il s'agit d'un modèle isotrope basé sur l'hypothèse que la résistivité du GPi peut être considérée comme homogène. Cette première hypothèse semble appropriée étant donné que la densité de neurones dans le GPi est relativement basse (Yelnik 2002) comparé à d'autres structures comme le NST.
La structure stimulée et son entourage (voisinage de l'électrode) sont représentés par un cylindre de 40 mm de rayon et d'une hauteur de 80 mm (Figure 2.27). Ces dimensions ont été choisies de façon à ce que le potentiel aux parois soit presque nul. La valeur du champ électrique aux parois du cylindre est de l'ordre du ≈0.001 V/mm, dépendant du voltage utilisé et des contacts activés.

La hauteur du cylindre a été choisie en prenant en compte la longueur moyenne entre le point d'entrée de l'électrode sur la surface corticale et la bandelette optique. Les différents calculs ont démontré que cette dimension du cylindre était nécessaire et suffisante car des dimensions supérieures ne modifiaient pas le résultat final. Comme nous l'avons vu précédemment, différentes configurations de l'électrode peuvent être programmées : monopolaire ou bipolaire. En mode bipolaire, les bords du cylindre sont considérés comme isolants. Dans le mode monopolaire, où le stimulateur est positif et un ou plusieurs contacts de l'électrode sont négatifs, le stimulateur a été modélisé par un disque de 20 mm de rayon placé sur la face inférieure du cylindre (Figure 2.27). Un des objectifs de ce modèle est de l'appliquer en routine clinique sur des patients déjà implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde. Il est donc possible de modéliser la distribution de la densité de courant en tenant compte de l'**impédance du patient**. Un des autres objectifs est d'appliquer le modèle lors de la planification chirurgicale. Comme l'impédance du malade n'est pas connue à ce moment-là, il est nécessaire d'utiliser une **impédance théorique**. C'est pourquoi, le rayon du disque représentant le stimulateur a été calculé en comparant et en adaptant la magnitude du ratio des impédances en mode monopolaire et bipolaire dans le modèle, avec les valeurs moyennes des impédances mesurées chez les patients. La taille du stimulateur représenté par le disque a donc été adaptée afin de compenser la différence de distance entre l'électrode et le stimulateur dans le modèle (35.5 mm) envers celle qui est dans le système de stimulation réel (en moyenne 50 cm). En préopératoire, les impédances calculées par le modèle sont représentatives des impédances cliniques (Par exemple, contact 1 négatif : 1185 Ohm, contact 1 et 2 négatifs : 811.6 Ohm, contact 1 négatif et contact 2 positif : 1478.8 Ohm).
Les interactions éventuelles entre les deux électrodes lors d'une stimulation bilatérale ont été négligées dans le modèle.

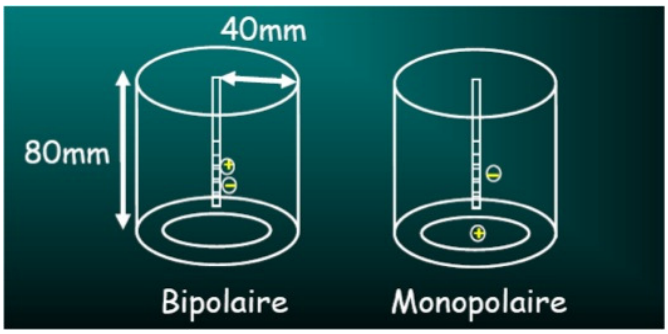


Figure 2.27. Modèle théorique du système de stimulation in-vivo. Le disque sur la face inférieure du cylindre représente le boîtier de stimulation.

4.2.3. Les grandeurs électriques impliquées autour de l'électrode

Dans le contexte de la stimulation électrique, plusieurs grandeurs électriques comme le champ électrique, la densité de courant et le potentiel entrent en jeu.
Chaque charge électrique, se trouvant dans l'entourage d'une autre charge, possède une énergie potentielle dépendante notamment de la distance entre elles. Cette énergie potentielle est appelée le **potentiel électrique** (V). L'unité du potentiel dans le système international est le joule par coulomb (J/C). La quantité J/C est appelée volt (V).
On parle souvent de voltage pour désigner la différence de potentiel ΔV entre deux points proches de l'espace. Le potentiel électrique est défini à partir de la distribution des charges électriques dans l'espace à l'aide de l'application de la loi de Coulomb à une distribution volumique de charge et en utilisant le principe de superposition :

$$V(x_1, y_1, z_1) = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \iiint \frac{\rho(x_1, y_1, z_1)}{r_{12}} dx\, dy_1 dz$$

où $\overrightarrow{r_{12}} = \overrightarrow{r_2} - \overrightarrow{r_1}$ et où ρ est la densité de charge en 1 (autour du point 1 il y a une charge $\rho\, dx_1 dy_1 dz_1$ dans le volume dv= $dx_1 dy_1 dz_1$).

Le gradient de potentiel, c'est-à-dire la différence de potentiel présente sur une distance donnée x est le **champ électrique E** (V/mm). Il décrit la force F qu'il exerce sur une charge Q. Comme les lignes de champ électrique divergent d'une charge ponctuelle positive et convergent vers une autre charge ponctuelle négative, en électrostatique les lignes de champ partent toujours d'une charge positive et aboutissent à une charge négative (Figure 2.28). Les lignes de champ total ne se croisent jamais. Pour toute distribution de charge, le champ électrique résultant est, en chaque point, perpendiculaire à la surface équipotentielle. Par conséquent, étant deux formulations équivalentes, en précisant le potentiel électrique, on précise également le champ et inversement. L'une est dans une perspective de force et l'autre d'énergie. La relation, entre la différence de potentiel et le champ électrique d'une distribution de charge, peut être écrite sous la forme intégrale suivante :

$$\delta V = -\int_{P_i}^{P_f} E \cdot dl$$

où δV représente la différence de potentiel entre points (P_i et P_f) que sépare une distance infinitésimale dl.

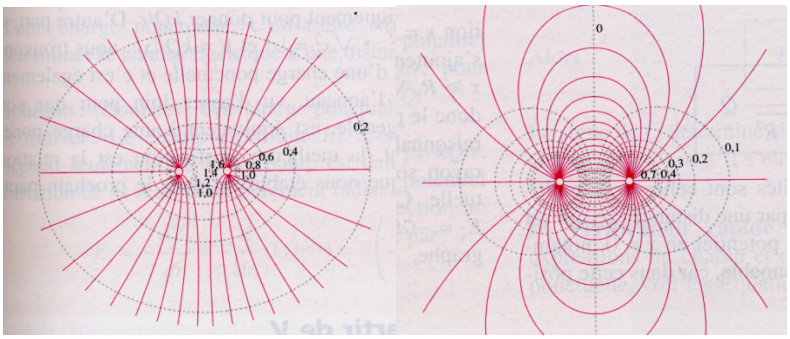


Figure 2.28. En haut, surfaces équipotentielles et lignes de champ de deux charges égales. En bas, surfaces équipotentielles de deux charges opposées (un dipôle).

Les composantes du champ peuvent donc être obtenues par les dérivées partielles :

$$E_x = -\left(\frac{\partial V}{\partial x}\right), E_y = -\left(\frac{\partial V}{\partial y}\right), E_z = -\left(\frac{\partial V}{\partial z}\right)$$

L'intensité du courant I dans le circuit est donnée par la loi d'Ohm. Si nous supposons que l'écoulement des charges est uniforme sur toutes sections, de surface S, du conducteur, nous pouvons définir la **densité de courant,** c'est-à-dire l'intensité qui traverse une unité de surface (J=I/S). Si l'intensité du courant n'est pas uniforme sur la section du conducteur, nous pouvons décomposer cette section en petits éléments d'aire dS. La relation reliant le champ électrique et la densité de courant est donnée par E=Jρ où **E** est le champ électrique, **J** la densité de courant et **ρ** la conductivité σ=1/ρ. C'est la forme locale de la loi d'Ohm.

L'évolution de l'amplitude des trois variables (champ électrique, potentiel et densité de courant) peut être représentée par des isolignes qui lient les points de l'espace de même amplitude (Figure 2.28). Les trois variables électriques sont donc liées entre elles par les propriétés électriques de la matière, c'est-à-dire sa résistivité et sa conductivité.

Dans le cas de l'électrode de stimulation Medtronic, pendant une impulsion de stimulation, une différence de potentiel V est créée entre les deux pôles (positif et négatif) qui sont plus (stimulation monopolaire) ou moins (stimulation bipolaire) éloignés l'un de l'autre. Cette différence de potentiel provoque un courant (considérant les électrons) sortant de l'anode vers la cathode en passant par la/les structure(s) anatomique(s) très proche(s) de l'électrode. La densité de courant est la plus élevée au niveau du contact activé de l'électrode. Plus on s'éloigne, plus cette densité de courant diminue. La différence de potentiel la plus importante apparaît à l'interface électrode/tissu et diminue en s'éloignant de l'électrode (Ranck 1975). Ainsi, le gradient de voltage, donc le champ électrique, diminue également en s'éloignant de l'électrode, car la distance sur laquelle il existe une différence de potentiel donnée augmente avec la distance

à l'électrode. La forme et les valeurs précises pour chacun de ces trois paramètres dépendent des caractéristiques de l'électrode de stimulation, de sa position dans la structure et de la conductivité du tissu l'entourant.

4.2.4. Calcul de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode de stimulation.

La distribution du potentiel V(r, z) est déterminée comme solution de l'équation de Laplace où r représente le rayon, c'est-à-dire la distance axiale et z la distance en hauteur par rapport au milieu de l'électrode.

$$\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial V}{\partial r}\right)+\frac{\partial^2 V}{\partial z^2}=0$$

Le potentiel aux surfaces des contacts activés correspond au voltage programmé et dépend du mode de stimulation choisi. Le potentiel aux parties isolantes de l'électrode et au cylindre l'entourant est perpendiculaire au cylindre. Les contacts qui ne sont pas activés sont considérés comme des conducteurs électriques qui peuvent présenter un potentiel différent de zéro. Ainsi, l'hypothèse faite sur ces contacts est un potentiel constant inconnu qui peut être déterminé par le fait que la somme de courants est égale à zéro. Pour la résolution mathématique de cette équation, une méthode par éléments finis a été utilisée. Le champ électrique et la densité de courant peuvent êtres déduits ensuite. Nous avons incorporé un maillage de 183 points en hauteur (axe z) et de 52 points en rayon. L'espacement entre les points est variable ; il est rapproché près des contacts de l'électrode et large près du cylindre. Par exemple, la distance entre les points successifs près des contacts est de ≈0.05 mm (selon z et r), tandis qu'il est de 1 mm (z et r) près du cylindre. Les singularités au voisinage de l'extrémité des plots sont approchées par un développement à l'ordre dominant (Taylor, ordre = 0).

Nous pouvons ensuite, à partir du potentiel, déduire le champ électrique $\vec{E} = -\vec{grad}(V)$ puis la densité de courant.

Il est à noter que l'impulsion de stimulation générée par le stimulateur de Medtronic est biphasique, et que l'amplitude de l'impulsion de stimulation est définie par le voltage crête-à-crête des phases cathodiques et anodiques. Butson et McIntyre (Butson and McIntyre 2007) ont montré que la « vraie » amplitude correspondant à l'impulsion de stimulation générée par le stimulateur de Medtronic diffère de l'amplitude mesurée par la console de programmation. Afin d'améliorer la précision du modèle, il est donc nécessaire d'incorporer la « vraie » amplitude qui est imposée par le stimulateur. Nous avons donc mesuré les impulsions de stimulation d'un stimulateur Soletra (Medtronic) à l'aide d'un oscilloscope (Tektronix, France). Les mesures que nous avons effectuées sont comparables à celles de Butson et McIntyre (Figure 2.29) (Butson and McIntyre 2007).

Largeur d'impulsion (µs)	Impulsion du stimulateur Soletra d'après Butson et McIntyre (Volt)	Impulsion du stimulateur Soletra mesurée par nos soins (Volt)
450	0.91	0.907
210	0.96	0.958
120	0.99	0.965
60	0.92	0.92

Figure 2.29. Mesure de l'impulsion de stimulation d'un stimulateur Soletra à l'aide d'un oscilloscope. Le voltage imposé à la console de programmation est de 1V avec une fréquence de 130 Hz. L'amplitude enregistrée diffère légèrement du voltage imposé par télémétrie.

Par défaut, nous avons imposé une conductivité de 0.1 $\Omega.m^{-1}$ au voisinage de l'électrode. Cependant, lorsque que l'on modifie l'impédance, la conductivité est recalculée influençant ainsi la densité de courant.

4.2.5. Calcul des volumes et visualisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques

Tout comme le modèle stéréotaxique du GPi, le modèle théorique de la distribution des paramètres électriques a été implémenté en C/OpenGL. Une interface « utilisateurs » a été développée afin de pouvoir sélectionner les paramètres électriques (voltage, configuration des contacts de l'électrode, impédance) de l'électrode que l'on veut visualiser pour chaque patient (Figure 2.30). Il est possible également d'extrapoler et de visualiser une **isoligne de champ électrique** (ou isopotentielles, une valeur de densité de courant) d'un groupe de lignes (de 0.025 à 1 V/mm, Figure 2.33) et de calculer sa surface et son volume (Figure 2.31 et 2.32). Des outils de zoom, translation et rotation 3D ont également été implémentés. Nous pouvons ainsi visualiser en routine clinique la distribution des paramètres électriques de chaque patient en incorporant les paramètres électriques enregistrés à l'aide de la console de programmation. Les lignes isochamps électrique sont visualisées chaque 50mV/mm de 0.025 à 1V/mm et les lignes isopotentielles chaque 50mV.

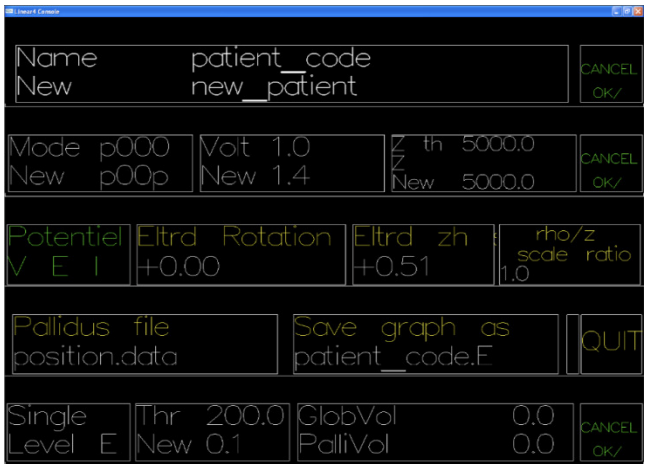


Figure 2.29. Interface utilisateurs permettant la gestion des paramètres électriques du modèle.

À voltage égal, la forme ainsi que le volume des isolignes de champ électrique, isolignes de potentiel, et des lignes de densité de courant varient grandement entre une configuration monopolaire et bipolaire (Figure 2.31). Par exemple, pour un voltage de 1.1 V mesuré par la console de programmation, l'isoligne de champ 0.1 V/mm à un volume de 40.9 mm^3 en mode monopolaire (contact 1 négatif), et de 54.7 mm^3 en mode bipolaire (contacts 1 et 3 positif, contact 2 négatif). Lorsqu'on augmente le voltage de 1.5 V, le volume de l'isoligne de champ électrique 0.1 V/mm est de 67.7 mm^3 en mode monopolaire et de 72.8 mm^3 en mode bipolaire.

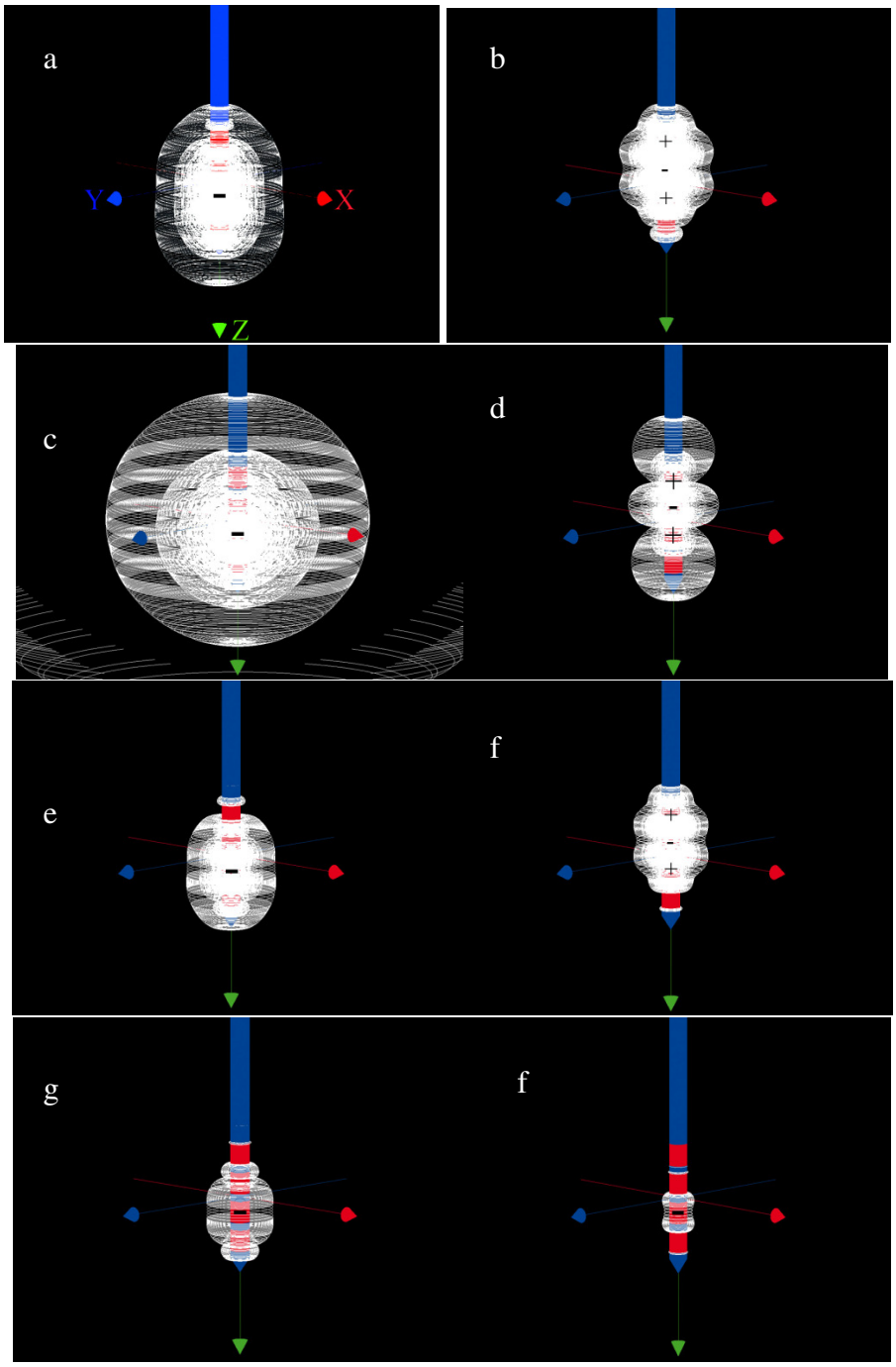


Figure 2.30. Distribution des paramètres électriques autour de l'électrode utilisée en stimulation cérébrale profonde (modèle 3389, Medtronic) représentés par les isolignes de champ électrique (a, b), les lignes isopotentielles (c, d) et la densité de courant (e, f). Les paramètres de stimulation modélisés sont : contact 1 négatif, stimulateur positif, 1.1 V (a, c, e, g, h) et contacts 1 et 3 positifs, contact 2 négatif, 1.1 V (b, d, f). Les parties isolantes sont représentées en bleu et conductrices (contact) en rouge. Les lignes de champ 0.1 V/mm (volume de 55.5 mm^3) et 0.4 V/mm (volume de 6.4 mm^3) ont été extrapolées (g et h).

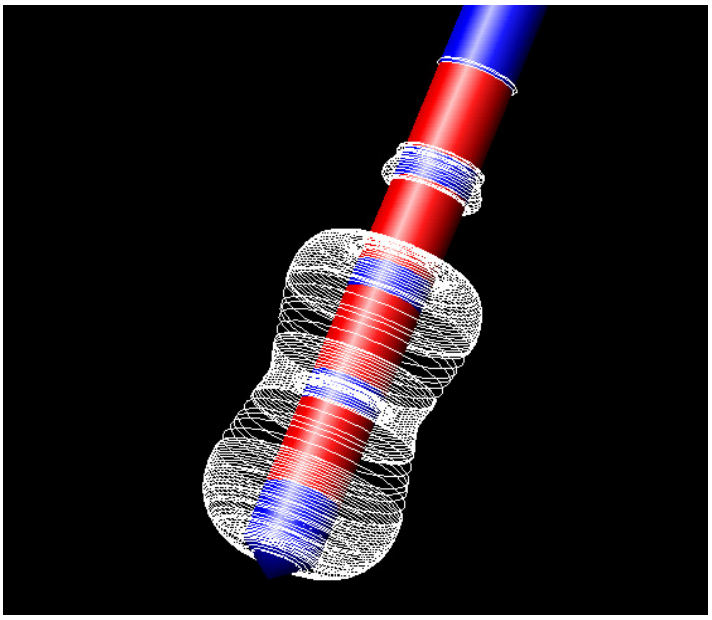


Figure 2.31. Extrapolation de la ligne de champ électrique 0.2 V/mm.

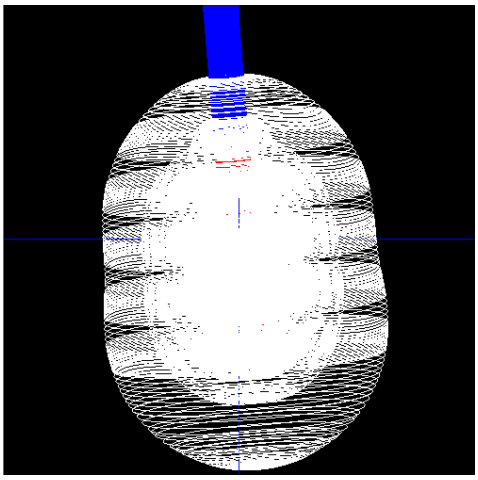


Figure 2.32. Représentation de toutes les lignes de champ (de 0.025 à 1 V/mm avec une incrémentation de 0.025 V/mm) pour la configuration suivante : contact 1 négatif, 1.5 V, 1185 Ohm d'impédance.

En plus des différences de distribution entre les différentes configurations de l'électrode, l'application du modèle montre un champ électrique très élevé au voisinage des contacts qui est dû au changement brusque entre conducteur et isolant. L'effet de bord a été plusieurs fois discuté dans la littérature comme pouvant provoquer un échauffement causé par ces lignes proche des contacts et qui pourrait provoquer des dommages tissulaires (Hemm 2005; Hemm, Mennessier et al. 2005)(Kim, Webster et al. 1984)(Kim, Fahy et al. 1986)(Lindemanns, Heethaar et al. 1975). Cet échauffement semble hautement dépendant de la forme et de la taille de l'électrode (cf. Chapitre 3). Cependant, des études sont nécessaires afin de montrer ce phénomène d'échauffement.

5. Corrélation entre la distribution des paramètres électriques et l'anatomie du GPi

5.1. Visualisation tridimensionnelle de l'interaction entre les paramètres électriques et le GPi

Le modèle du GPi étant obtenu en conditions stéréotaxiques, c'est-à-dire dans l'espace chirurgical, deux étapes sont nécessaires pour corréler l'information anatomique d'un patient avec la distribution des paramètres de l'électrode. Premièrement, les points de certitude, les coordonnées stéréotaxiques de la cible avec les angles de trajectoires de l'électrode (rotation autour de l'axe x et y) sont enregistrés dans le programme. Après le calcul, les paramètres de l'électrode sont sélectionnés pour chaque patient. Nous obtenons ainsi une visualisation stéréotaxique de la distribution des paramètres électriques dans le GPi d'un patient donné. Plusieurs outils ont été implémentés dans le programme afin de manipuler, visualiser et mesurer l'interaction entre les paramètres électriques et l'anatomie individuelle du patient qui va être opéré ou déjà porteur d'un système de stimulation cérébrale profonde (Figure 2.34 et 2.35).

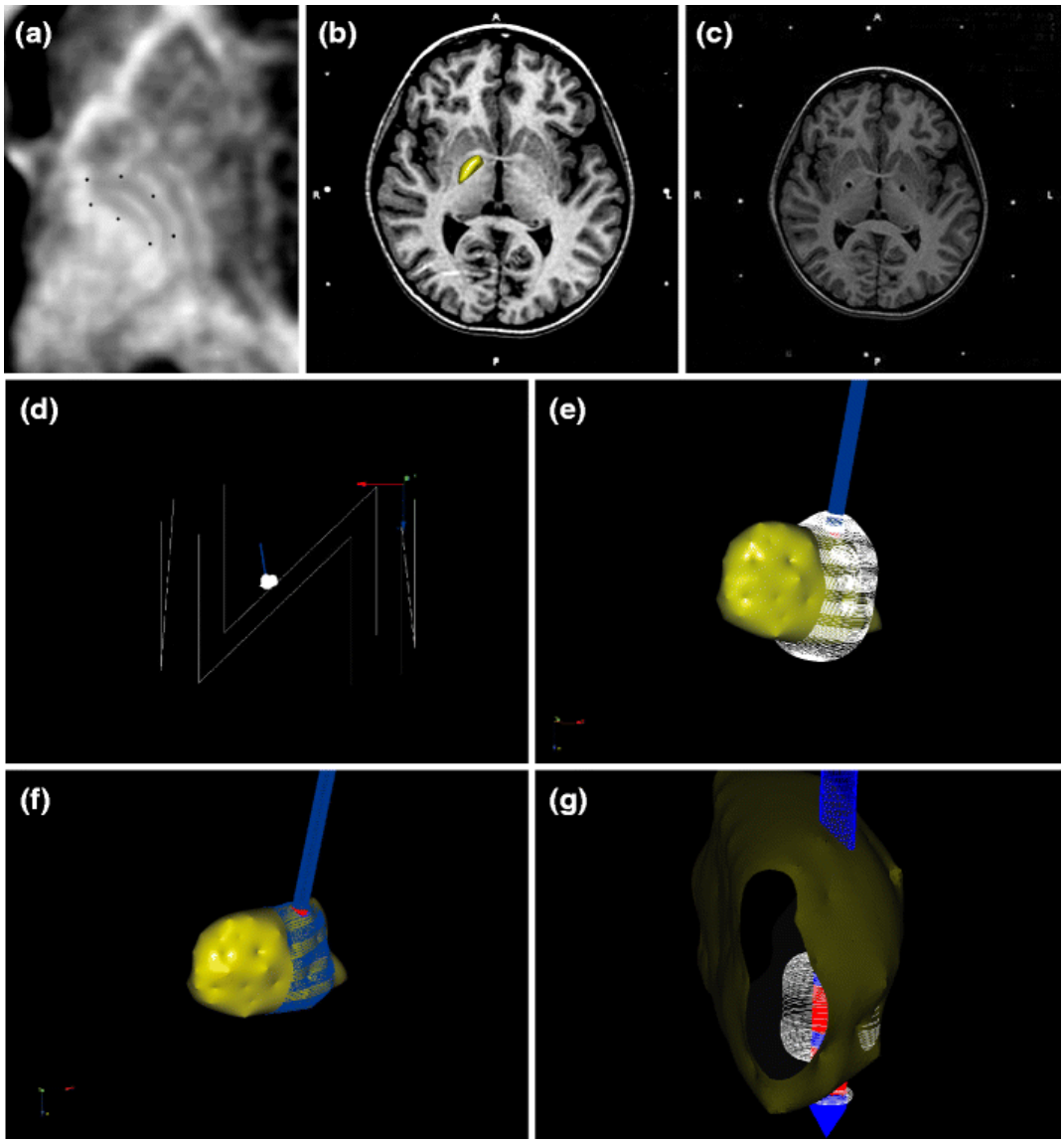


Figure 2.33. Corrélation des données anatomiques et électriques chez une patiente de 12 ans avec un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1 hautement amélioré par la stimulation cérébrale profonde des GPi. (a) IRM montrant le GPi gauche de la patiente et la sélection des points de certitude. (b) Le modèle du GPi fusionné à l'IRM préopératoire de la patiente. (c) Une coupe IRM axiale passant par la cible montrant les artefacts de l'électrode. Nous choisissons la cible comme étant au milieu des artefacts de l'électrode. (d) Vue postérieure du GPi, de l'électrode et des lignes de champ électrique laissant apparaître le cadre de stéréotaxie en trois dimensions ainsi que l'origine du système de coordonnées. (e) Lignes de champs électriques de 0.025 à 1 V/mm dans la partie sensori-motrice du GPi. (f) Les hachures bleues correspondent à l'intersection entre le volume du GPi gauche et le volume de la ligne de champ 0.025V/mm. (g) Extrapolation d'une ligne de champ électrique montrant la corrélation entre le volume du GPi et la ligne de champ électrique 0.2 V/mm (contact 1-négatif, 1.3 V, 1185Ω).

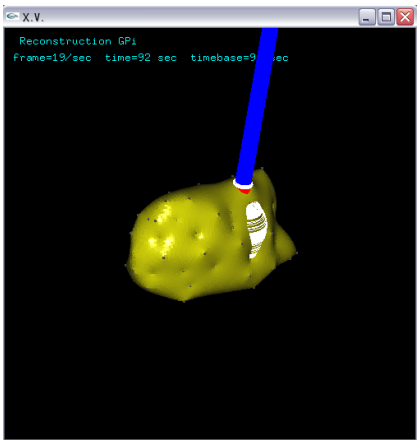


Figure 2.34. Extrapolation de la ligne de champ électrique 0.1 V/mm dans la partie sensori-motrice du GPi d'un patient (1.5 V, Contact 1-négatif, 1000 Ohm).

5.2. Intersections volumiques et surfaciques

Une fois la visualisation tridimensionnelle acquise, nous souhaitions quantifier les différents aspects de la stimulation cérébrale du GPi. Nous avons donc développé un programme permettant le calcul du volume et de la surface de la cible ainsi que le volume et la surface de toutes les lignes de champ électrique, potentiel et densité de courant autour de l'électrode. Pour étudier les interactions entre la distribution des paramètres électriques et l'anatomie du patient, nous avons inclus dans ce programme le calcul de l'intersection entre le volume (respectivement surface) de chaque isoligne et le volume (respectivement surface) cible à l'aide de la grille cubique décrite précédemment. Nous avons exclu de cette intersection volumique, le volume de l'électrode. Nous obtenons donc une visualisation tridimensionnelle et le calcul volumique et surfacique de l'intersection entre les lignes de champ électrique et l'anatomie du Globus Pallidus interne, propre à chaque patient (Figure 2.36). Le calcul surfacique permettra de savoir quelles isolignes atteignent les bords de la structure cible et stimulent au-delà de la cible.

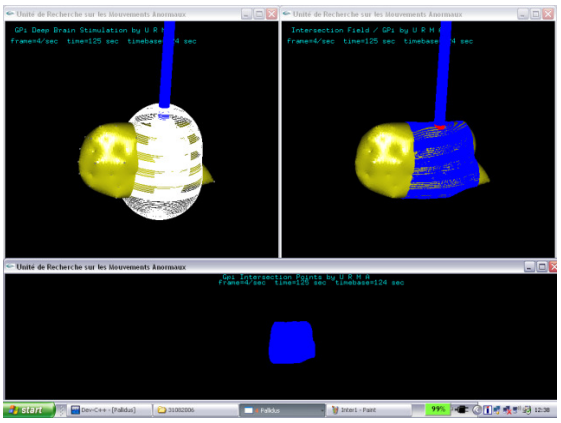


Figure 2.35. Intersection volumique et surfacique de la distribution des lignes de champs électriques et du GPi chez un patient atteint d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire. L'image du bas représente, en bleu, l'intersection volumique entre le GPi d'un patient et la ligne de champ 0.025V/mm.

5.3. Application clinique

Cette méthode a été appliquée à partir des données d'une patiente de 12 ans atteinte d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1. Nous avons utilisé pour la modélisation, l'IRM postopératoire fournissant les données anatomiques, les coordonnées stéréotaxiques de la cible et les angles de trajectoires de l'électrode. La patiente a été implantée dans les GPi sensorimoteurs et suivie pendant deux ans. Le syndrome dystono-dyskinétique a été évalué avant et après l'opération à des intervalles prédéterminés, par l'échelle BFMDRS (Burke, Fahn et al. 1985). Les paramètres de stimulation à trois mois sont : contact 1-négatif, 130 Hz, 450 µs, 1.1V. Les paramètres ont ensuite été adaptés en fonction de la réponse thérapeutique (tableau 12). Étant donné les paramètres de stimulation et la configuration des électrodes, en préopératoire, l'impédance théorique aurait été de 1185Ω.

Tableau 12. Scores cliniques, fonctionnels (BFMDRS) et paramètres électriques d'une patiente traitée par stimulation cérébrale profonde.

	Préopératoire	3 mois postopératoire	2 ans postopératoires
Score clinique (/120)	42	26	4
Score Fonctionnel (/30)	14	14	2
Paramètres électriques sur le système de gauche	-	Contact 1-, stimulateur +, 1.1 V (Amplitude mesurée 1V), 62 µA 1208 Ω	Contact 1-, stimulateur +, 1.5 V (Amplitude mesurée 1.34 V), 52 µA 1848 Ω
Paramètres électriques sur le système de droite	-	Contact 1-, stimulateur +, 1.1 V, 49 µA 1505 Ω	Contact 1-, stimulateur +, 1.3Volt, 45 µA 1840 Ω

L'application du modèle chez cette patiente, montre que le volume du GPi droit est de 629.7 mm^3 et de 596.3 mm^3 à gauche (figure 2.13). Nous avons également calculé l'intersection entre le volume du GPi et le volume de chaque ligne de champ électrique (de 0.025 à 1V/mm). Les résultats sont montrés dans la Figure 2.37. L'augmentation du volume stimulé jusqu'à un certain niveau, réalisé en augmentant le voltage, induit une amélioration clinique chez la patiente. Lors du suivi à 3 mois et à 24 mois, seules les lignes de champs électriques 0.025 V/mm et 0.05 V/mm atteignent la partie postéro-médiale des deux GPi.

Avec la configuration des paramètres de stimulation à 3 mois (tableau 2.1), les lignes de champs électriques 0.025 à 0.350 V/mm atteignent la partie postéro-latérale du GPi droit. En d'autres termes, les lignes de champs de 0.375 à 1 V/mm se situent à l'intérieur du GPi. Concernant le GPi gauche, les lignes de champs de 0.325 à 1 V/mm se situent à l'intérieur du volume cible.

Avec la configuration des paramètres de stimulation à 2 ans, avec une amélioration clinique de plus de 90% sur l'échelle de BFMDRS, les lignes de champs électriques 0.025 à 0.4 V/mm atteignent la partie postéro-latérale du GPi droit et les lignes 0.025 à 0.425 V/mm pour le GPi gauche.

Nous avons ensuite extrapolé et comparé trois lignes de champ électrique : 0.1, 0.2 et 0.4 V/mm. À trois mois de suivi, au niveau du GPi droit, les volumes d'intersections (respectivement surfaces d'intersection) entre le GPi et les trois lignes de champs sont respectivement de 33.5 mm^3 (resp. 22.6 mm^2), 18.7 mm^3 (resp. 4.4 mm^2) et 6.38 mm^3 (resp. 0 mm^2) (Figure 2.37). Ces résultats nous montrent que la ligne de champ électrique 0.4 V/mm est entièrement dans le GPi. Les lignes de champs 0.1 et 0.2 V/mm atteignent le bord postéro-latéral du GPi droit et aucune ligne de champ n'atteint la partie postéro-médiale. Des résultats similaires sont obtenus pour le GPi gauche. À 24 mois, au niveau du GPi droit, les volumes d'intersections (resp. surface d'intersection) des trois lignes de champ avec le GPi sont respectivement 58.4 mm^3 (resp. 22.8 mm^2), 20.5 mm^3 (resp. 7.29 mm^2) et 10.35 mm^3 (resp. 1.39 mm^2) (Figure 2.37). Contrairement à la distribution des paramètres électriques à 3 mois, la ligne 0.4 V/mm atteint le bord postéro-latéral du GPi. Aucune ligne de champ n'atteint la partie postéro-médiale du GPi. Des résultats similaires sont obtenus à gauche.

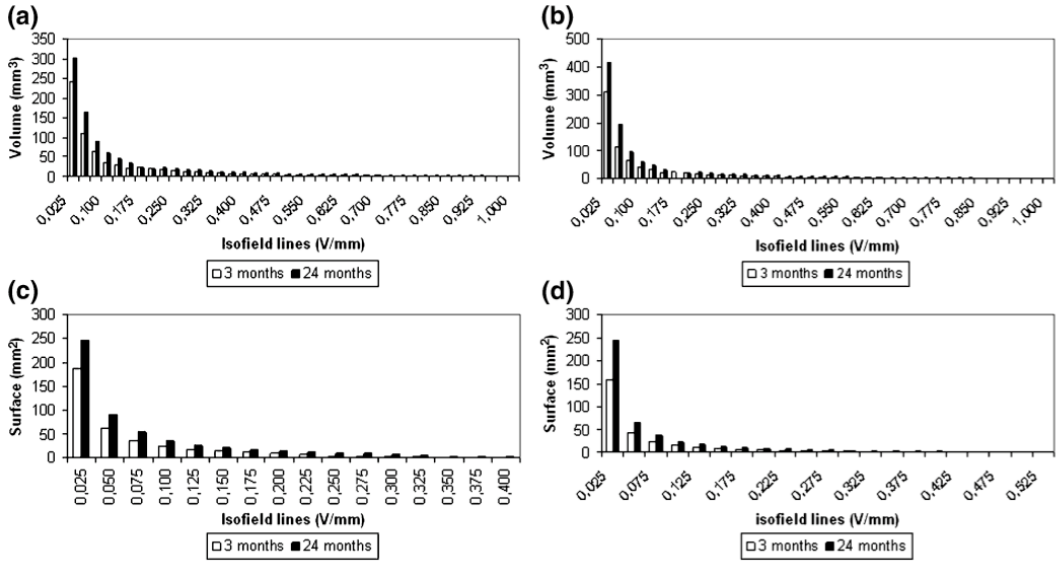


Figure 2.36. Calcul volumique (a, b) et surfacique (c, d) de la corrélation entre les lignes de champ électrique et les GPi d'une patiente atteinte d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1 avec des paramètres de stimulation à 3 et 24 mois. (a) Intersection entre le volume de chaque ligne de champ et le volume du GPi droit. (b) Intersection entre le volume de chaque ligne de champ et le volume du GPi gauche. (c) Intersection entre la surface de chaque ligne de champ et la surface du GPi droit. (d) Intersection entre la surface de chaque ligne de champ et la surface du GPi gauche.

6. Discussion

L'objectif de cette étude était de développer un modèle anatomique et stéréotaxique basé sur l'IRM, couplé à un modèle de distribution des paramètres électriques de l'électrode de stimulation cérébrale profonde, qui puisse être appliqué lors de la planification chirurgicale et en routine clinique lors de l'ajustement des paramètres électriques. Ce modèle permettra également de faire des études morphométriques des noyaux gris visés et le calcul du seuil optimal de stimulation, *i.e.* la quantité de champ électrique nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique, et définir ainsi la cible aussi spécifiquement que possible dans le GPi. Le calcul et la visualisation de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode, en pré- et postopératoire, dans le volume cible, représentent les premiers pas vers la détermination du volume idéal de stimulation. Il donne une idée des influences de la configuration des contacts et du voltage sur la distribution des paramètres électriques dans le volume cible (Butson and McIntyre 2006; Vasques, Cif et al. 2008)(Butson, Cooper et al. 2007)(McIntyre and Thakor 2002; McIntyre, Mori et al. 2004)(Miocinovic, Parent et al. 2006)(Vitek 2008).

Une des limites de ce modèle est l'utilisation d'un modèle homogène. De plus, la distribution spatiale du champ électrique est dépendante des propriétés électriques des tissues au voisinage de l'électrode. La matière grise du système nerveux central est isotropique avec une conductivité avoisinant les 0.2 S/m (Ranck 1963; Li, Bak et al. 1968; Kuncel and Grill 2004). La matière blanche, composée de fibres, est anisotropique avec une conductivité plus forte (1 S/m) dans la direction parallèle aux fibres que dans la direction perpendiculaire aux fibres (0.1 S/m)(Nicholson 1965). Un contact de l'électrode qui est actif dans la matière blanche produira une plus grande diffusion du potentiel électrique et du champ électrique qu'un contact localisé dans la matière grise (GPi).

Quelques groupes utilisent des modèles anisotropes qui tiennent compte de la distribution de la matière grise/blanche et de la direction des fibres en utilisant l'IRM de diffusion dans le but de comprendre le mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde. Ces modèles concernent surtout le NST. En effet, l'utilisation du tenseur de diffusion dans une structure comme le NST, qui est une structure très petite entourée par plusieurs noyaux et de multiples fibres, semble nécessaire (Butson, Cooper et al. 2007). L'inhomogénéité des structures, comme des petites cavités cystiques, peut modifier la forme de la distribution électrique (Astrom, Johansson et al. 2006; Butson, Cooper et al. 2007). McIntyre et al. (McIntyre, Mori et al. 2004) ont décrit un modèle de neurone pour le noyau sous-thalamique. Ils ont déterminé les conductivités du NST en utilisant un tenseur de diffusion chez un patient, et ont corrélé les données avec un modèle de neurone en prenant en compte le diamètre de l'axone et l'espace inter-nodal. L'obtention des valeurs de conductivité permet de tenir compte des inhomogénéités dans la région stimulée. Le plus précis serait de pouvoir intégrer cette information pour chaque patient. En effet, ce type de modèle (McIntyre, Mori et al. 2004) donne une représentation très spécifique du cerveau, mais ne tient pas compte de l'anatomie individuelle du patient qui est dans notre pratique un paramètre crucial. Aström et al. (Astrom, Johansson et al. 2006) ont étudié les effets des cavités cystiques sur la distribution des paramètres électriques en modélisant la matière grise avec des cavités remplies de liquide céphalo-rachidien représentant les espaces de Virchow-Robin. Les espaces de Virchow-Robin et le GPi ont été modélisés comme des sphères et pas d'après leurs propres formes. Butson et al. (Butson, Cooper et al. 2007) ont développé un modèle

du NST d'un patient atteint de la maladie de Parkinson dans le but de prédire le volume de tissus activés par la stimulation cérébrale profonde. Cette étude a montré que le volume de tissus activé par la stimulation diffère selon que l'on soit en conditions isotropes ou anisotropes, par tenseur de diffusion. Ces approches sont très prometteuses car elles tendent à se rapprocher de l'hétérogénéité du cerveau indiquant notamment l'influence des structures environnantes sur la forme de la distribution électrique et donc de la réponse neuronale.

Jusqu'ici, même si les modèles présentés ci-dessus sont très spécifiques (concerne surtout le NST), les modèles utilisant le tenseur de diffusion sont difficiles à appliquer en routine neurochirurgicale et clinique où l'anatomie individuelle de chaque patient est essentielle. La précision de la procédure chirurgicale est un paramètre d'une importance majeure car une précision en dessous de 0.5 mm est nécessaire pour atteindre la cible thérapeutique. L'IRM de diffusion n'est actuellement pas appropriée pour l'implantation des électrodes dues aux résolutions limitées de l'image. En effet, une mesure précise des structures ou interfaces comme le GPi/GPe requiert une haute résolution spatiale qui ne peut être atteinte aujourd'hui par le tenseur de diffusion. Il est donc nécessaire pour construire un modèle utilisant le tenseur de diffusion, de fusionner de multiples images comme des images IRM et des atlas qui impliquent des variabilités spatiales et augmentent la durée de la chirurgie. De plus, l'IRM de diffusion ne peut être appliquée sur les patients déjà implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde (Vasques, Tancu et al. 2008).

Dans cette étude, nous limitons le risque d'erreurs dues aux multiples fusions d'images et les variabilités anatomiques notamment interindividuelles par l'utilisation de l'IRM stéréotaxique seule. Le modèle peut notamment être appliqué avec précision lors du suivi clinique **des patients déjà implantés** par un système de stimulation cérébrale en utilisant l'IRM stéréotaxique postopératoire et les paramètres de stimulation enregistrés à l'aide de la console de programmation. Avant l'opération, le modèle permet de visualiser et de calculer la distribution des paramètres électriques dans le GPi en utilisant une impédance théorique. Hemm et al. (Hemm, Vayssiere et al. 2004) ont montré que les patients améliorés à plus de 80 % sur l'échelle de BFMDRS ont une impédance moyenne de 1283±215 Ω avec un contact négatif, proche de l'impédance théorique dans notre modèle (1185Ω). Cependant, la prédiction de l'impédance avant l'opération est difficile car l'impédance du cerveau de chaque patient est unique (Hemm, Vayssiere et al. 2004). Si l'on prend l'exemple du patient étudié dans ce chapitre, pour la configuration des électrodes à trois mois, nous avons une impédance théorique de 1185 Ω qui est proche de l'impédance du GPi gauche mesurée en postopératoire (1208Ω) et diffère de 420 Ω pour le GPi droit (1505Ω).

Le but du modèle étant l'application lors du suivi clinique des patients et au moment de la planification chirurgicale, nous avons modélisé l'environnement autour de l'électrode de stimulation comme étant homogène avec une résistance isotrope. Dans le cadre de la stimulation cérébrale profonde du GPi, les contacts actifs sont tous à l'intérieur du GPi (matière grise : isotropique). De plus, le GPi à une faible densité neuronale comparée aux autres structures comme le NST (Yelnik 2002). L'homogénéité et l'isotropie semblent donc acceptables si l'on fait l'hypothèse que seules les lignes de champs électriques à l'intérieur du GPi ont un effet thérapeutique. En effet, plusieurs études ont montrées que la position la plus efficace se trouve dans la partie postéro-ventrale du GPi (Coubes, Vayssiere et al. 2002; Tisch, Zrinzo et al. 2007)

qui a été décrite comme la partie sensorimotrice du GPi (Laitinen, Bergenheim et al. 1992) et proche de la voie de sortie des fibres *i.e. ansa lenticularis.* Si ces fibres doivent êtres stimulées pour obtenir un effet thérapeutique optimal, nous pouvons en déduire que ces fibres doivent être comprises dans le volume à stimuler. À l'intérieur du GPi postéro-latéro-ventral, du côté droit, trois localisations de contacts statistiquement différentes en fonction de la partie du corps la plus sensible à la stimulation dans le traitement des SDD, ont été discriminées dans une étude publiée par notre centre (Vayssiere, van der Gaag et al. 2004). Cette organisation somatotopique du GPi sensorimoteur, confirmée par d'autres études (Berretta, Parthasarathy et al. 1997; Krack, Pollak et al. 1998; Kishore, Panikar et al. 2000; Romanelli, Esposito et al. 2005), montre que différentes populations de neurones dans le GPi sont responsables du contrôle de différentes parties du corps. La cible semble donc être une cible spécifique dans un réseau influençant des structures à distance et représentant un petit volume dans le GPi.

L'application du modèle chez un patient atteint d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire DYT1 indique l'importance de la combinaison des données anatomiques et électriques pour quantifier le champ électrique nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique. En effet, le champ électrique (gradient de voltage parallèle à la fibre) est probablement l'un des paramètres les plus importants au déclenchement d'un potentiel d'action (chapitre 3). La visualisation et la quantification d'une ligne de champ spécifique peuvent faciliter la détermination de la région stimulée autour de l'électrode. Selon la position de l'électrode dans la cible, la trajectoire de l'électrode, les paramètres de stimulation des patients, le volume de la cible ainsi que sa morphologie, une valeur de ligne de champ électrique peut émerger comme une valeur « seuil » *i.e.* la ligne de champ et le volume nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique. Pour cela, il convient d'appliquer le modèle de cette étude à notre série de patients atteints d'un SDD. Par exemple, la ligne de champ électrique 1 V/mm, ligne la plus proche de l'électrode, peut être considérée comme insuffisante car très limitée en terme volumique. Au contraire, la ligne de champ 0.1 V/mm couvre une large partie du GPi, s'étendant même en dehors de la cible thérapeutique. Nous avons donc proposé une méthode de modélisation des paramètres électriques dans le GPi afin de trouver, en l'appliquant à notre population, une valeur seuil et, par conséquent, le volume critique à stimuler dans la cible pour obtenir le meilleur effet thérapeutique.

3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'AMELIORATION CLINIQUE DES SYNDROMES DYSTONO-DYSKINETIQUES PRIMAIRES TRAITES PAR STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DU PALLIDUM INTERNE

Publications liées au chapitre 3

Prognostic value of Globus Pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation, *The journal of Neurosurgery, In Press*
X.A. Vasques, *L. Cif, O. Hess, S. Gavarini, G. Mennessier, and P. Coubes*

Factors predicting improvement in primary dystono-dyskinetic syndrome treated by pallidal deep brain stimulation, *Mouvement Disorder Journal, Soumis*
X.A. Vasques, L. Cif, V. Gonzalez, C. Nicholson, P. Coubes

Optimizing current delivery during GPi DBS by electrode design: a theoritical and clinical approach, *Physics in Medecine and Biology, Soumis*
X.A. Vasques, L. Cif, V. Gonzalez, C. Nicholson, G. Mennessier, O. Hess, and P. Coubes

Introduction

Comme décrit dans le premier chapitre, dans les syndromes dystono-dyskinétiques (SDD) primaires, les mouvements et les postures anormaux représentent les seuls signes cliniques, sans aucune autre atteinte neurologique (aucun antécédent de pathologie cérébrale associée, de traumatisme cérébral) ni de sensibilité du syndrome moteur au traitement par la L-dopa (de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002; Breakefield, Blood et al. 2008). Les examens biologiques et l'imagerie cérébrale (IRM notamment) ne révèlent pas d'anomalie dans les protocoles habituels, bien que des signaux anormaux (T1-hypointense/T2-hyperintense) soient communément trouvés dans le putamen, le GPe et le GPi des patients DYT1 opérés dans notre centre (Gavarini, Vayssiere et al. 2008). Ces signaux ne contre-indiquent pas la stimulation cérébrale, mais peuvent limiter son efficacité (Gavarini, Vayssiere et al. 2008). Certains des SDD primaires peuvent être attribués à une cause génétique comme la mutation DYT1. La stimulation haute fréquence du pallidum interne représente maintenant le traitement principal des SDD primaires généralisés (Kumar, Dagher et al. 1999; Coubes, Roubertie et al. 2000; Cif, El Fertit et al. 2003; Krauss, Loher et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Krauss, Yianni et al. 2004; Vidailhet, Vercueil et al. 2005; Kupsch, Benecke et al. 2006).

Bien que la stimulation cérébrale profonde du GPi ait montré des effets bénéfiques chez les patients atteints d'un SDD primaire généralisé, le degré d'amélioration est variable d'un patient à l'autre (Alterman and Snyder 2007). Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse thérapeutique incluant des variables cliniques, anatomiques, chirurgicales et électriques. Par exemple, la localisation de l'électrode dans la cible (Houeto, Yelnik et al. 2007; Tisch, Zrinzo et al. 2007), la technique chirurgicale (Vayssiere, Hemm et al. 2000; Vayssiere, Hemm et al. 2002), le statut DYT1 (Coubes, Roubertie et al. 2000; Cif, El Fertit et al. 2003; Coubes, Cif et al. 2004; Tisch, Zrinzo et al. 2007)(Krauss, Loher et al. 2003; Krauss, Yianni et al. 2004; Vidailhet, Vercueil et al. 2005; Kupsch, Benecke et al. 2006) ou l'âge à la chirurgie (Coubes, Cif et al. 2004) vont influencer la réponse thérapeutique de la stimulation cérébrale. Il existe néanmoins très peu de données sur le rôle du volume du GPi ainsi que du volume stimulé au sein du GPi sur le résultat de la SCP.

Dans un premier temps, nous avons donc comparé les volumes réels des GPi ainsi que les volumes moyens stimulés par chaque ligne de champ dans le GPi entre des patients porteurs d'un SDD primaire classés en deux catégories : très bien améliorés et moins bien améliorés par la SCP. Nous avons ensuite testé et estimé les effets et les interactions entre les variables cliniques (genre, étiologie, âge du début de la maladie, âge à la chirurgie, scores sur l'échelle de BFMDRS préopératoire), anatomiques (volume du GPi) et électriques (volume stimulé, voltage, impédance et courant) sur la réponse thérapeutique exprimée sur l'échelle de BFMDRS, en postopératoire.

Le modèle stéréotaxique a été appliqué a des séries de patients atteints d'un SDD primaire traités par l'implantation d'électrodes de stimulation dans la partie postéro-ventrale des GPi. Les patients ont suivi la même procédure chirurgicale pour le placement des électrodes (Coubes, Vayssiere et al. 2002; Vasques, Tancu et al. 2008). Les patients sont à l'état d'équilibre, *i.e.*

lorsque le réglage des paramètres de stimulation atteint la meilleure réponse thérapeutique au cours du temps. L'évaluation clinique et la programmation des paramètres de stimulation ont suivi le même protocole, ce qui permet la comparaison entre les variables testées et l'amélioration clinique. Il est également à noter que la précision du placement des électrodes a été validée par les résultats cliniques positifs mais surtout par l'IRM postopératoire. Ainsi, nous pouvons éviter une interprétation erronée des résultats due à une éventuelle mauvaise position de l'électrode.

1. Le volume optimal de stimulation

1.1. Le mécanisme d'action de la stimulation

Il existe de nombreuses hypothèses concernant le mécanisme d'action de la stimulation. En effet, l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde ainsi que les applications cliniques ont précédé la compréhension scientifique de son mécanisme d'action. Nous allons présenter ici les principales positions concernant le mécanisme d'action de la SCP sachant qu'il existe de nombreux articles sur ce sujet dans des domaines très variés comme la biologie moléculaire et cellulaire ou l'étude des réseaux neuronaux en neurophysiologie (Hammond, Rouzaire-Dubois et al. 1983; Hammond and Yelnik 1983; Vitek, Chockkan et al. 1999; Montgomery and Baker 2000; Vitek and Giroux 2000; Beurrier, Bioulac et al. 2001; Dostrovsky and Lozano 2002; McIntyre and Thakor 2002; Urbano, Leznik et al. 2002; Vitek 2002; Vitek 2002; Garcia, Audin et al. 2003; McIntyre, Savasta et al. 2004; Garcia, D'Alessandro et al. 2005; Butson, Cooper et al. 2006; Butson, Cooper et al. 2007; Hammond, Bergman et al. 2007; Vitek 2008)(Benazzouz, Piallat et al. 1995; Benazzouz, Gao et al. 2000; Benazzouz, Gao et al. 2000; Benazzouz and Hallett 2000). Les expériences sur les modèles neuronaux ont comme but d'étudier la génération d'un potentiel d'action qui résulte suite à la stimulation cérébrale profonde (Grill 1999; McIntyre, Grill et al. 2004; McIntyre, Mori et al. 2004). Les enregistrements neuronaux sont faits pendant et après la stimulation haute fréquence afin d'étudier les changements de l'activité neuronale dans le noyau gris visé ainsi qu'au niveau des projections du noyau (Dostrovsky and Lozano 2002; Anderson and Mullins 2003; Hashimoto, Elder et al. 2003). Les expériences avec des microdialyses sont faites afin de comprendre les changements au niveau des neurotransmetteurs à travers le réseau des ganglions de la base (Windels, Bruet et al. 2000; Bruet, Windels et al. 2001; Windels, Bruet et al. 2003; Windels and Kiyatkin 2003; Windels, Carcenac et al. 2005). Enfin, des travaux d'imagerie notamment en TEP (tomographie par émission de positron) ou en imagerie fonctionnelle (IRMf) sont conduits pour observer les changements de l'activité des réseaux durant la SCP (Jech, Urgosik et al. 2001; Perlmutter, Mink et al. 2002; Jech, Ruzicka et al. 2006; Perlmutter and Mink 2006).

Les études conduites dans ces différents domaines ont suggéré des mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde qui apparaissent très éloignés les uns des autres. Cependant, lorsque chacun de ces résultats est considéré, une compréhension plus globale du mécanisme d'action de la stimulation haute fréquence peut être acquise. Chaque résultat fournit une pièce du puzzle (Vitek 2002).

Une première hypothèse est née avec le renouveau de la stimulation en 1987 quand Benabid et al. (Benabid, Pollak et al. 1987; Benabid, Pollak et al. 1991) ont montré que la stimulation à haute fréquence du thalamus induisait les mêmes effets sur le tremblement de la maladie de Parkinson que sa destruction. Différentes hypothèses existent aujourd'hui sur les bénéfices thérapeutiques de la stimulation cérébrale. Le point clé est de comprendre pourquoi la stimulation haute fréquence des noyaux gris peut produire le même effet que la lésion de ces mêmes structures. Deux explications ont été largement avancées dans plusieurs publications (McIntyre, Savasta et al. 2004) (Vitek 2002):

- la SCP génère une ablation fonctionnelle en supprimant ou en inhibant la structure qui est stimulée,

- la SCP résulte en une activation de la structure stimulée qui est transmise à travers le réseau.

Les hautes fréquences utilisées en stimulation cérébrale profonde (>100 Hz) peuvent avoir des effets très différents de ceux observés à très basse fréquence. Cela serait dû notamment aux propriétés de plasticité des transmissions synaptiques glutaminergique et GABAergique. La stimulation cérébrale est une stimulation extracellulaire qui peut « activer » plusieurs éléments neuronaux à la fois comme les corps cellulaires présent dans le noyau "cible", les axones afférents à la structure ou les axones de passage dans cette structure. Les enregistrements extracellulaires sont difficiles à obtenir car parasités par les artefacts à haute fréquence générés par la stimulation cérébrale. Pour contourner cette limitation, de nombreuses équipes ont baissés l'intensité ou la fréquence des stimuli. Cependant, les résultats obtenus ne peuvent être totalement exploitables car les effets cliniques ne sont positifs qu'à des fréquences supérieures à 100 Hz et des voltages avoisinant les 1 à 2 Volts. Il a fallu donc mettre en place des méthodes de soustraction des artéfacts. En considérant les deux grandes directions (inhibition ou activation), de nombreuses hypothèses ont été faites dont notamment les quatre suivantes (Dostrovsky and Lozano 2002; McIntyre and Thakor 2002; Vitek 2002):

- Blocage de la dépolarisation (Beurrier, Bioulac et al. 2001) : la stimulation induit des altérations dans l'activation des courants voltage-dépendant qui bloquent les voies de sortie près de l'électrode de stimulation.

- Inhibition synaptique (Dostrovsky and Lozano 2002) : une inhibition indirecte des voies de sortie par l'activation des terminaisons axonales qui ont des connexions synaptiques avec les neurones près de l'électrode de stimulation.

- Dépression synaptique (Urbano, Leznik et al. 2002) : une « panne » de la transmission synaptique des voies efférentes des neurones stimulés, qui a pour résultat une perte de neurotransmetteurs.

- Stimulation induisant une modulation de l'activité du réseau pathologique (Montgomery and Baker 2000) : la stimulation induit une interruption de l'activité des réseaux pathologiques.

Le blocage de la dépolarisation et l'inhibition synaptique ont été très tôt évoqué pour expliquer la similarité entre le bénéfice thérapeutique lors de l'ablation chirurgicale partielle des cibles et de la SCP pour le traitement des mouvements anormaux. Des enregistrements représentant l'activité somatique dans les noyaux stimulés, ont soutenues les deux hypothèses (Benazzouz, Piallat et al. 1995)(Benazzouz and Hallett 2000 ; Dostrovsky, Levy et al. 2000; Beurrier, Bioulac et al. 2001; Bikson, Lian et al. 2001; Kiss, Mooney et al. 2002; Lian, Bikson et al. 2003). Dans le NST, ces équipes ont montré que la stimulation haute fréquence inhibe l'activité des neurones stimulés soit parce qu'elle les dépolarise de façon excessive (bloc de

dépolarisation), soit parce qu'elle active les terminaisons GABA. Cette stimulation est donc, pour ces auteurs, équivalente à une lésion. La « lésion » va supprimer l'activité pathologique des neurones (NST) permettant ainsi au réseau des noyaux gris de retrouver une activité compatible avec la réalisation du mouvement physiologique.
La limite de ces deux hypothèses est qu'elles ne prennent pas en compte la possible activation indépendante des axones efférents. En effet, plusieurs études ont montré que les axones jouent le rôle le plus important dans l'activation locale des cellules pendant la stimulation extracellulaire (Nowak and Bullier 1998; McIntyre and Grill 1999; Holsheimer, Demeulemeester et al. 2000). De plus, la réponse du corps cellulaire ne représente pas nécessairement la sortie de l'axone durant la SCP.

La dépression synaptique représente une hypothèse attractive pour expliquer l'effet fonctionnel similaire de la SCP et de l'ablation. Cependant, des études, *in vivo,* ont montré qu'il y avait une augmentation de la libération de neurotransmetteurs et des changements dans les décharges des noyaux efférents, ce qui est compatible avec une activation des neurones autour de l'électrode, consécutive à une action synaptique dans leurs cibles pendant la SCP (Windels, Bruet et al. 2000; Anderson, Postupna et al. 2003; Hashimoto, Elder et al. 2003; Windels, Bruet et al. 2003). Nous pouvons donc déduire qu'à un certain niveau, une dépression synaptique peut se produire dans tout le réseau de neurones stimulés mais ne suffit pas à bloquer le signal de transmission entre les noyaux.

D'autres auteurs ont montrés, chez le singe parkinsonien, une activation des neurones du NST en réponse à chaque train de stimulation (Vitek 2002; Vitek 2008), en accord avec des travaux plus anciens de Savasta et al. (Savasta, Windels et al. 2002) qui montraient une augmentation de la libération de glutamate dans les structures cibles du NST pendant la stimulation chez le rat.

Il apparaît donc de plus en plus évident que le mécanisme thérapeutique engendré par la stimulation cérébrale dans le cadre du traitement des mouvements anormaux représente une combinaison de plusieurs phénomènes (Vitek 2002; McIntyre, Savasta et al. 2004). L'activité motrice anormale contrôlée par la SCP est très probablement générée par des patterns altérés, l'augmentation de la synchronisation neuronale et une oscillation rythmique à basse fréquence dans les ganglions de la base et le thalamus (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000; Vitek and Giroux 2000). Il est possible que la SCP ignore les patterns altérés et les oscillations basses fréquences et les remplace par une sortie haute fréquence tonique qui peut être plus facilement compensée par les éléments restant dans le réseau des ganglions de la base (Montgomery and Baker 2000; Vitek 2002; Hashimoto, Elder et al. 2003; McIntyre, Savasta et al. 2004).

Une des questions cruciales a été adressée par Garcia et al. (Garcia, Audin et al. 2003) : Pourquoi la réponse thérapeutique à la stimulation cérébrale profonde n'est valable qu'à haute fréquence ?

Cette équipe a démontré pour le NST des rats par des enregistrements neuronaux qu'à une fréquence thérapeutique de 130 Hz, la stimulation **supprime l'activité spontanée du STN et génère une activité en bouffées**. L'existence d'un mécanisme semblable peut être supposée dans la stimulation du GPi. Ces études (Garcia, Audin et al. 2003; Garcia, D'Alessandro et al. 2005; Hammond, Bergman et al. 2007) permettent de conclure que la SCP (dans le NST) a deux effets : elle « efface » l'activité pathologique des neurones et la remplace par l'activité dictée par la stimulation haute fréquence (que pour des fréquences supérieures à 80 Hz). Les deux principales

hypothèses qui sont faites (inhibition et activation) coexistent aux fréquences supérieures à 80 Hz. En effet, une large gamme de fréquences a été testée (1 à 185 Hz) et à des fréquences de 80-100 Hz et au-dessus la stimulation n'a pas d'effet sur la transmission synaptique qui ne suit pas les même fréquences (il n'y a donc pas d'effet de la stimulation sur les axones afférents au NST), elle stoppe l'activité spontanée « pathologique » des neurones du NST (effet inhibiteur) et active les corps cellulaires et/ou les axones des neurones du NST (effet excitateur). Le résultat final est la production par les neurones du NST d'une activité en bouffées de potentiels d'action avec une fréquence d'environ 60-80 Hz à l'intérieur, activité, propagée en l'état ou avec des modifications aux structures de sorties des noyaux gris.

1.2. Le déclenchement d'un potentiel d'action

Le mécanisme par lequel l'axone transmet un signal sur des distances pouvant atteindre un mètre de long est le **potentiel d'action**. Il s'agit d'une onde électrique qui s'auto-génère et se propage le long de l'axone depuis son origine, dit segment initial (ou cône axonique), au niveau du corps cellulaire, jusqu'à son extrémité où se font les contacts synaptiques. Lors de la stimulation cérébrale profonde, un potentiel d'action est déclenché. D'après plusieurs auteurs, la génération des potentiels d'action a lieu au niveau des axones et non pas des corps cellulaires (McIntyre and Grill 1999)(Holsheimer, Demeulemeester et al. 2000; Wu, Levy et al. 2001). Le potentiel d'action est déclenché consécutif à une stimulation qui modifie la différence du potentiel membranaire entre le milieu intra- et extracellulaire (Figure 3.1) par rapport à sa valeur de repos, amenant celui-ci vers une valeur moins négative (dépolarisation). Pour qu'un potentiel d'action soit généré et puisse se propager, il est indispensable que la membrane soit suffisamment dépolarisée. Il semble donc important d'identifier le paramètre électrique, qui est généré par l'électrode de stimulation, qui peut être responsable du déclenchement d'un potentiel d'action : le courant, le potentiel ou le champ électrique (Rutten 2002). En effet, un courant traverse les structures anatomiques s'interposant entre la cathode et l'anode et les membranes neuronales grâce à une différence de potentiel (Ranck 1975; Holsheimer, Demeulemeester et al. 2000). Cette différence de potentiel apparaissant sur une certaine longueur du neurone peut être exprimée par le **champ électrique**.

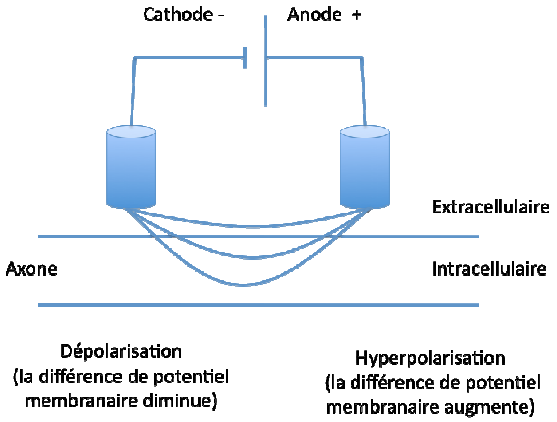


Figure 3.1. Le déclenchement d'un potentiel d'action se fait par une différence de potentiel électrique entre l'anode et la cathode le long du neurone.

Afin de simuler le mécanisme d'action de la stimulation, plusieurs études ont modélisé la densité de courant ou le champ électrique dans plusieurs régions du système nerveux central (Ranck 1975) comme le cortex cérébral (Nathan, Sinha et al. 1993), le cervelet (Sepulveda, Walker et al. 1983). Les principales études faites dans le cadre de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement des mouvements anormaux concernent le champ électrique dans le NST (McIntyre and Grill 1999)(McIntyre, Grill et al. 2004)(McIntyre, Miocinovic et al. 2007)(McIntyre, Mori et al. 2004)(Chaturvedi, Butson et al. 2006; Miocinovic, Parent et al. 2006)(Butson, Cooper et al. 2007)(Butson, Cooper et al. 2006).

Le champ électrique apparaît comme un paramètre important car des études ont démontré que le gradient de voltage le long de l'axone (c'est-à-dire le champ électrique parallèle à la fibre) représente le paramètre signifiant au déclenchement d'un potentiel d'action (Ranck 1975; Rothwell 1997). Nous allons donc concentrer notre analyse sur le champ électrique afin de déterminer s'il existe un volume optimal de stimulation pour l'obtention de l'effet thérapeutique.

1.3. Le seuil thérapeutique

Si l'on considère que le déclenchement d'un potentiel d'action est une conséquence du champ électrique parallèle au neurone ou à son axone, la distance sur laquelle cette différence de potentiel doit être présente est finie. On fait donc l'hypothèse qu'une certaine quantité de champ électrique minimal est nécessaire, au niveau de la membrane du soma neuronal et/ou de l'axone, pour déclencher un potentiel d'action (Rothwell 1997). Nous allons appeler ce champ électrique minimal le « **champ électrique seuil** ». La présence d'un seuil signifierait que des neurones ne peuvent être activés que dans un certain volume autour de l'électrode au sein duquel le champ électrique est assez fort, c'est-à-dire où il reste au dessus du seuil (Figure 3.2).

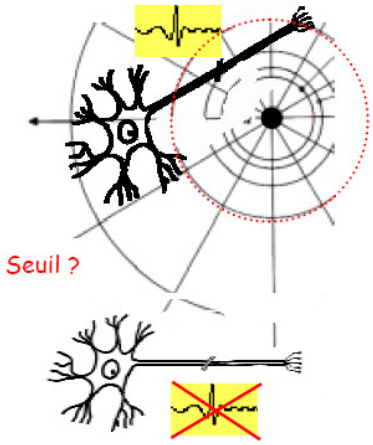


Figure 3.2. Des neurones dans le champ électrique d'une électrode (Hemm 2005).

La connaissance de ce seuil permettrait de mieux identifier la zone qui contient les neurones à stimuler, c'est-à-dire la vraie cible thérapeutique. Evidemment, la localisation de ce volume cible guiderait le planning chirurgical. Le but est donc de trouver le volume minimal à stimuler pour obtenir le meilleur effet thérapeutique de la SCP dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques. Nous avons vu que le champ électrique est une succession de lignes de champ autour de l'électrode de stimulation ; de 1 V/mm (ligne très proche de l'électrode) à très près de 0 V/mm (ligne éloignée de l'électrode). L'hypothèse que l'on peut faire est qu'une de ces lignes de champ est responsable de l'effet thérapeutique et que cette ligne de champ (le seuil) doit stimuler un certain volume dans la cible.

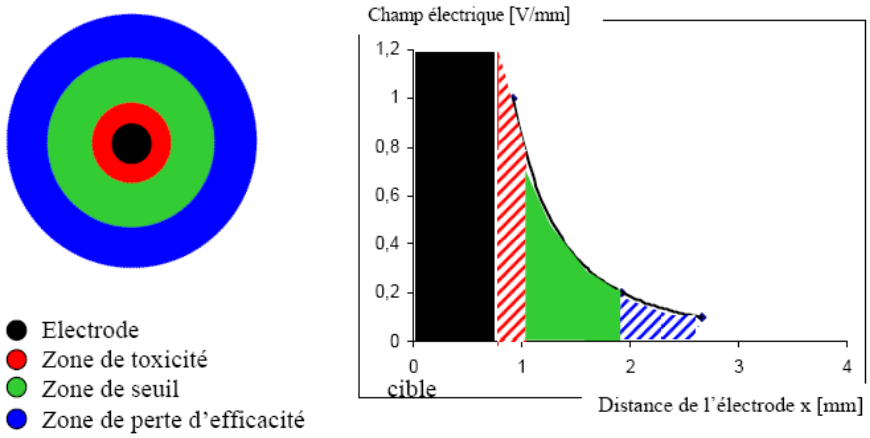


Figure 3.3. Fenêtre de stimulation efficace (Hemm 2005).

Il n'est pas exclu qu'un **seuil maximal** de stimulation existe. Ainsi, une fenêtre de stimulation est définie, comme cela a été décrit par Rutten et al. pour l'activation du soma (Figure 3.3) (Rutten 2002). Ce seuil maximal peut être dû à :

- un **seuil de toxicité** (risque de lésion, donc de mort cellulaire au-delà d'une certaine densité de charge),
- une **perte d'effet,**
- des **effets secondaires** (activation d'autres neurones).

1.4. Position de l'électrode dans le volume cible

On suppose qu'un certain seuil doit être atteint afin d'obtenir le déclenchement d'un potentiel d'action. Il faut donc définir le volume critique au sein du quel un nombre minimal de neurones doit être activé pour produire l'effet thérapeutique. La question que l'on peut se poser est de savoir s'il faut inclure 100% des neurones à l'intérieur du volume cible ou s'il suffit de fournir un champ moyen activant un pourcentage inférieur. Une autre question est de savoir

comment ce seuil thérapeutique doit-il être placé par rapport à la cible. Nous pouvons alors faire deux grandes hypothèses.

<u>Supposons que la cible soit circulaire avec l'électrode positionnée de façon isocentrique :</u>

- Seule une partie de la cible doit être couverte par le seuil. Il suffit d'activer un certain pourcentage de neurones. Le volume critique est inférieur au volume cible (Figure 3.4).

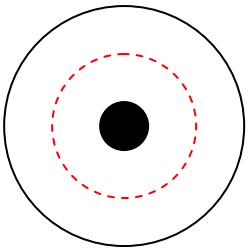


Figure 3.4. Le volume critique est inférieur au volume cible.

- L'ensemble de la cible doit être couvert pour obtenir un effet thérapeutique optimal. Le volume critique est égal au volume cible (Figure 3.5).

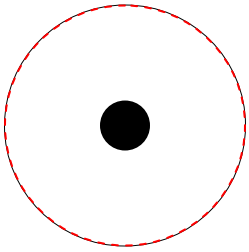


Figure 3.5. Le volume critique est égal au volume cible

Dans ce cas précis, d'autres hypothèses doivent être prises en compte :

1. Le seuil ne doit pas dépasser les bords afin d'éviter des effets secondaires (seuil effets secondaires = seuil effet thérapeutique),

2. Le seuil peut dépasser la cible sans provoquer une sur-stimulation (Figure 3.6), c'est-à-dire des effets secondaires. Cela voudrait dire que le seuil de déclenchement d'effets secondaires est supérieur au seuil d'effet thérapeutique.

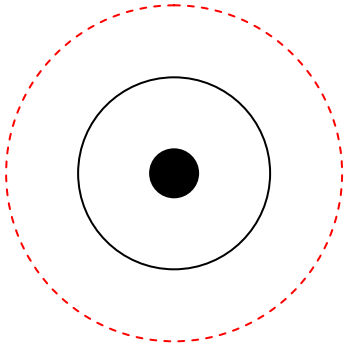


Figure 3.6. Le volume critique est supérieur au volume de la cible.

<u>On suppose l'électrode de stimulation placée de façon non isocentrique à la cible :</u>

1. Une activation partielle est suffisante :

- Si le seuil ne doit pas dépasser les bords de la cible, l'effet thérapeutique est dépendant du pourcentage couvert de la cible et ainsi de la proximité de l'électrode (Figure 3.7).

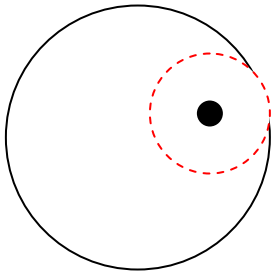


Figure 3.7. Une activation partielle est suffisante

- Si les bords de la cible peuvent être dépassés (Figure 3.8), le seuil se trouvera entre le cercle inscrit (Figure 3.7) et le cercle excrit (Figure 3.9).

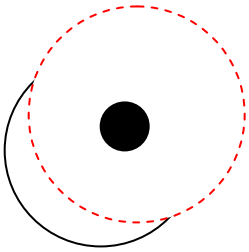


Figure 3.8. Les bords de la cible peuvent être dépassés par le seuil.

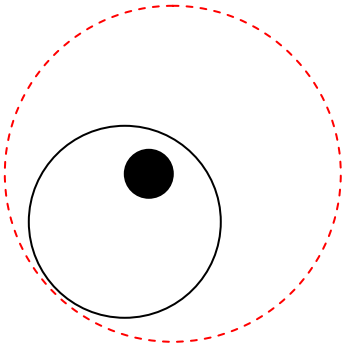


Figure 3.9. Le cercle excrit du seuil thérapeutique.

2. Une saturation à 100% est nécessaire (Figure 3.9) :

- le seuil ne doit pas dépasser les bords de la cible, un effet thérapeutique optimal ne pourra jamais être obtenu dû au positionnement non centrique de l'électrode,

- Si le seuil peut dépasser les bords, c'est le cercle excrit de rayon correspondant à la plus grande distance électrode – bord de la cible qui décrit la position optimale du seuil. (Figure 3.9).

Notre compréhension de la taille et de la forme tridimensionnelle du volume de tissus directement influencés par la SCP est très limitée surtout dans une structure comme le GPi. Il est donc important de définir la cible aussi précisément que possible et d'appliquer le modèle développé dans cette étude aux patients atteints d'un syndrome dystono-dyskinétique.

Le but est donc de trouver la ligne de champ-seuil produisant l'effet thérapeutique. Si la ligne de champ-seuil est une ligne de champ forte c'est-à-dire très proche de l'électrode, couvrant un petit volume autour de l'électrode, alors cela voudrait dire qu'un petit volume stimulé à l'intérieur du GPi sensorimoteur suffit à obtenir l'effet thérapeutique (Figure 3.10).

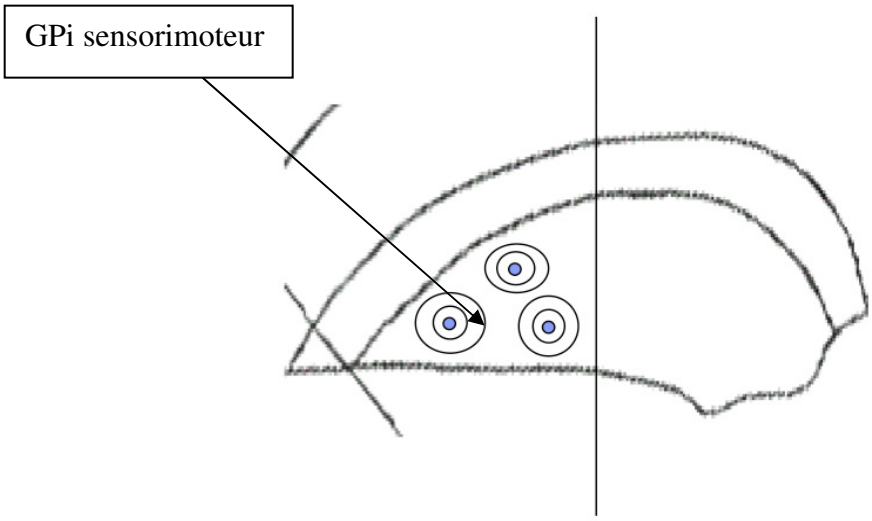


Figure 3.10. Ligne de champ proche de l'électrode de stimulation.

Si la ligne de champ-seuil est faible c'est-à-dire éloignée de l'électrode, couvrant un grand volume, alors nous serrons plus proche d'un effet proportionnel (Figure 3.11).

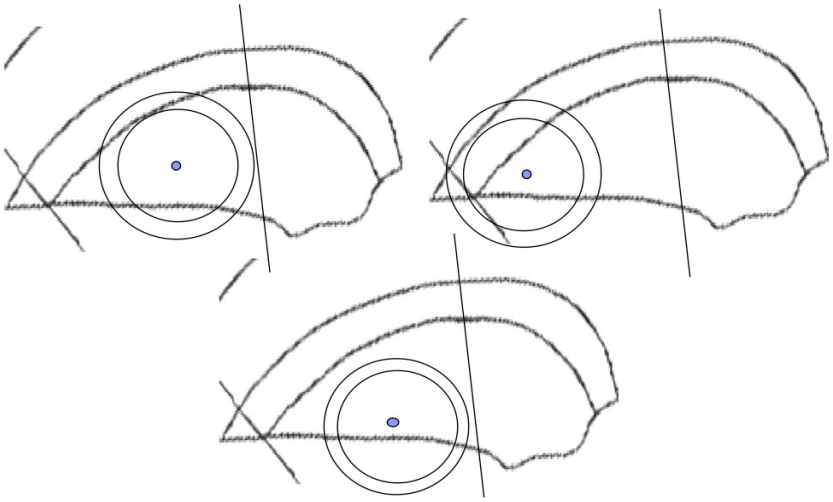


Figure 3.11. Ligne de champ éloigné de l'électrode de stimulation.

1.4. La cible thérapeutique : le Globus Pallidus interne

En général, on peut discuter deux hypothèses par rapport à la cible thérapeutique dans une structure. **Premièrement,** on peut supposer un effet proportionnel où l'effet thérapeutique est d'autant plus important que le volume stimulé est étendu. Au niveau neuronal cela veut dire que plus le volume stimulé augmente, plus le nombre de neurones inclus dans ce volume et ainsi activés augmente et plus la stimulation est efficace. Un tel effet est possible quand les neurones sont dispersés sur toute une zone. **Deuxièmement,** la vraie cible pourrait consister en une toute

petite zone à l'intérieur du volume stimulé, où tous les neurones à stimuler sont regroupés en faisceau, par exemple à la sortie ou à l'entrée d'une structure. Dans ce cas, on pourrait parler d'un effet non proportionnel. Afin de tester ces deux hypothèses spécifiques à la stimulation du GPi, nous souhaitons corréler l'organisation anatomique du GPi à la position effective des électrodes de stimulation implantées.

Le GPi fait partie des ganglions de la base et, recevant des projections du cortex cérébral, il constitue la principale voie de sortie du système moteur. Il est traversé par de nombreuses fibres myélinisées et les cellules y sont peu nombreuses, d'où le nom pallidum, noyau pâle. Comme nous l'avons vu au premier chapitre, les **fibres afférentes** au pallidum interne postéro-ventral proviennent essentiellement du GPe, du striatum et du noyau sous-thalamique. D'autres viennent du tronc cérébral et du thalamus. La majorité des **fibres efférentes** du pallidum interne sont des fibres pallido-thalamiques qui se repartissent en l'anse lenticulaire (née de la partie latérale du pallidum interne) et le faisceau lenticulaire (né de la partie médiane du pallidum interne).

A Montpellier, au cours des années, la position de l'électrode choisie comme la plus efficace a été définie dans la **partie postérieure et ventrale du GPi** de façon très précise (Coubes, Vayssiere et al. 2002; Coubes, Cif et al. 2004).
Cette partie qui correspond au GPi sensori-moteur (Laitinen, Bergenheim et al. 1992) est proche de la voie de sortie du GPi, classiquement l'anse lenticulaire (Harnois and Filion 1982). Les connaissances anatomiques chez l'homme sur la taille, la forme et la distribution des neurones de l'anse lenticulaire sont parcellaires.
Une **étude microanatomique** sur un cerveau humain réalisé dans notre centre n'a pas pu confirmer l'hypothèse d'un regroupement en faisceau de fibres à la sortie du GPi (l'anse lenticulaire). Seule une concentration de ces fibres sur une zone de 2 mm en regard du troisième quart de la structure a pu être décrite (Cif 2004) (Figure 3.12).

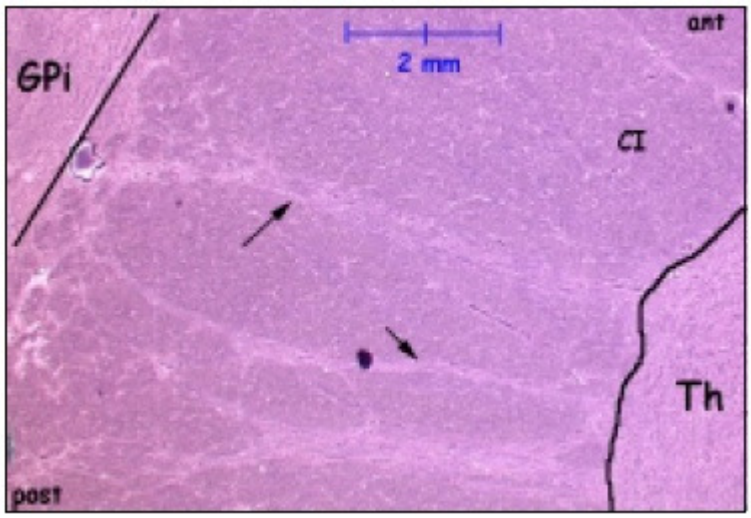


Figure 3.12. x25 ; Organisation parallèle des fibres pallido-fugales qui apparaissent plus nombreuses en arrière (Cif 2004).

Si on considère que l'ensemble de ces fibres doit être activé pour obtenir un effet thérapeutique optimal, on pourrait conclure qu'elles doivent toutes être atteintes dans le volume stimulé.

Lors d'une étude analysant la répartition des contacts efficaces chez des patients dystoniques, nous avons pu démontrer pour le côté droit, qu'une position spécifique de l'électrode à l'intérieur du GPi existe en fonction de la distribution des signes cliniques (Vayssiere, van der Gaag et al. 2004). Cette description d'une organisation somatotopique renforce l'hypothèse d'une dispersion de neurones et l'absence d'un vrai faisceau regroupant l'ensemble des fibres de sortie.

A Montpellier, les trajectoires des électrodes sont plutôt verticales (Coubes, Vayssiere et al. 2002). De plus, l'étude microanatomique a montré une distribution parallèle des fibres axonales quittant le GPi orthogonalement (Cif 2004) et donc perpendiculairement à l'électrode. Plusieurs auteurs (Rudin and Eisenman 1954; Rothwell 1997; Ashby, Strafella et al. 1998) ont mentionné que le potentiel transmembranaire nécessaire pour le déclenchement d'un potentiel d'action est plus facilement atteint pour des fibres orientées de façon orthogonale à l'électrode. Ce fait renforce l'hypothèse que la cible thérapeutique est représentée par la ou les voies de sortie du GPi.

2. Valeurs pronostiques du volume pallidal et du volume stimulé dans le traitement par SCP des SDD primaires généralisés

Comme la réponse clinique des patients atteint d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire, traités par SCP du GPi est variable, nous avons analysé l'impacte du volume du pallidum interne ainsi que le volume stimulé par chaque ligne de champ sur le score postopératoire de l'échelle motrice de BFMDRS. Pour cela, nous avons appliqué le modèle stéréotaxique et comparé deux populations : la première composées de patients très bien améliorés par la stimulation cérébrale et la deuxième avec des patients moins bien améliorés.

2.1. Application clinique chez 30 patients atteints d'un SDD

La méthode a été appliquée chez 30 patients droitiers souffrant d'un SDD primaire généralisé sévère (14 de sexe féminin, 16 masculins). L'âge moyen à la chirurgie est de 22.2±13.6 ans et l'âge moyen du début de la maladie est de 11.4±7.7 ans. Les données que nous avons utilisées pour appliquer le modèle stéréotaxique sont les IRM pré- et postopératoires, les coordonnées de la cible ainsi que les angles de trajectoire de l'électrode. Les patients (Tableau 13) ont été traités par une implantation bilatérale du GPi sensorimoteur. Chaque patient a été évalué avant et après l'opération par un neurologue (Dr. Cif, Dr. Azais, Dr. Biolsi) et un neurochirurgien (Professeur Philippe Coubes) à des intervalles prédéterminés en utilisant les deux sections de l'échelle BFMDRS, *i.e.* la partie motrice et fonctionnelle. Les scores que nous avons retenus sont les scores à l'état d'équilibre des patients c'est-à-dire que les paramètres électriques ne sont plus modifiés car on ne peut pas obtenir, en les modifiant, une amélioration clinique supplémentaire. La durée moyenne du suivi à l'état d'équilibre est de 4.1±1.98 années. Les paramètres de stimulation à l'état d'équilibre des patients sont montrés dans le tableau 14.

Parmi les 30 patients, 20 patients très bien améliorés par la stimulation (Groupe I) ont montré des améliorations moyennes à 97±4.6% et 88.3±21.8% sur l'échelle motrice et fonctionnelle. Dix patients qui ont répondu de façon incomplète à la stimulation (Groupe II) ont été évalués respectivement à 56.9±6% et 36.4±21.8%. Il y a donc une différence significative entre les scores postopératoires du Groupe I et du Groupe II aussi bien au niveau moteur ($p<0.0001$) qu'au niveau fonctionnel ($p<0.0001$).

Le scores moteurs et fonctionnels préopératoires ont été côtés à 47.25±18.9 et 11.8±5.4 respectivement pour le groupe I, et de 59.3±28.9 et 15.6±8.4 pour le groupe II. Avant l'opération, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les scores moteurs ($p=0.391$) et les scores fonctionnels ($p=0.366$).

Lorsqu'on compare les scores pré- et postopératoires de chaque groupe, une différence significative est trouvée à la fois pour le groupe I (moteur : $p<0.0001$; fonctionnel : $p=0.005$) et le groupe II (moteur : $p<0.0001$; fonctionnel : $p=0.006$).

Il n'y a aucune asymétrie au niveau des scores moteurs avant et après l'implantation des électrodes entre la partie droite et gauche du corps. Le modèle a également été appliqué à 10 contrôles sains (Groupe III) (4 du sexe féminin, 6 masculin ; droitier ; âgés entre 22 et 49 ans).

Les volumes du GPi ont été examinés par un observateur « aveugle » (X.V.) ignorant le résultat clinique des patients sous stimulation et contrôlés par un neurochirurgien (Professeur Philippe Coubes).

Group II : Less improved patients														
Patients	Etiology	Age of onset (years)	Age at surgery (years)	Follow-up (years)	Preoperative motor scores			Postoperative motor scores			Preoperative scores		Postoperative scores	
					Right (/32)	Left (/32)	Axial (/56)	Right (/32)	Left (/32)	Axial (/56)	Motor scores	Disability scores	Motor scores	Disability scores
1	DYT1	9,7	13	6	15	12	10,5	6	6	3	37,5	9	15	7
2	Non DYT1	5,1	14	5	32	32	44,5	7	24	22,5	108,5	30	53,5	24
3	Non DYT1	1,7	8	6	11	18	18	6	9	8	47	21	23	18
4	DYT1	8,0	48	3	21	21	19,5	14	4	7	61,5	9	25	5
5	DYT1	8,0	35	2	18	21	12	5	15	3	51	10	23	6
6	Non DYT1	8,0	18	1	15	18	18	6	5	13	51	15	24	8
7	Non DYT1	9,0	22	1	18	17	26	7	0	15	61	10	22	10
8	Non DYT1	38,0	46	1	8	6	20	0	0	10,5	34	10	10,5	2
9	DYT1	6,0	23	5	32	32	48	22	17	13,5	112	30	52,5	26
10	Non DYT1	25,0	34	4	3	3	23,5	1	0	12,5	29,5	12	13,5	2
Group I : Highly improved patients														
1	DYT1	11,5	13	5	0	0	24	0	0	0	24	11	0	1
2	DYT1	7,1	8	3	12	13	10,5	0	0	0	35,5	6	0	1
3	Non DYT1	9,0	10	1	16	16	28	0	0	0	60	21	0	1
4	DYT1	5,8	13	5	25	25	19	0	0	0	69	17	0	1
5	DYT1	8,9	12	2	18	16	6	0	0	0	40	10	0	1
6	DYT1	6,3	19	3	24	20	20	0	0	0	64	5	0	0
7	Non DYT1	18,4	26	6	1	1	38	0	0	3	40	6	3	1
8	Non DYT1	16,0	24	4	2	2	20	0	0	0	24	7	0	1
9	Non DYT1	7,0	50	5	7	7	14	1	0	0	28	7	1	1
10	Non DYT1	7,9	13	4	11	16	10	0	0	0	37	16	0	0
11	DYT1	20,0	26	5	13	10	29,5	1	0	1	52,5	13	2	2
12	DYT1	9,2	14	5	14	7	13	0	0	0	34	12	0	0
13	DYT1	13,0	23	4	1	7	29	3	0	0	37	11	3	0
14	Non DYT1	21,3	26	6	22	16	35	0	0	1,5	73	21	1,5	0
15	DYT1	7,0	8	8	32	32	12	0	0	0	76	22	0	1
16	Non DYT1	21,0	34	5	3	0	13,5	0	0	0,5	16,5	5	0,5	0
17	Non DYT1	9,0	13	5	26	17	9	0	0	0	52	12	0	0
18	DYT1	6,0	9	3	17	16	9	0	3	0	42	14	3	2
19	Non DYT1	3,2	8	8	26	26	28	5	0	0	80	11	5	1
20	DYT1	15,5	55	1	20	16	24,5	0	9	2	60,5	9	11	9

Tableau 13. Scores pré- et postopératoires du Groupe I et II.

Group I : Highly improved patients				
Patients	Activated Electrodes	Voltage (Volt)	Intensity (µA)	Impedance (Ohm)
1	R: E1- L: E1-	R: 1.8 L:1.7	R: 81 L: 75	R: 1449 L: 1292
2	R: E2- L: E1-	R: 1.5 L:1.3	R: 62 L: 64	R: 1295 L: 1230
3	R: E1-E0- L: E2-	R:1.5 L:2	R: 79 L: 82	R:1152 L: 1473
4	R: E1- L: E1-	R: 1.4 L:1.4	R: 70 L: 50	R: 1229 L: 1782
5	R: E0-E1- L: E0-E1-	R: 1.7 L:1.8	R: 162 L: 193	R:1174 L: 488
6	R: E1- L: E1-	R: 1.8 L:1.8	R: 49 L: 81	R: 1323 L: 2175
7	R: E1-E2- L: E2-E3-	R: 1.6 L:1.7	R: 107 L: 100	R:881 L: 1005
8	R: E1-E2- L: E1-E2-	R: 1.6 L:1.7	R: 126 L: 153	R:743 L: 646
9	R: E1- L: E1-	R: 1.1 L:1.5	R: 69 L: 89	R: 1021 L: 1015
10	R: E1- L: E1-	R: 1.5 L:1.6	R: 85 L: 80	R: 1063 L: 1244
11	R: E1- L: E1-	R:1 L:1	R: 29 L: 29	R: 2027 L: 2027
12	R: E1- L: E1-	R: 1.6 L:2.2	R: 80 L: 52	R: 1239 L: 1129
13	R: E1- L: E1-	R: 1.8 L:1.3	R: 108 L: 95	R: 984 L: 743
14	R: E1-E2- L: E1- E2-	R: 1 L:1.1	R: 76 L: 72	R:820 L: 980
15	R: E1-E2- L: E1-	R: 1.6 L:1.5	R: 78 L: 78	R:1267 L: 1173
16	R: E1-E2- L: E1-E2-	R: 1.6 L:1.6	R: 110 L: 110	R:846 L:846
17	R: E1-E2- L: E1-E2-	R: 1.4 L:1.5	R: 128 L: 126	R:613 L: 663
18	R: E0-E1- L: E0-E1-	R: 1.8 L:1.9	R: 134 L: 133	R:790 L: 841
19	R: E1-E2- L: E1-E2-	R: 1.6 L:1	R: 118 L: 145	R:799 L: 383
20	R: E1-E2- L: E1-E2-	R: 1 L:1.3	R: 80 L: 88	R:699 L: 856
Group II : Less improved patients				
1	R:E0- E1- L:E0- E1-	R:2.1 L:1.8	R:153L:150	R: 804 L:699
2	R:E0- E1- L:E0-	R:1.6 L:1.8	R:105 L:107	R: 922 L:1024
3	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:1.2 L:1.2	R:102 L:102	R: 683 L:683
4	R:E2- L:E2-	R:1.1 L:1.3	R:62 L:51	R: 1173 L:1595
5	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:0.6 L:0.9	R:23 L:44	R: 1928 L:1399
6	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:1.5 L:1.4	R:56 L:104	R: 1749 L:780
7	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:1.3 L:1.3	R:78 L:82	R: 984 L:937
8	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:1.7 L:1.3	R:124 L:146	R: 837 L:841
9	R:E0- E1- L:E0- E1-	R:1.1 L:1.1	R:120 L:100	R: 646 L:665
10	R:E1- E2- L:E1- E2-	R:1.5 L:1.5	R:173 L:163	R: 553 L:646

Tableau 14. Configuration des électrodes et paramètres électriques enregistrés par la console de programmation à l'état d'équilibre des groupe I et II.

L'âge moyen du début de la maladie est respectivement de 11.2±5.6 et 11.9±11 ans pour le groupe I et II (p=0.644). L'âge moyen de la chirurgie est de 20.2±13.3 ans pour le groupe I et de 26.1±13.9 ans pour le groupe II (p=0.233). La durée moyenne du suivi du groupe I est de 4.4±1.9 années et de 3.4±2.1 années pour le groupe II (p=0.292).

2.2. Comparaison des volumes du pallidum interne

Le tableau 15 montre les volumes respectifs des GPi des Groupe I, II et III.

Volume moyen (mm^3)	Groupe I	Groupe II	Groupe III
GPi (droit + gauche)	525,3±87,8	434,2±100,2	541,4±81,9
GPi droit	539,9±86,6	461,8±81,8	557,8±109,1
GPi gauche	510,6±88,7	406,6±113,2	557,8±109,1
Moitié postérieure du GPi	264,5±44,2	223,9±51,6	257,86±46,5
Moitié postérieure du GPi droit	262,2±41,8	222,9±41,3	271,6±60,5
Moitié postérieure du GPi gauche	266,7±87,8	224,9±62,6	244,2±22,1

Tableau 15. Volume moyen des GPi du Groupe I, II et III.

Lorsqu'on compare le volume moyen du GPi droit (557,8±109,1 mm^3) et gauche (557,8±109,1 mm^3) dans le groupe de référence (Groupe III), nous ne retrouvons aucune différence significative. Aucune asymétrie n'a été trouvée entre le volume du GPi droit (513.9±91.6 mm^3) et gauche (475.9±107.8 mm^3) chez les 30 patients (Groupe I et Groupe II).

Le volume moyen du GPi des patients moins bien améliorés (Groupe II) est significativement plus petit que le volume moyen du GPi des Groupes I ($p<0.0006$) et III ($p=0.0006$). Le volume moyen de la moitié postérieure du GPi du Groupe II est également moins important que chez les groupes I ($p=0.005$) et III ($p=0.03$). La comparaison entre les volumes moyens des Groupes I et III n'a révélée aucune différence significative.

Le volume moyen du GPi gauche (Figure 3.13) chez les patients du Groupe II est significativement plus petit que chez les patients du groupe I ($p=0.01$) et III ($p=0.006$). Un résultat similaire est trouvé pour le GPi droit (Groupe I : $p=0.02$; Groupe III : $p=0.03$).

Une corrélation (Test de corrélation de Pearson, la distribution normale a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk) significative existe entre les scores moteurs postopératoires et les volumes des pallidums internes des patients (gauche : $r=0.53$, $p=0.007$; droit : $r=0.48$, $p=0.016$) (Figure 3.14).

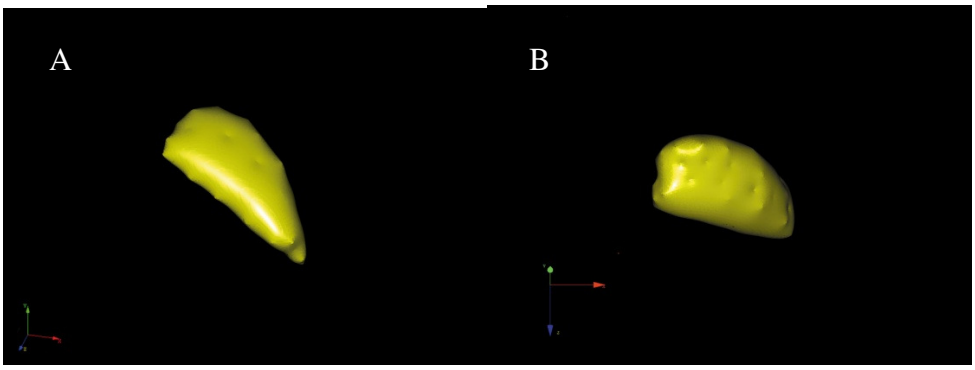


Figure 3.13. Comparaison volumique entre deux GPi gauches chez deux patients. (a) Patient hautement amélioré par la stimulation cérébrale (Patient 1, Groupe I, tableau 3.1). Le volume de son GPi gauche est de 555.97 mm^3. (b) Patient moins bien amélioré par la stimulation cérébrale (Patient 1, Groupe II, tableau 3.1). Le volume de son GPi gauche est de 323.1 mm^3.

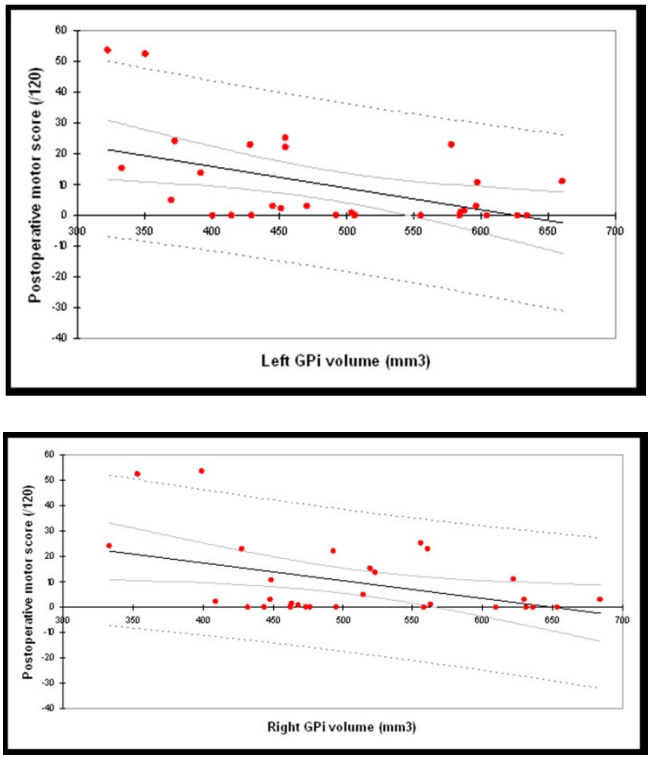


Figure 3.14. Corrélation entre les scores moteurs postopératoires et les volumes des pallidums internes.

2.3. Volume moyen stimulé

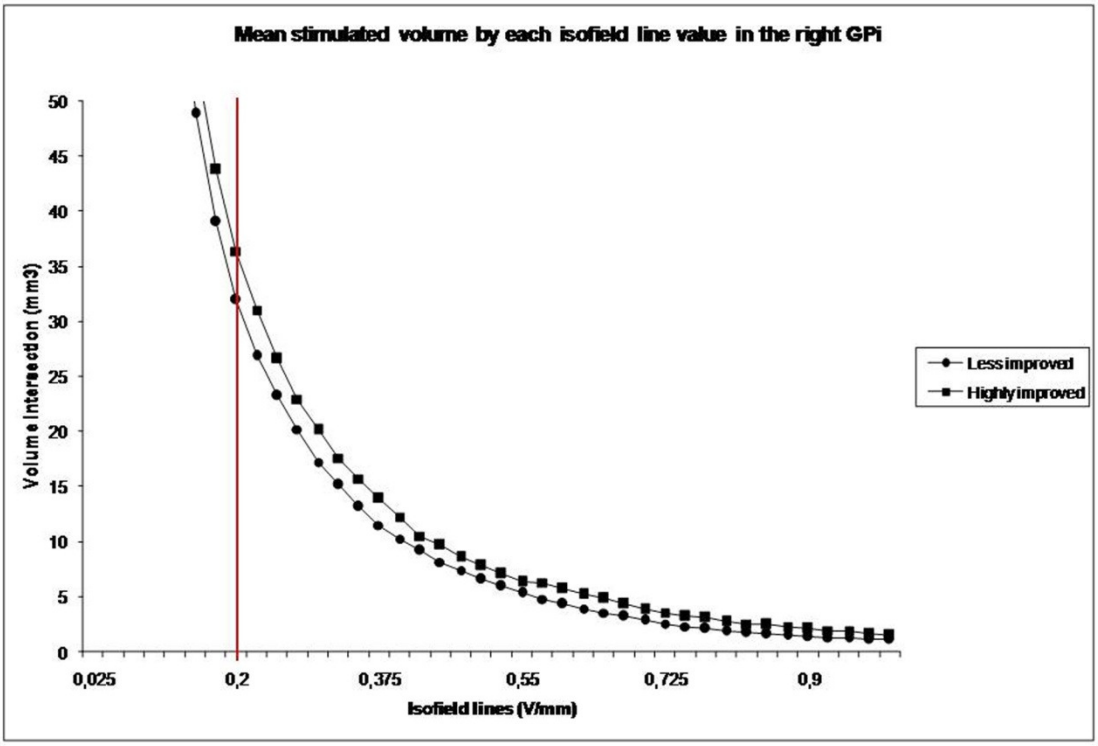
Nous avons calculé le volume moyen stimulé (Figure 3.15) par chaque ligne de champs électrique (de 0.025 V/mm à 1 V/mm avec un incrément de 0.025 V/mm) au sein des GPi droit et gauche chez les patients du Groupe I (bénéfice optimal) et II (patients moins bien améliorés).

Lorsque nous comparons le volume moyen stimulé par les lignes de champ à gauche entre le Groupe I et II, les lignes de 0.2 à 1 V/mm stimulent un volume plus important (p=0.03) chez les patients du Groupe I par rapport aux patients moins bien améliorés du Groupe II. Aucune différence significative n'est trouvée pour le volume moyen stimulé des lignes de champs de 0.025 à 0.175 V/mm. L'intersection entre le volume de la ligne de champ 0.2 V/mm et le volume du GPi gauche est de 37.4±14.8 mm^3 pour le Groupe I (10.8% de la partie sensori-motrice du GPi en mode monopolaire et 16.3% en double monopolaire) et de 25.5±10.4 mm^3 (5.6% de la partie sensori-motrice du GPi en mode monopolaire et 10.4% en double monopolaire) pour le Groupe II.

Ces résultats montrent que le volume stimulé par la ligne de champ 0.2 V/mm semble d'une grande importance à l'obtention de l'effet. En effet, il semble qu'un certain volume stimulé par la ligne de champ 0.2 V/mm doit être atteint afin d'obtenir l'effet thérapeutique.

Cependant, du côté droit, aucune différence significative n'est trouvée entre les Groupes I et II (p>0.05) lorsqu'on compare toute les lignes de champs. Le volume moyen stimulé à droite par la ligne de champ 0.2 V/mm est de 36.4±14 mm^3 pour le Groupe I (10.9% de la partie sensori-motrice du GPi en mode monopolaire et 15.5% en double monopolaire) et de 32±12.8

mm^3 pour le Groupe II (6.9% de la partie sensori-motrice du GPi en mode monopolaire et 13.7% en double monopolaire).
Cette différence, entre le volume stimulé du GPi droit et gauche, pourrait indiquer que la partie dominante du cerveau joue un rôle dans le pronostique de la stimulation cérébrale profonde du GPi dans les syndromes dystono-dyskinétiques. La figure 3.16 montre le pourcentage du volume de chaque ligne de champ qui est dans la moitié postérieure du GPi. Par exemple, le pourcentage moyen du volume de la ligne de champ 0.2 V/mm qui est dans le GPi moteur est de 94.9±8.3% à gauche et de 92.4±11.9% à droite pour le Groupe I. Pour le groupe II, le pourcentage moyen de la ligne de champ 0.2 V/mm qui est dans le GPi moteur est de 65.8±6.7% à gauche et de 91.2±7.1% à droite.



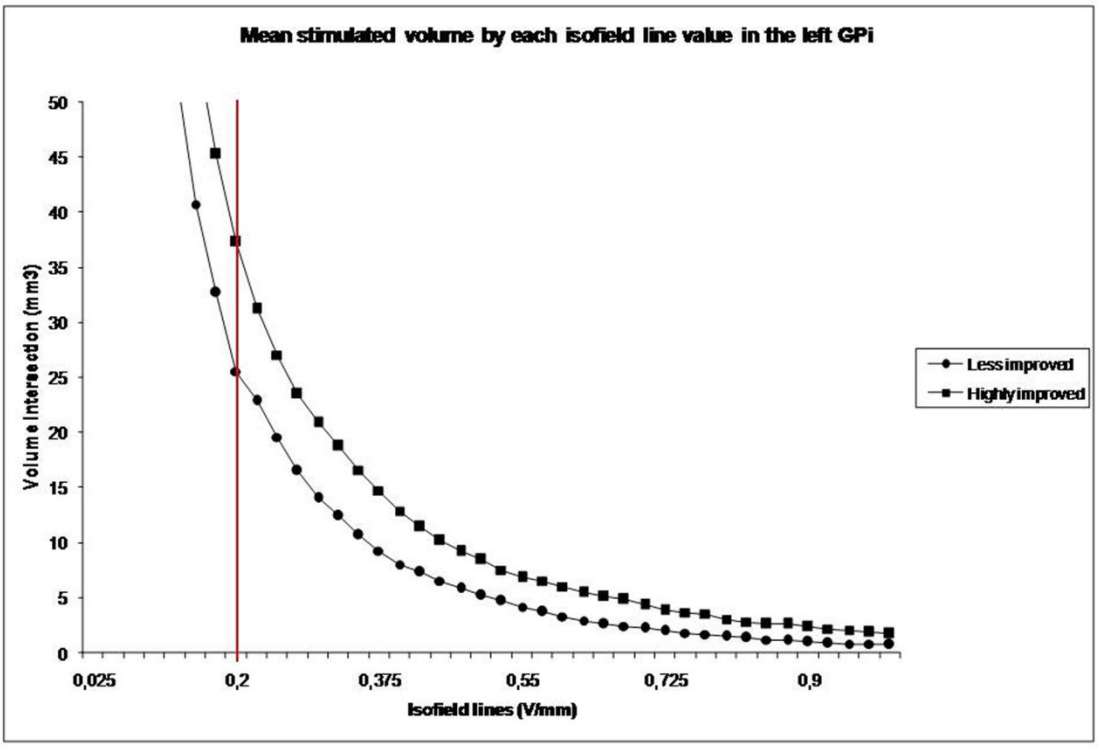
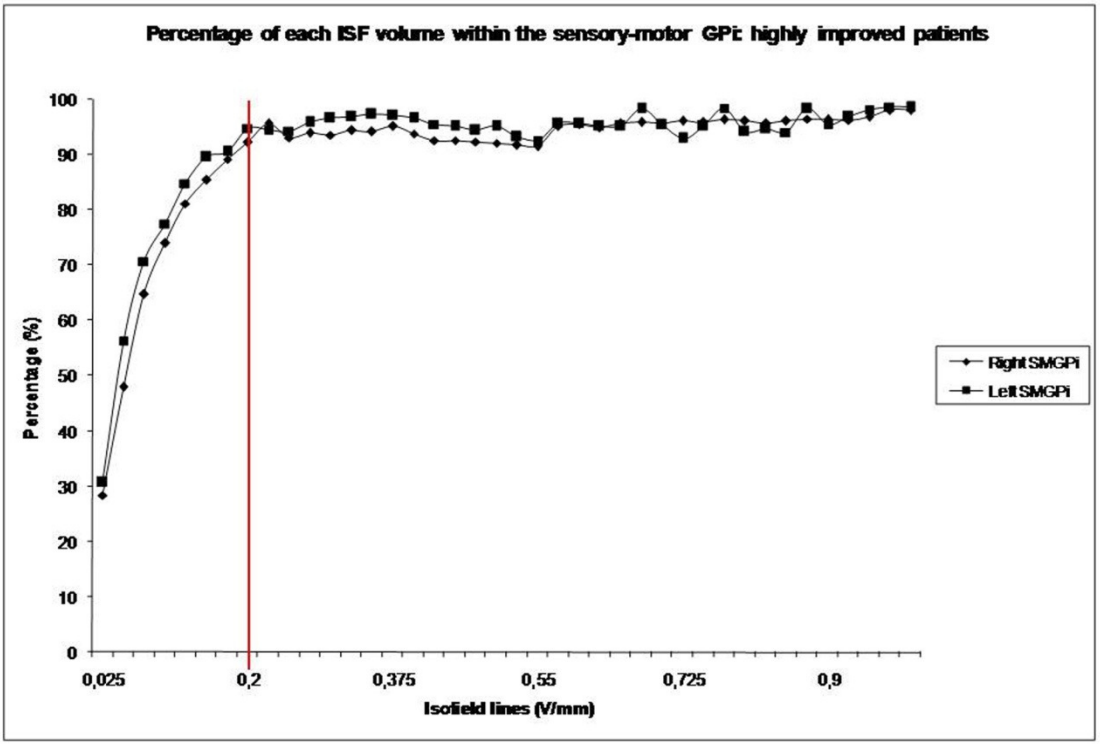


Figure 3.15. Volumes moyens stimulés, *i.e.* l'intersection entre le volume de chaque ligne de champ et le volume du GPi, à droite et à gauche chez les patients bien améliorés et moins bien améliorés. Au niveau du GPi gauche, le volume moyen stimulé par les lignes de 0.2 à 1V/mm est significativement ($p<0.03$) plus grand chez les patient bien améliorés.



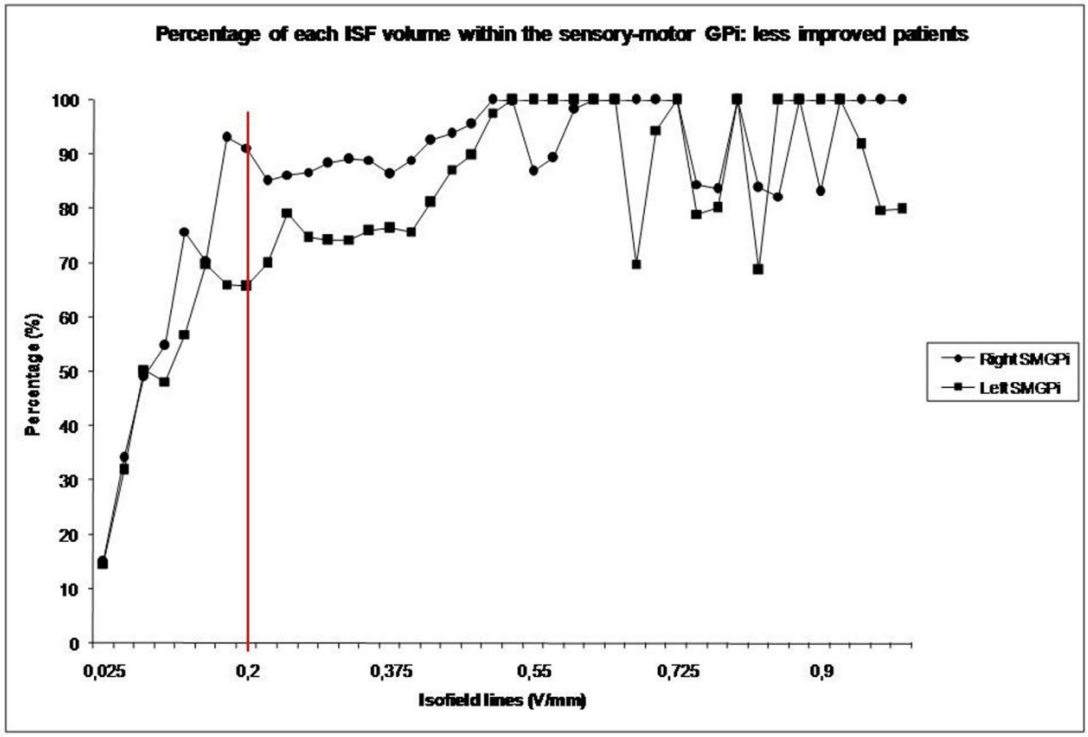


Figure 3.16. Pourcentage de chaque ligne de champ qui est dans la moitié postérieure du GPi pour le groupe I (image du haut) et II (image du bas).

3. Facteurs prédictifs de l'amélioration clinique des patients atteints d'un SDD primaire généralisé traités par SCP du pallidum interne

A la suite des résultats obtenus, nous avons voulu estimer et tester les effets des variables cliniques (genre, étiologie, âge du début de la maladie, âge à la chirurgie, scores préopératoires), anatomiques (volume du GPi) et électriques (volume stimulé, voltage, impédance et courant) sur le score postopératoire de l'échelle BFMDRS moteur dans le but d'identifier les facteurs de prédiction de la réponse clinique à la stimulation cérébrale du GPi moteur dans les SDD primaires. La détermination de ces facteurs aura pour but notamment d'assister le clinicien lors de la sélection des patients.

3.1. Application clinique chez 40 patients

Nous avons étudié rétrospectivement les données cliniques de 40 patients droitiers (21 femmes, 19 hommes ; 21 enfants, 19 adultes). Ces données cliniques incluent notamment les IRM pré- et postopératoires et la modification des paramètres électriques au cours du temps permettant la modélisation stéréotaxique du GPi et des paramètres électriques de l'électrode (Vasques, Cif et al. 2008). Tous les patients étaient porteurs d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire généralisé sévère et ont été traités par une SCP de la partie postéro-ventrale du GPi. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

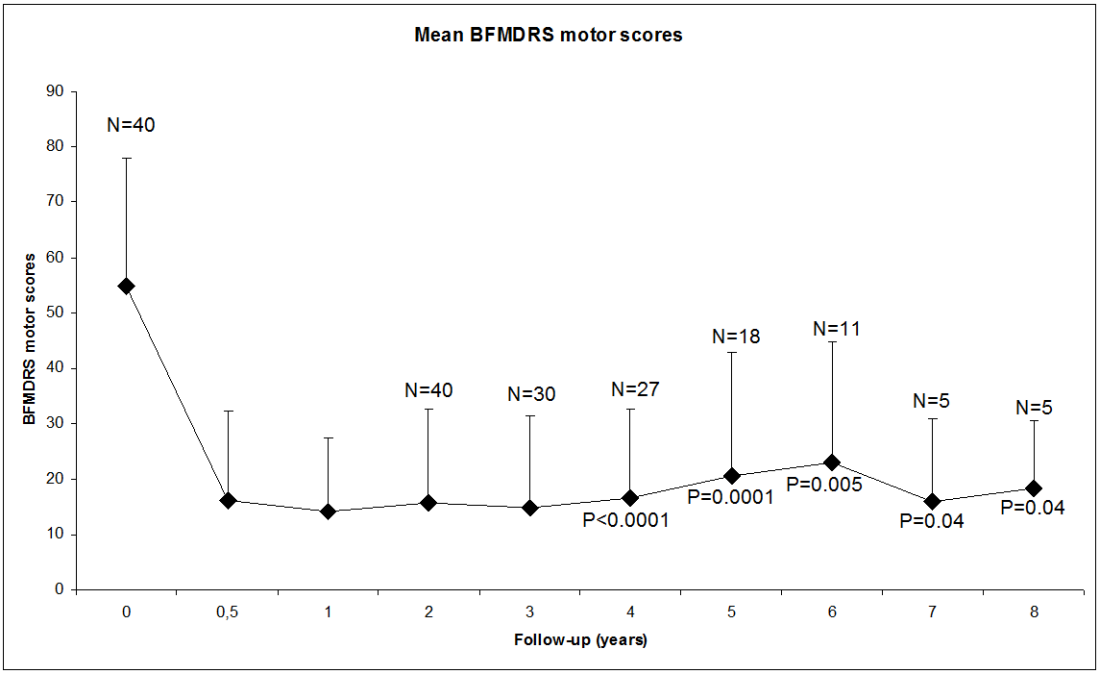
- SDD primaires généralisés,
- Absence d'une cause secondaire,
- Suivi d'un minimum de 2 ans sous stimulation,
- Examen neurologique normal excluant la dystonie et/ou les dyskinésies,
- Absence de pathologies psychiatriques,
- Pharmacorésistance aux médicaments utilisés dans le traitement des mouvements anormaux
- IRM sans anomalies liées à une cause secondaire ou une maladie dégénérative.

La durée moyenne de suivi sous stimulation est de 4.1±1.9 ans (minimum 2, maximum 8). L'âge moyen au début de la maladie est de 9.8±7.1 ans (minimum 1.67, maximum 25) et l'âge moyen à la chirurgie est de 22.1±14.5 ans (minimum 5, maximum 59). La mutation 946del GAG DYT1 (Ozelius, Hewett et al. 1997; Bressman, Sabatti et al. 2000) a été trouvée chez 20 patients.

Les patients ont reçu une évaluation clinique (BFMDRS) et vidéo, en utilisant un protocole standardisé, avant l'opération, puis à 3 mois, 6 mois, 12 mois et chaque année. Les paramètres électriques de chaque patient ont été enregistrés pendant la période de suivi. Les scores postopératoires de l'échelle BFMDRS retenus sont les scores à l'état d'équilibre des patients c'est-à-dire que les paramètres électriques n'ont pas été modifié depuis au moins 6 mois et que l'état neurologique des patients est stationnaire (tableau 16). La moyenne des scores moteurs et fonctionnels avant l'opération étaient respectivement de 54.8±23.2 (minimum 10, maximum 112) et de 14.9±6.9 (minimum 5, maximum 30). La moyenne des scores postopératoires moteurs et fonctionnels sont respectivement de 15.6±15.9 (minimum 0, maximum 67) et de 6.1±6 (minimum 0, maximum 24). Le suivi clinique postopératoire est de 3.7±1.8 ans. L'évolution des scores cliniques et fonctionnels au cours de la stimulation du GPi est montrée dans la figure 3.17.

Patients	Etiologie	Sexe	Age du début de la maladie (mois)	Age à la chirurgie	Scores moteurs préopératoires (/120)	Scores moteurs postopératoires à l'état d'équilibre (/120)	Scores fonctionnels préopératoires (/30)	Scores fonctionnels postopératoires à l'état d'équilibre (/30)	Suivi à l'état d'équilibre (années)
1	Non DYT1	F	36	5	91	**25**	29	13	8
2	Non DYT1	F	20	8	47	**43**	21	19	3
3	Non DYT1	M	255	26	73	**2**	21	0	6
4	Non DYT1	F	31	8	80	**5**	28	3	6
5	DYT1	M	84	8	76	**14**	22	10	6
6	DYT1	M	95	17	35,5	**34**	15	12	6
7	Non DYT1	F	61	14	108,5	**25**	30	24	4
8	DYT1	M	108	13	51	**0**	12	0	6
9	DYT1	F	138	13	24	**1**	11	0	4
10	DYT1	F	116	13	37,5	**7**	9	4	8
11	DYT1	M	95	13	37	**0**	16	0	6
12	DYT1	M	84	14	65,5	**30**	16	3	5
13	Non DYT1	M	110	14	34	**0**	12	0	5
14	DYT1	M	78	42	84,5	**34**	20	9	5
15	DYT1	M	69	13	69	**1**	17	1	6
16	Non DYT1	M	151	33	58	**43**	14	10	4
17	DYT1	F	84	15	46	**26**	12	7	2
18	DYT1	F	85	8	35,5	**1**	6	1	3
19	Non DYT1	M	84	30	10	**5**	10	5	4
20	Non DYT1	F	300	34	29,5	**5**	12	1	4
21	Non DYT1	M	84	19	52,5	**22**	8	5	3
22	DYT1	M	72	23	112	**67**	30	17	3
23	DYT1	F	84	50	28	**1**	7	1	3
24	DYT1	F	76	19	64	**0**	5	0	3
25	Non DYT1	F	192	24	24	**2**	7	2	2
26	DYT1	F	60	9	101,5	**35**	28	14	3
27	DYT1	M	96	48	61,5	**25**	9	5	3
28	DYT1	M	96	35	51	**30**	10	6	2
29	DYT1	F	107	12	40	**1**	10	1	2
30	Non DYT1	F	84	26	53	**21**	13	2	2
31	DYT1	F	72	9	42	**4**	14	2	2
32	DYT1	F	108	10	60	**0**	21	1	2
33	Non DYT1	F	132	59	35,5	**26**	13	8	2
34	Non DYT1	F	24	8	63	**7**	17	10	2
35	Non DYT1	M	186	55	60,5	**9**	9	8	2
36	Non DYT1	M	288	31	54	**24**	10	10	2
37	Non DYT1	F	72	11	54	**25**	19	15	2
38	Non DYT1	F	108	22	61	**16**	10	10	2
39	Non DYT1	M	240	26	42,5	**2**	13	2	4
40	Non DYT1	M	456	46	38	**7**	10	2	2

Tableau 16. Caractéristiques cliniques des 40 patients atteints d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire généralisé.



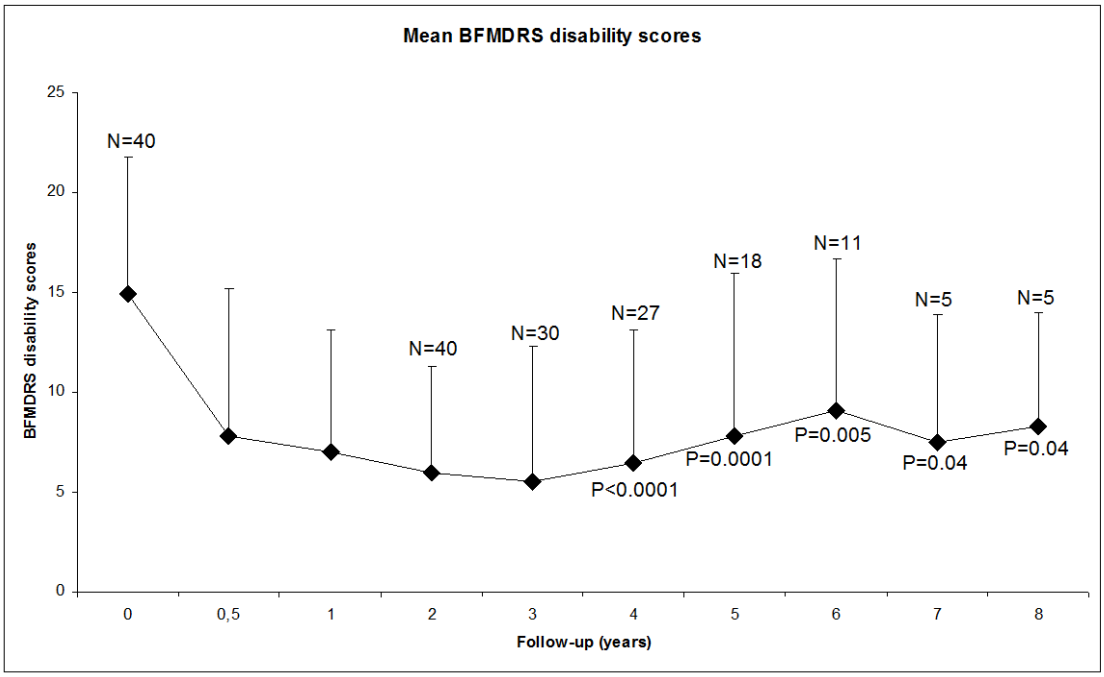


Figure 3.17. Evolution des scores moteurs et fonctionnels lors du suivi postopératoire. On note que jusqu'à 8 ans, il y a une amélioration qui reste significative lorsqu'on compare la moyenne des scores préopératoires et les scores postopératoires de chaque année de suivi (p<0.05).

3.2. Corrélation entre les paramètres électriques de l'électrode et le score moteur postopératoire sur l'échelle de BFMDRS

Dans le GPi droit (11 électrodes stimulent en mode monopolaire, 25 en double monopolaire et 4 en triple monopolaire), le voltage, l'impédance et le courant moyen utilisé sont respectivement 1.5±0.3 Volts, 929±274.8 Ohms et 100.2±35.4 Ampères. Il n'y a aucune corrélation significative entre les paramètres de stimulation utilisés dans le GPi droit et le score postopératoire à l'état d'équilibre (voltage, p=0.095 ; impédance, p=0.345 ; courant, p=0.722).

Dans le GPi gauche (13 électrodes stimulent en mode monopolaire, 23 en double monopolaire et 4 en triple monopolaire), le voltage, l'impédance et le courant moyen utilisé sont respectivement 1.4±0.3 Volts, 953±375.5 Ohms et 101.7±39.2 Ampères. Il n'y a aucune corrélation significative entre les paramètres de stimulation utilisés dans le GPi gauche et le score postopératoire à l'état d'équilibre (voltage, p=0.057 ; impédance, p=0.082 ; courant, p=0.954).

3.3. Volume moyen stimulé

Les volumes moyens des GPi droit et gauche chez les 40 patients sont respectivement de 484.4±104.2 mm^3 et de 473.6±111.4 mm^3. Le volume moyen stimulé par chaque ligne de champs, *i.e.* l'intersection entre le volume à l'intérieur de chaque ligne de champ (de 0.025 à 1 V/mm) et le volume du GPi, est montré dans la figure 3.18. Le volume moyen stimulé par la ligne de champ 0.2 V/mm est de 34.7±11.2 mm^3 dans le GPi droit et de 33.7±12.8 mm^3 dans le GPi gauche.

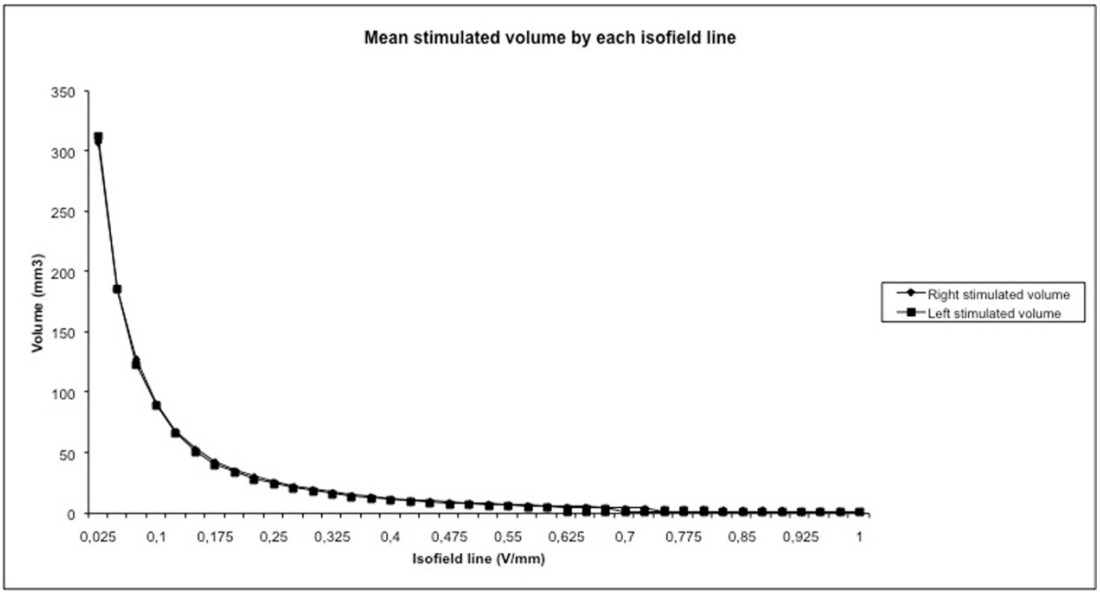


Figure 3.18. Volumes moyens stimulés par chaque ligne de champ dans le GPi des 40 patients dystono-dyskinétiques primaires.

3.4. Analyse de covariance

Nous avons ensuite appliqué une analyse de la covariance (ANCOVA) dans le but d'identifier les facteurs de prédiction qui décrivent le mieux l'amélioration clinique après stimulation cérébrale du GPi (variables cliniques, anatomiques et électriques). Les résultats sont montrés dans le tableau 17.

Parameters	Value	Standard deviation	Student's t	Pr > t	Lower bound 95 %	Upper bound 95 %
Intercept	17,798	12,413	1,434	0,170	-8,391	43,987
Right GPi Volume	-0,052	0,014	-3,714	0,002	-0,082	-0,023
Left GPi Volume	-0,011	0,011	-0,975	0,343	-0,035	0,013
Right-sided volume stimulated by the 0.2V/mm ISF	0,219	0,156	1,408	0,177	-0,109	0,547
Left-sided volume stimulated by the 0.2V/mm ISF	-0,305	0,096	-3,186	0,005	-0,507	-0,103
Preoperative motor score	0,285	0,044	6,495	< 0,0001	0,192	0,378
Age at surgery	0,326	0,075	4,323	0,000	0,167	0,485
Age at onset	-0,013	0,016	-0,787	0,442	-0,047	0,022
Sex-M	0,000	-	-	-	-	-
Sex-F	2,789	2,157	1,293	0,213	-1,761	7,339
Etiology-Non DYT1	0,000	-	-	-	-	-
Etiology-DYT1	7,840	2,269	3,455	0,003	3,053	12,626

Tableau 17. Paramètres du modèle ANCOVA.

Les résultats nous montrent que 88.5% (coefficient de détermination) de la variabilité du score moteur postopératoire BFMDRS est expliquée par les facteurs étudiés (coefficient de corrélation 0.941). Ces facteurs fournissent une quantité substantielle d'informations (Test de Ficher, $p<0.0001$). Les variables qui ont un fort impact dans le modèle et donc sur la réponse clinique sont le volume droit du GPi ($p=0.002$), le volume stimulé par la ligne de champ 0.2 V/mm dans le GPi gauche, le score moteur préopératoire ($p<0.0001$), l'âge à la chirurgie ($p<0.0001$) et le statut DYT1 ($p=0.003$).

4. Des variables à considérer lors de la SCP du GPi sensori-moteur dans le traitement des SDD primaires

C'est de la pratique clinique quotidienne en neurochirurgie fonctionnelle que le volume de la cible influence la faisabilité d'une opération stéréotaxique. En effet, lorsqu'une précision sous millimétrique est nécessaire, la variabilité interindividuelle comme la taille des structures et leurs formes remettent en question les méthodologies basées sur l'atlas et conduisent à augmenter l'intérêt de méthodes alternatives comme la visée directe par IRM stéréotaxique où l'anatomie exacte du patient est disponible pour le ciblage (Ashkan, Blomstedt et al. 2007)(Vayssiere, Hemm et al. 2000)(Vayssiere, Hemm et al. 2002).

Nous avons étudié l'influence de variables cliniques, anatomiques et électriques sur le score moteur postopératoire de l'échelle BFMDRS en étudiant les données enregistrés chez 40 patients atteints d'un SDD primaire généralisé et en appliquant le modèle stéréotaxique. En ce qui concerne les variables cliniques, il ressort que la réponse thérapeutique de la stimulation du GPi est influencée par le score moteur préopératoire, l'âge à la chirurgie et le statut DYT1. En effet, les patients les plus sévères répondent moins bien à la stimulation tout comme les adultes qui répondent moins bien que les enfants. Ce résultat confirme l'intérêt d'opérer les SDD primaires tôt. Nous pouvons expliquer ce résultat par la détérioration progressive de l'état clinique du patient au cours du temps et plus particulièrement par les déformations squelettiques souvent induites par les mouvements anormaux (Coubes, Cif et al. 2004). Comme cela a été rapporté dans plusieurs études, nos résultats montrent une plus grande amélioration chez les patients DYT1 (Coubes, Cif et al. 2004)(Vidailhet, Vercueil et al. 2005)(Alterman and Snyder 2007) bien que de très bons résultats (voir similaires) sont obtenus aussi chez des patients dystono-dyskinétiques primaires non-DYT1 (Cif, El Fertit et al. 2003)(Coubes, Cif et al. 2004)(Krause, Fogel et al. 2004)(Tisch, Zrinzo et al. 2007). D'après le modèle ANCOVA, l'âge du début de la maladie et le genre ont un faible impact sur l'amélioration clinique.

Le volume du GPi semble également jouer un rôle important dans l'amélioration clinique des patients sous SCP. L'application du modèle stéréotaxique chez 30 patients (*cf.* 3.2) a montré que les patients améliorés à plus de 90% sur l'échelle motrice de BFMDRS avaient un volume du GPi moteur plus important que les patients moins bien améliorés par la SCP (>60% d'amélioration). Le modèle ANCOVA confirme cette influence du volume du GPi et plus particulièrement à droite. Il en ressort que les patients avec un plus grand volume du GPi sont mieux améliorés par la SCP. Ce résultat est intrigant et sa pertinence par rapport à la pathophysiologie de la maladie reste peu claire. Cependant, un parallèle existe avec les maladies psychiatriques où le circuit limbique striato-pallido-thalamique est impliqué (Peterson, Riddle et al. 1993; Peterson, Riddle et al. 1993; Lacerda, Nicoletti et al. 2003; Szeszko, MacMillan et al. 2004; Kreczmanski, Heinsen et al. 2007; Namiki, Hirao et al. 2007). En effet, plusieurs publications rapportent une réduction du volume des ganglions de la base notamment dans la dépression (Lacerda, Nicoletti et al. 2003), les syndromes Gilles de la Tourette (Peterson, Riddle et al. 1993; Peterson, Riddle et al. 1993) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Szeszko, MacMillan et al. 2004). La réduction du volume du GPi pourrait être expliquée par des altérations dans les circuits neuronaux impliquant les ganglions de la base comme cela a été

rapporté pour d'autres structures dans les maladies psychiatriques (Kreczmanski, Heinsen et al. 2007; Namiki, Hirao et al. 2007). Le volume du GPi, sa forme et la distribution des neurones et leurs orientations peut expliquer le bénéfice variable de la stimulation cérébrale. Des mécanismes génétiques sont connus pour affecter, même si beaucoup ne sont pas bien élucidés, le développement du cerveau. Plusieurs études se sont penchées sur le rôle de la mutation de la torsinA dans la pathogenèse de la dystonie DYT1. La torsinA est impliquée dans une variété de processus intracellulaire dont la neuroprotection (Shashidharan, Paris et al. 2004). Des études *in vitro* ont suggéré que la mutation DYT1 cause une perte de fonction de la torsinA (Goodchild, Kim et al. 2005; Konakova and Pulst 2005). De plus, la régulation négative de la torp4a (l'homologue de la torsinA dans la *drosophila*) résulte en une dégénérescence neuronale progressive tandis que sa surexpression protège contre la dégénérescence due à l'âge (Muraro and Moffat 2006). Cependant, d'autres données sont nécessaires notamment l'étude de la densité de neurones sur des cerveaux post-mortem et des études sur des populations plus importantes afin de pouvoir conclure son influence sur les populations neuronales.

Un autre facteur influençant la réponse thérapeutique à la SCP dans les SDD primaires généralisés est le volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm dans le GPi gauche. En effet, une valeur seuil a été déterminée à partir de la ligne 0.2 V/mm. À partir de la ligne 0.2 V/mm (de 0.2 à 1 V/mm), les patients très bien améliorés par la SCP ont un volume stimulé plus important que les patients moins bien améliorés (*cf.* 3.2). Cette différence pourrait s'expliquer par la morphologie du GPi entre les patients, les différents angles de trajectoires de l'électrode ou les différentes positions sous millimétriques de l'électrode dans la cible. Le modèle ANCOVA a confirmé ce premier résultat. Par exemple, la ligne 1 V/mm ne peut probablement pas être considérée comme la valeur seuil car son rayon d'action est beaucoup trop limité pour être responsable de l'effet thérapeutique (~ 1 mm de largeur autour du contact stimulé dépendant du mode de stimulation). Au contraire, la ligne 0.1 V/mm, couvre une large partie du GPi, s'étendant même au-delà de la capsule interne. Si la ligne 0.1 V/mm était le seuil, nous pouvions nous attendre à des effets secondaires (Ashby, Strafella et al. 1998). Notre modèle théorique montre qu'un petit volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm à l'intérieur du GPi sensori-moteur (Figure 3.19) suffit à produire l'effet thérapeutique optimal et notamment dans le GPi gauche.

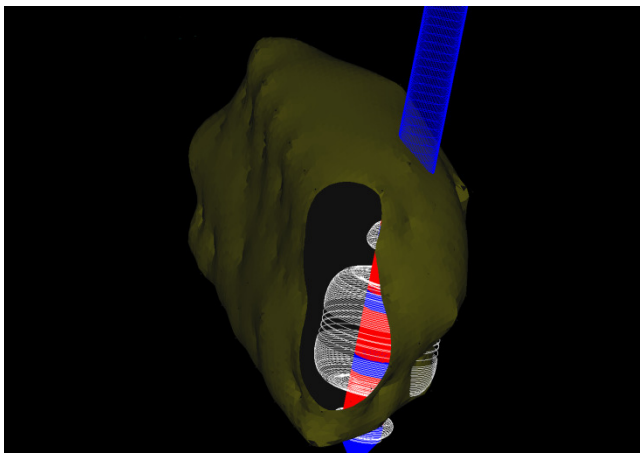


Figure 3.19. Volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm chez un patient (dystono-dyskinétique primaire) généralisé dans la partie sensori-motrice du GPi.

Par exemple, le patient 24 (tableau 3.4) qui a une amélioration de 100% sur l'échelle motrice de BFMDRS à un volume du GPi gauche qui est de 417.1 mm^3 (la moitié postérieure du GPi est de 218.5 mm^3) et un volume stimulé par la ligne de champ 0.2 V/mm de 32.5 mm^3.

Ces premiers résultats semblent donc indiquer que la cible thérapeutique est une cible d'un réseau spécifique, probablement influençant des structures à distance, ne représentant qu'une petite portion du volume stimulé. Le dysfonctionnement de différents éléments de ce réseau semble très étroitement lié aux SDD. Notre équipe a rapportée précédemment des données concernant l'organisation fonctionnelle du GPi et a trouvé une organisation somatotopique dans la partie motrice du GPi du côté droit alors qu'à gauche aucune organisation similaire n'a été trouvée (Vayssiere, van der Gaag et al. 2004). En prenant en compte cette étude ainsi que le lien entre le volume stimulé à gauche et la réponse thérapeutique, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une asymétrie fonctionnelle dans l'anatomie du GPi indiquant que le côté dominant du cerveau semble jouer un certain rôle dans le pronostique de la stimulation pallidal. Le parallèle peut encore être fait avec les maladies psychiatriques. Par exemple, Lacerda et al. (Lacerda, Nicoletti et al. 2003) ont montré que le nombre d'épisodes dépressifs est directement lié au volume du GPi gauche.

Il semble donc que pour une position donnée dans le GPi et pour l'électrode utilisée, une augmentation de voltage ne peut compenser un mauvais positionnement de l'électrode. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les paramètres électriques utilisés (voltage, impédance et courant) et les scores moteurs postopératoires. La mise en concordance de ces résultats indique que la thérapie est seulement partiellement adaptable et que la position de l'électrode dans la cible, particulièrement si l'on tient compte de la ligne 0.2 V/mm, est un paramètre crucial à l'obtention de l'effet thérapeutique.

5. Optimiser la délivrance du courant dans le GPi par un nouveau design d'électrode : une approche clinique et théorique

Dans le cadre du traitement des mouvements anormaux par stimulation cérébrale profonde haute fréquence, nous avons vu que différentes (*cf.* Chapitre 1) cibles pouvaient être utilisées pour des pathologies aussi différentes que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel ou les syndromes dystono-dyskinétiques. Les cibles le plus souvent utilisées pour ces pathologies sont le GPi, le NST ou le VIM. Dans pratiquement toutes les applications de la SCP, la même électrode est implantée dans toutes les cibles même si ces dernières varient entre elles par leurs formes et leurs volumes. Comme nous l'avons vu, l'électrode la plus communément utilisée est une électrode à quatre contacts cylindriques, chaque contact mesurant 1.5 mm de hauteur et 0.635 mm de diamètre (Figure 3.20). Plusieurs travaux ont étudié l'effet du design de l'électrode sur le volume de tissus activés par la stimulation (Butson and McIntyre 2006), la distribution électrique et l'impédance (Wei and Grill 2005). Les futurs développements et technologies devraient prendre en compte le contexte clinique des patients et surtout la morphologie et le volume anatomique de la cible dont notamment le GPi pour le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques.

Dans notre population de patients dystono-dyskinétiques traités par SCP du GPi, nous pouvons noter qu'un ou deux contacts sont suffisants à l'obtention de l'effet thérapeutique. En effet, les stimulateurs sont initialement programmés avec un seul contact actif (contact 1 négatif). Les paramètres de stimulation sont ensuite adaptés en fonction de la réponse clinique et de l'évolution de chaque patient. Plusieurs mois après, si les symptômes du patient ne sont pas complètement contrôlés par la stimulation sur un seul contact actif, un deuxième contact est activé (contact 2 négatif). Différentes configurations d'électrodes peuvent ensuite être testées. L'activation d'un contact supplémentaire ou l'augmentation de voltage ne garantit pas la disparition des signes résiduels. Chez certains patients, l'addition d'une électrode supplémentaire dans chaque GPi moteur a complété la réponse initiale. Cette réponse initiale incomplète peut être expliquée d'une part par l'organisation somatotopique du GPi et par le fait que la ligne de champs 0.2 V/mm ne recouvre qu'un petit volume dans le GPi moteur. En effet, une hypothèse pourrait être qu'une électrode dans la partie la plus postérieure du GPi contrôle surtout les membres supérieurs et une électrode plus antérieure les membres inférieurs.

Dans certaines maladies, la stimulation conjointe de plusieurs cibles (motrice et limbique) est maintenant effectuée d'emblée (maladie de Lesch-Nyhan (Cif, Biolsi et al. 2007)). Le concept de neuromodulation d'un réseau donné, ici le réseau moteur péri pallidal dans les syndromes moteurs, est suffisamment établi pour que nous envisagions d'emblée, dans certaines formes cliniques, la stimulation de plusieurs cibles, relais d'un même réseau (exemple : VOa thalamus et GPi). Cependant, dans ces situations, les limites actuelles du matériel imposent l'utilisation de quatre neurostimulateurs SOLETRA ou deux neurostimulateurs double entrée, volumineux et non adaptés chez l'enfant.

Des stratégies de compensation, essayant de pallier aux limites du « design » des électrodes actuelles, génèrent une sur-utilisation des neurostimulateurs implantés par des amplitudes élevées ainsi que par l'activation de contacts trop éloignés du « volume thérapeutique ». Cette sur-utilisation des stimulateurs conduit à des interventions chirurgicales plus rapprochées qui majorent le risque infectieux et qui se font au détriment d'une qualité de vie

satisfaisante, surtout chez les enfants et les adolescents. Dans l'intérêt des patients, il devient donc incontournable de disposer de stimulateurs implantables qui pourront gérer dans le même temps plusieurs cibles sur des paramètres différents et appropriées à chacune d'entre elles, plutôt que d'avoir à implanter autant de stimulateurs que d'électrodes, qui ne seront utilisés qu'au quart de leurs possibilités. Dans ce contexte mais aussi dans le but d'améliorer l'efficacité thérapeutique, de minimiser les effets de bord et afin d'obtenir une distribution du champ électrique généré par le système de stimulation cérébrale plus homogène, nous proposons la conception d'une nouvelle électrode.

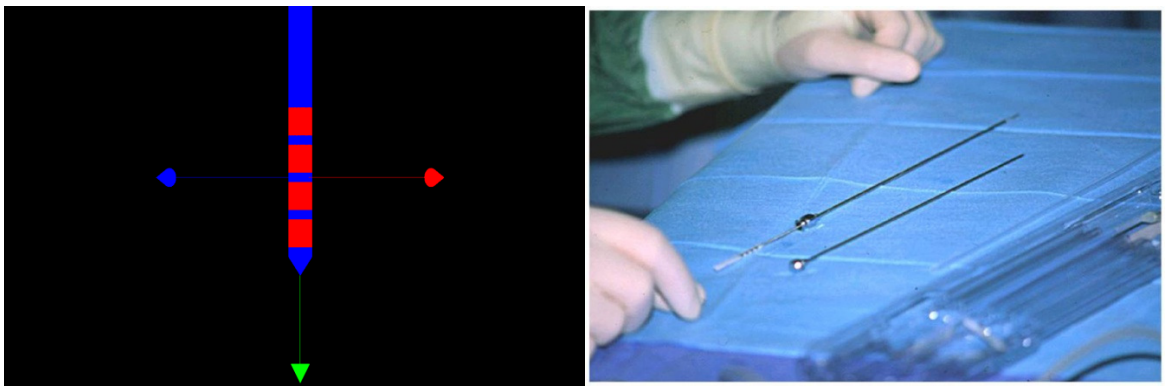


Figure 3.20. Electrode utilisée actuellement dans presque toutes les applications de stimulation cérébrale profonde. L'électrode est composée de quatre contacts cylindriques avec une hauteur de 1.5 mm et 1.27 mm de diamètre. A droite, l'électrode est placée dans la canule.

La première étape pour concevoir théoriquement une nouvelle électrode optimale pour la stimulation spécifique du GPi est d'utiliser notre modèle stéréotaxique permettant le calcul et la visualisation de la corrélation entre l'électrode, la distribution électrique (champ électrique, potentiel et densité de courant) et le GPi.
A partir de notre banque de données comportant notamment les IRM pré- et postopératoires, les paramètres électriques de chaque patient au cours du temps et les évaluations cliniques, nous avons défini un volume optimal stimulé (ligne 0.2V/mm). En particulier, nous avons obtenu la définition d'un seuil de courant et de champ, condition de stimulation nécessaire et suffisante à l'obtention de l'effet.
Les relations unissant les caractéristiques morphologiques et électrochimiques du système stimulateur/électrode étant physiquement et mathématiquement descriptibles, nous avons dans le même environnement calculé et déduit une nouvelle électrode nécessaire à l'obtention de l'effet. Nous avons déduit les paramètres morphologiques optimaux de l'électrode (Figure 3.21) (Electrode à deux contacts de 2.5 mm de hauteur, avec un rayon de 0.635 mm) qui délivre le courant électrique optimal dans le volume cible. Cette électrode a été ensuite évaluée numériquement par l'application du modèle sur 26 patients atteints d'un syndrome dystono-dyskinétique primaire implantés dans la partie postéro-ventrale du GPi. Nous avons notamment étudié le volume stimulé, l'impédance et la distribution du champ électrique.

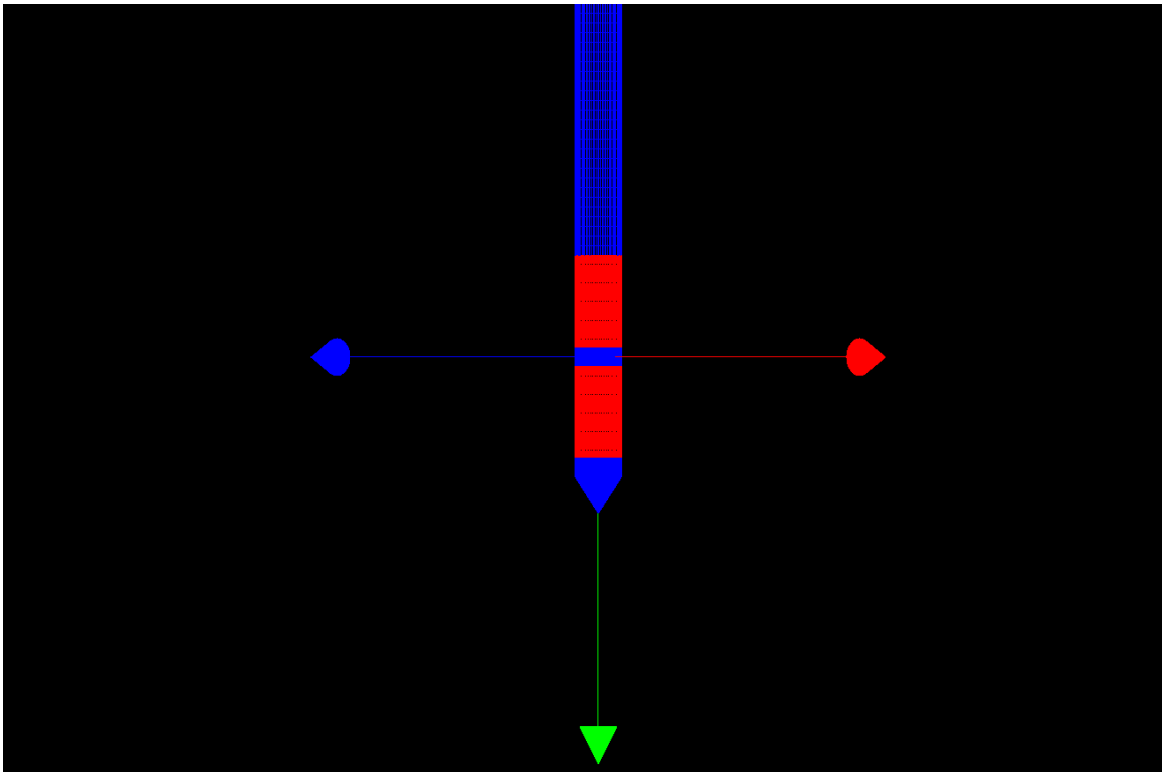


Figure 3.21. Electrode à deux contacts de 2.5 mm de hauteur et de 0.635 mm de diamètre. Le contact 1 est le contact le plus bas et le contact 2 le contact le plus haut.

5.1. Application aux patients hautement améliorés par SCP

Dans l'optique de concevoir une électrode spécifique du GPi, le modèle développé a été appliqué pour les données enregistrées de 26 patients (Tableau 18) avec un syndrome dystono-dyskinétique primaire à l'état d'équilibre traité par une implantation bilatérale de la partie postéro-ventrale du GPi (13 du sexe féminin ; âge moyen de 22.3±14.2 ans ; âge moyen du début de la maladie 12.2±7.8 ans).

Les 26 patients ont été améliorés respectivement à 90.1±10% et 79.1±29.9% sur les échelles motrice et fonctionnelle BFMDRS. Le suivi moyen est de 4.4±2 ans. Tous les patients ont reçu une stimulation haute fréquence (130 Hz) avec une durée d'impulsion de 450µs en mode monopolaire (26 GPi) et en double monopolaire (26 GPi). L'amplitude a été paramétrée de 0.5 Volt jusqu'à 2.2 Volt en fonction de la réponse clinique.

Patients	Etiologie	Age du début de la maladie	Age à la chirurgie	Score clinique préopératoire (/120)	Suivi (année)	Score clinque postopératoire (/120)
1	DYT1	9.7	13	37.5	8	7
2	Non DYT1	5.1	14	108.5	5	24.5
3	DYT1	8.0	48	61.5	3	25
4	Non DYT1	9.0	22	61	1	16
5	Non DYT1	38.0	46	34	2	7
6	Non DYT1	25.0	34	29.5	6	5
7	DYT1	11.5	13	24	5	1
8	DYT1	7.1	8	35.5	3	1
9	DYT1	9.0	10	60	1	5
10	DYT1	5.8	13	69	5	1
11	DYT1	8.9	12	40	2	1
12	DYT1	6.3	19	64	3	0
13	Non DYT1	18.4	26	40	6	3.5
14	Non DYT1	16.0	24	24	4	1
15	DYT1	7.0	50	28	5	4.5
16	DYT1	7.9	13	37	4	0
17	Non DYT1	20.0	26	42.5	5	3
18	Non DYT1	9.2	14	34	5	0
19	Non DYT1	13.0	23	37	4	3
20	Non DYT1	21.3	26	73	6	1.5
21	DYT1	7.0	8	76	8	9
22	Non DYT1	21.0	34	16.5	5	0.5
23	DYT1	9.0	13	51	5	0
24	DYT1	6.0	9	42	3	3
25	Non DYT1	3.2	8	80	8	5
26	Non DYT1	15.5	55	60.5	1	11

Tableau 18. Caractéristiques des 26 patients.

5.2. Conception d'une électrode spécifique du GPi

La longueur de l'électrode qui se trouve dans les GPi a été mesurée pour chaque patient (Figure 3.22) nous donnant une première indication quand à l'électrode à concevoir.

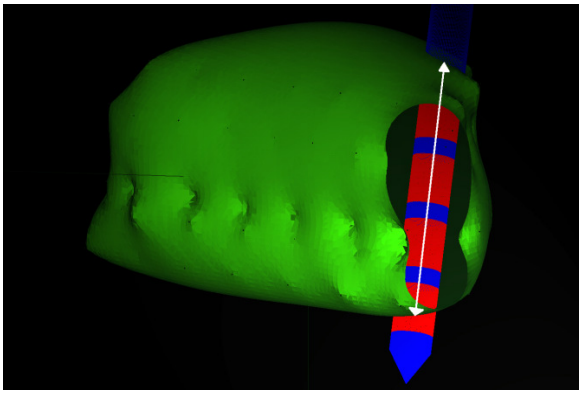


Figure 3.22. Mesure de la longueur d'électrode se trouvant dans le GPi.

La longueur moyenne de l'électrode se trouvant dans le GPi (droit et gauche) est de 6.4±1.3 mm. En considérant cette longueur, nous avons modélisé une électrode composée de deux contacts de hauteur 2.5 mm et de rayon 0.635 mm. Les contacts sont espacés de 0.5 mm. En prenant en compte les paramètres spécifiques utilisés avec l'électrode standard, nous avons calculé l'intersection entre le volume de valeur de champ électrique sélectionné (0.1, 0.2 et 0.4 V/mm) et le volume du GPi, cette intersection donnant un volume stimulé. L'électrode modélisée a été placée dans le GPi grâce aux images IRM postopératoires nous donnant les coordonnées de la cible, les angles de trajectoire de l'électrode et l'anatomie du patient. Concernant l'électrode théorique, la cible se situe au milieu des deux contacts. Ensuite, nous avons adapté les paramètres de stimulation de l'électrode à deux contacts afin de rechercher le même volume stimulé que celui de l'électrode standard à quatre contacts. Nous avons également calculé le volume de la ligne 0.2 V/mm généré par les deux électrodes pour différentes configurations avec le même voltage.

5.3. Volume moyen stimulé

La distribution des lignes de champs a été corrélée avec l'information anatomique des 26 patients. Le volume moyen des GPi est de 528.1±88.1 mm^3. A l'état d'équilibre des patients, le volume moyen de GPi stimulé par les lignes de champs sélectionnées est montré dans le tableau 19.

Lignes de champs électriques (V/mm)	0.1	0.2	0.4
GPi droit (mm^3)	84.3±32.8	35.4±14.1	12.2±4.1
GPi gauche (mm^3)	86.5±26.3	35.4±13.2	12.7±4.4
Total (mm^3)	85.4±29.4	35.4±13.5	12.4±4.2

Tableau 19. Volumes moyens stimulés.

En mode monopolaire, le voltage moyen utilisé par l'électrode à quatre contacts est de 1.5±0.3 Volt dans le GPi droit et de 1.57±0.34 dans le GPi gauche. Nous avons ensuite adapté les paramètres de stimulation de l'électrode théorique afin de rechercher le même volume stimulé par l'électrode standard (Tableau 20).

	Voltage					
	Ligne de champ 0.1 V/mm		Ligne de champ 0.2 V/mm		Ligne de champ 0.4 V/mm	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
	Mode Monopolaire (Volt)					
Electrode Standard	1,5±0,3	1,57±0,34	1,5±0,29	1,57±0,34	1,5±0,29	1,57±0,34
Electrode à 2 contacts	1,2±0,25	1,29±0,28	1,18±0,2	1,15±0,26	1,3±0,19	1,39±0,23
	Mode double monopolaire (Volt)					
Electrode Standard	1,49±0,26	1,5±0,31	1,49±0,26	1,5±0,31	1,49±0,26	1,5±0,31
Electrode à 2 contacts	1,25±0,21	1,26±0,25	1,23±0,27	1,3±0,25	1,47±0,18	1,5±0,24

Tableau 20. Adaptation du voltage afin d'atteindre le même volume stimulé par l'électrode à quatre contacts

Lorsqu'on compare les voltages moyens de l'électrode à quatre contacts avec ceux de l'électrode à deux contacts, nous observons que moins de voltage est nécessaire avec l'électrode à deux contacts pour atteindre le même volume stimulé pour les lignes de champs 0.1 et 0.2 V/mm ($p<0.001$). La ligne 0.2 V/mm est considérée comme le seuil thérapeutique produisant l'effet de la stimulation cérébrale profonde.

Pour la population en double monopolaire, le voltage moyen utilisé par l'électrode à quatre contacts est de 1.49±0.26 Volt dans le GPi droit et 1.5±0.31 dans le GPi gauche. Lorsqu'on compare les voltages moyens de l'électrode à quatre contacts avec ceux de l'électrode à deux contacts, nous observons que moins de voltage est nécessaire avec l'électrode à deux contacts pour atteindre le même volume stimulé pour les lignes de champs 0.1 et 0.2 V/mm ($p<0.001$).

5.4. La distribution des paramètres électriques

La visualisation du champ électrique (Figure 3.23) montre que la distribution du champ est plus homogène avec l'électrode à deux contacts. Le volume de la ligne de champ 0.2 V/mm a été calculé pour différentes configurations de l'électrode avec le même voltage (Tableau 21). L'augmentation de la surface des contacts baisse l'impédance. La ligne de champ 0.2 V/mm a le plus grand volume en double monopolaire avec l'électrode à deux contacts (64.1 mm^3) ainsi que l'impédance la plus faible. L'électrode à quatre contacts stimule moins de volume.

Configuration	Volume de la ligne de champ 0.2 V/mm (mm3)	Impédance théorique (Ohm)
	Electrode à quatre contacts	
0m00	29.4	1185
0mm0	48.1	811.6
0mp0	31.2	1478.8
	Electrode à deux contacts	
m0	43.9	936.1
mm	64.1	645.1
mp	49.9	1173.9

Tableau 21. Le volume de la ligne de champ 0.2 V/mm généré par les électrodes a été calculé pour différentes configurations de l'électrode (m=cathode, p=anode) avec le même voltage à 1.5 Volt.

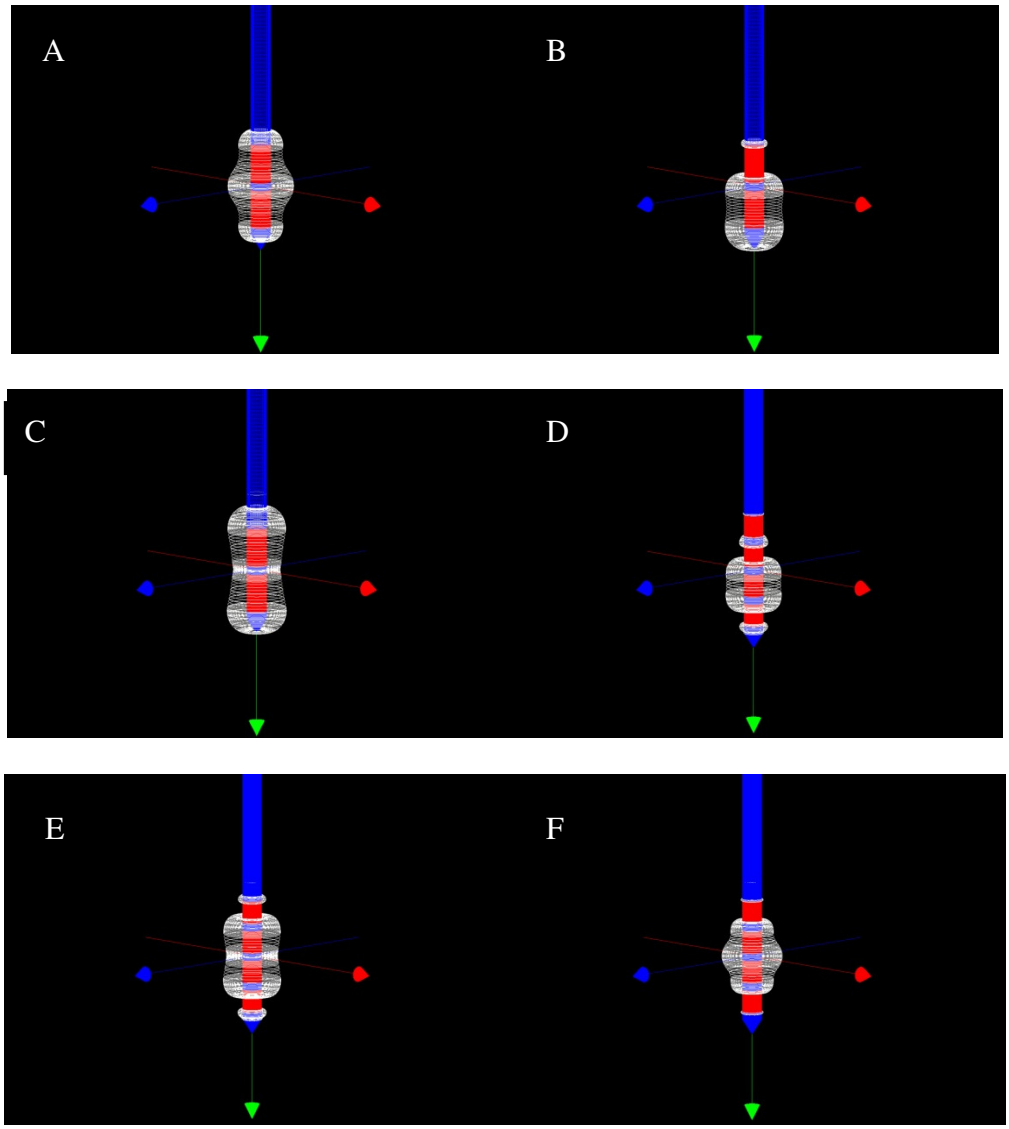


Figure 3.23. Distribution de la ligne de champ 0.2 V/mm avec un voltage de 1.5 Volt pour différentes configurations. L'électrode à deux contacts : (a) Mode bipolaire, contact du bas négatif, contact du haut positif ; (b) Mode monopolaire, contact du bas négatif ; (c) Mode double monopolaire, les deux contacts sont négatifs. Electrode standard : (d) Mode monopolaire, contact 1 négatif ; (e) Mode double monopolaire, contacts 1 et 2 négatifs ; (f) Mode bipolaire, contact 1 négatif et contact 2 positif.

5.5. Conclusion

En concordance avec la loi d'Ohm, l'impédance baisse avec l'augmentation de la surface du contact, l'impédance étant inversement liée avec l'aire du contact. Nos résultats ont montré que le volume stimulé par l'électrode proposée nécessite moins de voltage que l'électrode actuellement utilisée. Un autre résultat de cette étude est l'obtention d'une meilleure homogénéité du champ électrique avec l'électrode à deux contacts.

Par conséquent, l'électrode proposée pourra optimiser le volume stimulé dans le GPi, impliquant une amélioration clinique et une limitation des effets de bords. Ce résultat est extrêmement important si l'on prend en compte le fait qu'une augmentation du nombre de contacts actifs et/ou du voltage ne permet pas toujours une amélioration clinique additionnelle et le contrôle de tous les signes chez les patients répondeurs. Même si l'efficacité de la stimulation haute fréquence du GPi est maintenue à long terme, dans notre expérience, une réapparition des signes et/ou l'apparition de nouveaux signes peuvent être constatées. Chez certains patients, l'ajout d'une seconde paire d'électrodes dans la partie sensori-motrice du GPi complète la réponse initiale. Cet ajout d'électrode, nécessite l'ajout de stimulateurs supplémentaires. L'électrode que nous proposons dans cette étude règlerait ces contraintes techniques en même temps qu'une diminution du coût du matériel. Nous aurions pu opter pour une électrode à un contact de 5 mm de hauteur. Par exemple, le volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm avec un voltage de 1.5 Volt serait de 64 mm3 et une impédance de 687.1Ω, valeurs similaires à l'électrode double contact programmé en double monopolaire. Cependant, même si la stimulation semble plus efficace près du contact négatif que du contact positif, l'électrode double contact permet une configuration bipolaire (un contact négatif et un positif) utilisée par les cliniciens pour limiter les effets secondaires dus à la diffusion du courant. De plus, l'électrode double contact de 2.5 mm de hauteur stimule un plus grand volume et d'une façon plus homogène la partie postérieure et ventrale du GPi (*ansa lenticularis*) considéré comme la cible donnant le meilleur effet thérapeutique (Laitinen, Bergenheim et al. 1992; Houeto, Yelnik et al. 2007; Tisch, Zrinzo et al. 2007). En effet, le champ électrique généré par l'électrode d'un contact de 5 mm de hauteur se propage tout le long du contact (Figure 3.24) stimulant ainsi la partie dorsale du GPi décrite comme la partie associative et non efficace dans le traitement des mouvements anormaux par stimulation cérébrale (Karachi, Francois et al. 2002; Houeto, Yelnik et al. 2007; Tisch, Zrinzo et al. 2007; Yelnik, Bardinet et al. 2007).

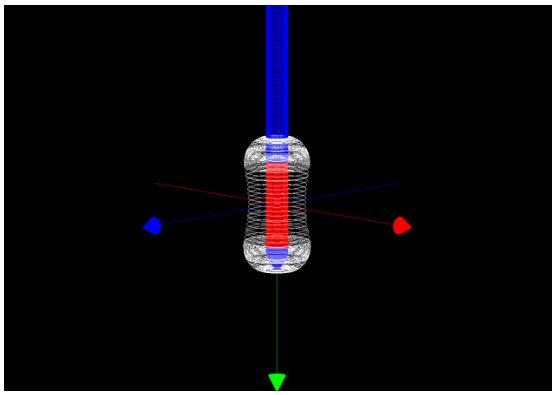


Figure 3.24. La ligne de champs électriques 0.2 V/mm généré par l'électrode mono contact de 5 mm de hauteur programmé à 1.5 Volt. Le volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm est de 64 mm3 et une impédance de 687.1 Ω

Pour confirmer ces résultats, des études collaboratives avec les industriels seront nécessaires pour mettre au point cette électrode afin de la valider cliniquement. Le passage à l'étape chirurgicale ne devrait pas nécessiter une évaluation spécifique car l'électrode à concevoir doit être très

proche de l'électrode actuelle en termes de matériaux. La réduction du nombre de contacts, la modification de leur taille, sont des paramètres ayant peu d'impact sur la sécurité d'emploi. La validation clinique se fera dans le protocole habituel des essais thérapeutiques notamment en ce qui concerne le comité d'éthique qui sera consulté en temps utile.

Les caractéristiques géométriques de l'électrode de SCP sont d'une grande importance lorsqu'on considère les différences entre les cibles thérapeutiques et l'évolution clinique des patients dystono-dyskinétiques. L'électrode « dessinée » permettra une stimulation plus économique, au niveau minimal assurant l'obtention de l'effet thérapeutique, de diminuer le nombre de stimulateurs implantés et/ou espacer les interventions chirurgicales pour remplacement des stimulateurs donc de diminuer le risque de complications notamment infectieuses et le coût du traitement qui limite l'extension des indications. Dans certains cas, un meilleur effet thérapeutique pourrait être la conséquence directe de ce modèle d'électrode en permettant notamment l'implantation initiale dans plusieurs cibles sans multiplication du nombre des stimulateurs.

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, les objectifs suivant se sont dégagés :

- Montrer l'innocuité, la précision et l'efficacité de la visée stéréotaxique directe du GPi basée sur l'IRM seule

- Proposer un modèle anatomique et stéréotaxique basé sur l'IRM, couplé à un modèle de distribution des paramètres électriques de l'électrode de SCP pouvant être appliqué lors de la planification chirurgicale et en routine clinique lors de l'adaptation des paramètres électriques

- Appliquer le modèle à notre population de patients dystono-dyskinétiques primaires (population de référence) afin d'étudier l'influence des variables cliniques, anatomiques et électriques

- Proposer une nouvelle électrode de stimulation pouvant optimiser le volume stimulé dans le GPi, ayant comme conséquence une amélioration clinique et une limitation des effets de bords.

La mise en concordance d'informations anatomiques, électriques ou fonctionnelles peut être très précise quand elle **est calculée dans le cadre de stéréotaxie**. Cette précision s'obtient au prix de différents compromis (distorsion, rapport signal/bruit, le nombre important d'images mise en concordance …) où le **contrôle de la chaine d'imagerie devient vital**. En effet, l'échelle infra-millimétrique exige le cadre lors de l'acquisition des images et une constance de l'espace anatomique cérébral.

Le calcul et la visualisation de la distribution des paramètres électriques autour de l'électrode, en pré- et postopératoire, dans le volume cible représentent le premier pas vers la détermination du volume idéal de stimulation. Ils donnent une idée des influences de la configuration des contacts et du voltage sur la distribution des paramètres électriques dans le volume cible. L'application de ce modèle nous a permis de révéler l'influence de certaines variables sur la réponse thérapeutique de la SCP du GPi. En effet, il semble que pour une position donnée au sein du GPi moteur, **une augmentation de voltage ne peut compenser un mauvais positionnement de l'électrode**. Aucune corrélation n'a d'ailleurs été trouvée entre les paramètres électriques utilisés (voltage, impédance et courant) et les scores moteurs postopératoires. La mise en concordance de ces résultats indique que **la thérapie est seulement partiellement adaptable, dépendant du volume de la structure ainsi que de la position de l'électrode dans la cible**,

particulièrement si l'on tient compte de la ligne 0.2 V/mm. Ces premiers résultats semblent donc indiquer que la **cible thérapeutique est une cible d'un réseau spécifique**, probablement influençant des structures à distance, ne représentant seulement qu'une petite portion du volume stimulé (volume stimulé par la ligne 0.2 V/mm). Ceci peut expliquer la nécessité d'ajouter chez certains patients une seconde paire d'électrodes dans la partie sensori-motrice du GPi qui complète la réponse initiale. Il devient donc nécessaire **d'adapter la géométrie de l'électrode de stimulation** pour la stimulation du GPi moteur par la ligne 0.2 V/mm. Nous avons vu qu'une électrode à deux contacts de 2.5 mm conviendrait mieux à la stimulation du GPi.

Cette thèse a montré qu'il était aujourd'hui possible, pour l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale ainsi que pour le suivi clinique, **d'utiliser la visualisation tridimensionnelle basée sur l'IRM stéréotaxique**. Cette technique permet non seulement d'atteindre et d'optimiser le ciblage lors de la planification chirurgicale avec une **précision millimétrique**, mais offre une **sécurité** (morbidité et complications opératoire de 0%) et des conditions de confort (anesthésie générale, durée opératoire de 2 heures) optimales au patient. L'utilisation du modèle tridimensionnel pour l'implantation des électrodes pourrait optimiser les résultats cliniques ce qui est un argument supplémentaire en faveur de sa généralisation. Cependant, la résolution de l'IRM et la modélisation du milieu tissulaire au voisinage de l'électrode, restent aujourd'hui une limite qu'il faudra surpasser par la prise en compte des données histologiques de la structure cible.

Références

Abragam, A. (1961). Principles of Nuclear Magnetism, Oxford University Press.

Agnew, W. F., T. G. Yuen, et al. (1983). "Morphologic changes after prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined charge densities." Exp Neurol 79(2): 397-411.

Ahmad, F., M. B. Davis, et al. (1993). "Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia." Genomics 15(1): 9-12.

al-Rodhan, N. R. and P. J. Kelly (1992). "Pioneers of stereotactic neurosurgery." Stereotact Funct Neurosurg 58(1-4): 60-6.

Alaux, A. (1987). M.R.I Basic course, S.M.R.M.

Alaux, A. (1994). L'image par Résonance Magnétique, Sauramps médical.

Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends in Neurosciences 12(10): 366-375.

Alexa, M., J. Behr, et al. (2001). "Point set surfaces." IEEE Visualization 2001: 21-28.

Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." Trends Neurosci 13(7): 266-71.

Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci 9: 357-81.

Almasy, L., S. B. Bressman, et al. (1997). "Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families." Ann Neurol 42(4): 670-3.

Alterman, R. L. and B. J. Snyder (2007). "Deep brain stimulation for torsion dystonia." Acta Neurochir Suppl 97(Pt 2): 191-9.

Amenta, N., S. Choi, et al. (2001). "The power crust." Proceedings of the sixth ACM symposium on Solid modeling and applications ACM Press: 249-266.

Anderson, K. E. and J. Mullins (2003). "Behavioral changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease." Curr Neurol Neurosci Rep 3(4): 306-13.

Anderson, M. E., N. Postupna, et al. (2003). "Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey." J Neurophysiol 89(2): 1150-60.

Andrew, J., J. M. Edwards, et al. (1974). "The placement of stereotaxic lesions for involuntary movements other than in Parkinson's disease." Acta Neurochir (Wien) Suppl 21: 39-47.

Andrew, J., C. J. Fowler, et al. (1983). "Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia." Brain 106 (Pt 4): 981-1000.

Andy, O. J. (1983). "Thalamic stimulation for control of movement disorders." Appl Neurophysiol 46(1-4): 107-11.

Apuzzo, M. L. and J. C. Chen (1999). "Stereotaxy, navigation and the temporal concatenation." Stereotact Funct Neurosurg 72(2-4): 82-8.

Ashby, P., A. Strafella, et al. (1998). "Immediate motor effects of stimulation through electrodes implanted in the human globus pallidus." Stereotact Funct Neurosurg 70(1): 1-18.

Ashkan, K., P. Blomstedt, et al. (2007). "Variability of the subthalamic nucleus: the case for direct MRI guided targeting." Br J Neurosurg 21(2): 197-200.

Asmus, F., A. Zimprich, et al. (2001). "Inherited Myoclonus-dystonia syndrome: narrowing the 7q21-q31 locus in German families." Ann Neurol 49(1): 121-4.

Asmus, F., A. Zimprich, et al. (2002). "Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype." Ann Neurol 52(4): 489-92.

Astrom, M., J. D. Johansson, et al. (2006). "The effect of cystic cavities on deep brain stimulation in the basal ganglia: a simulation-based study." J Neural Eng 3(2): 132-8.

Baker, K. B., J. Tkach, et al. (2005). "Reduction of magnetic resonance imaging-related heating in deep brain stimulation leads using a lead management device." Neurosurgery 57(4 Suppl): 392-7; discussion 392-7.

Baker, K. B., J. A. Tkach, et al. (2004). "Evaluation of specific absorption rate as a dosimeter of MRI-related implant heating." J Magn Reson Imaging 20(2): 315-20.

Beard, G. M. and A. D. Rockwell (1875). "Practical treatise on the medical and surgical uses of electricity." 2nd edn. Lewis, London: 214-318.

Benabid, A. L., A. Benazzouz, et al. (1998). "Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders." Mov Disord 13 Suppl 3: 119-25.

Benabid, A. L., S. Chabardes, et al. (2005). "Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year?" Curr Opin Neurol 18(6): 623-30.

Benabid, A. L., P. Pollak, et al. (1996). "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders." J Neurosurg 84(2): 203-14.

Benabid, A. L., P. Pollak, et al. (1991). "Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus." Lancet 337(8738): 403-6.

Benabid, A. L., P. Pollak, et al. (1987). "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease." Appl Neurophysiol 50(1-6): 344-6.

Benabid, A. L., B. Wallace, et al. (2005). "A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system." Acta Neurol Belg 105(3): 149-57.

Benazzouz, A., D. Gao, et al. (2000). "High frequency stimulation of the STN influences the activity of dopamine neurons in the rat." Neuroreport 11(7): 1593-6.

Benazzouz, A., D. M. Gao, et al. (2000). "Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat." Neuroscience 99(2): 289-95.

Benazzouz, A. and M. Hallett (2000). "Mechanism of action of deep brain stimulation." Neurology 55(12 Suppl 6): S13-6.

Benazzouz, A., B. Piallat, et al. (1995). "Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data." Neurosci Lett 189(2): 77-80.

Bentivoglio, A. R., N. Del Grosso, et al. (1997). "Non-DYT1 dystonia in a large Italian family." J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(4): 357-60.

Bereznai, B., U. Steude, et al. (2002). "Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia." Mov Disord 17(1): 138-44.

Berretta, S., H. B. Parthasarathy, et al. (1997). "Local release of GABAergic inhibition in the motor cortex induces immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum." J Neurosci 17(12): 4752-63.

Beurrier, C., B. Bioulac, et al. (2001). "High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons." J Neurophysiol 85(4): 1351-6.

Bhatia, K. P. and C. D. Marsden (1994). "The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man." Brain 117: 859-876.

Bierman, D., I. Martin, et al. (2001). "Sharp features on multiresolution subdivision surfaces." Proceedings of Pacific Graphics.

Bikson, M., J. Lian, et al. (2001). "Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices." J Physiol 531(Pt 1): 181-91.

Biolsi, B., L. Cif, et al. (2008). "Long-term follow-up of Huntington's disease treated by bilateral deep brain stimulation." Journal of Neurosurgery In press.

Blake, A. and M. Isard (1998). "Active Contours." Springer-Verlag.

Blanc, C. and C. Schlick (1995). "Extended Field Functions for Soft Object." Gascuel (Wyvill &), editor, Implicit Surface '95, Eurographics Workshop: 21-32.

Blinn, J. F. (1982). "A Generalization of Algebraic Surface Drawing." ACM Transactions on Graphics 1(3): 235-256.

Bloch, I., T. Géraud, et al. (2003). "Representation and fusion of heterogeneous fuzzy information in the 3D space for model-based structural recognition application to 3D brain imaging." Artificial Intelligence 148: 141-175.

Bloembergen, M. (1970). Nuclear Magnetic Relaxation. New York, W.A. Benjamin.

Blomstedt, P., M. Olivecrona, et al. (2007). "Dittmar and the history of stereotaxy; or rats, rabbits, and references." Neurosurgery 60(1): 198-201; discussion 201-2.

Bloomenthal, J. (1988). "Polygonization of implicit surfaces." Computer Aided Geometric Design 5: 341-355.

Bloomenthal, J. and K. Shoemake (1991). "Convolution Surfaces." Computer Graphics 25(4): 251-256.

Boissonnat, J. D. (1984). "Geometric structures for three-dimensional shape representation." ACM Transactions on Graphics 3(4): 266-286.

Boissonnat, J. D. and F. Cazals (2000). "Smooth surface reconstruction via natural neighbour interpolation of distance functions." Proceedings of the sixteenth annual symposium on Computational geometry ACM Press: 223-232.

Bolz, J. and P. Schröder (2003). "Rapid evaluation of catmull-clark subdivision surfaces." Proceeding of the seventh international conference on 3D Web technology ACM Press: 11-17.

Boubekeur, T., P. Reuter, et al. "Reconstruction locale et visualisation de nuages de points par surfaces de subdivision." LaBRI-INRIA Futurs/Université de Bordeaux.

Breakefield, X. O., A. J. Blood, et al. (2008). "The pathophysiological basis of dystonias." Nat Rev Neurosci 9(3): 222-34.

Bressman, S. B. (2000). "Dystonia update." Clin Neuropharmacol 23(5): 239-51.

Bressman, S. B. (2004). "Dystonia genotypes, phenotypes, and classification." Adv Neurol 94: 101-7.

Bressman, S. B., D. de Leon, et al. (1989). "Idiopathic dystonia among Ashkenazi Jews: evidence for autosomal dominant inheritance." Ann Neurol 26(5): 612-20.

Bressman, S. B., A. L. Hunt, et al. (1994). "Exclusion of the DYT1 locus in a non-Jewish family with early-onset dystonia." Mov Disord 9(6): 626-32.

Bressman, S. B., C. Sabatti, et al. (2000). "The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing." Neurology 54(9): 1746-52.

Brickhill, D. (2002). "Practical implementation tecnhiques for multi-resolution subdivision surfaces." Technical Report, The Golden Gate Game Company.

Brodkey, J. S., Y. Miyazaki, et al. (1964). "Reversible Heat Lesions with Radiofrequency Current. a Method of Stereotactic Localization." J Neurosurg 21: 49-53.

Brown, W. J., T. L. Babb, et al. (1977). "Tissue reactions to long-term electrical stimulation of the cerebellum in monkeys." J Neurosurg 47(3): 366-79.

Bruet, N., F. Windels, et al. (2001). "High frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases the extracellular contents of striatal dopamine in normal and partially dopaminergic denervated rats." J Neuropathol Exp Neurol 60(1): 15-24.

Bucholz, R. D., H. W. Ho, et al. (1993). "Variables affecting the accuracy of stereotactic localization using computerized tomography." J Neurosurg 79(5): 667-73.

Buhman, M. D. (2003). "Radial basis functions: theory and implementations." Cambridge monographs on applied and computational mathematics 12.

Burke, R. E., S. Fahn, et al. (1985). "Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias." Neurology 35(1): 73-7.

Burns, J. M., S. Wilkinson, et al. (1997). "Analysis of pallidotomy lesion positions using three-dimensional reconstruction of pallidal lesions, the basal ganglia, and the optic tract." Neurosurgery 41(6): 1303-16; discussion 1316-8.

Butson, C. R., S. E. Cooper, et al. (2006). "Predicting the effects of deep brain stimulation with diffusion tensor based electric field models." Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv 9(Pt 2): 429-37.

Butson, C. R., S. E. Cooper, et al. (2007). "Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation." Neuroimage 34(2): 661-70.

Butson, C. R. and C. C. McIntyre (2006). "Role of electrode design on the volume of tissue activated during deep brain stimulation." J Neural Eng 3(1): 1-8.

Butson, C. R. and C. C. McIntyre (2007). "Differences among implanted pulse generator waveforms cause variations in the neural response to deep brain stimulation." Clin Neurophysiol 118(8): 1889-94.

Cardoso, F., J. Jankovic, et al. (1995). "Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus." Neurosurgery 36(3): 501-7; discussion 507-8.

Castelnau, P., L. Cif, et al. (2005). "Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration." Ann Neurol 57(5): 738-41.

Chaturvedi, A., C. R. Butson, et al. (2006). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation: accurate axonal threshold prediction with diffusion tensor based electric field models." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 1: 1240-3.

Chou, K. L., H. I. Hurtig, et al. (2005). "Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor." Mov Disord 20(3): 377-80.

Cif, L. (2004). "Histo-architecture des axones pallidofugaux issus de la portion postero-ventrale motrice du globus pallidus interne chez l'homme." Université Montpellier I et II Mémoire DEA Neurosciences.

Cif, L., B. Biolsi, et al. (2007). "Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease." Mov Disord 22(14): 2126-2129.

Cif, L., H. El Fertit, et al. (2003). "Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus." J Neurosurg Sci 47(1): 52-5.

Cif, L., E. M. Valente, et al. (2004). "Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome." Mov Disord 19(6): 724-7.

Ciofolo, C. and C. Barillot (2005). "Brain Segmentation with Competitive Level Sets and Fuzzy Control." Information Processing in Medical Imaging 3565/2005: 333-344.

Cohen-Steiner, D. and F. Da (2002). "A greedy delaunay based surface reconstruction algorithm." Technical Report, INRIA-Sophia Antipolis.

Collins, D. L., C. J. Holmes, et al. (1995). "Automatic 3-D Model-Based Neuroanatomical Segmentation." Human Brain Mapping 3(3): 190-208.

Colliot, O., O. Camara, et al. (2006). "Integration of fuzzy spatial relations in deformable models - Application to brain MRI segmentation." Pattern recognition.

Cooper, I. S. (1964). "Effect of Thalamic Lesions Upon Torticollis." N Engl J Med 270: 567-72.

Cooper, I. S. (1965). "Clinical and physiologic implications of thalamic surgery for disorders of sensory communication. 2. Intention tremor, dystonia, Wilson's disease and torticollis." J Neurol Sci 2(6): 520-53.

Cooper, I. S. (1965). "Clinical and Physiologic Implications of Thalamic Surgery for Dystonia and Torticollis." Bull N Y Acad Med 41: 870-97.

Cooper, I. S. (1968). "[Symposium on diseases of the basal ganglia. Physiological and clinical implications of thalamic surgery for dystonia and torticollis. II]." Rev Bras Med 25(11): 774-80.

Cooper, I. S. (1969). "Dystonia musculorum deformans: natural history and neurosurgical alleviation." J Pediatr 74(4): 585-92.

Cooper, I. S. (1976). "20-year followup study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans." Adv Neurol 14: 423-52.

Coubes, P., L. Cif, et al. (2004). "Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results." J Neurosurg 101(2): 189-94.

Coubes, P., B. Echenne, et al. (1999). "[Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]." Neurochirurgie 45(2): 139-44.

Coubes, P., A. Roubertie, et al. (2000). "Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus." Lancet 355(9222): 2220-1.

Coubes, P., N. Vayssiere, et al. (2002). "Deep brain stimulation for dystonia. Surgical technique." Stereotact Funct Neurosurg 78(3-4): 183-91.

Dandy, W. E. (1918). "Ventriculography Following the Injection of Air into the Cerebral Ventricles." Ann Surg 68(1): 5-11.

Dawant, B. M., S. L. Hartmann, et al. (1999). "Automatic segmentation of internal structures of the head using a combination of similarity and free-form transformations: Part I, methodology and validation on normal subjects." IEEE Transactions on Medical Imaging 18(10).

de Carvalho Aguiar, P. M. and L. J. Ozelius (2002). "Classification and genetics of dystonia." Lancet Neurol 1(5): 316-25.

DeLong, M. R. (1983). "The neurophysiologic basis of abnormal movements in basal ganglia disorders." Neurobehav Toxicol Teratol 5(6): 611-6.

DeLong, M. R. and T. Wichmann (2007). "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia." Arch Neurol 64(1): 20-4.

Demongeot, J. (2007). "A brief history about analytic tools in medical imaging: splines, wavelets, singularities and partial differential equations." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2007: 3474-80.

Derosier, C., G. Delegue, et al. (1991). "[MRI, geometric distortion of the image and stereotaxy]." J Radiol 72(6-7): 349-53.

Destarac (1901). "Torticolis spasmodique et spasmes fonctionnels." Rev Neuro 9: 951-7.

Detante, O., L. Vercueil, et al. (2004). "Off-period dystonia in Parkinson's disease but not generalized dystonia is improved by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus." Adv Neurol 94: 309-14.

Deuschl, G., R. Wenzelburger, et al. (2000). "Tremor." Curr Opin Neurol 13(4): 437-43.

Dey, T. K., J. Giesen, et al. (2001). "Delaunay based shape recontruction from large data." Proceedings of the IEEE 2001 symposium on parallel and large-data visualization and graphics IEEE Press: 19-27.

Diamond, A., J. Shahed, et al. (2006). "Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia." Mov Disord 21(5): 692-5.

diPierro, C. G., P. C. Francel, et al. (1999). "Optimizing accuracy in magnetic resonance imaging-guided stereotaxis: a technique with validation based on the anterior commissure-posterior commissure line." J Neurosurg 90(1): 94-100.

Dittmar, C. (1873). "Uber die Lage des sogenannten Gefàfsszeiitrums in der Medulla oblongata. ." Ber Saechs Ces Wiss Leipzig(35): 449-469.

Dittmar, C. (1873). "Über die Lage des sogenannten Gefaesszentrums in der Medulla oblongata." Bersaechs Ges Wiss Leipzig 25: 449-469.

Doheny, D. O., M. F. Brin, et al. (2002). "Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds." Neurology 59(8): 1187-96.

Dormont, D., P. Cornu, et al. (1997). "Chronic thalamic stimulation with three-dimensional MR stereotactic guidance." AJNR Am J Neuroradiol 18(6): 1093-107.

Dostrovsky, J. O., W. D. Hutchison, et al. (2002). "The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease." Neuroscientist 8(3): 284-90.

Dostrovsky, J. O., R. Levy, et al. (2000). "Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus." J Neurophysiol 84(1): 570-4.

Dostrovsky, J. O. and A. M. Lozano (2002). "Mechanisms of deep brain stimulation." Mov Disord 17 Suppl 3: S63-8.

Duan, Y., L. Yang, et al. (2004). "Shape reconstruction from 3d and 2d data using pde-based deformable surfaces."

Duchon, J. (1977). "Spline minimizing rotation-invariant semi-norms in Sobolev spaces." Constructive theory of Functions of Several Variables 571 of Lecture Notes in Mathematics(W. Schempp and K. Zeller): 85-100.
Fahn, S. (1986). "Generalized dystonia: concept and treatment." Clin Neuropharmacol 9 Suppl 2: S37-48.
Fahn, S. (1988). "Concept and classification of dystonia." Adv Neurol 50: 1-8.
Fahn, S., S. B. Bressman, et al. (1998). "Classification of dystonia." Adv Neurol 78: 1-10.
Fahn, S. and R. Eldridge (1976). "Definition of dystonia and classification of the dystonic states." Adv Neurol 14: 1-5.
Finelli, D. A., A. R. Rezai, et al. (2002). "MR imaging-related heating of deep brain stimulation electrodes: in vitro study." AJNR Am J Neuroradiol 23(10): 1795-802.
Fodstad, H. and M. Hariz (2007). "Electricity in the treatment of nervous system disease." Acta Neurochir Suppl 97(Pt 1): 11-9.
Fodstad, H., M. Hariz, et al. (1991). "History of Clarke's stereotactic instrument." Stereotact Funct Neurosurg 57(3): 130-40.
Franke, R. and G. Nielson (1980). "Smooth interpolation of large sets of scattered data." International Journal for Numerical Methods in Engineering 15(11): 1691-1704.
Fukaya, C., Y. Katayama, et al. (2007). "Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp." J Neurosurg 107(5): 977-82.
Furukawa, Y. and A. H. Rajput (2002). "Inherited myoclonus-dystonia: how many causative genes and clinical phenotypes?" Neurology 59(8): 1130-1.
Galloway, R. L., Jr., R. J. Maciunas, et al. (1991). "The accuracies of four stereotactic frame systems: an independent assessment." Biomed Instrum Technol 25(6): 457-60.
Garcia, L., J. Audin, et al. (2003). "Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity." J Neurosci 23(25): 8743-51.
Garcia, L., G. D'Alessandro, et al. (2005). "High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less?" Trends Neurosci 28(4): 209-16.
Gasser, T. (1998). "Inherited myoclonus-dystonia syndrome." Adv Neurol 78: 325-34.
Gavarini, S., N. Vayssiere, et al. (2008). "Stereotactic MRI in Dyt1 Dystonia: Focal Signal Abnormalities in the Basal Ganglia Do Not Contraindicate Deep Brain Stimulation." Stereotact Funct Neurosurg 86(4): 245-252.
Georgi, J. C., C. Stippich, et al. (2004). "Active deep brain stimulation during MRI: a feasibility study." Magn Reson Med 51(2): 380-8.
Ghika, J., J. G. Villemure, et al. (2002). "Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation." Neurology 58(2): 311-3.
Gildenberg, P. L. (1998). "Stereotactic surgery--the past and the future." Stereotact Funct Neurosurg 70(2-4): 57-70.
Glick, N. (2006). "Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration." J Inherit Metab Dis 29(5): 687.
Goodchild, R. E., C. E. Kim, et al. (2005). "Loss of the dystonia-associated protein torsinA selectively disrupts the neuronal nuclear envelope." Neuron 48(6): 923-32.
Gopi, M. and S. Krishnan (2000). "A fast and efficient projection based approach for surface reconstruction."
Grill, W. M., Jr. (1999). "Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: influence of tissue electrical properties." IEEE Trans Biomed Eng 46(8): 918-28.
Gros, C., P. Frerebeau, et al. (1976). "Long term results of stereotaxic surgery for infantile dystonia and dyskinesia." Neurochirurgia (Stuttg) 19(4): 171-8.
Gros, C., P. Frerebeau, et al. (1976). "[Stereotaxic surgery of non-Parkinsonian dystonias and dyskinesias]." Neurochirurgie 22(6): 539-52.
Guiot, G. and S. Brion (1952). "[Neurosurgery of choreoathetosic and Parkinsonian syndromes.]." Sem Hop 28(49): 2095-9.
Hammond, C., H. Bergman, et al. (2007). "Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments." Trends Neurosci 30(7): 357-64.
Hammond, C., B. Rouzaire-Dubois, et al. (1983). "Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat." Neuroscience 9(1): 41-52.
Hammond, C. and J. Yelnik (1983). "Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization." Neuroscience 8(4): 781-90.
Hariz, M. I. (2002). "Complications of deep brain stimulation surgery." Mov Disord 17 Suppl 3: S162-6.
Harnois, C. and M. Filion (1982). "Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats." Exp Brain Res 47(2): 277-85.
Hashimoto, T., C. M. Elder, et al. (2003). "Stimulation of the subthalamique nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons." J Neurosci 23: 1916-1923.
Hassler, R. and G. Dieckmann (1970). "[Stereotaxic treatment of torticollis according to animal experiment experiences about direction determined movement]." Nervenarzt 41(10): 437-87.
Hassler, R. and T. Riechert (1954). "[Indications and localization of stereotactic brain operations.]." Nervenarzt 25(11): 441-7.
Hassler, R., T. Riechert, et al. (1960). "Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances." Brain 83: 337-50.
Hastie, H., R. Tibshirani, et al. (2001). "The Elements of Statistical Learning." Springer.
Hayflick, S. J. (2003). "Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome)." J Neurol Sci 207(1-2): 106-7.
Hayflick, S. J., S. K. Westaway, et al. (2003). "Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome." N Engl J Med 348(1): 33-40.
Haykin, S. (1999). "Neural Networks: A Comprehensive Foundation." Prentice Hall, New Jersey, USA.
Hemm, S. (2005). Mise en Concordance d'images sous cadre stéréotaxique: Applications neurochirurgicales. Unité de Recherche sur les Mouvements Anormaux. Montpellier, Université Montpellier 1. PhD.
Hemm, S., G. Mennessier, et al. (2005). "Deep brain stimulation in movement disorders: stereotactic coregistration of two-dimensional electrical field modeling and magnetic resonance imaging." J Neurosurg 103(6): 949-55.
Hemm, S., N. Vayssiere, et al. (2004). "Evolution of brain impedance in dystonic patients treated by GPi electrical stimulation." Neuromodulation 7(2): 67-75.
Henderson, J. M., J. Tkach, et al. (2005). "Permanent neurological deficit related to magnetic resonance imaging in a patient with implanted deep brain stimulation electrodes for Parkinson's disease: case report." Neurosurgery 57(5): E1063; discussion E1063.

Hoa, D., A. Micheau, et al. (2007). L'IRM pas à pas, Campus Medica.
Hodaie, M., R. A. Wennberg, et al. (2002). "Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy." Epilepsia 43(6): 603-8.
Holmgren, G., L. Ozelius, et al. (1995). "Adult onset idiopathic torsion dystonia is excluded from the DYT 1 region (9q34) in a Swedish family." J Neurol Neurosurg Psychiatry 59(2): 178-81.
Holsheimer, J., H. Demeulemeester, et al. (2000). "Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation." Eur J Neurosci 12(12): 4573-7.
Hope, H., T. DeRose, et al. (1992). "Surface reconstruction from unorganized points." Computer Graphics 26(2): 71-78.
Hope, H., T. DeRose, et al. (1993). "Mesh optimization." Computer Graphics 27 (Annual Conference Series): 19-26.
Horsley, V. and R. Clarke (1908). "The stucture and functions of the cerebellum examined by a new method." Brain 124: 31-45.
Houeto, J. L., J. Yelnik, et al. (2007). "Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum." Arch Neurol 64(9): 1281-6.
Hoult, D. I. and P. Lauterbur (1979). "The sensivity of the zeugmatographic experiment involving human samples." J. Magn. Res 34: 425-433.
Hutchison, W. D., A. E. Lang, et al. (2003). "Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia." Ann Neurol 53(4): 480-8.
Iske, A. (2004). "Multiresolution Methods in Scattered Data Modeling." Springer-Verlag, Heidelberg, Germany.
Jech, R., E. Ruzicka, et al. (2006). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease." Clin Neurophysiol 117(5): 1017-28.
Jech, R., D. Urgosik, et al. (2001). "Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease." Mov Disord 16(6): 1126-32.
Jensen, R. L., J. L. Stone, et al. (1995). "Use of the Horsley-Clarke stereotactic frame in humans." Stereotact Funct Neurosurg 65(1-4): 194-7.
Jeong, W. and C. Kim (2002). "Direct reconstruction of displaced subdivision surface from unorganized points." 160-168.
Jinnah, H. A., L. De Gregorio, et al. (2000). "The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases." Mutat Res 463(3): 309-26.
Jinnah, H. A., J. E. Visser, et al. (2006). "Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease." Brain 129(Pt 5): 1201-17.
Kacic-Alesic, Z. and B. Wyvill (1991). "Controlled blending of procedural implicit surfaces." Graphics Interface '91: 236-245.
Kainz, W., G. Neubauer, et al. (2002). "Temperature measurement on neurological pulse generators during MR scans." Biomed Eng Online 1: 2.
Kamiryo, T. and E. R. Laws, Jr. (1996). "Stereotactic frame-based error in magnetic-resonance-guided stereotactic procedures: a method for measurement of error and standardization of technique." Stereotact Funct Neurosurg 67(3-4): 198-209.
Karachi, C., C. Francois, et al. (2002). "Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity." J Comp Neurol 450(2): 122-34.
Kass, M., A. Witkin, et al. (1987). "Snakes: Active contour models." Computer vision 1: 321-331.
Kelemen, A., G. Szekely, et al. (1999). "Elastic model-based segmentation of 3D neuroradiological data sets." IEEE Transactions on Medical Imaging 18(10).
Kellaway, P. (1946). "The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy." The William Osler Medical Essay, Bull Hist Med 20: 112-137.
Kelly, P. J. and F. J. Gillingham (1980). "The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. A 10-year follow-up study." J Neurosurg 53(3): 332-7.
Kim, Y., J. Fahy, et al. (1986). "Optimal electrode designs for electrosurgery, defibillation and external cardiac pacing." IEEE Trans. Biomed. Eng. 33: 845-853.
Kim, Y., J. G. Webster, et al. (1984). "Stimulated and experimental studies of temperature elevation around electrosurgical dispersive electrodes." IEEE Trans. Biomed. Eng. 31: 681-692.
Kirby, M. (2001). "Geometric Data Analysis." John Wiley & Sons.
Kishore, A., D. Panikar, et al. (2000). "Evidence of functional somatotopy in GPi from results of pallidotomy." Brain 123 Pt 12: 2491-500.
Kiss, Z. H., D. M. Mooney, et al. (2002). "Neuronal response to local electrical stimulation in rat thalamus: physiological implications for mechanisms of deep brain stimulation." Neuroscience 113(1): 137-43.
Klein, C., L. Liu, et al. (2002). "Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations." Ann Neurol 52(5): 675-9.
Klein, C., L. J. Ozelius, et al. (1998). "Search for a founder mutation in idiopathic focal dystonia from Northern Germany." Am J Hum Genet 63(6): 1777-82.
Kleiner-Fisman, G., G. S. Liang, et al. (2007). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life." J Neurosurg 107(1): 29-36.
Konakova, M. and S. M. Pulst (2005). "Dystonia-associated forms of torsinA are deficient in ATPase activity." J Mol Neurosci 25(1): 105-17.
Krack, P., P. Pollak, et al. (1998). "Inhibition of levodopa effects by internal pallidal stimulation." Mov Disord 13(4): 648-52.
Krack, P., P. Pollak, et al. (1998). "Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease." Ann Neurol 43(2): 180-92.
Krack, P., P. Pollak, et al. (1998). "Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease." Brain 121 (Pt 3): 451-7.
Krause, M., W. Fogel, et al. (2004). "Pallidal stimulation for dystonia." Neurosurgery 55(6): 1361-8; discussion 1368-70.
Krauss, J. K., T. J. Loher, et al. (2002). "Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry 72(2): 249-56.
Krauss, J. K., T. J. Loher, et al. (2003). "Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up." J Neurosurg 98(4): 785-92.
Krauss, J. K., T. Pohle, et al. (1999). "Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia." Lancet 354(9181): 837-8.
Krauss, J. K., J. Yianni, et al. (2004). "Deep brain stimulation for dystonia." J Clin Neurophysiol 21(1): 18-30.
Krayenbuhl, H. and J. Siegfried (1972). "Dentatotomies or thalamotomies in the treatment of hyperkinesia." Confin Neurol 34(2): 29-33.
Kreczmanski, P., H. Heinsen, et al. (2007). "Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia." Brain 130(Pt 3): 678-92.

Krivanek, J. (2003). "Representing and rendering surfaces with points." Technical Report DC-PSR-2003-03 Department of Computer Science Engineering(Czech Technical University in Prague).

Kulisevsky, J., A. Lleo, et al. (2000). "Bilateral pallidal stimulation for cervical dystonia: dissociated pain and motor improvement." Neurology 55(11): 1754-5.

Kumar, R., A. Dagher, et al. (1999). "Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation." Neurology 53(4): 871-4.

Kuncel, A. M. and W. M. Grill (2004). "Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation." Clin Neurophysiol 115(11): 2431-41.

Kupsch, A., R. Benecke, et al. (2006). "Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia." N Engl J Med 355(19): 1978-90.

Kupsch, A., S. Klaffke, et al. (2003). "The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia." J Neurol 250(10): 1201-5.

Lacerda, A. L., M. A. Nicoletti, et al. (2003). "Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder." Psychiatry Res 124(3): 129-40.

Laitinen, L. V. (1985). "CT-guided ablative stereotaxis without ventriculography." Appl Neurophysiol 48(1-6): 18-21.

Laitinen, L. V., A. T. Bergenheim, et al. (1992). "Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease." J Neurosurg 76(1): 53-61.

Lauterbur, P. (1973). "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance." Nature 242: 190-191.

Leksell, L. (1949). "A stereotactic apparatus for intracerebral surgery." Acta Chir Scand 99: 229-233.

Leksell, L. (1951). "The stereotactic method and radiosurgery of the brain." Acta Chir Scand 102: 316-319.

Leksell, L. (1968). "Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain." Acta Chir Scand 134(8): 585-95.

Leksell, L. (1983). "Stereotactic radiosurgery." J Neurol Neurosurg Psychiatry 46(9): 797-803.

Leksell, L. and B. Jernberg (1980). "Stereotaxis and tomography. A technical note." Acta Neurochir (Wien) 52(1-2): 1-7.

Lenz, F. A., J. I. Suarez, et al. (1998). "Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganisation and changes with severity." J Neurol Neurosurg Psychiatry 65(5): 767-70.

Leube, B., D. Rudnicki, et al. (1996). "Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution." Hum Mol Genet 5(10): 1673-7.

Levy, R. (1992). "A short history of Stereotactic Neurosurgery." IL: American Association of Neurosurgical Surgeons Park Ridge.

Li, C. H., A. F. Bak, et al. (1968). "Specific resistivity of the cerebral cortex and white matter." Exp Neurol 20: 544-57.

Lian, J., M. Bikson, et al. (2003). "Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro." J Physiol 547(Pt 2): 427-34.

Limousin, P., P. Pollak, et al. (1995). "Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease." Mov Disord 10(5): 672-4.

Lin, J. J., G. Y. Lin, et al. (1999). "Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. Case report." J Neurosurg 90(5): 974-6.

Lindemanns, F., R. Heethaar, et al. (1975). "Site of initial excitation and current threshold as a fonction of electrode radius in heart muscle." Cardiac Res. 9: 95-104.

Lodha, S. K. and R. Franke (1999). "Scattered data techniques for surface." Dagstuhl '97, Scientific Visualization IEEE Computer Society: 181-222.

Loher, T. J., M. G. Hasdemir, et al. (2000). "Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia." J Neurosurg 92(3): 457-60.

Loher, T. J., J. K. Krauss, et al. (2001). "Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia." Neurology 56(2): 268-70.

Lorensen, W. and H. Cline (1987). "Marching Cubes : A high resolution 3D surface construction algorithm." Computer Graphics 21(4): 163-169.

Lossos, A., O. Cohen, et al. (1997). "Intrafamilial heterogeneity of movement disorders: report of three cases in one family." J Neurol 244(7): 426-30.

Lozano, A. M. and A. Abosch (2004). "Pallidal stimulation for dystonia." Adv Neurol 94: 301-8.

Lozano, A. M., R. Kumar, et al. (1997). "Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia." Mov Disord 12(6): 865-70.

Luderitz, B. (2004). "Carl Friedrich Wilhelm Ludwig (1816-1895)." J Interv Card Electrophysiol 11(3): 221-2.

Machado, A., H. F. Chien, et al. (2006). "Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases." Mov Disord 21(12): 2192-6.

Maciunas, R. J., R. L. Galloway, Jr., et al. (1994). "The application accuracy of stereotactic frames." Neurosurgery 35(4): 682-94; discussion 694-5.

Marsden, C. D., M. J. Harrison, et al. (1976). "Natural history of idiopathic torsion dystonia." Adv Neurol 14: 177-87.

Martinez, R. and J. Vaquero (1991). "Image-directed functional neurosurgery with the Cosman-Roberts-Wells stereotactic instrument." Acta Neurochir (Wien) 113(3-4): 176-9.

McCreery, D. B., W. F. Agnew, et al. (1990). "Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation." IEEE Trans Biomed Eng 37(10): 996-1001.

McFarland, R., P. F. Chinnery, et al. (2007). "Homoplasmy, heteroplasmy, and mitochondrial dystonia." Neurology 69(9): 911-6.

McIntyre, C. C. and W. M. Grill (1999). "Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields." Biophys J 76(2): 878-88.

McIntyre, C. C., W. M. Grill, et al. (2004). "Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition." J Neurophysiol 91(4): 1457-69.

McIntyre, C. C., S. Miocinovic, et al. (2007). "Computational analysis of deep brain stimulation." Expert Rev Med Devices 4(5): 615-22.

McIntyre, C. C., S. Mori, et al. (2004). "Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus." Clin Neurophysiol 115(3): 589-95.

McIntyre, C. C., M. Savasta, et al. (2004). "How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions." J Clin Neurophysiol 21(1): 40-50.

McIntyre, C. C. and N. V. Thakor (2002). "Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording, and neural modeling." Crit Rev Biomed Eng 30(4-6): 249-81.

McKean, J. D., P. B. Allen, et al. (1987). "CT guided functional stereotaxic surgery." Acta Neurochir (Wien) 87(1-2): 8-13.

Merello, M., D. Cerquetti, et al. (2004). "Neuronal globus pallidus activity in patients with generalised dystonia." Mov Disord 19(5): 548-54.

Miocinovic, S., M. Parent, et al. (2006). "Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation." J Neurophysiol 96(3): 1569-80.

Misbahuddin, A., M. R. Placzek, et al. (2002). "A polymorphism in the dopamine receptor DRD5 is associated with blepharospasm." Neurology 58(1): 124-6.

Montgomery, E. B., Jr. and K. B. Baker (2000). "Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments." Neurol Res 22(3): 259-66.

Morel, A., F. Loup, et al. (2002). "Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distributions of calcium-binding proteins and SMI-32." J Comp Neurol 443(1): 86-103.

Moro, E., R. J. Esselink, et al. (2002). "The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation." Neurology 59(5): 706-13.

Moro, E., A. E. Lang, et al. (2004). "Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease." Ann Neurol 56(2): 290-4.

Morse, B., T. Yoo, et al. (2001). "Interpolating Implicit Surfaces From Scattred Surface Data Using Compactly Supported Radial Basis Funstions." Proceeding of the international Conference on Shape Modeling and Applications.

Muller, B., K. Hedrich, et al. (2002). "Evidence that paternal expression of the epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia." Am J Hum Genet 71(6): 1303-11.

Mundinger, F. (1977). "[New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl)]." Med Klin 72(46): 1982-6.

Mundinger, F., T. Riechert, et al. (1970). "Long term results of stereotaxic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism)." Confin Neurol 32(2): 71-8.

Mundinger, F., T. Riechert, et al. (1972). "Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis." Confin Neurol 34(2): 41-50.

Murakami, S. and H. Ichihara (1987). "On a 3D display method by metaball technique." Journal of the Electronics Communications J70-D(8): 1607-15.

Muraro, N. I. and K. G. Moffat (2006). "Down-regulation of torp4a, encoding the Drosophila homologue of torsinA, results in increased neuronal degeneration." J Neurobiol 66(12): 1338-53.

Nakano, K. (2000). "Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions." Brain Dev 22 Suppl 1: S5-16.

Nakano, K., T. Kayahara, et al. (2000). "Neural circuits and functional organization of the striatum." J Neurol 247 Suppl 5: V1-15.

Namiki, C., K. Hirao, et al. (2007). "Impaired facial emotion recognition and reduced amygdalar volume in schizophrenia." Psychiatry Res 156(1): 23-32.

Nashold, B. S. (1994). "The history of stereotactic neurosurgery." Stereotact Funct Neurosurg 62(1-4): 29-40.

Nashold, B. S. (1996). "The history of stereotactic atlases of the humain brain and spinal cord. in Gildenberg PL, Tasker R,." Textbook of the stereotactic and functional neurosurgery McGraw-Hill: 227-234.

Nathan, S. S., S. R. Sinha, et al. (1993). "Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 86(3): 183-92.

Nicholson, P. W. (1965). "Specific impedance of cerebral white matter." Exp Neurol 13(4): 386-401.

Niemann, K., R. van den Boom, et al. (1999). "A brainstem stereotactic atlas in a three-dimensional magnetic resonance imaging navigation system: first experiences with atlas-to-patient registration." J Neurosurg 90(5): 891-901.

Nikkhah, G., T. Prokop, et al. (2004). "Deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius for Holmes (rubral) tremor and associated dystonia caused by upper brainstem lesions. Report of two cases." J Neurosurg 100(6): 1079-83.

Nishimura, H., M. Hirai, et al. (1985). "Object Modeling by Distribution Function and a Method of Image Generation." The transactions of the Institute of Electronics and Communication Engineers of Japan J68-D(Part 4): 718-725.

Novak, K. E., E. K. Nenonene, et al. (2008). "Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy." Stereotact Funct Neurosurg 86(2): 80-6.

Nowak, L. G. and J. Bullier (1998). "Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements." Exp Brain Res 118(4): 477-88.

Nuttin, B. J., L. Gabriels, et al. (2003). "Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports." Neurosurg Clin N Am 14(2): 267-74.

Ohtake, Y., A. Belyaev, et al. (2003). "Multi-level partition of unity implicits."

Olivier, A., G. Bertrand, et al. (1983). "Discovery of the first human stereotactic instrument." Appl Neurophysiol 46(1-4): 84-91.

Oppenheim, H. (1911). "Uber eine eigenartige Krampfkrankenheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans)." Neurol Zentbl 30: 1090-107.

Owsjannikow, P. (1871). "Die tonishen und reflectorischen Centren der Gefässnerven." Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig 6: 21-33.

Ozelius, L., P. L. Kramer, et al. (1989). "Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34." Neuron 2(5): 1427-34.

Ozelius, L. J., J. W. Hewett, et al. (1997). "The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein." Nat Genet 17(1): 40-8.

Paragios, N. (2002). "Approach for segmentation of the left Ventricle in Cardiac Image Analysis." International Journal of Computer Vision 50(3): 345-362.

Parent, A. and F. Cicchetti (1998). "The current model of basal ganglia organization under scrutiny." Mov Disord 13(2): 199-202.

Parker, N. (1985). "Hereditary whispering dysphonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry 48(3): 218-24.

Pasko, A., V. Adzhiev, et al. (1995). "Function representation in geometric modeling : concepts, implementation and applications." The Visual Computer 11(8): 429-446.

Pastor-Gomez, J., V. Hernando-Requejo, et al. (2003). "[Treatment of a case of generalised dystonia using subthalamic stimulation]." Rev Neurol 37(6): 529-31.

Perlmutter, J. S. and J. W. Mink (2006). "Deep Brain Stimulation." Annu Rev Neurosci.

Perlmutter, J. S., J. W. Mink, et al. (2002). "Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus." Neurology 58(9): 1388-94.
Peterson, B., M. A. Riddle, et al. (1993). "Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images." Neurology 43(5): 941-9.
Peterson, B. S., M. A. Riddle, et al. (1993). "Human basal ganglia volume asymmetries on magnetic resonance images." Magn Reson Imaging 11(4): 493-8.
Pitiot, A., H. Delingette, et al. (2004). "Expert knowledge-guided segmentation system for brain MRI." Neuroimage 23 Suppl 1: S85-96.
Pollak, P. (1999). "Neurosurgical treatment of dyskinesias: pathophysiological consideration." Mov Disord 14 Suppl 1: 33-9.
Poupon, F., J. F. Mangin, et al. (1998). "Multi-object deformable templates dedicated to the segmentation of brain deep structures." MICCAI 98 1496 LNCS: 1134-1143.
Pudenz, R. H., L. A. Bullara, et al. (1975). "Electrical stimulation of the brain. III. The neural damage model." Surg Neurol 4(4): 389-400.
Pudenz, R. H., L. A. Bullara, et al. (1975). "Electrical stimulation of the brain. I. Electrodes and electrode arrays." Surg Neurol 4(1): 37-42.
Pueschel, S. M., J. H. Friedman, et al. (1992). "Myoclonic dystonia." Childs Nerv Syst 8(2): 61-6.
Purves, D., G. Augustin, et al. (2005). Neurosciences.
Quinn, N. P., J. C. Rothwell, et al. (1988). "Hereditary myoclonic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion." Adv Neurol 50: 391-401.
Ranck, J. B., Jr. (1963). "Specific impedance of rabbit cerebral cortex." Exp Neurol 7: 144-52.
Ranck, J. B., Jr. (1975). "Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review." Brain Res 98(3): 417-40.
Remy, M. and M. Contremoulins (1897). "Le chercheur de projectiles." L'Illustration 55: 423.
Rezai, A. R., K. B. Baker, et al. (2005). "Is magnetic resonance imaging safe for patients with neurostimulation systems used for deep brain stimulation?" Neurosurgery 57(5): 1056-62; discussion 1056-62.
Rezai, A. R., D. Finelli, et al. (2002). "Neurostimulation systems for deep brain stimulation: in vitro evaluation of magnetic resonance imaging-related heating at 1.5 tesla." J Magn Reson Imaging 15(3): 241-50.
Ricci, A. (1974). "A constructive geometry for computer graphics." Computer Journal 16(2): 157-160.
Romanelli, P., V. Esposito, et al. (2005). "Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels." Brain Res Brain Res Rev 48(1): 112-28.
Rosenfeld, J. V., G. H. Barnett, et al. (1991). "Computed tomography guided stereotactic thalamotomy using the Brown-Roberts-Wells system for nonparkinsonian movement disorders. Technical note." Stereotact Funct Neurosurg 56(3): 184-92.
Rothwell, J. C. (1997). "Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex." J Neurosci Methods 74(2): 113-22.
Roubertie, A., B. Echenne, et al. (2000). "Treatment of early-onset dystonie: update and a new perspective." Childs Nev Syst 16(6): 334-340.
Rousson, M. and N. Paragios (2002). "Geodesic active regions and level set methods for supervised texture segmentation." International Journal of Computer Vision 46(3): 223-247.
Rudin, D. O. and G. Eisenman (1954). "The action potential of spinal axons in vitro." J Gen Physiol 37(4): 505-38.
Rutten, W. L. (2002). "Selective electrical interfaces with the nervous system." Annu Rev Biomed Eng 4: 407-52.
Saint-Cyr, J. A., T. Hoque, et al. (2002). "Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging." J Neurosurg 97(5): 1152-66.
Sanghera, M. K., R. G. Grossman, et al. (2003). "Basal ganglia neuronal discharge in primary and secondary dystonia in patients undergoing pallidotomy." Neurosurgery 52(6): 1358-70; discussion 1370-3.
Saunders-Pullman, R., J. Shriberg, et al. (2002). "Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence." Neurology 58(2): 242-5.
Savasta, M., F. Windels, et al. (2002). Neurochemical modifications induced by high frequency stimulation of subthalamic nucleus in rats. New york, Kluwer Academic/Plenum Publishers.
Schaefer, D. J. (1998). "Safety aspects of radiofrequency power deposition in magnetic resonance." Magn Reson Imaging Clin N Am 6(4): 775-89.
Schneider, S., E. Feifel, et al. (1994). "Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis." Neurology 44(5): 846-50.
Schulz, J. B., M. Skalej, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." Ann Neurol 45(1): 65-74.
Schumacher, R. (1970). Introduction to Magnetic Resonance, W.A. Benjamin.
Schuurman, P. R., R. M. de Bie, et al. (1999). "A prospective comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ventriculography for target-coordinate determination in frame-based functional stereotactic neurosurgery." J Neurosurg 91(6): 911-4.
Segawa, M., A. Hosaka, et al. (1976). "Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation." Adv Neurol 14: 215-33.
Sellal, F., E. Hirsch, et al. (1993). "A case of symptomatic hemidystonia improved by ventroposterolateral thalamic electrostimulation." Mov Disord 8(4): 515-8.
Seller, H. (1996). "Carl Ludwig and the localization of the medullary vasomotor center: old and new concepts of the generation of sympathetic tone." Pflugers Arch 432(3 Suppl): R94-8.
Sepulveda, N. G., C. F. Walker, et al. (1983). "Finite element analysis of current pathways with implanted electrodes." J Biomed Eng 5(1): 41-8.
Shashidharan, P., N. Paris, et al. (2004). "Overexpression of torsinA in PC12 cells protects against toxicity." J Neurochem 88(4): 1019-25.
Shellock, F. G. (2000). "Radiofrequency energy-induced heating during MR procedures: a review." J Magn Reson Imaging 12(1): 30-6.
Shellock, F. G. and J. V. Crues (1987). "Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical MR imaging at 1.5T." Radiology 163: 259-262.
Shellock, F. G., D. J. Schaefer, et al. (1994). "Physiologic responses to an MR imaging procedure performed at a specific absorption rate of 6.0 W/kg." Radiology 192: 865-868.
Shima, F., K. Ishido, et al. (1997). "[Roles of the basal ganglia outputs in movement disorders: a viewpoint based on experiences of stereotactic surgery for idiopathic dystonia]." No To Hattatsu 29(3): 206-12.

Siegfried, J. (1978). Introduction-Historique, Neurochirugie.
Soltanzadeh, A., P. Soltanzadeh, et al. (2007). "Wilson's disease: a great masquerader." Eur Neurol 57(2): 80-5.
Speelman, D. and J. van Manen (1989). "Cerebral palsy and stereotactic neurosurgery: long term results." J Neurol Neurosurg Psychiatry 52(1): 23-30.
Spiegel, E. A. and H. T. Wycis (1950). "Pallidothalamotomy in chorea." Arch Neurol Psychiatry 64(2): 295-6.
Spiegel, E. A., H. T. Wycis, et al. (1952). "Studies in Stereoencephalotomy. I. Topical relationships of subcortical structures to the posterior commissure." Confin Neurol 12(3): 121-33.
Spiegel, E. A., H. T. Wycis, et al. (1947). "Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain." Science 106(2754): 349-350.
Spiegel, J., G. Fuss, et al. (2003). "Transient dystonia following magnetic resonance imaging in a patient with deep brain stimulation electrodes for the treatment of Parkinson disease. Case report." J Neurosurg 99(4): 772-4.
Starr, P. A., C. W. Christine, et al. (2002). "Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations." J Neurosurg 97(2): 370-87.
Starr, P. A., G. M. Rau, et al. (2005). "Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque." J Neurophysiol 93(6): 3165-76.
Starr, P. A., R. S. Turner, et al. (2006). "Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes." J Neurosurg 104(4): 488-501.
Starr, P. A., J. L. Vitek, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus." Neurosurgery 44(2): 303-13; discussion 313-4.
Sumanaweera, T. S., J. R. Adler, Jr., et al. (1994). "Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery." Neurosurgery 35(4): 696-703; discussion 703-4.
Sumanaweera, T. S., J. R. Adler, et al. (1994). "Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery." Neurosurgery 35: 696-703.
Sun, B., S. Chen, et al. (2007). "Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia." Acta Neurochir Suppl 97(Pt 2): 207-14.
Swaiman, K. F. (2001). "Hallervorden-Spatz syndrome." Pediatr Neurol 25(2): 102-8.
Szeszko, P. R., S. MacMillan, et al. (2004). "Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry 161(6): 1049-56.
Taira, T., S. Harashima, et al. (2003). "Neurosurgical treatment for writer's cramp." Acta Neurochir Suppl 87: 129-31.
Taira, T. and T. Hori (2003). "Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp)." Stereotact Funct Neurosurg 80(1-4): 88-91.
Takeuchi, S., H. Suzuki, et al. (1999). "Subdivision surface fitting to a range of points." Proceedings of Pacific Graphics 99.
Talairach, J., M. David, et al. (1957). "T.K. Atlas d'anatomie stéréotaxique." Masson Paris.
Tasker, R. R., T. Doorly, et al. (1988). "Thalamotomy in generalized dystonia." Adv Neurol 50: 615-31.
Tasker, R. R., J. O. Dostrovsky, et al. (1991). "Computerized tomography (CT) is just as accurate as ventriculography for functional stereotactic thalamotomy." Stereotact Funct Neurosurg 57(4): 157-66.
Tezzon, F., T. Zanoni, et al. (1998). "Dystonia in a patient with deletion of 18p." Ital J Neurol Sci 19(2): 90-3.
Tisch, S., L. Zrinzo, et al. (2007). "The effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry.
Tobor, I., P. Reuter, et al. (2004). "Efficient reconstruction of large scattered geometric datasets using the partition of unity and radial basis functions." In WSCG (Winter School of Computer Graphics).
Tronnier, V. M. and W. Fogel (2000). "Pallidal stimulation for generalized dystonia. Report of three cases." J Neurosurg 92(3): 453-6.
Tronnier, V. M., A. Staubert, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging with implanted neurostimulators: an in vitro and in vivo study." Neurosurgery 44(1): 118-25; discussion 125-6.
Trottenberg, T., W. Meissner, et al. (2001). "Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome." Mov Disord 16(4): 769-71.
Trottenberg, T., G. Paul, et al. (2001). "Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry 70(4): 557-9.
Turk, G. and F. O'Brien (2002). "Implicit surface that interpolate." In SMI.
Urbano, F. J., E. Leznik, et al. (2002). "Cortical activation pattern evoked by efferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study." Thalamus Rel Syst 1: 371-8.
Valente, E. M., A. R. Bentivoglio, et al. (2001). "DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13--36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset." Ann Neurol 49(3): 362-6.
Vasques, X., L. Cif, et al. (2008). "Stereotactic model of the electrical distribution within the internal globus pallidus during deep brain stimulation." J Comput Neurosci.
Vasques, X., C. Tancu, et al. (2008). "Cerebral Magnetic Resonance Imaging Feasibility in Patients with Implanted Neurostimulation System for Deep Brain Stimulation." The Open Magnetic Resonance Journal 1(1): 1-8.
Vayssière, N. (2003). Le repérage des cibles en imagerie stéréotaxique par résonance magnétqiue: application au traitement de la dystonie. Unité de Recherche sur les Mouvements Anormaux. Montpellier, Université Montpellier 1. PhD.
Vayssiere, N., S. Hemm, et al. (2002). "Comparison of atlas- and magnetic resonance imaging-based stereotactic targeting of the globus pallidus internus in the performance of deep brain stimulation for treatment of dystonia." J Neurosurg 96(4): 673-9.
Vayssiere, N., S. Hemm, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging stereotactic target localization for deep brain stimulation in dystonic children." J Neurosurg 93(5): 784-90.
Vayssiere, N., N. van der Gaag, et al. (2004). "Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus." J Neurosurg 101(2): 181-8.
Vercueil, L., P. Pollak, et al. (2001). "Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia." J Neurol 248(8): 695-700.
Vese, L. A. and T. F. Chan (2002). "A multiphase level set framework for image segmentation using the Mumford and Shah model." International Journal of Computer Vision 50(3).
Vidailhet, M., L. Vercueil, et al. (2005). "Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia." N Engl J Med 352(5): 459-67.
Vinci, L. d. (2006). Les carnets, H. Anna Suh.

Visser-Vandewalle, V. (2007). "DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects." Acta Neurochir Suppl 97(Pt 2): 215-22.
Vitek, J. L. (1998). "Surgery for dystonia." Neurosurg Clin N Am 9(2): 345-66.
Vitek, J. L. (2002). "Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition." Mov Disord 17 Suppl 3: S69-72.
Vitek, J. L. (2002). "Pathophysiology of dystonia: a neuronal model." Mov Disord 17 Suppl 3: S49-62.
Vitek, J. L. (2008). "Deep brain stimulation: how does it work?" Cleve Clin J Med 75 Suppl 2: S59-65.
Vitek, J. L., V. Chockkan, et al. (1999). "Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus." Ann Neurol 46(1): 22-35.
Vitek, J. L. and M. Giroux (2000). "Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia." Ann Neurol 47(4 Suppl 1): S131-40.
Vitek, J. L., J. Zhang, et al. (1998). "GPi pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity." Adv Neurol 78: 211-9.
Waugh, J. (1973). Advances in magnetic resoance, Academic Press.
Wei, X. F. and W. M. Grill (2005). "Current density distributions, field distributions and impedance analysis of segmented deep brain stimulation electrodes." J Neural Eng 2(4): 139-47.
Wendland, H. (2004). "Scattered Data Approximation." Cambridge monographs on applied and computational mathematics 17(Cambridge University Press).
Windels, F., N. Bruet, et al. (2003). "Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats." J Neurosci Res 72(2): 259-67.
Windels, F., N. Bruet, et al. (2000). "Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat." Eur J Neurosci 12(11): 4141-6.
Windels, F., C. Carcenac, et al. (2005). "Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus." J Neurosci 25(20): 5079-86.
Windels, F. and E. A. Kiyatkin (2003). "Modulatory action of acetylcholine on striatal neurons: microiontophoretic study in awake, unrestrained rats." Eur J Neurosci 17(3): 613-22.
Wishart, H. A., D. W. Roberts, et al. (2003). "Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports." J Neurol Neurosurg Psychiatry 74(10): 1392-7.
Wu, Y. R., R. Levy, et al. (2001). "Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons?" Mov Disord 16(2): 208-16.
Wyvill, B., C. McPheeters, et al. (1986). "Animating soft objects." The Visual Computer 2(4): 235-242.
Wyvill, G., C. McPheeters, et al. (1986). "Data structure for soft objects." The Visual Computer 2(4): 227-234.
Xue, J. H., S. Ruan, et al. (2001). "Knowledge-based segmentation and labelling of brain structures from MRI images." Pattern Recognition Letters 22: 395-405.
Yelnik, J. (2002). "Functional anatomy of the basal ganglia." Mov Disord 17 Suppl 3: S15-21.
Yelnik, J., E. Bardinet, et al. (2007). "A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data." Neuroimage 34(2): 618-38.
Yianni, J., P. G. Bain, et al. (2003). "Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation." Eur J Neurol 10(3): 239-47.
Young, R. F. (1987). "Application of robotics to stereotactic neurosurgery." Neurol Res 9(2): 123-8.
Yuen, T. G., W. F. Agnew, et al. (1981). "Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application." Neurosurgery 9(3): 292-9.
Zernov, D. M. (1890). "L'encéphalometre." Proc Gen Clin Ther 19: 302.
Zhou, B., S. K. Westaway, et al. (2001). "A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome." Nat Genet 28(4): 345-9.
Zimmer, H. G. (1997). "Carl Ludwig, the Leipzig Physiological Institute, and introduction to the focused issue: growth factors and cardiac hypertrophy." J Mol Cell Cardiol 29(11): 2859-64.
Zimprich, A., M. Grabowski, et al. (2001). "Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome." Nat Genet 29(1): 66-9.
Zorin, D. and P. Schröder (2000). "Subdivision for modeling and animation." SIGGRAPH Courses Notes.
Zwicker, M., M. Pauly, et al. (2002). Pointshop 3D: An interactive system for point-based surface editing.
Zwicker, M., J. Pfister, et al. (2001). "Surface splatting." Computer Graphics Proceedings In Eugene Fiume, editor, SIGGRAPH 2001(ACM Press/ACM SIGGRAPH): 371-378.
Zylka, W., J. Sabczynski, et al. (1999). "A Gaussian approach for the calculation of the accuracy of stereotactic frame systems." Medical Physics 26(3): 381-391.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier le

La Présidente de l'Université Montpellier

Dominique DEVILLE de PERIERE

La stimulation cérébrale profonde dans le traitement des syndromes dystono-dyskinétiques : Modélisation tridimensionnelle de la distribution des paramètres électriques appliquée au Globus Pallidus interne.

RESUME

La stimulation cérébrale profonde (SCP) du globus pallidus interne (GPi) est une technique neurochirurgicale établie pour le traitement des mouvements anormaux. Malgré l'effet bénéfique de la SCP du GPi chez les patients porteurs d'un syndrome dystono-dyskinétique (SDD) primaire généralisé, le degré d'amélioration varie d'un patient à l'autre. Nous proposons un modèle anatomique computationnel basé sur l'IRM stéréotaxique mis en concordance avec un modèle de la distribution électrique du système de SCP qui peut être appliqué en pré- et postopératoire sur des patients déjà implantés. Le but de ce modèle est d'optimiser la localisation de la cible au moment de la planification chirurgicale, permettant une localisation des contacts de l'électrode après la chirurgie et d'ajuster les paramètres électriques en routine clinique et pour chaque patient. Nous avons appliqué le modèle à des données cliniques enregistrées de patients avec un SDD primaire généralisé qui ont été traités par l'implantation bilatérale d'électrode dans le GPi. Cette thèse discute les effets des variables cliniques, anatomiques (volume du GPi) et électriques (volume stimulé) sur le score moteur postopératoire de l'échelle Burke-Fahn-Marden Dystonia rating scale (BFMDRS) afin d'identifier les facteurs pouvant prédire le degré d'amélioration. En utilisant ces résultats, nous avons modélisé une nouvelle électrode théorique pour optimiser la délivrance du courant, améliorer le bénéfice thérapeutique, minimiser les effets de bord de la SCP et obtenir une distribution du champ électrique plus homogène.

Mots clés : Modèle stéréotaxique computationnel, stimulation cérébrale profonde, globus pallidus interne, distribution électrique, IRM stéréotaxique, syndromes dystono-dyskinétiques primaires généralisés.

Deep brain stimulation in the treatment of dystono-dyskinetic syndromes: three-dimensional model of the electrical parameters applied to the intern Globus Pallidus.

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) of the internal globus pallidus (GPi) is an established neurosurgical technique for the treatment of movement disorders. Despite the beneficial effects of GPi DBS in patients with primary generalized dystono-dyskinetic syndromes (DDS), the degree of improvement varies from one patient to another. We propose a computational anatomical model based on stereotactic MRI coupled with an electrical distribution model of DBS system that can be applied both pre- and postoperatively to patients already implanted. Thus, the model aims to optimize target localization at the time of surgical planning, allowing electrode localization after surgery and adjustment of electrical parameters in clinical practice for each patient. We applied the model to clinical records of patients with primary generalized DDS who had been treated by bilatéral GPi lead implantation. This thesis discussed the effects of clinical, anatomical (volume of the GPi) and electrical variables (stimulated volume) on the postoperative Burke-Fahn-Marsden Dystonia rating scale (BFMDRS) motor score in order to identify which factors may be predictive of the degree of improvement. Using these results, we designed a new electrode in order to optimize the electrical current delivery, to improve therapeutic benefit, to minimize side effects from DBS and to obtain a more homogenous electrical field distribution.

Key words: Computational stereotactic model, deep brain stimulation, internal globus pallidus, electrical distribution, stereotactic MRI, primary generalized dystono-dyskinétic syndroms.