

Neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle sans incision: nouveau grâce aux ultrasons focalisés

Dr. med. Marc Gallay

Prof. Dr. med. Daniel Jeanmonod

Centre de Neurochirurgie Fonctionnelle par Ultrasons, SoniModul, Soleure

Résumé

La technologie des ultrasons focalisés guidés par IRM permet la réalisation de lésions cérébrales thérapeutiques sans incision avec une précision et une sécurité jamais atteintes par les techniques stéréotaxiques avec pénétration. Elle permet actuellement de proposer aux patients atteints de tremblement essentiel, de la maladie de Parkinson ou de douleurs neuropathiques, chroniques et réfractaires aux traitements conservateurs, une alternative à la stimulation cérébrale profonde.

Introduction

La nouvelle technologie des ultrasons focalisés permet de pratiquer des thermolésions intracérébrales de quelques millimètres de diamètre sans incision, ceci en visualisation directe instantanée par thermométrie MR et avec une précision submillimétrique [1,2].

Les indications actuellement pratiquées en routine sont les douleurs neuropathiques, la maladie de Parkinson et le

tremblement essentiel, tous chroniques et réfractaires aux traitements conservateurs.

Le développement des cibles neuroanatomiques actuellement utilisées a été poursuivi et largement publié dans la littérature internationale par l'équipe du Professeur Jeanmonod à l'Hôpital Universitaire de Zürich puis au Centre de Neurochirurgie Fonctionnelle par Ultrasons à Soleure [1–13]. Cette technique a pu ainsi trouver en Suisse un terreau favorable avec une expérience lésionnelle de longue date, situation actuellement rare dans le monde de la neurochirurgie fonctionnelle.

Les structures principales visées sont le noyau Central Latéral du thalamus médian dans les douleurs neuropathiques, le faisceau pallidothalamique dans la maladie de Parkinson ainsi que le faisceau cérébellothalamique dans le tremblement essentiel. L'approche choisie évite sciemment les différents noyaux spécifiques du thalamus, en particulier les noyaux moteurs (Ventral Latéral antérieur et postérieur) et sensitifs (Complexe Ventral Postérieur) afin de préserver les fonctions thalamocorticales motrices, sensibles et cognitives, évitant ainsi de nombreux effets neuro-

logiques secondaires. Les cibles utilisées sont des composants de sous-systèmes cérébraux qui ont, au cours du développement du processus pathologique, perdu leurs fonctions normales, et qui maintiennent le système concerné, moteur ou douloureux, dans un état d'hyperactivité délétère. Leur mise hors-circuit permet ainsi un acte thérapeutique à la fois définitif et épargnant.

Technique

Plus de 50 ans de développements successifs auront été nécessaires entre les premières applications des ultrasons focalisés nécessitant une craniotomie au préalable avant de parvenir à réaliser des lésions intracérébrales thérapeutiques, sans incision, au travers d'un crâne intact.

Ill. 1: Installation du patient après fixation du cadre de stéréotaxie. Remplissage de l'espace entre le scalp et les sources d'ultrasons avec de l'eau dégazée et refroidie.



Les 3 principaux éléments technologiques à réunir furent les suivants: 1) l'intégration des données tomodensitométriques du crâne individuel (CT), 2) le développement de réseaux de sources d'ultrasons avec correction numérique de la distorsion liée à l'os ainsi que finalement 3) le développement de l'imagerie MR permettant de mesurer en plus des images MR habituelles les changements de température durant l'application des ultrasons et de contrôler la localisation de la lésion planifiée.

Un hémisphère contenant 1024 sources d'ultrasons est placé autour du crâne du patient préalablement rasé et fixé dans un cadre de stéréotaxie conventionnel. Une membrane en silicone permet de fermer l'espace entre le scalp et les sources d'ultrasons avec de l'eau dégazée, circulant à 18°C et remplissant la double fonction de milieu conducteur et de système de refroidissement (illustration 1).

L'application des ultrasons pour réaliser une lésion finale de 4 mm de diamètre avec une précision à l'intérieur du demi-millimètre est pratiquée en plusieurs étapes. La position tridimensionnelle de la cible choisie est déterminée sur les images MR à l'aide d'un atlas stéréo-

taxique [13]. On augmente ensuite de quelques degrés la température dans la cible, au point de convergence des faisceaux ultrasonores. Celle-ci est visualisée par une mesure thermométrique MR dans les 3 plans de l'espace, permettant d'éventuelles corrections avant le développement de tout effet tissulaire irréversible. Une fois la précision du ciblage établie, la température est augmentée par paliers successifs pour atteindre les températures finales entre 54 et 60°C, répétées si nécessaire selon les cibles. A aucun moment de la procédure le patient n'est soumis à une sédation médicamenteuse, afin de conserver sa collaboration et de garder un feedback en continu.

Bien que plusieurs systèmes soient en développement, la seule machine actuellement sur le marché pour les indications intracrâniennes est l'ExAblate Neuro de la compagnie InSightec.

Avantages de la technologie

Cette technologie dans sa forme actuelle a été introduite dans le cadre de la neurochirurgie fonctionnelle pour la première fois au monde en Suisse en 2008 (première mondiale) [9, 12]. Elle offre la perspective d'une renaissance de la

neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle, sans matériel implanté, minimalement invasive et avec un profil de risques fortement réduit, en tant qu'alternative à la stimulation cérébrale profonde.

Les avantages des ultrasons focalisés sont les suivants:

- Précision submillimétrique garantie par la thermométrie durant l'application des ultrasons et la possibilité de visualisation MR de la réponse tissulaire à basse température (réversible), afin de pratiquer d'éventuelles corrections dans les 3 plans de l'espace avant l'application des températures thérapeutiques définitives.
- Pas de pénétration du crâne et de la substance cérébrale, avec absence de déplacement tissulaire, disparition du risque infectieux et forte diminution du risque de saignement
- Pas de nécessité de présence anesthésiologique, ni de sédation
- Contrôle du site lésionnel par MR en fin de procédure
- Aucun matériel implanté
- Possibilité de complément lésionnel si nécessaire au décours, sans augmentation du risque

- Aucune utilisation de rayons ionisants, donc aucun effet tissulaire indésirable attendu sur le moyen et long terme

Indications opératoires

Bien que l'idée puisse paraître séduisante, on ne peut présenter les ultrasons focalisés comme une nouvelle intervention. Il s'agit en réalité clairement d'un nouvel outil pour pratiquer des thermoablations cérébrales profondes thérapeutiques dans la continuité de celles qui ont été développées depuis les années 50.

Les indications opératoires actuellement appliquées en routine sont les douleurs neuropathiques, le tremblement essentiel et la maladie de Parkinson.

L'indication au traitement est posée et assumée par un neurochirurgien, avec une expérience dans la neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle, qui s'assure au préalable de la chronicité (> 1 année) et de la résistance aux traitements conservateurs auprès de collègues neurologues. Le suivi des patients est effectué par une équipe multidisciplinaire comprenant neurologues, internistes et radiologues entourant le neurochirurgien fonctionnel. L'âge n'est pas une contre-indication en soi.

Notre expérience

La Suisse conserve à ce jour une position de leader dans le domaine avec la première étude mondiale à Zürich utilisant les ultrasons focalisés en neurochirurgie fonctionnelle en 2008–2009 dans le cadre de douleurs neuropathiques [9, 12]. Le développement s'est poursuivi à Soleure avec une étude de 2011 à 2012. La Certification Européenne (CE) pour la machine ExAblate Neuro a été obtenue fin 2012. Depuis, deux études de précision [1, 2] ainsi que les premiers résultats avec suivi clinique dans la maladie de Parkinson [10] et dans le tremblement essentiel [5] ont été publiés. L'expérience ainsi réunie à Soleure avec plus de 200 lésions réalisées, reste à ce jour la plus large au niveau international. La précision du ciblage contrôlée pour chaque traitement se situe au niveau submillimétrique.

Deux événements sur toute l'expérience sont à rapporter. Premièrement, un dépassement de l'effet thermique hors de la cible, dû soit à une mauvaise focalisation soit à une anomalie vasculaire, a entraîné un déficit sensitif léger et transitoire au niveau de la lèvre inférieure. Deuxièmement, un saignement dans la cible, résorbé spontanément, a eu lieu

durant la première étude à Zürich en 2009, en lien probable avec le dépassement de 60 °C au foyer [9]. L'introduction d'un détecteur de cavitation ainsi que le maintien des températures de sonication en dessous de 60 °C font depuis lors partie de la routine et aucun autre événement hémorragique n'a eu lieu. A noter que toutes les lésions pratiquées ont été contrôlées par MR en postopératoire immédiat et à distance.

Notre approche a débouché au fil des évidences cliniques et physiopathologiques à des cibles épargnantes pour le système thalamocortical, comme le faisceau pallidothalamique dans la maladie de Parkinson, le faisceau cérébellothalamique dans le tremblement essentiel et le noyau Central Latéral du thalamus médian dans les douleurs neuropathiques (ill. 2).

Les résultats dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques et résistantes aux traitements conservateurs ont été publiés en 2009 et 2012 [9, 12] et démontrent un soulagement douloureux de 50–60% en moyenne à une année de suivi. Ces résultats obtenus dans un groupe de patients particulièrement difficiles correspondent aux séries publiées par le passé en utilisant la

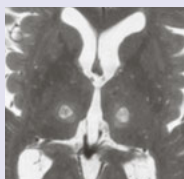
radiofréquence dans la même cible [7, 8], avec cependant une forte diminution des risques opératoires encourus. L'amélioration globale des symptômes estimée par les patients dans la maladie

de Parkinson, 3 mois après opération du premier côté (le côté dominant) a été rapportée dans une première série [10] et était de 56,7 %, avec amélioration de l'UPDRS de 60,9 % en moyenne. De plus, une diminution des dyskinésies de 87 % a été observée. Les résultats de suivi dans la même cible en utilisant la radiofréquence ont été présentés dans le passé [3]. Notre expérience actuelle confirme ces résultats et sera publiée ultérieurement.

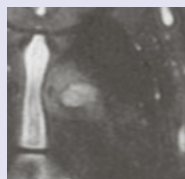
Une série de 21 patients opérés pour un tremblement essentiel (3 d'entre eux traités des deux côtés) [5] a montré une réduction du tremblement de 78 % après un côté opéré et à un suivi d'une année. Avec cette approche épargnant le thalamus moteur, les patients traités bilatéralement n'ont pas eu à souffrir des déficits neurologiques classiquement associés aux thalamotomies bilatérales, avec le potentiel d'amener un changement de paradigme dans la neurochirurgie fonctionnelle.

Au niveau international, différents projets sont en cours, principalement en Amérique du Nord, Japon, Corée du Sud et Israël [14–17], avec des résultats de thalamotomies publiés dans les tremblements essentiel et parkinsonien.

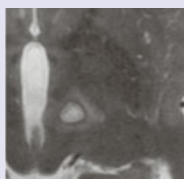
III. 2: IRM réalisées 2 jours après le traitement avec différentes lésions ainsi que leur oedème périlésionnel



thalamotomie bilatérale au niveau du noyau Central Latéral du thalamus médian dans un cas de douleurs neuropathiques



tractotomie pallidothalamique dans la maladie de Parkinson



tractotomie cérébellothalamique dans le tremblement essentiel

Argument de réversibilité

L'argument de la réversibilité a été probablement le facteur clé dans l'avènement de la stimulation cérébrale profonde depuis les années 90. Cet argument semble parfaitement en accord avec le caractère fort complexe, essentiel et délicat des structures et des fonctions cérébrales. A y regarder de plus près, un désir de réversibilité n'est jamais le désir du patient, et de savoir que les symptômes à contrôler réapparaissent dès que la stimulation est interrompue, n'est ni encourageant ni rassurant. Du côté du neurochirurgien, une connaissance suffisante de la pathophysiologie en question et une technique apportant une précision suffisante et un profil de risques bas devraient amener à proposer un traitement définitif.

Perspectives

La neurochirurgie fonctionnelle a plus de 60 années d'existence. Elle a présenté au fil des années les caractéristiques d'un phénix renaissant à plusieurs reprises de ses cendres, brillant par l'extraordinaire suppression de divers symptômes neurologiques délétères mais consommée par ses effets secondaires moteurs ou cognitifs et par l'avè-

nement de traitements médicamenteux tels que la L-Dopa. Elle semble pouvoir être enfin en position d'offrir aux patients souffrant de troubles de la fonction cérébrale chroniques et résistants aux traitements conservateurs le couplage des qualités thérapeutiques essentielles suivantes: 1) l'efficacité, 2) l'épargne des fonctions cérébrales, 3) l'absence de troubles neurologiques iatrogènes et 4) un profil de risques bas.

Surveillance et coûts

Suite à la présentation d'un dossier par le Centre de Neurochirurgie Fonctionnelle par Ultrasons de Soleure, la Commission fédérale des prestations générales et des principes (CFPP) de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) a inscrit les interventions de neurochirurgie fonctionnelle par ultrasons focalisés au registre des prestations obligatoires en juin 2015. Depuis, les patients opérés par cette technique font l'objet d'un registre national avec contrôles postopératoires à 3 mois, 1 année et 3 ans effectués par des neurologues indépendants.

L'intervention contre les douleurs neuropathiques post-traumatiques, chroniques et réfractaires aux traitements

conservateurs, est prise en charge par les assureurs-accident.

Bien qu'une intervention intracérébrale fonctionnelle nécessite une équipe spécialisée et un investissement de temps pour sa planification et sa réalisation, on peut néanmoins affirmer à ce stade que les coûts engendrés par une intervention par ultrasons focalisés sont largement réduits par rapport à la pose d'un stimulateur cérébral profond, sans compter l'absence de coûts liés au matériel implanté et aux diverses maintenances sur le long terme.

Conclusion

La Suisse est le premier pays au monde à inscrire la neurochirurgie fonctionnelle par ultrasons focalisés à haute énergie au registre des prestations de l'assurance obligatoire, un concentré de technologie nécessitant pluridisciplinarité, rigueur, précision, expérience, ainsi qu'une intégration de la dimension humaine (Tab. 1).

Remerciements: Nous remercions David Moser et Roxanne Jeanmonod pour la relecture du manuscrit et suggestions

Tab. 1

Nombre d'interventions	>200 cibles lors de >150 Interventions
	Résultats cliniques en bref
Douleurs neuropathiques	50–60% de soulagement douloureux global
Maladie de Parkinson	Réduction de l'UPDRS: 61%
Réduction des dyskinésies	87%
Soulagement des symptômes décrit par le patient	57%
Tremblement essentiel	Diminution du tremblement: 78%

Remerciements

Nous remercions David Moser pour la relecture du texte français.

Citations

1. *Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D. Measurement of targeting accuracy in focused ultrasound functional neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2012; 321:E2
2. Moser D, Zadicario D, Schiff G, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. *J Ther Ultrasound*. 2013; 1:3
3. Aufenberg C, Sarthein J, Morel A, Rousson V, Gallay M, Jeanmonod D. A revival of Spiegel's campotomy: long term results of the stereotactic pallidothalamic tractotomy against the parkinsonian thalamocortical dysrhythmia. *Thalamus Relat Syst*. 2005; 3(2):121–32.
4. Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct*. 2008; 212:443–63.
5. *Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, Arnold A, Jeanmonod D. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016; Feb 13; 4:5
6. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain*. 1996; 119:363-75.
7. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: I. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. *Thalamus Relat Syst*. 2001; 1:71-79.
8. Jeanmonod D, Morel A. Book chapter: The central lateral thalamotomy in neurogenic pain. in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Lozano A., Gildenberg P. (eds.). Springer-Verlag: Berlin, Chapter 123, pp. 2081-2096, 2009
9. *Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G, Martin E. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus*. 2012; 32(1):E1
10. *Magara A., R. Buhler, D. Moser, M. Kowalski, P. Pourtehrani, and D. Jeanmonod. First Experience with Mr-Guided Focused Ultrasound in the Treatment of Parkinson's Disease. *J Ther Ultrasound*. 2014; 2:11.

11. Magnin M, Jeanmonod D, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: II. Pallidothalamic tractotomy in Parkinson's disease. *Thalamus Relat Syst.* 2001; 1:81–9.
12. Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B. High-Intensity Focused Ultrasound for Noninvasive Functional Neurosurgery. *Ann Neurol.* 2009; 66(6): 858-61.
13. Morel A. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia.* New York: Informa Healthcare; 2007
14. *Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario, Frysinger RC, et al. A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2013; 7: 640-8
15. Jung HH, Chang WS, Rachmilevitch I, Tlusty T, Zadicario E, Chang JW. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg.* 2015 Jan; 122(1):162-8
16. Ilana Schlesinger, Ayelet Eran, Alon Sinai, Ilana Erikh, Maria Nassar, Dorith Goldsher and Menashe Zaarou. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015; 2015:219149
17. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, Hynynen K, Lozano AM. MR guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2013; 125:462-8