

Paris le 12 novembre 2008

Information presse

Un essai clinique très encourageant pour les patients atteints de TOC

En 2002, grâce à une observation fortuite sur des patients atteints de la maladie de Parkinson, des chercheurs de l'Inserm avaient trouvé une voie de traitement potentiel des formes les plus graves de troubles obsessionnels compulsifs (TOC¹). Deux patients parkinsoniens à la suite d'un traitement neurochirurgical par implantation d'électrode intracérébrale avaient vu leurs TOC diminuer de façon importante. Aujourd'hui et seulement 6 ans après cette première découverte, un essai clinique rassemblant les équipes de 10 CHU a été coordonné par l'équipe Avenir « Behavior, Emotion, and Basal Ganglia » du Dr Mallet à la Pitié-Salpêtrière. L'étude menée sur 16 patients présentant un TOC sévère, donne des résultats spectaculaires. Chez certains d'entre eux les troubles ont presque totalement disparu.

Ces travaux sont publiés dans l'édition du *New England Journal of Medicine* datée du 13 novembre 2008.

Les TOC touchent 2 % de la population et entrent dans la catégorie des troubles psychiatriques. Il s'agit de la 4^e pathologie psychiatrique la plus fréquente après les troubles phobiques, les troubles liés à l'alcool et aux drogues et les troubles dépressifs. Les malades sont obsédés par la propreté, l'ordre, la symétrie, ou bien ils sont envahis de doutes et de peurs irrationnels. Pour réduire leur anxiété, ils effectuent des rituels de rangement, de lavage ou de vérification durant plusieurs heures chaque jour dans les cas graves. Ces signes entraînent une souffrance et un handicap importants, souvent pendant des années, et ne doivent pas être confondus avec des traits de la personnalité obsessionnelle, perfectionniste et méticuleuse. Un tiers des malades sont résistants au traitement usuel, qui associe thérapie comportementale et antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Des arguments en faveur d'un dysfonctionnement de circuits cérébraux striato-pallido-thalamo-corticaux ont encouragé des tentatives expérimentales de traitements psychochirurgicaux (destruction de certaines parties des zones cérébrales incriminées ou de leurs connexions) pour les patients les plus atteints. Mais l'efficacité de ces essais, jamais évaluée de façon rigoureuse, est sujette à caution en raison d'une incertitude dans le choix des zones cérébrales à léser. De surcroît, la lésion créée est irréversible et de ce fait, bien sûr, critiquée du point de vue éthique. A la suite de ces tentatives, quelques équipes ont tenté de reproduire l'effet des lésions par une technique neurochirurgicale réversible de stimulation profonde (cf. encadré). Malgré des observations intéressantes, un manque de précision important concernant le choix du ciblage anatomique a été rapporté.

Pour pouvoir proposer une alternative thérapeutique fiable aux formes les plus sévères de TOC, les chercheurs français ont, eux, choisi une voie d'étude différente. Une petite zone du

1 Il s'agit d'une névrose obsessionnelle. Les symptômes se manifestent par des pensées obsédantes et des compulsions (actes répétitifs) involontaires et incoercibles.

cerveau, impliquée dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson (les noyaux sous-thalamiques) a particulièrement attiré leur attention. Sa stimulation à l'aide d'électrode intracérébrale avait permis de réduire de façon importante les troubles comportementaux observés chez deux patients parkinsoniens. Chez le patient parkinsonien, la pose d'une électrode au centre du noyau sous-thalamique permet de faire disparaître les troubles moteurs. Mais il suffit de déplacer le site de stimulation de quelques millimètres pour observer des modifications de l'état psychique et du comportement des malades. Ils peuvent devenir par exemple hyperactifs, insomniaques et irritables. Si le contact est à nouveau changé, ces effets disparaissent. De précédents travaux menés par Luc Mallet et ses collaborateurs montrent que selon la localisation exacte de l'électrode, l'un ou l'autre des aspects, moteur, social ou affectif, du comportement peut être modifié².

Une étude nationale menée dans 10 CHU

La stimulation cérébrale profonde a donc été proposée comme alternative thérapeutique pour les personnes atteintes de TOC sévères et chez lesquelles les traitements pharmacologiques et psychologiques restent sans effet. Cette technique a pour avantage d'être réversible. Elle offre aussi la possibilité d'ajuster précisément les différents paramètres de stimulation (fréquence, voltage, durée d'impulsion) pour obtenir le meilleur résultat possible.

Seize patients, répartis dans 10 CHU français ont été sélectionnés pour l'implantation chirurgicale d'une électrode dans chaque noyau subthalamique. Pendant 10 mois, ils ont été suivis par les médecins, psychiatres et chercheurs impliqués dans le protocole dont l'APHP a été le promoteur et l'investigateur principal³. Le stimulateur relié aux électrodes a été activé puis inactivé de manière randomisée (ordre tiré au sort) : huit patients ont été soumis à une période de stimulation active suivi d'une période de stimulation « placebo » alors que les huit autres ont d'abord été soumis à la stimulation « placebo » suivi de la stimulation réelle. « *Cet essai a été mené en double aveugle, c'est-à-dire que ni les patients, ni les médecins ne connaissaient les périodes de stimulation* » explique Luc Mallet.

Il existe différents outils pour le diagnostic des troubles obsessionnels compulsifs. Les chercheurs ont pu les utiliser pour mesurer objectivement l'évolution des troubles de leurs patients. La souffrance occasionnée par les obsessions et les compulsions, le temps qui leur est consacré, et la capacité du patient à contrôler ces pensées et comportements ont été évalués par une échelle spécifique. Et les résultats sont vraiment probants. Après la chirurgie et au terme de 3 mois de stimulation active, 7 patients sur 10 ont montré une réponse au traitement et une amélioration de leur état : plus de 25% de leurs symptômes ont disparu. L'évaluation de l'efficacité du traitement a porté également sur la capacité du patient à retrouver une vie de famille, à tisser de nouveaux liens sociaux, ou à reprendre une activité professionnelle. Après 3 mois de stimulation active, 6 patients sur 10 atteignent un fonctionnement global satisfaisant avec une gêne seulement modérée du fait de la maladie. Seulement 12% d'entre eux atteignent ce niveau avec une stimulation placebo.

Les chercheurs français sont leaders dans le domaine, notamment grâce à une collaboration étroite entre plusieurs équipes de haut niveau et disciplines différentes⁴. Cet essai clinique est très encourageant. « *Parmi les patients suivis, certains ont retrouvé un début de vie*

² <http://ist.inserm.fr/basispresse/CPS/CPS2007/07juin2007.pdf>

³ Cet essai, financé par l'APHP, a été mené dans le cadre des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) du ministère de la santé et de la DHOS.

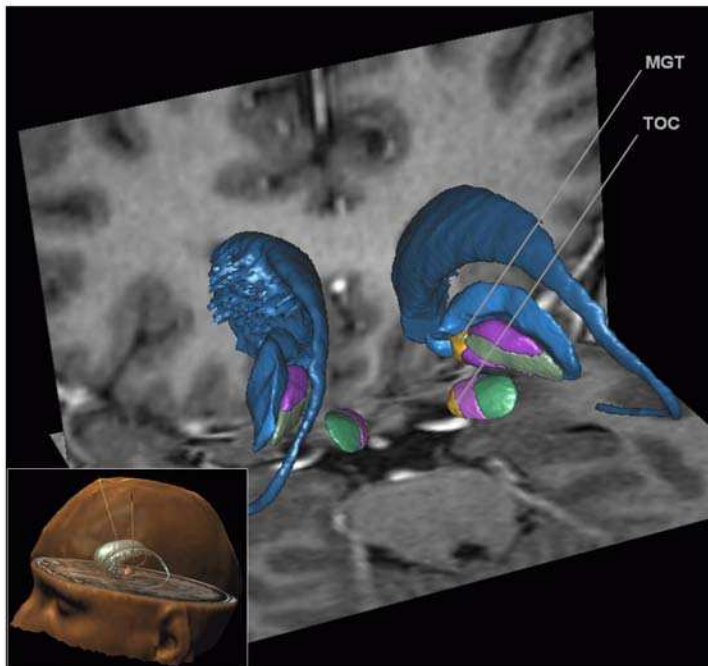
⁴ Afin de renforcer l'excellence des équipes de recherche françaises, d'accroître leur visibilité au niveau international et de consolider le lien entre la recherche fondamentale et l'application clinique, l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) verra le jour en 2010 sur le site de la Pitié Salpêtrière. L'équipe du Dr Mallet, sérieusement pressentie pour intégrer l'ICM, s'associera ainsi à 600 chercheurs venus du monde entier, regroupés sur 22 000 m² pour faire avancer la recherche en neurosciences.

sociale, affective et professionnelle, impossible depuis des années du fait de la maladie » déclare Luc Mallet.

Toutefois, ces résultats nécessitent encore quelques ajustements. La prudence est requise étant donné la possibilité d'effets comportementaux, certes réversibles rapidement, mais exigeant une parfaite connaissance de la technique et une parfaite coordination des équipes médicales. Les chercheurs et cliniciens doivent encore améliorer la finesse des paramètres de stimulation. Ils doivent aussi continuer à acquérir une connaissance très pointue de la cartographie des noyaux sous-thalamiques. Enfin, un suivi psychiatrique et psychologique très régulier est toujours indispensable, avant comme après l'opération.

En quoi consiste la stimulation cérébrale profonde ?

La stimulation cérébrale profonde est une technique neurochirurgicale qui consiste à implanter deux électrodes dans le cerveau et à les relier à un stimulateur implanté sous la peau. Véritable pacemaker, ce stimulateur délivre un courant électrique continu qui module les séquences de signaux anormaux émis par le cerveau. L'électrode contient 4 contacts différents espacés de deux millimètres. Chaque contact peut être stimulé indépendamment des autres. Utilisée avec succès depuis la fin des années 1980 dans le traitement de la maladie de Parkinson, les chercheurs de l'Inserm prouvent que cette technique est aussi efficace pour traiter les formes les plus sévères de trouble obsessionnel compulsif. Toutefois, la stimulation cérébrale profonde reste une opération et présente des risques inhérents à toute intervention neurochirurgicale.



Une vue supérieure des noyaux situés dans la profondeur des hémisphères cérébraux et impliqués dans le développement des symptômes de la maladie de Gilles de la Tourette (MGT) et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Les cibles précises dans lesquelles sont implantées les électrodes de stimulation sont situées dans le pallidum interne pour la MGT et le noyau sous-thalamique pour les TOC. Chacun de ces noyaux comporte un territoire limbique (jaune), un territoire associatif (violet) et un territoire sensorimoteur (vert). Les autres noyaux constituant les ganglions de la base sont le noyau caudé (bleu foncé), le putamen (bleu clair). Dans l'encart : l'ensemble du crâne avec les noyaux caudés et deux électrodes implantées dans les noyaux subthalamiques.

Image Luc Mallet/Jérôme Yelnik/Eric Bardinet (Inserm, CNRS-INRIA)

Des résultats pour la maladie de Gilles de la Tourette

La maladie de Gilles de la Tourette est la résultante d'un dysfonctionnement conjoint des territoires limbiques et des ganglions de la base du cerveau. Cette maladie est caractérisée par des tics moteurs et vocaux. Chez les patients atteints des formes les plus sévères, les médicaments restent sans effet.

Trois personnes ont pu bénéficier de la technique de stimulation cérébrale profonde. Les électrodes ont été implantées dans des zones limbiques de 2 structures profondes, un noyau du thalamus et le globus pallidus interne, afin de comparer dans un protocole en double aveugle leur efficacité respective. Là encore la technique a fait ses preuves. Les meilleurs

résultats ont été obtenus en stimulant la partie antérieure du globus pallidus interne, avec une amélioration de l'ordre de 70% des symptômes. Le suivi prolongé des patients (6 ans de recul pour le premier patient opéré) montre le maintien de l'effet au cours du temps, permettant la reprise d'une activité professionnelle et le retour à une vie sociale normale. Un essai multicentrique est actuellement en cours sur un plus grand nombre de malades. Il s'agit maintenant pour les scientifiques de s'assurer que ce traitement puisse devenir une option thérapeutique utilisable hors du cadre de la recherche.

Ces travaux menés par la même équipe de chercheurs montrent le potentiel thérapeutique considérable de la stimulation cérébrale profonde. Lorsqu'elle est appliquée avec précision, elle permet de réguler finement les systèmes neuronaux dont les dysfonctionnements sont à l'origine de la production de comportements répétitifs pathologiques chez l'homme.

□ **Pour en savoir plus :**

Sources:

Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive Compulsive Disorder

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, Tezenas du Montcel S, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid A-L, Agid Y, Krack P, Millet B and Pelissolo A.
New England Journal of Medicine, Volume 359, Issue 20: November 13, 2008

Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette's syndrome

Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P and Agid Y.
***Archives of Neurology* 2008; 65(7):952-957**

Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF and Agid Y.
***Lancet* 2002, 360(9342):1302-4**

Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior

Mallet L, Schupbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y and Yelnik J.
***The Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007, 104(25):10661-6**

Liste des 10 CHU participants :

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris 6), Hôpital Saint-Anne (Paris 5), CHU de Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Nantes, Nice, Poitiers, Rennes, Toulouse.

Contacts chercheurs:

Luc Mallet

Inserm Avenir Team IFR 70 - *Behavior, Emotion, and Basal Ganglia*
Centre d'Investigation Clinique - CHU Pitié-Salpêtrière
Email: luc.mallet@psl.aphp.fr
Tel: 01 42 16 19 50/ 12 33
<http://bebg.chups.jussieu.fr/>

Antoine Pelissolo

Service de psychiatrie adulte - CHU Pitié-Salpêtrière
Email: antoine.pelissolo@psl.aphp.fr
Tel: 01 42 16 12 33/ 18 25

Site de l'association française de personnes souffrant de TOC : <http://aftoc.club.fr/index.php>
Site de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière : www.icm-institute.org