

# L'avenir des techniques de neurostimulation à visée antalgique et fonctionnelle pour le handicap

## The Future of Neurostimulation for Pain and Handicap Management

Philippe Rigoard [1,2,3]

1. *Professeur des Universités-Praticien Hospitalier - Unité Rachis-Neurostimulation-Handicap - Service de Neurochirurgie - CHU de Poitiers.*

2. *N3Lab : Neuromodulation et Réseaux Neuronaux - Laboratoire PRISMATICS Predictive Research In Spine/Neuromodulation Management And Thoracic Innovation/Cardiac Surgery.*

3. *Institut P', UPR 3346, CNRS - University of Poitiers - ENSMA - SP2MI - Bd Pierre et Marie Curie, téléport 2, BP 30179 - 86962 Futuroscope Chasseneuil Cedex, France.*

### Résumé

Les conséquences d'une lésion du système nerveux central ou périphérique incluent Douleur et Handicap, deux entités devant être considérées comme indissociables. Pour le traitement de la douleur d'abord, la médecine a longtemps erré, en tentant de détruire certaines cibles neurologiques jugées défailtantes et espérer soulager. Les dernières décennies ont été imprégnées d'une forme de révolution conceptuelle : la prétention de guérir en détruisant s'est amenuisée au profit de la passion de stimuler... « neuromoduler » ... la cible défailtante. Les techniciens du système nerveux sont devenus des « implanteurs ». L'implantation d'une électrode de stimulation se positionne ainsi comme une alternative de derniers recours face à des douleurs chroniques réfractaires. Elle implique un accès à un environnement opératoire sophistiqué : robot, microscope, système de neuronavigation et parfois révèle voire hypnose intra-opératoire du patient. Les progrès récents du matériel et le foisonnement technologique ont permis de propulser la neurostimulation vers de nouveaux horizons : nouvelles indications, nouvelles cibles anatomiques, neuromodulations multimodales personnalisées ; d'en élargir la diffusion et les champs d'applications. Ces nouvelles perspectives nous ont permis de transposer certains concepts issus du monde du traitement de la douleur vers la restauration d'une fonction. Forgé culturellement par une ambition résolument « antalgique », le neurochirurgien implante aujourd'hui des stimulateurs diaphragmatiques chez les patients pauci-relationnels pour les aider à respirer. Il rêve également de refaire marcher, demain, un patient paraplégique grâce aux nouvelles techniques de neurostimulation implantée, tentant d'interfacer le désir cortical et l'efficacité motrice au niveau médullaire. Ces perspectives d'avenir font l'objet de cet article centré sur le Handicap.

### Mots clés

- ◆ Avenir
- ◆ Neurostimulation
- ◆ Stimulation médullaire
- ◆ Handicap
- ◆ Douleur
- ◆ Technologie
- ◆ Paraplégie

### Abstract

A lesion of the central or peripheral nervous system can induce pain and be the source of disability. These two entities must be considered as one and only. Regarding with pain management, medicine has been taking the wrong path for a long time, attempting to destroy any potential neural target which was suspicious of dysfunctioning. The last decades have been stamped by a substantial change in this vision of the future: claiming that destroying would help in any way to provide pain relief or to restore function has progressively been banished in favor of the growing passion to stimulate... "Neuromodulate"... the anatomical target, considered as the subject of dysfunction. Nowadays, a neurostimulation procedure is considered as the last option to treat chronic refractory pain. This technology requires a sophisticated environment including robot, microscope, neuronavigation system and even intraoperative patient cooperation. The most recent technological advances have propelled neurostimulation to new horizons: new indications, new anatomical targets, multimodal individually based neuromodulations. These new perspectives lead us to transpose some concepts from the pain world to the scope of functional restoration. Culturally forged by a true ambition of « solving the pain », the neurosurgeon is now fascinated to implant diaphragmatic stimulators to help pauci-relational patients to breathe. He is also dreaming of making possible a paraplegic patient to walk again. These phantasms convinced research teams to develop new implantable epidural spinal cord stimulators to reactivate some motor patterns at the spinal cord level, under the guidance of innovative sensing brain cortical interface. The future of neurostimulation techniques will combine the sense & stim capabilities of the most recent stimulation devices, and probably target different sites of « electrical delivery ». Scientists stay divided by their convictions but brain and spinal cord do not appear to be in competition in this race of being the best target of neurostimulation. We need complementary approaches, a full toolbox and to use the diversity of neural targets in order to attempt finding the winning combination. But beyond passion and enthusiasm, ethical considerations about Men-Machine hybridization should refrain us to only dive into technical considerations. The goal of this paper is to develop some of these aspects, trying to help bridging the gap and building the bridge between the future of neurostimulation and the management of handicap.

### Keywords

- ◆ Future
- ◆ Neurostimulation
- ◆ Spinal Cord Stimulation

- ◆ Handicap
- ◆ Pain
- ◆ Technology
- ◆ Paraplegia

### Correspondance

Prof. Philippe Riguard

CHU de Poitiers - Équipe PRISMATICS - Bât CCV - Étage 0 CS 90577 - 2, rue de la Milérite 86021 Poitiers Cedex.

E-mail : philippe.riguard@chu-poitiers.fr

## Introduction

Si les avancées conceptuelles ont permis de prototyper « l'Homme neuro-augmenté » dès les années 50 (1), les véritables avancées technologiques du matériel à utiliser pour y prétendre sont le fruit d'un double courant, beaucoup plus récent :

- Celui de la robotisation, permettant « d'entourer la déficience de l'individu pour en augmenter l'efficacité », à l'image des orthèses (de plus en plus) intelligentes (2) ;
- Celui de la neurostimulation implantée, pour moduler électriquement puis chimiquement une cible neurologique en amont, au niveau ou en aval de la dysfonction. Avant d'en être le maître-mot récent qui a guidé la restauration fonctionnelle électronique, ce principe a scellé les bases de l'usage de la neurostimulation dans le traitement de la douleur (3).

Et pour appréhender la place de la neurostimulation dans le handicap, être à même de la projeter dans l'Avenir, il faut considérer qu'elle a trouvé pleinement son sens en répondant avant toute autre chose aux besoins des implantateurs et des patients, dans le monde des douleurs chroniques réfractaires.

Cet article s'attachera à repositionner les techniques de neurostimulation dans un contexte où douleur et handicap ne forment plus qu'une entité. Il s'appuiera sur l'accélération technologique qui permet aujourd'hui d'envisager de nouvelles formes de stimulation, de nouvelles cibles, de nouvelles indications et de nouvelles modalités d'action dans la neurostimulation de la douleur. Ce socle permettra d'aborder les applications potentielles de la neurostimulation à visée antalgique, transposée au monde du handicap puis ses perspectives dans le domaine de la réparation fonctionnelle.

## Douleur et Handicap

Dès lors que l'on évoque les conséquences d'une lésion du système nerveux, central ou périphérique, douleur et handicap ne sont plus deux entités distinctes, mais se révèlent indissociables.

D'une part parce que la douleur, qui est par essence une expérience émotionnelle intense, est intrinsèquement source de handicap ; d'autre part parce que le handicap est lui-même une source complexe, multifactorielle, de douleurs s'imbriquant les unes aux autres. À titre d'exemple, dans le cadre d'un pied déformé de type « varus équin », chez un hémiplégique, on peut avoir à faire face à des douleurs liées à des rétractions musculo-tendineuses, des lésions ossifiantes profondes, une spasticité dont les contractures sont algogènes, des déformations sur des zones d'hyper-appui et d'hyperpression tissulaire, voire des douleurs fulgurantes de déafférentation. Toutes ces composantes douloureuses peuvent coexister au sein d'un même pied, chez un même patient. Leur survenue dans un contexte déjà fragilisé et leur caractère parfois réfractaire à toutes les thérapeutiques non invasives déjà entreprises peuvent conduire à un geste chirurgical. On peut ainsi être amené à décompresser un nerf fibulaire lors d'une chirurgie du handicap pour faire céder des douleurs canalaires ou pour tenter de récupérer d'un déficit des releveurs, en rapport avec un engainement du nerf dans de la fibrose au col de la fibula (Fig 1A). Cette chirurgie de décompression peut donc s'envisager à double titre : à visée fonctionnelle et à visée antalgique.

Mais sur ce même site neurologique, au lieu de décompresser, ou bien en cas d'échec de la décompression laissant persister les douleurs neurologiques, dites « neuropathiques » (4), le chirurgien peut aussi envisager de nouvelles techniques pour tenter de juguler la composante douloureuse réfractaire qui invalide le patient. Dans le cadre de ces douleurs neuropathiques, au lieu de se focaliser sur un traitement étiologique dont l'efficacité reste parfois hypothétique, l'évolution des concepts nous amènera aujourd'hui à revendiquer une approche résolument tournée vers une prise en charge plus palliative qu'étiologique. Celle-ci envisagera la place des techniques de neurostimulation, dont le but est de moduler un système nerveux définitivement admis comme étant défaillant.

Le principe est de filtrer électriquement la transmission des messages nociceptifs générés par le nerf lésé, en amont de son intégration corticale. C'est cette corticalisation du message qui nous en fait prendre conscience et qui l'étiquette émotionnellement comme sensation douloureuse. Il est par conséquent possible, pour ce même exemple, d'évoquer la stimulation du nerf fibulaire lui-même (Fig 1B). On pourra utiliser une électrode implantée à son contact (on parlera de stimulation nerveuse périphérique) ou en regard de la moelle épinière (on parlera alors de stimulation centrale, au niveau spinal et donc de stimulation médullaire) pour diminuer les douleurs réfractaires neuropathiques post-opératoires dont souffre ce patient. Et, tout en paradoxe, alors qu'il est évoqué ici une neurostimulation implantée à visée antalgique, on pourrait imaginer l'utiliser non seulement comme une technique d'avenir pour diminuer la douleur, mais aussi - pourquoi pas ? - pour restaurer une fonction, en miroir de la double indication de chirurgie de décompression évoquée ci-avant. Deux approches pour un même but. Deux approches pour une même cible. Une même approche pour deux entités imbriquées. L'avenir sera dans la complémentarité.

## D'où vient la neurostimulation ?

C'est dans la Grèce antique que la prise en charge de la douleur par l'utilisation de courants électriques fait sa première apparition (5). Les Grecs appliquaient en effet des décharges électriques à l'aide de poissons torpilles sur les régions douloureuses pour « contrecarrer » la transmission d'un message douloureux persistant. Malgré cet héritage, l'utilisation de l'électricité dans la prise en charge de la douleur s'est longtemps vue évincée au profit de techniques visant à détruire les

cibles neurologiques jugées défailtantes. C'est toute l'histoire de la neurochirurgie, ou plutôt de la « psychochirurgie » qui se résume dans ces lignes.

Ces dernières décennies ont pourtant été imprégnées d'une véritable révolution épistémologique et d'un changement paradigmatique : la prétention de guérir en détruisant s'est amenuisée au profit de la passion de stimuler... « neuromoduler » ... la cible défailtante. Il faut attendre 1928 pour que les premières publications sur la stimulation électrique transcutanée à visée antalgique éveillent l'intérêt du corps médical et que celui-ci émette l'idée de l'utiliser chez les patients souffrant de névralgies faciales. Les premières électrodes sont implantées en 1960 dans le thalamus de patients souffrant de neuropathies et c'est en 1967 que C. N. Shealy implante la première électrode au niveau médullaire (6). La théorie du *gate control*, décrite par R. Melzack et P. Wall dans la revue *Science* en 1965, supporte le principal mécanisme d'action de la neurostimulation (7). Il s'agit d'une technique consistant à implanter une électrode dans l'espace épidual, par voie chirurgicale ou percutanée (Fig 2). Ce dispositif génère un champ de stimulation en regard de la moelle épinière, destiné à moduler électriquement la transmission de l'influx nociceptif au niveau des voies spino-thalamiques. Il agit en stimulant les cordons postérieurs et en renforçant indirectement le contrôle inhibiteur local de la douleur. Celui-ci est présent à chaque étage métamérique médullaire et géolocalisé autour de l'interneurone inhibiteur de la corne dorsale de la moelle.

En effet, pour schématiser brièvement la physiopathologie de la transmission des voies nociceptives, et ce, afin d'appréhender les mécanismes d'action de la neurostimulation, il est nécessaire de retenir les quelques éléments suivants :

- L'information douloureuse est véhiculée par les voies de la nociception, depuis le récepteur périphérique, via les fibres A  $\delta$  et C, jusqu'au relais spino-thalamique au niveau spinal. Cette information perçue, au niveau supra-spinal, les noyaux du thalamus, et en particulier le noyau ventrolatéral dorsal pour y être analysée.
- Le thalamus, grand filtre sensitif de l'organisme, « décidera » :
  - Soit de maintenir l'activité des boucles réflexes médullaires segmentaires, qui sont horizontales, métamériques, et dont le but est de traiter l'information au plus vite pour survivre (la douleur étant primitivement un système d'alarme nous permettant d'éviter puis de réagir face au danger), via un rétrocontrôle descendant thalamo-réticulo-spinal ;
  - Soit d'intégrer le message douloureux au niveau cortical pour le rendre conscient. Cette perception sera le fait de projections thalamo-corticales, pour intégrer le signal à l'état brut, en lui assignant une géolocalisation (aire primitive sensorielle) et le « corticaliser », en lui associant une connotation émotionnelle, mnésique, visuelle, phonique, voire tribale, en sollicitant la plupart des aires cérébrales associatives, dites « secondaires ».
- La physiopathologie des voies de la nociception est aujourd'hui bien documentée par les techniques d'imagerie moderne, objectivant l'activation métabolique des aires sus-citées, lors d'une sollicitation par un stimulus douloureux.
- En renforçant le contrôle inhibiteur local au niveau de l'interneurone inhibiteur et de la corne dorsale de la moelle par une stimulation des voies épicrotiques du tact fin (fibres AB, plus rapides, car myélinisées et de plus gros calibre), la neurostimulation tonique conventionnelle génère une sensation apparentée à des paresthésies « bienfaisantes », qui viennent se substituer partiellement à la douleur, en filtrant l'intensité de sa transmission aux relais supra-spinaux, évoqués ci-dessus.
- D'autres mécanismes d'action, beaucoup plus complexes, sont aujourd'hui mis en évidence pour expliquer l'action antalgique de la stimulation et l'image du *gate control*, si elle est efficace dans un cadre pédagogique, n'est désormais plus qu'une pièce du puzzle. On recense à présent des activations directes sur le plan cortical, une stimulation des contrôles inhibiteurs diffus au niveau du tronc cérébral et même des effets sur le système végétatif. On observe par exemple les effets vasomoteurs de la neurostimulation sur un membre artéritique ou algodystrophique, ce qui en étend par ailleurs les indications (8).

Ce bref balayage des voies de la nociception explique aussi qu'une multitude de cibles, et donc de techniques de neurostimulation, puissent maintenant être discutées face à une douleur focale réfractaire. Ces techniques vont de la stimulation sous-cutanée à la stimulation du cortex, en passant par la stimulation des nerfs périphériques, des plexus, des racines, des nerfs spinaux, de leur ganglion postérieur, de la moelle épinière, de la rétillée du tronc cérébral, des noyaux gris profonds et de leurs faisceaux de projection (Fig 3).

Il est enfin intéressant de noter que pour une même cible - par exemple le cortex -, les techniques de stimulation ont une invasivité éminemment variable. Il est en effet possible de proposer à un patient souffrant d'une névralgie faciale réfractaire (par lésion du nerf trijumeau) une stimulation « sans contact » grâce à la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS), consistant à appliquer une bobine magnétique externe, à 30 cm du cuir chevelu, pour stimuler précisément, sous neuronavigation, la projection de l'aire faciale sur le cortex pré-moteur, durant une ou plusieurs séances de 20 minutes (Fig 4A). À l'extrême opposée, on pourra proposer une stimulation corticale implantée de manière permanente, dans ce même contexte de douleurs faciales réfractaires, en suturant jusqu'à 4 électrodes d'une huitaine de centimètres sur la dure-mère d'un patient, chacune en regard du cortex pré-moteur, par craniotomie à ciel ouvert et repérage électrophysiologique (Fig 4B). Cette technique chirurgicale implique la maîtrise d'un environnement opératoire sophistiqué : robot, microscope, système de neuronavigation et parfois réveil, voire hypnose per-opératoire du malade.

On comprend ainsi aisément que l'implantation d'une électrode de stimulation se positionne comme une alternative de dernier recours dans l'algorithme de prise en charge des douleurs chroniques. L'extraordinaire diversité des cibles et donc des techniques de neurostimulation, leur invasivité potentielle dans un contexte fragilisé par la vulnérabilité des patients concernés, leur complexité de mise en œuvre parfois imposée par la sophistication technologique, ont deux conséquences :

- D'une part la nécessité de bien en peser les avantages et les inconvénients avant d'en discuter les indications lors de consultations nécessairement multidisciplinaires ;
- Et d'autre part, la nécessité de mettre en place une veille technologique permettant de rester à l'affût des évolutions technologiques, présageant certainement une augmentation des services rendus potentiels par la neurostimulation, mais à quel prix ?

Pour clore ce chapitre par une réflexion se voulant pragmatique dans un contexte de santé publique nécessairement restrictif : vouloir innover dans le dispositif médical implantable, c'est aussi s'imposer d'en monitorer la viabilité et l'efficience médico-économique, afin d'en rendre la diffusion pertinente.

## L'accélération technologique

Fort de ce constat, les progrès récents des dispositifs de neurostimulation et le foisonnement technologique ont permis de propulser la neurostimulation vers de nouveaux horizons, d'en diminuer l'invasivité potentielle, d'en élargir la diffusion, la

portabilité et les champs d'application. Il y a aujourd'hui de nouvelles indications, de nouvelles cibles anatomiques à stimuler et de nouvelles formes d'onde à utiliser pour aboutir au concept de neuromodulation multimodale personnalisée.

On peut proposer de résumer cette démarche, s'apparentant à une forme de révolution technologique, en trois axes :

- L'évolution des cibles ;
- L'évolution des électrodes ;
- L'évolution des générateurs de stimulation.

### Évolution des cibles anatomiques

Si la stimulation médullaire épurale représentait 95 % des indications de neurostimulation dans les années 2000, elle est à présent en partie relayée au profit de nouvelles techniques offrant un compromis bénéfices/risques/invasivité relativement intéressant. On peut aujourd'hui proposer de stimuler directement les différents troncs du plexus brachial sous échographie, par un geste de surface, en quelques minutes (9). Il est possible de mettre en place des stimulations nerveuses périphériques des membres ou des stimulations ganglionnaires postérieures (10), à la lisière du canal spinal, en minimisant les effets positionnels de la stimulation médullaire et son manque de sélectivité (Fig 5). Le danger du foisonnement reste l'égarement. Dans ce contexte de diversification des cibles anatomiques potentielles, et tenant compte de la rapidité des évolutions technologiques, il apparaît important que la rationalisation des indications puisse être guidée par des méthodes d'évaluation et de stratification prédictive, plus pertinentes que la conduite d'études randomisées, dont l'inertie est importante.

### Évolution des électrodes

Il y a encore 15 ans, les électrodes comprenaient quatre plots installés consécutivement sur une plaque chirurgicale comportant une colonne unique de stimulation. Aujourd'hui, les électrodes les plus sophistiquées, en plus d'être IRM compatibles, comprennent 4 voire 5 colonnes de stimulation, permettant d'impliquer électriquement 8, 16, 20 voire 32 plots, en regard de la cible neurologique.

Au niveau spinal, parmi les électrodes de nouvelle génération, les électrodes multicolennes ont suscité un vif intérêt dans la communauté médicale et scientifique. Ce concept privilégie d'optimiser la sélectivité du champ de stimulation, à l'aide d'algorithmes de programmation de plus en plus complexes, exploitant le nombre de contacts de ces électrodes au maximum. Il est désormais possible de produire des champs de stimulation médullaire plus fins, plus profonds, plus discriminants vis à vis des populations neuronales adjacentes, pour tenter de « capturer » des territoires à soulager de plus en plus précis (Fig 6) (11).

Au niveau cortical, la multiplication des contacts et la miniaturisation du matériel ont eu des conséquences majeures sur les capacités d'exploration électrophysiologiques puis de stimulation du système nerveux, en particulier central. Il est aujourd'hui possible d'utiliser des électrodes comportant plus de 100 nano-contacts répartis sur une puce de quelques millimètres carrés, implantée non plus en regard, mais sur le cortex spécifique pour réaliser des enregistrements de potentiels intracorticographiques. Ce franchissement de notre barrière neurale, et donc de notre intégrité tissulaire corporelle, sous la forme d'une continuité presque naturelle et anodine, formalise véritablement le concept d'hybridation Homme-Machine sur le plan physique.

Les nouvelles possibilités de « sensing » offertes par les électrodes de dernière génération ont permis l'émergence de « closed loops ». Ces électrodes déploient des capacités de « Sense & Stim », pour intégrer la stimulation de manière quasi intuitive et instantanée. Les capacités de sensing peuvent correspondre à une habilité particulière du matériel à détecter un changement de position du corps dans l'espace au moyen d'un accéléromètre 3D jusqu'à une stimulation qui s'adaptera à la réactivité particulière d'une population neuronale, issue du recueil puis de l'analyse des potentiels micro-corticaux détectés par ces puces de nouvelle génération dans des régions d'intérêt (12).

### Évolution des générateurs de stimulation

Les mécanismes d'action de la stimulation médullaire « conventionnelle », centrés historiquement sur la théorie du *gate control*, impliquent une génération de courants dont les fréquences de stimulation sont généralement comprises entre 60 et 210 Hz (stimulation tonique).

L'arrivée sur le marché de stimulateurs proposant des formes d'onde alternatives est à l'origine d'une véritable révolution dans le monde de la neurostimulation. Il est maintenant possible de générer un courant multi-sources rendant les contacts des électrodes indépendants les uns des autres, mais aussi de générer des fréquences de stimulation supérieures à 500 Hz grâce à la stimulation dite « Haute Fréquence » (13) ou « Haute Densité » (14), de modifier le nombre de pulsations de manière cyclique grâce au système « Burst » (15) ou bien encore de produire de nouvelles formes d'ondes avec le concept de stimulation « Multiwave ».

La plupart d'entre elles s'affranchissent partiellement voire complètement des paresthésies, si chères au mécanisme d'action princeps de la stimulation médullaire. Si l'absence de paresthésies bouleverse autant les patients que la pratique des implanteurs, jusqu'ici tous deux rassurés du bon fonctionnement du matériel par leur présence, ces nouvelles formes de stimulation n'en demeurent pas moins intéressantes pour deux raisons :

- L'absence de paresthésies devrait permettre de conduire des études en double aveugle, contre placebo, pour asseoir les bénéfices de ces technologies avec un niveau de preuve supérieur, dès lors qu'il s'agit de contrôler le soulagement d'une sensation au demeurant subjective,
- Elles paraissent stimuler des populations neuronales différentes et, ce faisant, impliquer des mécanismes d'action distincts de ceux qui caractérisent la stimulation conventionnelle. Ces nouveaux mécanismes d'action pourraient certainement expliquer certains cas rapportés de « recapture » électrique chez des patients devenus non répondeurs à la stimulation conventionnelle au fil du temps et qui se reconvertissent en répondeurs, grâce à ces techniques de stimulation non-paresthésiantes. Celles-ci ne nécessitent qu'une simple reprogrammation électronique pour les tester, et si elles sont jugées efficaces, un changement du neurostimulateur, sans modifier la position de l'électrode.

De plus, à l'ère d'une médecine dont l'approche est résolument centrée sur les besoins spécifiques d'un patient à un instant donné, ces trois évolutions - concernant les cibles anatomiques, les électrodes et les stimulateurs - permettent d'augmenter la flexibilité des dispositifs de neurostimulation. En personnalisant la thérapie grâce à l'utilisation de formes d'onde plus

spécifiques et de fréquences plus élevées, il est aujourd'hui non seulement possible d'accroître le confort d'utilisation de ces dispositifs, mais, pour aller plus loin, d'envisager de nouvelles indications pour la neurostimulation de demain.

## Les applications de la neurostimulation à visée antalgique dans le domaine du handicap

Parmi ces extensions du champ de leurs applications, le recours à la neurostimulation apparaît maintenant possible dans le domaine du handicap. Dans ce contexte, les applications à visée antalgique varient essentiellement selon le type de lésion nerveuse qui peut être primitivement périphérique ou centrale.

Dans le cas d'une lésion périphérique, l'idée première privilégiera typiquement le concept physiopathologique évoqué en préambule, à savoir : court-circuiter les afférences véhiculées par les voies nociceptives en s'adressant au système nerveux sus-jacent à la lésion. C'est l'indication reine de la stimulation médullaire. Il est en effet possible de proposer une stimulation implantée au niveau de la moelle thoracique pour les douleurs des membres inférieurs et une stimulation de la moelle cervicale pour des douleurs cervico-brachiales. Les résultats, dans des mains expertes, sont très intéressants pour le patient réfractaire, avec une littérature maintenant robuste (16).

En tenant compte des évolutions technologiques et conceptuelles abordées au chapitre précédent, il a été montré plus récemment qu'il est aussi possible de stimuler des lésions nerveuses périphériques, en s'adressant directement au niveau du plexus nerveux adjacent, pour gagner en sélectivité, et avec des résultats intéressants (17). Les lésions nerveuses des nerfs du tronc sont quant à elles accessibles aux stimulations des nerfs intercostaux, par voie indirecte en territoire sous-cutané ou par voie directe au niveau des ganglions postérieurs des nerfs concernés (18). Le recul concernant ces techniques est beaucoup plus limité que l'expérience rapportée concernant la stimulation médullaire qui s'étend sur plus de cinq décennies.

Dans le cas d'une lésion centrale, la problématique est plus complexe, car la réponse à la stimulation médullaire est en général de bien moins bonne qualité, voire absente. Les travaux de l'équipe lyonnaise de F. Mauguière ont en effet montré qu'en cas d'altération de la conduction intra-médullaire sur les potentiels évoqués somesthésiques (en rapport avec le caractère central de la lésion), les résultats de la stimulation médullaire implantée sont nettement inférieurs (19).

Dans ce contexte plus épineux et de moins bon pronostic, il est en général envisagé dans un premier temps de s'adresser directement à l'intégrateur cortical, pour moduler la dernière portion de la voie nociceptive : la surface d'aire corticale primaire correspondant à la projection de l'organe où siège la lésion (curieusement située sur le cortex moteur correspondant, et non sensitif...). Cette stimulation corticale est d'abord envisagée par voie externe, car non invasive - en utilisant la Stimulation Magnétique Trans-crânienne -. Ce n'est qu'au terme d'un cheminement multidisciplinaire et d'un processus de sélection rigoureux, assorti d'une dizaine de séances positives, mais d'efficacité fugace, qu'il apparaît légitime de procéder à l'implantation d'une stimulation corticale permanente, par craniotomie. L'indication typique de ces techniques, dans un contexte de handicap, concerne les douleurs hémicorporelles réfractaires chez l'hémiplégique vasculaire, dans les suites d'un AVC, en particulier thalamique.

Ces évolutions plus récentes du monde de la neurostimulation montrent à quel point il a été possible de transposer les concepts et les usages issus de la prise en charge de la douleur pour des patients en situation de handicap. Ce cheminement permet d'introduire notre dernier chapitre, évoquant les progrès et perspectives concernant les capacités de restauration fonctionnelle permises par la neurostimulation.

## Les perspectives à visée fonctionnelle dans le domaine du handicap

Forgé culturellement par une ambition résolument « antalgique », le neurochirurgien implante aujourd'hui des stimulateurs diaphragmatiques chez les patients pauci-relationnels pour les aider à respirer. Il rêve également de refaire marcher, demain, un patient paraplégique grâce aux nouvelles techniques de neurostimulation, tentant d'interfacier le désir cortical et l'efficacité motrice au niveau médullaire. Quatre des perspectives qui paraissent les plus intéressantes seront évoquées ici pour illustrer ces propos :

- La restauration motrice des membres ;
- La restauration de certaines fonctions végétatives ;
- La restauration fonctionnelle génito-sphinctérienne ;
- La restauration des fonctions cognitives.

### La restauration motrice des membres

Là encore, selon qu'il s'agisse d'une lésion périphérique ou centrale, les cibles potentielles ne sont pas forcément identiques. Dans le cadre d'une lésion nerveuse périphérique, le neurochirurgien et l'orthopédiste du handicap peuvent prétendre décompresser un nerf, en réparer la continuité si besoin en est, voire proposer une neurostimulation nerveuse périphérique pour tenter d'accélérer une repousse axonale et ambitionner une récupération fonctionnelle (20).

Dans le cadre d'une lésion du système nerveux central, en fonction de sa nature traumatique ou ischémique, spinale ou supra-spinale, les possibilités de restauration motrice sont très différentes. Là encore, un éventail de techniques peut être proposé au patient, allant de la neurostimulation transcutanée à la stimulation directe du cortex.

Dans ce champ d'application précis, nous préférons renvoyer le lecteur pour plus de pertinence, à la communication suivante du Dr Roualdes, focalisée sur les progrès des interfaces cerveau-machine et les possibilités de restauration motrice dans des contextes de handicap lourd. Celles-ci s'adressent essentiellement à des patients tétraparétiques ou présentant des déficits massifs des fonctions supérieures (21). La principale difficulté de mise en œuvre de ces thérapies invasives concerne l'hétérogénéité importante de la population qui peut être adressée pour restauration des capacités motrices. *A fortiori*, lorsque l'on tient compte de l'évolutivité parfois galopante des déformations acquises, des rétractions, qui empêcheront tout progrès sur le plan fonctionnel, enfermant le patient dans un véritable carcan corporel auquel il restera enchaîné, bien au-delà de la problématique neuronale et de celle qui concerne l'appareillage corporel, les véritables questions qui se posent sont plus du ressort de l'éthique que du technologique.

A l'opposé de l'interfaçage cortical, on retrouve aussi la stimulation distale du système nerveux périphérique à visée fonctionnelle dans un contexte de handicap lié à une lésion centrale. Elle nécessite que le patient ait récupéré un certain degré d'autonomie et présente des déficits plus focalisés, par exemple, un déficit des releveurs au niveau du pied. Elle est aujourd'hui développée grâce à des start-ups et firmes industrielles proposant des évolutions des dispositifs actuels de stimulation transcutanée qu'ils couplent avec des accéléromètres en trois dimensions pour détecter des mouvements de locomotion, par exemple, et activer certains groupes musculaires électriquement, au bon moment. On peut mentionner l'exemple d'appareillages externes électroniques destinés à faciliter la marche, en déclenchant une contraction des releveurs du pied lorsque le patient se retrouve en appui monopodal (Fig 7A).

Les capteurs externes peuvent aussi être de nature mécanique barométrique, ou gyroscopique. L'avantage principal de ces dispositifs est leur faible invasivité. Leur contrainte principale concerne en revanche leur souplesse d'utilisation qui reste limitée en raison de leur caractère externalisé.

Certaines compagnies proposent de décliner ces systèmes sous la forme d'électrodes embarquées, avec un générateur externalisé et une interface faisant communiquer l'électrode à ce dernier, à travers la peau par radiofréquence (Fig 7B). Les publications les plus récentes ne montrent malheureusement pas d'avantage décisif de ces dispositifs par rapport à une orthèse passive, si l'on s'en tient aux critères habituels d'évaluation de la marche (vitesse de marche, temps de marche pour réaliser 10 m, confort et efficacité ressentie par le patient, échelle fonctionnelle...), ce qui est fort regrettable (22).

Leur diffusion reste donc assez confidentielle en dépit du développement poussé de ces dispositifs qui étaient, hier encore, perçus comme étant les plus prometteurs et spectaculaires.

A mi-chemin entre ces deux extrêmes anatomiques, les progrès les plus impressionnants sont aujourd'hui identifiés au niveau de l'interfaçage médullaire, dans des publications récentes qui vont sans doute marquer un tournant dans l'histoire de la neurostimulation. Les travaux de l'équipe de Grégoire Courtine, de l'école polytechnique fédérale de Lausanne, impressionnent par leur rigueur, leur pertinence et leur potentiel. Ces chercheurs ont pu recréer des patterns d'activation de la marche chez des animaux après transection médullaire, grâce à l'utilisation d'électrodes multicolonnaires de stimulation médullaire épidurale, et à un système de détection des paradigmes d'activation de la marche. Pour activer de manière synchronisée les groupes musculaires clés de la marche, leur technologie utilise différents algorithmes de stimulation complexes, calés sur les différents temps de sollicitation des membres inférieurs (23).

Couplés à une rééducation intensive assistée par robot, ces systèmes semblent prometteurs. Les progrès fonctionnels rapportés par les premières publications semblent en effet attester d'un fort potentiel qui concernerait les effets instantanés d'une « neuro-augmentation palliative », mais pas seulement. Il semble qu'une restauration du schéma de marche et de certains patterns moteurs pourraient découler d'une « reprogrammation » du système nerveux, différée, sous l'influence d'une stimulation électrique complexe... Une étude de faisabilité sur l'homme est en cours.

Pour faire le lien avec la communication suivante, il est intéressant de noter que cette équipe a également mis au point une interface cerveau-moelle permettant de détecter le désir cortical pour adapter la restauration fonctionnelle motrice, en décodant l'activité corticale et en la synchronisant avec la stimulation médullaire implantée (23). L'avenir pourrait donc impliquer une interface corticale pour la détection, au plus près de la genèse de l'instruction, et une interface médullaire pour restaurer l'efficacité motrice, au plus près de l'effecteur périphérique (Fig 8). Ces deux orientations conceptuelles ne semblent donc pas antinomiques mais plutôt interdépendantes, dans leur raffinement extrême. Comme évoqué en introduction : deux approches pour un même but. Deux approches pour une même cible. Une même approche pour deux entités imbriquées. L'avenir sera dans la complémentarité.

### Restauration des fonctions végétatives

Les stimulations des nerfs phréniques ou des nerfs vagues semblent potentiellement intéressantes dans le contexte du handicap. Ces stimulations pourraient, par exemple, restaurer des fonctions diaphragmatiques automatiques ou rééquilibrer le tonus sympathique et parasympathique dans les dysfonctionnements végétatifs (24). Malgré des résultats plus qu'encourageants, la pénétration de ces techniques est aujourd'hui minime.

### Restauration motrice fonctionnelle à visée génito-sphinctérienne

Les progrès dans le domaine neuro-urologique sont là aussi flagrants, illustrés par des évolutions technologiques importantes. Brindley avait imaginé stimuler électriquement les racines sacrées antérieures dès 1974, chez des patients paraplégiques pour restaurer la miction, la défécation et même l'érection. L'étude médico-économique française portée par C. Morlière montre que ces techniques sont pertinentes. Leur diffusion délicate est en rapport avec leur relative invasivité chez des patients fragiles (nécessité d'abord intra-dural pour réaliser une radicotomie sélective postérieure étagée, avec ses risques de fuites de LCR post-opératoires ; exposition particulière aux escarres et infections en péri-opératoire, etc...) (25).

C'est la raison pour laquelle les tentatives de restauration fonctionnelle génito-sphinctérienne privilégient plutôt actuellement des techniques de stimulation moins invasives, consistant à introduire une électrode de stimulation nerveuse périphérique, par voie percutanée, au niveau d'un ou plusieurs trous sacrés, pour stimuler les racines impliquées dans ces fonctions - en général S2-S3 gauche -. Ces techniques sont relativement employées en milieu urologique avec des résultats contrastés, mais des publications solides en attestant le potentiel (26).

### Restauration des fonctions cognitives

Ce versant de la neurostimulation implantée n'était jusque récemment présenté qu'à titre anecdotique. Il pourrait prendre beaucoup d'ampleur si les premiers résultats de quelques tentatives de stimulation du nerf vague se révélaient aussi prometteurs que certaines révélations faites dans les articles grands publics. Un patient dans un état de conscience minimale a récemment décuplé ses possibilités cognitives sous l'influence d'une stimulation du nerf vague (27). L'avenir nous dira si le nerf vague se profile comme la prochaine cible incontournable de la neurostimulation du handicap...

## Conclusion

Les évolutions technologiques fulgurantes, d'abord développées dans le champ du traitement invasif de la douleur, nous permettent raisonnablement de projeter nos espoirs et ambitions sur les techniques de neurostimulation pour restaurer des fonctions sensitives, motrices, végétatives voire émotionnelles dans le champ du handicap.

La stimulation médullaire est la technique de référence pour neuromoduler une circuiterie défaillante, à visée antalgique, dans les suites d'une lésion nerveuse périphérique tandis que la stimulation corticale, directe ou indirecte, s'adressera plus volontiers aux lésions centrales.

Dans le cadre des potentialités de la neurostimulation à visée fonctionnelle après lésion centrale, la stimulation nerveuse périphérique semble intéressante, mais est aujourd'hui totalement sous exploitée par manque de preuves d'efficacité. Les progrès concernent essentiellement :

- L'interface cerveau-machine, pour les handicaps lourds, laquelle s'adresse directement à l'intégrateur cortical ;
- Et dans une direction a priori opposée, l'interface située à la jonction moelle/effecteurs périphériques, dont les objectifs sont la reconstruction électro-guidée d'un schéma et de patterns de marche, pour des patients moins lourds, pouvant prétendre à une forme de ré autonomisation.

Les travaux récents des équipes suisses nous montrent qu'il n'y a pas d'opposition formelle dans ces approches mais plutôt une forme de complémentarité.

Au-delà des aspects techniques, le véritable questionnement concernant l'avenir de cette technologie sera de trouver son juste positionnement sociétal. En effet, si ces perspectives suscitent un enthousiasme croissant du grand public, ce même engouement pour les nouvelles technologies du handicap doit être partagé par les patients et animer la passion des soignants que nous sommes, au-delà d'intérêts connexes, de compétences techniques ou philosophiques propres. L'objectif véritable serait de nous permettre de nous élever au niveau d'intérêts plus larges, d'intérêts humanistes. Paradoxalement, la dernière question qui découle de cet article à connotation scientifique est véritablement philosophique. Elle concerne en effet les formidables potentialités de ces techniques, mais aussi les possibles dérives liées à l'hybridation de l'homme et de la machine ; et au-delà de l'inter-humanisme, la nécessité d'aborder le transhumanisme. Alan Jay Perlis décrivait : « dans la symbiose homme-machine, c'est l'homme qui doit s'adapter parce que la machine ne le peut pas. »

Et notre nature profonde, nos aspirations, nos illusions, notre ambivalence, illustrent à quel point nous n'y sommes pas encore prêts (28).

## Discussion en séance

### Question de R Villet

Ne faut-il pas mieux parler de Neuromodulation que de Neurostimulation ?

### Réponse

Il peut effectivement y avoir confusion entre ces deux termes. En fait, l'un englobe l'autre.

La neuro-stimulation est une forme de neuro-modulation, utilisant l'électricité pour moduler l'activité du système nerveux.

La neuro-modulation désigne toute technique permettant d'aboutir à un effet sur le système neural, découlant de l'action d'un processus physique ou chimique. L'infusion intrathécale de molécules anti-spastiques est par exemple une technique de neuro-modulation, tout comme la stimulation médullaire.

## Références

1. Huxley A, Castier J. Le meilleur des mondes. Paris. Plon. 2013.
2. Van Swigchem R, Weerdesteijn V, van Duijnhoven HJ, den Boer J, Beems T, Geurts AC. Near-Normal Gait Pattern With Peroneal Electrical Stimulation as a Neuroprosthesis in the Chronic Phase of Stroke: A Case Report. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92:320-4.
3. Krames E, Peckham PH, Rezai AR. Neuromodulation. London. Academic. 2009.
4. Bennett MI. éditeur. Neuropathic pain. 2. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2010. 204 p. (Oxford pain management library).
5. Gildenberg PL. History of electrical neuromodulation for chronic pain [Internet]. The Oxford University Press; 2006 [cité 23 juin 2017] [http://painmedicine.oxfordjournals.org/content/7/suppl\\_1/S7.abstract](http://painmedicine.oxfordjournals.org/content/7/suppl_1/S7.abstract)
6. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. Anesth Analg. 1967;46:489-91.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150(3699):971-9.
8. Kemler MA, Barendse GAM, van Kleef M, de Vet HCW, Rijks CPM, Furnée CA, et al. Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Reflex Sympathetic Dystrophy. N Engl J Med. 2000;343:618-24.
9. Bouche B, Manfrotto M, Rigoard P, Lemarie J, Dix-Neuf V, Lanteri-Minet M et al. Peripheral Nerve Stimulation of Brachial Plexus Nerve Roots and Supra-Scapular Nerve for Chronic Refractory Neuropathic Pain of the Upper Limb: Percutaneous Upper Limb PNS. Neuromodulation Technol Neural Interface. 2017;20:684-9.
10. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. PAIN. 2017;158:669-81.
11. Rigoard P, Luong AT, Delmotte A, Raaholt M, Roulaud M, Monlezun O et al. Multicolumn Spinal Cord Stimulation Lead Implantation Using an Optic Transligamentar Minimally Invasive Technique: Neurosurgery. 2013;73:550-3.
12. Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop Neurostimulation: The Clinical Experience. Neurotherapeutics. 2014;11:553-63.
13. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT et al. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2015;123:851-60.
14. Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J. Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series: Subthreshold HD SCS. Neuromodulation Technol Neural Interface. 2016;19:260-7.
15. De Ridder D, Lenders MWPM, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. Clin J Pain. 2015;31:433-7.
16. Forouzanfar T, Kemler MA, Weber WEJ, Kessels AGH, van Kleef M. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical and lumbar devices are comparably effective. Br J Anaesth. 2004;92:348-53.

17. Bouche B, Manfrotto M, Rigoard P, Lemarie J, Dix-Neuf V, Lanteri-Minet M et al. Peripheral Nerve Stimulation of Brachial Plexus Nerve Roots and Supra-Scapular Nerve for Chronic Refractory Neuropathic Pain of the Upper Limb. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* 2017;20:684-9.
18. Sator-Katzenschlager S, Fiala K, Kress HG, Kofler A, Neuhold J, Kloimstein H et al. Subcutaneous target stimulation (STS) in chronic noncancer pain: a nationwide retrospective study. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2010;10:279-86.
19. Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, Garcia-Larrea L, Mauguière F. Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. *Neurosurgery.* 2003;52:1374-84.
20. Haastert-Talini K, Schmitte R, Korte N, Klode D, Ratzka A, Grothe C. Electrical Stimulation Accelerates Axonal and Functional Peripheral Nerve Regeneration across Long Gaps. *J Neurotrauma.* 2011;28:661-74.
21. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, Bockbrader MA, Friedenber DA, Nielson DM et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature.* 2016;533(7602):247-50.
22. Bulley C, Shiels J, Wilkie K, Salisbury L. User experiences, preferences and choices relating to functional electrical stimulation and ankle foot orthoses for foot-drop after stroke. *Physiotherapy.* 2011;97:226-33.
23. Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, Wagner F, Moraud EM, Mignardot JB et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature.* 2016;539(7628):284-8.
24. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE, Mortimer JT. Phrenic Nerve Pacing Via Intramuscular Diaphragm Electrodes in Tetraplegic Subjects. *Chest.* 2005;127:671-8.
25. Morlière C, Verpillot E, Donon L, Salmi LR, Joseph PA, Vignes JR et al. A cost-utility analysis of sacral anterior root stimulation (SARS) compared with medical treatment in patients with complete spinal cord injury with a neurogenic bladder. *Spine J.* 2015;15:2472-83.
26. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:306-11.
27. Corazzol M, Lio G, Lefevre A, Deiana G, Tell L, André-Obadia N et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol.* 2017;27:R994-6.
28. Masamune Shirow. Ghost in the Shell 2: ManMachine Interface « Kōkaku kidōtai ». In Glénat; 1991.

## Légendes

Figure 1A : Décompression chirurgicale du nerf fibulaire au col de la fibula.

Image per-opératoire. Tiré de l'Atlas d'Anatomie des Nerfs Périphériques.

P. Rigoard, 2017, Ed. Masson Elsevier.

Figure 1B : Radiographie post-opératoire d'une électrode de stimulation nerveuse périphérique implantée au contact du nerf fibulaire, au col de la fibula, pour soulager des douleurs chroniques réfractaires.

Figure 2 : Radiographie post-opératoire d'une électrode de stimulation implantée par voie percutanée en regard de la moelle thoracique, dans l'espace épidural postérieur.

Figure 3 : Schéma balayant les cibles anatomiques potentielles de la neurostimulation. Conception graphique : K. Nivole et P. Rigoard, 2015.

Figure 4A : Stimulation corticale externe par rTMS.

Figure 4B : Stimulation corticale implantée par voie chirurgicale.

Figure 5 : Radiographie post-opératoire d'une double stimulation ganglionnaire postérieure, par accès épidural rétrograde.

Figure 6 : Schéma artistique illustrant les capacités de focalisation du champ de stimulation permises par les électrodes de nouvelle génération, utilisant plusieurs colonnes de stimulation pour créer un champ électrique plus complexe et plus sélectif.

Figure 7A : Dispositif d'électrostimulation externe couplé à un gyroscope pour compenser un déficit des releveurs, pendant la marche. Propriétaire : WalkAide System.

Figure 7B : Version implantée du dispositif.

Figure 8 : Schéma simplifié des travaux de G. Courtine, publiés récemment dans la revue « Nature ».



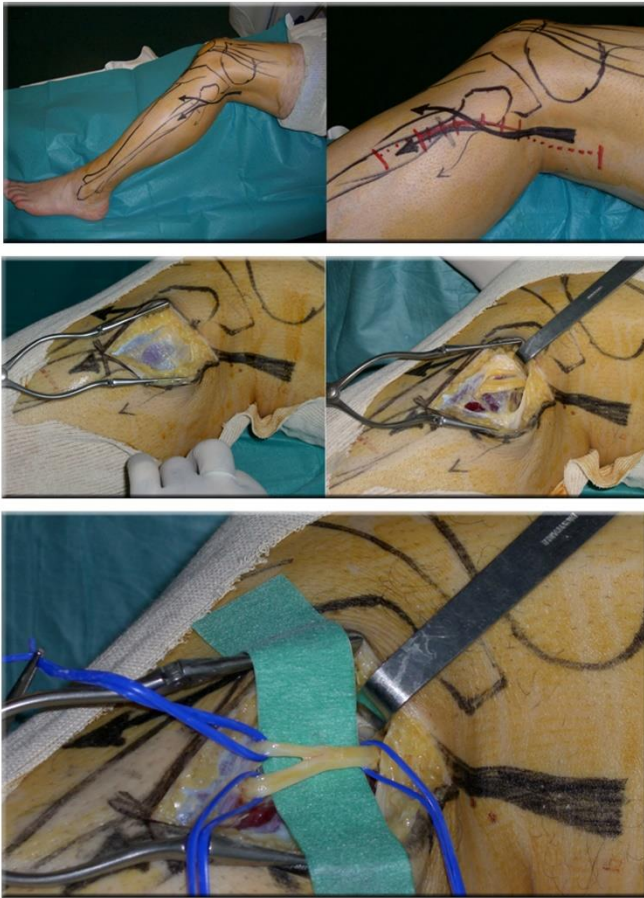


Figure 1A : Décompression chirurgicale du nerf fibulaire au col de la fibula. Image per-opératoire. Tiré de l'Atlas d'Anatomie des Nerfs Périphériques. P. Rigoard, 2017, Ed. Masson Elsevier.



Figure 1B : Radiographie post-opératoire d'une électrode de stimulation nerveuse périphérique implantée au contact du nerf fibulaire, au col de la fibula, pour soulager des douleurs chroniques réfractaires.



Figure 2 : Radiographie post-opératoire d'une électrode de stimulation implantée par voie percutanée en regard de la moelle thoracique, dans l'espace épidural postérieur.

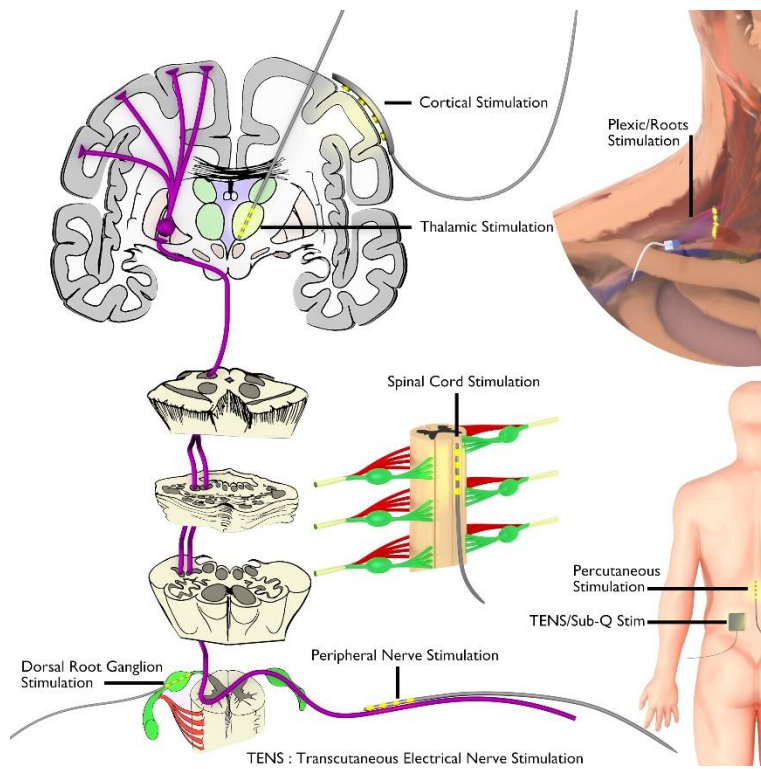


Figure 3 : Schéma balayant les cibles anatomiques potentielles de la neurostimulation. Conception graphique : K. Nivole et P. Rigoard, 2015.



Figure 4A : Stimulation corticale externe par rTMS.

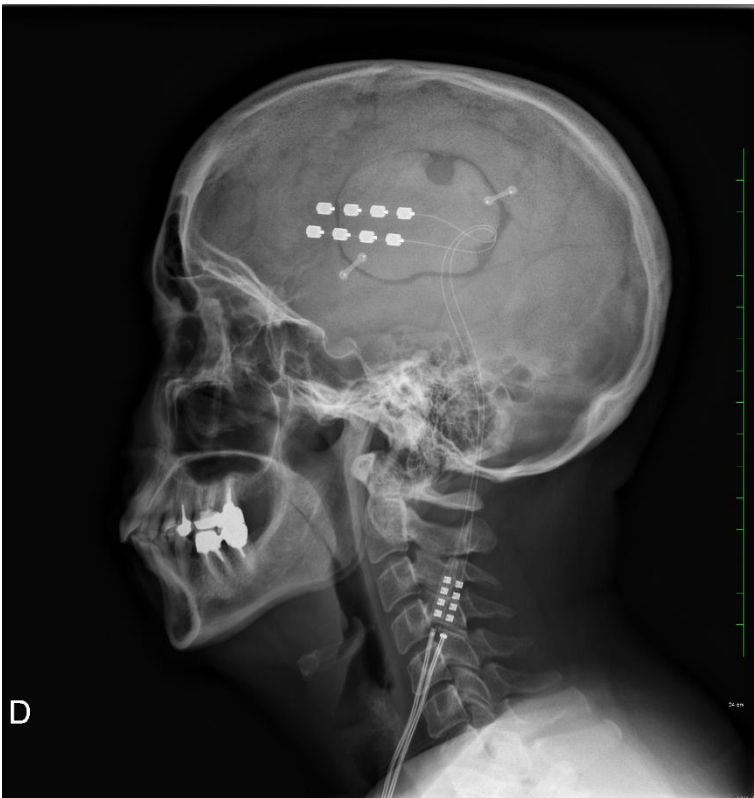


Figure 4B : Stimulation corticale implantée par voie chirurgicale.

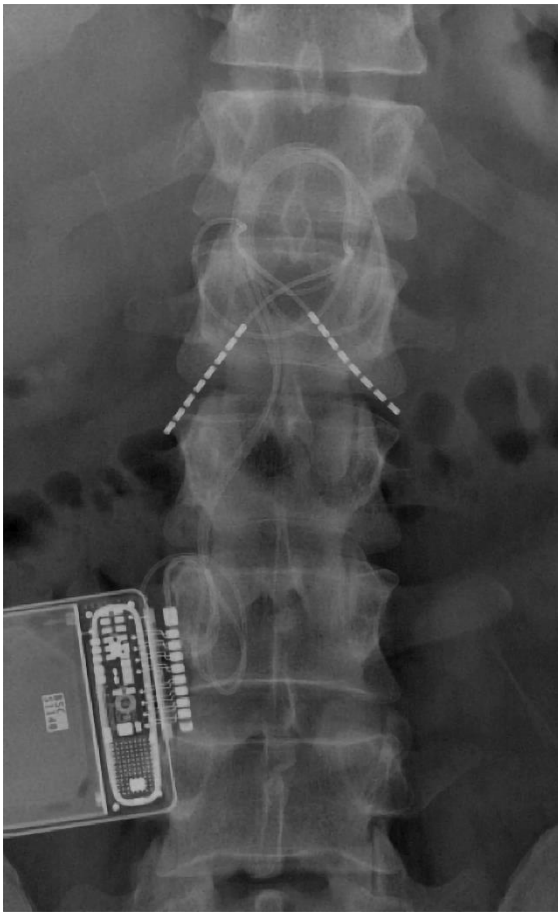


Figure 5 : Radiographie post-opératoire d'une double stimulation ganglionnaire postérieure, par accès épidural rétrograde.

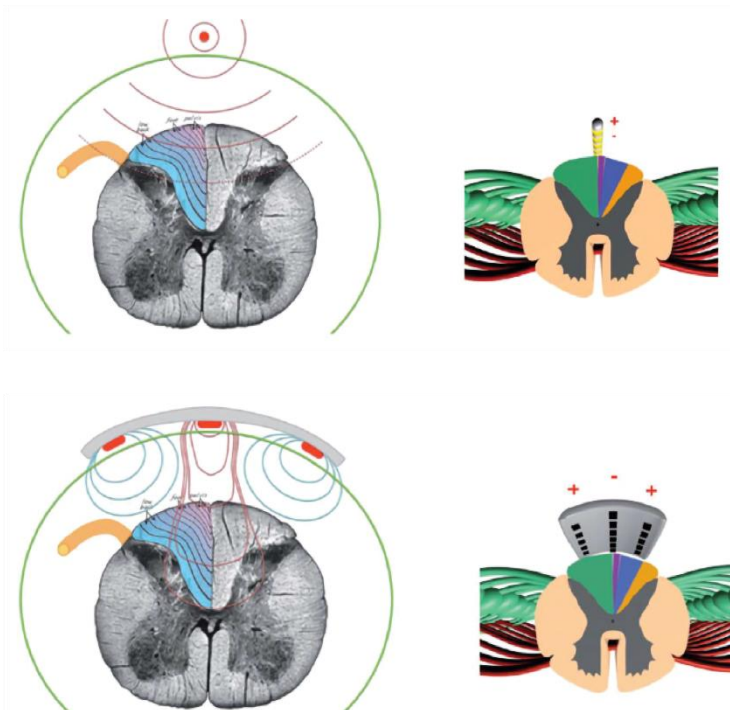


Figure 6 : Schéma artistique illustrant les capacités de focalisation du champ de stimulation permises par les électrodes de nouvelle génération, utilisant plusieurs colonnes de stimulation pour créer un champ électrique plus complexe et plus sélectif.



Figure 7A : Dispositif d'électrostimulation externe couplé à un gyroscope pour compenser un déficit des releveurs, pendant la marche. Propriétaire : WalkAide System.



Figure 7B : Version implantée du dispositif.

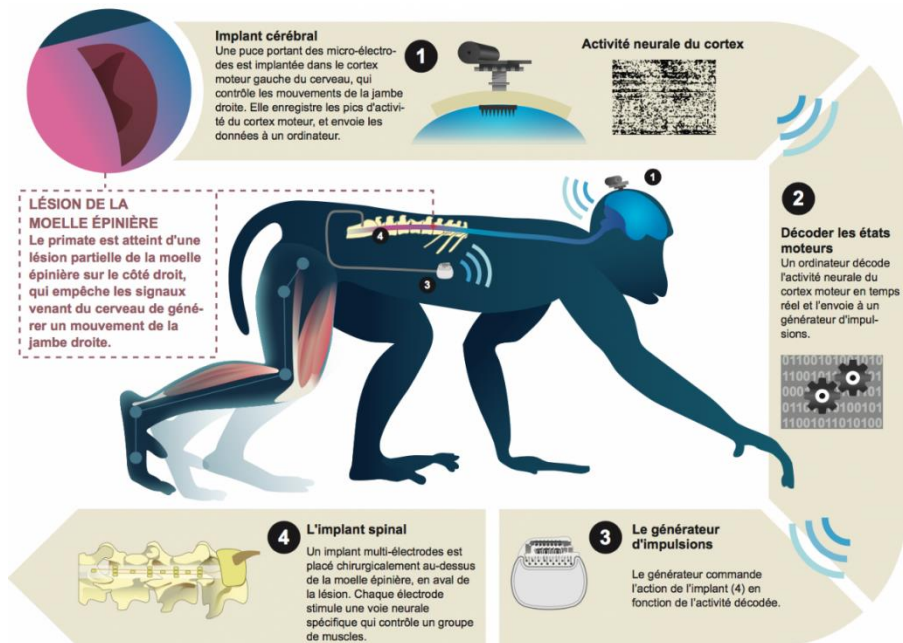


Figure 8 : Schéma simplifié des travaux de G. Courtine, publiés récemment dans la revue « Nature ».