

Les profondeurs du cerveau stimulées sans chirurgie

NEUROLOGIE - Une nouvelle méthode de stimulation électrique cible des zones précises enfouies dans l'encéphale, mais sans geste invasif

GENÈVE - envoyée spéciale

La tête coiffée d'un bonnet de Néoprene criblé de trous, Nicole patiente. Autour de son crâne, deux docteurs s'affairent, ruban centimétrique en main. Leur tâche : repérer les quatre points où ils positionneront, sur le cuir chevelu de cette jeune femme, les quatre électrodes qui cibleront, sans recours à la chirurgie, une structure nichée au centre de son cerveau, le striatum. De la taille d'une grosse prune, cette zone joue un rôle crucial dans la motricité automatique, la prise de décision et la motivation, le contrôle des émotions et des impulsions – mais aussi dans les addictions ou la maladie de Parkinson, par exemple.

Nous sommes dans un laboratoire de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), hébergé à Genève, où les chercheurs explorent l'intérêt d'une technique innovante de modulation de l'activité des neurones : la stimulation électrique par interférence temporelle transcranienne (TTIS). Ses atouts ? Sa capacité à cibler des structures profondes du cerveau sans chirurgie. Ses promesses ? Traiter de façon non invasive la dépression, un déficit de contrôle des émotions, des addictions, voire un manque profond de motivation.

Une étude conduite par ce laboratoire, publiée le 29 mai dans la revue *Nature Human Behaviour*, démontre la capacité de cette technique, chez des volontaires humains, à stimuler le striatum à une fréquence telle – 80 hertz – qu'elle mène un processus d'apprentissage moteur. Plus précisément, il s'agit d'un « renforcement », qui mobilise le système de récompense du cerveau.

Améliorer les troubles cognitifs

Jusqu'ici, trois grandes techniques de stimulation cérébrale non invasives étaient disponibles : la stimulation magnétique transcranienne (rTMS), la stimulation électrique à courant continu (DCS) ou à courant alternatif (tACS). Un corpus d'études a montré leur intérêt potentiel – mais avec des niveaux de preuves très variables, selon les techniques et les indications – pour augmenter les capacités de mémoire, d'attention ou de raisonnement de personnes jeunes en bonne santé, ou améliorer les troubles cognitifs de personnes âgées ou atteintes de maladies psychiatriques ou neurodégénératives. La rTMS, par exemple, présente une efficacité rapide, quoique souvent transitoire, sur des dépressions résistantes. La DCS, de son côté, pourrait atténuer la dépression et l'anxiété de personnes âgées, ou améliorer les capacités langagières de patients atteints d'aphasie.

Mais ces trois techniques, le plus souvent, ne stimulent que la partie superficielle de l'encéphale, ou cortex. Et si elles peuvent parfois atteindre des zones profondes, elles stimulent aussi dans le même temps, toutes les régions entre le cortex et ces zones enfouies. Pour cibler des aires précises du centre du cerveau, il faut faire appel à la stimulation cérébrale profonde, qui consiste à implanter, par chirurgie,



Un volontaire, pendant une expérience de stimulation « par interférence temporelle transcranienne », à l'EPFL, à Genève, en mai. PIERRE INSALAGA/EPFL

des électrodes jusqu'à la zone ciblée. Dans les formes évoluées de la maladie de Parkinson, par exemple, la stimulation du noyau sous-thalamique (de la taille d'un petit pois) inhibe les tremblements, la difficulté à engager le mouvement et la rigidité musculaire des patients.

La stimulation électrique par interférence temporelle transcranienne, pour sa part, repose sur un concept proposé plus valide sur l'hippocampe de rongeurs en 2017. « C'est une double ruse », explique Friedhelm Hummel, qui dirige ce laboratoire de neuro-ingénierie de l'EPFL. Dans cette technique, deux paires d'électrodes sont posées sur la tête. Première finesse, chaque paire délivre un courant alternatif de haute fréquence, mais l'une d'elles est réglée à 2000 hertz, l'autre à 2080 hertz. « Les neurones ne répondant qu'aux basses fréquences, ils restent insensibles à ces hautes fréquences », continue le neuroscientifique. Seconde astuce, « quand ces deux fréquences se croisent dans les profondeurs du cerveau, elles interfèrent – un peu comme deux ondes mécaniques créées à la surface de l'eau, quand nous y jetons deux pierres ». Finalement, la légère différence de 80 hertz vient la fréquence de stimulation effective des neurones, dans la zone cible.

En matière de sécurité, des études menées chez la souris puis chez l'homme ont montré que « l'application de hautes fréquences, jusqu'à 5000 hertz, n'influe pas déséquilibrément ni de dommages cellulaires dans le cerveau », indique Pierre Vassiliadis, postdoctorant, premier auteur du nouveau travail. Dans la stimulation cérébrale profonde invasive, le courant est appliqué

au contact des tissus cérébraux : il active directement les neurones. « Dans la TTIS, il est appliqué sur le scalp. Il n'active pas directement les neurones, mais module leur activité », ajoute le chercheur.

Mais où positionner les deux paires d'électrodes, sur le crâne, pour que les champs électriques se croisent dans la région enfouie visée ? Les chercheurs font appel à des modèles informatiques qui simulent, à partir de milliers de configurations anatomiques, les champs électriques qui se propagent dans les différents tissus du crâne et du cerveau.

Pionatage rapide sur un clavier

En octobre 2023, une équipe britannique a montré la capacité de cette technique à moduler l'activité de l'hippocampe, chez des volontaires humains en bonne santé, pour affûter leur mémoire épisodique. En novembre 2023, l'EPFL, établissant l'aptitude de la méthode, ciblant le striatum, à améliorer la précision d'une tâche de pionatage rapide sur le clavier chez les personnes âgées. « Au bout de seulement 20 minutes d'entraînement, l'amélioration motrice des plus de 60 ans atteignait 34 % », souligne Friedhelm Hummel.

Dans la nouvelle étude, 24 participants en bonne santé (dont 15 femmes, moyenne d'âge 25,3 ans) ont été soumis à une TTIS ciblant leur striatum. Tout en étant placés dans un appareil rTMS, ils devaient moduler la force appliquée sur un capteur par leur main droite (dominante) pour suivre une cible mobile sur un écran. Tantôt ils étaient informés en temps réel du

succès ou de l'échec de leur essai (apprentissage par « renforcement »), tantôt non.

Résultat, « lors de cet apprentissage par renforcement, les participants s'améliorent en moyenne de 25 %, même sans stimulation », résume Pierre Vassiliadis. La TTIS, quand elle ciblait le striatum à la fréquence de 80 hertz, abolissait le bénéfice de cet apprentissage moteur. Un effet lié, montre l'IRM, à une modulation sélective de l'activité des neurones du striatum. Mais pourquoi chercher à abolir ce qui semble être un bénéfice ?

En réalité, perturber par cette méthode un processus neuronal excessif pourrait être « une approche intéressante pour réduire des symptômes liés à des altérations du système de récompense du cerveau », explique le chercheur : par exemple, des conduites addictives ou une apathie sévère. C'est ce qu'espèrent Jean-Luc Duval, qui a fait une grave chute de vélo en mai 2020, à 55 ans, provoquant un sévère traumatisme crânien. « Je ne reconnais plus ma femme. Rien ou presque, je ne sais plus faire ! » Fin 2021, il a participé aux premières expériences de TTIS, à l'EPFL. Si les chercheurs ont pu en mesurer les effets, ce patient n'a pas, pour l'heure, ressenti de bénéfice clinique.

« Cette technique, par son caractère non invasif et sa capacité à moduler l'activité de structures cérébrales profondes, ouvre de nouvelles perspectives », estime Emmanuel Haffen, chef du service de psychiatrie adulte du CHU de Neuchâtel. Mais les données chez l'homme sont émergentes, il faut encore attendre un peu. ■

FLORENCE ROSIER