

**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

FES



**LE TRAITEMENT CHIRURGICALE DE LA
MALADIE DE PARKINSON**

STIMULATION DU NST

(A PROPOS DE 09 CAS)

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur EL SAQUI ABDERRAZZAK

Né le 13/09/1980 à MEKNES

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE
SPECIALITE EN MEDECINE**

Option : **NEUROCHIRURGIE**

**Sous la direction de : PROFESSEUR CHAOUI ELFAIZ
MOHAMMED**

Session: Juin 2013

DEDICACES

A mon maître

*Monsieur le Professeur CHAOUI ELFAIZ
MOHAMMED*

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître

*Monsieur le professeur CHAKOUR
KHALID*

*Votre compétence, votre dynamisme,
votre modestie, votre rigueur et vos
qualités humaines et professionnelles ont
suscité en nous une grande admiration et
un profond respect, ils demeurent à nos
yeux exemplaires.*

*Nous voudrions être dignes de la
confiance que vous nous avez accordée et
vous prions, cher Maître, de trouver ici le
témoignage de notre sincère
reconnaissance et profonde gratitude.*

A mon maître

*Monsieur le professeur **BENZAGMOU**
MOHAMED*

*Nous avons toujours admiré vos qualités
humaines et professionnelles ainsi que
votre compétence et votre disponibilité
chaque fois que vous étiez sollicités.*

*Veillez accepter, cher Maître,
l'assurance de notre estime et profond
respect.*

A mes maîtres

*Monsieur le professeur BELAHSEN
MOHAMED FAOUZI*

*ET Madame le professeur MESSOUAK
OUAFAE*

*Nous avons eu le plaisir de travailler à
vos côtés durant notre période de
formation au cours de laquelle votre
savoir-faire et votre persévérance nous
ont profondément marqués.*

*Veillez accepter, chers Maîtres, nos
remerciements les plus sincères.*

A tous nos enseignants :

Pour tous nos enseignants à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer notre chemin, nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en nous ;

Et c'est pourquoi nous vous resterons, chers maîtres, à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours dévoués.

*A notre cher et dynamique professeur
assistant **MOHAMMED AGGOURI***

*Un remerciement particulier et sincère
pour tous vos efforts fournis.*

Vous avez toujours été présente.

*Que ce travail soit un témoignage de ma
gratitude et mon profond respect.*

PLAN

- **Introduction**
- **Objectif du travail**
- **Patient et méthodes**

I -Epidémiologie

II- Données cliniques :

III- Intervention chirurgicale : Stimulation du NST

IV – Données cliniques postopératoires des patients parkinsoniens

V- Evolution postopératoire

- **Discussion :**

1. Introduction
2. Diagnostic et aspect cliniques
3. Epidémiologie
4. Traitement

4.1- Traitements pharmacologiques

4.2- La chirurgie « classique » : lésions et stimulation

4.2.1) Patients cibles.

4.2.2) Rappels anatomo-fonctionnels.

4.2.3) Mécanismes d actions

4.2.4) Aspects techniques.

a) Repérage anatomique et électro physiologique de la cible

b) L opération.

c) Les techniques lésionnelles.

d) La SCP

4.2.5) Effets de la SCP sur les différentes cibles.

a) Thalamus.

b) Pallidum

c) NST

4.2.6) Complication et effets indésirables de la chirurgie.

a) Liés à la procédure chirurgicale ou au matériel

b) Complications en chirurgie lésionnelle.

c) Complications en SCP dues aux paramètres de stimulation ou aux modifications thérapeutiques

d) Effets secondaires psychiatriques et cognitifs.

4.2.7) Prise en charge du patient traité par SCP.

4.3 Les greffes cellulaires :

4.4- Thérapie génique

- **Conclusion**
- **Iconographie**
- **Bibliographie**

INTRODUCTION

La MP est un trouble moteur qui fut décrit pour la première fois en 1817 par James Parkinson (1755–1827), médecin généraliste anglais, sous le nom de "*shaking palsy*" (paralysie agitante). Sa description était basée sur l'étude de six patients dont un seulement qu'il a suivi sur le long terme (Fahn 2003) [1]. C'est Charcot, l'un des premiers neurologues français, qui pérennisa l'appellation de maladie de Parkinson en 1877.

La MP est une maladie neuro-dégénérative progressive qui touche les neurones dopaminergiques de la substance noire. Il a été observé que la vitesse de dégénérescence des neurones de la voie nigro-striée dopaminergique est deux fois plus rapide chez les sujets parkinsoniens que lors du vieillissement normal (Agid 1991) [2].

L'étiologie de la maladie reste obscure malgré de grandes avancées dans la compréhension de sa pathophysiologie. L'immense majorité des cas (95%) sont sporadiques alors que les 5% restant sont d'origine génétique et sont généralement familiaux.

Au niveau clinique, la MP se caractérise essentiellement par trois symptômes qui constituent ce qu'il est convenu d'appeler la triade parkinsonienne : la bradykinésie, le tremblement de repos et la rigidité.

La MP touche plus de 0,1% de la population de plus de 40 ans (Siderowf et al. 2003) [3] et l'âge moyen d'apparition se situe entre 55 et 60 ans (Dauer et al. 2003; Mayeux 2003) [4].

La mortalité des malades est de 2 à 5 fois supérieure à celle de la population non atteinte (Bennett et al. 1996; Morens et al. 1996; Louis et al. 1997) [5;6;7].

La première percée majeure dans la recherche sur la MP a eu lieu dans les années 1960 lorsque l'hypothèse d'un déficit en dopamine de certaines régions du cerveau a été posée et que le traitement à la lévodopa (L-dopa) a été introduit (Kontakos et Stokes 1999 ; 2000). [8]. Avant l'introduction de la dopa-thérapie en 1967, les lésions chirurgicales constituaient le seul traitement envisageable et elles étaient largement pratiquées (Quinn 1999 ; Olanow 2002) [9]. Tombées en désuétude au cours des années 70 et 80 à cause de l'efficacité et de la simplicité du traitement à la L-dopa, les procédures chirurgicales ont connues un regain d'intérêt dans les années 90. En effet, d'une part la L-dopa induit de nombreux effets secondaires à long terme, d'autre part les procédures neurochirurgicales se sont développées et améliorées et, enfin, l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence (HF) a pu se développer à partir de 1987 suite aux travaux de Benabid (Benabid et al. 1987) [10].

L'amélioration des connaissances du réseau des ganglions de la base a permis de choisir de nouvelles cibles pour la SCP jusqu'à arriver à la stimulation du noyau subthalamique (NST) par Benabid en 1993 (Benabid et al. 1994) [11].

Le NST constitue aujourd'hui la cible de prédilection pour les interventions chirurgicales de la MP. La stimulation cérébrale profonde de la maladie de parkinson s'adresse aussi bien au syndrome akinéto-rigide qu'au

tremblement parkinsonien, il y'a une bonne corrélation entre l'effet anti-akinétique de la L-dopa et celui de la stimulation du noyau subthalamique, cette corrélation définit la sélection des patients : une maladie de parkinson sensible à la L-dopa, compliquée de fluctuations motrices et des dyskinésies, chez des sujets jeunes.

Les complications sévères sont relativement rares, de l'ordre de 2 % pour les hématomes intracérébraux avec séquelles permanents pour des interventions bilatérales.

La sélection des patients, la précision du geste chirurgicale et la gestion postopératoire des médicaments et des paramètres électrique sont les trois facteurs qui déterminent le succès opératoires.

Objectif du travail :

Le but de ce travail est d'étudier les données cliniques ; la technique du repérage du Noyau subthalamique, détailler la technique chirurgicale, étudier les paramètres électrique de stimulation du NST, et comparer l'évolution clinique des patient parkinsonien opérés au service neurochirurgie CHU Hassan II de Fès

PATIENTS ET METHODES

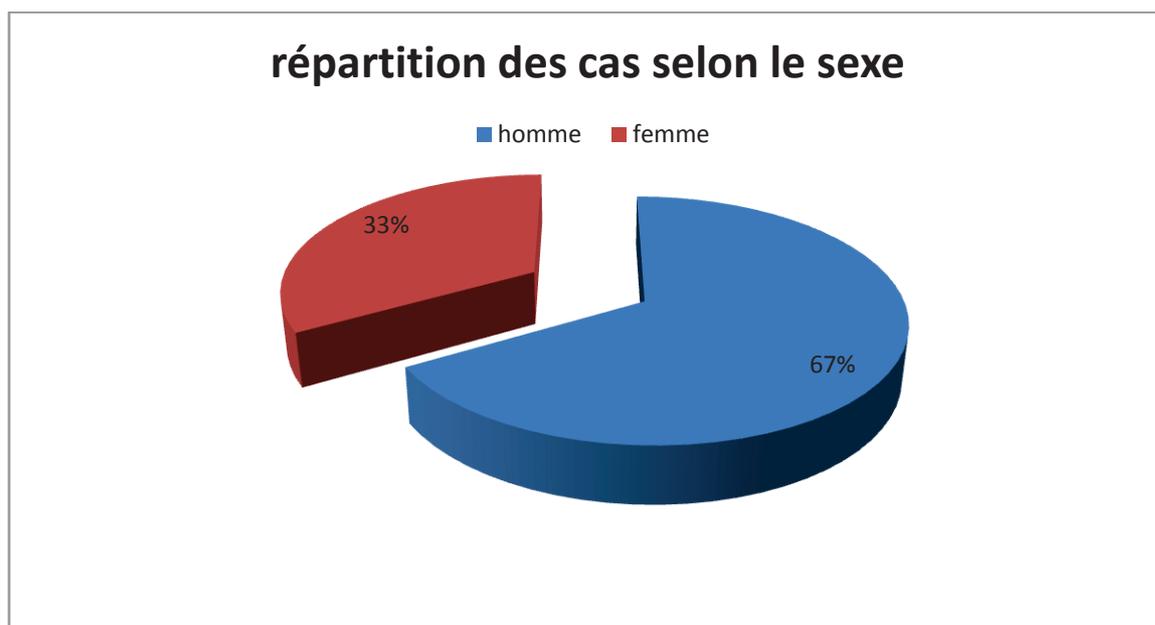
Entre mars 2010 et janvier 2013, nous avons inclus de façon rétrospective neuf patients,

I –Epidémiologie :

1–Sexe

Notre série comprend **trois femmes 33, 3%** et **six hommes 66,6 (%)** avec un **sexe ratio homme/femme de 02.** (Figure 1)

Figure 1 : répartition des cas selon le sexe



2–Age :

L'âge moyen des patients de notre série est de **59 .2 ans** avec **des extrêmes de 34 et 65 ans**

3- Antécédents :

- Une patiente de 65 ans avait bénéficiée d'une thalamotomie pour un syndrome parkinsonien en 2011 par chirurgie gamma knief.
- Deux patients de notre série ont un antécédent familial de maladie de parkinson.

II- Données cliniques :

- Tout nos patients étaient droitiers (prédominance manuelle).
- Les patients avaient une maladie de Parkinson idiopathique au stade de fluctuations motrices invalidantes malgré un traitement dopaminergique ou équivalent, optimal.
- La durée moyenne d'évolution de la maladie était **de 17, 22 ans** (extrêmes 08 à 27 ans) avec un âge de début moyen de 40,4 ans (extrêmes 27 à 57 ans).
- La maladie de Parkinson était de type **mixte akinéto-hypertonique et tremblante dans six cas, et akinéto-hypertonique dans trois cas.**

Les patients ont été évalués par l'équipe de neurologie du CHU Hassan II de Fès un mois avant l'intervention chirurgicale. **Le bilan préopératoire** adapté du *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations* comportait le stade de Hoehn et Yahr, l'échelle complète de *l'United Parkinson Disease*

Rating Score (UPDRS), un entretien psychiatrique, une évaluation neuropsychologique, un bilan clinique général et biologique, et une IRM cérébrale. A l'issue de ce bilan, les patients étaient inclus s'ils avaient tous les critères à une stimulation bilatérale du noyau subthalamique (**Tableau 1**).

1– Critères d'inclusion :

- Réponse à un test à la L-dopa supérieure à 50% selon l'échelle motrice de l'UPDRS III démontrant la persistance d'une bonne dopa sensibilité sur les symptômes moteurs.
- Stade de Hoehn et Yahr entre 3 et 5 lors des états OFF, confirmant le caractère évolué de la maladie.
- Présence de complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies invalidantes) pendant au moins 50% du temps d'éveil malgré un traitement médicamenteux optimal.
- Absence de trouble cognitif sévère (échelle de Mattis \geq 120).
- Absence d'antécédent psychiatrique sévère.
- IRM cérébrale normale

2– Critères d'exclusion :

- Présence de signes axiaux sévères (dysarthrie, dysphagie, troubles de l'équilibre).
- Troubles psychiatriques sévères.
- Toxicomanie et addiction aux thérapeutiques dopaminergiques.
- Affection médicale sévère engageant le pronostic vital.
- Contre-indications à l'IRM.
- Lésion cérébrale à l'IRM.

- Chirurgie intracrânienne préalable.
- Affection favorisant les hémorragies.

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion de patients parkinsoniens pour une stimulation bilatérale chronique du noyau subthalamique.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- Réponse à un test à la L-dopa supérieure à 50% selon l'échelle motrice de l'UPDRS III démontrant la persistance d'une bonne dopa sensibilité sur les symptômes moteurs	- Présence de signes axiaux sévères (dysarthrie, dysphagie, troubles de l'équilibre)
- Stade de Hoehn et Yahr entre 3 et 5 lors des états OFF, confirmant le caractère évolué de la maladie	- Troubles psychiatriques sévères
- Présence de complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies invalidantes) pendant au moins 50% du temps d'éveil malgré un traitement médicamenteux optimal	- Toxicomanie et addiction aux thérapeutiques dopaminergiques
- Absence de trouble cognitif sévère (échelle de Mattis \geq 120)	- Affection médicale sévère engageant le pronostic vital
- Absence d'antécédent psychiatrique sévère	- Contre-indications à l'IRM
- IRM cérébrale normale	- Lésion cérébrale à l'IRM
	- Chirurgie intracrânienne préalable
	- Affection favorisant les hémorragies

IRM: imagerie par résonance magnétique ; UPDRS: United Parkinson Disease Rating Score ; états OFF: plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient

3- L'échelle motrice de l'UPDRS (UPDRS III) :

- En l'absence de traitement dopaminergique ou équivalent (état Dopa OFF), les patients avaient **un score moyen sur l'échelle motrice de l'UPDRS (UPDRS III) à 50.1 avec des extrêmes de 38 à 56.**
- Sous traitement dopaminergique optimal (état Dopa ON), ce score était de **23.4/100 (extrêmes 17 à 28)** révélant une bonne dopa sensibilité.

4- Le stade de Hoehn et Yahr :

- Pour le stade de Hoehn et Yahr, l'état OFF correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient tandis que l'état ON correspondait à la meilleure période de la journée sans signe de la maladie pour le patient.
- Ces états OFF et ON pour le stade de Hoehn et Yahr ont été établis indépendamment de la prise de L-dopa ou équivalent.
- Les neufs patients avaient en état OFF un stade moyen de Hoehn et Yahr de **3.4/5 (extrêmes 3 à 5)** et en état ON un stade moyen de **2/5 (extrêmes 1 à 3).**

5- L'échelle de Schwab et England

- Les neufs patients avaient en état OFF un score de Schwab et England moyen de 47.77% (extrêmes 0 à 70%) et en état ON un score moyen de 71% (extrêmes 40 à 90%)

6- Le traitement antiparkinsonien exprimé en dose équivalente de L-dopa :

Les patients recevaient en moyenne 880.55 mg de L-dopa ou équivalent par jour (extrêmes 450 à 1125 mg) en préopératoire

7-Synthèse des données cliniques préopératoire : (tableau 2)

Tableau 2 : Données cliniques préopératoires des neufs patients

Période préopératoire													
P	Age	sexe	Duré MP (ans)	UPDRS III pré op			Hoehn et Yahr		Schwab & England %		Durée de dyskinésie	Durée des off	L-dopa n
				OFF	ON	Amélioration %	OFF	ON	OFF	ON	Item 32 UPDRS IV	Item39 UPDRS IV	
1	65	M	27	54	22	59.3	3	1	70	90	3	2	1125
2	64	F	8	53	23	56.7	4	3	60	70	2	2	875
3	51	M	10	54	25	53.7	3	2	60	80	2	2	575
4	34	M	16	56	28	50	3	2.5	40	80	2	3	1125
5	47	M	20	53	26	51	4	2.5	40	80	3	2	875
6	48	M	14	45	20	55.5	5	3	50	70	2	2	875
7	54	F	15	38	17	55.3	3	2	20	70	2	2	1150
8	60	M	25	48	24	50	3	2	40	40	2	2	450
9	65	F	20	50	25	50	3	0	50	60	2	2	875
moy	59.2	-	17.22	50.11	23.4	53.5	3.4	2	47.77	71.11	2.2	2.1	880.55
Extrêmes	34- 65	-	8-27	38- 56	17- 28	50/59	3-5	1-3	0-70	40- 90	2-3	2-3	450-1125

III- Intervention chirurgicale :Stimulation du NST

- Les interventions chirurgicales ont été réalisées dans le service de neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès par le professeur CHAOUI M F.
- Une intervention se déroulait en trois étapes: 1) La réalisation d'une IRM pour le repérage du NST la veille de l'intervention chirurgicale 2) l'implantation des deux électrodes de stimulation du NST. 3) la neurostimulation
- L'IRM constitue la technique de choix du repérage pré thérapeutique de ce noyau, dont le volume ne dépasse pas 30 mm³. Un repérage très précis est donc seul garant de l'efficacité de ce traitement, d'où la nécessité d'utiliser les **repères anatomiques appropriés** sur des **séquences IRM adaptées**
- Sur une **IRM de 1,5 Tesla**, avec une matrice carrée de 256x256, nous réalisons :
 - des coupes fines de 2 mm coronales en SpT2 SE jointives :
 - 1er écho (TR= 4760 ms, TE= 102 ms)
 - 2ème écho (TR= 4760 ms, TE= 22,7 ms)
 - des coupes de 1 mm en 3D en SpT1 SGPRT (TR= 8,8 ms, TE= 4 ms), avant et après injection de produit de contraste

- Le jour de l'intervention chirurgicale un cadre de stéréotaxie type LEKSELL est fixé sous anesthésie locale et une TDM cérébrale est réalisée dans des conditions stéréotaxiques.

1- Le repérage du NST est réalisé de la manière suivante :

- La coupe sagittale médiane

○ Repérage de la **ligne bi-commissural** qui relie la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP).

○ A partir du point médio-commissural, nous effectuons des mesures qui permettent d'obtenir les coordonnées du NST : en effet, il siège :

- 5mm en bas.
- 4mm en arrière,
- et 9-12mm en dehors du point médio-commissural

- Sur la coupe coronale T2 passant par la partie antérieure des noyaux rouges :

- le NST est bien limité, grossièrement ovalaire, et en hypo signal.
- il siège immédiatement en dehors de la partie antérieure du noyau rouge et en dedans de la capsule interne

- Entre temps la position du NST et la trajectoire en double obliquité avec un point d'entrée au sommet de F2 avec un trajet intra parenchymateux exclusives évitant les vaisseaux sanguin, le noyau caudé, la capsule, était déterminée sur les coupe IRM, coronale essentiellement, en utilisant un logiciel de stéréotaxie (Logiciel de planification *Surgiplan*®)

- Ce logiciel permet une fusion des séquences IRM et TDM réalisait en condition stéréotaxique et dévoile les repère 3D précise des deux NST.

2-l'implantation des deux électrodes de stimulation du NST

- le patient est sevré de son traitement antiparkinsonien depuis plus de 12h.

- si possible l'intervention se déroule sous anesthésie locale car elle nécessite la coopération du patient. Toute fois si la suppression du

traitement entraîne un blocage douloureux ou des dystonies importantes. L'intervention se déroulera sous anesthésie générale, le repérage sera sous la seule conduite de l'électrophysiologie. En effet si l'intervention se déroule sous anesthésie locale, cela permet de juger de l'efficacité clinique et de l'absence d'effet secondaire.

- L'implantation des électrodes:

- L'implantation des électrodes était effectuée sous anesthésie locale. Après ouverture cutanée, trépanation et ouverture de la dure-mère, trois à cinq micro-électrodes étaient introduites selon des trajets parallèles de manière recueillir l'activité électrique unitaire neuronale. L'exploration électrophysiologique était réalisée sur une distance de 10 mm, soit 5 mm de part et d'autre de la cible théorique, par paliers de 1 mm. Le recueil de l'activité en bouffées, spécifique du NST, permettait de localiser précisément celui-ci, ainsi que sa traverse. (figure : 2)

- Des *stimulations tests* étaient réalisées sur les trajets sur lesquels avaient été recueillis une telle activité, de manière à évaluer les éventuels effets secondaires et apprécier l'amélioration induite par la stimulation sur les symptômes parkinsoniens, à savoir rigidité, akinésie, tremblement, voire le déclenchement de dyskinésies.

- Le site choisi pour l'implantation de l'électrode définitive était celui pour lequel la *stimulation test* avait induit le meilleur effet antiparkinsonien et le moins d'effets secondaires.

- Après implantation de l'électrode quadripolaire définitive (DBS-Medtronic), celle-ci tait fixe par capuchon spécial et tunnlisée en sous-cutané. Le stimulateur (Kinetra, Medtronic) était connecté et implanté en fin d'intervention sous anesthésie générale

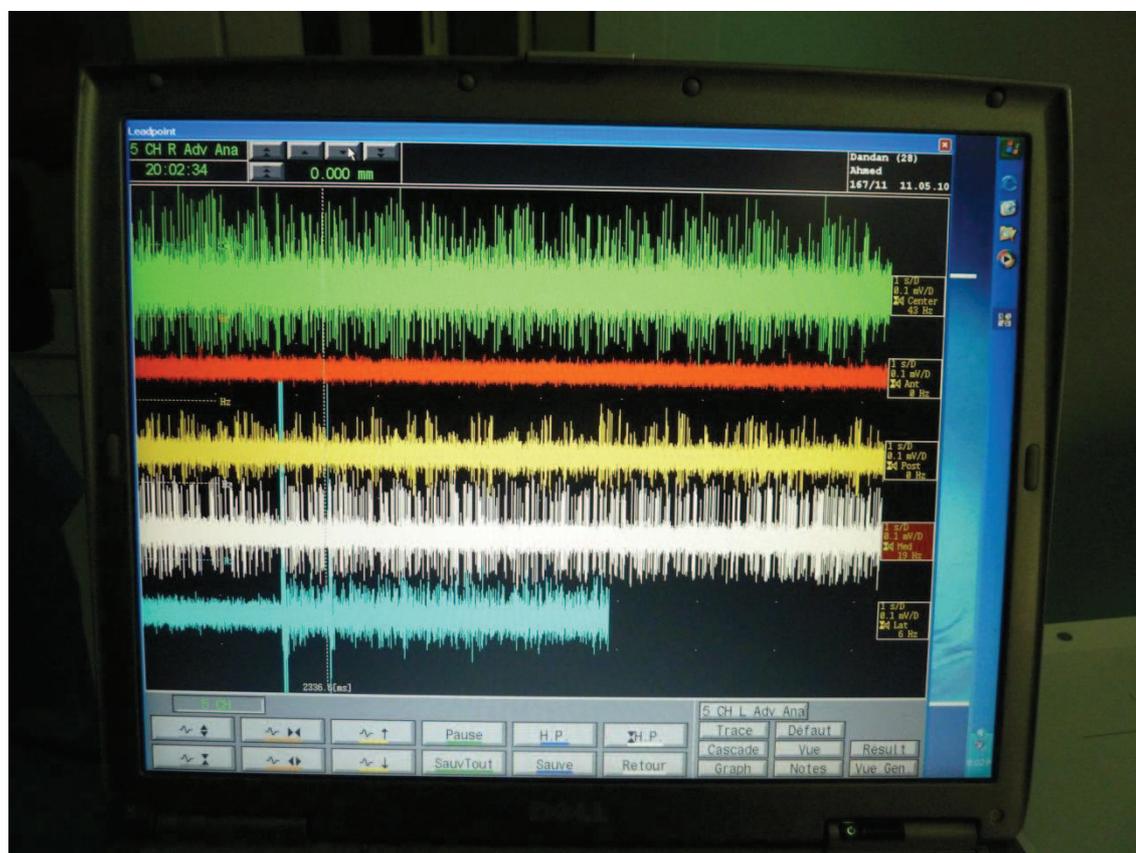


Figure 2 : Activité rapide, en bouffées irrégulière de potentiels d'actions caractéristique d'un neurone du Noyau SubThalamique chez un patient ayant une maladie de Parkinson

3-Neurostimulation :

- Quarante huit heures après la pose du système, la mise en route de la stimulation est effectuée ; tout d 'abord avec un paramétrage faible (par exemple 0.5V ; 60ms ; 130 Hertz) qui sera progressivement augmenté tout les 2-3 jours jusqu' à 1.5 – 2 V.
- La programmation électroniques du système est faite à l'aide d'une télécommande et s'effectue par le neurologue responsable du suivi ; Pr MESSOUAK spécifiquement formé a cette technique.
- L 'optimisation du réglage se fait 1 à 3 mois après pour gommer l'effet « lésion» lié à l 'implantation de l 'électrode. on évalue alors plot par plot les seuils d'efficacité et d'apparition des effets secondaire, cela conduit en générale à augmenter les paramètres de stimulation et à une diminution concomitantes du traitement médical.

4. Paramètres électriques de stimulation dans la série :

(Tableau3) : Tableau3 : paramètres électriques de stimulation des neuf patients de la série :

Paramètres électriques de stimulation										
Patient N°	Electrode droite					Electrode gauche				
	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq. (Hz)	Cible F (mm)	Eléc def	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq. (Hz)	Cible F(mm)	Eléc def
1	2.8	60	130	+2	C	2.5	60	130	+2	C
2	1.2	60	130	+3	P M	2	60	130	+4	P M
3	2.2	60	130	+3	C	2.5	60	130	+3	C
4	2.1	60	130	+3	AM	2.1	60	130	+5	AL
5	1.5	60	130	0	C	2.5	60	130	+3	C
6	1.5	60	130	+1	AL	1.5	60	130	+1	C
7	2.5	60	180	+5	C	3	60	180	+4	C
8	3	60	130	+5	PL	3.1	60	130	+3	C
9	3	60	150	+1	C	2.4	60	150	+1	AL
moy				2.66					2.88	

N° patient: numéro du patient dans l'étude ; **NST:** noyau subthalamique ;

Ité(V): intensité de stimulation en Volt ; *Fréq. (Hz):* fréquence de stimulation en Hertz ;

LgImpl(ms): largeur de l'impulsion de stimulation en millisecondes. Cible F : cible fonctionnelle par rapport a la cible anatomique ; Eléc def : électrode définitive

- **Electrode droite :**

- La moyenne du voltage utilisée est de 2.22V avec des extrêmes de 1.5 V et 3V.
- La durée d'impulsion est de 60 *ms*.
- La fréquence moyenne utilisée est de 137 .7 Hertz
- La cible fonctionnelle est située à une moyenne 2.66 mm au-dessous de la cible anatomique
- Cinq fois l'électrode définitive était la centrale, la postero-médiale, l'antero-médiale, la postéro-latérale, l'antero-latérale : une fois chaque'une

- **L'électrode gauche :**

- La moyenne du voltage utilisée est de 2.4V avec des extrêmes de 1.2 V et 3.2V.
- La durée d'impulsion est de 60 *ms*.
- La fréquence moyenne utilisée est de 137 .7 Hertz.
- La cible fonctionnelle est située à une moyenne 2.88 mm audessous de la cible anatomique.
- six fois l'électrode définitive était la centrale ; l'antero-latérale : deux fois ; la postero-médiale une fois.

IV – Données cliniques post-opératoires des patients parkinsoniens (tableau : 4)

Tableau4 : Données cliniques postopératoires des patients parkinsoniens :

Données cliniques postopératoires des patients parkinsoniens														
Patient N°	DOPA /J mg		UPDRS III			Amélioration Dopa off Stim Of/On %	Hoehn et Yahr		Schwab england		Durée de dyskinésie Item 32 UPDRS IV		Durée des off Item39 UPDRS IV	
	Pré op	Post op	Tt Off Stim Off	Tt Off Stim On	Tt On Stim On		Off	On	Off	On	Pré op	Post op	Pré op	Post op
1	1125	562.5	54	18	9	66.7	2	0	80	90	3	1	2	0
2	875	750	53	17	12	67	3.5	2.5	60	80	2	0	2	1
3	575	500	54	25	16	60	2.5	2	70	80	2	0	2	1
4	1125	1000	56	26	22	53	3	2	50	90	2	1	3	1
5	875	700	53	24	20	54.7	3.5	2	50	80	3	1	2	0
6	875	875	45	18	17	60	4	2.5	60	80	2	0	2	0
7	1150	1000	38	17	14	55.2	3	2	20	80	2	1	2	1
8	450	400	48	20	14	58.3	3	2	40	60	2	0	2	0
9	875	375	50	18	10	64	2	0	60	80	2	1	2	1
moy	880.5	670	50.11	20.3	15	59.87	2.93	1.62	58.75	80	2.2	0.55	2.1	0.55
extrême	450 /1150	375 /1000	38/56	17/26	9/22	53/67	2/4	0/2.5	80/40	90/60	2-3	0-1	2-3	0-1

- **après l'intervention**, en état Dopa OFF et sans stimulation (Stim OFF), les patients avaient un score moyen **d'UPDRS III à 50.11 (extrêmes 38 à 56)** (Tableau 4).
- En état Dopa OFF et avec stimulation (Stim ON), le score moyen était de 20.3 (extrêmes 17 à 26). en état Dopa ON et Stim ON, le score moyen était de 15/100 (extrêmes 9 à 22).
- Quel que soient le traitement et l'état de la stimulation, le score moyen postopératoire de **Hoehn et Yahr** était de **2.93/5 (extrêmes 2 à 4) en état OFF et de 1.62/5 (extrêmes 0 à 2.5) en état ON.**
- La comparaison des scores cliniques pré- et postopératoires a montré des différences significatives entre:
 - Les états préopératoires Dopa OFF et Dopa ON : on note une amélioration du score moteur UPDRS III chez tous les patients de la série avec une moyenne d'amélioration de 53.2% (extrême 50% et 59%). (tableau : 3)
 - Les états préopératoires OFF et ON du score de Hoehn et Yahr : amélioration du score de Hoehn et Yahr sous dopa thérapie avec une moyenne en état ON de 2/5 pour 3.4 en état OFF. (tableau : 3)

- Amélioration du score de Schwab et England sous L-dopa : avec une moyenne en état ON de 71/100 contre 47/100 en état OFF. (tableau : 3)
- les états postopératoires OFF et ON du score de Hoehn et Yahr : amélioration significative chez tout nos patients.
- l'état préopératoire Dopa OFF et l'état postopératoire Dopa OFF/Stim ON : **l'amélioration clinique directement imputable à la stimulation électrique à haute fréquence** ; on note une moyenne d'amélioration de 59% avec des extrêmes de 53% et 67%
- En postopératoire, les patients recevaient en moyenne 670 mg d'équivalent de L- dopa par jour (extrêmes 375 à 1000 mg), soit une **diminution significative** de 24,2 %

V- Evolution post-opératoire :

- Complications post opératoire :
 - On n'a pas noté la survenue de complications infectieuses ou hémorragiques dans la série.
- Effet indésirables :
 - troubles de concentrations chez 2 patients.
 - La survenue d'hallucination visuelle chez un patient.
 - l'aggravation du syndrome dépressif chez 3 patients.
 - la survenue d'insomnie chez 3 patients

VI – Traitement chirurgical de la maladie de parkinson par stimulation bilatérale du NST: résultats à cours terme des série publiées dans la littérature

Auteur	Année	Patients	Diminution traitement (%)	UPDRS III (%)	UPDRS IV item 32 (%)	UPDRS IV item 33 (%)	UPDRS IV item 39 (%)
Fraix	2006	95	59,2	57,0		74,7	
Rodríguez-Oroz	2005	49	41,0	56,6	51,0	65,5	
Shupbach	2005	37	64,0	59,0	86,0		100,0
Ford	2004	30	30,0	29,5		60,4	69,0
Kleiner-Fisman	2003	25	44,9	50,9	58,5	82,0	63,6
Krack	2003	43	58,5	65,7	71,0	63,0	
Figueiras-Mendez	2002	22	37,0	48,9			
Ostergaard	2002	26		57,0	86,0	83,0	
Vesper	2002	38	25,0	56,7	72,1	64,5	
DBS-STN	2001	96	37,0	52,4	58,1		
Lopiano	2001	20	76,1	56,7			
Houeto	2000	23	61,0	67,0		77,0	78,0
Limousin	1998	20	49,7	60,0	55,0	63,0	72,0
Notre série	2013	09	24,2 %	59.87	77		7

DISCUSSION

Cette partie a pour but de donner au lecteur les éléments essentiels sur la maladie de Parkinson (MP) et sa pathophysiologie dans le contexte de cette étude.

Ce chapitre débute par une revue des éléments essentiels sur la MP tels que ses aspects cliniques, diagnostiques et un état des traitements actuels. Vient ensuite une description anatomique et fonctionnelle sommaire des éléments principaux des ganglions de la base avec la description de modèles fonctionnels dans la situation normale et dans le cas pathologique de la MP. Les mécanismes de neuro-dégénérescence dont la littérature fait état lors du développement de la MP sont décrits dans la section suivante qui présente également les causes connues ou soupçonnées de la dégénérescence chez les parkinsoniens. La dernière section de ce chapitre présente plus en détail la stimulation cérébrale profonde (SCP) utilisée comme traitement de la MP.

1– Introduction :

La MP est un trouble moteur qui fut décrit pour la première fois en 1817 par James Parkinson (1755–1827), médecin généraliste anglais, sous le nom de "*shaking palsy*" (paralysie agitante). Sa description était basée sur l'étude de six patients dont un seulement qu'il a suivi sur le long terme (Fahn 2003). C'est Charcot, l'un des premiers neurologues français, qui pérennisa l'appellation de maladie de Parkinson en 1877.

La MP est une maladie neuro-dégénérative progressive qui touche les neurones dopaminergiques de la substance noire. Il a été observé que la vitesse de dégénérescence des neurones de la voie nigro-striée dopaminergique est deux fois plus rapide chez les sujets parkinsoniens que lors du vieillissement normal (Agid 1991).

L'étiologie de la maladie reste obscure malgré de grandes avancées dans la compréhension de sa pathophysiologie. L'immense majorité des cas (95%) sont sporadiques alors que les 5% restant sont d'origine génétique et sont généralement familiaux. Les facteurs environnementaux et génétiques impliqués dans le développement de la maladie seront développés plus loin dans ce chapitre.

Au niveau clinique, la MP se caractérise essentiellement par trois symptômes qui constituent ce qu'il est convenu d'appeler la triade parkinsonienne : la bradykinésie, le tremblement de repos et la rigidité.

La MP touche plus de 0,1% de la population de plus de 40 ans (Siderowf et al. 2003) et l'âge moyen d'apparition se situe entre 55 et 60 ans (Dauer et al. 2003; Mayeux 2003). La mortalité des malades est de 2 à 5 fois supérieure à celle de la population non atteinte (Bennett et al. 1996; Morens et al. 1996; Louis et al. 1997).

La première percée majeure dans la recherche sur la MP a eu lieu dans les années 1960 lorsque l'hypothèse d'un déficit en dopamine de certaines régions du cerveau a été posée et que le traitement à la lévodopa (L-dopa) a été introduit (Kontakos et Stokes 1999 ; 2000). Avant l'introduction de la dopa-thérapie en 1967, les lésions chirurgicales constituaient le seul traitement envisageable et elles étaient largement pratiquées (Quinn 1999 ; Olanow 2002). Tombées en désuétude au cours des années 70 et 80 à cause de l'efficacité et de la simplicité du traitement à la L-dopa, les procédures chirurgicales ont connues un regain d'intérêt dans les années 90. En effet, d'une part la L-dopa induit de nombreux effets secondaires à long terme, d'autre part les procédures neurochirurgicales se sont développées et améliorées et, enfin, l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence (HF) a pu se développer à partir de 1987 suite aux travaux de Benabid (Benabid et al. 1987).

L'amélioration des connaissances du réseau des ganglions de la base a permis de choisir de nouvelles cibles pour la SCP jusqu'à arriver à la stimulation du noyau subthalamique (NST) par Benabid en 1993 (Benabid et al. 1994). Le NST constitue aujourd'hui la cible de prédilection pour les interventions chirurgicales de la MP.

2- Diagnostic et aspects cliniques :

Les syndromes parkinsoniens sont définis par une association de six troubles moteurs particuliers : le tremblement de repos, la rigidité musculaire, l'akinésie, une posture fléchie (figure : 4), le phénomène de "*freezing*", et une instabilité posturale. Outre ces troubles spécifiques, il existe de nombreuses autres manifestations complémentaires telles que l'hypokinésie (réduction de l'amplitude des mouvements) ou l'hypophonie (diminution du volume de la voix).

Les syndromes parkinsoniens sont classés en 4 catégories (tableau 5) : le syndrome parkinsonien primaire ou MP au sens strict, les syndromes parkinsoniens secondaires provoqués par des facteurs environnementaux, les syndromes parkinson-plus, dans lesquels le syndrome parkinsonien ne représente qu'une part des symptômes et enfin les maladies neuro-dégénératives familiales (Poewe 1991; Dauer et al. 2003). [12]

Pour parler de MP et non simplement de syndrome parkinsonien il faut que toutes les autres causes ou les autres formes aient été exclues (accident vasculaire cérébral, intoxication chimique...) et qu'il n'y ai pas de signes autres, tels que la démence (Mayeux 2003). [13]

Le diagnostic n'est pas toujours facile à poser puisqu'il est impossible de se fier à un seul test (Kontakos et al. 1999) [14] et environ 25 % des diagnostics sont incorrects (Hughes et al. 1992) [15] . Les critères généralement admis sont la bradykinésie (ralentissement des mouvements) et au moins une des trois autres manifestations primaires que sont la rigidité musculaire

(résistance à un mouvement passif des membres), le tremblement de repos et des troubles de la posture (Kontakos et al. 1999; Olanow, et al. 2001; Mayeux 2003). [13 .14]

La MP idiopathique est caractérisée par l'apparition unilatérale des symptômes (l'asymétrie persistant au cours de l'évolution), par une évolution lente (plus de 10 ans avant que les plus hauts degrés d'incapacité ne soient atteints) et par une réponse positive aux médicaments dopaminergiques (Poewe 1991). [12]

**tableau 5 :Classification clinique
des syndrômes parkinsonniens**

Figure 4 : Posture

Parkinsonienne typique



- **Parkinsonisme primaire**
 - maladie de parkinson (sporadique, familial)
- **Parkinsonisme secondaire**
 - drogues : antagonistes et dépléteurs dopaminergiques
 - hémi-atrophie, hémi-parkinsonisme
 - hydrocéphalie
 - hypoxie
 - infectieux : post-encéphalitique
 - métabolique : dysfonction parathyroïdienne
 - toxine : Mn, CO, MPTP, cyanide
 - post-traumatique
 - tumoral
 - vasculaire : accidents multiples
- **Syndrômes parkinson-plus**
 - dégénérescence des ganglions cortico-basaux
 - syndrôme de démence : maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy diffus, démence fronto-temporale
 - Lytico-Bodig
 - syndrôme atrophique multi-systèmes
 - atrophie pallidale progressive
 - paralysie supranucléaire progressive
- **Maladies neuro-dégénératives familiales**
 - maladie d'Hallervorden-Spatz
 - maladie de Huntington
 - Lubag (dystonie-parkinsonisme lié à l'X)
 - cytopathie mitochondriale avec nécrose striatale
 - neuro-acanthocytose
 - maladie de Wilson

3– Epidémiologie

Les données issues des analyses épidémiologiques de la MP peuvent sembler incohérentes au premier regard du fait de leur hétérogénéité. Il apparaît en effet d'assez grandes différences selon les origines géographiques, ethniques ou environnementales dans lesquelles ont été recrutés les sujets de l'expérience.

Mais si les études ne sont pas en accord sur certains points, elles tendent toutes à démontrer que la MP est une maladie liée à l'âge. Par contre il est difficile de trancher quand à l'influence du sexe. Alors qu'Elbaz [16] trouve une incidence cumulative supérieure chez l'homme (ratio 1,5) (Elbaz et al. 2002) et Baldereschi une incidence deux fois supérieure par rapport aux femmes (Baldereschi et al. 2000) [17] , de Rijk n'observe pas de différence de prévalence entre hommes et femmes (de Rijk et al. 2000) . Cette différence pourrait être due à une mortalité supérieure chez l'homme observée dans certaines études (Kontakos et al. 1999 ; Elbaz et al. 2002) [8.16] , mais qui n'est pas toujours constatée (Hely et al. 1999). [18]

3.1– Prévalence :

Toutes les études montrent que la prévalence de la MP augmente avec l'âge. Elle est de 0,6 % de la population pour la tranche d'âge 65–69 ans et augmente jusqu'à 2,6 % pour la tranche 85–89 ans (de Rijk et al. 2000) [19] . Globalement cela représente 1,8 % de la population de plus de 65 ans, ce qui correspondait à 3 765 000 personnes à travers le monde en 1997 (Kontakos et al. 1999) [8]

3.2- Incidence :

Environ 305 000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an à travers le monde (Kontakos et al. 1999) [8] .

Toutes les études s'accordent également pour constater que l'incidence augmente avec l'âge. Selon les études, l'incidence annuelle varie de 110 à 330 pour 100 000 personnes au-delà de l'âge de 50 ans, puis augmente jusqu'à 400-500 pour 100 000 après 80 ans . Au niveau de la population générale l'incidence annuelle observée pour 100 000 habitants va de 10,8 pour le Minnesota, USA à 17,2 en Finlande (Tanner et al. 2000) [20]

Malgré cette variabilité importante selon les régions du monde, les incidences généralement observées en Europe et aux USA vont de 8 à 13 pour 100 000 habitants (Kontakos et al. 1999) [8] .

4- Traitements :

La MP est la seule maladie neuro-dégénérative pour laquelle un traitement de substitution à base du neuromédiateur manquant s'est révélé efficace. Malheureusement ces traitements ne sont que symptomatiques et ne traitent pas les causes de la maladie. De plus, les premiers symptômes n'apparaissent qu'après la perte d'une large part (50 à 60 %) des neurones dopaminergiques de la substance noire, lorsque la concentration en dopamine striatale a chuté de 70 % environ. Ceci est dû à des mécanismes de compensation, ce qui rend encore plus problématique l'efficacité des

traitements sur le long terme. Bien que certains protocoles de recherche cherchent à trouver des stratégies neuro-protectrices, il n'existe pas actuellement de démonstration de l'efficacité de ces thérapeutiques ralentissant la progression de la maladie et on ne peut pas à l'heure actuelle parler de traitement curatif.

4.1– Traitements pharmacologiques

Aujourd'hui encore, 40 ans après le début de son utilisation, la lévodopa (L-dopa) constitue la molécule de choix pour le traitement de la MP. Cependant la nécessité d'un métabolisme intra-neuronal de la molécule en dopamine constitue un point faible de cette thérapie, la dégénérescence neuronale altérant progressivement les capacités de transformation et de stockage du neuromédiateur. Ceci, associé à d'autres phénomènes, provoque des effets secondaires importants rendant nécessaires d'autres approches thérapeutiques. Les traitements pharmacologiques de la MP visent à augmenter l'efficacité de la transmission dopaminergique. Historiquement, le premier traitement proposé (de l'extrait de Belladone) visait à diminuer l'hyperactivité cholinergique striatale (Charcot 1872-1873) [21], mais depuis la découverte de la L-dopa l'objectif principal est la restauration du tonus dopaminergique inhibiteur (figure5 et tableau 6).

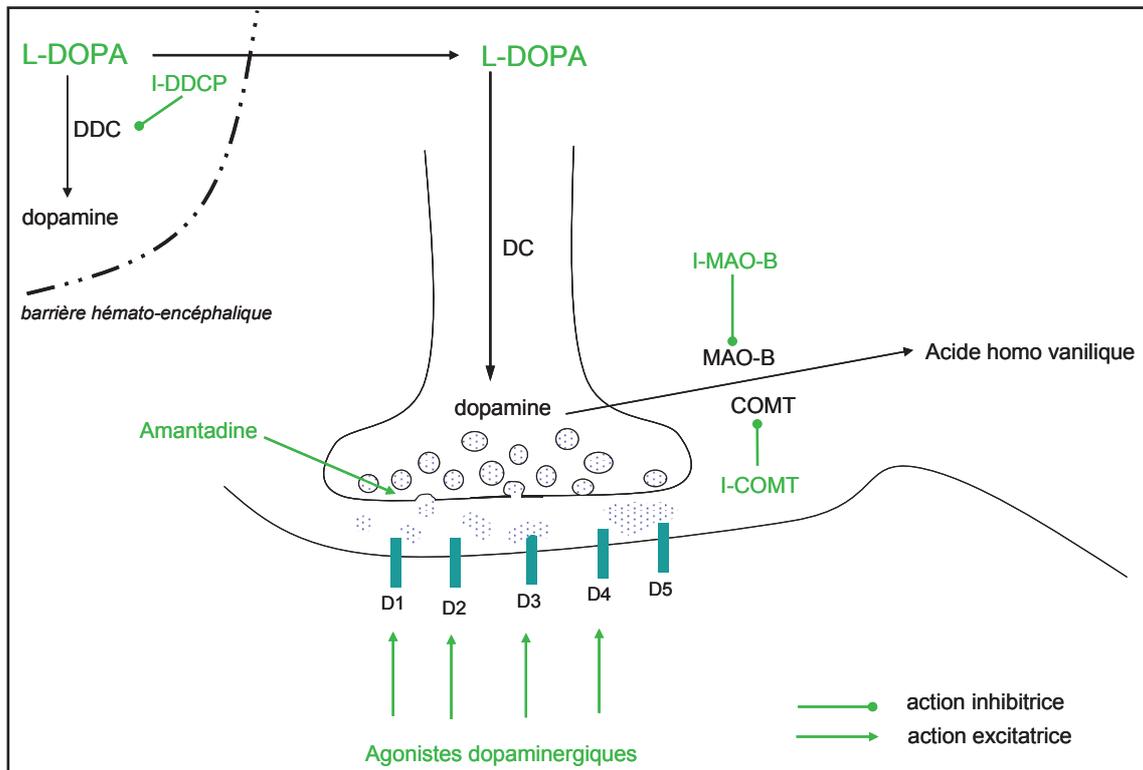


Figure 5. Principaux mécanismes d'actions des médicaments antiparkinsoniens. (I-DDCP, inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique; MAO-B, monoamine oxydase B; IMAO-B, inhibiteur de la MAO-B; COMT, catéchol-O-méthyl transférase; I-COMT, inhibiteur de la COMT; DDC, dopadécarboxylase périphérique; DC, dopadécarboxylase).

4.1.1 Les anti-cholinergiques :

Les anti-cholinergiques (trihexyphénidyl, biperiden, ophénadrine, procyclidine, éthopropazine, diphénhydramine) réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils agissent préférentiellement sur le tremblement et sont de peu d'effet pour les autres manifestations cliniques. Du fait d'effets indésirables périphériques muscariniques, tels que troubles de la mémoire, confusion et hallucinations, ils sont beaucoup moins utilisés depuis l'avènement de la L-dopa.

4.1.2– Stratégies de remplacement dopaminergique :

Le but de ces médicaments, généralement associés les uns aux autres est d'augmenter la stimulation des récepteurs dopaminergiques, directement ou par l'augmentation de la biodisponibilité de la dopamine (figure 6 et tableau 6).

Tableau 6

Traitements dopaminergiques

- **Précurseurs dopaminergiques**
 - L-DOPA
- **Agonistes dopaminergiques**
 - ergopeptines (bromocriptine, lisuride, pergolide, cabergoline)
 - non-ergopeptines (piribélil, apomorphine, ropinirole, pramipexole)
- **Inhibiteurs enzymatiques**
 - inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (tolcapone, entacapone, nitecapone, bensérazide, carbidopa)
 - inhibiteurs du catabolisme dopaminergique (sélégiline, rasagiline, CGP 28014)
- **Activateurs du relargage dopaminergique**
 - amantadine

A– La L-dopa

C'est le médicament le plus courant, car le plus efficace. Il est utilisé depuis la fin des années 1960. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine (Figure 6) qui est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. La décarboxylation périphérique limitant la disponibilité du médicament au niveau

cérébral et provoquant des effets indésirables (hypotension artérielle, nausées et vomissements) la L-dopa est fréquemment associée à des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique. Ces inhibiteurs (bensérazide, carbidopa) permettent de multiplier par 10 la biodisponibilité de la L-dopa au niveau cérébral.

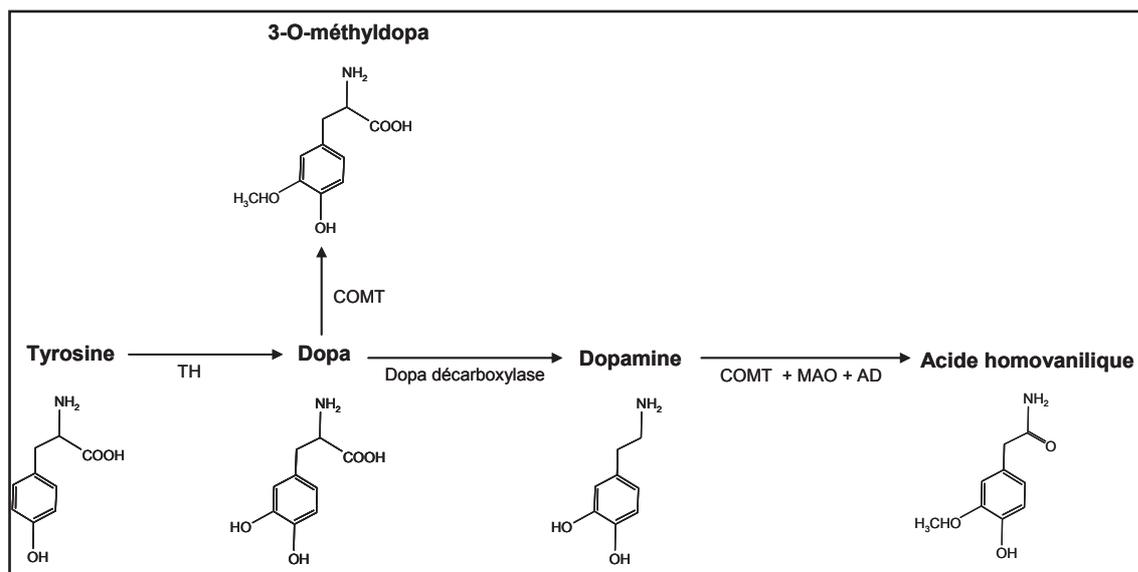


Figure 6. Métabolisme et catabolisme de la dopamine (TH, tyrosine hydroxylase ; COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; MAO, monoamine oxydase ; AD, aldéhyde déshydrogénase).

La L-dopa étant le précurseur du neurotransmetteur naturel on pourrait penser qu'il s'agit là du médicament idéal. Il permet en effet la stimulation de tous les types de récepteurs dopaminergiques et est libéré de manière physiologique par les neurones dopaminergiques. Malheureusement, la demi-vie plasmatique de la L-dopa est faible. Ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique grâce à leur capacité de stockage. Mais lorsque la perte neuronale atteint un niveau critique il devient difficile d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur du patient devient très dépendant de la concentration

plasmatique en L-dopa et de nouveaux troubles moteurs apparaissent (fluctuations motrices, dyskinésies).

B- Les agonistes dopaminergiques :

Ces molécules vont stimuler directement les récepteurs D2, initialement considérés comme étant seuls impliqués dans les effets moteurs de la dopamine. N'agissant pas par le biais des neurones dopaminergiques, ce traitement n'est pas sensible à leur diminution au cours de l'évolution de la maladie. Ils provoquent beaucoup moins de dyskinésies et de phénomènes "off" que la L-dopa. Étant relativement spécifiques des récepteurs D2 ils ne présentent pas certains des effets secondaires de la L-dopa, mais présentent d'autres inconvénients. En particulier, ils sont beaucoup plus susceptibles de provoquer des hallucinations, confusion et psychoses que la L-dopa. Ces produits sont également nettement moins efficaces que la L-dopa en monothérapie.

Cependant il semblerait que certains puissent exercer un certain effet neuro-protecteur, ou tout au moins n'induisent pas les complications produites par la L-dopa et certains auteurs suggèrent de commencer la thérapie à base d'agonistes dopaminergiques avant d'utiliser la L-dopa, afin de retarder la survenue des effets secondaires liés à la dopa-thérapie (Olanow et al. 2001)

[22].

Les agonistes dopaminergiques sont regroupés en deux classes : les ergopeptines, dérivés des alcaloïdes de l'ergot du seigle et les non-

ergopeptines qui sont des composés synthétiques plus spécifiques des récepteurs D2 et donc présentant moins d'effets indésirables.

C- Les inhibiteurs enzymatiques :

Leur fonction est d'améliorer la biodisponibilité de la dopamine. Soit par l'inhibition de la décarboxylation périphérique de la L-dopa afin d'augmenter sa biodisponibilité au niveau encéphalique, soit par l'inhibition des enzymes du catabolisme dopaminergique.

D- Complications liées à la dopa-thérapie :

Malgré son efficacité, la L-dopa ne constitue pas un traitement totalement satisfaisant. Les effets négatifs des stratégies de remplacement dopaminergiques sont nombreux et importants. Ils peuvent être classés en trois catégories : les complications motrices et neuropsychiatriques associées à la dopa-thérapie chronique, le développement de symptômes non dopa-sensibles et un possible effet neurotoxique de la dopamine.

@ Complications motrices :

Elles peuvent être regroupées en deux catégories : les fluctuations motrices et les dyskinésies.

Les fluctuations motrices sont constituées par l'alternance entre des périodes pendant lesquelles la fonction motrice est relativement bonne, appelées périodes "*on*", au cours desquelles le malade répond au traitement médicamenteux et des périodes, dites "*off*", de basse motricité pendant lesquelles la réponse aux médicaments est nulle ou mauvaise. Ce phénomène intervient rapidement, après seulement 2 à 5 ans de traitement.

Avec la progression de la maladie et l'allongement de la durée du traitement dopaminergique la période d'efficacité de la prise médicamenteuse se raccourcit, de plus de 4 heures elle peut atteindre 60 à 90 minutes seulement. D'autre part le malade peut subir des alternances rapides et imprévisibles entre périodes "*on*" et "*off*". Bien que certains médicaments ou des modifications des modalités d'administration, comme l'administration continue à la pompe, puissent être utilisés pour réduire les périodes "*off*" ces variations sont un effet secondaire très gênant pour les patients.

Les dyskinésies induites par la L-dopa sont des mouvements involontaires qui surviennent lorsque le taux plasmatique de L-dopa atteint son pic maximum, c'est-à-dire après la prise médicamenteuse. Ce sont généralement des mouvements choréiformes mais elles peuvent se présenter sous forme de dystonies ou de myoclonies. La fréquence des dyskinésies dopa-dépendantes augmente avec la durée du traitement dopaminergique. Environ 60% des patients développent ce type de complication après 5 ans de traitement (Schrag et al. 2000 ; Fahn 2003) [23;24] . Bien que le mécanisme ne soit pas totalement éclairci, il semble que des stimulations pulsatiles des récepteurs dopaminergiques soit impliquées. Ces dyskinésies sont difficiles à traiter, mais la stimulation cérébrale profonde (SCP) et la pallidectomie ont montré leur efficacité, sans doute par la suppression des profils anormaux de potentiels d'action.

Selon les études, les complications motrices touchent 50 à 90% des parkinsoniens qui ont reçu de la L-dopa pendant 5 à 10 ans. Elles sont un problème majeur pour les patients.

@Troubles mentaux :

Les thérapies dopaminergiques peuvent induire des confusions, paranoïas, hallucinations visuelles, et des troubles cognitifs. La pathophysiologie des démences et hallucinations est liée à la progression de la maladie qui provoque des dommages en dehors du système nigro-strié (*locus ceruleus*, noyau de Meynert, et cortex cérébral). La gestion des hallucinations a été largement améliorée par les traitements avec des neuroleptiques atypiques tels que la clozapine.

@Neurotoxicité potentielle de la lévodopa :

Il existe également une toxicité théorique de la dopamine pour les neurones dopaminergiques. Cette toxicité serait le résultat de la production de métabolites oxydatifs (peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle) lors de la dégradation de la dopamine ainsi que de l'action inhibitrice de la dopamine sur le complexe I mitochondrial (figure 7). Toutefois, aucune démonstration

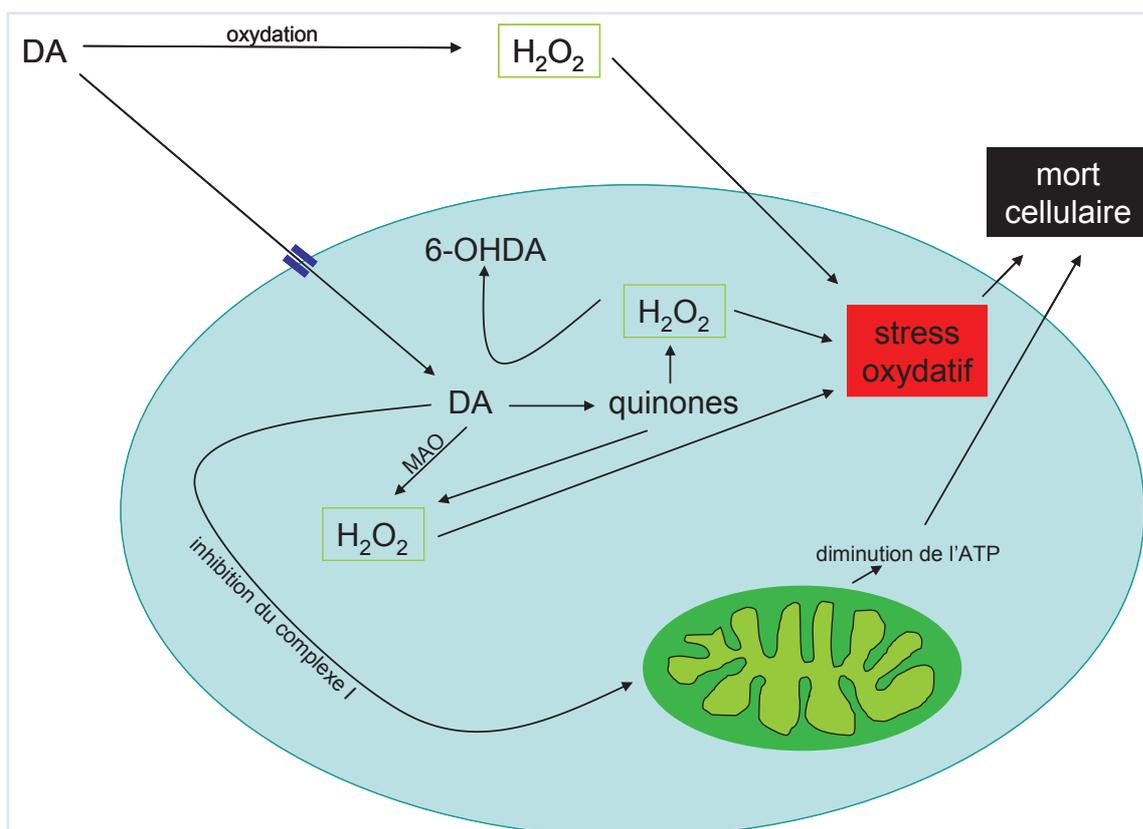


Figure 7. Schéma des principaux mécanismes de toxicité potentielle de la dopamine.

de cette toxicité n'a pu être montrée, ni chez l'homme, ni chez des modèles animaux. De plus quelques études *in vitro* ont démontré un effet bénéfique de la L-dopa sur les neurones dopaminergiques de la SNC, alors que d'autres démontrent une toxicité

Symptômes insensibles à la dopathérapie

- **Moteurs**
 - instabilité posturale
 - freezing
 - troubles de la parole
 - dysphagie
- **Mentaux**
 - démence
 - dépression
 - apathie
- **Dysfonctions du système nerveux végétatif**
 - constipation
 - troubles sexuels
 - problèmes urinaires
 - transpiration
- **Sensitifs**
 - douleurs
 - dysesthésies
- **Troubles du sommeil**
 - fragmentation
 - apnées
 - syndrome d'impatience des membres inférieurs
 - troubles des mouvements rapides de l'oeil

E-Symptômes non dopa-sensibles :

Au cours de l'évolution de la maladie de nouveaux symptômes vont se développer (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ces nouveaux troubles sont liés à la progression des dégénérescences neuronales et non au traitement médicamenteux. Ils apparaissent au cours des stades avancés de la maladie et ne répondent pas à la L-dopa. Ils sont également peu sensibles aux thérapies chirurgicales ou médicamenteuses. Ce sont essentiellement des dysarthries, des

Tableau 7.

dysphagies, des blocages lors des périodes "on", des pertes d'autonomie, des troubles sensitifs, des changements d'humeur ou comportementaux et des pertes cognitives et démences..

4.2– La chirurgie « classique » : lésions et stimulation

L'idée de traiter la maladie de Parkinson est vieille de plus d'un siècle. Ainsi, dès le début du XX^{ème} siècle, on réalisait des lésions chirurgicales du faisceau cortico-spinal pour supprimer les tremblements au repos, au prix d'une parésie secondaire. Au fil des décennies, les approches lésionnelles continuèrent à être utilisées. Mais avec l'avènement de la dopathérapie associée à une variabilité des techniques ou des résultats obtenus, l'approche chirurgicale connut le déclin entre les années 1970–1980 hormis pour les thalatomies focalisées au noyau ventral intermédiaire du thalamus des formes tremblantes sévères de la maladie réfractaires aux traitements médicamenteux.

C'est depuis la fin des années 1980 début des années 1990 que le traitement par neurochirurgie de la maladie de Parkinson connaît un nouvel essor avec pour principe général le blocage de l'une des structures du circuit nigro-strio-pallido-thalamique dont l'hyperactivité se trouve être responsable de la symptomatologie. Les avancées scientifiques et techniques ont permis des avancées notamment dans deux directions :

- La réalisation de lésions plus ciblées par thermocoagulation ;
- La stimulation à hautes fréquences (stimulation cérébrale profonde SCP) de diverses structures.

Ce sont généralement les symptômes qui orientent le choix de la structure cérébrale ciblée.

Sont généralement ciblés : le pallidum interne, le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) et le noyau sous thalamique (NST) qui reste la principale cible thérapeutique des traitements par SCP.

Parallèlement, les premières greffes de neurones dopaminergiques foetaux furent aussi pratiquées dans l'idée de compenser un déficit dopaminergique au sein du putamen.

4.2.1) Patients cibles.

L'inclusion à un protocole répond à des critères de sélection définis (programme d'évaluation Capsit adapté à tous les types de traitement chirurgicaux), le choix de la technique devant toujours concilier une efficacité attendue optimale pour une prise de risque minimale. En 2000 s'est tenue une conférence de consensus au niveau français en fonction de ces recommandations et de l'expérience acquise par les différents centres français impliqués dans la chirurgie de la maladie de Parkinson.

La neurochirurgie reste un domaine difficile et nécessite une prise en charge lourde et au long cours par une équipe multidisciplinaire rigoureuse impliquant des neurochirurgiens stéréotactitiens, des neurologues, des neuropsychologues, des neurophysiologistes, des neuroradiologues, des kinésithérapeutes, des soignants, mais est le gage de bons résultats à long terme.

Malgré le fait que de nombreux centres existent en France, des listes d'attente de patients se constituent tout de même.

Gardons à l'esprit que le traitement chirurgical ne concerne qu'un nombre restreint de patients (5 à 10 %) au sein de la population parkinsonienne,

principalement ceux conservant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimisé et une bonne dopa-sensibilité (amélioration de 50 % à l'UPDRS lors du test à la L-dopa). Tous les patients atteints de maladie de Parkinson ne peuvent être inclus à un protocole chirurgical même si leur traitement médical a échoué, les deux alternatives thérapeutiques étant totalement considérées de façon séparée. Les aspects sociaux, psychologiques, affectifs, ou personnels du patient sont aussi pris en compte lors de l'inclusion du patient dans un protocole chirurgical, la neurochirurgie étant toujours une technique lourde sur un plan psychoaffectif. Un patient ne relevant pas de ces indications est ainsi plus aisément pris en charge par un traitement médicamenteux qui se révèle être plus adapté à son cas.

Le patient est évalué par une équipe médicochirurgicale avec confirmation du diagnostic de maladie de Parkinson, évaluation de la sévérité des symptômes et de la résistance aux traitements. Toutes les possibilités médicamenteuses doivent avoir été essayées.

La chirurgie s'intéresse aux patients avec une maladie invalidante (score de Hoehn et Yahr supérieur à 3 et échelle de Scwab et England inférieur 60 % en phase Off) malgré une observance optimum.

Durant les dernières années, d'autres indications sont peu à peu apparues pour inclure des sujets jeunes en activité avec un handicap moteur moindre afin de limiter le risque de retentissement socioprofessionnel péjoratif lorsque la maladie évolue. Cette alternative, outre le bénéfice que retire le patient sur un plan clinique, a été évaluée en termes de bénéfices médico-économiques. Le coût de la maladie de Parkinson chez ce type de patient

est d'autant plus élevé que la maladie est invalidante. Le coût d'une procédure chirurgicale est un investissement important qui comprend : le coût de la confirmation de l'indication, le coût de l'intervention et de l'hospitalisation, et le coût des visites de suivi.

Néanmoins, cet investissement se révèle amortissable à moyen terme grâce à l'amélioration de l'état moteur du patient observée après l'implantation d'électrodes sous thalamiques.

Les économies réalisées concernent les dépenses liées aux traitements par médicaments antiparkinsoniens, les hospitalisations pour ajustements thérapeutiques, la prise en charge de tous les troubles secondaires à la détérioration de l'état de santé du patient. Ainsi en 2005, le coût de la procédure chirurgicale était estimé à 40 000 avec une réduction du coût de la maladie par 6, celui-ci passant de 20 000 par an avant intervention à 3 500 par an après intervention : une stimulation cérébrale est « amortissable » en un peu plus de 2 ans.

Il faut informer précisément le patient des bénéfices attendus de l'opération et obtenir son consentement éclairé.

Parmi les éléments qu'il doit assimiler on compte :

- Il doit savoir que la chirurgie cherche à maîtriser un ou plusieurs symptômes mais en aucun cas à tous les enrayer ;
- La chirurgie n'arrête pas l'évolution de la maladie ;
- Le traitement médical doit être maintenu ;
- Avec le temps des symptômes peuvent réapparaître ou faire place à d'autres manifestations cliniques ;

- La chirurgie n'a aucun effet sur les symptômes non dopaminergiques comme les troubles posturaux ou cognitifs et sur la détérioration de l'état de santé du malade en fin d'évolution ;
- Le bénéfice social n'est pas aussi clair que le bénéfice moteur : 30 % des patients voient leur adaptation sociale s'améliorer pour 30 % chez qui elle s'aggrave et 40 % n'y ayant aucun bénéfice.

L'état cognitif du patient est aussi un critère majeur d'opérabilité. Cet aspect du patient est évalué via un avis psychiatrique et un ensemble de tests (MATTIS, Evaluation cognitive globale supérieure à 130/134, échelle de Grober et Buschke (mémoire) supérieure à 40/48, BEC, MADRS (évaluation de la dépression)).

L'aspect dépressif ou le refus de la maladie par le patient est aussi à prendre en compte. En effet un tel type de patient peut avoir eu une mal-observance du traitement médicamenteux qui aurait fait échouer ce traitement. Il se peut aussi que ce type de patient ait une représentation de la chirurgie tenant du magique ou de la thaumaturgie : l'opération serait un acte capable de le « délivrer » de sa maladie. Or la chirurgie ne guérit pas la maladie de Parkinson. Dans un tel cas, le patient voit son état dépressif renforcé au sortir d'un acte chirurgical qui ne l'a pas « sauvé ». Enfin l'amélioration brutale que peut entraîner une opération peut aussi être source de difficultés d'adaptation de la part du patient, qu'il faut prendre en compte.

Si l'âge n'est pas un critère, les pathologies associées (neurologiques ou non) peuvent en être un. Celles-ci peuvent en effet fragiliser le patient, rendre la prise en charge ou le risque opératoire plus lourd, limiter les effets bénéfiques attendus (qualité, durée) et ce, même si une amélioration du

syndrome de dysrégulation dopaminergique (addiction à la dopamine, aux jeux, psychoses maniaques, hypersexualité, modification brutale de l'humeur) à pu être observée.

Dans tous les cas, des critères de sélections orientent le choix d'une technique au profit d'une autre. Néanmoins, la SCP a supplanté les techniques lésionnelles par thermocoagulation

en raison de son avantage d'être une technique conservatrice et potentiellement réversible.

4.2.2) Rappels anatomo-fonctionnels

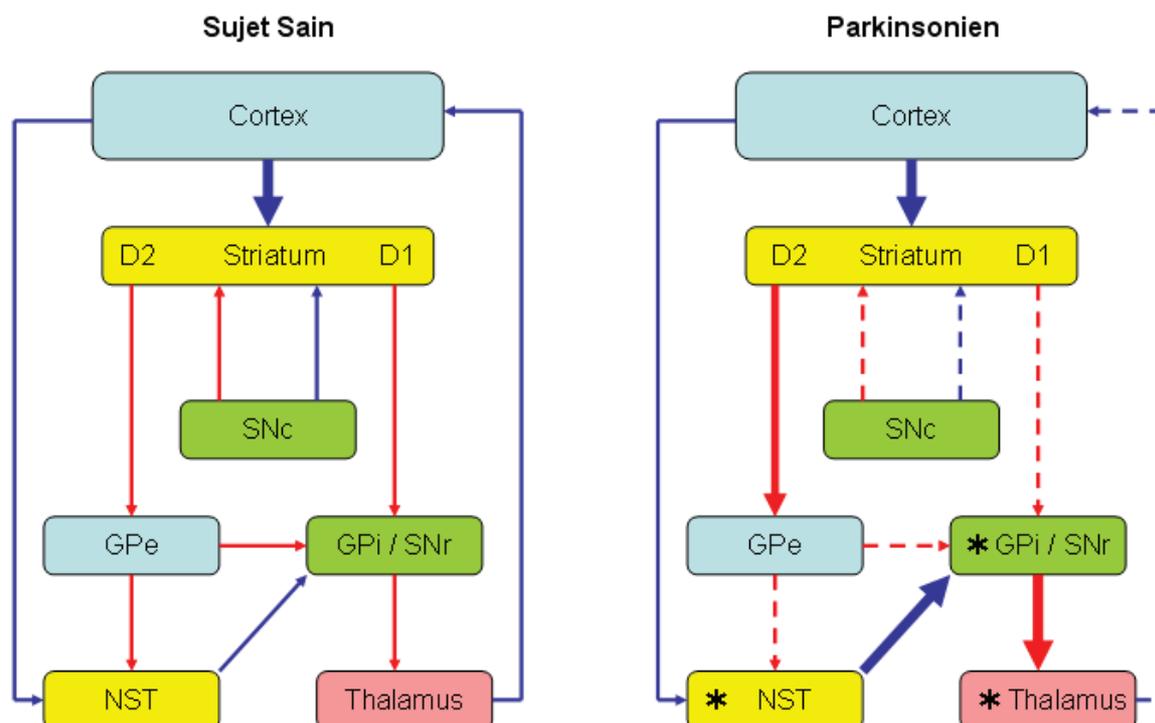


Figure 8 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base chez le sujet sain et le parkinsonien et les cibles des traitements chirurgicaux.

Flèche bleue : activation_ / Flèche rouge inhibition_ Flèche pointillée : désactivation.

Flèche plus grosse : hyperactivation / ×× : Cibles de la chirurgie lésionnelle ou de la SCP

SNc : Substance noire pars compacta. / SNr : Substance noire pars reticulata.

GPi : Globus pallidus interne. / Gpe : Globus pallidus externe. / NST : Noyau sous thalamique

Dans le cadre du traitement chirurgical de la maladie de Parkinson, c'est l'hyper activité inhibitrice de l'ensemble Globus Pallidus interne / Pars reticulata de la substance noire, due à une hyperactivité excitatrice des voies glutaminergiques du noyau sous thalamique et une déficience dopaminergique striatale, provoquant l'inactivation de la voie thalamo-corticale qui est ciblée (Figure 8). L'idée est de restaurer un niveau physiologique d'activité au sein des voies thalamo-corticales. L'étude de modèles animaux de la maladie de Parkinson (singe MPTP, rat traité au 6-OHDA) a en effet permis de montrer qu'une lésion d'une de ces structures permettait l'amélioration de la symptomatologie motrice de la maladie.

Le NST joue un rôle particulièrement important en temps que porte d'entrée des ganglions de la base et régulateur de ses sorties. De plus la boucle motrice passe par la partie postérolatérale du NST. Une stimulation ultra focale de cette structure va donc avoir une action motrice des plus spectaculaires

4.2.3) Mécanismes d'actions.

Les premières lésions réalisées dans le cadre de la maladie de Parkinson étaient le fruit de données empiriques et de constatations anatomiques faites après des lésions vasculaires de ces structures.

Le mécanisme précis de la SCP reste inconnu mais on remarque qu'elle mime l'effet que pourrait avoir une lésion. Contrairement à ce que pourrait faire penser son nom (stimulation cérébrale profonde), la SCP a donc bien un effet inhibiteur sur les neurones cibles pour une fréquence de stimulation supérieure ou égale à 50 Hz, généralement 130 Hz.

L'explication de ce phénomène se trouverait peut-être dans la libération de neurotransmetteurs, du blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques, au brouillage du pattern d'activité pathologiques des populations cellulaires cibles ou encore le blocage d'activité oscillatoire anormale.

L'hypothèse actuelle concernant le mécanisme de la SCP porte sur une suppression des messages aberrants émis par la structure neuronale pour imposer un message régulier mais dépourvu de signification, un signal neutre.

Au niveau des cibles, la SCP a un effet variable en fonction des zones neuronales choisies. Dans le NST, la SCP provoque une suppression de l'activité spontanée des neurones, l'apparition d'une activité régulière imposée aux alentours de 80 Hz. La stimulation du GPi devrait avoir les mêmes effets que celle du NST, or elle provoque une réduction des dyskinésies, un effet partiel sur la motricité et une augmentation de l'akinésie.

La stimulation du Gpe quant à elle, devrait avoir un effet opposé à celle du NST, or elle a un effet quasi identique à celle-ci. Sur le pallidum (interne ou externe) la SCP a un effet excitateur et non inhibiteur.

4.2.4) Aspects techniques.

Bien que les procédures chirurgicales varient d'un centre à l'autre, elles reposent quelle que soit la cible sur les mêmes principes.

a) Repérage anatomique et électro physiologique de la cible.

La cible que l'on souhaite stimuler doit être localisée avec une extrême précision sur le plan anatomique. On utilise dans un premier temps l'imagerie à résonance magnétique (IRM) cérébrale en condition stéréotaxique ou la ventriculographie rapportée aux données des atlas anatomiques. Ces deux techniques sont utilisées individuellement ou de façon couplée pour une précision encore plus poussée. Durant l'intervention, le repérage anatomique est complété par un repérage électrophysiologique par enregistrement de l'activité spécifique des neurones du noyau sous thalamique. La progression jusqu'à la cible des électrodes à implanter est suivie par téléradiographie ou radioscopie et par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées. Au mieux, les enregistrements électrophysiologiques sont réalisés à l'aide de microélectrodes permettant l'étude de trajectoires multiples parallèles.

Cela augmente toutefois le risque hémorragique qui est plus limité en l'absence d'études électrophysiologiques.

b) L'opération.

On hospitalise le patient 24 à 48 h avant l'opération. Le traitement antiparkinsonien doit être interrompu la veille de l'opération. Ce sevrage permet l'évaluation des effets cliniques bénéfiques et des effets secondaires de la stimulation haute fréquence des électrodes.

Ceci permet la détermination idéale de la position d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation ou le site définitif de la lésion à pratiquer. On choisit finalement la cible thérapeutique définitive suivant la

qualité des enregistrements électrophysiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation clinique per opératoire.

L'opération se déroule préférentiellement sous anesthésie locale, la coopération du patient étant requise pour permettre de juger de l'efficacité clinique de la stimulation et de l'absence d'effets secondaires. Une anesthésie générale peut être pratiquée dans le cas où la suppression du traitement entraînerait un blocage douloureux et sévère ou des dystonies importantes. Dans ce dernier cas le repérage se fait uniquement sous électrophysiologie.

L'opération proprement dite s'effectue après rasage et badigeon antiseptique de la zone, trépanation, installation du système de guidage stéréotaxique et descente progressive jusqu'à la cible anatomique d'une micro électrode d'enregistrement. Le repérage de la cible fonctionnelle au sein de la structure anatomique se fait par l'enregistrement des activités électriques spontanées ou provoquées par un mouvement actif et/ou une stimulation électrique.

Une fois la cible repérée, une brève stimulation à haute fréquence (entre 130 et 185 Hz) inhibe son fonctionnement et l'effet symptomatique est vérifié immédiatement. Si celui-ci est jugé satisfaisant, on peut passer à la phase thérapeutique de l'opération.

c) Les techniques lésionnelles.

Les lésions sont pratiquées par une thermocoagulation de 60 à 90 secondes par radio fréquence ou, plus rarement, par radiochirurgie avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gy. Elle est faite sous contrôle clinique via la manœuvre de Barré ou le contrôle du langage.

Les nécroses thermiques engendrées autour de l'extrémité active de l'électrode sont définitives, non modulables et impossible à bilatéraliser (sauf pour le NST) sous peine de créer de graves troubles cognitifs ou du langage.

La thalamotomie, pratiquée dès 1955, n'est faite aujourd'hui que sur le complexe Vim-Vop du thalamus moteur avec une efficacité réelle uniquement sur les tremblements.

Elle doit être uniquement unilatérale en raison des risques encourus en cas de lésions bilatérales. Elle n'est actuellement plus vraiment utilisée, ses objectifs se révélant trop limités au vu du risque de développement ultérieur d'un syndrome akinétohypertonique majeur.

La pallidotomie. C'est la seule technique lésionnelle couramment pratiquée, surtout aux Etats-Unis. Elle fut proposée dès 1956 par Leskell et permet une amélioration significative en phase Off des scores moteurs. Réalisable uni ou bilatéralement, elle est efficace sur les dyskinésies dopa-induites. Elle ne modifie pas la posologie de la L-dopa.

Elle comporte un risque d'effets secondaires durables présents dans 3 à 15 % des cas.

La subthalamotomie. Elle est restée à un stade préliminaire depuis 1997 en raison de son risque propre de syndrome choréo-athétosique.

Actuellement, en France, la tendance est à la neurostimulation plutôt qu'aux techniques lésionnelles.

d) La SCP.

Ici, l'opérateur procède en remplaçant la microélectrode de la trajectoire choisie par une électrode de stimulation chronique quadripolaire (dont l'extrémité est constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés par 0,5 à 1,5 mm de distance suivant les modèles choisis).

Après fixation de l'électrode au crâne, on la relie à un neurostimulateur mono ou bi canal implanté généralement dans la région sous claviculaire ou plus rarement dans la paroi abdominale au cours d'un autre temps opératoire par un câble de connexion sous cutané (Figure 9). Le stimulateur se présente sous la forme d'un boîtier électronique de type pace maker. Il est implanté sous anesthésie générale 48 à 72 h après la pose des électrodes.

Un stimulateur bi canal permet de n'utiliser qu'un seul boîtier pour 2 électrodes en cas de stimulation bilatérale.

La mise en route de la stimulation se fait 48 h après la pose du stimulateur. La stimulation est dans un premier temps faible (0,5 V, 60 ms, 130 Hz) et est progressivement augmentée tous les 2-3 jours jusqu'à 1,5 à 2 V. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation, qui permet de choisir :

- Le type de stimulation qui sera appliqué (mono ou bi polaire) ;
- Le ou les contacts ayant la plus grande fenêtre thérapeutique qui seront stimulés de

façon chronique ;

- L'intensité de la stimulation (entre 0 et 10,5 V) ;
- La largeur de l'impulsion électrique (60 à 450 μ s) ;

- La fréquence de stimulation (de 2 ou 3 Hz jusqu'à 185 ou 250 Hz suivant le modèle).

Cela peut être fait à l'aide d'une télécommande et est réalisé par le neurologue responsable du suivi et spécialement formé à cette technique. Chacun des plots stimulateurs de l'électrode est stimulé successivement avec des paramètres différents jusqu'à déterminer un réglage optimum.

Le choix des plots est empirique et repose sur sa localisation, sur l'efficacité clinique per opératoire ou l'électrophysiologie en cas d'anesthésie générale. Le traitement chirurgical est généralement bilatéral. La seconde électrode peut être mise en place durant la même opération ou quelques jours plus tard.

Une opération de cette nature dure généralement entre 4 et 6 h.

Il est nécessaire d'effectuer des ajustements répétés des paramètres de stimulation et une adaptation parallèle du traitement médicamenteux particulièrement au cours de la première année suivant l'opération dans le but d'obtenir un état moteur stable.

La plus grande partie de l'optimisation se fait entre le premier et le troisième mois après l'opération pour effacer l'effet lésion lié à l'implantation de l'électrode.

Les seuils d'efficacités et d'apparition des effets secondaires sont évalués plot par plot.

On aboutit alors dans la plupart des cas à une augmentation progressive des paramètres d'activation concomitante à une diminution du traitement médical.

En général, on utilise des paramètres électriques chroniques compris :

- Entre 2,5 et 3,5 V pour la tension ;
- Entre 60 et 90 μ s pour la largeur d'impulsion ;
- Entre 130 et 185 Hz pour la fréquence de stimulation.

Il ne faut pas arrêter la L-dopa brutalement sous peine d'apparition d'apathies sévères.

Par contre, les agonistes dopaminergiques, les ICOMT, et les IMAO peuvent être franchement diminués ou même arrêtés. En post opératoire, la posologie de la L-dopa est réduite très progressivement jusqu'à 50 voire 80 % de la posologie présente en pré opératoire.

La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur est évaluée dans le cadre d'une stimulation bilatérale du NST à 5 ans.

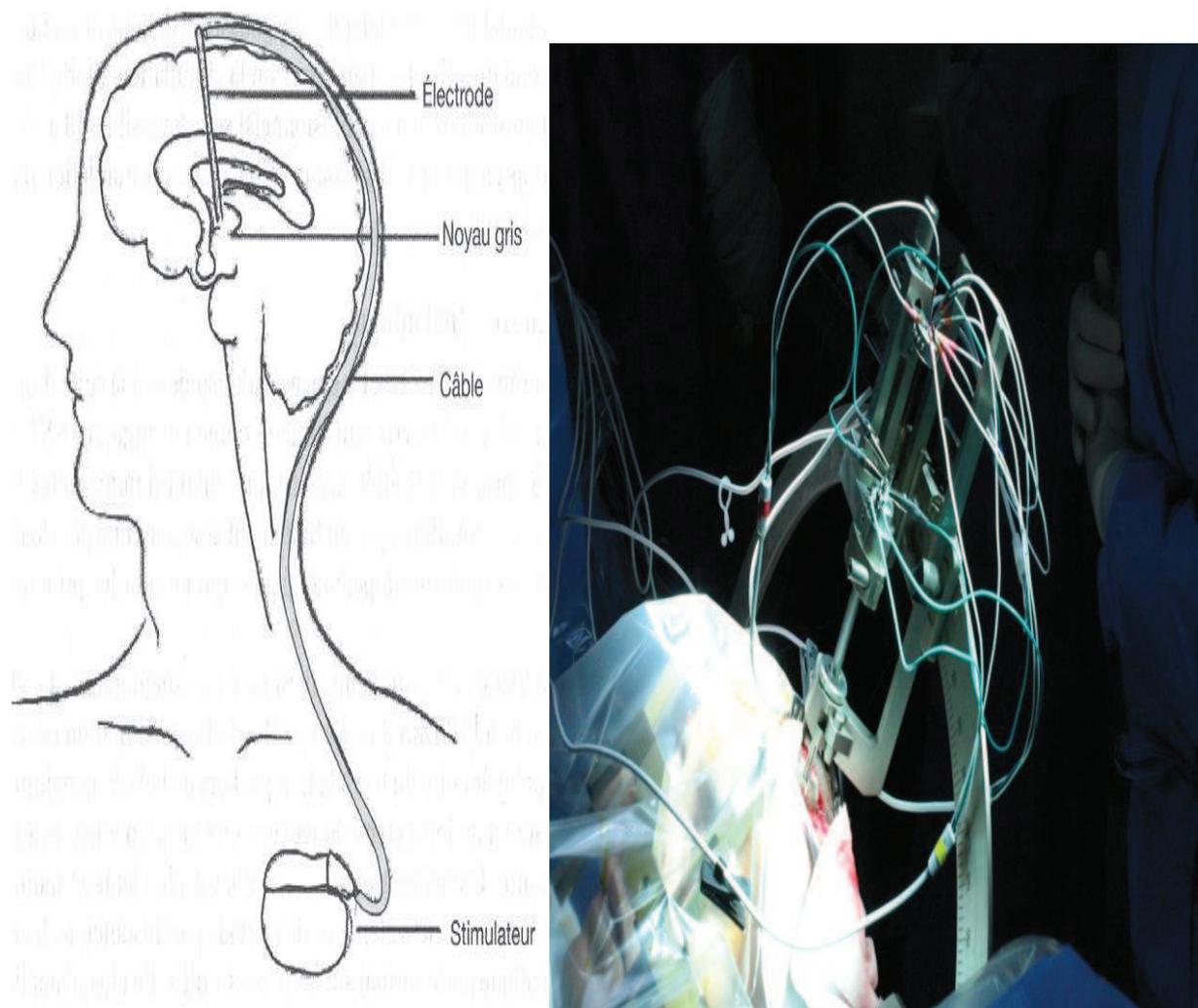


Figure 9 : Implantation d'une stimulation cérébrale.
Cadre stéréotaxique à droite

4.2.5) Effets de la SCP sur les différentes cibles.

Aucune étude randomisée multicentrique ne compare les cibles. Les données existantes résultent toutes de petites études comparatives non randomisées. Comme nous l'avons vu, le choix de la cible en SCP est dicté par la symptomatologie du patient (Tableau 8).

Tableau 8 : Effets et indication du choix des cibles chirurgicales en fonction de la symptomatologie

	NST	GPi	Thalamus (VIM)
Tremblement			
- Court terme.	++	++	+++
- Long terme	+++	++	+++
Akinésie	+++	++	0/-
Marche	+++	++/-	0/-
Rigidité	+++	++	+
Dystonies de période Off	+++	++	0/-
Dyskinésies liées à la L-dopa			
- Court terme	++	+++	+ / +++
- Long terme	+++	+++	+ / +++
Difficultés de la prise en charge post opératoire	Grande	Moyenne	Moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction post opératoire des traitements médicamenteux	+++	+ / 0	+ / 0

+++ : Efficacité importante, indication préférentielle.

++ : Efficacité moyenne, indication possible.

+ : Efficacité faible, indication discutable.

0 : pas d'effet, pas d'indication.

- : aggravation possible, pas d'indication.

a) Thalamus.

Les enregistrements électro-physiologiques d'Albe-Fessard de 1967 par microélectrodes ont mis en évidence la présence de cellules ayant une activité synchrone du tremblement de repos du parkinsonien au sein du thalamus moteur, plus précisément au niveau du noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus qui reçoit des afférences cérébelleuses et du noyau ventro-oral postérieur.

La SCP du VIM supprime les tremblements de façon spectaculaire (entre 80 et 90 % des cas) et permet une diminution du traitement médicamenteux de 30 %. Néanmoins, on observe au long cours un échappement fréquent du tremblement aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel. Il n'y a aucun effet sur l'akinésie et la marche. De rares effets secondaires peuvent apparaître tels des dystonies, mais ils sont réversibles à l'arrêt du traitement ou au réglage des paramètres de stimulation ce qui en fait une technique préférée à la thalatomie. L'apparition d'un syndrome cérébelleux est aussi possible. Toutefois, les effets secondaires persistants sont plutôt rares (0 à 3 %).

Lorsque l'électrode est placée plus profondément, de façon postérieure et médiane à la cible théorique au niveau du centre médian, on note une amélioration des dyskinésies liées à la L-dopa.

Notons que les formes purement tremblantes de la maladie de Parkinson sont rares et que leur évolution est souvent marquée par le passage à une forme mixte tremblante et akinéto-rigide avec des complications motrices de lévodopa.

Globalement la stimulation du noyau VIM ne permet pas au long cours un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs invalidants.

b) Pallidum

Apparu en 1994, ce site est de moins en moins utilisé comme cible de la neurostimulation dans le cadre de la maladie de Parkinson. Une stimulation chronique du GPi est, tout comme la pallidotomie, très efficace sur les effets de types « On - Off » et les dyskinésies iatrogènes. D'autant plus lorsqu'elles surviennent pour de faibles posologies de L-dopa. L'effet sur la rigidité est immédiat et très important, le tremblement est généralement amélioré dans 80 % des cas, l'akinésie n'est que très peu modifiée ou même accentuée dans les territoires touchés par des dyskinésies. L'amélioration du syndrome parkinsonien est controlatérale mais aussi partiellement homolatérale. Elle est affectée d'une morbidité importante suivant les résultats publiés sur des séries très courtes de patients. Les effets secondaires sont de types flashes visuels lors des stimulations à forte intensité ou plus rarement amputation du champ visuel, des dystonies, des paresthésies, des états confusionnels. Ils sont réversibles dans 3 à 15 % des cas.

c) NST

Pratiquée la première fois chez l'être humain en 1993 par Al Benabid, l'intérêt de la chirurgie du NST (Figure 10) a pu être découvert à la suite de expérimentations sur des singes devenus parkinsoniens soumis à un traitement par le MPTP. Les principaux bénéficiaires de cette cible sont les patients jeunes, sans troubles cognitifs, avec d'importantes fluctuations « On Off », mal équilibrés par le traitement médicamenteux associant une posologie élevée de L-dopa et des agonistes dopaminergiques. L'existence

de troubles de la posture, de la marche, de la parole ne sont pas de bonnes indications à ce traitement, la SCP ayant moins d'effet qu'une dose de la L-dopa sur les troubles axiaux.

Les effets de la SCP au niveau du NST sont très nets sur les symptômes constituant la triade parkinsonienne. Une amélioration du score moteur à l'UPDRS 3 et 2 de 50 à 60 % est observée en phase « Off ». Cette amélioration est corrélée à la réponse préopératoire du test à la L-dopa. L'évolution des symptômes n'est cependant pas la même. Rigidité et tremblements sont améliorés en quelques secondes, ce qui autorise une évaluation per opératoire. En ce qui concerne l'akinésie, l'amélioration est plus lente et moins complète. Dans tous les cas,

l'amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne est plus marquée pour la phase « Off » alors qu'elle reste limitée pour la phase « On ».

La SCP du NST est aussi marquée par une amélioration rapide et franche des dystonies de phase « Off » avec diminution du phénomène douloureux qui l'accompagne.

L'effet sur les dyskinésies est probablement plus dû à la réduction de posologie de la L-dopa, qui plus marquée pour la SCP du NST, qu'à l'effet de la SCP elle-même.

On a remarqué aussi que la SCP du NST a de nombreux effets bénéfiques dans différentes manifestations secondaires de la maladie de Parkinson (sommeil, douleur, troubles obsessionnels compulsifs, rapidité psychomotrice, bien être, anxiété et humeur). Une étude récente a évalué à 28 % l'amélioration de la qualité de vie, malgré une morbidité associée de 8 %.

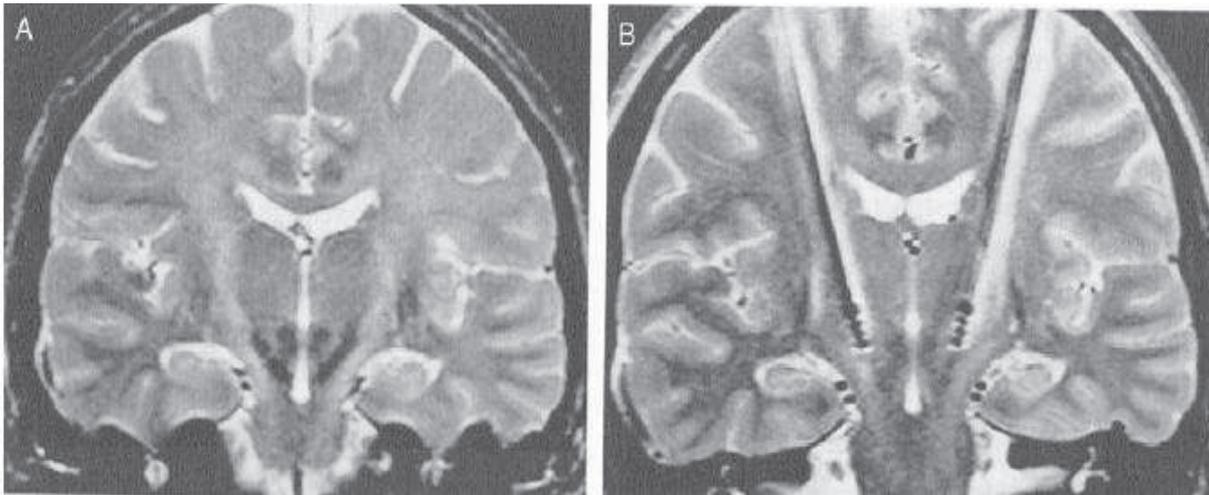


Figure 10 : Stimulation bilatérale des NST.

IRM encéphalique, séquence pondérée T2, coupes coronales.

A : Visualisation des NST avant implantation visible sous la forme d'un hyposignal.

B : Visualisation des électrodes (électrodes DBS 3389, Medtronic Inc.) implantées dans les NST.

4.2.6) Complication et effets indésirables de la chirurgie.

Ils peuvent être dus à la procédure chirurgicale, au matériel ou aux paramètres de stimulation dans le cadre de la SCP.

a) Liés à la procédure chirurgicale ou au matériel.

La neurochirurgie est une discipline fine aux risques limités, du fait des procédures et des protocoles opératoires, mais non inexistantes. Ainsi on observe des effets rares mais potentiellement dangereux :

- Des hémorragies cérébrales dans 1 à 2 % des cas (risque majoré si l'implantation d'électrodes a nécessité plusieurs tentatives)
- Confusion transitoire dans 10 % des cas, particulièrement chez les sujets âgés ou avec une détérioration cognitive débutante ;

- Infections dans 1 % des cas. Elles nécessitent une antibiothérapie voire une ablation du matériel.

Les complications liées à la procédure et ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients concerne 2 à 4 % des patients opérés mais varient d'une équipe à l'autre.

La nature du matériel posé demande quelques précautions au porteur de celui-ci. Des chocs peuvent provoquer le déplacement ou l'endommagement des câbles ou des boîtiers de stimulation. Le port de matériel de neurostimulation contre-indique aussi certains actes médicaux tel l'IRM ou la diathermie. Celle-ci est strictement contre indiquée au niveau de la tête, du cou ou du thorax en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et/ou fatales. De plus, tout comme les porteurs de pace maker cardiaques, les patients bénéficiaires d'une neurostimulation ne doivent pas passer dans les portiques de sécurité (de type douane des aéroports).

b) Complications en chirurgie lésionnelle.

Près de 18 % des patients subissant une chirurgie lésionnelle unilatérale sont soumis à des effets secondaires transitoires en période post opératoire, immédiatement après la réalisation des lésions.

Au long cours, une incidence élevée des complications est enregistrée chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie lésionnelle bilatérale. La nature de ces complications diffère suivant les cibles anatomiques opérées. La thalatomie bilatérale est fréquemment associée à une dysarthrie, une dysphagie, ou des troubles cognitifs. Une pallidotomie bilatérale peut

provoquer des amputations persistantes du champ visuel, des déficits moteurs, des troubles de la stabilité posturale ou des troubles cognitifs.

c) Complications en SCP dues aux paramètres de stimulation ou aux modifications thérapeutiques.

Tout effet secondaire provoqué par la stimulation est réversible à l'arrêt de celle-ci.

Les manifestations varient en fonction de la cible et du positionnement des électrodes. Elles peuvent être limitées par l'utilisation d'un potentiel électrique inférieur au seuil de survenue de l'effet secondaire. Dans certains cas, l'amélioration clinique ne peut se faire sous ce seuil et le clinicien doit faire le choix d'un compromis entre bénéfice thérapeutique et qualité de vie du patient.

L'adaptation des traitements dopaminergiques peut elle aussi provoquer des désagréments en période d'ajustements thérapeutiques.

d) Effets secondaires psychiatriques et cognitifs.

Ils ont une origine multifactorielle et se retrouvent plus aisément après une chirurgie lésionnelle qu'une SCP. Leur estimation reste délicate en raison de la petite taille des études, mais on les observe surtout dans le cadre de la stimulation du NST avec des manifestations de type confusion, accès maniaques ou hallucinations modérées et transitoires per ou post opératoires.

Différents facteurs peuvent jouer sur le risque :

- Un traitement pré opératoire par des agonistes dopaminergiques avec des molécules à longue demi-vie administrés avant l'opération ;

- Un traitement pré opératoire par agoniste dopaminergique insuffisamment réduit avant l'opération ;
- Des antécédents dépressifs ou anxieux ;
- Un âge avancé ;
- Les modifications post opératoires du protocole médicamenteux ;
- Le stress opératoire lui-même ;
- La modification de l'état moteur et ses répercussions sur la vie du patient.

Des dépressions sont aussi possibles, mais elles sont encore plus rares et régressent avec la modification des paramètres de stimulation ou un ajustement du traitement médicamenteux. Pourtant, en cas d'antécédents d'états anxieux marqués ou de dépression sévère, on peut observer une réactivation ou une décompensation des troubles de l'humeur étant allés dans certains cas rares jusqu'à la tentative d'autolyse. Cela illustre bien quelle place le NST occupe dans les boucles limbiques qui régulent l'humeur et que la sphère psychique/psychiatrique du patient doit faire l'objet de toutes les attentions lors des évaluations préopératoires lors de la sélection rigoureuse des candidats à l'opération.

4.2.7) Prise en charge du patient traité par SCP.

Le patient doit être pris en charge de manière immédiate et spécialisée dès l'issue de son opération et ce à vie. La prise en charge consiste en :

- Un ajustement des traitements médicamenteux et des paramètres de stimulation ;
- La vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur à l'aide d'un poste radio ou du programmeur patient ;

- Un apport de conseils pratiques et individualisés ;
- La détection de troubles moteurs ou comportementaux ;
- Une information quant au risque électromagnétique (IRM, diathermie, portique des aéroports).

L'état clinique du patient informe aussi sur la marche à tenir durant toute la prise en charge (Figure 11). Toute réapparition brutale de la symptomatologie parkinsonienne doit orienter vers un problème au niveau du neurostimulateur. L'utilisation de neurostimulateur bi canaux permet à l'aide d'une programmation spécifique de limiter le risque d'arrêts inopinés.

Une réapparition progressive de la symptomatologie quant à elle oriente plus vers la nécessité d'augmenter les paramètres de stimulation si elle est latérale ou une réadaptation du traitement médicamenteux si elle est bilatérale.

La présence persistante de mouvements anormaux involontaires après le premier mois de stimulation demande une réduction des paramètres de stimulation en cas de dyskinésies latérales ou une réduction du traitement médicamenteux en cas de dyskinésies bilatérales.

Les dystonies de phase Off disparaissent avec l'augmentation des paramètres de stimulation .

Les troubles axiaux rencontrés touchent la parole, la marche, la déglutition et l'équilibre. Ils nécessitent une analyse précise du phénomène, de son rapport avec la SCP et de leur sensibilité au traitement dopaminergique pour offrir au patient une prise en charge optimale.

Des troubles dépressifs demandent une poursuite du traitement par antidépresseur sil était préexistant avant l'opération et un suivi

psychothérapeutique. S'ils apparaissent à la suite de l'opération une telle prise en charge se révélera généralement sans grande efficacité. La reprise du traitement dopaminergique se révèle avoir plus d'effets. Des perturbations de type hypomanie, manie ou psychose peuvent demander une réduction des paramètres de stimulation ou du traitement dopaminergique voire l'instauration d'un traitement symptomatique de type clozapine.

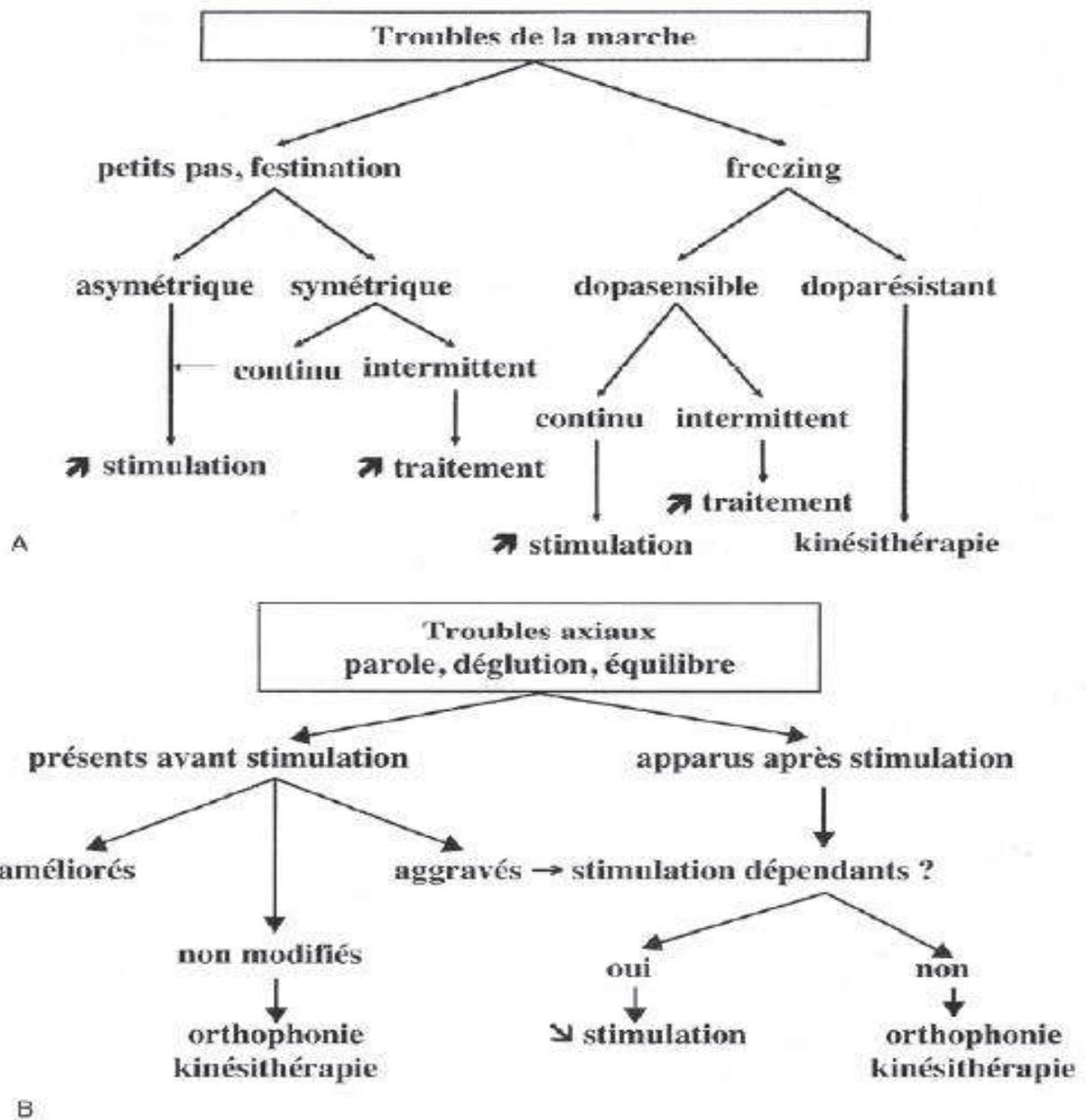


Figure 11 : Modalités de prise en charge des troubles moteurs après stimulation sous thalamique bilatérale.

A : En cas de troubles de la marche.

B : En cas de troubles axiaux.

4.3 Les greffes cellulaires :

A la différence de la plupart des autres tissus le système nerveux n'a qu'une faible capacité de réparation des dommages subis. Bien qu'il existe des cellules souches neurales dans le cerveau adulte elles n'ont apparemment qu'une capacité limitée pour générer des neurones fonctionnels en réponse à des pertes neuronales.

Le principe de ce traitement est basé sur plusieurs considérations : la MP est associée à la dégénérescence sélective des neurones nigro-striés dopaminergiques ; les thérapies de remplacement dopaminergique ont un excellent bénéfice clinique ; les neurones dopaminergiques conservent leurs caractéristiques lorsqu'ils sont placés dans leurs conditions physiologiques ; il existe une zone de transplantation clairement définie, le striatum et des études chez des modèles animaux ont démontré une amélioration du syndrome parkinsonien .

Les premiers essais ont été réalisés en 1982 par une équipe suédoise. Il s'agissait d'une autogreffe, dans le noyau caudé, de tissus de la glande surrénale qui exprime la tyrosine-hydroxylase (TH) et peut donc libérer de la dopamine. Mais une forte morbidité postopératoire n'a pas permis à cette technique de se développer.

Plus récemment, des essais ont été réalisés à partir de mésencéphale embryonnaire qui contient de nombreux neurones embryonnaires qui expriment la TH et qui donc synthétisent de la dopamine .

Les résultats des différents essais réalisés sont encourageants, notamment l'étude réalisée chez un homme ,décédé d'une cause indépendante 18 mois

après la transplantation, qui démontre que la greffe a survécu 18 mois après son implantation et a émis des axones qui font synapse avec les neurones hôtes. Cette étude a également permis de corréler l'augmentation de la capture de fluorodopa révélée par tomographie à émission de positrons avec l'immuno-réactivité TH de la greffe, qui apparaît donc comme un bon indicateur de réussite et de suivi de la greffe.

Les différentes études démontrent une efficacité plus ou moins importante du traitement et FreeF a démontré qu'elle est réelle en réalisant une étude en double aveugle comparant la transplantation avec une opération contrôle chez quarante patients (FreeF et al. 2001) [25].

Mais aussi prometteuses qu'elles puissent paraître ces thérapeutiques restent, au travers du peu d'essais cliniques randomisés réalisés, de faible efficacité. Cette approche ne va pas sans poser de nombreux problèmes de disponibilité et/ou d'éthique, les greffons étant issus d'embryons. Le recours à des xénogreffes ou à des lignées cellulaires pose encore de nombreux problèmes techniques mais devra être exploré si cette technique devait se généraliser.

4.4– Thérapie génique

Cette approche consiste à greffer des cellules modifiées ou à modifier les neurones *in situ* pour compléter une fonction déficiente (synthèse de dopamine) ou apporter une nouvelle fonction (synthèse de facteurs neurotrophiques).

La thérapie génique repose sur trois éléments : un gène, un vecteur, une cellule cible. La thérapie peut être réalisée par deux approches : *in vivo* ou *ex vivo*. L'approche *ex vivo* est en fait une greffe de cellules modifiées par génie

génétique. L'avantage par rapport aux techniques *in vivo* est de ne pas risquer de modifier d'autres cellules que les cellules cibles et de pouvoir sélectionner les cellules modifiées avant de les implanter. Par contre elle souffre des mêmes limites que les techniques de greffes de cellules (survie du greffon, établissement de synapses...). La thérapie génique *in vivo* peut être réalisée à l'aide de vecteurs viraux, liposomes ou plasmides.

Du fait des mécanismes complexes qui sont à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques et de la variété des effets causés par cette perte neuronale, il existe de très nombreux gènes exploitables et plusieurs localisations de cibles. Les différentes options peuvent être classés en protectrices, restauratrices et correctrices. L'approche protectrice a pour but de bloquer ou limiter la diminution de la population dopaminergique par exemple en ciblant les gènes impliqués dans des formes héréditaires de la MP (synucléine, parkine).

L'approche restauratrice peut être associée à la greffe de cellule, elle a alors pour objectif d'augmenter la survie du greffon et de faciliter son interaction avec les structures cibles. Elle peut également consister en la synthèse de dopamine directement au niveau des structures cibles par l'apport du gène de la TH. L'approche correctrice vise à contrecarrer les effets de la diminution du signal dopaminergique, par exemple en corrigeant l'hyperexcitation pathologique du NST en le transformant en noyau GABAergique par transfert du gène de la GAD. L'équipe de Kaplitt a testé cette approche par le transfert de la GAD à l'aide d'un vecteur AAV (*adeno-associated virus*) chez le macaque (Emborg et al. 2007) [26], le rat (Luo et al, 2002) [27] et l'homme (During et al. 2001 ; Kaplitt et al. 2007) [28] avec des résultats prometteurs.

Ils ont pu montrer l'expression de la GAD au niveau de la cible, mettre en évidence, par tomographie, une augmentation de l'utilisation du glucose au niveau du NST et surtout une amélioration persistante des symptômes (plus de 12 mois après le traitement chez l'homme).

CONCLUSION

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson (MP) par stimulation cérébrale profonde (SCP) a été introduit pour la première fois en 1987. Il a depuis lors connu un développement considérable lié non seulement aux limites du traitement médicamenteux mais également à l'amélioration des techniques d'imagerie cérébrale et aux progrès réalisés dans la connaissance du fonctionnement des ganglions de la base. Le tremblement résistant au traitement médicamenteux et les complications motrices liées à lévodopa constituent les principales indications de SCP dans la MP. Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) fut la première cible utilisée pour le traitement des tremblements sévères. L'inconstance des effets observés sur la rigidité et l'akinésie parkinsoniennes ainsi que sur les dyskinésies liées à la lévodopa limite les indications de la stimulation du Vim au traitement du tremblement essentiel invalidant. Le pallidum interne et le noyau subthalamique sont les deux autres cibles indiquées dans le traitement des formes sévères de MP. La stimulation du pallidum interne est indiquée chez des patients présentant des dyskinésies invalidantes. Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée de façon bilatérale, sans complication arthrique, posturale ou neuropsychologique majeure par rapport aux pallidotomies. La taille et la complexité de fonctionnement de la structure pallidale sont vraisemblablement à l'origine de la variabilité des effets observés et des résultats obtenus par différentes équipes. Le noyau subthalamique constitue la cible de référence pour le traitement neurochirurgical de la MP. Sa stimulation chronique permet de contrôler l'ensemble des symptômes de la triade parkinsonienne. L'amélioration de l'état moteur permet de réduire considérablement le traitement

médicamenteux et, par ce mécanisme, les dyskinésies liées à la lévodopalévodopa. Des complications sévères peuvent survenir dans 2 à 4 p. 100 des cas. Il s'agit d'infections sur matériel implanté et de contusions hémorragiques. Ces techniques neurochirurgicales ne peuvent être mises en oeuvre que par des équipes pluridisciplinaires regroupant des neurochirurgiens experts en stéréotaxie fonctionnelle, des neurologues spécialisés dans les troubles du mouvement, des neuroradiologues, des neuropsychologues et des kinésithérapeutes. Ce sont des techniques sophistiquées dont l'indication doit être posée avec discernement

Résumé

Notre étude est rétrospective portant sur 09 patients bénéficiant d'une stimulation chronique bilatérale du noyau sub-thalamique pour une maladie de parkinson idiopathique sévère au stade de fluctuations motrices invalidantes, au service de neurochirurgie CHU HASSAN II de Fès entre Mars 2010 et Janvier 2013

Le but de ce travail est d'étudier les données cliniques ; la technique du repérage du Noyau subthalamique, détailler la technique chirurgicale, étudier les paramètres électrique de stimulation du NST, et comparer l'évolution clinique des patient parkinsonien opérés au service neurochirurgie CHU Hassan II de Fès

Notre série comprend trois femmes 33, 3% et six hommes 66,6 (%) avec un sexe ratio homme/femme de 02.

L'âge moyen des patients de notre série est de 59 .2 ans avec des extrêmes de 34 et 65 ans.

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 17, 22 ans (extrêmes 08 à 27 ans) avec un âge de début moyen de 40,4 ans (extrêmes 27 à 57 ans).

La maladie de Parkinson était de type mixte akinéto-hypertonique et tremblante dans six cas, et akinéto-hypertonique dans trois cas.

En l'absence de traitement dopaminergique ou équivalent (état Dopa OFF), les patients avaient un score moyen sur l'échelle motrice de l'UPDRS (UPDRS III) à 50.1 avec des extrêmes de 38 à 56.

Sous traitement dopaminergique optimal (état Dopa ON), ce score était de 23.4/100 (extrêmes 17 à 28) révélant une bonne dopa sensibilité.

Les neufs patients avaient en état OFF un stade moyen de Hoehn et Yahr de 3.4/5 (extrêmes 3 à 5) et en état ON un stade moyen de 2/5 (extrêmes 1 à 3).

Les neufs patients avaient en état OFF un score de Schwab et England moyen de 47.77% (extrêmes 0 à 70%) et en état ON un score moyen de 71% (extrêmes 40 à 90%)

Les patients recevaient en moyenne 880.55 mg de L-dopa ou équivalent par jour (extrêmes 450 à 1125 mg) en préopératoire

La procédure chirurgicale comprend schématiquement trois étapes: le repérage du NST surtout par la méthode indirecte, l'implantation des deux électrodes de stimulation et la neurostimulation

La comparaison des scores cliniques pré- et postopératoires a montré des différences significatives entre les états postopératoires OFF et ON du score de Hoehn et Yahr avec amélioration significative chez tout nos patients.

La comparaison de l'état préopératoire Dopa OFF et l'état postopératoire Dopa OFF/Stim ON : l'amélioration clinique directement imputable à la stimulation électrique à haute fréquence ; objective une moyenne d'amélioration de 59% avec des extrêmes de 53% et 67%

En postopératoire, les patients recevaient en moyenne 670 mg d'équivalent de L- dopa par jour (extrêmes 375 à 1000 mg), soit une diminution significative de 24,2 %

On n'a pas noté la survenue de complications infectieuses ou hémorragiques dans la série.

Nos résultats sont similaires aux résultats des séries publiées dans la littérature.

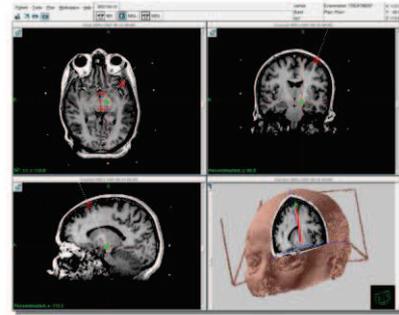
Iconographie



Cadre de stéréotaxie de
type *Leksell*®

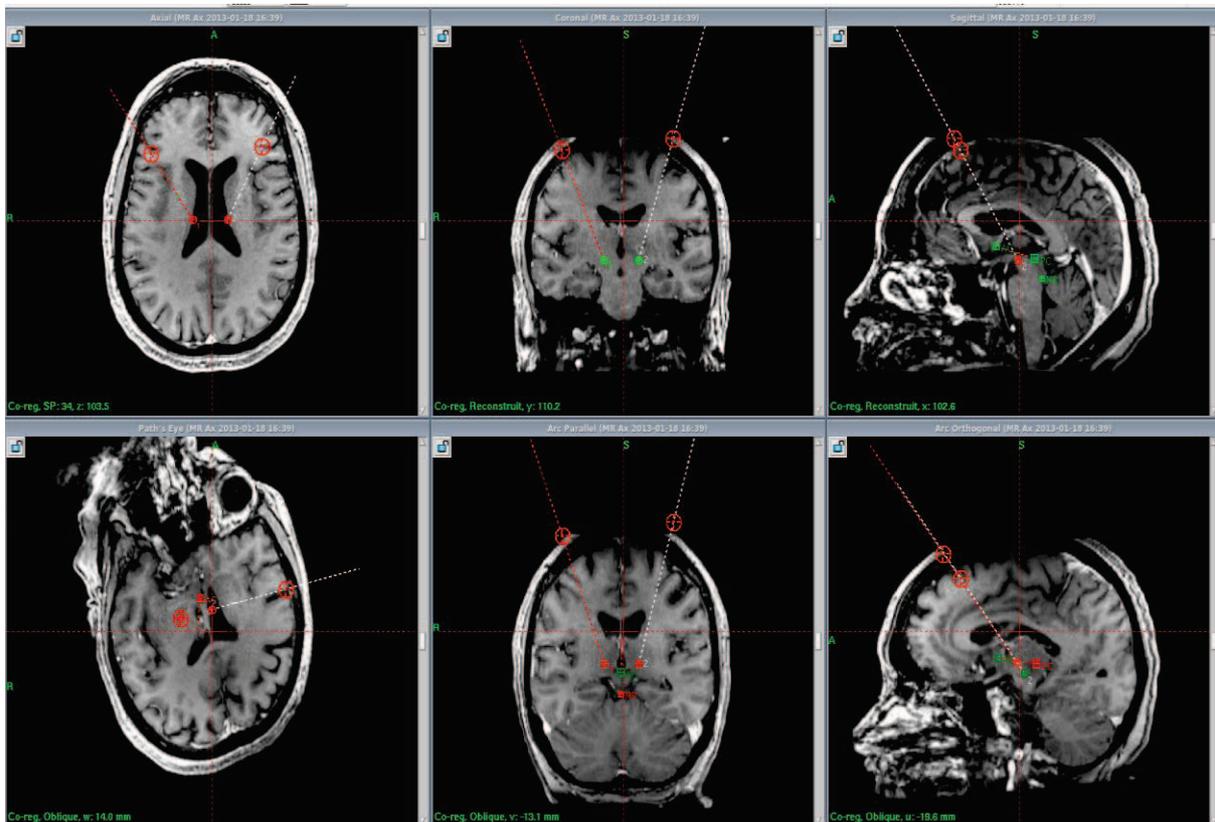


Microdescendeur *Elekta*®

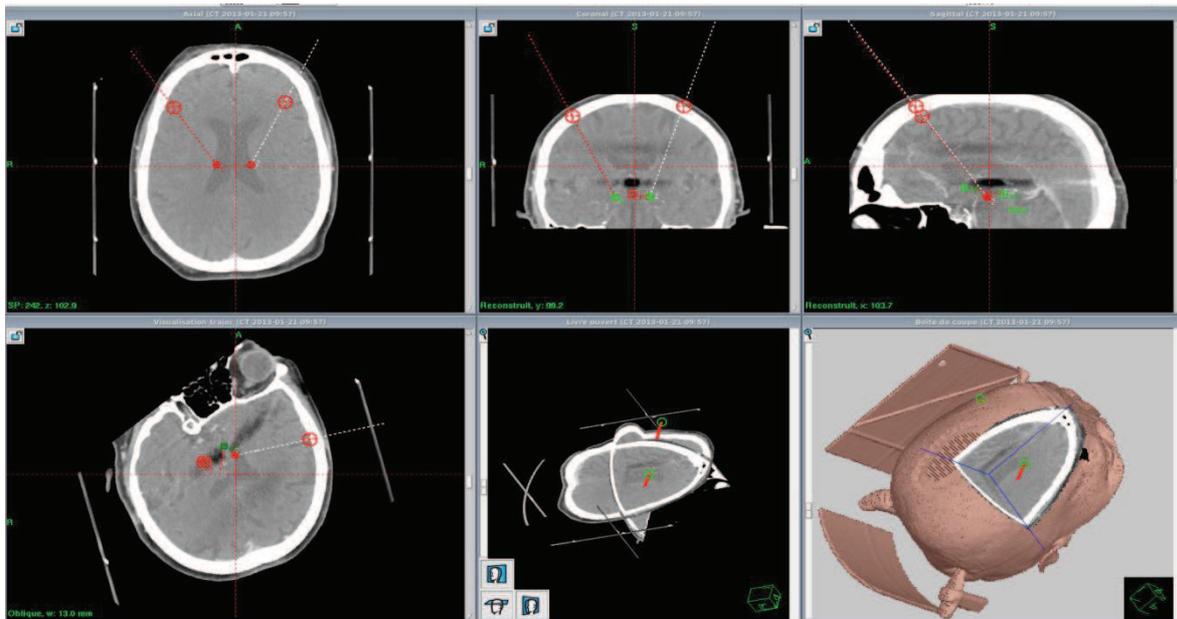


Logiciel de planification *Surgiplan*®

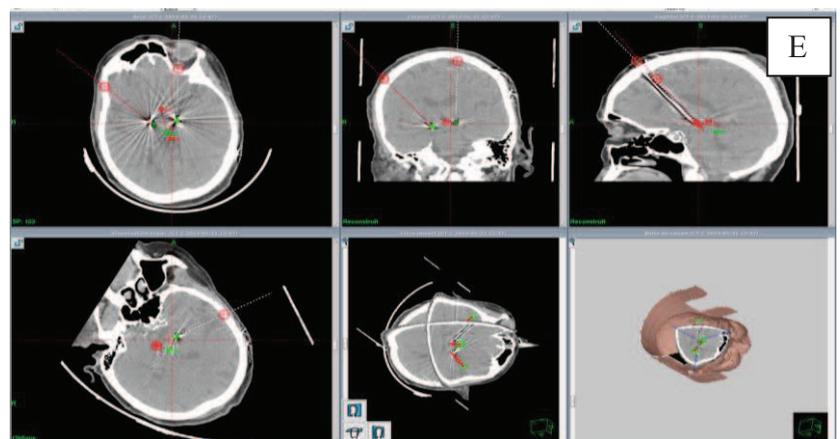
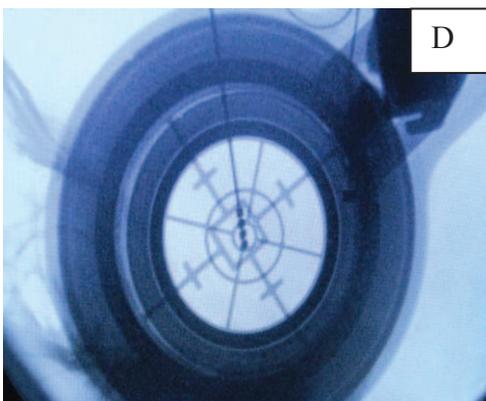
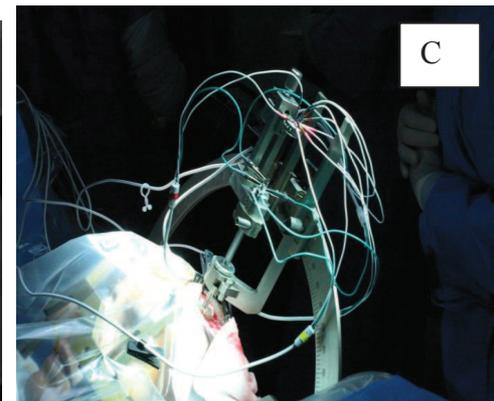
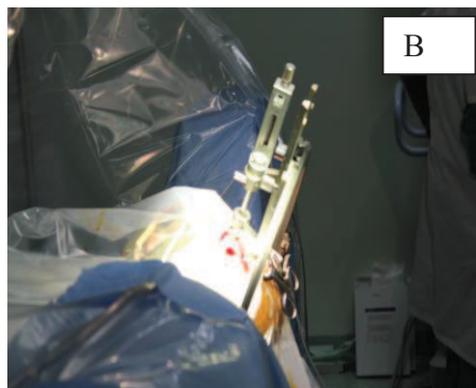
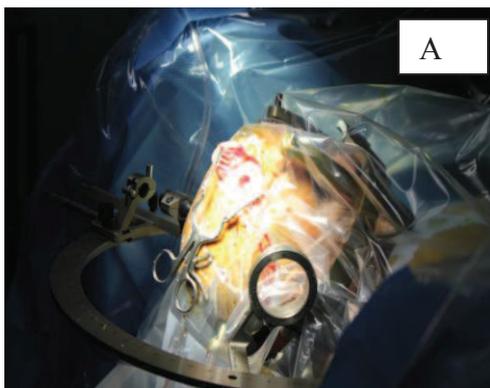
Matériels utilisé pour la stimulation du NST



Iconographie du pré-planning chirurgical sur IRM sans cadre (la veille de l'intervention)



Fusion image TDM et IRM du pré-planning le jour de l'intervention



A .ouverture cutané, trépanation / B : mise en place du micro-descendeur sur cadre LEKSELL / C : introduction de cinq microélectrodes dans les tubes guides / D ; repérage de l'électrode définitive sous amplificateur de brillance / E : Fusion de la TDM post opératoire et TDM du planning chirurgical

Bibliographie

- 1] Fahn, S. (2003). "Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome." *Annals of the New-York Academy of Sciences* **991**: 1–14.
- [2] Agid, Y. (1991). "Parkinson's disease: pathophysiology." *Lancet* **337**(8753): 1321–4
- [3] Siderowf, A. et M. Stern (2003). "Update on Parkinson disease." *Annals of Internal Medicine* **138**(8): 651–8.
- [4] : Mayeux, R. (2003). "Epidemiology of neurodegeneration." *Annual Review of Neuroscience* **26**: 81–104.
- [5] Bennett, D. A., L. A. Beckett, A. M. Murray, K. M. Shannon, C. G. Goetz, D. M. Pilgrim et D. A. Evans (1996). "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people." *New England Journal of Medicine* **334**(2): 71
- [6] Morens, D. M., J. W. Davis, A. Grandinetti, G. W. Ross, J. S. Popper et L. R. White (1996). "Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men." *Neurology* **46**(4): 1044–50
- [7] Louis, E. D., K. Marder, L. Cote, M. Tang et R. Mayeux (1997). "Mortality from Parkinson disease." *Archives of Neurology* **54**(3): 260–4.
- [8] Kontakos, N. et J. Stokes (1999). "Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: XII. Maladie de Parkinson Percées récentes et nouvelles orientations." *Maladies chroniques au Canada* **20**(2): 65–85.
- [9] Quinn, N. (1999). "Progress in functional neurosurgery for Parkinson's disease." *Lancet* **354**(9191): 1658–9.
- [10] Benabid, A. L., P. Pollak, A. Louveau, S. Henry and J. de Rougemont (1987). "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the

VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease." *Applied Neurophysiology* 50(1-6): 344-6.

[11] Benabid, A. L. et P. Pollak (1993). "Maladie de Parkinson – Les nouvelles approches chirurgicales et médicales." *Der informierte Arzt – Gazette Médicale* 14: 885-891.

[12] Poewe, W. H. (1991). Clinical differential diagnosis of Parkinson's disease. International workshop Berlin Parkinson's disease, Berlin, Medicom.

[13] Mayeux, R. (2003). "Epidemiology of neurodegeneration." *Annual Review of Neuroscience* 26: 81-104.

[14] Kontakos, N. et J. Stokes (1999). "Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: XII. Maladie de Parkinson Percées récentes et nouvelles orientations." *Maladies chroniques au Canada* 20(2): 65-85

[15] Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford et A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 55:181-4.

[16] Elbaz, A., J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell, B. J. Peterson, J. E. Ahlskog, D. J. Schaid et W. A. Rocca (2002). "Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease." *Journal of Clinical Epidemiology* 55(1): 25-31.

[17] Baldereschi, M., A. Di Carlo, W. A. Rocca, P. Vanni, S. Maggi, E. Perissinotto, F. Grigoletto, L. Amaducci et D. Inzitari (2000). "Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging." *Neurology* 55(9): 1358-63.

[18] Hely, M. A., J. G. Morris, R. Traficante, W. G. Reid, D. J. O'Sullivan et P. M.

Williamson (1999). "The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* **67**(3): 300–7.

[19] de Rijk, M. C., L. J. Launer, K. Berger, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, M. Baldereschi, L. Fratiglioni, A. Lobo, J. Martinez-Lage, C. Trenkwalder et A. Hofman (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." *Neurology* **54**(11 Suppl 5):

[20] Tanner, C. M. et D. A. Aston (2000). "Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes." *Current Opinion in Neurology* **13**(4): 427–30.

[21] Charcot, J-M. "Leçons sur les maladies du système nerveux." Paris: Delahaye, 1872– 1873.

[22] Olanow, C. W., J. H. Kordower et T. B. Freeman (1996). "Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease." *Trends in Neurosciences* **19**(3): 102–9

[23] Schrag, A. et N. Quinn (2000). "Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study." *Brain* **123** (Pt 11): 2297–305.

[24] Fahn, S. (2003). "Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome." *Annals of the New York Academy of Sciences*

[25] Freef, C. R., Greene, P. E., Breeze, R. E., Wei-Yann Tsai, DuMouchel, W., Kao, R., Dillon, S., Winfield, H., Culver, S., Trojanowsji, J. Q., Eidelberg, D., Fahn, S. (2001). "Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease." *New England Journal of Medicine* **344**(10): 710–19

[26] Emborg, M. E., M. Carbon, J. E. Holden, M. J. During, Y. Ma, C. Tang, J. Moirano, H. Fitzsimons, B. Z. Roitberg, E. Tuccar, A. Roberts, M. G. Kaplitt et D. Eidelberg (2007). "Subthalamic glutamic acid decarboxylase gene therapy: changes in motor function and cortical metabolism." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **27**(3): 501–9.

[27] Luo, J., M. G. Kaplitt, H. L. Fitzsimons, D. S. Zuzga, Y. Liu, M. L. Oshinsky et M. J. During (2002). "Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model." *Science* **298**(5592): 425–9.

[28] During, M. J., M. G. Kaplitt, M. B. Stern et D. Heidelberg (2001). "Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation." *Human Gene Therapy* **12**(12): 1589–91.