



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05244011 | +0121121 8 +060701
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE:

Expérience d'une décennie au CHU de Fès

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur HAMMOUD MAROUANE

Né le 30 Mars 1991 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : NEUROCHIRURGIE

Sous la direction de : Professeur CHAOUI ELFAIZ MOHAMMED

Session 2021

Pr. Chaoui Elfaiz Mohammed
Chef de Service de Neurochirurgie
HASSANI II - FES

REMERCIEMENTS

A mon Maître

Le Professeur CHAOUI MOHAMMED EL FAIZ

Nous avons eu l'immense honneur de travailler sous votre
direction

Nous vous remercions de nous avoir conseillé et guidé
tout au long de notre formation.

Nous vous remercions pour vos précieux conseils, vos
directives judicieuses ainsi que votre écoute attentive.

Votre sympathie, votre amabilité ainsi que votre
bienveillance sont les valeurs qui nous ont accompagnées
au quotidien.

Vos qualités humaines précieuses rejoignent vos
compétences professionnelles incontestables qui vous
valent le respect et l'admiration de tous.

Par ce modeste travail, veuillez recevoir, cher Maître
l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon
profond respect

A mon Maître

Le Professeur CHAKOUR Khalid

Nous vous remercions pour votre accompagnement tout
au long de notre cursus

Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre
direction.

Nous avons trouvé auprès de vous, le conseiller et le
guide qui nous a reçu avec sympathie et bienveillance.

Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer à
travers ce modeste travail notre reconnaissance et notre
admiration

A mon Maître

Le professeur BENZAGMOUT MOHAMED

Nous vous remercions pour ces heures de pratique et de théorie qui nous ont permis de prendre exemple sur vous et de développer nos compétences professionnelles.

Au-delà de l'aspect professionnel, nous vous remercions pour vos grandes qualités humaines et relationnelles qui nous ont permis de développer une relation de confiance.

Votre bienveillance votre écoute empathique ont été précieuses tout au long de nos apprentissages

Veillez, cher Maître, par ce modeste travail, recevoir toute ma gratitude ainsi que mon profond respect à votre égard pour nous avoir fait évoluer au sein de notre parcours.

A mon Maître

Le Professeur LAKHDAR FAYCAL

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires.

Nous vous remercions de nous avoir accompagné et guidé tout au long de notre cursus.

Ce modeste travail témoigne de notre profond respect et de notre gratitude.

Table des matières

Introduction:	12
1 Rappels :	14
1.1 Anatomie :	14
1.2 Circuiterie des ganglions de la base :	16
1.3 Rôle des ganglions de la base :	18
1.4 Rôle spécifique du NST :.....	20
1.5 Rôle spécifique de la dopamine :	21
2 La maladie de Parkinson :	21
2.1 Historique :	21
2.2 La maladie de Parkinson idiopathique	22
2.3 Maladie de Parkinson en chiffres :	23
2.3.1 Au niveau mondial	23
2.3.2 Au Maroc.....	23
2.4 Physiopathologie :.....	23
2.5 Etiologies :	25
2.6 Symptomatologie :	27
Différentes phases de la maladie :	31
2.7 Echelles d'évaluation :	33
2.8 Traitements :.....	38
2.8.1 Traitements médicamenteux :.....	38
2.8.2 Traitements non médicamenteux :.....	43
2.8.3 Traitement chirurgical :	45
3. La neurostimulation cérébrale profonde :	47
3.1 Historique :	47
3.2 Critères d'inclusion chirurgicale	48
3.3 Les différentes étapes de l'intervention (4).....	49
- <i>Cadre de stéréotaxie Leksell Stereotactic System®</i>	50
3.4 Déroulement de l'intervention :.....	51
3.5 LA STIMULATION :.....	57
3.5.1 Mécanisme d'action :	57
3.5.2 Le réglage de la stimulation :	57
3.6 Les complications de la stimulation cérébrale profonde :	59
3.6.1 Les complications liées à la chirurgie :	59
3.6.2 Complications liées à la stimulation :	61
3.7 Suivi stimulation cérébrale profonde.....	66
4. Matériels et méthodes.....	66
4.1 Objectifs :	66
4.2 Type d'étude :.....	67
4.3 Population étudiée :	67
5 Résultats :	69
5.1 Epidémiologie :.....	69
5.2 Données cliniques :	71
5.3 Les données en pré opératoires.....	71
5.4 Les données en post opératoires :.....	75

6. DISCUSSION : 78
6.1 Données épidémiologiques : 78
6.2 Résultats..... 79
6.3 Données de la littérature : 82
6.4 Les avancées scientifiques :..... 83
7. Conclusion :..... 85
8. Bibliographie : 88

ABREVIATIONS

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CA : Commissure Antérieure

CAPIT : Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations

COMT : Catechol-O-Méthyl-Transférase

CP : Commissure Postérieure

Cp/j : Comprimés par jour.

DEL : Dose en mg de L-Dopa ou équivalent par jour

Dopa OFF : Absence de traitement dopaminergique ou équivalent.

Dopa ON : Sous traitement dopaminergique optimal

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

ICOMT : inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl transférase

IMAO B : Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Echelle de dépression de Montgomery-Asberg)

MAOB : Mono Amine Oxydase B

MMS : Mini Mental State

MP : Maladie de Parkinson

MPi : Maladie de Parkinson idiopathique

NGC : Noyaux Gris Centraux

NST/SNT : Noyau sous-thalamique

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SHF : Stimulation Haute Fréquence

SNe : Substance Noire compacte

SNr : Substance Noire réticulée

Stim OFF : Sans stimulation

Stim ON : Avec stimulation

TDM : Tomodensitométrie

TTT OFF : Absence de dopa thérapie

TTT ON : présence de dopa thérapie

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's disease society brain bank

UPDRS : Unified Parkinson's disease Rating Scale

Vim : Noyau ventral intermédiaire du thalamus

Introduction:

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative derrière la maladie d'Alzheimer.

Au niveau mondial, elle touche plus de 6,5 millions de personnes qui voient leur qualité de vie modifiée du fait du caractère souvent handicapant de cette pathologie. Elle touche essentiellement les personnes âgées avec un pic aux environs de 70 ans où elle touche alors environ 1% des plus de 65 ans qui en sont atteints et plus de 4% pour les plus de 80 ans(1).

Décrite pour la première fois en 1817 par le médecin anglais James Parkinson dans son ouvrage « An essay on the Shaking Palsy »(2). Il y détaille une marche festinante, des tremblements de repos et une diminution motrice.

Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive mais irréversible de neurones dopaminergiques de la substance noire de la pars compacta. Lorsque cette dégradation dépasse un certain seuil, estimé entre 50 et 60%, apparaissent les symptômes moteurs de la maladie comme les tremblements au repos, la rigidité, l'akinésie, la bradykinésie ou encore une instabilité posturale.

L'émergence de traitements tels que la L-Dopa dans les années 1970 ou encore les antagonistes de la dopamine a permis une amélioration des symptômes cliniques de cette maladie.

C'est cependant l'avènement de la stimulation cérébrale profonde par le Dr Benabid en 1993 qui a nettement amélioré la qualité de vie des patients ayant pu bénéficier de cette technique chirurgicale en réduisant considérablement les tremblements des patients et en diminuant la prise de L-dopa(3) (4).

La prise en charge de ces patients atteints de la maladie de Parkinson est donc pluri disciplinaire faisant intervenir le neurologue qui suivait le patient initialement, le neurophysiologue, le neurochirurgien, l'orthophoniste, le kinésithérapeute ou encore l'ergothérapeute. Tous s'affairent à offrir une prise en charge optimale pour le patient.

Avec le vieillissement de la population, l'incidence de la maladie progresse, c'est pourquoi cette technique chirurgicale est amenée à être de plus en plus proposée.

Les recherches cliniques se développent afin de comprendre le mécanisme de dégradation des neurones dopaminergiques et ainsi trouver une solution qui permettrait de ralentir cette progression de la maladie pour le moment inéluctable.

Ce travail a pour but d'expliquer la maladie de Parkinson, de voir sa prise en charge tant au niveau médicamenteux qu'au niveau chirurgical.

Dans notre étude nous analyserons l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson et l'évolution clinique chez les patients opérés.

1 Rappels :

1.1 Anatomie :

Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux se composent d'un ensemble de structures sous corticales (5) (figure1)

- le striatum : il constitue la masse sous corticale la plus importante du cerveau humain.

Il comprend :

- le noyau caudé : c'est un long noyau qui longe le bord externe des ventricules latéraux.

Il est constitué d'une tête, d'un corps et d'une queue et à la forme d'une virgule.

- le putamen qui est plus latéral.

- le pallidum : il est divisé en deux parties par une lame de substance blanche : le globus pallidus latéral et le globus pallidus médian.

Il est latéral par rapport au thalamus dont il est séparé par les axones de la capsule interne.

- le noyau subthalamique (origine diencephalique)

- la substance noire aussi appelée *locus niger*, est située entre le mésencéphale et le diencephale.

Elle est composée de deux parties :

- la pars compacta qui contient des neurones dopaminergiques.

- la pars réticula qui contient des neurones gabaergiques.

Les neurones de cette partie utilisent la dopamine comme neurotransmetteur.

Lors de sa métabolisation, la dopamine est transformée en neuromélanine, la couleur noire de cette formation réticulaire compacte est ainsi obtenue par ce processus de dégradation.

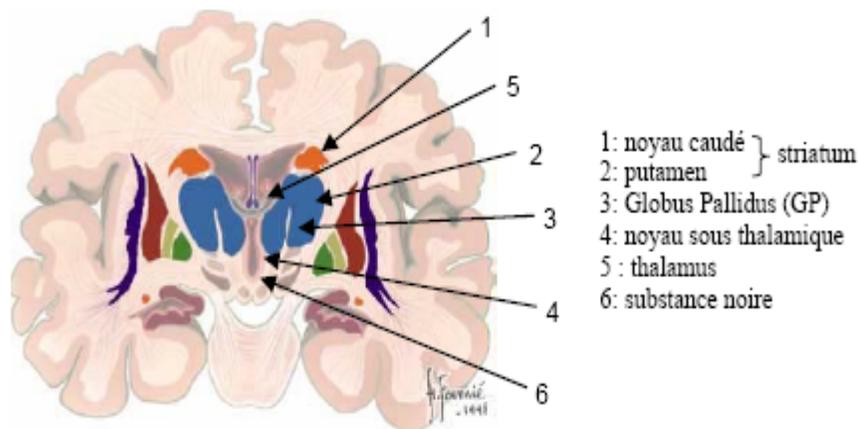


Figure 1 : Coupe coronale de charcot montrant les noyaux gris centraux

1.2 Circuiterie des ganglions de la base :

Le modèle de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base a été introduit dès 1989- 1990 par Albin *et al* et DeLong (6,7).

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux interconnectés qui forment un système de boucle appelé ; boucle cortico-striato-thalamo-corticale, laquelle est impliquée, entre autres, dans la gestion des fonctions motrices.(5)

La perte de neurones dopaminergiques de la « pars compacta» de la substance noire impliqués dans la voie nigrostriée dans le contexte de maladie de Parkinson entraîne une dysfonction de la circuiterie des ganglions de la base.

En condition normale, les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée agissent en freinant les effets des efférences inhibitrices des ganglions de la base ce qui permet d'augmenter l'excitabilité des neurones corticaux.

Aussi, les voies directe (striatum projetant directement sur le globus pallidus interne (GPi) et la SN réticulée (SNr)) et indirecte (striatum projetant sur le globus pallidus externe (GPe) qui à son tour se projette sur le noyau sous- thalamique (NST)) gèrent de manière opposée les informations transmises en facilitant ou en supprimant l'activité corticale, respectivement, permettant ainsi la bonne régulation de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (8).

Dans la maladie de Parkinson, la perte de neurones dopaminergiques de la « pars

compacta» de la SN entraîne une augmentation de l'inhibition GABAergique du striatum sur le GPe, provoquant ainsi la désinhibition du noyau sous thalamique.

Cette désinhibition entraîne, par la suite, l'augmentation de l'excitation glutamatergique du noyau sous thalamique sur le GPI et la SNr, puis l'augmentation de l'inhibition GABAergique du GPI sur le thalamus.

Ces phénomènes entraînent alors une réduction de l'activation des neurones corticaux. En effet, la maladie de Parkinson est un trouble hypokinétique qui résulte de l'augmentation de l'activité du GPI et du NST (figure 2)

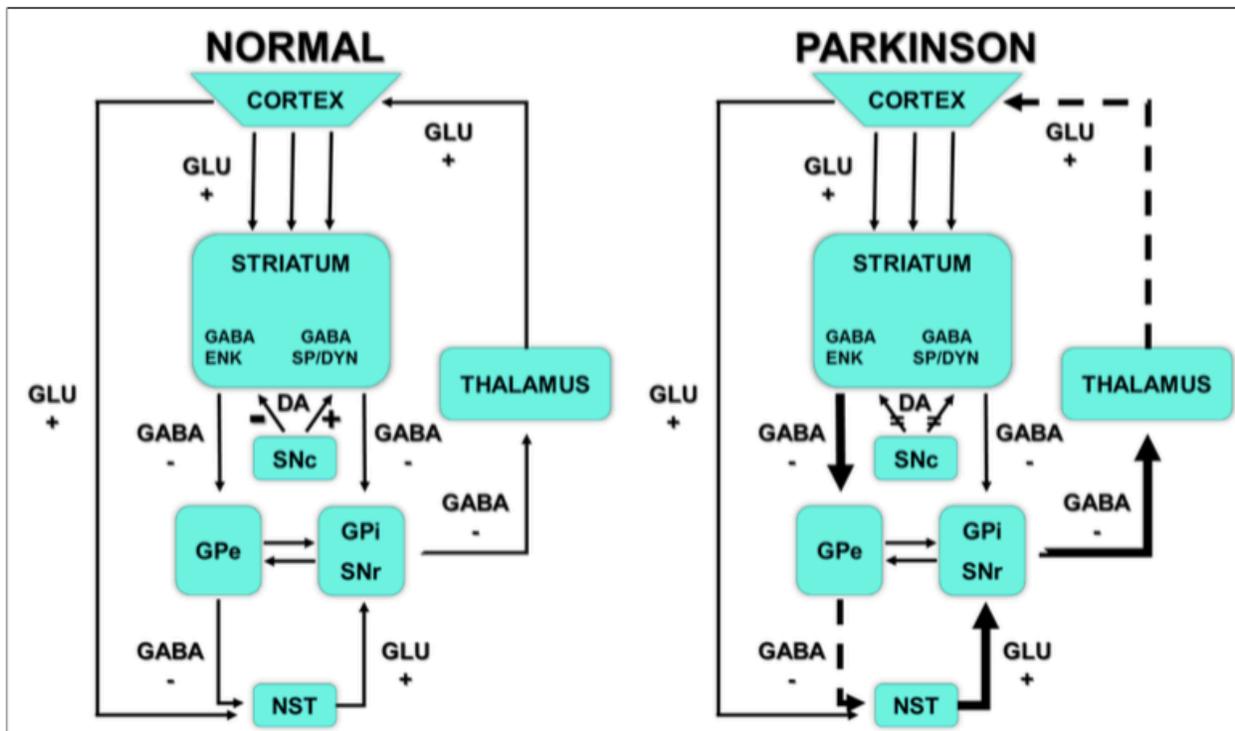


Figure 2 : Modèle simplifié de l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base en condition saine (gauche) et dans le contexte de la maladie de Parkinson (droite, adaptée de Parent et al. 2000 et Jahanshahi et al. 201554,55)

Condition normale, \longrightarrow : augmentation de l'activité,

\dashrightarrow : diminution de l'activité.

Abréviations : DA; Dopamine, DYN; Dynorphin, ENK; Enképhaline, GABA; «Gamma-Aminobutyric acid», GLU; Glutamate, GPe; Globus pallidus externe, GPi; Globus pallidus interne, NST; Noyau sous-thalamique, SNc; Substance noire «pars compacta», SNr; Substance noire «pars reticula», SP; Substance P.

1.3 Rôle des ganglions de la base :

Les ganglions de la base jouent un rôle dans la programmation et l'exécution des programmes moteurs et comportementaux, ainsi que dans la cognition et l'humeur.

Ils permettent notamment l'apprentissage de séquences comportementales nouvelles, la mémorisation par compétition sous l'effet d'un renforçateur (la dopamine) (figure3)

Ainsi, l'action des ganglions de la base se déploie dans 3 domaines (Dujardin et Defebvre, 2007) (9):

- *Fonction motrice :*

Sur le plan moteur, le rôle principal des ganglions est d'exécuter des programmes moteurs élémentaires déjà acquis, qui s'enchaînent ou s'associent correctement à la fois dans leur chronologie et leur expression.

Une atteinte du circuit moteur entraîne un ralentissement du mouvement (akinésie) ou des mouvements involontaires (dyskinésies, syndromes hyperkinétiques).

- *Fonction associative :*

Au niveau associatif (grâce notamment au striatum associatif), les ganglions de la base :

- contribuent à la mémoire de travail, à la sélection de plans d'action et à l'attention.

- permettent le contrôle des différentes étapes d'un programme moteur et la sélection des programmes moteurs les plus adaptés à la situation en cours.

- coordonnent les éléments moteurs et cognitifs d'un programme d'action, permettant ainsi la mise en place de comportements adaptés et dirigés vers un but.

Une atteinte du circuit préfrontal dorsolatéral produit des déficits dans les fonctions exécutives, la fluence verbale, une programmation anormale des mouvements, des troubles attentionnels, des troubles du rappel et des apprentissages, ainsi qu'une faible performance en résolution de problèmes.

- *Fonction limbique :*

Au niveau limbique, les ganglions de la base, via le striatum limbique :

- centralisent les informations venues de différentes régions cérébrales : cortex préfrontal limbique, amygdale, hippocampe

- intègrent ces informations, qui concernent les objectifs d'une action et la signification sociale et émotionnelle du contexte environnemental

Une atteinte du circuit fronto-médian cingulaire antérieur entraîne notamment des troubles de l'action avec une apathie, une diminution de l'initiative.

Une atteinte du circuit limbique orbito-frontal latéral sera responsable de troubles de l'humeur (manie, dépression)

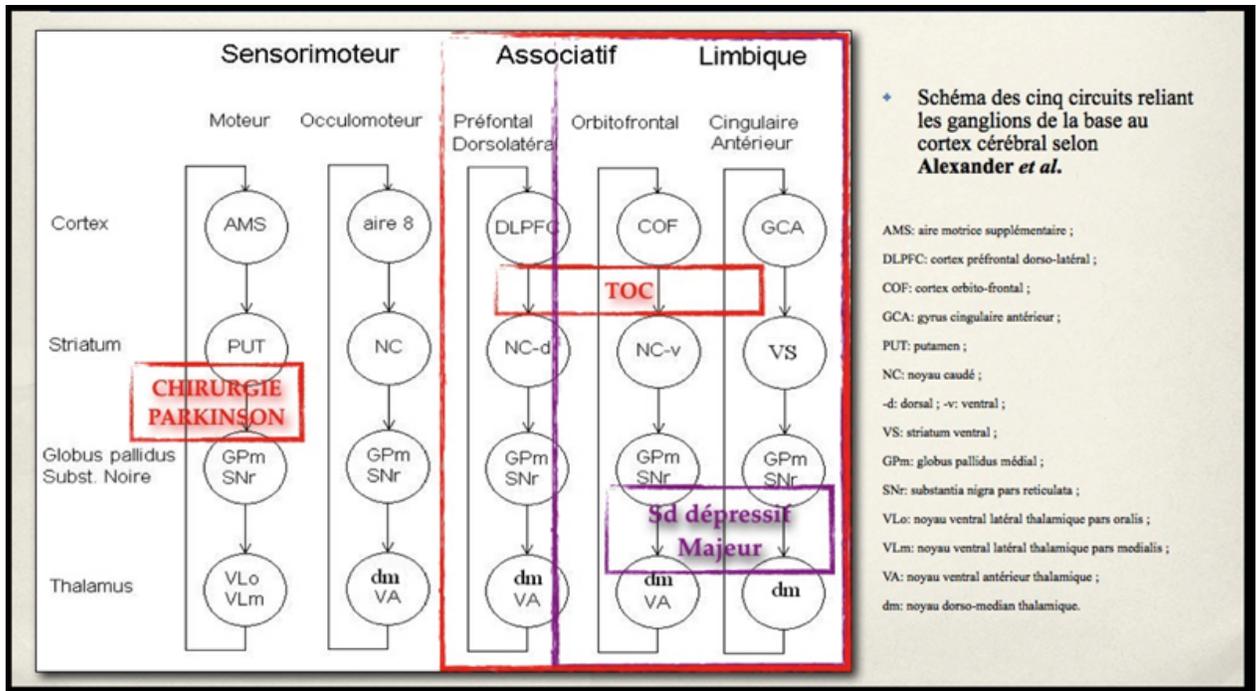


Figure 3 : Schémas des cinq circuits reliant les ganglions de la base au cortex cérébral selon Alexander et al

1.4 Rôle spécifique du NST :

Le noyau sous-thalamique, de part sa position anatomique centrale dans les circuits moteur, associatif et limbique des ganglions de la base, a un rôle de régulateur de ces différentes boucles, jouant ainsi un rôle primordial dans la sélection des programmes moteurs et comportementaux les plus adaptés au contexte.

De ce fait, son atteinte produit non seulement des troubles moteurs mais également des troubles psycho-comportementaux, avec des répercussions dans les champs cognitifs et affectifs (Temel et al, 2005).

1.5 Rôle spécifique de la dopamine :

Elle est produite par les neurones de la SNc.

L'effet produit par la dopamine est une diminution de l'activité en sortie des noyaux gris centraux, une désinhibition des voies thalamocorticales, et une facilitation de l'exécution des mouvements.

Au niveau cognitif, grâce au rôle modulateur de la dopamine, les ganglions de la base facilitent l'exécution de la réponse la plus adaptée à l'objectif poursuivi par l'individu tout en inhibant les réponses en compétition.

Les noyaux gris centraux ont également, grâce à la dopamine, un rôle central dans l'acquisition de comportements nouveaux.

2 La maladie de Parkinson :

2.1 Historique :

« Si léger, presque imperceptible lors de l'incursion de la maladie, et progressant très lentement (...) que le patient ne peut pas se souvenir du début. Les premiers symptômes perçus sont une légère sensation de faiblesse, avec une propension à trembler (...) le plus souvent dans une main ou un bras (...). En moins de 12 mois ou plus, l'influence morbide est ressentie dans d'autres parties du corps. Après quelques mois supplémentaires, le patient apparaît voûté. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, les mains ne répondent plus à la volonté. La marche devient une épreuve qui ne peut pas être réalisée sans une attention considérable. Les chutes deviennent fréquentes. Puis le malade ne peut plus écrire... »

C'est ainsi que le Dr James Parkinson, chirurgien à l'hôpital Saint-Leonard, à Hackney (Londres), décrit en 1817 la maladie qui portera son nom par la suite, qu'il avait baptisé

shaking palsy. (Paralysie agitante)(2)

Ce n'est que plusieurs dizaines d'années plus tard que le travail de James Parkinson est redécouvert par l'équipe du Pr Charcot à Paris, qui décidera de la rebaptiser la maladie de Parkinson (Charcot et Vulpian, 1861).

Le tableau clinique initialement décrit par Parkinson a été complété par Charcot qui identifie une rigidité musculaire spécifique aux patients.

C'est en 1921 que Cruchet décrit pour la première fois la bradykinésie tandis que Wilson décrit l'akinésie en 1925.

2.2 La maladie de Parkinson idiopathique

C'est une maladie dégénérative de cause inconnue, touchant l'ensemble des systèmes :

- dopaminergique (atteinte de la voie nigrostriée à l'origine des symptômes cardinaux répondant au traitement substitutif dopaminergique).
- cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique entraînant ainsi des symptômes dopa-résistants et pouvant expliquer la variabilité de symptômes d'un patient parkinsonien à l'autre.

La maladie de Parkinson est une maladie chronique évoluant lentement mais progressivement avec un début insidieux.

Grâce à des processus de plasticité cérébrale, le cerveau compense la baisse en dopamine permettant un fonctionnement cérébral normal. A partir de 50 à 70% des neurones à dopamine détruits, le cerveau n'est plus en mesure de compenser et les

premiers symptômes apparaissent alors.

2.3 Maladie de Parkinson en chiffres :

2.3.1 Au niveau mondial

Près de 6,5 millions de personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson. Ce chiffre pourrait doubler d'ici 2030 (OMS)

La maladie de Parkinson est : la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien ;

La seconde maladie neurodégénérative, après la maladie d'Alzheimer ;

La seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux).

2.3.2 Au Maroc

On estime à 50.000 le nombre de personnes dans la population marocaine souffrant de la maladie avec une incidence de 4.000 nouveaux cas par an.

Elle commence en moyenne entre 55 et 65 ans, mais peut survenir à tout âge (5 à 8% avant 40 ans) selon l'Association des parkinsoniens au Maroc (APM)

2.4 Physiopathologie :

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative idiopathique. Elle est caractérisée par une mort neuronale qui touche 50 à 70 % de la substance noire compacte mésencéphalique.

Il existe une origine génétique dans 10 % des maladies de Parkinson (10).

La dégénérescence des neurones à dopamine est en outre associée à la présence de corps de Lewy dans la substance noire et dans d'autres zones du cerveau. Les corps de Lewy correspondent à des amas pathogènes formés par une protéine : l' α -synucléine.

Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques est à l'origine d'une baisse importante du taux de dopamine au sein du striatum, ce qui entraîne un déséquilibre fonctionnel entre les voies striato-pallidale directe (qui devient hypoactive) et indirecte (qui devient hyperactive) (figure 4)

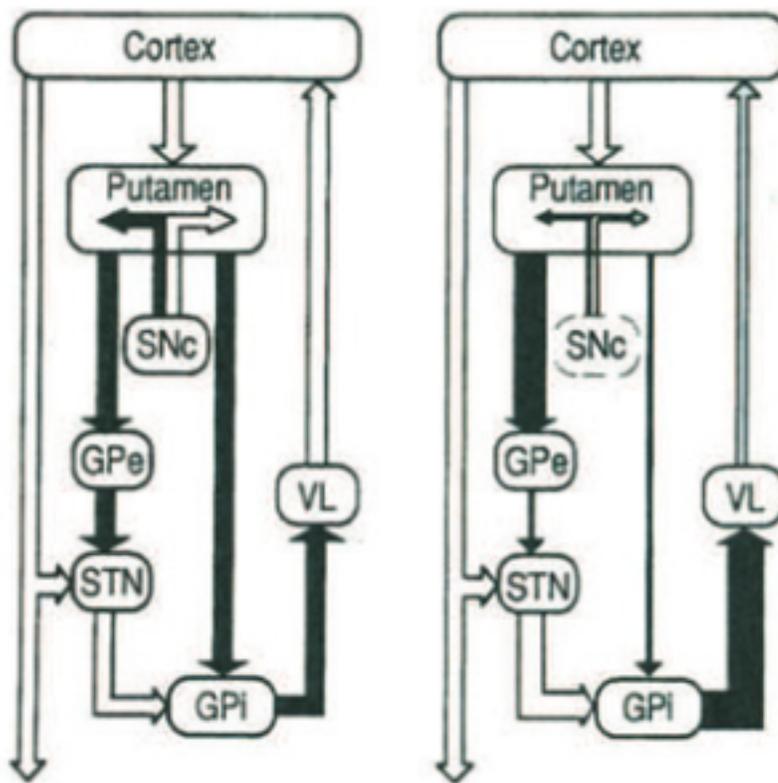


Figure 4 A gauche, rappel de l'organisation et interdépendance des noyaux gris centraux. A droite, déséquilibres engendrés par le déficit dopaminergique dans la

maladie de Parkinson au niveau des noyaux gris centraux □

Flèches noires : inhibition Flèches blanches : excitation SNe : Substantia Nigra, pars compacta GPe : Globus Pallidus externe GPi : Globus Pallidus interne STN : Noyau Sous Thalamique VL : partie Ventro-Latérale du thalamus

Cette dysrégulation des voies striato-pallidales directe et indirecte entraîne une hyperactivité et une désorganisation du patron d'activité des neurones du noyau sous-thalamique et du pallidum interne (GPi), responsables d'une inhibition du thalamus moteur. Cette hypoactivité associée à l'apparition d'oscillations pathologiques au sein de l'ensemble du réseau cortico-sous-cortical est probablement à l'origine de l'akinésie parkinsonienne (DeLong et al, 2007 ; Jenkinson et al, 2011).

La rigidité parkinsonienne et les troubles posturaux seraient dus au trouble du contrôle du tonus musculaire des muscles fléchisseurs des membres et du tronc, en lien avec ce déficit dopaminergique.

Enfin, le tremblement serait en lien avec la dégénérescence des neurones dopaminergiques de l'aire rétro-rubrale A8 (Hirsch et al, 1992).

2.5 Etiologies :

Les causes exactes conduisant à la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson ne sont pas clairement définies mais de nombreux facteurs de risques ont été observés. Ceux-ci peuvent être regroupés en facteurs d'origine génétique et facteurs d'origine environnementale et toxique.

- Facteurs génétiques :

Les scientifiques ont identifié des mutations génétiques susceptibles d'être l'une des causes de la maladie de Parkinson.

Ils ont observé 21 variants génétiques qui semblent être des facteurs de risques.

De nombreuses mutations ont été identifiées sur un ensemble de gènes, dont essentiellement, le gène de l' α -synucléine PARK1 , le gène de la parkine PARK2 ou encore le gène DJ-1 PARK 7.

Toutefois, les formes familiales de la maladie de Parkinson ne représentent que 5 à 10%.

La maladie serait le plus souvent sporadique.

- **facteurs environnementaux** : (à rechercher systématiquement)

- habitat en milieu industriel : exposition prolongée à des solvants organiques, à des métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), au manganèse retrouvé dans le métier de soudeur, au monoxyde de carbone ou encore le sulfure de carbone.

- habitat en milieu rural : exposition aux pesticides organochlorés comme roténone, paraquat ou à des herbicides ou encore la consommation d'eau de puits.

- une neurotoxine, appelée MPTP peut être considérée comme une cause immédiate et permanente de la maladie de Parkinson.

Ce produit, dont des traces ont été trouvées dans de l'héroïne dans les années 1980, a entraîné une forme sévère de la pathologie chez les consommateurs de drogue contaminée.

Le tabac ainsi que le café ont été identifié comme des facteurs protecteurs du fait de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine.

En résumé, la maladie de Parkinson est une affection multifactorielle entraînant une destruction progressive des neurones dopaminergiques se manifestant par différents symptômes.

2.6 Symptomatologie :

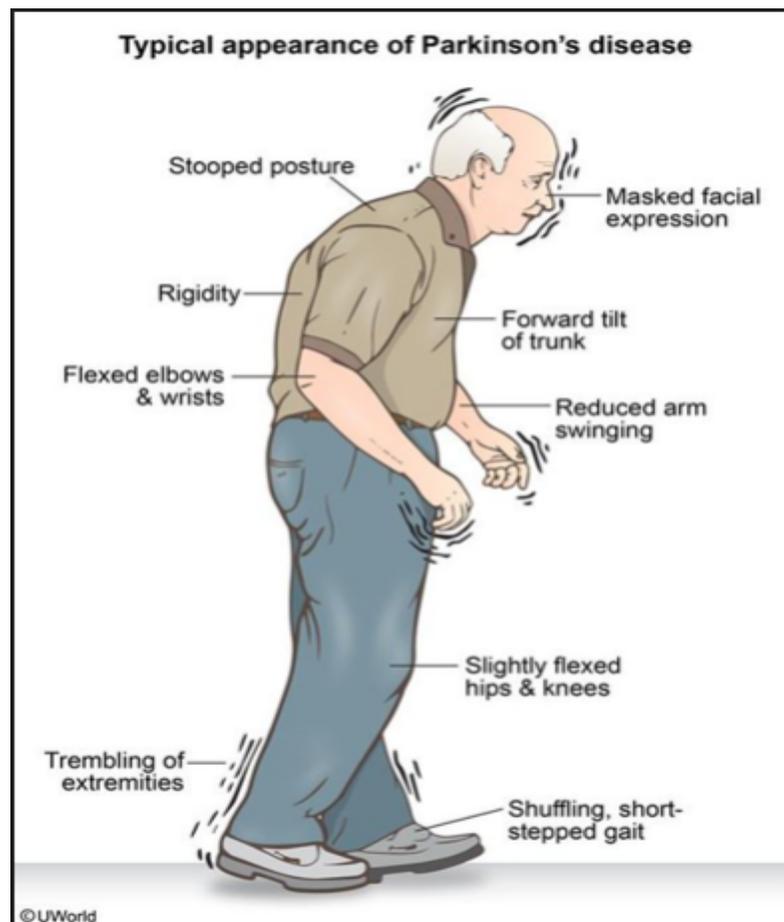
Le diagnostic de maladie de Parkinson est essentiellement clinique.

Il repose sur l'existence d'une triade parkinsonienne observée après un examen clinique minutieux ainsi qu'une anamnèse.

Ces symptômes ne sont pas systématiquement tous présents en même temps et peuvent être d'intensité variable.

La manifestation des signes cliniques est unilatérale ou asymétrique.

Cette asymétrie persiste tout au long de la maladie.



- **Signes moteurs :**

- ***Akinésie*** : principal symptôme de la maladie de Parkinson.

Elle est caractérisée par une difficulté à initier le mouvement entraînant une disparition du caractère automatique de la motricité.

L'initiation et la réalisation du mouvement étant donc plus lente demandant au patient une mobilisation de ressources attentionnelles.

Cette akinésie peut être variable en fonction de l'état émotionnel du patient, de sa fatigue, de sa concentration.

Dans la maladie de Parkinson on note une démarche typique : *progression à petits pas, perte du balancement des bras à la marche, dos vouté, rigidité du cou, difficulté au démarrage de la marche au franchissement d'obstacle*

Le mouvement est souvent ralenti : bradykinésie et son amplitude est réduite : hypokinésie.

On note également des difficultés dans les mouvements nécessitant la motricité fine telle que l'écriture ou encore une amimie que l'on visualise typiquement en demandant au patient de faire les marionnettes.

- ***Le tremblement :***

On l'observe au repos. Cette caractéristique est spécifique de la maladie de Parkinson.

Il a une prédominance distale et disparaît pendant l'action ou le sommeil.

Ce tremblement est exacerbé par les épisodes de stress.

Il touche le plus souvent un membre et est unilatéral mais à tendance à toucher les deux côtés avec l'évolution de la maladie. Ce sont essentiellement les mains qui sont touchées.

- ***La rigidité :***

Hypertonie musculaire entraînant une rigidité du rachis et des membres.

Elle provient d'une lésion du système nerveux extra pyramidal.

- ***Les troubles de la marche :***

On note une démarche typique : progression à petits pas, perte du balancement des bras à la marche, dos vouté, difficulté au démarrage de la marche ou au franchissement d'obstacle.

- **Signes non moteurs :**

- Dysarthrie : voix monotone et monocorde. Elle est souvent étouffée et mal articulée. Les traits du visage sont souvent figés.
- Paresthésies
- Douleurs musculaires liées à la l'hypertonie musculaire. Elles peuvent être paroxystique sous forme de crampes ou alors plus diffuses et plus continues.
- Troubles vésicaux sphinctériens : impériosité mictionnelle liée à une modification du fonctionnement de la vessie.
- Constipation liée à un ralentissement du péristaltisme intestinal.
- Hypotension orthostatique
- Trouble du sommeil constaté chez plus de 50% des malades. On

constate une longue période de réveil la nuit et de réveil matinaux.

- Asthénie
- Apathie
- Anxiété souvent épisodique à type d'accès de panique.
- Syndrome dépressif chez environ 50% des malades lié à un manque de dopamine. Il est souvent considéré comme réactionnel au handicap de la maladie de Parkinson et à la notion de perte de sa qualité de vie antérieure.
- Troubles de la déglutition liés à une altération des temps buccal et pharyngé.
- Anosmie.
- Troubles cognitifs souvent révélés par des tests neuropsychologiques. On observe fréquemment des troubles mnésiques associés à un ralentissement idéatoire.
- Troubles de la sexualité :
 - L'atteinte végétative est la principale cause des troubles de l'érection, de l'éjaculation mais également à atteindre l'orgasme chez l'homme.
 - Chez la femme on observe une perte de la lubrification

vaginale ainsi qu'une anorgasmie.

Différentes phases de la maladie :

Dans l'évolution de la maladie de Parkinson, on observe généralement 4 phases d'avancée de la maladie :

- phase initiale :

La maladie a un début silencieux, il s'écoule généralement entre 5 à 10 ans entre le début de la maladie et l'apparition des premiers signes de la maladie de Parkinson

Elle est difficile pour les patients avec l'apparition des premiers symptômes.

Trois symptômes poussent alors le malade à consulter : les tremblements de repos, la bradykinésie et la rigidité d'un membre.

A ce stade, la maladie n'a pas trop de répercussion sur l'aspect professionnel du patient mais a parfois une répercussion sociale avec un malade ayant du mal à accepter la maladie et la perte progressive de sa « bonne condition physique ».

- phase dite de « lune de miel » ou d'équilibre thérapeutique :

Période où la manifestation des symptômes de la maladie de Parkinson n'est pas très importante.

Grâce à l'instauration du traitement dopaminergique, le malade poursuit alors sa vie de façon quasi normalement avec une bonne réponse au traitement. Cette période peut durer entre 3 à 8 ans.

L'efficacité du traitement est alors optimale avec peu voire pas d'effets indésirables du traitement

- phase de fluctuations : complications

Période d'aggravation évolutive des symptômes de la maladie de Parkinson.

Le traitement dopaminergique perd de son efficacité avec une aggravation épisodique des symptômes moteurs.

Les doses de traitement anti parkinsonien doivent alors être adapté avec augmentation des doses ou augmentation du fractionnement des prises.

Après plusieurs années de dopathérapie, des fluctuations motrices surviennent, caractérisées par une reprise des symptômes avec alternance de période ON et de période OFF ainsi que des dyskinésies.

Une akinésie de réveil et de fin de doses sont les premiers symptômes de cette phase.

L'apparition de ces complications amènent le neurologue qui suit le patient à revoir sa stratégie thérapeutique.

On observe différents types de complications :

- Complications motrices :
 - Les dyskinésies :

Ce sont des mouvements anormaux induits par le traitement par lévodopa.

On distingue :

- Dyskinésie de début ou de fin de dose : Mouvements irréguliers de début de dose ou mouvements dystonique de fin de dose
- Dyskinésie de milieu de dose : elles sont les plus fréquentes. Elles se caractérisent par des mouvements choréiques des membres, du tronc ou du cou ou également des mouvements dystoniques du visage, blépharospasme, torticolis.
- Dystonie des périodes OFF : dystonie matinale.
 - Les fluctuations :
 - Akinésie matinale
 - Akinésie de fin de dose ou wearing Off
 - Akinésie nocturne : difficulté à se retourner dans le lit.

C'est à ce stade qu'est discuté l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde quand celle-ci est possible ou alors l'instauration d'une pompe à apomorphine quand la SCP n'est pas envisageable

- phase d'aggravation de la maladie ou phase de déclin :

Elle correspond au stade terminal de la maladie.

Les signes axiaux (chute, troubles de déglutition, perte de l'équilibre) deviennent présents

Les symptômes s'aggravent inexorablement entraînant une dégradation de l'état du patient qui devient de plus en plus dépendant le rendant ensuite grabataire. A ce stade apparaissent des manifestations psychologiques : troubles mnésiques, dépression, confusion voire démence mais aussi des troubles sexuels ou urinaires.

2.7 Echelles d'évaluation :

Les différentes échelles utilisées permettent une évaluation globale du patient.

Elles n'ont aucune visée diagnostique.

Elles permettent d'apprécier l'évolution de la maladie mais également le retentissement sur la vie quotidienne ainsi que la réponse au traitement.

Elles sont souvent étudiées lors de certaines décisions thérapeutiques notamment chirurgicales.

Elles comprennent principalement l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), l'échelle de Schwab et England et les stades de Hoehn et Yahr mais aussi d'autres tests tels que PDQ-39, le NMS ou encore le Questionnaire PD NMS

- L'échelle UPDRS : c'est une méthode simple et efficace d'évaluation de la maladie de Parkinson(11).

Elle offre au neurologue des informations utiles sur l'évolution des symptômes et permet d'adapter la prise en charge.

Le neurologue donne des points à chaque item en fonction des réponses et de l'examen clinique allant de 0 à 4.

Le score total va de 0 (pas de handicap) à 199 (incapacité totale).

L'évaluation de la maladie de Parkinson avec cette échelle prend de 15 à 25 min, en fonction de l'état du patient.

Elle est divisée en 6 parties ; les trois premières parties étant centrées sur le patient et le handicap engendré par la maladie, la quatrième sur les complications liées au traitement, la cinquième utilise l'échelle de Hoehn et Yahr et la sixième utilise l'échelle de qualité de vie de Schwab et England.

Détails de cette échelle de UPDRS

- *état mental, comportemental et thymique du patient* :
 - affaiblissement intellectuel
 - troubles de la pensée
 - dépression
 - motivation-initiative

- *activités de la vie quotidienne* : a déterminer en période ON et en période OFF
 - parole
 - salivation
 - déglutition
 - écriture
 - s'alimenter et manipuler les couverts

- habillage
- hygiène
- se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures
- chute non liée au piétinement
- piétinement lors de la marche.
- Marche
- Tremblement
- Troubles subjectifs sensitifs lié au parkinsonisme.

- *examen moteur :*

- parole
- expression faciale
- tremblement de repos
- tremblement d'action ou tremblement postural des mains
- rigidité
- tapotement des doigts
- mouvement des mains
- mouvements alternatifs rapides
- agilité de la jambe
- se lever d'une chaise
- posture
- stabilité posturale
- démarche
- bradykinésie corporelle ou hypokinésie

- *complications du traitement :*

- dyskinésie :
 - durée

- incapacité
 - douleur
 - présence d'une dystonie matinale précoce
 - fluctuations cliniques
 - y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?
 - y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?
 - est-ce que certaines des périodes off surviennent soudainement c'est à dire en quelques secondes ?
 - quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?
 - autres complications
 - le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?
 - le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence)
 - le patient a-t-il une hypotension orthostatique ?
- *stades de Hoehn et Yahr : évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 stades(12) :*
- stade 1 : maladie unilatérale
 - stade 1,5 : maladie unilatérale avec atteinte axiale
 - stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre
 - stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.

- stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome
- stade 4 : handicap sévère, toujours capable de marche ou de se tenir debout sans aide.
- stade 5 : malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

- *Échelle de Schwab et England*

Elle permet d'évaluer la capacité du patient à effectuer des activités de la vie quotidienne en termes de vitesse et d'autonomie(13).

- 100 % — totalement indépendant
- 90 % — indépendant, mais plus lent
- 80 % — indépendant conscient de sa lenteur
- 70 % — pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)
- 60 % — partiellement dépendant
- 50 % — aidé dans 50 % des activités
- 40 % — très dépendant
- 30 % — peu d'activités effectuées seul
- 20 % — ne fait rien seul — aidé légèrement
- 10 % — alité – totalement dépendant
- 0 % — alité — troubles végétatifs

D'autres exemples d'échelle ou de test pouvant être utilisés par les neurologues :

- **Échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS).**
- **Echelle de Mattis (Mattis Dementia Rating Score)**

Elle est utilisée pour évaluer les fonctions Cognitives(14).

Un score < 130/144 est une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde selon les normes européennes.

Cependant, au Maroc des scores allant jusqu'à 123/144 sont acceptés.

- PDQ-39:

Cette échelle de qualité de vie comprend 39 questions sur huit domaines importants de la santé et des activités quotidiennes du patient

- **Enquête NMS** : évalue neuf domaines de symptômes non moteur aidant ainsi le neurologue à quantifier les symptômes de la maladie de Parkinson en fonction de leur fréquence et de leur gravité et de leur fréquence.

- **Mini-examen de l'état mental (MMSE)** : un moyen simple d'évaluer les troubles cognitifs, à l'aide d'un bref questionnaire de 30 points.

- **Questionnaire PD NMS**: ce questionnaire de 30 points évalue les difficultés non motrices des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ayant un impact sur la qualité de vie. Les domaines abordés sont le sommeil, la constipation, la vision, les odeurs, les problèmes sexuels et la mémoire.

2.8 Traitements :

La prise en charge de la maladie de Parkinson consiste à compenser le déficit en dopamine généré par cette apoptose.

2.8.1 Traitements médicamenteux :

Dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, on retrouve différents traitements médicamenteux dont le mécanisme d'action et le mode d'administration sont très variés.

Les traitements médicamenteux reposent sur l'utilisation de cinq classes de substances.

L'émergence de la L-dopa a permis d'améliorer considérablement la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints de Parkinson. Cependant cette molécule ne permet pas d'arrêter la progression de la maladie.

▪ ***La L-dopa :***

C'est le médicament le plus puissant pour l'amélioration des troubles moteurs. L'objectif étant de rétablir le tonus dopaminergique inhibiteur.

On observe une régression d'au moins 50 % des symptômes moteurs sous L-Dopa associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase prise toutes les 3 à 4 heures.

Elle permet le passage de la barrière hémato encéphalique.

Une fois présente au niveau cérébral, la L-dopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est transformée en dopamine par décarboxylation.

Cependant les effets de la L-Dopa varient après plusieurs années.

Le traitement ne régule plus aussi efficacement les symptômes (fluctuations, effets On/Off et les dyskinésies).

Le neurologue est alors amené à changer sa stratégie thérapeutique en augmentant les doses ou en les fractionnant davantage(15).

La L-dopa (modopar sinemet, stalevo) provoque des dyskinésies au bout de quelques années de traitement. Elle a donc tendance à être utilisée après plusieurs années de maladie ou si les autres traitements ont perdu de leur efficacité(16).

Ses effets indésirables sont (17):

- Vomissements à l'introduction du traitement
- Hypotension avec vertiges au réveil

- Hallucinations
- Somnolence

▪ ***Les agonistes dopaminergiques : sifrol, trivastal, requip, pramipexole.***

Les molécules se fixent sur les récepteurs naturels de la dopamine au niveau cérébral afin de produire le même effet.

Ils vont se lier aux neurones cérébraux comme s'il s'agissait de dopamine augmentant ainsi la neurotransmission de dopamine au niveau neuronal.

Ils provoquent moins de dyskinésies mais présentent plus d'effets indésirables que la L-Dopa.

Ils peuvent être prescrit seul au début de la maladie ou en association avec la L-Dopa afin d'en diminuer les doses.

Ses effets indésirables :

- nausées et vomissements
- hypotension
- somnolence et accès de sommeil
- hallucinations
- épisodes délirants
- humeur fluctuante
- addiction au jeu

○ *médicaments non dérivés de l'ergot de seigle* : ropinirole, pribédil, pramipexole, rotigotine.

Être vigilant car peuvent lors d'utilisation prolongée être responsable d'atteinte des valves cardiaques ou de fibrose.

- *médicaments dérivés de l'ergot de seigle* : bromocriptine, lisuride.

- ***Les inhibiteurs de la COMT :***

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B rasagiline, selégiline : ils ont une action dopaminergique en inhibant les enzymes dégradant la dopamine au niveau cérébral.

- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (entacapone, talcapone) permet de majorer l'effet de la L-Dopa quand ils sont pris en association.

- ***Les anticholinergiques : akineton artane, lepticure, parkinane.***

Ils font partie de la première et la plus ancienne classe de médicaments antiparkinsonien.

Ils bloquent l'action de l'acétylcholine dont l'action est opposée à celle de la dopamine.

Leur effet antitremulant les placent dans l'arsenal thérapeutique chez le patient Parkinsonien jeune.

Leurs effets indésirables : rétention urinaire, confusion, glaucome aigu, sécheresse buccale, état confusionnel

- ***L'amantadine :***

Son mode d'action est antiglutamatergique.

Elle possède un léger effet antitremulant et antiparkinsonien utile en début de maladie mais c'est son effet antidyskinétique en phase plus avancée qui est recherché.

Elle permet lorsque la maladie est plus évoluée de diminuer les dyskinésies

induites par le traitement sans avoir à diminuer les doses de L-dopa

Effets indésirables : hallucinations, syndrome confusionnel.

La pompe à apomorphine : elle est mise en place quand le patient présente des dyskinésies sévères ou des fluctuations d'efficacité de la L-Dopa.

La perfusion en continue dopaminergique permet de diffuser de manière continue et automatique tout au long de la journée un débit de base ou alors en cas de blocage de faire des bolus manuels

Elle est présentée sous forme de pompe reliée à un cathéter au niveau abdominal.

La pompe à apomorphine permet de diminuer de 30 à 64% les dyskinésies, de diminuer progressivement les doses de L-Dopa d'environ 50%, de réduire le temps de blocage moteur off notamment grâce au bolus de 40 à 80% mais surtout d'améliorer d'environ 70% la qualité de vie des patients.

Elle est souvent proposée aux patients qui ne peuvent pas bénéficier de la stimulation cérébrale profonde.



Ces traitements sont efficaces sur les symptômes moteurs de la maladie mais doivent être augmentés tout au long de la maladie afin de continuer à être efficace.

2.8.2 Traitements non médicamenteux :

Afin de prendre en charge le patient dans sa globalité en complément de la prise en charge médicamenteuse, différents acteurs gravitent autour du patient : le kinésithérapeute, l'orthophoniste ou encore l'ergothérapeute.

Tous interviennent auprès du patient dans le but de maintenir son autonomie en améliorant sa mobilité et son équilibre, en travaillant sur les difficultés langagières rencontrées par le patient ainsi que les problèmes de déglutition et enfin en améliorant l'autonomie du patient par le biais d'aménagement environnementaux adaptés.

- *La rééducation fonctionnelle/ la kinésithérapie :*

Idéalement elle commence dès la pose du diagnostic de malade de Parkinson.

Elle est essentielle pour lutter contre l'hypertonie musculaire.

Elle permet d'entretenir les muscles et les articulations facilitant ainsi le maintien de l'équilibre et de la marche.

Le kinésithérapeute est un acteur clé dans la gestion des troubles moteurs, sa prise en charge va venir compléter la prise en charge médicamenteuse.

Par l'intermédiaire d'exercices, elle va permettre de maintenir les capacités motrices du patient atteint de parkinson et de prévenir les chutes, les troubles de l'équilibre et de la posture.

Le patient peut également bénéficier de cures thermales qui montrent un bénéfice sur les douleurs induites et la rigidité induite par la maladie de Parkinson.

- *L'orthophonie :*

Elle permet d'améliorer la dysarthrie par des exercices. En effet, on observe fréquemment chez les patients parkinsoniens, un défaut de synchronisation entre le souffle et la parole. Cela entraîne des troubles du langage : difficulté à parler, accélération du débit ou encore diminution du timbre de voix.

L'orthophonie aide également à la gestion des troubles de déglutition.

On peut également y avoir recours lors de troubles des expressions faciales.

▪ *L'ergothérapie :*

Elle permet au patient d'aménager son environnement, son logement et de modifier quand il en est nécessaire les objets habituels afin d'améliorer au mieux la vie quotidienne du patient tout en palliant au handicap généré par la maladie.

C'est à ce stade que s'ouvre la discussion autour d'une chirurgie fonctionnelle.

Cette chirurgie consiste en la mise en place d'électrodes de stimulation dans le territoire sensorimoteur (portion dorsolatérale) des 2 noyaux sous-thalamiques.

2.8.3 Traitement chirurgical :

Ces dernières années, nous avons vu une nette augmentation de la prise en charge chirurgicale de la maladie de Parkinson grâce aux progrès de la biotechnologie médicale notamment dans les techniques de neurochirurgie stéréotaxique.

Les prises en charge chirurgicales sont améliorées grâce à ces nouvelles techniques mais également grâce à de meilleures connaissances des structures anatomiques qui sont impliquées dans l'organisation et le contrôle du mouvement.

Les premières interventions chirurgicales ont eu lieu dès le XIX^{ème} siècle. A cette époque, en 1880, Horsley effectuait une résection partielle du cortex moteur pour traiter des mouvements athétosiques.

Dans la fin des années 1930, Meyers était le premier neurochirurgien à réaliser une lésion en regard des ganglions de la base pour le traitement de mouvements anormaux.

L'apparition de la chirurgie stéréotaxique technique initiée par le neurochirurgien Wycis et le neurologue Spiegel a révolutionné la neurochirurgie en permettant grâce à des repères intracrâniens de déterminer les coordonnées des ganglions de la base. Elle émergea à la suite de leurs recherches afin de trouver une alternative à la lobotomie frontale mais surtout à ses effets secondaires

En 1954, Hassler et al effectuaient une thalamotomie initialement vers la partie ventro latérale ensuite avec l'apparition de l'électrophysiologie peropératoire, vers le noyau ventral intermédiaire(Vim). Ils observaient grâce à cette technique une nette amélioration des tremblements.

La thalamotomie permettait une disparition de 85 à 90% des tremblements.

Dans les années 1970-1980, les approches chirurgicales ont connu un net déclin avec l'avènement de la L-dopa hormis ces thalamotomies focalisées au Vim.

Cependant, après plusieurs années de dopa thérapie, les doses devaient être augmentées significativement et apparaissaient des troubles moteurs c'est pourquoi la chirurgie était de nouveau envisagée pour certains malades.

Avec l'acquisition de nouvelles connaissances, les procédures étaient plus encadrées exigeant à la fois une bonne détermination de la cible en préopératoire et un enregistrement neurophysiologique peropératoire afin de vérifier si le site de la lésion choisi n'était pas trop latéral en regard de la capsule interne ni trop dans les structures thalamiques trop postérieures.

C'est ainsi que le Pr Benabid en 1987 mis en évidence fortuitement la disparition des tremblements à haute fréquence lors d'une thalamotomie.

De cette découverte la décision fut prise d'essayer cette technique chez un patient ayant bénéficié d'une thalamotomie qui souhaitait un geste controlatéral. Une électrode de stimulation à haute fréquence fut introduite dans le thalamus non opéré pour réduire les tremblements et éviter les troubles cognitifs liés à une thalamotomie bilatérale.

La thérapeutique lésionnelle pratiquée par une thermocoagulation (60 à 90 secondes par radio fréquence ou, par radiochirurgie avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gy avec un contrôle clinique via la manœuvre de Barré ou le contrôle du langage), a donc été remplacé par une thérapeutique fonctionnelle.

Les nécroses thermiques induites par cette thermocoagulation autour de l'extrémité active de l'électrode sont définitives, non modulables et impossible à bilatéraliser (sauf pour le NST) au risque d'engendre des troubles cognitifs ou du langage.

C'est pourquoi la stimulation cérébrale profonde a été privilégiée et est devenue maintenant le traitement de référence dans les formes avancées de la maladie de Parkinson.

3. La neurostimulation cérébrale profonde :

3.1 Historique :

En 1987, le Pr Alim-Louis Benabid Neurochirurgien et Physicien au CHU de Grenoble, décida de changer la fréquence de l'électrode initialement réglée à 50 Hz et de l'augmenter à 100 Hz.

Cela faisait partie du protocole opératoire de chirurgie qui consiste à stimuler les neurones environnants la zone à léser afin de tester les conséquences du geste que le chirurgien s'apprête à effectuer et de s'assurer que ce geste ne risque pas d'endommager des fonctions importantes.

En augmentant ainsi la fréquence, le Pr Benabid a noté une nette régression des tremblements. Il en a donc déduit que le voltage initialement utilisé n'était pas efficace car pas assez élevé.

"A l'époque, les lésions cérébrales réalisées pour réduire les symptômes des patients atteints de tremblements sévères étaient irréversibles. Les cliniciens rêvaient d'une nouvelle approche thérapeutique, réversible et modulable, pour améliorer l'efficacité et la sécurité du traitement. D'où ces expérimentations", explique le Pr Pierre Pollak, neurologue à Genève, qui travaillait alors avec Alim-Louis Benabid.

Tous deux décident alors de mener un essai clinique : ils implantent deux électrodes dans le cerveau des patients, une dans chaque hémisphère, connectées à un électrostimulateur placé sous la peau au niveau du thorax.

Le bénéfice est si important que l'indication est rapidement approuvée par les autorités de santé. Il s'agissait alors d'une petite révolution conduisant à *"une réduction des symptômes de 75 % en moyenne, de façon durable, et le tout grâce à une technique réversible"*, précise Pierre Pollak.

En 1993 avec l'aide du Dr Pollak et grâce à l'amélioration des connaissances du réseau des ganglions de la base, ils démontrent une cible de prédilection dans la

stimulation cérébrale profonde : le noyau sous thalamique

C'est à la suite de cette découverte que la stimulation cérébrale profonde s'est développée davantage pour devenir aujourd'hui le traitement au stade avancé de la maladie de Parkinson.

Le succès opératoire réside en une bonne sélection des malades, une précision du geste chirurgical avec bon positionnement des électrodes au niveau de la cible mais également une bonne qualité de prise en charge post opératoire.

3.2 Critères d'inclusion chirurgicale

Pratiquée sur 5 à 10% des malades de Parkinson. Elle nécessite donc une sélection pré opératoire drastique. Elle ne sera proposée qu'à des malades présentant une maladie de parkinson idiopathique (définie selon les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank : UKPDSBB) remplissant ces critères (18):

- âgé de moins de 70 ans.
- bon état général
- avoir une IRM cérébrale normale.
- présentant des dyskinésies invalidantes

-qui ont déjà traversé leur lune de miel : période où le traitement dopaminergique semble être le plus efficace avec une nette diminution de la symptomatologie initiale et des troubles moteurs. Le patient mène alors une vie quasiment normale. Cette période peut aller jusqu'à 10 ans.

- sans démence ni dépression

-sensible au traitement par L-dopa mais dont les doses ont fortement augmenté. Un traitement est considéré comme optimisé lorsque les actions thérapeutiques ont été correctement tentées : utilisation d'un agoniste dopaminergique, L-dopa fractionnée à la dose de 800mg pour au moins trois mois, essai d'un inhibiteur de la COMT.

Cette sensibilité au traitement dopaminergique est le meilleur indicateur de bons résultats de stimulation cérébrale profonde.

Lorsque le patient répond à tous ces critères, le neurologue qui le suit présente son dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire avec la présence du neurologue, d'un neurochirurgien expérimenté en stimulation cérébrale profonde.

L'opération consiste à implanter de manière symétrique deux électrodes au niveau des noyaux sous thalamique.

Les interventions ont été effectuées au sein du service de Neurochirurgie de l'hôpital Hassan II de Fès par le Professeur CHAOUI EL FAIZ Mohammed.

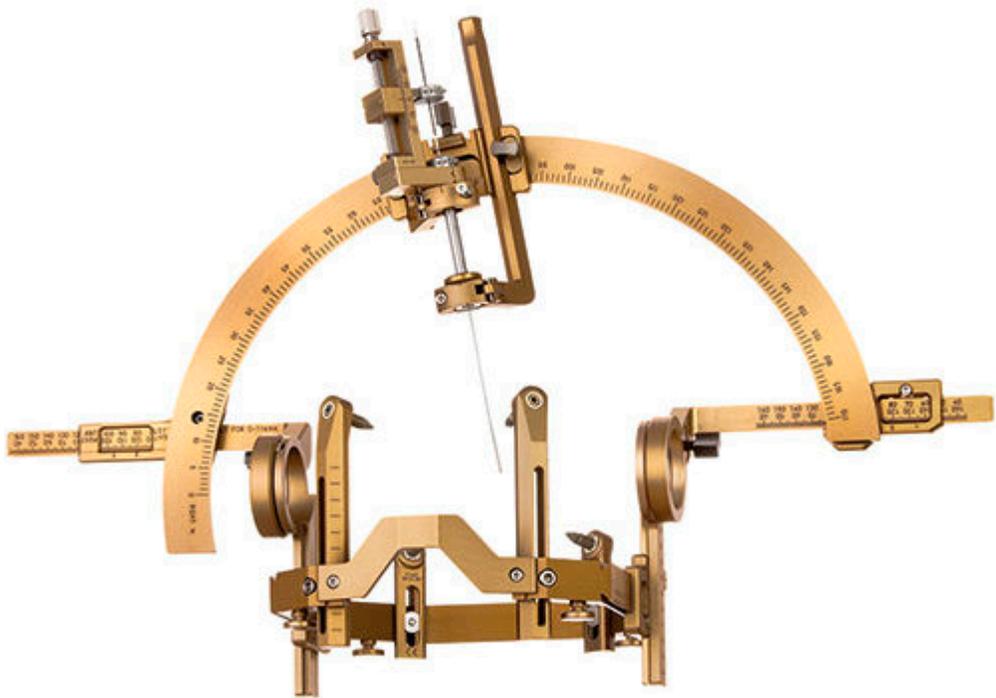
3.3 Les différentes étapes de l'intervention (4)

- *la veille :*

- réalisation d'une IRM de planification pour le repérage de la cible : le noyau sous thalamique dont le volume ne dépasse pas les 30 mm³.

De nombreuses études ont montré que le noyau sous thalamique comme cible pour la SCP est la cible la plus efficace car durable dans le temps. Il a été prouvé que la stimulation du GPi améliore le patient au cours des trois mois postopératoires puis l'effet de la SCP diminue progressive. De plus, le NST nécessite des paramètres de stimulation cérébrale profonde plus bas.

- arrêt du traitement anti parkinsonien progressivement afin d'obtenir un blocage des mouvements du patient le jour du bloc opératoire. Il sera donc plus aisé de visualiser la cible et l'efficacité de la stimulation.
- *le jour de l'intervention :*
 - préparation cutanée du malade badigeonnage et rasage.
 - mise en place du cadre de stéréotaxie après anesthésie locale.



- *Cadre de stéréotaxie Leksell Stereotactic System®*

- Le patient est amené en TDM crâne avec son cadre de stéréotaxie. Réalisation de l'examen avec injection de produit de contraste.
 - Fusion des données de l'IRM de la veille avec les images du scanner du jour par l'intermédiaire d'un logiciel *surgiplan* afin de localiser au mieux la cible et la trajectoire à adopter pour y parvenir.
 - Report des données pour les deux cibles sur le logiciel utilisé au bloc opératoire
 - Acheminement du patient au bloc opératoire.
 - Implantation des électrodes
 - Mise en place du boîtier de stimulation
- *Quelques jours après l'intervention :*
- Stimulation cérébrale et réglages.

3.4 Déroulement de l'intervention :

- *Repérage de la cible(19) :*

L'IRM réalisée la veille de l'intervention permet de visualiser la cible : **le noyau sous thalamique** dont le volume ne dépasse pas les 30mm³.

Les coordonnées de la cible sont définies dans l'espace par rapport à CA-CP (commissure antérieure-commissure postérieure) selon 3 axes x = latéralité, y = antéropostériorité et z = profondeur. Elles sont converties dans le référentiel de stéréotaxie.

- La coupe en T1 axiale permet de repérer la ligne bi commissurale reliant la commissure antérieure et la commissure postérieure.
De là en prenant comme repère le point médio commissural, on

retrouve le noyau sous thalamique qui siège

- 5mm en bas
- 2mm en arrière
- 9 à 12 mm en dehors du point médio commissural

- La coupe en T2 coronale permet de visualiser les noyaux rouges et la capsule interne où le noyau sous thalamique (repérable par son forme ovalaire) siège juste en dehors.

Il est en hyposignal T2

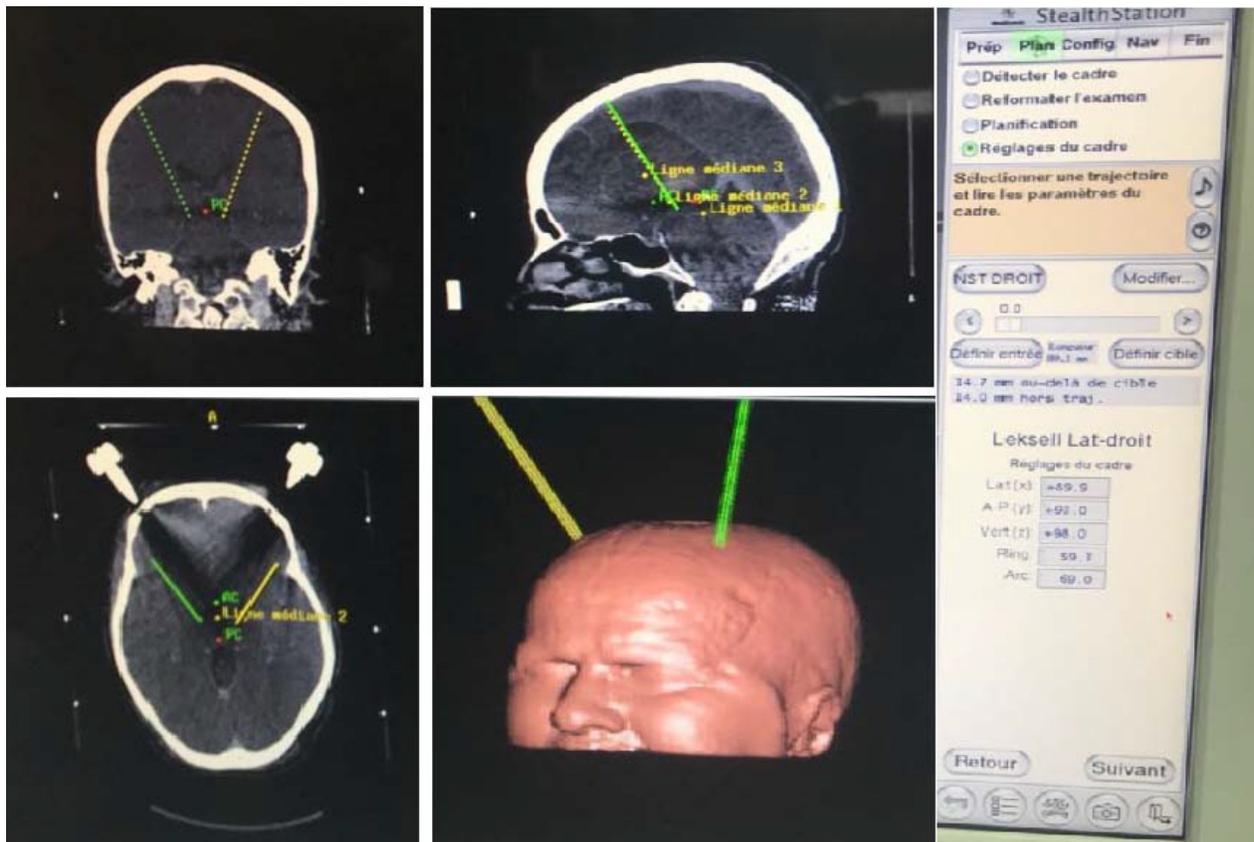
- La séquence T1 injectée permet de visualiser les vaisseaux afin d'éviter l'implantation des électrodes dans le trajet des vaisseaux.

- Mise en place du cadre de stéréotaxie sous anesthésie locale avec instauration d'une antibiothérapie prophylaxique.
- Réalisation de la TDM crâne dans les conditions stéréotaxiques avec injection de produit de contraste
- Fusion des données grâce au logiciel *Surgiplan*
- Détermination de la cible finale en choisissant la trajectoire la plus adéquate en évitant
- Acheminement du malade au bloc opératoire
 - Préparation locale du patient
 - Installation du patient en décubitus dorsal avec le cadre de stéréotaxie
 - Ouverture cutanée
 - Trépanation
 - Ouverture de la dure mère avec coagulation afin de l'affiner.
 - **Mise en place des électrodes** : sous anesthésie locale dans la

mesure du possible.

Le microdescendeur des électrodes est en position avec un tube de guidage.

La trajectoire définie grâce au logiciel *surgiplan* est alors utilisée.

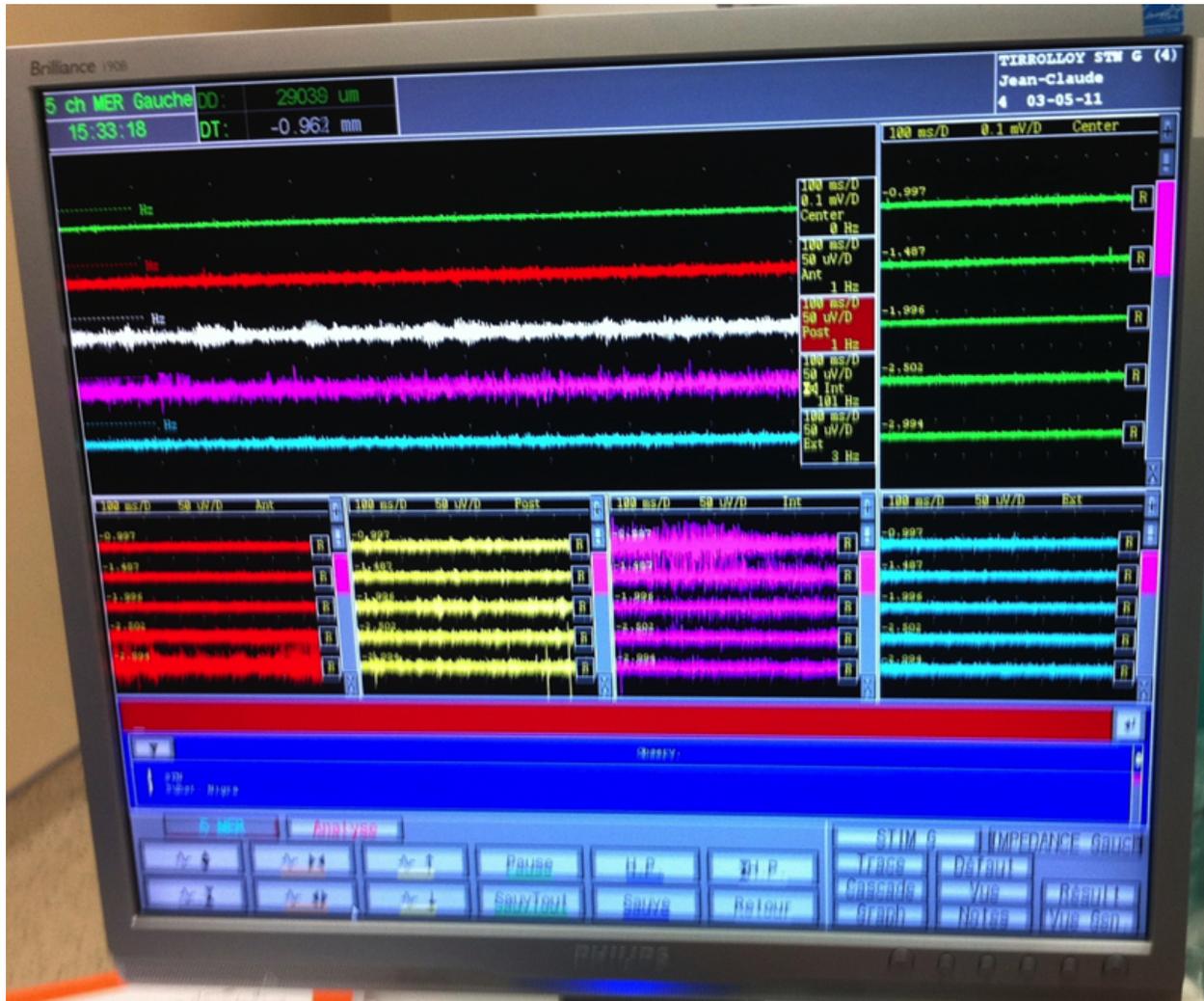


Réalisation d'un orifice osseux en regard de la grande circonvolution frontale permettant la mise en place des électrodes temporaires

Pendant l'insertion des électrodes, le neurochirurgien va contrôler le bon trajet et la progression de celles-ci grâce à l'amplificateur de brillance.

Grâce aux électrodes temporaires, le neurochirurgien, le neurologue et le neurophysiologiste enregistrent l'activité du cerveau.

Cet enregistrement permet de repérer en progressant, la cible sous thalamique puisque les neurones de cette région ont des caractéristiques spécifiques : fréquence de décharge élevée avec activités rapides en bouffées irrégulières de potentiels d'actions ou « spikes »



Enregistrement électrophysiologique

En substance blanche aucun signal n'est enregistré

Elles permettent de s'assurer que l'électrode permanente sera bien placée.

Durant l'intervention des stimulations de ces électrodes temporaires vont être effectuées afin voir si la stimulation apporte une amélioration.

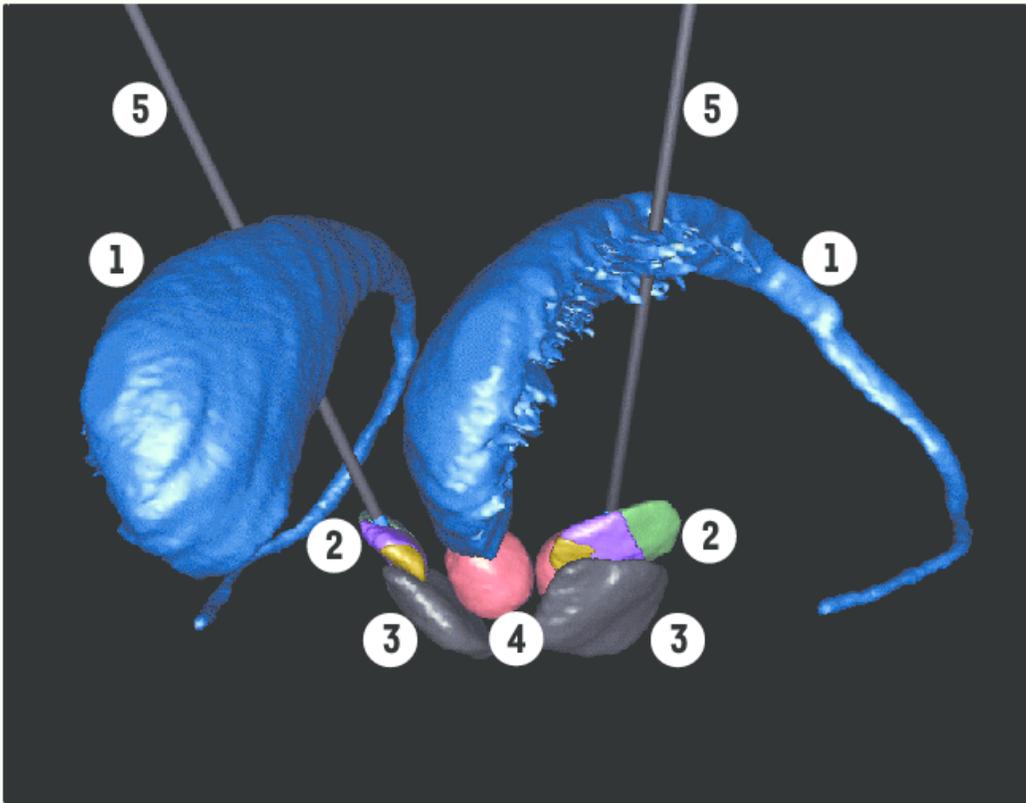
La simulation à haute fréquence des électrodes est effectuée et le clinicien évalue ses effets sur la rigidité et les tremblements.

Une fois les vérifications effectuées, mise en place l'électrode définitive qui comporte 4 plots à la place de l'électrode d'enregistrement pour laquelle un effet thérapeutique a été obtenu avec une faible intensité de courant et un seuil d'apparition des effets secondaire élevés.

L'opération est ensuite effectuée de l'autre côté pour l'implantation de la seconde électrode.

On retire ensuite l'électrode d'enregistrement et on fixe celle-ci a un capuchon spécial « stimlock » elle est ensuite tunnelisée et reliée en sous cutané.

Le stimulateur est connecté et implanté en fin d'intervention au niveau sous-clavière.



Stimulation cérébrale profonde du NST. Image 3D d'implantation d'électrodes bilatérale pour stimulation cérébrale profonde du NST. 1 : noyau caudé ; 2 : noyau sous-thalamique (territoires : moteur en vert ; associatif en violet ; limbique en jaune) ; 3 : substance noire ; 4 : noyau rouge ; 5 : électrodes. Crédits D'après Jérôme Yelnik, Eric Bardin et Sara Fernandez Vidal pour l'image de l'atlas 3D histologique des GB.

Après l'intervention une imagerie est effectuée afin de vérifier le bon positionnement des électrodes et l'absence de complications post opératoires.

Une radio de crane et une radio pulmonaire seront également réalisées afin de suivre le bon trajet des électrodes jusqu'au boîtier placé en sous clavière

3.5 LA STIMULATION :

3.5.1 Mécanisme d'action :

Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde sont encore discutés.

La première hypothèse envisagée est que la SCP produise une inhibition de la structure par bloc de dépolarisation des neurones stimulés. Elle a un effet similaire à celui de la lésion de la structure cible. Cet effet inhibiteur résulterait d'une dépolarisation excessive des neurones stimulés. Lorsque la fréquence de stimulation est très supérieure à la fréquence de décharge spontanée du neurone, son activité intrinsèque se trouverait effacée(20).

Une deuxième hypothèse a été avancé selon laquelle la stimulation du NST entraîne une suppression de l'activité pathologique de ce noyau mais elle déclenche également une nouvelle activité des neurones constituée de bouffées de potentiel d'action d'une fréquence de 64 à 84Hz.

Des études réalisées chez les animaux ont démontré que la SCP permettrait d'activer les fibres nerveuses nigrostriatal et pallidonigral ce qui augmenterait le relâchement de la dopamine. La concentration de dopamine extracellulaire augmenterait mais le nombre de cellule dopaminergique quant à lui resterait inchangé.

La stimulation aurait donc un effet au niveau de la production et du relâchement de neurotransmetteurs.

3.5.2 Le réglage de la stimulation :

Environ 48h après l'intervention, la mise en route de la stimulation est effectuée. Tout d'abord de faibles intensités sont nécessaires. En effet, le léger traumatisme local provoqué dans le cerveau par la pose des électrodes suffit pour que les symptômes s'améliorent nettement : c'est ce qu'on appelle l'effet lésionnel.

La mise en marche de la stimulation est effectuée par le neurologue à l'aide d'une console permettant de programmer différents réglages tel que :

- Le voltage qui représente l'amplitude nécessaire pour que la stimulation cérébrale profonde est un effet thérapeutique.
- La largeur d'impulsion qui correspond à la durée d'impulsions en μ s.
- La fréquence des impulsions, exprimée en Hertz (Hz). L'efficacité de la SCP sur le tremblement de repos, sur la rigidité ou l'akinésie apparait au-delà de 50 Hz.
- Le type de stimulation mono ou bi-polaire.

Les réglages s'effectuent sur plusieurs jours chez un patient à jeun de tout traitement dopaminergique.

Les paramètres optimaux de stimulation sont en général un voltage entre 2 – 3,5 V, une fréquence à 130Hz et une durée d'impulsion électrique de 60 microsecondes (Rodriguez-Oroz 2005). La stimulation est préférentiellement appliquée en montage monopolaire(21).



- Réajustement thérapeutique :

L'augmentation progressive de l'intensité permet de réduire les doses en équivalent L-dopa et d'augmenter l'intervalle entre les prises.

Cette diminution doit être progressive afin d'éviter une aggravation motrice avec récurrence de la symptomatologie initiale.

Au bout de quelques semaines, la dose de traitements peut avoir été réduite de 50 à 80%.

3.6 Les complications de la stimulation cérébrale profonde :

La stimulation cérébrale profonde est une procédure chirurgicale longue, minutieuse et délicate entraînant un risque de complications à plus ou moins long terme.

On observe deux types de complications, celle liées à l'intervention proprement dite et celles liées à la stimulation.

3.6.1 Les complications liées à la chirurgie :

○ Infection :

Elle est la complication la plus fréquente décrite dans la littérature avec une incidence de l'ordre de 15% favorisée par l'implantation d'un matériel étranger(22).

Elle touche essentiellement la partie du neurostimulateur mais est parfois retrouvée au niveau de l'implantation des électrodes. Les complications infectieuses intracrâniennes sont exceptionnelles.

Les complications cutanées nécessitent dans 50% l'ablation partielle ou totale du matériel. Une antibiothérapie d'une durée de 15 jours à 6 semaines est alors instaurée suivant les données bactériologiques(23).

Dans la plupart des temps ce traitement est suffisant, il est cependant parfois nécessaire de retirer le matériel implanté jusqu'à guérison.

○ Risque d'hématome intracérébral :

Grâce au bon repérage anatomique en condition stéréotaxique, ce risque est de l'ordre de 2%.

Il est cependant le risque chirurgical le plus important par sa gravité.

Une série grenobloise le retrouve dans 2,4% tandis qu'une série lilloise le retrouve dans 4,8%

L'IRM réalisée en pré opératoire permet de visualiser les vaisseaux, les trajectoires utilisées pour l'implantation des électrodes les éviteront donc.

De plus le travail à dure mère fermée sans déplacement du parenchyme cérébral ni baisse des pressions intracrâniennes ainsi que la limitation du nombre d'électrodes d'exploration permet également de diminuer ce risque hémorragique.

Si saignement il y a, il sera plutôt cortical situé au point d'entrée des électrodes

Son impact clinique est variable et dépend essentiellement de sa taille et de sa localisation.

○ Risque d'hématome au niveau de l'implantation du boîtier de neurostimulation.

- Confusion transitoire.

Elle est présente dans environ 10% des cas. Elle est plutôt observée chez les sujets âgés. La durée longue de l'intervention, la pénétration bilatérale des deux lobes et l'arrêt des traitements dopaminergiques sont des facteurs favorisant cette confusion(24).

- Crise d'épilepsie au moment de l'enregistrement électrophysiologique.

- Embolie pulmonaire.

Elle peut être liée à l'arrêt des traitements antiparkinsoniens entraînant une limitation de la mobilité des patients.

- Complication du matériel :

On retrouve des fractures d'électrodes au moment de sa fixation au niveau du trou de trépan ou encore des déconnexions.

3.6.2 Complications liées à la stimulation :

Les manifestations varient en fonction du positionnement des électrodes et de la cible

Les effets secondaires liés à la neurostimulation sont réversibles à son arrêt et sont souvent évitables avec l'ajustement des paramètres de stimulation.

Il faut distinguer deux types d'effets indésirables : le premier est dû au mauvais positionnement de l'électrode qui stimule alors les structures avoisinantes et le deuxième est lié à la stimulation de la cible elle-même(25).

Le noyau sous thalamique est entouré de nombreuses fibres de passage qui peuvent

être impactées par le champ de courant délivré au contact de l'électrode.

Si l'électrode n'est pas positionnée au niveau de la cible on peut retrouver :

- **Troubles moteurs**

○ Dyskinésies :

Elles sont retrouvées lors d'un retard à la diminution des traitements dopaminergiques lors de la mise en route de la stimulation (*Benadid 1994*) mais également lorsque l'on augmente trop rapidement de voltage en phases post opératoire immédiate (*Krack et al 2002*).

Cette survenue de dyskinésie amène à un ajustement rapide du traitement dopaminergique ainsi qu'une augmentation très prudente des paramètres de la stimulation.

○ Apraxie d'ouverture des paupières :

Elle peut survenir jusqu'à 20% des cas. On observe une ouverture retardée ou une fermeture involontaire des paupières sans fatigue associée.

Elle est retrouvée chez les patients avec un bon effet antiparkinsonien de la SCP, rarement invalidante et souvent transitoire, elle nécessite parfois l'injection de toxine botulique.

○ Tremblement :

Chez certains patients, le tremblement est contrôlé de façon partielle par la SCP.

○ Dysarthrie ou hypophonie

Elle apparait dans presque 13% des cas.

Ce phénomène est probablement lié à la diffusion du courant électrique aux faisceaux corticobulbaire ou cérébellothalamique ou à l'évolution de la maladie.

Si les troubles sont aggravés par la stimulation, ils disparaîtront en modifiant ou réduisant les paramètres de la stimulation. Cependant, s'ils ne sont pas induits par la stimulation, un

test à la L-dopa permettra d'analyser l'effet synergique avec le traitement médicamenteux.

Si durant ce test la parole est améliorée, il faudra alors augmenter le traitement médicamenteux.

Lorsque cette dysarthrie est conséquence de l'évolution naturelle de la maladie et qu'elle ne répond ni à la stimulation cérébrale ni aux traitements, il faut alors envisager une rééducation orthophonique.

- Prise de poids :

Après une stimulation réussie, presque tous les malades prennent du poids essentiellement les 6 premiers mois après l'intervention. (Rodriguez-Oroz et al, 2005)

Les hypothèses émises étant une diminution du métabolisme de base et une augmentation des apports alimentaires grâce à la diminution de la rigidité ou des dyskinésies.

L'effet limbique de la stimulation cérébrale du NST est également avancée comme hypothèse de cette prise de poids.

- Troubles de la marche

Des troubles de la marche sont parfois induits par la SCP liée à la diffusion du courant aux fibres pallidothalamiques ou à l'effet négatif de la stimulation.

Si ces troubles sont dopasensibles, ils diminueront avec l'augmentation de l'intensité ou du traitement dopaminergique.

On peut également observer un freezing environ un an après la chirurgie diminuant en utilisant une basse fréquence pour la stimulation.

Parfois ces troubles témoignent d'une évolution de la maladie et nécessite une rééducation adaptée avec de la kinésithérapie.

- Syndrome des jambes sans repos :

En période post opératoire, la diminution rapide et importante du traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome des jambes sans repos.

Ce syndrome régresse à la suite d'une légère augmentation de la stimulation mais il nécessite parfois une réintroduction de la médication dopaminergique vespérale.

- **Troubles neuropsychiques et comportementaux :**

La stimulation cérébrale du NST n'influence pas uniquement les circuits cortico-sous-corticaux moteurs mais modifie également les circuits limbiques entraînant parfois des troubles tels que :

○ Dépression :

La dépression survient dans les trois à six mois qui suivent l'intervention. La réduction importante des traitements dopaminergiques en serait à l'origine mais le mécanisme est encore mal connu.

Pour les patients présentant une dépression modérée, la stimulation cérébrale profonde semble améliorer l'état thymique.

Néanmoins, il apparaît souvent que les patients ayant des antécédents de dépression grave et qui ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde, sont à risque de rechute avec risque accru de suicide 12 à 15 fois supérieur au taux retrouvé dans la population générale (26).

○ Anxiété :

Une étude rétrospective a noté une aggravation post opératoire de l'anxiété généralisée chez 75% des patients ayant bénéficié d'une SCP.

On observe également des troubles anxieux, attaque de panique ou anxiété généralisée à des degrés variable chez les patients parkinsoniens ayant eu recours à cette chirurgie.

○ Apathie :

Fréquemment rencontrée dans la maladie de Parkinson, elle peut apparaître ou s'aggraver après la stimulation cérébrale profonde.

L'apathie est caractérisée par une perte de motivation et d'initiative.

Thobois et al 2010 démontre que près de 54% des patients souffrent de ce trouble dès le quatrième mois de stimulation cérébrale et diminue à 24% trois ans après la stimulation.

La survenue de cette apathie serait liée à une baisse trop rapide des traitements antiparkinsoniens nécessitant d'augmenter la stimulation pour contrebalancer mais aussi liée à une grande déplétion dopaminergique mésocorticolimbique(27).

- Troubles cognitifs

Le déclin cognitif a été essentiellement rapporté chez les sujets âgés ou chez les patients qui le présentait déjà en préopératoire.

On observe parfois une détérioration cognitive transitoire qui disparaît quelques semaines après la chirurgie.

Une lésion de la tête du noyau caudé lors de la chirurgie peut entraîner une diminution du fonctionnement cognitif global et de la mémoire du travail.

- Troubles relations sociales

Chez les patients ayant bénéficié d'une stimulation sous thalamique on rapporte 62,5% d'entre eux qui présentent des difficultés d'ajustement social ou familial(28).

- Troubles du comportement :

L'effet de la SCP sur ces troubles est controversé. Elle peut parfois aggraver les troubles déjà existant comme le jeu pathologique, les achats compulsifs, l'hypersexualité ou encore la consommation compulsive alimentaire.

- Etat maniaque

3.7 Suivi stimulation cérébrale profonde

Le suivi postopératoire est assuré par le neurologue qui suit le patient depuis le début de sa maladie.

Le neurologue va choisir le meilleur plot de stimulation de l'électrode, la meilleure intensité. Il va également ajuster le traitement dopaminergique

Ce suivi régulier permet d'accompagner le patient et d'observer l'évolution de la maladie. Ainsi si les symptômes progressent de nouveau, le neurologue ajustera les réglages de la stimulation ou encore la prise médicamenteuse.

Afin d'effectuer le suivi et d'évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde, les patients sont réévalués régulièrement, environ tous les 3 mois, parfois plus fréquemment si le neurologue en estime le besoin.

Un bilan clinique évaluant l'efficacité est effectué basé sur les mêmes critères d'évaluation préopératoire

4. Matériels et méthodes

4.1 Objectifs :

Cette étude a pour but d'étudier la maladie de Parkinson, l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson et d'analyser l'évolution clinique chez les patients opérés.

4.2 Type d'étude :

Nous avons effectué une étude rétrospective menée sur 33 patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

Cette étude a été réalisée durant la période de mars 2011 à mars 2021.

Ces patients ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde au sein du service de Neurochirurgie du centre hospitaliser Hassan II de Fès.

4.3 Population étudiée :

Notre étude porte sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde durant cette période et ayant répondu aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :

- Maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices.
- Patient ayant bénéficié d'une chirurgie de stimulation cérébrale profonde dans le service de neurochirurgie de l'hôpital Hassan II de Fès
- Patient ayant réalisé l'ensemble de l'évaluation pré et post opératoire.
- Dopa sensible : test à la L-dopa supérieur à 50% selon l'échelle motrice UPDRS III
- Présentant des complications motrices malgré un traitement médicamenteux optimal pendant au moins 50% du temps d'éveil.
- IRM cérébrale normale
- Agé de moins de 75 ans
- N'ayant pas d'antécédents psychiatriques sévères

- Ne présentant pas de troubles cognitifs sévères (échelle de Mattis ≥ 120).

- Critères d'exclusion :

- Contre-indication à l'IRM
- Présence de lésion cérébrale à l'IRM
- Démence
- Affection concomitante à potentiel évolutif ou augmentant le risque per opératoire
- Pathologie nécessitant un traitement anti coagulant permanent ou augmentant le risque hémorragique lié à la chirurgie.
- Troubles psychiatriques sévères ou non contrôlés.
- Signes axiaux doparésistants comme dysarthrie, troubles de la marche de l'équilibre ou encore *freezing*.
- Un âge avancé entre 75 et 80 ans.
- Toxicomanie

Le bilan pré opératoire permettant au patient de bénéficier de la stimulation profonde et pour nous de les inclure dans cette étude, a été réalisé par l'équipe de Neurologie de l'hôpital Hassan II de Fès.

Il est réalisé environ un mois avant la chirurgie.

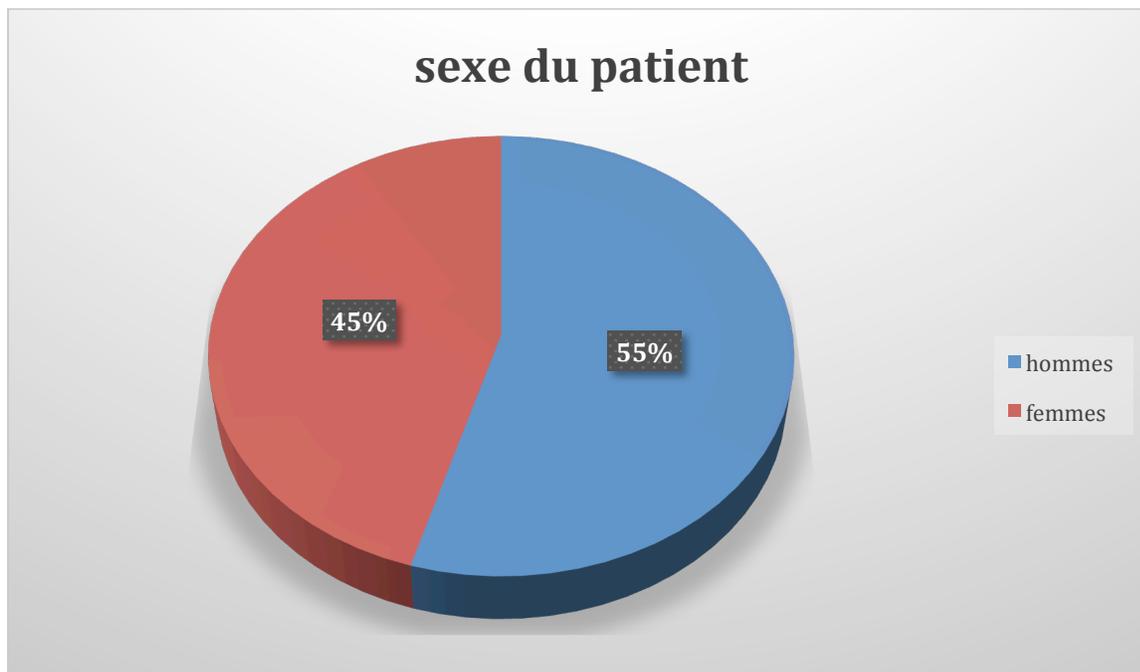
Ce bilan se base sur le *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT)* en utilisant l'échelle complète de l'*United Parkinson Disease Rating Score (UPDRS)*. Il comporte également un bilan biologique et clinique, une évaluation neuropsychologique, un entretien psychiatrique ainsi qu'une IRM cérébrale.

5 Résultats :

5.1 Epidémiologie :

- **Répartition selon le sexe**

Notre série comporte 15 femmes et 18 hommes atteints de la maladie de Parkinson.



- **Répartition selon l'âge**

L'âge moyen des patients de notre série est de 51,3 ans

Le plus jeune étant âgé de 34 ans et le plus âgé de 68 ans.

- **Durée d'évolution de la maladie**

La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 12,8 ans avec des extrêmes allant de 7 à 27 ans.

- **Antécédents :**

On retrouve un antécédent familial de maladie de Parkinson chez 11 de nos patients.

Antécédents médicaux :

- HTA
- Ostéoporose
- Maladie cœliaque
- Goitre
- Lymphome non hodgkinien
- Dépression

Antécédents chirurgicaux :

- Césarienne
- chirurgie de cholestéatome.
- Traitement chirurgicale d'une otospongiose.
- Thalamotomie pour un syndrome parkinsonien pour chirurgie de gamma knief

5.2 Données cliniques :

Les patients ayant bénéficié de la stimulation cérébrale profonde avaient une maladie de Parkinson idiopathique au stade de fluctuations motrices invalidantes malgré un traitement dopaminergique à fortes doses.

32 de nos patients étaient droitiers de prédominance manuelle, un seul était gaucher.

5.3 Les données en pré opératoires

Patient	Age	Sexe	Durée d'évolution de la MP (ans)	Posologie en L-dopa (mg/j)	Durée des fluctuations	Durées des dyskinésies	Stade Hoehn et yahr		Echelle UPDRS III			Echelle de Schwab & England en %	
							OFF	ON	OFF	ON	Amélioration %	OFF	ON
1	65	M	27	1125	2	3	3	1	54	22	59,3	70	90
2	64	F	8	875	2	2	4	3	53	23	56,7	60	70
3	51	M	10	575	2	2	3	2	54	25	53,7	60	80
4	34	M	16	1125	3	2	3	2,5	56	28	50	40	80
5	47	M	20	875	2	3	4	2,5	53	26	51	40	80
6	48	M	14	875	2	2	5	3	45	20	55,5	50	70
7	54	F	15	1150	2	2	3	2	38	17	55,3	20	70
8	60	M	25	450	2	2	3	2	48	24	50	40	40
9	65	F	20	875	2	2	3	0	50	25	50	50	60
10	49	F	14	1225	2	3	3	2,5	55	7	87,2	50	70
11	40	F	9	950	4	4	4	3	64	8	87,5	40	70
12	48	F	12	950	1	2	4	2,5	40	16	60	60	70
13	46	F	20	1125	2	3	4	3	54	23	60	40	80
14	67	F	13	1800	3	2	4	3	54	22	59,3	60	80
15	65	F	10	1600	3	2	3	1	45	20	55	50	60
16	52	M	7	1425	2	2	3	2	62	30	50	60	80
17	43	M	8	2050	1	2	4	2,5	60	21	62	60	70
18	68	M	14	1210	3	2	4	3	20	7	65	60	80
19	47	M	7	1130	2	2	3	2	97	3	95,8	40	40
20	56	M	14	958	2	3	4	2	52	14	73	40	80
21	49	F	3	1120	3	2	4	3	80	44	45	60	80
22	52	M	15	2250	2	2	3	2	70	10	85,7	60	80
23	57	M	12	2090	1	2	4	2,5	37	10	72,9	60	70
24	39	F	7	1100	2	2	3	2	90	28	68,88	20	70

27	51	M	10	1110	2	2	4	2,5	47	20	57,44	60	80
28	64	M	7	1500	3	2	4	3	54	9	83,33	60	80
29	48	F	14	1000	2	2	3	2	79	32	59,5	50	60
30	58	F	8	750	1	2	4	2,5	55	20	63,63	20	70
31	45	M	13	500	2	2	3	2	60	14	76,66	40	40
32	37	F	8	1500	2	1	3	2	75	25	66,66	60	80
33	44	M	9	880	3	2	4	3	39	9	76,9	60	70

Tableau récapitulatif des données préopératoires

- **Le traitement antiparkinsonien reçu exprimé en dose équivalente de L-dopa en mg/j :**

En per opératoire, les patients recevaient en moyenne 1151,17 mg de L-dopa ou son équivalent par jour allant de 450 mg à 2250 mg

- **Les complications motrices liées au traitement :**

- **Les fluctuations :**

La durée des fluctuations cliniques évaluée par l'item 39 de l'échelle UPDRS IV a objectivé un score moyen de 2,2

Les fluctuations motrices Dopa induites retrouvées sont à type de :

- Akinésie de fin de dose pour tous les patients de la série.
- Fluctuations imprévisibles présentes chez 4 patients.

- **Les dyskinésies :**

La durée des dyskinésies évaluée par l'item 32 de l'UPDRS IV montré un score moyen de

2,4

Les types de dyskinésies observés dans notre étude étaient les suivants :

- Dyskinésie des périodes OFF.
- Dyskinésies de pic de dose.
- Dyskinésie dopa induite.

- **Stade de Hoehn et Yahr :**
 - L'état OFF est caractérisé par la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient.

Dans notre étude, les patients avaient 3,77/5 sur l'échelle de Hoehn et Yahr en état OFF

- L'état ON correspond quant à lui à la meilleure période de la journée observée chez le patient durant laquelle il ne présente aucun signe de la maladie.

Les résultats retrouvés pour nos patients dans cette étude montrent en état ON un stade moyen de 2,1/5 sur l'échelle de Hoehn et Yahr.

- **Echelle motrice de l'United Parkinson Disease Rating Score UPDRS III :**

- En état OFF dopa soit en l'absence de traitement dopaminergique, les patients présentaient un score moyen de 54,4 sur l'échelle motrice de l'UPDRS.

- En état ON dopa soit sous prise de traitement dopaminergique, on

observait un score moyen de 18,7 sur cette échelle motrice de l'UPDRS.

- **Echelle de Schwab et England**

- Dans notre série en état OFF on notait un score moyen de 39,83% selon l'échelle de Schwab et England
- En état ON, on observait un score moyen de 78,17 %

5.4 Les données en post opératoires :

- Les paramètres électriques de la stimulation :

Patient	<u>Electrode droite</u>					<u>Electrode gauche</u>				
	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq (Hz)	Cible F (mm)	Elect déf	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq (Hz)	Cible F (mm)	Elect déf
1	2,8	60	130	+2	C	2,5	60	130	+2	C
2	1,2	60	130	+3	PM	2	60	130	+4	PM
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
10	3	60	150	+2,5	C	3	60	150	+4	AM

11	2,4	60	160	+2,5	AM	2,4	60	160	+3	AL
12	1,9	60	130	+4	C	1,9	60	130	0	PM
13	2,5	60	130	+2,5	PM	2,5	60	130	+3,5	AM
14	1,4	60	160	+2	C	1,8	60	160	+3	AM
15	2	60	130	+3	PM	2	60	130	+3	AM
16	1,5	60	130	+2	C	1,5	60	130	+1	AM
17	1,5	60	130	+6	C	1,5	60	130	+4	AM
18	1,5	60	130	+4,5	C	1,5	60	130	+3,5	AM
19	1,5	60	130	+1	C	1,5	60	130	+1	AM
20	1	60	130	+2	C	1	60	130	+1	C
21	1,5	60	130	+2	AM	1,5	60	130	+4	AM
22	0,8	60	130	0	C	1,3	60	130	+1	C
23	1	60	130	+3	C	1,5	60	130	+3	C
24	2,5	60	130	+6	M	2,5	60	130	+5	M
25	1,5	60	130	+3	C	1,5	60	130	-0,5	AL
26	1	60	130	+4	AM	0,5	60	130	+4	AM
27	2,2	60	130	+3	C	2,5	60	130	+3	C
28	1	60	130	+2	C	1	60	130	+1	C
29	3	60	150	+2,5	C	3	60	150	+4	AM
30	2	60	130	+3	PM	2	60	130	+3	AM
31	1,5	60	160	+2	PM	0,5	60	160	+2	AM
32	2,4	60	160	+2,5	AM	2,4	60	160	+3	AL
33	1	60	130	0	C	1	60	130	+1	C

Fréq (HZ) : fréquence de stimulation en Hertz ; LgImp (ms) : largeur de l'impulsion de stimulation en millisecondes ; cible F : cible fonctionnelle par rapport à la cible anatomique en millimètres ; élec déf : électrode définitive.

- Pour l'électrode droite :

- La moyenne de durée de voltage est de 1,81 volts avec des extrêmes de 0,8 V à 3V.
- La durée moyenne d'impulsion est de 60 ms.
- La fréquence moyenne d'impulsion est de 136,97 Hertz avec des extrêmes de 130 et 180 Hz.
- La cible fonctionnelle est située à une moyenne de 2,66 mm au-dessous de la cible anatomique.
- Positionnement de l'électrode définitive :
 - 20 fois était la centrale
 - 5 fois la postéro-médiale
 - 5 fois l'antéro-médiale
 - Une fois la postéro-latérale
 - Une fois l'antéro-latérale
 - Une fois la médiale

- L'électrode gauche

- La moyenne de voltage utilisée est de 1,92 volts avec des extrêmes de 0,5 et 3,1 volts
- La durée de l'impulsion est de 60 ms.
- La fréquence moyenne d'impulsion est de 136,97 Hertz allant de 130 à 180 Hertz.
- La cible fonctionnelle est située à une moyenne de 2,62 mm au-dessous de la cible anatomique.
- Positionnement de l'électrode définitive :
 - 12 fois était la centrale.
 - 2 fois était la postéro-médiale.
 - 13 fois était l'antéro-médiale.
 - Aucune fois pour la postéro latérale.

- 5 fois pour l'antéro latérale.
- Une fois pour la médiale.

- **Le traitement antiparkinsonien reçu exprimé en dose équivalente de L-dopa en mg/j :**

En post opératoire, les patients recevaient en moyenne de 574,83 mg d'équivalent en L-dopa par jour soit une diminution de 44,6 %

6. DISCUSSION :

6.1 Données épidémiologiques :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer.

Avec le vieillissement de la population mondiale, le nombre de personnes atteints devrait se voir doubler entre 2005 et 2030.

Fin 2015, 160 000 patients Parkinsoniens étaient traités en France avec 25 000 nouveaux cas par an.

Elle affecte environ 1% des sujets de plus de 60 ans dans le monde.

Sa prévalence augmente avec l'âge 1,9% après 65 ans en France avec un âge moyen de début se situant entre 58 et 62 ans. 10% des cas présentent la forme précoce avec un début de maladie avant 40 ans. Des formes juvéniles héréditaires sont observées de manière exceptionnelle avant 20 ans.

Les études tendent à montrer que le taux d'incidence chez les hommes est plus élevé que chez la femme. Les hommes étant atteints 1,5 fois plus que les femmes.

On estime qu'en 2030, le nombre de patients atteints de Parkinson pourrait passer à une

personne sur 120 de plus de 45 ans soit une augmentation de 56%

On estime à 50.000 le nombre de personnes dans la population marocaine souffrant de la maladie avec une incidence de 4.000 nouveaux cas par an.

Elle commence en moyenne entre 55 et 65 ans, mais peut survenir à tout âge (5 à 8% avant 40 ans) selon l'Association des parkinsoniens au Maroc (APM)

La maladie de Parkinson est identifiée comme cause initiale dans plus de la moitié des cas de décès.

Les pneumopathies d'inhalation, les chutes ou encore une maladie d'Alzheimer sont les causes de décès les plus fortement associées à la maladie de Parkinson.

La probabilité de survie à 5 ans est de 62% chez les hommes et 68% chez les femmes. On rapporte un risque de décès deux fois plus élevés chez les patients parkinsoniens que chez des personnes non malades

6.2 Résultats

La comparaison des scores cliniques pré et postopératoires a objectivé des améliorations significatives que la stimulation cérébrale profonde a apporté au patient.

En effet, on observe selon les différents items des améliorations plus ou moins significatives :

- Dose en L-Dopa :

On observe une diminution significative de l'équivalent de L-dopa par jour que le patient reçoit qui est de 574,83

- Fluctuations motrices :

En pré opératoire, le score clinique de l'item 39 de l'échelle de l'UPDRS IV était de 2,2 alors qu'en postopératoire il a diminué à 0,73

On note donc une amélioration d'une moyenne de 66 %

- Dyskinésies :

Le score de l'item 32 de l'UPDRS IV qui permet d'évaluer la durée des dyskinésies est nettement amélioré chez tous les patients de la série, passant d'un score moyen de 2,4 en pré opératoire à un score de 0,53 en post opératoire soit une amélioration de 77,9 %

- **Etat préopératoire Dopa OFF et état postopératoire Dopa Off/Stim ON :**

○ Score de Hoehn et Yarn :

Une amélioration clinique a été observé chez 18 patients, 11 ont gardé le même score et 4 avaient un score meilleur en préopératoire.

○ Score de l'UPDRS III :

On observe une amélioration clinique liée à la stimulation électrique à haute fréquence chez tous les patients. Elle est d'une moyenne de 54 % allant de 8 à 72 %

○ Score de Schwab et England :

On note une amélioration clinique en postopératoire pour 18 patients, le score est resté inchangé pour 8 tandis que 7 avaient un meilleur score en préopératoire.

- **Etat préopératoire Dopa ON et état postopératoire Dopa ON/Stim ON :**

○ Score de Hoehn et Yarn :

Une amélioration clinique a été observé chez 18 patient, 8 ont conservé le même score et 7 avaient un meilleur score en pré opératoire.

○ Score de l'UPDRS III :

On observe une amélioration clinique liée à la stimulation électrique à haute fréquence chez tous les patients chez 28 patients alors que pour 5, elle reste inchangée.

○ Score de Schwab et England :

On note une amélioration clinique en postopératoire pour 23 patients, le score est resté inchangé pour 3 tandis que 7 avaient un meilleur score en préopératoire.

Dans l'état postopératoire, on note une amélioration significative de tous les Scores, chez tous les patients lorsqu'ils passent de l'état OFF à l'état ON

Nous avons noté une amélioration remarquable de nos patients après la stimulation cérébrale profonde aussi bien sur le plan moteur, sur la diminution du traitement dopaminergique mais surtout sur la qualité de vie de nos patients.

Lorsque l'on compare l'état moteur préopératoire du postopératoire, la stimulation cérébrale profonde entraîne une amélioration significative de l'état OFF dans ses trois composantes qui sont le tremblement, la bradykinésie ainsi que la rigidité. Le patient nous rapporte une nette amélioration surtout visible le matin avant la prise du traitement dopaminergique.

La SCP n'a pas modifié de manière significatives le score de l'UPDRS III à l'état ON mais a réduit significativement les dyskinésies et l'effet plus prolongé du traitement avec diminution des fluctuations motrices.

On observe également une amélioration de la rigidité en ON par rapport à l'état préopératoire. La rigidité répond de façon constante et instantanée à la stimulation

cérébrale profonde.

On observe donc ce symptôme afin de juger l'efficacité de l'efficacité de le SCP

En postopératoire, la comparaison entre l'état moteur en état Off et ensuite en état On montre une amélioration des différents paramètres moteurs de l'ordre de 40 à 50 %

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique reproduit les effets de la dopamine et améliore la symptomatologie motrice de la maladie de Parkinson.

La nette réduction des besoins en supplément dopaminergique atteste également de l'effet positif de la stimulation cérébrale profonde

6.3 Données de la littérature :

Un an après la stimulation cérébrale profonde, on observe chez les patients une amélioration de l'ordre de 60% sur les activités de la vie quotidienne ainsi que sur les symptômes moteurs en comparaison à l'état préopératoire du patient sans thérapeutique.

La stimulation cérébrale profonde permet d'améliorer de 80% les tremblements, 62 % la rigidité, 58% l'akinésie, 55% la marche et 72% la durée des blocages quotidiens.

Au niveau thérapeutique médicamenteuse, la SCP a permis une baisse d'environ 50% de la dopathérapie avec amélioration des dyskinésies

On observe également une diminution des douleurs, des fluctuations psychiques ou encore une amélioration de la qualité du sommeil des patients de 58 à 64%

Le score de vie qualité de vie est également amélioré.

Cinq ans après la stimulation cérébrale profonde, l'amélioration globale motrice est de

54% ; les tremblements sont améliorés de 75%, la rigidité de 71%, l'akinésie de 48% et la marche de 52%

Ces résultats cités ci-dessus proviennent de série Grenobloise

La stimulation cérébrale profonde permet de contrôler les signes cardinaux de la maladie ainsi que les fluctuations motrices

Les patients voient alors leur qualité de vie améliorer avec une diminution des traitement une amélioration de l'autonomie et reprise des activités physiques.

Cependant la stimulation agit uniquement sur les symptômes de la maladie mais n'empêche pas sa progression

Ainsi les scientifiques s'affairent à trouver des moyens de ralentir la progression de cette maladie pour le moment inéluctable

6.4 Les avancées scientifiques :

- Les recherches sur les protéines α synucléine effectuées à Bordeaux :

L' α protéine a été identifiée comme protéine impliquée dans la maladie de Parkinson. Elle est présente chez les malades sous une forme mal repliée qui s'agrège et qui pourrait être à l'origine de la mort neuronale.

Le but étant de comprendre comment cette protéine s'agglomère pour former les corps de Lewy et comment elle se propage de neurone en neurone.

Cette compréhension du mécanisme permettrait de mettre au point des anticorps dirigés contre l' α synucléine permettant de la neutraliser et donc d'éviter la formation des corps de Lewy et sa propagation au niveau neuronal.

Le développement de vaccins ayant pour but de reconnaître et d'éliminer les formes toxiques de l'alpha-synucléine est en cours

- La recherche sur la thérapie génique :

Elle consiste à implanter des gènes thérapeutiques afin qu'ils s'expriment sur les cellules cibles.

Un virus est transformé en vecteur capable d'assurer un transfert de gènes d'intérêt thérapeutique.

La thérapie génique utilise des vecteurs viraux qui ont la capacité d'introduire du matériel génétique dans le noyau de leurs cellules hôtes.

Une étude biomédicale de phase I/II a été menée conjointement à l'hôpital Henry Mondor (groupement AP-HP) ainsi qu'à Cambridge par le Pr Stéphane Palfi neurochirurgien à l'hôpital Henri Mondor.

A la suite d'une intervention chirurgicale lourde, l'équipe a injecté 3 gènes codant pour des enzymes nécessaires à la synthèse de dopamine dans vecteur lentiviral 1 dans le striatum.

Les gènes contenus dans ce lentivirus s'expriment alors et reprogramment les cellules entraînant donc une fabrication et une sécrétion de dopamine en milieu extracellulaire. On observe alors une amélioration des symptômes moteurs ainsi qu'une production de dopamine.

Le Pr Palfi explique « *cette étude biomédicale de thérapie génique montre l'innocuité sur le long terme du transfert de gènes par le vecteur lentiviral lorsqu'il est injecté directement dans le cerveau de patients atteints par la maladie de Parkinson. L'analyse clinique suggère que le vecteur utilisé permet une réduction des symptômes moteurs selon la dose de vecteur administrées, la plus forte dose étant la plus efficace.* »

L'essai clinique de phase II devra quantifier l'efficacité de thérapie sur le court et long terme

Une recherche sur le réseau mitochondrial est actuellement en cours en collaboration

entre Paris et Toulouse où l'équipe a montré qu'une protéine virale issue du Bornavirus protège les neurones de la dégénérescence

- Etude au Canada

- Les chélateurs de fer :

Cette molécule est capable de se fixer au fer pour former un complexe qui sera éliminé dans les urines. On a pu observer que la substance noire dans la maladie de Parkinson présente une concentration élevée en fer avec une formation de radicaux libres qui sont délétères pour les neurones.

Ce chélateur de fer pris à faible dose pourrait diminuer la surcharge en fer dans le cerveau et ralentir la dégénérescence.

Un essai piloté par le CHU de Lille est actuellement en cours.

- Thérapie cellulaire :

Des études menées dans les années 2000 ont permis de créer à partir de cellules souches embryonnaires des neurones à dopamine différenciés et fonctionnels. Ces neurones alors fonctionnels sont ensuite injectés pour remplacer les neurones dégénérés.

Les essais n'ont pas permis de démontrer que cette technique était plus efficace que la stimulation cérébrale profonde ou le traitement dopaminergique.

7. Conclusion :

Ce travail a permis d'expliquer cette pathologie très fréquente et handicapante qu'est la maladie de Parkinson dont l'incidence dans les années à venir ne va que croître du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration de l'espérance de vie.

Nous avons également pu expliquer la stimulation cérébrale profonde, ses indications et surtout ses bénéfices sur la qualité de vie du patient en comparant les données pré et postopératoires

La prise en charge de la maladie de Parkinson est donc un enjeu de santé publique tant son impact dans le quotidien des patients est important.

Le caractère évolutif de cette maladie amène le patient à voir progressivement son état se détériorer entraînant donc un impact physique, psychique mais également social.

Une prise en charge pluridisciplinaire est donc essentielle pour optimiser la qualité de vie du patient.

La maladie de Parkinson bénéficie d'un arsenal thérapeutique très développé allant de la prise en charge médicamenteuse à la prise en charge chirurgicale. Tous deux visent à pallier le déficit en dopamine induit par la dégénérescence des neurones mais aussi à pallier au dysfonctionnement de la voie nigrostriée.

La stimulation cérébrale profonde reste actuellement le traitement de référence dans la maladie de Parkinson au stade de fluctuations motrices

La stimulation cérébrale profonde permet de contrôler les signes cardinaux de la maladie ainsi que les fluctuations motrices améliorant ainsi la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Le patient peut donc récupérer en autonomie et voir ses doses de traitements dopaminergiques diminuées considérablement.

Cependant, elle ne permet pas de stopper l'évolution naturelle de la maladie et

l'apparition des signes axiaux entraînant une dégradation progressive de la qualité de vie des patients.

C'est pourquoi de nombreuses études scientifiques sont menées afin d'enrayer cette progression. Elles se concentrent essentiellement sur un moyen de stopper l'avancée de la maladie mais aussi sur un moyen de substituer les neurones dégénérés.

Ces avancées scientifiques sont porteuses d'espoir pour la prise en charge de nos patients

8. Bibliographie :

1. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2008;86:109-27.
2. An Essay on the Shaking Palsy | *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.14.2.223>
3. (2) (PDF) *Oxford textbook of medicine. Fourth edition.*: David A Warrell, Timothy M Cox, John D Firth, Edward J Benz Jr (eds). (4146 pages, 275.) [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/246011481_Oxford_textbook_of_medicine_Fourth_edition_David_A_Warrell_Timothy_M_Cox_John_D_Firth_Edward_J_Benz_Jr_eds_4146_pages_275
4. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci* [Internet]. oct 2013 [cité 21 févr 2021];43(5):707-28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3785222/>
5. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. déc 2012 [cité 21 févr 2021];2(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543080/>
6. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* [Internet]. 1 janv 1989 [cité 21 févr 2021];12(10):366-75. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622368990074X>
7. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* juill 1990;13(7):281-5.
8. Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci.* déc 2015;16(12):719-32.
9. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés* [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294080395X5000X>

10. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 11 sept 2003;39(6):889-909.

11. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juill 2003;18(7):738-50.

12. Hoehn and Yahr staging of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures - PubMed [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293439/>

13. Dal Bello-Haas V, Klassen L, Sheppard MS, Metcalfe A. Psychometric Properties of Activity, Self-Efficacy, and Quality-of-Life Measures in Individuals with Parkinson Disease. *Physiother Can Physiother Can*. 2011;63(1):47-57.

14. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. mai 1994;44(5):964-6.

15. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1484-91.

16. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2010 [cité 22 févr 2021];5:229-38. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938030/>

17. Marsden CD. Problems with long-term levodopa therapy for Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1994;17 Suppl 2:S32-44.

18. Netgen. Stimulation cérébrale profonde : trajectoire du patient [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-472/Stimulation-cerebrale-profonde-trajectoire-du-patient>

19. Calabrese E. Diffusion Tractography in Deep Brain Stimulation Surgery: A

Review. *Front Neuroanat.* 2016;10:45.

20. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* janv 2013;12(1):37-44.

21. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 3 juin 2010;362(22):2077-91.

22. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg.* janv 2014;120(1):132-9.

23. Bernstein JE, Kashyap S, Ray K, Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery. *Cureus.* 20 août 2019;11(8):e5440.

24. Jitkrisadakul O, Bhidayasiri R, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Fasano A. Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk? *Brain Stimulat.* oct 2017;10(5):967-76.

25. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto J-L, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain J Neurol.* oct 2005;128(Pt 10):2240-9.

26. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* oct 2008;131(Pt 10):2720-8.

27. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klingner H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain J Neurol.* avr 2010;133(Pt 4):1111-27.

28. Hinkle JT, Perepezko K, Gonzalez LL, Mills KA, Pontone GM. Apathy and Anxiety in De Novo Parkinson's Disease Predict the Severity of Motor Complications. *Mov Disord Clin Pract.* janv 2021;8(1):76-84.

