

ANNEE: 2017

THESE N°: 346

**CORRELATION CLINICO-RADIOLOGIQUE
DANS LA STIMULATION CERVEBRALE PROFONDE
DE LA MALADIE DE PARKINSON
(A PROPOS DE 15 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hanae TASSINE

Née le 13 Septembre 1990 à Errachidia

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) – Noyau Sous Thalamique (NST) –
Déviation – Maladie de Parkinson (MPi).

JURY

Mme. M. BENABDELJLIL

Professeur de Neurologie

PRESIDENTE

Mme. W. REGRAGUI

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Mr. A. MELHAOUI

Professeur de Neurochirurgie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
اصبر
الحظي

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAYD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACHAïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANYZaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHIAbdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDAYahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAHYahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
AnesthésieRéanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique**V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBIChafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBIAbdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques**Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **DirecteurCHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKIMounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMARALI
Pr. BOUGTABAbdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANEMajid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANAFatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOUYoussef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSIZakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJIZakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARIMina

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISSMohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAHSamir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADASMalik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHIZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSIBadreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMIFouad
 Pr. ZARZURJamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

PrZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAÏCHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZIMoulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

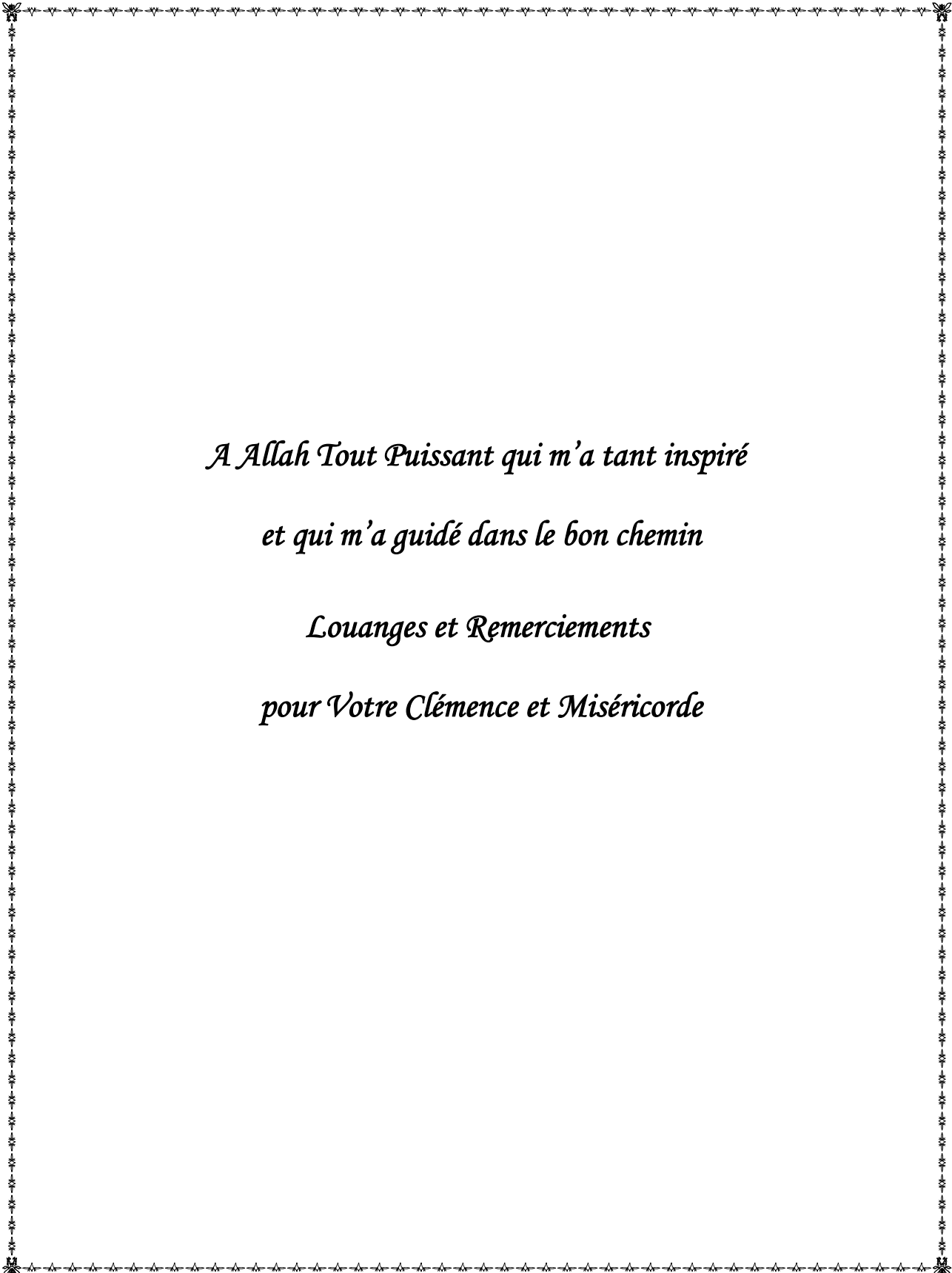
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah Tout Puissant qui m'a tant inspiré
et qui m'a guidé dans le bon chemin
Louanges et Remerciements
pour Votre Clémence et Miséricorde

À Mes très chers parents

*Cher maman et papa, je vous remercie pour tous les sacrifices que vous
avez consenti pour mon bien être. Aucune dédicace ne saurait exprimer
mon respect, mon amour et ma considération*

Puisse Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie

A Ma très Chère Fatiha

*Ton soutien et tes encouragements ont été d'un grand réconfort
Je te dédie ce travail avec beaucoup d'amour et de reconnaissance
Que Dieu te protège*

A Ma très Chère Aicha,

*Tu es une personne exceptionnelle, je te remercie pour ta bonté, ta
douceur et tes sacrifices, je te dédie ce travail avec la plus grande
reconnaissance et la profonde affection
Que Dieu t'assure une bonne santé et une heureuse vie*

À Mon très cher Lahcen,

*Le meilleur frère au monde, merci pour vos conseils précieux, vos
encouragements et votre soutien, tu m'as toujours aidé à surmonter les
périodes les plus difficiles de ma vie*

*Je te dédie ce travail avec une grande admiration et mes remerciements
les plus sincères*

Que Dieu t'assure une longue et heureuse vie

À Mon très Cher Mohamed,

*Tu m'as montré l'importance d'une éducation solide et tu m'a toujours
encouragée à exceller, je te dédie ce travail avec une grande
reconnaissance*

Que Dieu te protège

À Mon très Cher Rachid,

*Ton soutien et ta bienveillance ont été d'un grand réconfort, je te
remercie et que Dieu t'accorde réussite et bonheur*

À Ma très Chère Najia,

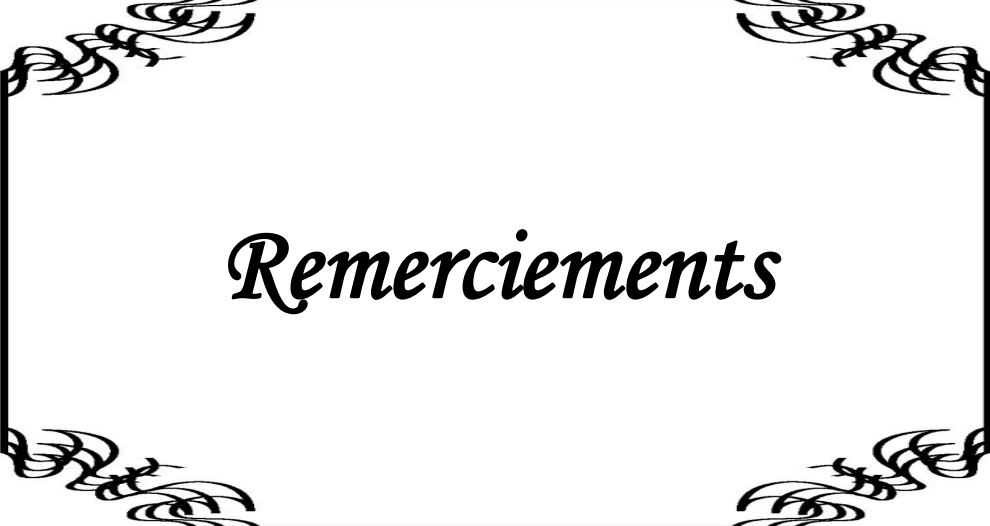
*Je suis chanceuse d'avoir une troisième sœur, merci pour tous ce que tu
as fait pour moi*

À la merveilleuse Maryam et le petit Adam,

Que Dieu vous protège

*À toutes mes amies et à toutes les personnes qui ont
participé à l'élaboration de ce travail*

Merci Docteur Lahlou leila pour ton aide précieuse



Remerciements

À Notre Maître et Président De Jury de Thèse

Madame BENABDELJILIL Maria

Professeur de Neurologie

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Veuillez trouver ici, madame, l'expression de notre haute estime et
notre grand respect*

A Notre Maitre et Directeur De Thèse

Madame REGRAGUI Wafa

Professeur de Neurologie

*Nous vous remercions de nous avoir pris sous votre aile pour la
réalisation de ce travail.*

*Durant l'élaboration de ce travail, nous avons pu être témoin de votre
sens professionnel, votre modestie, votre amabilité et vos qualités
humaines rares qui ont suscité notre haute considération et sincère
admiration.*

*Vous nous avez guidée par vos conseils judicieux et directives précieuses
avec beaucoup de bienveillance, de compétence, de flexibilité, de
compréhension et de patience.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre encadrement qui ont permis à ce
travail de voir le jour, veuillez accepter notre vive gratitude et notre
profond respect.*

A Notre Maitre et Juge De Thèse

Monsieur Yassir ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

*Nous sommes particulièrement reconnaissante pour l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre vive gratitude et
notre haute considération.*

A Notre Maitre et Juge De Thèse

Monsieur Melhaoui ADYL

Professeur Agrégée de Neurochirurgie

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir guidée durant ce travail et donc particulièrement sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de le juger.

Nous avons été touchée par la bienveillance et la cordialité de votre accueil qui ne sont que confirmation de vos qualités humaines connues, égalées seulement par vos compétences professionnelles.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner de notre vive gratitude et profond respect.



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : coupe coronale oblique du cerveau montrant les noyaux gris centraux

Figure 2 : Organisation schématique des ganglions de la base : (a) à l'état normal (b) en cas de la maladie de Parkinson (flèches rouges=excitatrices, flèches bleues=inhibitrices).

Figure 3 : Dépigmentation de la substantia nigra.

Figure 4 : Corps de Lewy dans la substance noire.

Figure 5 : Pose d'une sonde gastroduodénale permanente via une gastrostomie endoscopique percutanée (GEP)

Figure 6 : Phase naso-duodénale : administration du gel de lévodopa par sonde naso-gastrique (A). Modèle de pompe portable (CADD- Legacy CE 0473) (B)

Figure 7: représentation schématique de la majorité des structures anatomiques associées au noyau sous-thalamique (coupe coronale schématique)

Figure 8 : Subdivision fonctionnelle du NST (coupe coronale) : la région motrice , la région associative et la région limbique.

Figure 9 : Electrode de stimulation avec ses quatre contacts actifs

Figure 10 : Implantation d'électrode et du neurostimulateur pour stimulation cérébrale profonde [79]

Figure 11 : Les différents paramètres de la SCP

Figure 12 : Les deux types de stimulation (unipolaire et bipolaire)

Figure 13 : Appareil micro-descendeur et ses différents composants pour enregistrement électrophysiologique per-opératoire.

Figure 14 : schématisation des structures traversées par une des cinq microélectrodes d'enregistrement avec illustration des activités cellulaires détectées dans les différentes structures

Figure 15 : Schéma illustrant les effets indésirables induits en fonction du site anatomique de stimulation lors d'une SCP du NST

Figure 16: programmeur N'Vision®N' modèle 8840, (source : Medtronic.com)

Figure 17 : Les effets induits par la fusion du courant de stimulation aux structures de voisinage.

Figure 18 : IRM (A) et TDM (B) cérébrales montrant la localisation du NST et la projection des trajectoires des électrodes sur des coupes coronales.

Figure 19 : Enregistrement électro-physiologique per-opératoire.

Figure 20 : Images scopiques per-opératoires confirmant l'emplacement des électrodes (flèches rouges).

Figure 21: TDM postopératoire montrant les cibles initiales avec la position postopératoire des électrodes sur des coupes.

Figure 22: Images obtenues après fusion de la TDM postopératoire et l'IRM préopératoire montrant la superposition de la trajectoire théorique avec l'électrode implantée.

Figure 23 : Répartition des 15 patients selon le sexe.

Figure 24 : Répartition des formes cliniques de la maladie.

Figure 25 : Répartition des différents stades de Hoehn et Yahr à l'état OFF et ON.

Figure 26 : Répartition des différents stades d'autonomie de l'échelle de

SCHWAB et ENGLAND à l'état OFF et ON.

Figure 27 : Répartition des scores de dépression de l'échelle MADRS

Figure 28 : Le pourcentage d'anxiété selon l'échelle de Hamilton.

Figure 29 : Evolution du score des dyskinésies en pré et postopératoire.

Figure 30 : Evolution du score des fluctuations motrices en pré et postopératoire.

Figure 31 : Evolution de la LEDD (mg/j) en pré et postopératoire.

Figure 32 : Le rapport entre NST et zona incerta (ZI) et les effets produits par leur stimulation

Figure 33: Fixation de trou du trépan par le ciment. Cadre en place (A) et cadre retiré (B)

Figure 34 : Photo système Stimloc™ avec ses composants. (A) la base de l'appareil qui est vissée au calvarium (B) l'agrafe qui supporte l'électrode (C) la base sans l'agrafe (D) la base avec l'agrafe (E) système Stimloc™ implanté lors d'une stimulation cérébrale profonde.

Figure 35 : Système de fixation par les mini-plaques de titanium

Figure 36 : Scanner cérébral montrant la pneumocéphalie au niveau frontal

Figure 37: Scanner cérébral postopératoire avec hématome intraparenchymateux le long de la trajectoire de l'électrode gauche.

Liste des tableaux

Tableau 1: Les dyskinésies induites par la L-DOPA.

Tableau 2 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon l'UKPDSBB

Tableau 3 : les principales étiologies des syndromes parkinsoniens secondaires

Tableau 4 : Signes d'alerte qui doivent évoquer un parkinsonisme « plus » (d'après Tison)

Tableau 5 : les syndromes parkinsoniens plus.

Tableau 6: résumé des complications liées à la chirurgie et aux matériels implantés.

Tableau 7 : Résultats moyens des sous-scores de l'échelle UPDRS

Tableau 8 : La position choisie pour la mise en place de l'électrode définitive.

Tableau 9 : Comparaison des données cliniques pré et postopératoires chez les 15 patients stimulés.

Tableau 10 : la comparaison de score de l'UPDRS postopératoire chez les 15 patients

Tableau 11: Comparaison des sous-scores de l'UPDRS III en pré et postopératoire chez les 15 patients.

Tableau 12 : Comparaison des données préopératoires entre le groupe I et le groupe II.

Tableau 13 : Comparaison des résultats de la SCP entre les 2 groupes.

Tableau 14 : Comparaison des sous-scores postopératoires de l'UPDRS III chez les 2 groupes.

Tableau 15 : Comparaison de l'item 18 (la parole) de l'UPDRS III préopératoire chez les deux groupes.

Tableau 16 : Comparaison de l'électrode choisie et le nombre de plots entre les deux groupes.

Tableau 17 : Comparaison des paramètres de stimulation chez les deux groupes.

Tableau 18 : Comparaison du côté opéré en premier entre les deux groupes.

Tableau 19 : comparaison des caractéristiques démographiques entre différentes séries.

Liste des abréviations

AG	: Anesthésie générale.
AL	: Anesthésie locale.
CA	: Commissure antérieure.
CNRNS	: Centre National de Réhabilitation et de NeuroSciences.
CP	: Commissure postérieure.
GPI	: Globus Pallidus interne.
HSR	: Hôpital des Spécialités de Rabat
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
LEDD	: Levodopa Equivalent Daily Dose (dose journalière équivalente de lévodopa).
MADRS	: <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.</i>
MoCA	: <i>Montreal Cognitive assessment.</i>
MMSE	: <i>Mini-Mental State Examination.</i>
MP	: Maladie de Parkinson.
MPi	: Maladie de Parkinson idiopathique.
MPP+	: 1-méthyl-4-phénylpyridinium.
MPTP	: 1-méthyl -4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine.
NST	: Noyau Sous-Thalamique.
PVI	: Segment latéral du pallidum ventral.
PVm	: Segment médial de pallidum ventral.

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde.

SNC : Système nerveux central.

SNc : Substance noire compacta.

SNr : Substance noire reticulata.

TDM : Tomodensitométrie.

UKPDSBB : *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*.

UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Score* (score unifié pour l'évaluation de la maladie de Parkinson).

VIM : noyau ventral intermédiaire du thalamus.



Sommaire

Introduction	1
Rappels	5
I. Maladie de parkinson.....	6
1. Rappels anatomiques et physiopathologiques	7
1.1. Organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base.....	7
1.2. Anatomopathologie :	9
2. Epidémiologie	10
3. Etiopathogénie et hypothèses étiologiques	11
3.1. Facteurs environnementaux et toxiques :	11
3.2. Facteurs génétiques:	12
4. Manifestations cliniques :	13
4.1. Stade du début.....	13
4.1.1. Les signes moteurs :	13
4.1.2. les signes non moteurs :	16
4.2. Stade de la maladie installée.....	17
4.2.1. Symptômes propres à la maladie	17
4.2.2. Complications liées au traitement médical	18
4.3. Stade avancé de la maladie	22
4.3.1. Déclin moteur.....	22
4.3.2. Déclin cognitif	22
4.3.3. Déclin neurovégétatif	23
5. Critères diagnostiques de la maladie de Parkinsonidiopathique.....	23
6. Diagnostic différentiel :	25
6.1. Syndromes parkinsoniens secondaires	25
6.2. Syndromes parkinsoniens «plus» ou «atypiques»	25
7. Aspects thérapeutiques.....	28
7.1. Traitement médical.....	28
7.1.1. Les classes thérapeutiques	28
7.1.2. Les indications	29
7.2. Traitement chirurgical	31

7.2.1.	Traitement lésionnel.....	31
7.2.2.	Stimulation cérébrale profonde (SCP)	31
7.2.3.	Pompe Duodopa®	32
7.3.	Rééducation fonctionnelle	33
7.3.1.	La rééducation motrice :	34
7.3.2.	La rééducation orthophonique :	34
7.3.3.	La rééducation de la déglutition :	34
8.	Nouvelles perspectives thérapeutiques.....	35
8.1.	La thérapie génique	35
8.2.	La thérapie cellulaire	36
II.	La stimulation cérébrale profonde (SCP)	37
1.	Historique.....	37
2.	Les cibles anatomiques de la SCP.....	39
2.1.	Le VIM	39
2.2.	Le GPi.....	40
2.3.	Le NST	41
2.4.	Quelle cible choisir ?.....	44
3.	Paramètres et mécanisme d'action de la SCP	45
4.	Critères de sélection des patients pour la SCP.....	48
5.	Repérage anatomique	52
6.	Technique chirurgicale	53
6.1.	Anesthésie.....	53
6.2.	Électrophysiologie.....	54
7.	Prise en charge postopératoire	59
7.1.	Prise en charge immédiate.....	59
7.1.1.	La programmation de la stimulation	59
7.1.2.	Adaptation du traitement médical	62
7.1.3.	Complications et effets indésirables.....	62
7.2.	Prise en charge à moyen et long terme.....	69
7.2.1.	Complications motrices	70

7.2.2.	Complications neuropsychiques et comportementales	72
7.2.3.	Complications générales.....	74
8.	Résultats de la SCP.....	75
Matériels et méthode		77
I.	Description de l'étude	78
II.	Site et période de l'étude	78
III.	Critères d'inclusion	78
IV.	Protocole opératoire :	78
1.	Le repérage du NST	78
2.	L'acte chirurgical	81
3.	L'implantation du neurostimulateur.....	84
V.	TDM postopératoire avec fusion d'image et détermination des groupes de patients....	84
VI.	Analyse des données.....	87
1.	Fiche d'exploitation.....	87
2.	Méthode d'analyse des données.....	89
VII.	Analyse statistique.....	90
Résultats		91
I.	Données cliniques préopératoires:.....	92
1.	Données démographiques :.....	92
1.1.	Sexe	92
1.2.	Age de début	92
1.3.	Age opératoire.....	92
2.	Données cliniques préopératoires.....	93
2.1.	Forme clinique	93
2.2.	Evaluation motrice	93
2.2.1.	UPDRS II.....	94
2.2.2.	UPDRS III	94
2.2.3.	Stade de Hoehn et Yahr (UPDRS V)	94
2.2.4.	Echelle de SCHWAB et ENGLAND (UPDRS VI).....	95
2.2.5.	Score des dyskinésies	95

2.2.6.	Score des fluctuations motrices	95
2.3.	Signes non moteurs	96
2.3.1.	L'état cognitif.....	96
2.3.2.	Dépression et anxiété.....	96
2.4.	Traitement (LEDD).....	97
2.5.	Qualité de vie (PDQ-39SI)	97
2.6.	L'IRM cérébrale pré-opératoire.....	97
II.	Données opératoires	98
1.	Electrode choisie	98
2.	Nombre de plots à l'intérieur du NST	98
III.	Données cliniques et thérapeutiques postopératoires.....	99
1.	Evaluation motrice	99
1.1.	UPDRS II.....	99
1.2.	UPDRS III	99
1.3.	UPDRS V et VI.....	99
1.4.	Score de dyskinésies et des fluctuations.....	100
2.	Evaluation psychiatrique	103
3.	Qualité de vie (PDQ-39SI)	103
4.	Traitement médical (LEDD).....	103
5.	Complications postopératoires.....	103
5.1.	Cliniques	103
5.2.	Chirurgicales	104
IV.	Retentissement de la déviation des électrodes.....	105
1.	Données préopératoires	105
2.	Résultats de la stimulation	105
3.	Facteurs influençant les résultats	109
3.1.	L'électrode choisie	109
3.2.	Nombre de plots à l'intérieur du NST	109
3.3.	Paramètres de stimulation.....	109
3.4.	Côté opéré en premier	110

Discussion	112
I. Les caractéristiques démographiques	113
II. Amélioration globale	114
III. L’impact de la déviation des électrodes sur les résultats de la stimulation	116
Conclusion	128
Annexes	131
Résumés	152
Références bibliographiques	156



Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neuro-dégénérative à évolution progressive qui touche le système nerveux central. Elle se situe au second rang des maladies dégénératives du sujet âgé, après la maladie d'Alzheimer. L'âge moyen d'apparition est de 55 ans sans exclure les formes juvéniles survenant avant 20 ans et les formes précoces qui surviennent avant 40 ans [1]. Son expression clinique peut être très variable allant de formes légères aux formes beaucoup plus sévères avec un retentissement sur la vie personnelle, professionnelle et sociale avec altération de la qualité de vie des patients qui en souffrent.

La prévalence de cette maladie dans le monde s'étale entre 0.1% et 0.2% de la population mondiale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1%, mais s'élève à plus de 4% à 80 ans. L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde [2].

La MP est le résultat de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire, mais la cause réelle de cette maladie n'a pas encore été élucidée malgré de nombreux progrès réalisés à ce propos. De nombreuses théories ont été proposées dont les plus retenues sont les causes génétiques et toxiques [1].

La prise en charge de la maladie de Parkinson nécessite une approche multidisciplinaire faisant intervenir le neurologue, le neurochirurgien, le neuropsychologue, l'orthophoniste et l'ergothérapeute.

Dans les années cinquante et avant la découverte de la Lévodopa, le traitement de la maladie de Parkinson était neurochirurgical, et consistait à léser une structure cérébrale selon les connaissances qu'on avait alors sur la maladie.

Ce traitement est représenté, essentiellement, par la pallidectomie et la thalamotomie. Mais l'avènement de la Dopa thérapie dans les années soixante a constitué une véritable révolution thérapeutique, et a mis le traitement lésionnel en seconde position, sans pour autant ralentir les recherches dans ce domaine.

Les procédures chirurgicales ont connu un regain d'intérêt après une dizaine d'années de l'avènement de la Lévodopa en raison d'une part, l'apparition des effets secondaires de celle-ci dont les dyskinésies invalidantes avec les fluctuations d'efficacité et d'autre part, d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, la compréhension du mode de fonctionnement et de l'organisation des ganglions de la base, ainsi que le développement des techniques d'imagerie et des méthodes stéréotaxiques. Ceci a permis de développer par Benabid et Pollak, en 1987, la stimulation cérébrale profonde (SCP) qui a l'avantage d'être moins agressive et surtout réversible contrairement au traitement lésionnel [3].

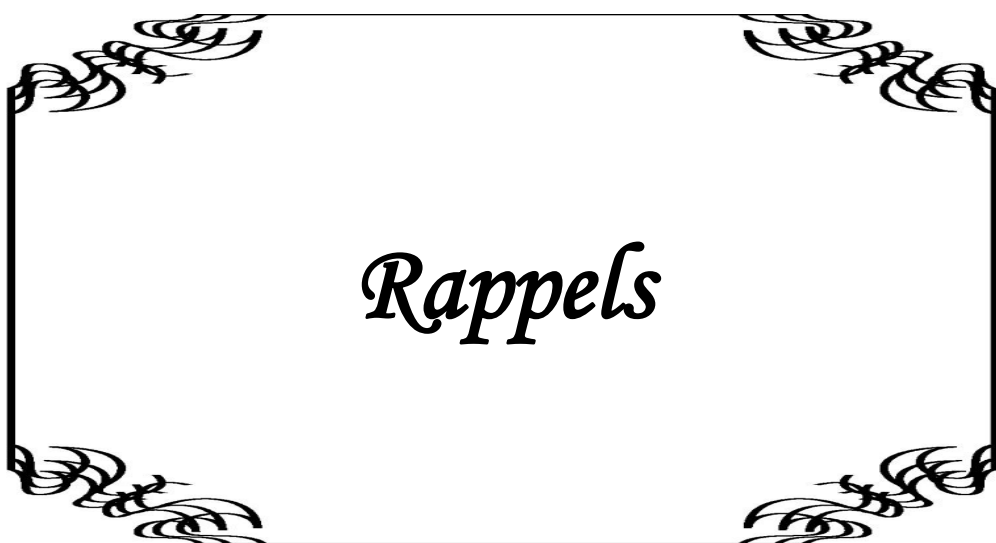
Les indications de cette technique obéissent à des critères stricts, ce qui limite le nombre de candidats qui peuvent par ailleurs bénéficier de pompe à apomorphine sous-cutané ou de pompe Duodopa® par jéjunostomie.

De nouvelles perspectives thérapeutiques s'annoncent à l'horizon pour les malades parkinsoniens, rentrant dans le cadre des biothérapies. Il s'agit de la transplantation des cellules souches après les avoir fait différencier in vitro en neurones dopaminergiques. Cependant, il reste à trouver un moyen pour contrôler la prolifération de ces cellules afin d'éviter l'apparition de tumeurs. En revanche la thérapie génique offre une perspective d'avenir prometteuse malgré qu'elle soit encore au stade des essais cliniques [4].

De ce fait la SCP reste le traitement de choix, en dehors des contre-indications, pour la maladie de Parkinson au stade des complications motrices avec l'avantage des possibilités de réglage des paramètres de stimulation en fonction de l'évolution de la maladie. Cette technique a été introduite au Maroc en 2008, un an plus tard un cas de SCP a été réalisé à l'Hôpital des Spécialités de Rabat (HSR).

Les résultats postopératoires dépendent de l'application stricte des critères de sélection, mais aussi du positionnement de l'électrode de stimulation au niveau de la cible choisie.

L'objectif de notre étude est l'évaluation des résultats opératoires d'une série rétrospective de patients stimulés au centre pluridisciplinaire de Neurologie et de Neurogénétique / Neurochirurgie de l'HSR et au Centre Nationale de Réhabilitation et de NeuroSciences «CNRNS » et de déterminer l'impact de la position postopératoire de l'électrode sur ces résultats.



Rappels

I. Maladie de parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative qui résulte d'une perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale. Le déficit dopaminergique qui en résulte est à la base des principaux symptômes moteurs de la maladie. Elle représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens, affectant environ 1 % des sujets de plus de 60 ans à travers le monde [1].

Elle a été mentionnée pour la première fois en 1817 Par James Parkinson, médecin généraliste anglais, sous le terme de «Paralysie tremblante » dans son ouvrage intitulé « Essay on shaking palsy ». Il y décrit les divers symptômes que présentaient ses patients, allant du tremblement de repos à l'instabilité posturale, en passant par tant d'autres signes, parfois très subtils [5].

En 1868, dans sa quinzième leçon de clinique médicale, Trousseau présenta une analyse médicale enrichie sur la maladie. Ce n'est qu'en 1872 que Charcot, un médecin neurologue français, en rendant hommage à James Parkinson attribue à cette affection la dénomination de « la maladie de Parkinson » [6].

Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique. Il repose sur une anamnèse et un examen clinique minutieux en cherchant les symptômes cardinaux de la maladie : le tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie voire l'akinésie, ainsi que l'instabilité posturale, mais également les symptômes non moteurs qui peuvent même précéder de plusieurs années le début de la maladie. Parmi ces signes, on note les troubles du sommeil, la dépression, la douleur, les troubles dysautonomiques et troubles cognitifs.

Le traitement de la maladie de Parkinson est variable selon le stade de la maladie. Il fait intervenir d'abord et toujours le traitement médical symptomatique et au stade de complications la chirurgie, sans oublier les mesures de physiothérapie et le soutien psychologique.

1. Rappels anatomiques et physiopathologiques

1.1. Organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base

Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux se composent d'un ensemble de structures sous-corticales comprenant : Le striatum dorsal (fait de noyau caudé et de putamen) et le striatum ventral ou noyau accumbens ; et des groupes cellulaires qui lui sont fonctionnellement associés à savoir le globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi) ; le pallidum ventral avec ses segments lateral (PVI) et median (PVM) ; le noyau sous-thalamique ; la substance noire avec la pars reticulata (SNr) et compacta (SNc) [7].

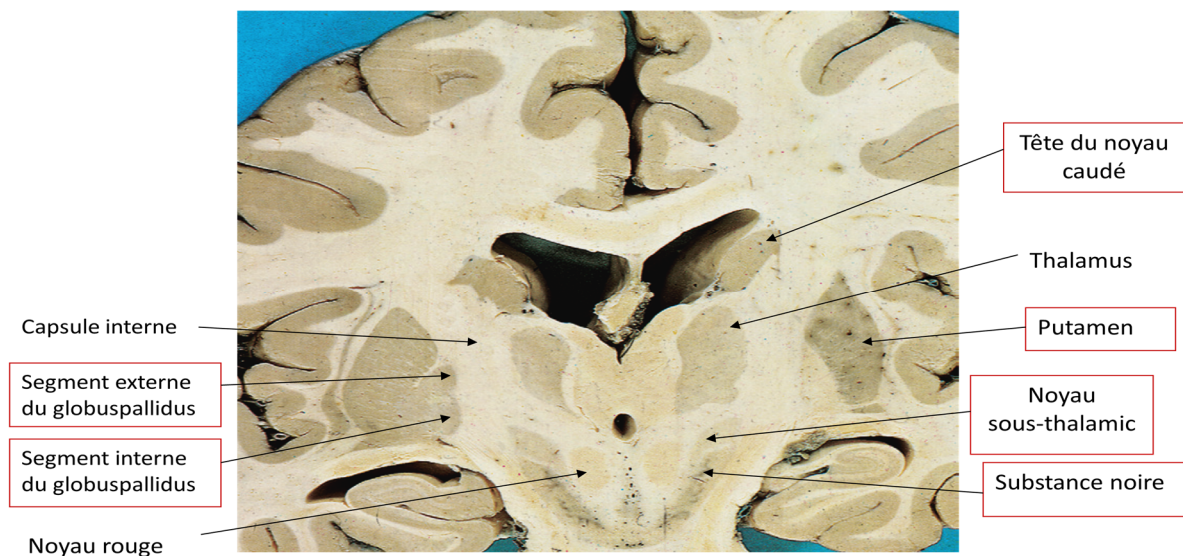


Figure 1 : coupe coronale oblique du cerveau montrant les noyaux gris centraux [8].

L'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base est d'une grande complexité : la connexion entre ces noyaux avec le reste des structures cérébrales se fait selon un caractère unidirectionnel avec une polarité fonctionnelle. Les informations proviennent directement du cortex cérébral, du

thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale vers le striatum et le noyau sous thalamique qui constituent le pôle d'entrée, alors que le pôle de sortie est constitué par le GPi, la SNr et le PVM[7].

Schématiquement, cette organisation peut être résumée comme un assemblage de circuits redondants et parallèles, cortico-sous corticaux concernant les différentes fonctions cérébrales [9,10]. Pour les fonctions motrices, ces circuits s'organisent en deux boucles parallèles: la voie directe (pointillés verts) favorisant le mouvement : cortex-striatum-pallidum interne-noyau thalamique ventrolatéral-cortex. La voie indirecte (pointillés noirs) inhibant le mouvement : cortex-striatum-pallidum externe-noyau sous-thalamique-pallidum interne-noyau thalamique ventrolatéral-cortex.

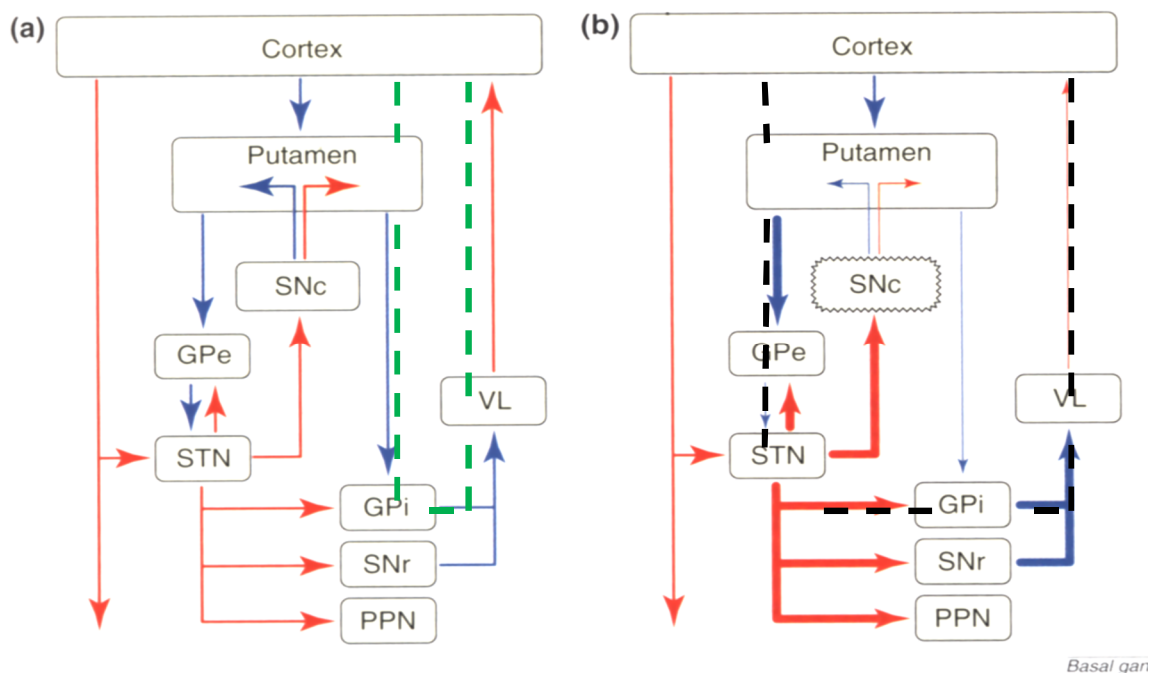


Figure 2 : Organisation schématique des ganglions de la base : (a) à l'état normal (b) en cas de la maladie de Parkinson (flèches rouges=excitatrices, flèches bleues=inhibitrices).

Au cours de la maladie de parkinson, la déplétion dopaminergique entraîne une désinhibition de la voie indirecte, avec une augmentation de l'influence inhibitrice du striatum vers le GPe (globus pallidus externe) et par conséquent une désinhibition du NST (noyau sous thalamique). L'hyperactivité du NST entraîne à son tour une excitation anormale du GPi/ SNr (globus pallidus interne/ pars reticularis de la substance noire) et une augmentation de l'influence inhibitrice du GPi/SNr vers le thalamus et les centres moteurs du tronc cérébral [11].

1.2. Anatomopathologie :

La maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la pars compacta de la substance noire (ou locus niger), ainsi qu'une dépigmentation constante de cette substance.

Les progrès de l'histologie ont permis la description des corps de Lewy : ce sont des inclusions éosinophiles intra-neurales arrondies avec une zone centrale dense acidophile, entouré d'un halo périphérique, dans le noyau basal de Meynert.

Ces inclusions furent ensuite retrouvées dans la substance noire et considérées d'emblée comme marqueur évocateur de la maladie de Parkinson [12]. Mais en raison de la découverte des corps de Lewy dans les démences progressives avec parkinsonisme, avec une répartition diffuses non seulement dans les structures sous corticales mais aussi dans le cortex [13], son caractère pathognomonique de la maladie de Parkinson idiopathique a été remis en question.

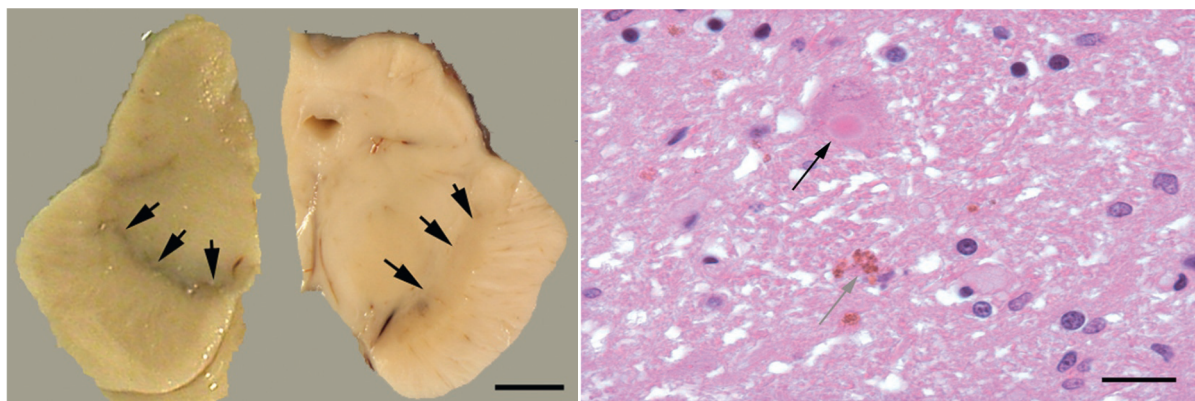


Figure 3 : Dépigmentation de la substantia nigra.

Coupes horizontales du mésencéphale. À gauche, la pigmentation de la substantia nigra est normale (flèches noires). À droite, la substantia nigra est dépigmentée, principalement dans sa partie latérale (flèches noires). Barre

Figure 4 : Corps de Lewy dans la substance noire.

Présence d'un corps de Lewy (flèche noire), entouré d'un halo clair. Pigments extracellulaires (flèche grise). Coloration hématoéine et éosine. Grandissement x 40. Barre d'échelle = 20 μ m [14].

La maladie de Parkinson est considérée la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle affecte environ 1% des sujets de plus de 60 ans à travers le monde [1]. 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 avant 40 ans). Avant 20 ans, la maladie est exceptionnelle et il s'agit de formes juvéniles héréditaires.

Les études comportant des données selon le sexe ont fait état de taux d'incidence plus élevés chez l'homme que chez la femme [15, 16].

Bien que la maladie de Parkinson soit présente à l'échelle planétaire, indépendamment de l'appartenance ethnique et de la situation socio-économique, les statistiques relatives à la morbidité et à la mortalité varient considérablement d'un endroit à l'autre [17]. En effet, une différence de l'incidence a été notée déterminant des régions aux taux d'incidence élevés (Etats-Unis) et aux taux d'incidence faibles (Chine). Ces écarts dans la prévalence et l'incidence laissent penser que des facteurs environnementaux et/ou génétiques pourraient jouer un rôle dans la genèse de la maladie [18].

Depuis l'avènement de la dopathérapie, l'espérance de vie s'est améliorée mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale [15,16].

3. Etiopathogénie et hypothèses étiologiques

La maladie de Parkinson est l'une des affections neurodégénératives dont les bases neurochimiques sont les mieux connues. Cette maladie résulte d'une destruction progressive et relativement sélective du système dopaminergique nigrostriatal, avec parfois une atteinte d'autres systèmes non dopaminergiques ; ce qui explique l'apparition des signes qui sont résistants au traitement dopaminergique.

Les causes conduisant à cette neurodégénérescence ne sont pas clairement définies. Mais il existe de nombreux facteurs de risque qui ont été identifiés. Ceux-ci peuvent être regroupés en facteurs d'origine génétique et facteurs d'origine environnementale et toxique.

3.1.Facteurs environnementaux et toxiques :

L'hypothèse basée sur le rôle des facteurs environnementaux et essentiellement la composante toxique dans la survenue de la maladie de

Parkinson, fut évoquée après la description de syndromes parkinsoniens chez les jeunes toxicomanes exposés au 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine (MPTP), d'une part, [19] ; et d'autre part, après l'utilisation de ce produit dans la génèse de modèles animaux chez la souris et le primate non humain [20]. Après l'administration systémique, le MPTP franchit la barrière hémato-encéphalique et sera transformé sous l'action de la monoamine oxydase B (MAOB) intracérébrale en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+) ; qui représente la véritable neurotoxine qui sera introduite dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture sélective de la dopamine.

Plusieurs études ont découvert une association entre l'utilisation d'herbicides et de pesticides et l'augmentation du risque de MP [21,22, 23]. D'autres travaux ont été menés sur le rôle de l'accumulation des métaux, en particulier le fer et le cuivre, au niveau de la SNc, mais les résultats étaient souvent peu significatifs parfois contradictoires [24,25].

3.2.Facteurs génétiques:

L'origine génétique de la maladie de parkinson a été soupçonnée depuis les années 1900. Mais les arguments en faveur de cette théorie n'ont été confirmés que récemment grâce notamment à deux approches de recherche : l'étude de cas familiaux afin de déterminer le mode de transmission et l'étude des cas sporadiques à la recherche de variations génétiques récurrentes entre les malades [26].

De nombreuses mutations ont été identifiées sur un ensemble de gène, dont essentiellement, le gène de l' α -synucléine (PARK1) [27], le gène de la parkine (PARK2)[28]et le gène DJ-1 (PARK 7) [29]...Toutefois, les formes familiales de la MP ne représentent que 5 à 10%.

En résumé, la MP est une affection multifactorielle, avec de nombreuses causes étiologiques agissant de façon concomitante ou indépendante et conduisant à la dégénérescence des neurones du système dopaminergique.

4. Manifestations cliniques : [6, 16 ,30]

La MP se manifeste principalement par des troubles de la motricité volontaire et automatique, Mais également par des signes non moteurs qui peuvent même précéder les signes moteurs. Par ailleurs, la MP étant une maladie progressive, ces manifestations diffèrent selon le stade évolutif de la maladie.

4.1. Stade du début

4.1.1. Les signes moteurs :

Si les éléments de la triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie, rigidité) constituent les signes initiaux les plus fréquents ; il existe, cependant, des formes cliniques inaugurales trompeuses et non exceptionnelles. Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse avec un caractère intermittent entraînant des difficultés pour dater précisément le début réel de la phase symptomatique.

Un seul symptôme isolé ne permet pas toujours de retenir avec certitude le diagnostic de la maladie de Parkinson, qui dans ce cas ne sera établi qu'avec l'évolution mais également l'observation d'une bonne efficacité du traitement dopaminergique.

a. Le tremblement de repos

Le tremblement de repos constitue le symptôme initial de la maladie dans 60 à 70 % des cas. Il est unilatéral ou très asymétrique, débutant classiquement à l'extrémité distale du membre supérieur. Au niveau du pouce et de l'index, le patient semble «émietter du pain», «rouler une cigarette» ou «compter la

monnaie ». Au niveau du poignet, il se traduit par des mouvements de flexion-extension successifs. Il intéresse parfois de façon isolée le pied sous forme de mouvements de pédalage. Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue et dans de très rares cas l'extrémité céphalique (le tremblement du chef).

Il est présent au repos c'est-à-dire lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet. Il est régulier, de faible amplitude, au rythme lent de 4 à 6 cycles par seconde. Il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et quand il est intermittent, il peut être mis en évidence par l'épreuve du calcul mental « stress mental ».

b. L'akinésie

Elle s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment des extrémités, en recherchant les difficultés à initier le mouvement (akinésie proprement dite), le ralentissement et la réduction d'amplitude des gestes (bradykinésie, hypokinésie), ainsi que la réduction des mouvements automatiques (mimique faciale, balancement des bras à la marche). Cette akinésie contraste avec la vivacité des réflexes ostéotendineux et la constance d'un réflexe nasopalpébral inépuisable.

c. La rigidité

Elle correspond à une augmentation du tonus musculaire et se traduit par une résistance accrue ressentie par l'examineur effectuant la mobilisation passive du segment atteint. Cette résistance est en règle homogène et continue ; évoquant celle d'un tuyau de plomb sauf si la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups, réalisant un phénomène de « roue dentée ». Lorsque la rigidité est discrète, la manœuvre de sensibilisation classique est

représentée par le signe de Froment qui consiste en la mobilisation active et concomitante du membre controlatéral.

Elle est également asymétrique au début et prédomine à l'extrémité où siège le tremblement et sur les muscles fléchisseurs, donnant des postures parfois dystoniques, notamment au pied. Tout comme le tremblement, la rigidité est accrue par le stress et peut disparaître pendant le sommeil. La rigidité est rarement isolée ; elle s'associe souvent aux autres signes cardinaux.

d. Les troubles de la posture

Les modifications posturales résultent pour l'essentiel de l'hypertonie qui prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs. Ainsi, lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis.

Ces troubles sont en général peu marqués à la période de début, à l'exception de l'écriture, surtout si le côté atteint correspond à la main « dominante ». L'écriture est alors typiquement micrographique, la micrographie s'accroissant au fur et à mesure du tracé, mais elle reste souvent lisible malgré son rétrécissement. La maladie est parfois révélée par une contracture douloureuse des muscles de l'avant-bras au cours de l'écriture. La parole peut être monotone avec une intensité plus faible et un débit irrégulier. Mais elle reste en général audible. Cependant, la gestuelle du visage et des membres supérieurs associée à la communication se révèle souvent précocement réduite. La marche peut être marquée par quelques perturbations : hésitations au démarrage et au demi-tour, réduction modérée de l'amplitude du pas.

4.1.2. Les signes non moteurs :

Depuis quelques années, les troubles non moteurs suscitent un nombre croissant de travaux de recherche et de développement ainsi qu'un regain d'intérêt chez les cliniciens qui désormais recherchent ces troubles de façon plus systématique. D'autant plus qu'ils sont parfois décrits par les patients comme plus gênants que les symptômes moteurs. Ces signes se limitent au début de la maladie aux :

a. Troubles sensitivo-dououreux :

Ils sont liés à l'hypertonie musculaire localisée. Les phénomènes sensitifs s'expriment sous la forme de paresthésies, de sensations de serrement voire de douleurs musculaires revêtant soit un mode paroxystique assez localisé à type de crampes, soit un mode plus diffus et continu.

b. Troubles psychiques :

Ils sont représentés essentiellement par la dépression et l'anxiété.

c. La constipation

Elle touche près de 60 % des patients parkinsoniens. Elle peut être considérée comme un signe primaire de la maladie du fait de la présence de corps de Lewy et d'une réduction du nombre de neurones dopaminergiques au sein des plexus mésentériques du colon et de la sous-muqueuse.

La constipation a un fort impact négatif sur la qualité de vie et peut être responsable de complications lourdes: mégacôlon avec distension, pseudo-obstructions, occlusions mécaniques subaiguës par volvulus du côlon sigmoïde engageant le pronostic vital.

4.2. Stade de la maladie installée

Au cours de cette étape évolutive, apparaissent les signes tardifs de la maladie ; témoignant de l'extension des lésions anatomiques initiales d'une part, et les complications liées au traitement médical, d'autre part.

4.2.1. Symptômes propres à la maladie

a. Les troubles de la marche

Ils deviennent de plus en plus complexes, avec apparition du phénomène du *freezing*, encore appelé « enrayage cinétique ». Il correspond à l'absence du déclenchement du premier pas (pieds collés au sol) ou à l'ébauche de ce déclenchement interrompu par une sorte de piétinement.

b. Les troubles posturaux

Ils tendent à se développer ; exagérant l'attitude générale en semi-flexion à la station debout et favorisant l'émergence de déformations articulaires pseudo-rhumatismales.

c. Les troubles psychiques

Ils sont représentés par des troubles mnésiques et des fonctions exécutives mis en évidence par des tests Neuropsychologiques.

d. Les troubles dysautonomiques

Ils touchent particulièrement les fonctions digestives et cardiovasculaires. Avec notamment l'hypersialorrhée et la constipation ; cette dernière résulterait à la fois d'un ralentissement du péristaltisme colique et d'un dysfonctionnement de l'exonération rectale. Quant aux troubles cardiovasculaires, ils sont dominés par l'hypotension orthostatique et postprandiale qui s'avère rarement invalidante, sauf si elle est aggravée par les traitements dopaminergiques.

D'autres manifestations dysautonomiques (troubles vésico-sphinctériens à type d'urgences mictionnelles, hypersudation brutale) peuvent se révéler et devenir invalidantes notamment au cours des périodes off.

e. Les troubles du sommeil

Ils sont parmi les facteurs les plus déterminants de la dégradation de la qualité de vie des patients parkinsoniens. Ces troubles sont essentiellement sous forme d'une insomnie et d'une fragmentation du sommeil avec réveils multiples. Leur fréquence croît avec le degré de l'handicap moteur. De nombreux facteurs contribuent aux troubles du sommeil dont les troubles sphinctériens nocturnes, la résurgence nocturne des signes de la maladie, un état dépressif et des troubles du comportement en sommeil paradoxal. Les patients peuvent aussi souffrir d'une somnolence diurne.

f. La perte de poids

Elle est parfois inaugurale. Elle résulte le plus souvent de l'association d'une anorexie, de difficultés d'alimentation liées aux troubles moteurs, d'une gêne à la déglutition et d'un syndrome dépressif. Elle se corrige souvent après l'instauration d'un traitement parkinsonien. Mais avec l'évolution de la maladie, elle peut devenir plus importante malgré une alimentation satisfaisante essentiellement en cas de majoration des complications motrices et de dyskinésies importantes.

4.2.2. Complications liées au traitement médical

Elles apparaissent après la fin de « la lune du miel » qui dure le plus souvent entre 5 et 6 ans. Ils sont regroupés en complications motrices et non motrices.

a. Complications motrices :

Elles sont presque constantes au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson et constituent même un bon argument en faveur du diagnostic. Elles comportent :

➤ Les dyskinésies :

Ce sont des mouvements anormaux induits par la lévodopa, ils sont présents chez un tiers des patients en moyenne après une durée de traitement de quatre à six ans [31]. L'âge de début précoce de la maladie constitue le principal facteur de risque pour leur survenue. [32] Les principales formes cliniques des dyskinésies sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1: Les dyskinésies induites par la L-DOPA.

Dyskinésies de début et de fin de dose	Dyskinésies de milieu de dose	Dystonies des périodes off	Dyskinésies plus rares
– Mouvements balliques de début de dose. – Mouvements dystoniques de fin de dose.	Mouvements choréiques ou choréo-athétosiques : Membres, tronc, cou Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique : Visage, blépharospasme, torticollis.	Dystonie matinale – Extension du gros orteil. – Pied en varus équin. – Flexion des orteils. Dystonies off parfois plus sévères – Hémicorps, tronc, cou, membre supérieur.	– Myoclonies. – Dyskinésies diaphragmatiques. – Akathisie.

➤ Les fluctuations motrices :

Elles s'expliquent sur le plan physiopathologique par des modifications de la cinétique de la dopamine cérébrale (réduction des capacités de stockage) et par une modification induite au long cours des inter-neurones épineux striataux.

Elles sont tantôt prévisibles, rythmées par les prises médicamenteuses, tantôt imprévisibles sans relation avec les prises médicamenteuses.

- L'akinésie matinale : elle est constatée au réveil avec parfois la résurgence d'autres symptômes. Elle traduit un véritable sevrage médicamenteux. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître et qui peut rester longtemps isolé.
- L'akinésie de fin de dose (*wearing-off*) : elle réapparaît avant la prise suivante.
- L'akinésie nocturne : elle se traduit par des difficultés à se retourner dans le lit. Elle ne devient évidente que chez des parkinsoniens évolués, notamment avec une expression plus marquée des signes axiaux de la maladie.
- L'akinésie nycthémérale : elle survient à horaire régulier, le plus souvent en début ou en fin d'après-midi. Elle pourrait résulter notamment d'une compétition entre la levodopa et les acides aminés alimentaires au niveau de la barrière digestive et également hémato-encéphalique.
- L'akinésie paradoxale : elle apparaît 10 à 20 minutes après la prise et persiste 10 à 20 minutes. Elle est assimilable à un retard d'efficacité (*delay-on*).
- Les effets on/off : ils se caractérisent par le passage en quelques minutes, voire parfois en quelques secondes, d'un état moteur normal (ON) avec ou sans mouvements involontaires à un état parkinsonien parfois très sévère (OFF).

b. Complications non motrices.

Elles sont importantes à connaître, car leur expression peut parfois prendre le pas sur les fluctuations motrices. On les classe en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivo-douloureuses.

- **Les fluctuations dysautonomiques :** Elles constituent les fluctuations les plus fréquentes et les plus gênantes. Elles peuvent être regroupées selon l'appareil concerné. On en distingue essentiellement les douleurs thoraciques ou des crises de dyspnée; les douleurs abdominales aiguës et les crises sudorales.
- **Les fluctuations cognitivo-psychiques :** Elles sont dominées par le ralentissement idéatoire ainsi que par des difficultés de mémorisation au moment de la phase OFF, et sur le plan psychique par l'anxiété ou des troubles de l'humeur à type d'épisodes aigus de tristesse voire d'idées suicidaires pendant les phases OFF. En phase ON, ces symptômes peuvent céder la place à une hyperactivité ou même à une hypomanie avec euphorie. Des épisodes d'hallucinations, le plus souvent visuelles peuvent survenir de façon concomitante aux phases OFF ou ON.
- **Les fluctuations sensitivo-douloureuses :** Elles sont fréquentes et parfois plus pénibles que les symptômes moteurs. Elles peuvent se présenter sous forme de sensations d'étau ou de brûlures, de paresthésies, de myalgies ou sous forme de douleurs pseudo rhumatismales qui sont les plus fréquentes et qui s'améliorent par le traitement dopaminergique et non par le traitement antalgique ou antiinflammatoire.

4.3. Stade avancé de la maladie

Il correspond à « la phase de déclin » qui se caractérise par un handicap accru avec perte de l'autonomie. Cette phase est le résultat de l'évolution propre de la maladie, d'une part, et des complications du traitement médical, d'autre part. Le déclin concerne à la fois les activités motrices et cognitives et les fonctions neurovégétatives dont les désordres cumulés sont responsables de complications diverses (chutes avec traumatismes, fausses routes avec pneumopathies, accès confusionnels aigus) et pouvant parfois engager le pronostic vital du patient.

4.3.1. Déclin moteur

Il se traduit par les troubles :

- De l'équilibre et de la posture.
- De la marche sous forme de *freezing* et de festination avec propulsions et rétropulsions, entraînant des chutes qui peuvent être traumatisantes.
- De la parole rendant la voix à peine audible en raison de l'hypophonie, des troubles articulatoires avec accélération du débit et réduction de la gamme tonale, avec comme conséquence une réduction considérable de la communication.
- De la déglutition avec risque de fausse route et par conséquent de broncho-pneumopathie.

4.3.2. Déclin cognitif

IL affecte de plus en plus la vie de relation du malade parkinsonien en réduisant les interactions avec les proches et les soignants.

4.3.3. Déclin neurovégétatif

IL s'ajoute aux perturbations liées au déclin moteur et cognitif, il se manifeste sous les aspects suivants :

- troubles de la régulation tensionnelle responsables de manifestations syncopales.
- troubles du contrôle sphinctérien urinaire émaillés d'épisodes infectieux,
- troubles de l'évacuation intestinale avec risques d'épisodes sub-occlusifs.
- Amaigrissement parfois sévère résultant de troubles de la déglutition mais aussi d'un déséquilibre nutritionnel.

5. Critères diagnostiques de la maladie de Parkinsonidiopathique.

Le diagnostic du syndrome parkinsonien est généralement facile. Il repose sur la présence de la triade classique associant le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité plastique. Toutefois, il existe des atypies cliniques qui poussent à chercher un autre diagnostic que la maladie de Parkinson idiopathique (MPi). Cette dernière se distingue des autres syndromes parkinsoniens par ses aspects cliniques et thérapeutiques ainsi que par son aspect étiopathogénique.

Le diagnostic de la MPi repose essentiellement sur des critères cliniques, mais certains examens complémentaires s'avèrent parfois nécessaires pour écarter les autres diagnostics différentiels, surtout au début de la maladie ou en cas de présence de signes atypiques.

Les critères les plus utilisés pour retenir le diagnostic de la MPi sont ceux établis par l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) [33] (tableau 2).

**Tableau 2 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson
idiopathique selon l'UKPDSBB [33]**

Étape 1 : Diagnostic du syndrome parkinsonien :
Bradykinésie et au moins un critère parmi les trois suivants : • rigidité musculaire, • tremblement de repos de 4 à 6 Hz, • instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive.
Étape 2 : Critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :
- Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne, - Antécédents de traumatismes crâniens répétés, - Antécédent documenté d'encéphalite, - Crises oculogyres, - Traitement par neuroleptique au début des symptômes, - Plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien, - Rémission prolongée des symptômes parkinsoniens, - Symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution, - Paralysie supranucléaire de l'oculomotricité, - Syndrome cérébelleux, - Dysautonomie sévère et précoce, - Syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques, - Signe de Babinski, - Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomodensitométrie cérébrale, - Résistance à la lévodopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption, - Exposition au MPTP.
Étape 3 : Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de la maladie de Parkinson (au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie)
- Début unilatéral, - Tremblement de repos, - Évolution progressive, - Persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominant du côté initialement atteint, - Excellente réponse à la lévodopa (70 à 100 %), - Mouvements choréiques sévères induits par la lévodopa, - Sensibilité à la lévodopa supérieure ou égale à 5 ans, - Évolution clinique de 10 ans ou plus.

6. Diagnostic différentiel :

Le syndrome parkinsonien témoigne de la dégénérescence de la voie nigro-striée dont la principale étiologie est la MPi. Pour éviter l'inexactitude du diagnostic et pour avoir un traitement adéquat et une meilleure évaluation du pronostic, il est indispensable d'éliminer les autres diagnostics différentiels de la MPi qui se regroupent sous deux catégories : les syndromes parkinsoniens secondaires et les syndromes parkinsoniens dit «plus» ou «atypiques».

6.1. Syndromes parkinsoniens secondaires

Leur mécanisme étiologique peut être déterminé. Ils sont insensibles au traitement dopaminergique du fait de l'atteinte des récepteurs dopaminergiques. Les principales causes sont résumées dans le tableau 3.

6.2. Syndromes parkinsoniens «plus» ou «atypiques»

En plus des symptômes parkinsoniens classiques, on retrouve des symptômes atypiques ou « drapeaux rouges » qui orientent vers un syndrome parkinsonien atypique. Ces drapeaux sont représentés dans le tableau 4, et les principaux syndromes parkinsoniens «plus» sont regroupés dans le tableau 5.

**Tableau 3 : les principales étiologies des syndromes parkinsoniens
secondaires [34]**

A. Infections virales ou apparentées :

- Encéphalite léthargique (post-encéphalitique).
- Encéphalites virales, VIH inclus.
- Infections bactériennes, fongiques, parasitaires du SNC.
- Autres: prions, panencéphalite sclérosante subaiguë, maladie de Whipple.

B. Intoxications :

- Manganisme chronique.
- Monoxyde et sulfure de carbone, cyanure, méthanol, hydrocarbures, n-hexane, solvants, disulfure.
- MPTP, BMAA (complexe SLA-démence-Parkinson de Guam).
- Anoxie/hypoxie, encéphalopathie après piquûre de guêpe.

C. Médicaments :

□ Neuroleptiques et apparentés.

- Résérpiniques.
- Antidépresseurs et thymorégulateurs.
- Anti-infectieux.
- Inhibiteurs calciques.

D. Autres :

- Tumeurs cérébrales, Traumatismes (encéphalopathie pugilistique).
- Vasculopathie (athérosclérose, angiopathie amyloïde, maladie de Binswanger).
- Troubles métaboliques (dégénérescence hépatocérébrale acquise, myélinolyse centropontine).
- Hydrocéphalie à pression normale.
- Calcification des noyaux gris (syndrome de Fahr).

**Tableau 4 : Signes d'alerte qui doivent évoquer un parkinsonisme « plus »
(d'après Tison[6])**

- Instabilité posturale et chutes précoces.
- Dysphagie, dysarthrie précoce, syndrome pseudobulbaire.
- Dysautonomie précoce.
- Démence initiale ou précoce.
- Signes pyramidaux.
- Signes cérébelleux.
- Signes de corne antérieure.
- Signes corticaux pariétaux asymétriques : apraxie.
- Troubles de l'oculomotricité verticale.
- Tremblement « myoclonique ».
- Progression rapide.
- Absence de réponse prolongée à la L-dopa.
- Dyskinésies dopa-induites absentes ou atypiques.
- Perte rapide de la marche et de la station debout.
- Antécolis exagéré et contractures dystoniques fixées.

Tableau 5 : les syndromes parkinsoniens plus. [34]

A. Affections sporadiques :
• Paralyse supranucléaire progressive. • Atrophie multisystématisée (forme putaminale, forme cérébelleuse). • Dégénérescence corticobasale. • Démence à corps de Lewy diffus, Maladie de Pick. • Maladie d'Alzheimer. • Sclérose latérale amyotrophique. • Gliose sous-corticale progressive. • Hémiparkinson/hémiatrophie. • Syndrome de Rett.
B. Affections héréditaires :
• Maladie de Wilson. • Maladie de Huntington. • Maladie de Hallervorden-Spatz. • Ataxies spinocérébelleuses autosomales dominantes type 3 (SCA3). • Neuroacanthocytose. • Atrophie dentato-rubro-pallido-lusienne. • Syndrome dépression hypoventilation alvéolaire. • Dystonie dopasensible. • Syndromes parkinsoniens familiaux divers. • Syndrome Parkinson-dystonie lié à l'X (Lubag). • Hémochromatose héréditaire. • Encéphalomyopathies mitochondriales. • Maladies lysosomiales.

7. Aspects thérapeutiques.

La prise en charge thérapeutique de la MP repose sur trois piliers : le traitement médical, le traitement chirurgical et la rééducation fonctionnelle.

7.1. Traitement médical [35, 36]

Les médicaments antiparkinsoniens ont pour but de restaurer la transmission dopaminergique. Ils ne se voient reconnaître, à l'heure actuelle, qu'un effet symptomatique.

7.1.1. Les classes thérapeutiques

a. La L-dopa :

La dopathérapie reste le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne et le mieux toléré. La L-dopa est prescrite souvent précocement. Elle existe sous forme de comprimés sécables ou gélules à libération standard ou prolongée et sous forme de comprimés dispersibles. Sa demi-vie courte justifie les prises multiples avec une moyenne de quatre prises par jour.

b. Les agonistes dopaminergiques

Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques. Ils ont une action moins puissante sur la symptomatologie parkinsonienne que la L-dopa mais ils sont généralement bien tolérés et provoquent moins de dyskinésies, ce qui fait d'eux le traitement de première intention. Ils existent sous forme orale (piribedil, ropinirole, pramipexole) ou sous forme injectable (Apomorphine) ou encore sous forme de patch transcutané (rotigotine).

L'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue offre une alternative thérapeutique efficace dans le traitement d'appoint des fluctuations motrices et des dyskinésies. Elle permet une réduction de la durée des phases OFF allant

jusqu'à 50%, une diminution moyenne de 30% des doses de la lévodopa ce qui permet d'améliorer les dyskinésies. Quant à l'action de l'apomorphine en perfusion sous-cutanée sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson, elle reste encore polémique notamment avec peu de travaux qui se sont intéressés à ce sujet [36].

c. Les inhibiteurs enzymatiques

La rasagiline est un inhibiteur de la mono-aminoxydase B (IMAO) avec une action potentiellement neuroprotectrice [35]. Elle peut être prescrite dès le début de la maladie mais aussi au stade de fluctuations motrices.

L'entacapone est un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT), elle réduit la dégradation de la L-dopa, augmente sa biodisponibilité et sa durée d'action [35].

Contrairement à l'IMAO B, l'ICOMT ne peut pas être prescrit en début de la maladie et doit être systématiquement associé à la L-dopa.

d. Autres

Représenté essentiellement par l'amantadine qui agit sur l'akinésie et surtout les dyskinésies quoique son effet est transitoire et les anticholinergiques qui agissent essentiellement sur le tremblement mais ils sont contre indiqués au-delà de 60 ans en raison d'effets secondaires cognitifs [35].

7.1.2. Les indications

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte avant la mise en route du traitement : le type de symptômes, l'ampleur de l' handicap, l'âge, l'état cognitif et psychique et le risque de survenue d'effets indésirables.

a. Au stade initial

Le traitement repose sur l'association d'un IMAO B avec un agoniste dopaminergique dont la posologie est progressivement augmentée surtout chez les patients âgés de moins de 65 ans. Cette stratégie réduit le risque d'apparition de complications motrices pendant quelques années. En fonction de l'efficacité, du handicap moteur et des effets secondaires, ce traitement sera associé plus ou moins précocement à de la L- Dopa (dose minimale efficace) [35].

b. Au stade des complications motrices

Quand le patient devient fluctuant, il est recommandé d'augmenter les doses de L-Dopa, de diminuer l'intervalle de temps entre deux prises, d'utiliser une forme dispersible pour faciliter l'absorption et de limiter les apports protidiques en cas d'akinésie survenant l'après-midi.

Pour les dyskinésies de milieu de dose, il faut diminuer ou fractionner les traitements. Pour soulager les phases OFF de survenue brutale, l'apomorphine en sous-cutanée peut être utilisée.

Pour les complications motrices résistantes aux traitements médicaux, l'infusion intra-duodénale en continue de gel de L-dopa par sonde de gastrostomie per-endoscopique (Duodopa®) et la pompe à apomorphine peuvent être indiquées, voire même le recours à la stimulation cérébrale profonde.

c. Au stade de déclin

Il se caractérise par l'apparition de signes axiaux qui sont souvent peu sensibles à la dopathérapie. Il faut par conséquent, avoir recours aux autres alternatives thérapeutiques, notamment la kinésithérapie pour réduire les signes moteurs et la prise en charge orthophonique pour améliorer la dysarthrie et les troubles de la déglutition.

Pour les signes psychiques caractérisant ce stade, il est souvent nécessaire d'arrêter les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs enzymatiques et de maintenir une monothérapie par L-dopa à posologie réduite. Si ces mesures ne suffisent pas un neuroleptique atypique type clozapine ou quetiapine peut être utilisé [35].

7.2. Traitement chirurgical [35, 37]

Il a connu de grands progrès grâce au développement des méthodes stéréotaxiques qui constituent la seule approche permettant de concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale.

Il se base essentiellement sur la chirurgie lésionnelle classique et la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, tandis que la transplantation des cellules embryonnaires est encore au stade expérimental.

7.2.1. Traitement lésionnel

Il a l'avantage d'un geste opératoire unique sans implantation de matériel ; ce qui réduit le coût immédiat de l'intervention. En revanche les inconvénients résident dans son caractère irréversible et nécessairement unilatéral avec la difficulté de définir l'étendue de la lésion utile.

7.2.2. Stimulation cérébrale profonde (SCP)

C'est une stimulation à haute fréquence. Malgré le coût élevé du matériel implantable, elle a les avantages de la réversibilité, de l'adaptabilité par le réglage des paramètres de stimulation et de la bonne tolérance d'une action bilatérale. Les aspects techniques de la stimulation seront plus amplement détaillés dans la deuxième partie de ce travail.

7.2.3. Pompe Duodopa® [37]

Elle constitue une alternative innovante pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade de complications motrices avec des contre indications à la pompe à apomorphine et à la SCP [38]. Elle consiste en l'infusion continue intra-duodénale d'une forme gélifiée de lévodopa via une sonde introduite directement dans la partie haute du jéjunum. Ceci permet une absorption rapide et efficace de la lévodopa au niveau intestinal.

La mise en place de la sonde gastroduodénale permanente (figure 5) ne sera faite qu'après avoir obtenu une réponse clinique positive au test réalisé par l'administration de Duodopa® via une sonde naso-duodénale temporaire (figure 6).



Figure 5 : Pose d'une sonde gastroduodénale permanente via une gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) [37].

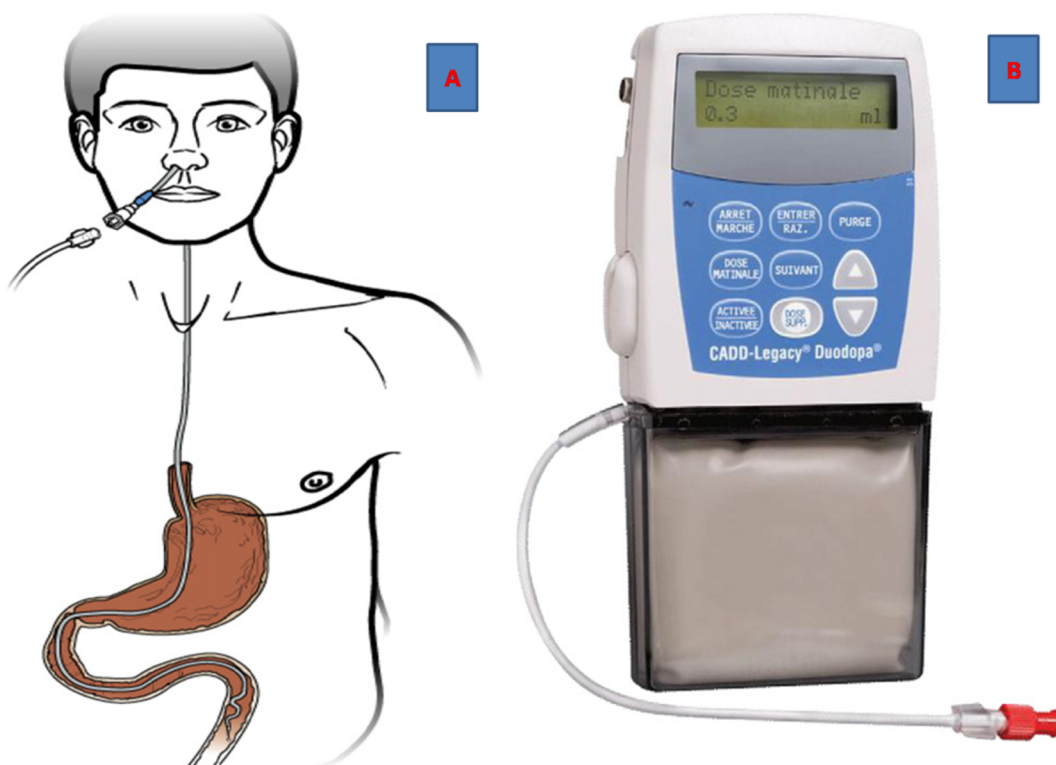


Figure 6 : Phase naso-duodénale : administration du gel de lévodopa par sonde naso-gastrique (A). Modèle de pompe portable (CADD- Legacy CE 0473) (B) [37].

7.3. Rééducation fonctionnelle

La rééducation fonctionnelle occupe une place importante dans la prise en charge d'un patient parkinsonien. Ses indications sont établies en fonction du stade évolutif des traitements médicaux, des attentes du patient et des résultats des évaluations cliniques pratiquées tout au long du suivi. Ses objectifs sont essentiellement l'obtention de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et l'amélioration de la qualité de vie.

Elle comporte essentiellement les trois volets suivants :

7.3.1. La rééducation motrice : [39,40]

Elle est indiquée lorsque la motricité des membres, la posture et l'équilibre ainsi que la marche sont atteints avec retentissement sur l'activité physique globale. Elle comporte entre autres :

- L'assouplissement des membres pour relâcher la rigidité ;
- Des exercices visant à accroître la coordination, la précision et la vitesse du mouvement ;
- Des mouvements destinés à préserver le contrôle postural et les rotations axiales ;
- Le travail de la marche en utilisant des indices visuels ou sonores.

7.3.2. La rééducation orthophonique : [41]

Les troubles de la parole sont fréquents et parfois précoces. Ils sont souvent liés aux fluctuations motrices mais peuvent être propres à la maladie. Ils constituent un des éléments du retrait social du patient.

Différentes techniques de rééducation ont été proposées, dont la méthode *Lee Silverman voice therapy (LSVT)* qui est fondée sur une rééducation laryngée, complétée par une rééducation respiratoire.

7.3.3. La rééducation de la déglutition : [42]

Les troubles de la déglutition peuvent concerner toutes les étapes de la déglutition. Ils constituent la première cause de décès au stade avancé de la maladie. Leur mécanisme est complexe et il n'existe pas de prise en charge spécifique. La rééducation de la déglutition se base sur des mesures palliatives et comporte des conseils alimentaires (fractionnement du repas, saveurs

prononcées, textures semi-solides) et l'apprentissage de postures de «protection» (position assise tête en antéflexion au moment de la déglutition).

8. Nouvelles perspectives thérapeutiques

La dégénérescence relativement sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire et le déficit des enzymes impliquées dans la synthèse de dopamine au cours de la maladie de Parkinson sont à l'origine du développement précoce des thérapies de réparation cellulaire. Deux principales thérapies dont l'effet est non seulement symptomatique, mais également potentiellement neuroprotecteur s'annoncent prometteuses malgré leur caractère encore expérimental pour la plupart.

8.1. La thérapie génique [4,43,44]

La thérapie génique de la maladie de Parkinson est une thérapie novatrice et les premiers essais chez l'Homme donnent de l'espoir à une population de patients dont l'incidence augmente; d'autant plus que l'arsenal thérapeutique actuel ne stoppe pas l'évolution de la maladie et n'est pas dénué d'effets indésirables et de phénomènes d'échappement thérapeutique. En effet, sur un petit nombre de patients, les diverses thérapies géniques, ont conclu à des données de tolérance convenables et des espoirs concernant l'efficacité.

Cette stratégie thérapeutique fait appel à des techniques de transfert de gènes par l'intermédiaire de vecteurs viraux et ont pour objectifs de remplacer les enzymes de biosynthèse de la dopamine, de moduler in situ la neuromédiation ou à administrer des facteurs neurotrophiques neuroprotecteurs. Différents gènes ont été transférés dans différentes cibles anatomiques :

- Transfert des gènes codant pour les enzymes de biosynthèse de la dopamine (TH, acide L-amino-aromatique décarboxylase [AADC], GTP [guanosine triphosphate cyclohydrolase] cyclohydrolase 1 [CH])
- Transfert du gène codant la GAD (glutamic acid decarboxylase)
- Transfert des gènes codant pour le GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) et la neurturin

8.2. La thérapie cellulaire

Le but était de restaurer la transmission dopaminergique au sein du striatum de façon suffisamment efficace et durable pour que les patients puissent bénéficier d'une amélioration fonctionnellement utile. Elle se base sur les greffes neuronales et la transplantation des cellules souches.

•Les greffes neuronales : [45, 46]

La technique vise à rétablir les connexions dopaminergiques et à compenser la dégénérescence des voies dopaminergiques nigrostriées. Son principe consiste à implanter au niveau de chaque striatum des cellules dopaminergiques issues d'un fœtus dont l'âge gestationnel varie entre six et neuf semaines. L'intervention a lieu sous anesthésie locale ou générale après le repérage de la cible de la greffe par IRM.

Des survies prolongées du greffon au-delà de dix ans ont été observées. Cependant, l'apparition de corps de Lewy riches en alphasynucléine au sein des cellules greffées suggère que les cellules greffées ne sont pas épargnées par le processus pathologique [45].

Les premiers résultats des greffes ont permis de confirmer leur faisabilité, et une efficacité clinique motrice parfois spectaculaire. Mais les difficultés d'application technique de cette méthode, les considérations éthiques qui en découlent et les récents résultats des essais cliniques contrôlés rendent difficile l'application de cette thérapeutique à un grand nombre de patients.

•*Transplantation des cellules souches*

Le développement de techniques permettant d'obtenir des lignées renouvelables de neurones dopaminergiques à partir de cellules souches pluripotentes constitue un défi pour les années futures. Leur transplantation sur les modèles animaux de maladie de Parkinson a permis d'obtenir une amélioration fonctionnelle franche. Leurs mécanismes de différenciation en neurones dopaminergiques sont connus et font appel à des techniques de prédifférenciation *in vitro* [47]. Mais cette transformation en neurones dopaminergiques est limitée d'une part, car elles perdent leur capacité à se différencier en neurones dopaminergiques après une culture prolongée et d'autre part, car elles ont une survie limitée.

II. La stimulation cérébrale profonde (SCP)

1. Historique [48,49,50]

La chirurgie de la maladie de Parkinson a connu ces dernières années une importante évolution grâce aux progrès de la biotechnologie médicale permettant le recours aux techniques neurochirurgicales sophistiquées, à une meilleure connaissance des structures anatomiques impliquées dans l'organisation et le contrôle du mouvement, mais aussi grâce à une sélection plus précise des indications selon des critères minutieux.

Les premières interventions neurochirurgicales ont été effectuées sur le système pyramidal, avec les travaux de Horsley en 1890 qui a réalisé une excision partielle du cortex moteur pour traiter un cas d'hémiathétose. Polenov en 1928 et Browder en 1948 proposent la réalisation d'une lésion au sein même de la capsule interne (pyramidotomie sous-corticale) en cas de mouvements involontaires.

Ce n'est que vers la fin des années 30 qu'on commence à apporter un intérêt aux ganglions de la base avec les travaux de Russel Meyers [51]. Au début des années 50, Irving Cooper ligatura par erreur l'artère choroïdienne antérieure au cours d'une pédonculotomie [52]. Cette artère assure la vascularisation du globus pallidus, de l'anse lenticulaire et du noyau thalamique ventro-latéral, ainsi que d'autres structures sous-corticales. La ligature de cette artère entraîna une disparition du tremblement du côté controlatéral ; ce qui attira encore plus l'attention sur les ganglions de la base.

L'apparition de la chirurgie stéréotaxique a révolutionné le traitement chirurgical. Elle était essentiellement le fruit du travail du neurologue Spiegel et du neurochirurgien Wycis en 1947 dont l'objectif était de trouver une alternative à la lobotomie frontale afin d'échapper à ses effets secondaires. Cette chirurgie avait été initialement utilisée pour le traitement des troubles psychiatriques puis des mouvements anormaux dont la maladie de parkinson.

La stimulation électrique a été utilisée au début en per-opératoire pour l'exploration des cibles anatomiques, notamment le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) et le globus pallidus interne (GPi), lors d'un enregistrement électrophysiologique. Durant ces enregistrements, de nombreuses équipes (Hassler et al. 1960, Albe Fessar et al. 1965) ont remarqué que la stimulation à

faible fréquence exacerbait le tremblement tandis que la stimulation à haute fréquence entraînait une régression du même symptôme. Cette stimulation électrique est devenue par la suite, un moyen thérapeutique dont les indications initiales étaient essentiellement les troubles psychiatriques et la douleur [53].

A partir de ces conclusions, l'équipe de Benabid et Pollak ont proposé en 1987 l'utilisation de la SCP à haute fréquence comme moyen thérapeutique avec une stimulation du VIM chez un patient ayant un tremblement persistant après une thalamotomie unilatérale [54].

Dans les années 1990 et grâce à une meilleure compréhension de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base ; de nouvelles structures anatomiques ont été utilisées comme cible de la stimulation cérébrale profonde dont le noyau sous-thalamique (NST) et le GPi.

A l'heure actuelle, la stimulation cérébrale profonde constitue un moyen incontournable dans le traitement des mouvements anormaux ainsi que d'autres pathologies neurologiques.

2. Les cibles anatomiques de la SCP

Plusieurs cibles stéréotaxiques ont été définies pour la SCP de la maladie de Parkinson, dont les trois principales sont : le VIM, le GPi et récemment le NST.

2.1. Le VIM

Il constitue la première structure à être stimulée lors de l'utilisation de la SCP pour la première fois par Benabid et al. en 1987 [55]. Sa stimulation a un intérêt dans le cadre de la maladie de Parkinson en cas de tremblement sévère prédominant et invalidant. Elle entraîne une amélioration du tremblement en

plus d'une réduction des doses du traitement antiparkinsonien [56]. En revanche, elle n'a pas ou que peu d'effet sur les autres symptômes parkinsoniens [56,57]. Le suivi à long terme avait permis de constater un échappement du tremblement à la stimulation [58].

L'effet sur les dyskinésies induites par la lévodopa est variable, et près d'un tiers des patients rapportent des effets secondaires dont l'aggravation de la dysarthrie qui devient invalidante [56,59].

2.2. Le GPi

Le globus pallidus est divisé par une fine lamelle de substance blanche en deux parties : une externe (dite segment externe, noté GPe) et l'autre interne (segment interne, GPi). Le segment interne est en contact avec la capsule interne. Il forme la partie interne du noyau lenticulaire et participe avec le striatum et la substance noire à un circuit striato-pallido-nigral qui constitue le cœur du système des ganglions de la base.

Le GPi constitue la principale voie de sortie du pallidum et plus globalement des ganglions de la base (avec le pars reticulata de la substance noire). Il exerce une action inhibitrice sur le thalamus et le tronc cérébral via le système extra-pyramidal.

La stimulation du GPi a des effets similaires à la pallidotomie. Elle améliore les dyskinésies, les dystonies du « OFF » et permet une augmentation des périodes « ON » [60,61]. En revanche, cette stimulation ne permet pas de diminuer les doses quotidiennes de la lévodopa [62] ; un certain nombre de patient opérés par stimulation du GPi ont eu une augmentation de la dose quotidienne des médicaments antiparkinsoniens et ont été réopérés pour

stimulation du NST [63]. Cette stimulation a également une certaine efficacité sur les signes cardinaux de la maladie de Parkinson. Cette minime efficacité peut s'expliquer par le volume du GPi qui est relativement grand. Une stimulation plus inférieure tend à améliorer les dyskinésies et la rigidité ; tandis qu'elle aggrave la bradykinésie et la marche. En revanche, la stimulation plus supérieure produit des effets inverses [63,64].

2.3. Le NST

Le NST fait partie des ganglions de la base. Il a la forme d'une lentille biconvexe, sa limite antéro-latérale est constituée par les fibres de la capsule interne qui le sépare latéralement du globus pallidus interne. Sa limite médiale est constituée par les champs de Forel et par la partie postérieure de l'hypothalamus. La partie inféro-latérale est limitée par le pédoncule cérébral et la substance noire (figure 7). La limite postéro-supérieure est représentée par le zona incerta qui le sépare des noyaux ventraux du thalamus [65].

D'après Richter et al., la taille du NST sur l'IRM est plus petite par rapport aux atlas de Talairach et Schaltenbrand. Ses dimensions moyennes sur l'IRM sont de 6 mm dans le plan antéro-postérieur, 3,7 mm dans le plan médio-latéral et 5 mm dans le plan inféro-supérieur contre 9 ; 8,5 et 6,5 mm respectivement sur l'atlas de Talairach [66].

Le NST, comme le reste des ganglions de la base est divisé en trois régions (figure 8) [67]:

➤ **La région sensorimotrice :**

Elle constitue la plus grande partie du NST et représente sa partie dorso-latérale. Coenen et al. (2008) ont redéfini cette région et suggèrent de supprimer l'ancienne appellation en raison de son ambiguïté. Ils rapportent que la région sensorimotrice correspond à la partie antéro-latérale et supérieure du NST [68].

➤ **La région associative**

Elle correspond à la région inféro-médiale du NST.

➤ **La région limbique**

Elle représente la partie médiale du NST.

Le NST possède une action inhibitrice sur la motricité. Cette inhibition est accentuée dans la maladie de Parkinson du fait d'une hyperactivité de ce noyau.

La stimulation du NST a été introduite en 1995, c'est la cible qui a donné le plus de résultats positifs dans le traitement de la maladie de Parkinson [69]. Elle améliore les trois signes cardinaux de la maladie de Parkinson et à un degré variable la marche [70,71].

Cette amélioration permet une diminution de l'ordre de 50 à 80% de la dose journalière de la lévodopa, voire même un arrêt complet des médicaments antiparkinsoniens dans certains cas [72,73].

Les signes axiaux tendent à s'aggraver avec le temps après la stimulation du NST, notamment chez des patients ayant plus de 70 ans [74].

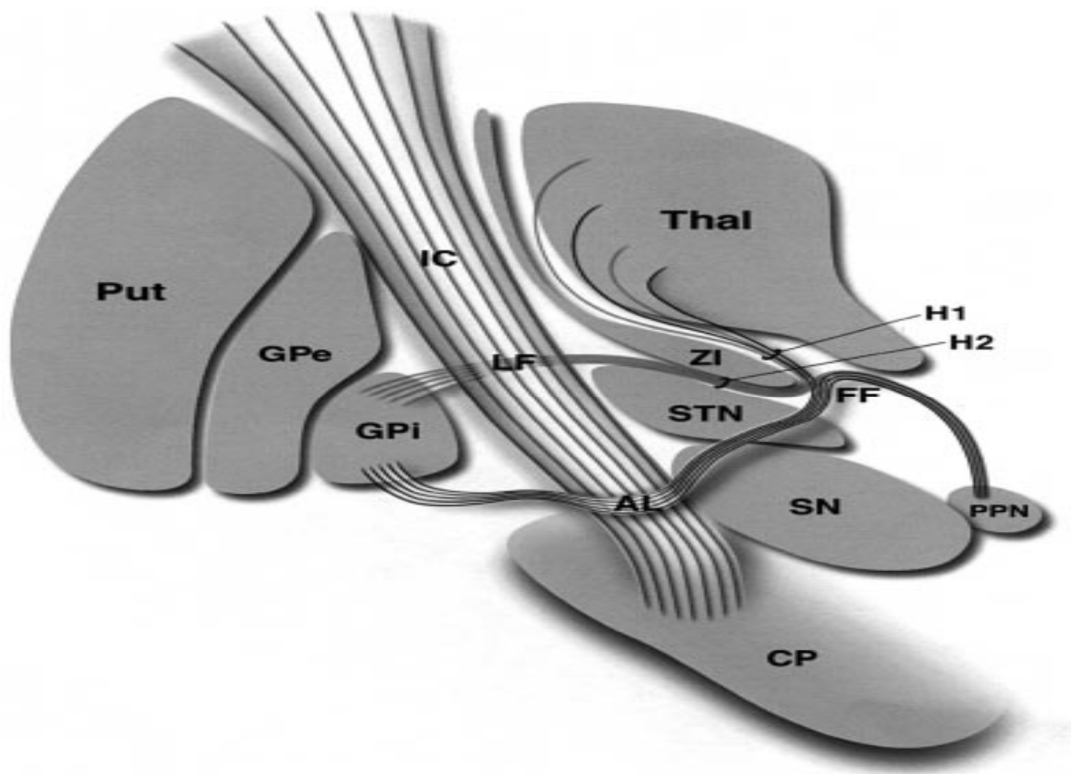


Figure 7: représentation schématique de la majorité des structures anatomiques associées au noyau sous-thalamique (coupe coronale schématique)

[65] STN=subthalamic nucleus; CP=cerebral peduncle; FF= Fields of Forel; GPe=globus pallidus externus; GPi=globus pallidus internus; ZI=zona incerta; SN=substantia nigra; IC=internal capsule; Put=putamen; PPN=pedunculopontine nucleus; Thal=thalamus; AL = ansa lenticularis; H1 = H1 Field of Forel (thalamic fasciculus); LF = lenticular fasciculus (H2).

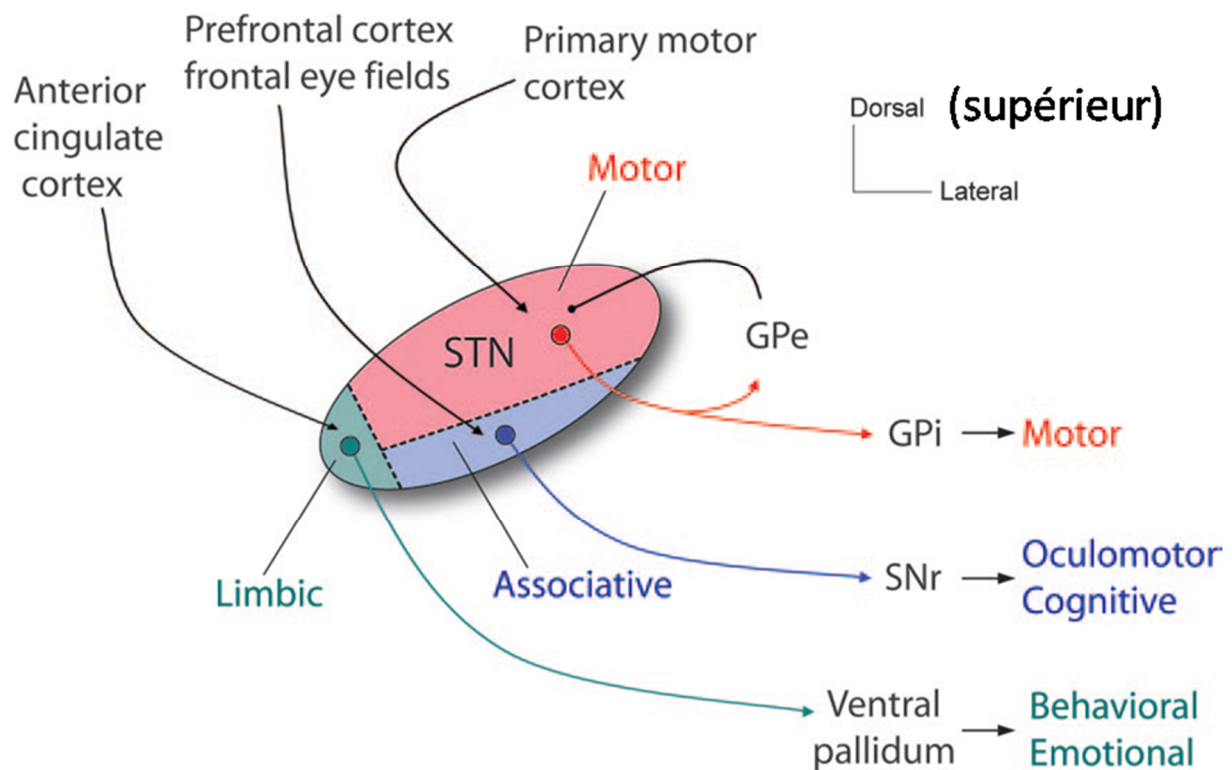


Figure 8 : Subdivision fonctionnelle du NST (coupe coronale) : la région motrice (rouge), la région associative (bleue) et la région limbique (vert) [67].

2.4. Quelle cible choisir ?

De nombreuses études [75,76,77] ont montré que la stimulation chronique du NST est plus efficace que celle du GPi, avec une amélioration du score moteur, une réduction des fluctuations motrices et des dyskinésies induites par la lévodopa, ainsi qu'une réduction de la dose journalière de la lévodopa. Cette efficacité est durable et augmente avec le temps. Alors que la stimulation du GPi entraîne une amélioration au cours des trois premiers mois postopératoires puis l'effet diminue progressivement avec le temps.

Par ailleurs les paramètres de stimulation (intensité, fréquence et largeur d'impulsion) du NST sont plus bas que ceux du GPi ; ce qui préserve la durée de vie du neurostimulateur (batterie).

Ainsi, il s'avère d'après ces études, que le NST serait la cible de choix dans le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. Par conséquent les chapitres qui vont suivre porteront uniquement sur le NST.

3. Paramètres et mécanisme d'action de la SCP

La SCP à haute fréquence est devenue une méthode thérapeutique très largement utilisée dans le domaine des mouvements anormaux : le traitement de la maladie de Parkinson, du tremblement essentiel et de la dystonie, ainsi que d'autres pathologies diverses.

Elle consiste, en gros, en l'implantation d'électrodes comportant quatre plots (ou contacts) de stimulation (figure 9), d'une manière bilatérale le plus souvent au contact d'une structure cérébrale cible prédéfinie, moyennant une planification stéréotaxique millimétrée. Les électrodes sont par la suite reliées à un système de génération électrique (stimulateur ou *pacemaker*) implanté en sous cutané ; le plus souvent dans la région sous claviculaire (figure 10).

Cette technique a l'avantage d'être réversible et modulable en modifiant les différents paramètres de stimulation selon les besoins et les symptômes du patient. Ces paramètres sont représentés par (figure 11):

- Le type de stimulation : qui est souvent cathodique monopolaire mais peut être bipolaire (figure 12).
- La fréquence des impulsions en Hertz (HZ)
- La durée des impulsions en microseconde (μ s)
- L'amplitude en volt (V)

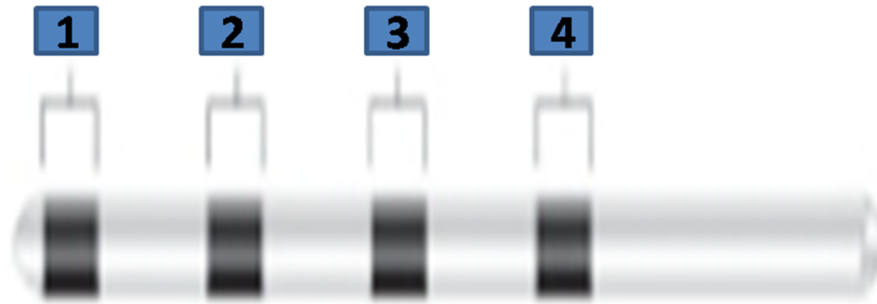


Figure 9 : Electrode de stimulation avec ses quatre contacts actifs (1,2,3,4)
[78]

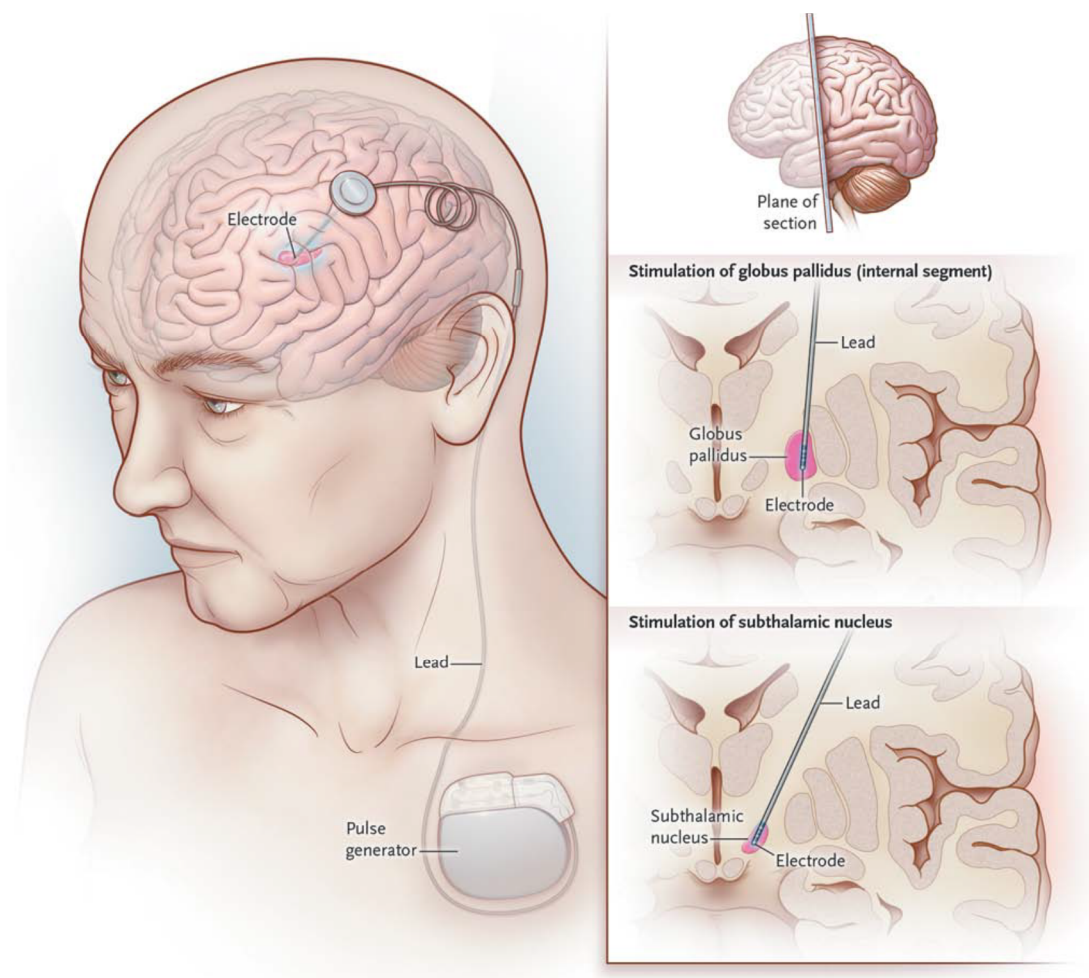


Figure 10 : Implantation d'électrode et du neurostimulateur pour stimulation cérébrale profonde [79]

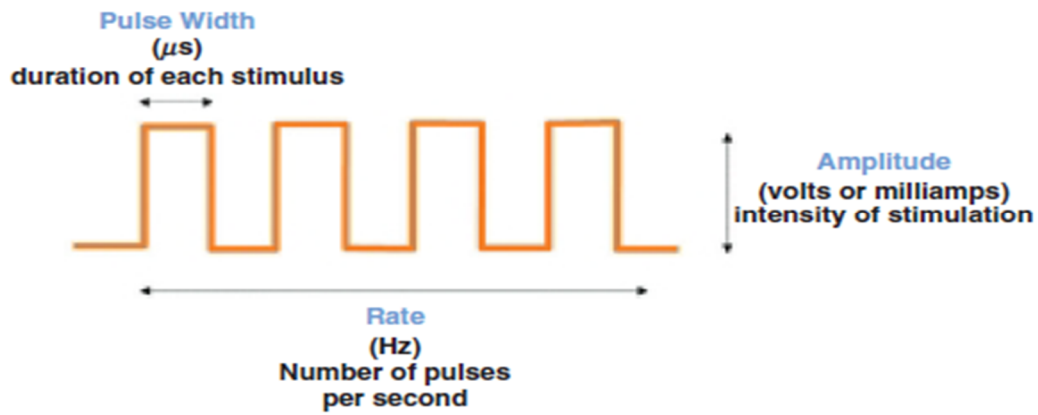


Figure 11 : Les différents paramètres de la SCP [78]

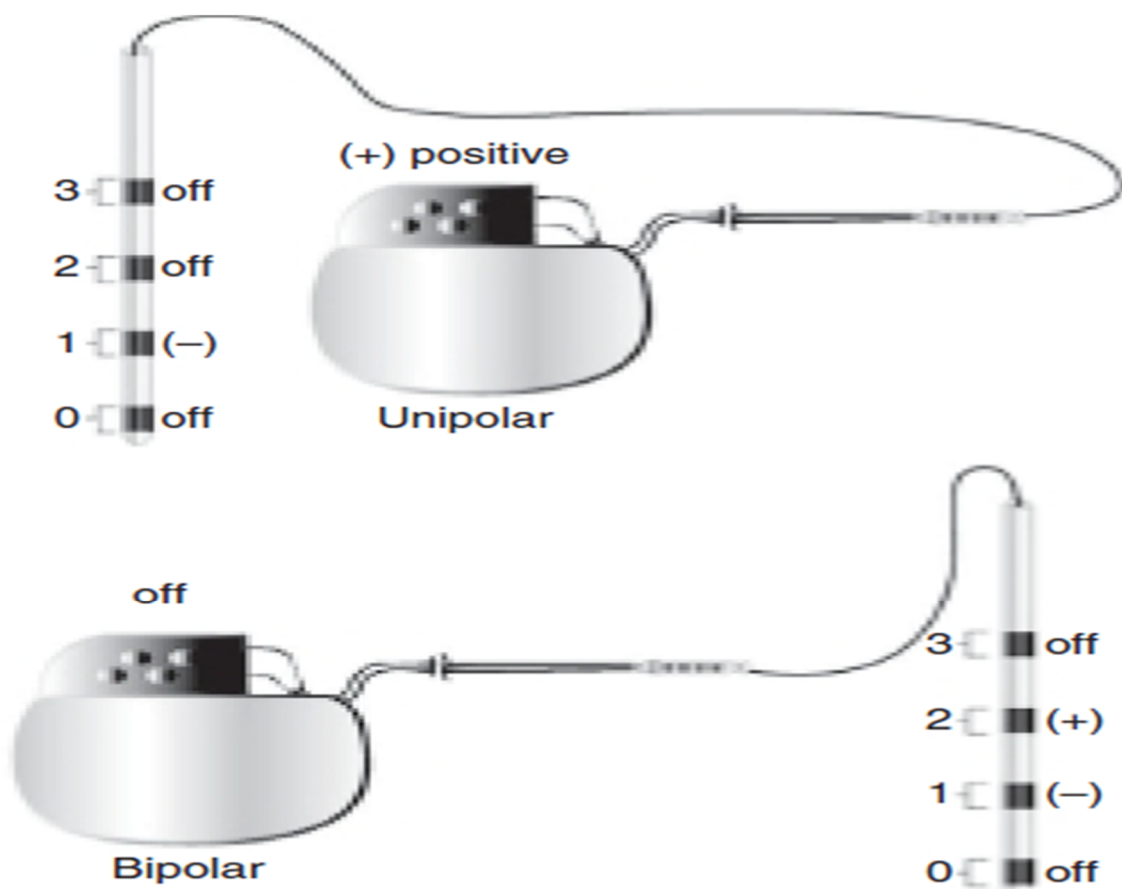


Figure 12 : Les deux types de stimulation (unipolaire et bipolaire) [78]

Le mécanisme d'action à la base de l'efficacité thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde continue à être discuté. De nombreuses théories ont été proposées, mais il n'existe pas encore de théorie universellement admise.

La première hypothèse envisagée est l'hypothèse inhibitrice. Cette hypothèse a été soulevée à partir de l'observation d'un effet thérapeutique similaire entre la stimulation de la cible et sa lésion. Cet effet inhibiteur résulterait d'une dépolarisation excessive des neurones stimulés. Il a été observé initialement chez les rats lors de la stimulation du NST [80]. Des résultats similaires ont été reproduits chez l'Homme et les singes lors d'une stimulation soit du NST ou du GPi [81,82]. Mais il existe une polémique autour de cette hypothèse en raison de l'effet supposé excitateur d'une stimulation électrique d'une structure cérébrale.

Ceci a été à l'origine de nombreux travaux scientifiques portant sur l'approche électrophysiologique, biochimique et métabolique de la stimulation du NST. Ce qui a permis d'avancer la deuxième hypothèse que la stimulation de NST entraîne non seulement la suppression de l'activité pathologique de ce noyau mais elle déclenche une nouvelle activité de ses neurones [83].

4. Critères de sélection des patients pour la SCP

La SCP n'est pas une intervention sans risque. Elle n'est donc indiquée que chez les patients souffrant d'une part, de symptômes moteurs invalidants de la maladie et d'autre part, des effets secondaires du traitement dopaminergique à type de fluctuations et de dyskinésies, malgré une optimisation du traitement par un spécialiste en mouvements anormaux.

Le choix des sujets candidats à la stimulation cérébrale profonde constitue à côté d'un positionnement adéquat des électrodes ; une étape primordiale dans la réussite de cette approche thérapeutique. La bonne compréhension des facteurs prédictifs d'un bon résultat de la SCP est une étape essentielle qui permet au clinicien de déterminer les patients qui vont obtenir des résultats satisfaisants de cette chirurgie et donner conseils et explications aux autres patients parkinsoniens qui ne vont pas en bénéficier. Le choix se fait selon des critères de sélection rigoureux:

- **Diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique** : c'est un critère crucial. Il se fait selon les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB). (§ critères diagnostics de la MPi).
- **La durée d'évolution** : une maladie de Parkinson avec au moins 5 ans d'évolution ; ce qui permet de limiter l'erreur diagnostic entre MPi et les autres syndromes Parkinsoniens atypiques, notamment les atrophies multisystématisées (MSA) et la paralysie supranucléaire progressive (PSP) dont plusieurs études ont montré l'inefficacité de la SCP dans leur cas [84] et peuvent se présenter en début d'évolution comme une MPi.
- **La sensibilité du syndrome Parkinsonien au traitement dopaminergique** : Elle constitue le meilleur indicateur de bons résultats de la SCP [85]. La dopasensibilité est définie par une amélioration d'au moins 30 % du score moteur de *l'Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS III) lors d'un test pharmacologique à la L-DOPA[86]. Ce dernier consiste, en premier lieu, en une évaluation du patient par l'échelle UPDRS III en « off médication » c'est-à-dire après arrêt de tout

traitement antiparkinsonien pendant au moins 12 heures, puis après administration de la dose équivalente en L-DOPA du traitement habituel matinal majoré de 50 ou 100 mg à jeun [87]. Par ailleurs, l'apparition des dyskinésies de milieu de dose lors du test à la L-DOPA est un critère de bon pronostic et ne constitue pas une contre indication à la stimulation [87]. Les symptômes résistants au traitement dopaminergique, essentiellement les signes axiaux, sont le plus souvent le résultat de lésions non dopaminergiques et ne seront donc pas améliorés par la SCP [88].

- **Critères cognitifs:** la présence d'un syndrome démentiel ou d'une détérioration cognitive importante constitue une contre indication à la SCP en raison du risque d'aggravation postopératoire. Les fonctions cognitives sont évaluées habituellement par le MMSE (*Mini-mental State Examination*) mais étant donné que ce dernier n'apprécie pas les fonctions exécutives qui sont souvent les plus atteintes dans la maladie de Parkinson, l'échelle de référence alors utilisée est celle de Mattis (*Mattis Dementia Rating Score*) dont l'interprétation doit prendre en considération l'âge des patients ainsi que la durée de leur scolarisation, le score souvent retenu est 130/144 [89,90] et la MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) dont le score doit être inférieur à 26/30 pour retenir le diagnostic de démence [91].
- **Critères comportementaux et psychiatriques:** de nombreux troubles du comportement et de l'humeur ont été rapportés après SCP bilatérale du NST avec notamment une dépression pouvant être à l'origine de tentative de suicide [92,93]. Cela rend l'évaluation psycho-comportementale des patients une étape primordiale en pré-opératoire consistant en un entretien

systématique avec un psychologue, suivi d'un avis psychiatrique en cas de moindre doute. L'évaluation de la dépression se fait par l'échelle MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) [88]. L'existence d'un syndrome dépressif évolutif constitue une contre indication à l'acte opératoire.

- **L'âge** : des études ont montré que les patients ayant moins de 70 ans ont de meilleurs résultats après une SCP bilatérale du NST par rapport aux sujets de plus de 70 ans[93,94]. Un âge avancé (70 ans est la limite fixée) est souvent associé à la présence de tares chroniques incompatibles avec l'acte chirurgical et un risque élevé d'apparition de troubles cognitifs.

L'ensemble des critères cités en haut font partie des critères prédictifs d'une bonne efficacité. D'autres critères à prendre en considération sont les critères indicateurs d'un risque opératoire élevé, on distingue :

- **L'état général** : qui doit être satisfaisant avec absence de pathologies générales évolutives à savoir une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, une insuffisance respiratoire ou un cancer non contrôlé, qui constituent une contre indication à l'intervention neurochirurgicale.
- **L'IRM cérébrale** : la réalisation d'une IRM cérébrale en préopératoire est systématique, pour éliminer des éléments lésionnels en faveur d'un syndrome parkinsonien atypique, et surtout pour chercher une atrophie cortico-sous-corticale ou des stigmates d'une vasculopathie cérébrale susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

La décision finale de l'indication opératoire doit être prise lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire comprenant au minimum, un neurologue spécialiste dans la maladie de Parkinson et un neurochirurgien

expérimenté en stéréotaxie, après l'analyse de tous les critères de sélection et l'obtention du consentement écrit du patient auquel les risques et les bénéfices de l'intervention ont été bien expliqués.

5. Repérage anatomique

De plus en plus d'attention est accordée au repérage exact du NST [86,95], c'est une étape primordiale qui déterminera l'efficacité de la SCP et diminuera la morbidité liée à cette procédure chirurgicale.

Le repérage anatomique fait recours à une méthodologie stéréotaxique précise, dont la première application chez l'homme a été réalisée par Spiegel et Wycis en 1947 en adaptant l'appareil de Horsley et Clarke et en définissant des repères intracérébraux à partir des structures de la ligne médiane telles que la limite postérieure du 3ème ventricule, la ligne bi-commissurale (commissure antérieure CA et postérieure CP) et la calcification de l'épiphyse ou la commissure habénulaire [96].

Généralement, il existe deux méthodes pour la localisation du NST de façon stéréotaxique : la méthode indirecte et directe.

Le repérage indirect est basé sur l'utilisation des atlas de stéréotaxie. A l'heure actuelle, l'atlas de Schaltenbrand (1959) est le plus utilisé, mais la principale limite des atlas est qu'ils ne prennent pas en compte la variabilité interindividuelle dans la position anatomique du NST [97,98].

Le repérage direct consiste à repérer visuellement le NST sur des coupes IRM. Le repérage est effectué souvent sous anesthésie générale avec mise en place d'un cadre stéréotaxique permettant de fixer la tête. Par la suite, une IRM (1,5T) sera réalisée avec obtention des coupes coronales en T2 et des coupes

sagittales médianes en T1. Les images obtenues par l'IRM seront fusionnées avec celles de la TDM encéphalique spiralée, et seront traitées en un seul temps selon un logiciel spécialisé. Des séquences IRM en T1 après injection de Gadolinium sont nécessaires. Elles permettent la visualisation des vaisseaux afin de les éviter au cours du planning de la trajectoire des électrodes de stimulation [99]. Les deux méthodes de repérage sont généralement combinées afin d'avoir un maximum de sécurité, et elles sont souvent associées à l'enregistrement électrophysiologique per-opératoire qui permet de préciser les limites du NST.

6. Technique chirurgicale

6.1. Anesthésie

Il n'existe pas encore de consensus sur l'approche anesthésique pour la SCP. Les techniques utilisées varient d'un centre à l'autre entre anesthésie locale, anesthésie générale et sédation.

- L'anesthésie locale (AL) avec des drogues ayant une demi-vie longue peut être utilisée pour l'implantation des électrodes. Parmi ses avantages : l'absence d'interférence des drogues utilisées avec l'enregistrement électrophysiologique ainsi que la possibilité offerte au patient de participer au testing clinique lors de la macro-stimulation. Elle permet également d'éviter les complications associées à une sédation à savoir la labilité de l'équilibre hémodynamique, les nausées et les vomissements [100].
- L'anesthésie générale (AG) est utilisée chez des patients qui sont incapable de tolérer une AL suite à une anxiété sévère ou une dystonie OFF douloureuse [101]. Elle procure au patient plus de confort. En revanche, certaines drogues (propofol, rémifentanyl) entraînent une dépression de l'activité cérébrale ainsi que des effets secondaires [102,103]. L'AG ne

permet pas en outre la participation du patient lors de la macro-stimulation.

- La sédation entraîne une moindre interférence avec l'enregistrement électro-physiologique par rapport à l'AG, mais le risque respiratoire est plus grand notamment une dépression respiratoire ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil [102].

En résumé, l'AL permet d'avoir un meilleur enregistrement électro-physiologique et de réduire la durée de l'intervention, mais elle ne peut être utilisée que pour l'implantation des électrodes ; la mise en place du neurostimulateur et des extensions nécessite par contre l'AG qui est par ailleurs indiquée également pour l'implantation des électrodes en cas d'anxiété sévère.

6.2. Électrophysiologie

La longueur de l'intervention est liée en partie à la nécessité d'identifier correctement les différentes structures traversées par l'électrode grâce au ciblage physiologique per-opératoire qui comporte deux étapes : l'enregistrement électro-physiologique et la macro-stimulation.

L'intervention débute par la mise en place d'un orifice osseux de 6 mm permettant l'introduction de 5 microélectrodes moyennant un micro-descendeur (figure 10) portant cinq guides d'électrodes parallèles avec une électrode centrale et quatre autres (antérieure, latérale, médiale et postérieure), chaque électrode est séparée de la centrale de 2 mm. Des contrôles radiographiques en condition stéréotaxique permettent de suivre la position exacte des microélectrodes à chaque moment de l'intervention.

L'enregistrement électro-physiologique per-opératoire est réalisé à l'aide de microélectrodes temporaires de 10 μm de diamètre, descendues simultanément et parallèlement à la trajectoire théorique « idéale » préalablement calculée. Il permet de localiser le NST et de délimiter précisément ses contours grâce à son activité neuronale caractéristique [104] (Figure 14).

Une fois la cible localisée grâce à son activité neuronale, une stimulation électrique est faite à l'aide d'une macro-électrode de 0,7 mm de diamètre et de 1,5 mm de hauteur. Elle permet de rechercher d'une part, les effets dits « positifs » correspondant à l'amélioration des signes moteurs et d'autre part, les effets dits « négatifs » correspondant à l'induction d'effets secondaires qui sont représentés essentiellement par : une contraction tonique de la face, une déviation conjuguée des yeux, une dysarthrie et des paresthésies [104,106] (figure 15). Au bout de ce ciblage électro-physiologique, une électrode définitive est choisie pour la stimulation chronique. Cette électrode est souvent celle qui a permis d'obtenir la plus grande hauteur d'enregistrement de l'activité neuronale typique du NST, et dont la stimulation électrique a donné le plus d'effets positifs sans effets négatifs permanents.

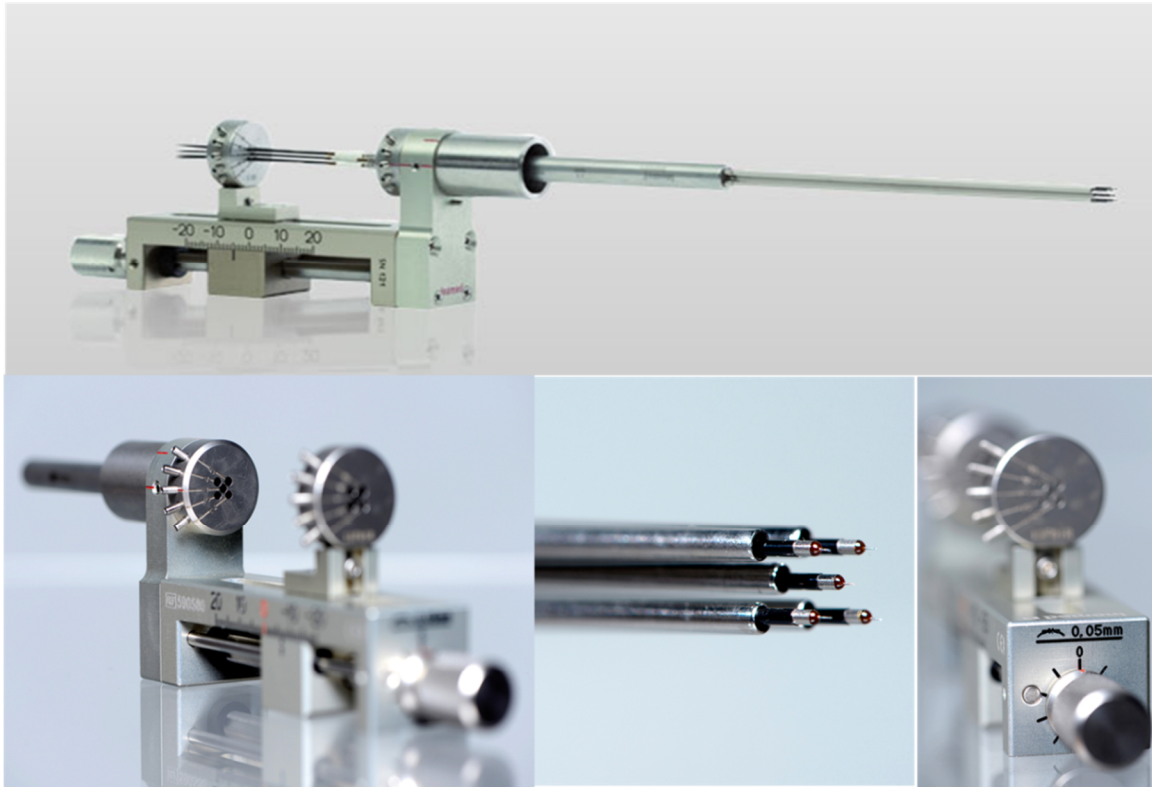


Figure 13 : Appareil micro-descendeur et ses différents composants pour enregistrement électrophysiologique per-opératoire (source : <http://www.fr.inomed.com>).

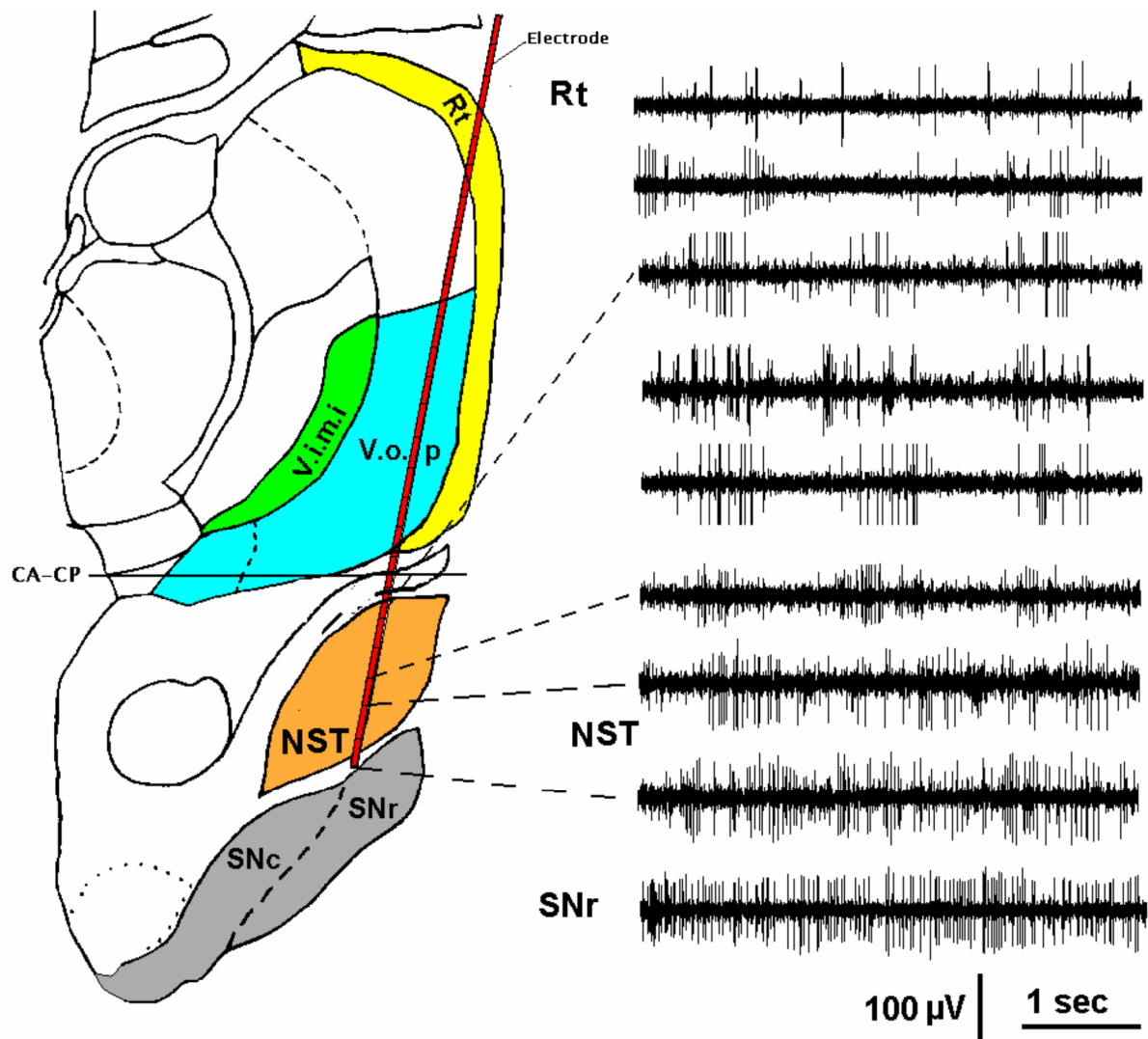


Figure 14 : schématisation des structures traversées par une des cinq microélectrodes d'enregistrement avec illustration des activités cellulaires détectées dans les différentes structures [105].

NST : noyau subthalamique Vim : noyau Ventral intermédiaire du Thalamus

Rt : noyau réticulaire du Thalamus Vop : noyau Ventro Oral du Thalamus

SNc : substance noire, pars compacta CA-CP : plan inter commissural

SNr : substance noire, pars reticulata

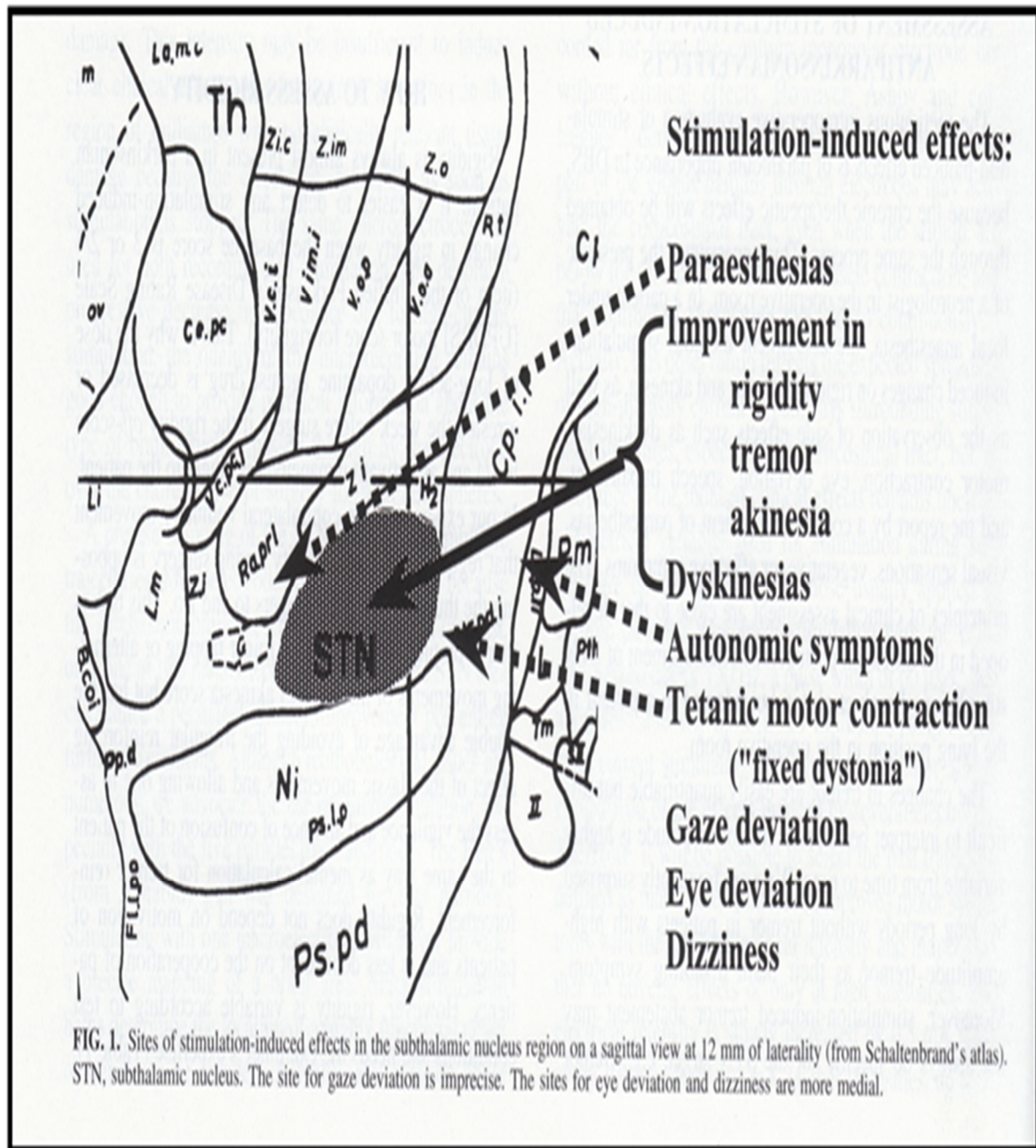


Figure 15 : Schéma illustrant les effets indésirables induits en fonction du site anatomique de stimulation lors d'une SCP du NST [107].

7. Prise en charge postopératoire

Les effets bénéfiques cliniques de la stimulation bilatérale des NST proposée comme alternative thérapeutique dans les formes sévères mais dopasensibles de la maladie de Parkinson, dépendent non seulement de la qualité du geste opératoire et de la précision de l'implantation des électrodes mais également de la qualité de la prise en charge postopératoire [108].

Cette prise en charge comporte une période postopératoire immédiate puis un suivi à moyen et long terme.

7.1. Prise en charge immédiate

Dès le retour du bloc opératoire, il est recommandé au patient de reprendre son traitement dopaminergique afin d'éviter le risque de survenue de phases « off » prolongées. Un lever précoce et la reprise immédiate de la marche sont également préconisés pour éviter les complications du décubitus.

La phase postopératoire immédiate est parfois marquée par une amélioration des symptômes avant la mise en marche de la stimulation. Cette amélioration clinique est attribuée à l'effet micro-lésionnel survenant au cours de la chirurgie et qui disparaît souvent pendant les premiers jours voire quelques semaines après. Une fois cet effet lésionnel épuisé, chacun des quatre contacts de l'électrode implantée devrait être examiné soigneusement et le contact, avec le meilleur effet clinique et le seuil le plus haut des effets secondaires, sera sélectionné pour la stimulation chronique [109].

7.1.1. La programmation de la stimulation

La programmation de la stimulation peut être réalisée le lendemain ou dans les jours qui suivent l'implantation. Le patient doit être à jeun de traitement

dopaminergique, éveillé et cohérent afin de pouvoir tester les effets de la stimulation au cours d'un état moteur « off » stable et pour que le patient puisse participer au réglage des différents paramètres électriques [110].

L'étape la plus importante dans la programmation postopératoire immédiate est représentée par la détermination des effets cliniques et du seuil de survenue des effets indésirables pour chacun des quatre contacts de chaque électrode. Le contact, ou plot, choisi pour la stimulation chronique est celui dont la fenêtre thérapeutique est la plus grande (seuil d'effet clinique bénéfique le plus bas et seuil d'effets indésirables le plus élevé possible).

Lors des réglages initiaux, la largeur d'impulsion électrique et la fréquence de stimulation sont programmées respectivement à 60 μ sec et à 130 Hz. Les effets cliniques bénéfiques et indésirables sont déterminés pour chaque contact en augmentant l'amplitude de stimulation par pas de 0,2 à 0,5V en mode monopolaire et en maintenant l'amplitude de stimulation constante pendant trente secondes en moyenne. Le délai de survenue des effets cliniques est de l'ordre de quelques secondes pour la rigidité, symptôme sur le quel sont basés les choix initiaux des paramètres électriques. Les effets de la stimulation sur le tremblement et l'akinésie peuvent se développer en quelques secondes, heures, jours ou mois et ne constituent donc que des critères complémentaires pour le choix des paramètres de stimulation lors des premiers réglages. Le seuil de survenue des effets indésirables provoqués par la stimulation doit également être déterminé pour chaque plot [110].

La programmation des paramètres électriques s'effectue par télémetrie à l'aide d'un programmeur (figure 16). Ces paramètres comprennent la polarité de l'électrode, l'amplitude du courant, la largeur d'impulsion et la fréquence.



Figure 16 : programmeur N'Vision®N' modèle 8840, (source : Medtronic.com)

a. La polarité de l'électrode

Le mode de stimulation le plus fréquemment utilisé est un mode monopolaire où le boîtier du neurostimulateur est l'anode et un ou plusieurs contacts forment la cathode. Selon les effets secondaires survenant au cours de la stimulation, il peut devenir nécessaire de la d'utiliser un contact différent, ou de changer la stimulation en mode bipolaire c'est-à-dire le boîtier est neutre, un contact représente l'anode et un autre la cathode [111].

b. L'amplitude

L'amplitude de la stimulation cérébrale profonde ayant un effet thérapeutique varie entre de 2,5 et 3,5 volts, et elle sera obtenue progressivement en commençant par une faible amplitude et en augmentant de 0,2 à 0,5 V par jour [110,111].

c. La largeur d'impulsion électrique

La largeur d'impulsion programmée en première intention est de 60µsec et on peut atteindre 90µsec. L'amplitude nécessaire pour obtenir un effet clinique stable est d'autant plus faible que la largeur d'impulsion est élevée [111].

d. La fréquence

La fréquence optimale pour la stimulation cérébrale profonde est de 130-180 Hz [111]. Dans de rares cas, l'augmentation de la fréquence peut entraîner plus d'amélioration notamment du tremblement et du *freezing* [111].

7.1.2. Adaptation du traitement médical

La dopathérapie peut être diminuée en postopératoire, d'une part, parce que les signes cardinaux de la maladie de Parkinson sont sensibles à la stimulation, et d'autre part, en raison de l'apparition de dyskinésies induites par la stimulation pendant cette phase postopératoire immédiate [112,113]. La moyenne de cette réduction est approximativement de 50% [112,114].

Une diminution initiale rapide ou trop importante de la dopathérapie peut engendrer une crise akinétique surtout chez des patients traités avec de grandes doses pendant plusieurs années. Cette abrupte réduction comporte également le risque de démasquer une dépression liée à la maladie, qui a été bien contrôlé par le traitement dopaminergique [115].

Les patients doivent être avertis qu'en postopératoire, il peut se produire une détérioration transitoire du syndrome parkinsonien suite à la réduction des médicaments, ainsi qu'une augmentation temporaire des dyskinésies suite à la stimulation.

7.1.3. Complications et effets indésirables

La stimulation cérébrale profonde est une procédure chirurgicale longue, délicate et comme tout acte chirurgical, n'est pas dépourvue de complications.

Ces complications comprennent celles liées à la chirurgie et au matériel implanté, ainsi que celles liées à la stimulation proprement dite.

a. Complications liées à la chirurgie et aux matériels implantés

Le développement des techniques de l'imagerie cérébrale ces dernières années ont considérablement augmenté la sécurité de la neurochirurgie fonctionnelle, mais les complications liées à la chirurgie demeurent une possibilité. Parmi ces complications on cite:

- L'hémorragie intracérébrale qui survient dans 0,2 à 5% des cas [116,117,118]. Son degré varie d'une forme asymptomatique révélée uniquement par le scanner cérébral postopératoire systématique jusqu'à des formes plus sévères pouvant induire un déficit neurologique persistant voire le décès.
- Les infections constituent la deuxième complication avec un risque de survenue qui varie entre 1,8 et 15,2% [119,120]. Elles touchent surtout la partie entourant le neurostimulateur et parfois le siège d'implantation de l'électrode. Le traitement par une antibiothérapie systémique avec des soins locaux sont souvent suffisant, mais dans certains cas sévères, le retrait de l'appareil s'impose [121].
- L'embolie pulmonaire est une source de mortalité, son incidence varie entre 0,4 et 4,9%. Le risque de survenue de l'embolie pulmonaire peut être plus élevé chez les patients parkinsoniens en raison de l'arrêt du traitement dopaminergique la veille de l'intervention limitant ainsi leur mobilité [122].
- L'implantation du neurostimulateur peut entraîner en plus du risque de l'infection, un hématome au niveau de la poche sous-cutanée créée, mais ce risque est souvent limité par une hémostase rigoureuse. Par ailleurs, le neurostimulateur se doit d'être fixé à l'aponévrose pour limiter le risque

de migration et de tension sur les câbles prolongateurs, ces derniers entraînent, dans certains cas, une tension au niveau cervical associée à une sensation de pesanteur au niveau sous-claviculaire liée au poids du neurostimulateur. Une autre complication qui reste exceptionnelle consiste en la lésion de la veine jugulaire externe, elle peut survenir au cours de la tunnélisation à l’aveugle des prolongateurs au niveau de la région cervicale [119].

- La confusion per-opératoire est une complication fréquente et souvent transitoire. Elle se voit essentiellement chez les sujets âgés. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l’apparition de la confusion notamment, la durée longue de l’intervention, la pénétration bilatérale des deux lobes frontaux et l’arrêt des médicaments dopaminergiques [122].
- La fracture de l’électrode peut apparaître au moment de sa fixation au niveau du trou de trépan.
- Dans de rares cas, peuvent apparaître en per-opératoire, une dyspnée et des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées lors de l’enregistrement électrophysiologique, mais sans anomalie tomodensitométrique [119].

Tableau 6 : résumé des complications liées à la chirurgie et aux matériels implantés [122].

Complications liées à la chirurgie	Complications liées aux matériels implantés
- Hémorragie intracérébrale - Crise épileptique - Embolie pulmonaire - Confusion per-opératoire	- Infection et érosion cutanée - Fracture de l’électrode ou des fils - Migration de l’électrode - Malfunction du neurostimulateur.

b. Complications liées à la SCP

Certains effets indésirables liés à la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence résultent de la diffusion du courant aux structures adjacentes après une augmentation des paramètres de stimulation, d'autres sont spécifiques de la cible sous-thalamique.

Ils sont presque toujours transitoires et apparaissent souvent durant les deux premières semaines postopératoires [117].

- **Les effets indésirables spécifiques à la stimulation du NST**

- ❖ *Les dyskinésies :*

Les dyskinésies induites par la stimulation constituent l'un des effets secondaires les plus fréquents et spécifiques de la stimulation [123,124]. Elles surviennent quelques minutes jusqu'à une heure après la mise en marche de la stimulation et leur apparition est favorisée par la poursuite du traitement à visée dopaminergique. Elles s'estompent lentement au fil des semaines, parfois sur plusieurs mois avec la réduction du traitement médicamenteux.

- ❖ *Les effets limbiques du NST:*

L'euphorie et l'hypomanie sont fréquemment observées pendant la phase postopératoire précoce [125]. En revanche l'hypersexualité et la psychose maniaque sont rarement observées [126,127]. A noter toutefois, le risque de survenue de troubles aigus du comportement telle une hilarité aigue et des pleurs pathologiques surtout après une augmentation brutale des paramètres de stimulation [128,129]. Les hallucinations visuelles ont été également rapportées chez certains patients [130].

Ces effets indésirables sont probablement spécifiques au territoire limbique du NST. Ce territoire est représenté chez les singes par la partie médiale du NST [131]. Mais il ne faut pas exclure l'effet de la diffusion électrique vers les structures du voisinage essentiellement l'hypothalamus [132].

D'autres effets peuvent apparaître, mais ils sont souvent liés à une réduction rapide du traitement dopaminergique. Telle une apathie qui peut être indépendante ou faisant partie d'une dépression. Cette dépression apparaît surtout chez des patients présentant un syndrome d'addiction dopaminergique en préopératoire [126,127]. Chez ces patients, il faut parfois augmenter les doses de la lévodopa même au dépend de l'augmentation des dyskinésies.

- **Les effets indésirables liés à la diffusion électrique à des structures adjacentes [112,133]**

Ils sont classés selon les structures impliquées (figure 14).

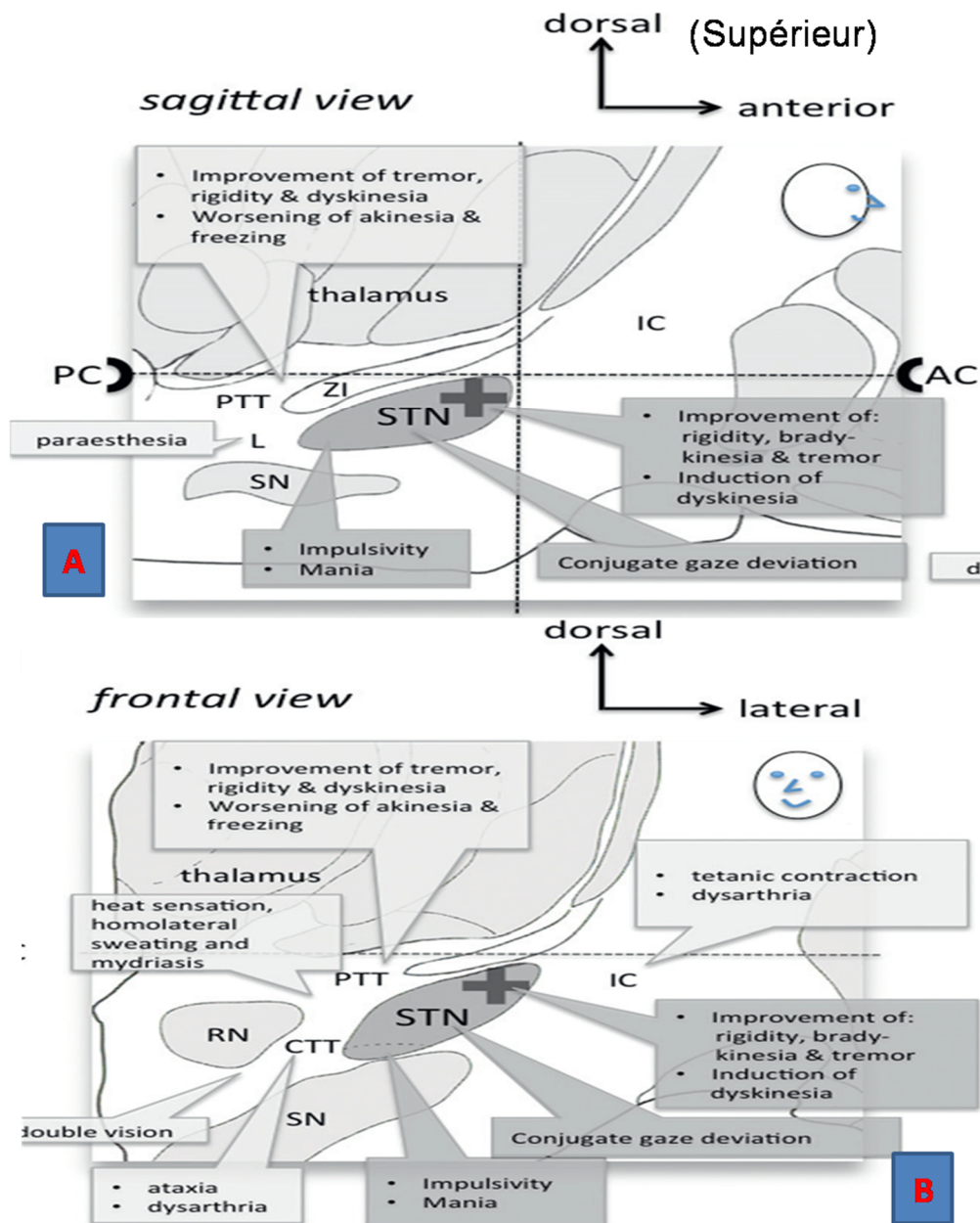


Figure 17 : Les effets induits par la fusion du courant de stimulation aux structures de voisinage. Coupe sagittale (A) et frontale (B)

NST: Noyau sous-thalamique; AC: commissure antérieure; PC: commissure postérieure; MCP: ligne mid-commissurale; L: lemnisque ;CTT: cerebellothalamic tract; IC: capsule interne; PC, posterior commissure; PTT, pallidothalamic tract; RN: noyau rouge; SN :substantia nigra; ZI, zona incerta [133].

❖ *Les fibres cortico-spinales :*

Elles constituent le bord latéral du NST. La diffusion électrique vers ces fibres peut engendrer une contraction musculaire tétanique, observée principalement au niveau de l'hémiface et de la main controlatérale.

❖ *Les fibres cortico-bulbaires :*

Elles forment le bord antérieur du NST où sont localisés souvent les plots les plus ventraux de l'électrode. De ce fait, elles apparaissent plus sensibles à la diffusion de la stimulation à haute fréquence. Les troubles de la parole provoqués par la stimulation à haute fréquence incluent une hypophonie et une dysarthrie qui sont parfois difficiles à distinguer d'un trouble de la parole lié à la maladie de Parkinson elle-même. L'apparition du trouble est souvent concomitante à la mise en marche de la stimulation mais peut s'aggraver sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Il peut être amélioré au moins partiellement par la réduction de l'amplitude de stimulation ou par le recours à une stimulation plus focale.

❖ *Les fibres et noyaux oculomoteurs :*

Une diffusion de la stimulation au bord inférieur et médial du NST peut engendrer une déviation monoculaire le plus souvent à type d'adduction responsable d'un flou visuel ou d'une diplopie.

❖ *Diffusion au lemnisque médian :*

Il est inféro-postérieur par rapport au NST. La diffusion au lemnisque médian peut provoquer des paresthésies controlatérales transitoires. Des paresthésies persistantes apparaissent lorsque le contact de stimulation est trop profond ou trop postérieur.

❖ *Les fibres descendantes sympathiques :*

Une diffusion électrique vers les fibres sympathiques passant à proximité de la zona incerta peut provoquer la survenue de phénomènes végétatifs tels une sudation et une mydriase ipsilatérales.

❖ *La substance noire :*

Elle constitue le bord inférieur du NST. La stimulation de la substance noire peut améliorer la rigidité mais l'akinésie persiste. Un syndrome dépressif aigu peut également apparaître [134].

7.2. Prise en charge à moyen et long terme

La distinction entre les « véritables » complications induites par la SCP et les symptômes liés à la fois à la réduction du traitement dopaminergique, à la maladie elle-même et à son évolution n'est pas toujours évidente. Le suivi à moyen et long terme est donc complexe et passe par des évaluations formelles régulières et la prise en charge des événements intercurrents.

Les évaluations postopératoires formelles consistent en des tests moteurs basés le plus souvent sur l'échelle UPDRS ainsi que des tests neuropsychologiques. Le rythme de ces évaluations est variable d'un centre à l'autre mais ils interviennent souvent 3, 6 et 12 mois après la chirurgie. Un examen radiologique de l'implant (électrodes, extensions et stimulateur) est souvent réalisé à 12 mois postopératoire pour vérifier l'absence de dommage du système. Le suivi neurologique des patients stimulés est donc régulier avec un rythme habituel d'une visite tous les 3 à 6 mois, parfois de manière plus rapprochée en phase d'adaptation thérapeutique. Au bout d'un an, seules des modifications mineures ont lieu et la fréquence des suivis peut varier d'un patient à l'autre, mais une visite par an semble toutefois être un rythme raisonnable [135].

7.2.1. Complications motrices

a. Le tremblement :

Chez certains patients, le tremblement est contrôlé de façon partielle par la stimulation, bien que les effets sur le syndrome akinéto-rigide soient satisfaisants. Dans ce cas, une adaptation des paramètres de stimulation est nécessaire voire une augmentation modérée du traitement antiparkinsonien. A noter que l'effet de la stimulation sur le tremblement est satisfaisant lorsque les plots sont en position supérieure.

b. Les dyskinésies :

Elles apparaissent pendant la phase postopératoire immédiate et disparaissent généralement en stimulation chronique notamment par le biais d'une réduction du traitement médicamenteux [136]. Chez certains patients, en particulier, chez ceux pour lesquels les dyskinésies préopératoires étaient violentes, la fenêtre thérapeutique entre l'amélioration optimale des symptômes parkinsoniens et le seuil d'apparition des dyskinésies est étroite. Dans ce cas, il faut opter pour, soit une stimulation mono-polaire en utilisant le plot le plus distal et moins efficace sur le contrôle des symptômes parkinsoniens, soit une stimulation bipolaire. Ultérieurement, il peut être tenté après plusieurs mois et parfois des années, un retour à une stimulation mono-polaire sur le plot initialement le plus efficace.

c. L'hypotonie :

Quelquefois, la stimulation du NST améliore tellement la rigidité qu'une hypotonie se développe. Cette hypotonie peut parfois être invalidante et entraîner des troubles de la démarche et une diminution des reflexes posturaux. La stratégie est de diminuer les paramètres de stimulation ou le traitement dopaminergique.

d. Apraxie d'ouverture des paupières :

C'est un effet secondaire qui apparaît dans 11.3% des cas [137]. Elle survient surtout chez les patients avec un bon effet antiparkinsonien de la stimulation du NST et elle est rarement invalidante, mais dans les cas inverses elle peut être traitée par injection de toxine botulique. Elle peut également constituer l'aggravation d'une apraxie préexistante.

e. La dysarthrie :

C'est un effet secondaire non rare après la stimulation du NST, elle apparaît dans 12,8% des cas [137]. Il est parfois difficile de distinguer les troubles de la parole induits par la stimulation et ceux liés à l'évolution de la maladie. Si ces troubles sont aggravés ou provoqués par la stimulation, il faut réduire ou modifier les paramètres de stimulation. S'ils ne sont pas influencés par la stimulation, un test à la dopa permet d'analyser l'effet synergique avec le traitement médicamenteux. L'amélioration de la parole durant ce test, indique que l'effet de la stimulation seule est insuffisant pour contrôler la parole et que la réduction médicamenteuse postopératoire est trop importante. Cette situation impose une augmentation du traitement médicamenteux. La dysarthrie traduit parfois l'évolution naturelle de la maladie, elle est donc non dopasensible et non stimulation sensible. Une rééducation orthophonique sera nécessaire dans cette situation.

f. Les troubles de la marche :

La prise en charge de ces troubles passe par la vérification de leur dopa-sensibilité. S'ils sont dopasensibles, une augmentation de l'intensité de la stimulation ou du traitement dopaminergique peut améliorer la marche. Parfois, ils sont dopa-résistants, comportant un freezing et des troubles de l'équilibre et traduisent alors une évolution de la maladie [138]. Une rééducation adaptée s'impose dans cette situation.

7.2.2. Complications neuropsychiques et comportementales

a. La dépression

Des épisodes dépressifs postopératoires ont été rapportés dans 1,5-25 % des séries [139]. La dépression quand elle apparaît, intervient le plus souvent de manière différée après l'intervention dans les 3 à 6 mois suivant celle-ci. Son mécanisme exact est mal connu. Le rôle de la réduction importante des traitements dopaminergiques est parfois mis en avant. Les modifications rapides induites par la chirurgie peuvent déstabiliser le patient ainsi que son entourage et contribuer à cette dépression. De nombreuses investigations suggèrent que le principal facteur de risque de décompensation dépressive postopératoire qui est souvent associé à un risque suicidaire est l'existence d'une dépression prémorbide, ce qui suggère le rôle de la conjonction de la stimulation et d'une vulnérabilité [140,141,142]. Un cas exceptionnel de dépression mélancolique induit directement par la stimulation d'une zone de la substance noire a été décrit [143]. En résumé, les patients ayant des antécédents prémorbides de dépression grave et traités par stimulation du NST sont à risque de rechute (avec suicide), alors qu'en cas de dépression modérée, la stimulation semble améliorer l'état thymique.

b. L'apathie

Elle est définie comme un trouble de la motivation qui impacte les dimensions cognitives, comportementales et émotionnelles du quotidien. Elle survient dans 3,5% des cas [137]. La réduction des traitements dopaminergiques joue un rôle prépondérant dans l'apparition de cette apathie [144]. Dans cette situation, la réintroduction ou l'augmentation du traitement dopaminergique peut améliorer voire faire totalement disparaître l'apathie. En revanche, dans un certain nombre de cas, on observe une euphorie, des difficultés de concentration, une logorrhée correspondant à un accès maniaque. Cela peut résulter d'un effet psychostimulant de la stimulation sous thalamique qui peut s'ajouter à celui des traitements dopaminergiques [145] d'où la nécessité dans ce cas de réduire la dose de ces traitements.

c. Troubles cognitifs

Le déclin cognitif a été rapporté chez les patients âgés et ceux qui l'ont déjà en préopératoire. Une détérioration cognitive transitoire peut se voir quelques jours voire quelques semaines après la chirurgie. Si à long terme apparaît une détérioration cognitive, elle est due à la progression de la maladie et non à la stimulation [146].

d. Difficultés d'ajustement social et familial

Soixante-deux pour cent et demi (62,5%) des patients ayant bénéficié d'une stimulation sous thalamique présentent des difficultés d'ajustement socio-familial [141]. Ceci peut être lié à l'apparition de troubles psychiatriques mais peut aussi être en rapport avec les modifications rapides et profondes de l'état de santé du patient liées à la stimulation cérébrale à partir d'un état de

désinvestissement total des responsabilités familiales du fait de l'invalidité. La reprise des rôles après l'amélioration clinique entraîne un bouleversement sur le plan professionnel et familial d'où souvent la nécessité d'une prise en charge psychologique personnelle voire familiale.

7.2.3. Complications générales

a. La prise du poids :

Presque tous les malades prennent du poids après une SCP réussie du NST [147]. La prise du poids survient souvent durant les premiers mois (6 mois) après l'intervention puis le poids se stabilise approximativement au bout d'un an. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette prise du poids dont la diminution du métabolisme de base et l'augmentation des apports alimentaires liée à une grande facilité de s'alimenter suite à la cessation des dyskinésies et de la rigidité [148,149], l'effet limbique de la stimulation du NST ou la diffusion du courant vers l'hypothalamus [150].

b. Le syndrome des jambes sans repos :

Il peut être lié à la diminution du traitement dopaminergique [151]. Dans ce cas, il peut être traité par une augmentation de l'amplitude de la stimulation ou par une ré-augmentation du traitement dopaminergique. Toutefois, il peut être dû aux paresthésies suite à une position très postérieure de l'électrode.

c. Le changement de pile [133]

La durée de vie d'une pile varie chez chaque patient selon les paramètres de stimulation. La durée de vie de la pile est généralement de 3 à 6 ans. Si la pile se décharge, il est important d'avertir le patient de cette situation et de lui conseiller de reprendre une plus forte dose de L-dopa si les symptômes de la

maladie réapparaissent. Il faut surveiller l'état de la pile et programmer son changement avant son épuisement total qui expose le patient à la résurgence brutale des symptômes. Le niveau minimum de la pile qui indique le changement est déterminé par le fabricant. Cette procédure est un geste simple qui nécessite une hospitalisation de 48 heures et une anesthésie locale pour le geste chirurgicale.

8. Résultats de la SCP

La réussite de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dépend de plusieurs facteurs : la sélection des patients, la localisation de la cible et l'expérience de l'équipe chirurgicale. Elle est associée à une amélioration clinique significative sur le plan moteur ainsi que l'amélioration de la qualité de vie [152,153]. La stimulation du NST permet une réduction de score moteur (partie III) de l'échelle UPDRS de l'ordre de 50%. L'ensemble des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est amélioré de façon significative : le tremblement est amélioré de 87%, la rigidité de 59% et la bradykinésie de 42% [154]. L'amélioration de l'état moteur s'accompagne d'une diminution de la dose totale d'équivalent dopa dès les premiers jours ou premières semaines suivant l'intervention de l'ordre de 50 à 80 % [152]. Cette diminution du traitement médicamenteux contribue à la réduction, au long cours, des dyskinésies liées à la Lévodopa après stimulation bilatérale du NST.

La durée des phases Off est réduite de plus de 90 % dès le troisième mois post-opératoire [152] et s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie ; reflétée par une amélioration des scores d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (évaluée par la partie II de l'échelle UPDRS, l'échelle de Schwab et England et l'échelle de qualité de vie PDQ-39) [152].

La stimulation bilatérale du NST peut également améliorer la parole si la dysarthrie n'est pas majeure en préopératoire et si les paramètres sont adéquats. Cette amélioration est de 40% en moyenne et disparaît au long cours [156]. En revanche, une altération marquée de la parole en préopératoire n'est pas améliorée par la stimulation du NST et fait partie des signes axiaux dont la présence peut faire réfuter l'indication pré-opératoire.

Tous les effets de la SCP sont réversibles à l'arrêt de la stimulation et tous les signes pathologiques réapparaissent même après plusieurs années d'une stimulation continue.

*Matériels
et
méthode*

I. Description de l'étude

Etude rétrospective sur dossiers de patients opérés pour SCP dans le cadre du traitement chirurgical de la MPi.

II. Site et période de l'étude

Nous avons colligés 16 dossiers de patients opérés entre décembre 2009 et juillet 2016, au centre pluridisciplinaire de Neurologie et de Neurogénétique/Neurochirurgie de l'Hôpital des Spécialités de Rabat et au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences (CNRNS).

III. Critères d'inclusion

- Patients ayant bénéficié d'une SCP des deux NST dans le cadre du traitement chirurgical de la MPi
- Provenance : Centre pluridisciplinaire de « Neurologie et de Neurogénétique/Neurochirurgie » de l'Hôpital des Spécialités de Rabat et le CNRNS.
- Patients ayant bénéficié d'une TDM cérébrale postopératoire avec fusion des images avec l'IRM cérébrale préopératoire.

IV. Protocole opératoire :

1. Le repérage du NST

Chez tous les patients, un cadre de stéréotaxie de type G de Leksell, orienté selon le plan orbito-frontal, est mis en place sous anesthésie locale. Par la suite, une imagerie par résonnance magnétique nucléaire est réalisée avec les séquences CISS ventriculographique (*Constructive Interference in Steady State*), MPR (*Multi-Plan Reconstruction*) avec gadolinium et T2 coronale double Echo.

Puis un scanner cérébral avec injection de produit de contraste est réalisé pour contrôler la localisation spatiale des cibles et éliminer toute distorsion générée par l'IRM (figure 18). Les données des imageries stéréotaxiques sont alors transférées sur la station de planning chirurgical type Elekta Surgiplan©.

Après définition des images stéréotaxiques et fusion avec les images scannographiques préopératoires, la commissure blanche antérieure (AC) et la commissure blanche postérieure (PC) ainsi que la ligne médiane sont identifiées et la longueur de la ligne AC-PC est calculée.

Un planning chirurgical est réalisé, définissant deux trajectoires de descente des électrodes. Les cibles sont définies comme étant les deux noyaux sous thalamiques de façon bilatérale tels que localisés par les méthodes de ciblage directe (sur base de l'IRM en T2 coronal double écho) et indirecte (sur base des coordonnées statistiques).

Les coordonnées statistiques utilisées sont définies à partir du centre de AC-PC; à 3,9 mm en postérieur ; 4 mm verticalement vers le bas et 12 mm latéralement à droite et à gauche.

Les points d'entrée sont définis au niveau frontal coronal bilatéral, tenant compte de l'anatomie corticale, des vaisseaux corticaux et des structures ventriculaires qui sont évitées lors de la définition des trajectoires.

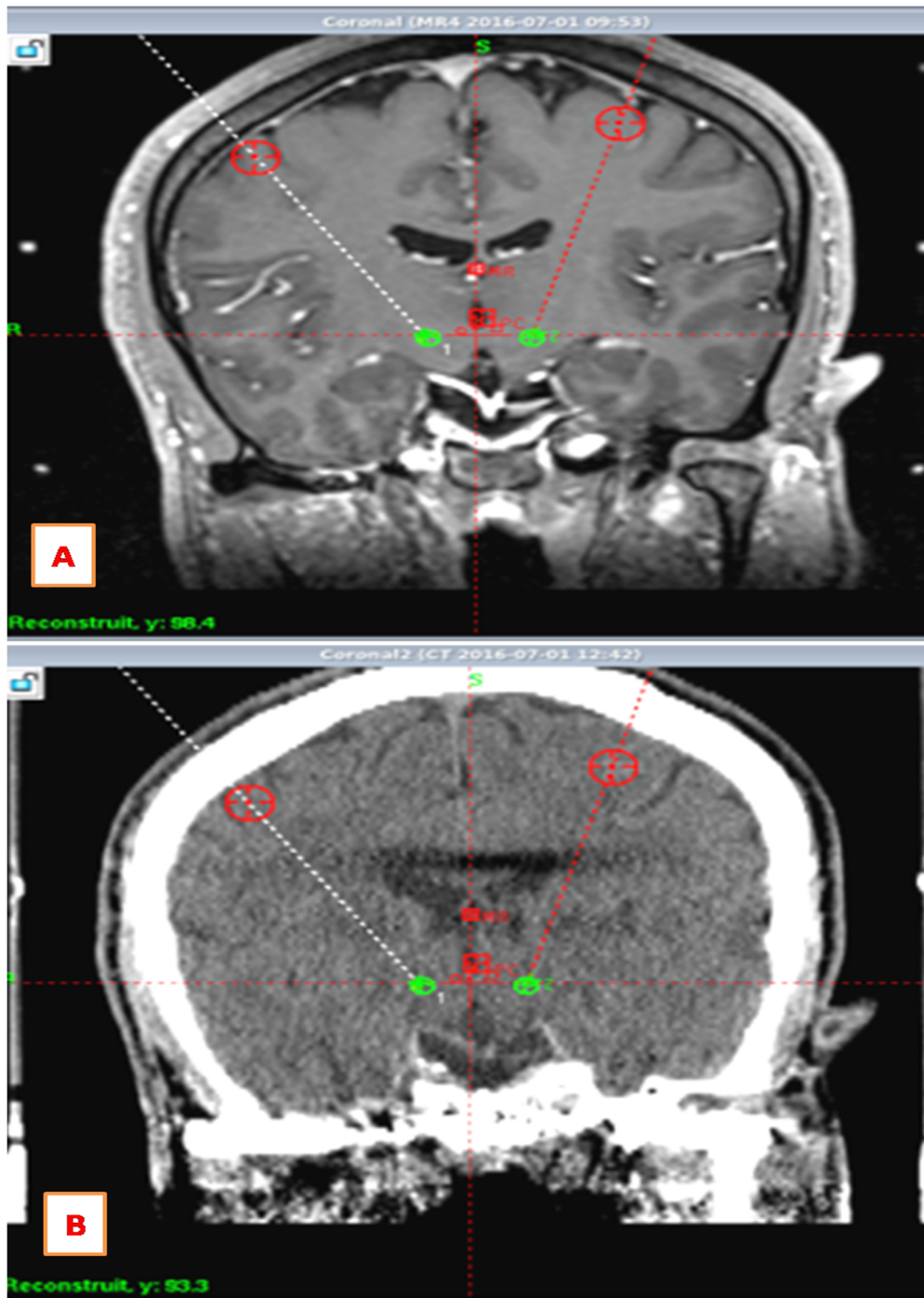


Figure 18 : IRM (A) et TDM (B) cérébrales montrant la localisation du NST (cible verte) et la projection des trajectoires des électrodes (pointillés blancs et rouges) sur des coupes coronales.

2. L'acte chirurgical

Au bloc opératoire, le patient est installé en décubitus dorsal sur support du cadre de Leksell, permettant l'acquisition d'imagerie per-opératoire en scopie orthogonale de face et de profil. Le premier côté stimulé est celui qui est controlatéral à l'hémicorps où prédomine la maladie.

Après le repérage du point d'entrée par transposition des coordonnées stéréotaxiques de la cible sur le système d'arc de Leksell, l'acte chirurgical se déroule comme suit :

- Après une anesthésie locale, incision arciforme de 4 cm centrée sur le point d'entrée. Un trou de trépan de 12 à 14 mm est ensuite réalisé avec hémostase à la cire de Horsley et coagulation de la dure-mère.
- Montage du système micro-descendeur sur le porte-sonde de l'arc de Leksell, coagulation de la dure-mère et introduction à travers une ouverture punctiforme, de 3 à 5 tubes guides (antérieur, médial, latéral, central et postérieur) puis descente des tubes guides jusqu'à une distance de -5 mm de la cible sous contrôle scopique.
- Introduction de 3 à 5 microélectrodes de stimulation/détection qui sont reliées à l'appareil de monitoring physiologique per-opératoire (Leadpoint-Medtronic).
- Descente des électrodes par palier de 0,5mm, jusqu'à la cible qui est précisément atteinte et confirmée par le contrôle d'imagerie per-opératoire.
- L'enregistrement per-opératoire identifie le noyau sous thalamique ainsi que ses limites grâce à son tracé électrophysiologique caractéristique (figure 19).
- Des tests cliniques de stimulation par macro-électrodes confirment l'effet

thérapeutique escompté sur la rigidité, tout en identifiant la fenêtre thérapeutique entre l'amplitude déterminant l'efficacité et celle de l'apparition des effets secondaires notamment capsulaire et ce pour chacune des électrodes ayant donné un enregistrement satisfaisant.

- Une électrode définitive de SCP (Medtronic) est introduite à l'emplacement de l'électrode d'enregistrement correspondant à la fenêtre thérapeutique la plus large. Les tubes guides et les électrodes de stimulo-détection maintenus en place pour servir de guide à la descente de l'électrode définitive et éviter sa déviation de la trajectoire prédéfinie. Le bon positionnement de l'électrode définitive est confirmé par un contrôle scopique per-opératoire (figure 20).
- L'électrode est ensuite fixée par un fil de soie non résorbable et du ciment acrylique comblant le trou de trépan, puis tunnelisée sous la peau avec fermeture cutanée en deux plans.
- En fin de procédure, une imagerie de contrôle est réalisée comprenant des radiographies de face et de profil ainsi qu'un scanner cérébral.
- La durée moyenne de toute l'intervention est de dix heures avec une moyenne de 4 à 5 heures à partir de l'incision du cuir chevelu.

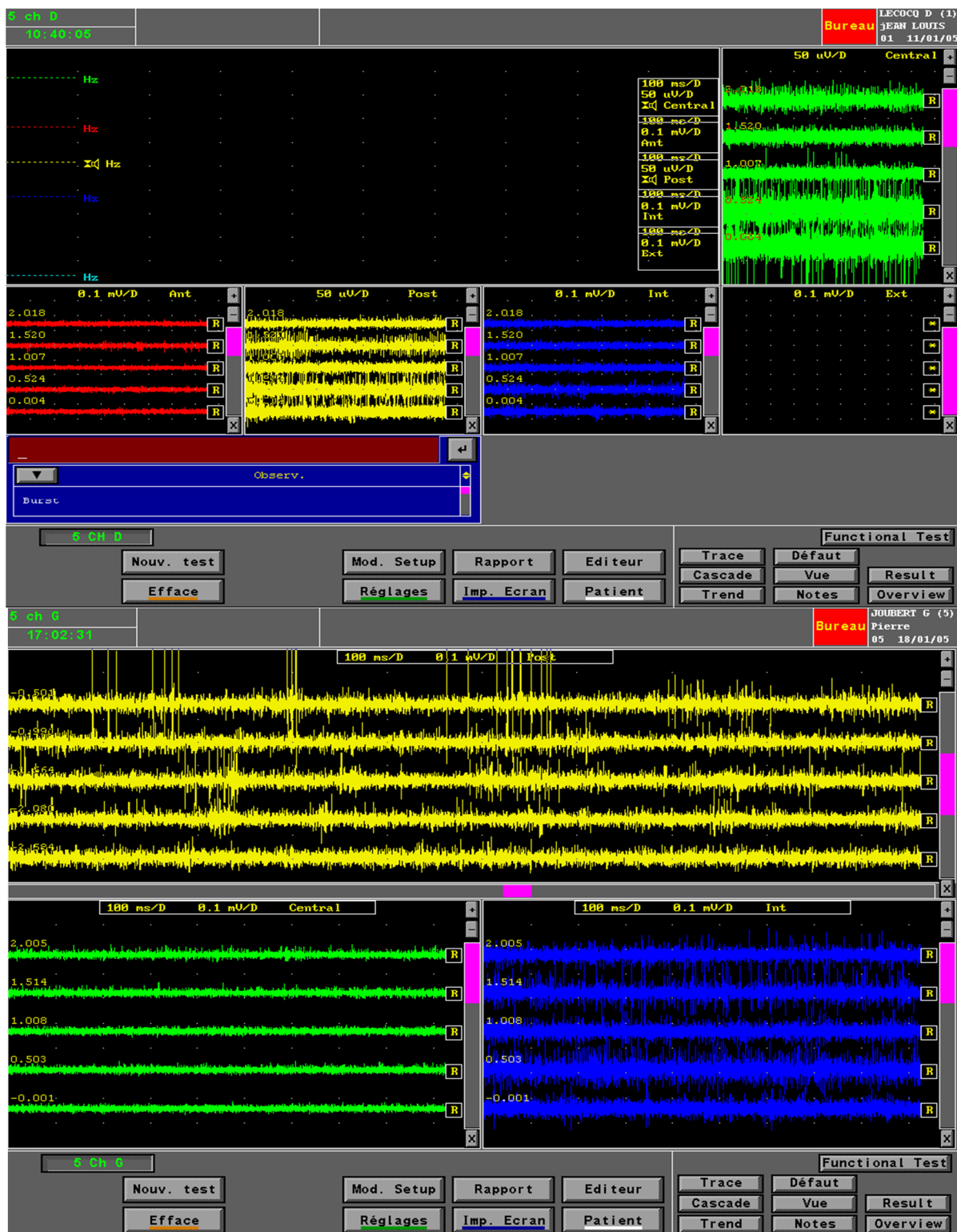


Figure 19 : Enregistrement électro-physiologique per-opératoire.



Figure 20 : Images scopiques per-opératoires confirmant l'emplacement des électrodes (flèches rouges).

3. L'implantation du neurostimulateur

La mise en place du neurostimulateur se fait sous anesthésie générale, dans une loge sous cutanée créée au niveau sous-claviculaire gauche.

Ensuite une tunnélisation sous cutanée est réalisée depuis la région sous claviculaire jusqu'à l'incision crânienne en regard des électrodes. Elle sert de passage aux câbles d'extension reliant le neuro-stimulateur avec les électrodes intracérébrales.

V. TDM postopératoire avec fusion d'image et détermination des groupes de patients

La réalisation du scanner cérébral postopératoire s'est faite le jour même voire le lendemain de l'intervention (figure 21). Les images obtenues ont été fusionnées avec celles de l'IRM préopératoire (figure 22) à l'aide d'un logiciel

de planning type Elekta Surgiplan©, ce qui permet de vérifier le positionnement de l'électrode et de déterminer de combien de mm cette électrode est déviée de la localisation théorique déterminée lors du repérage anatomique ce qui nous a permis de définir deux groupes de patients.

Les mesures ont été réalisées dans le plan sagittal (antéro-postérieur) et dans le plan coronal (latéro-médial). L'analyse des déviations dans le sens vertical n'a pas été effectuée vu qu'elle a déjà été contrôlée par la scopie per-opératoire. Nous avons décidé de prendre la valeur de 2 mm pour définir les deux groupes:

- Le groupe I a une déviation supérieure à 2 mm (>2 mm)
- Le groupe II a une déviation inférieure ou égale à 2 mm (≤ 2 mm).

Le choix de ce chiffre est dicté par les données anatomiques du NST (§ chapitre cibles anatomiques de la SCP) ; par la distance entre l'électrode centrale et les autres positions potentiellement choisies et par les résultats de deux séries de la littérature [157,158].

Les deux groupes ont été comparés par rapport à l'efficacité clinique et les effets secondaires de la SCP après un délai de 6 à 12 mois du geste opératoire.

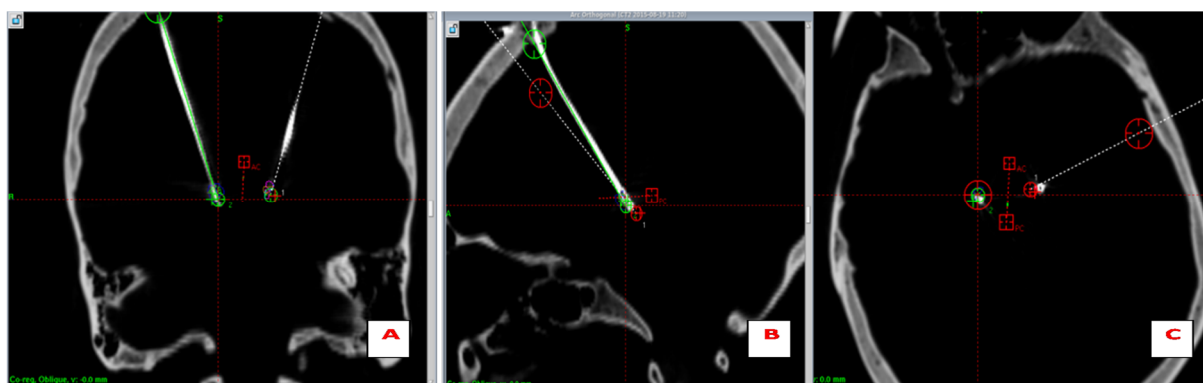


Figure 21: TDM postopératoire montrant les cibles initiales avec la position postopératoire des électrodes sur des coupes coronale (A), sagittale (B) et axiale (C)

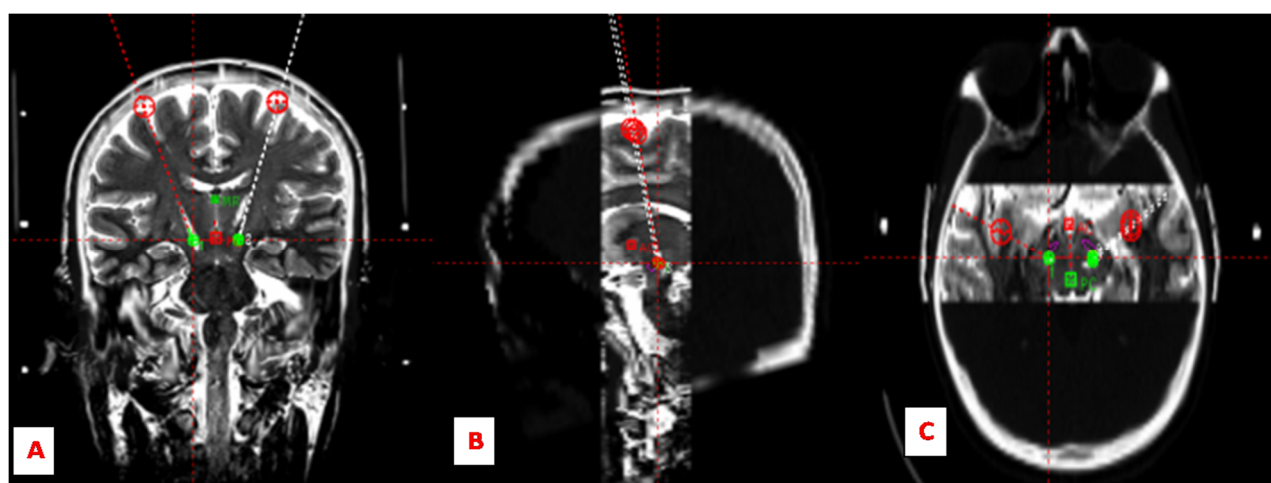


Figure 22: Images obtenues après fusion de la TDM postopératoire et l'IRM préopératoire montrant la superposition de la trajectoire théorique avec l'électrode implantée. Coupes coronale (A), sagittale (B) et axiale (C).

VI. Analyse des données

1. Fiche d'exploitation

Nous avons établi une fiche d'exploitation afin d'analyser les dossiers des deux groupes de patient. Cette fiche comporte :

a. Les données démographiques : âge, sexe, durée d'évolution, la forme clinique et le côté le plus atteint.

b. Les données cliniques préopératoires et les résultats après 6 à 12 mois de stimulation comportant:

- Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie du Parkinson (UPDRS) avec ses différents composants (annexe 1) :
 - UPDRS I : Etat mental et thymique.
 - UPDRS II : Questionnaire explorant le retentissement des symptômes moteurs sur les activités de la vie quotidienne.
 - UPDRS III : Examen moteur.
 - UPDRS V : Stade de Hoehn et Yahr renseignant sur le stade évolutif de la maladie.
 - UPDRS VI : Echelle de SCHWAB et ENGLAND évaluant l'autonomie du patient.
- Sous-scores de l'UPDRS III :
 - Parole : définie par l'item 18.
 - Tremblement : défini par les items 20 et 21.
 - Rigidité : définie par l'item 22.
 - Bradykinésie : définie par les items 23 à 27, 30 et 31.
 - Posture : définie par l'item 28

- Stabilité posturale : définie par l’item 29
- Score des dyskinésies : défini par les items 32 à 35 de l’UPDRS IV.
- Score des fluctuations motrices : défini par les items 36 à 39 de l’UPDRS IV.
- La LEDD (Levodopa Equivalent Daily Dose) : la dose journalière équivalente en lévodopa a été calculée selon les recommandations de la publication de Tomlinson et al. [159] et exprimée en mg/j.
- Echelle de Dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) (annexe 2) où un score :
 - entre 0 et 6 est considéré normal.
 - entre 7 et 19 : Dépression minime.
 - entre 20 et 34 : Dépression modérée.
 - entre 35 et 60 : Dépression sévère.
- Echelle de Hamilton : permet d’évaluer l’anxiété ((annexe 3) une anxiété est retenue si le score est supérieur à 7.
- Echelle de Mattis (Mattis Dementia Rating Score) pour l’évaluation des fonctions cognitives : Un score < 130/144 est une contre-indication à la SCP selon les normes européennes (mais des scores inférieurs peuvent être acceptés selon les populations ; des scores allant jusqu’à 123/144 sont acceptés en population marocaine (travail non encore publié du service de neurologie et de neuropsychologie de Rabat).
- Auto-questionnaire sur la qualité de vie (PDQ-39) (annexe 4) :

comportant 8 dimensions (la mobilité, les activités de la vie quotidienne, le bien être émotionnel, stigma, le soutien social, la communication, l'inconfort corporel). Nous avons par la suite calculé le PDQ-39SI (Summary Index) qui est exprimé en pourcentage à partir de la moyenne des scores des 8 dimensions multiplié par 100. Plus le score est élevé plus la qualité de vie est médiocre.

- c. **Le nombre d'électrode introduite et l'électrode choisie.**
- d. **Le nombre de plots à l'intérieur du NST.**
- e. **Le côté opéré en premier**
- f. **Les complications postopératoires.**

2. Méthode d'analyse des données

Les pourcentages d'amélioration des différents paramètres (LEDD, score des dyskinésies et des fluctuations motrices, de l'UPDRS III) ont été calculés de la manière suivante :

$$\frac{\text{valeur préopératoire} - \text{valeur postopératoire}}{\text{valeur préopératoire}} \times 100$$

VII. Analyse statistique.

La collecte et l'analyse des données a été faite sur SPSS 13.0. L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec le laboratoire de biostatistique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Les variables quantitatives de distribution gaussienne ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type et celles de distribution non gaussienne en médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été exprimées en termes d'effectif et pourcentage.

Les tests statistiques utilisés pour comparer les variables qualitatives sont le test Chi-deux de Pearson et le test exact de Fisher selon les conditions d'applications de chacun des tests.

Les variables quantitatives de distribution gaussienne ont été comparées par le test T de Student pour échantillons indépendants, celles de distribution non gaussienne par le test de Mann whitney.

La comparaison des variables dépendants (les mêmes scores en pré et postopératoire) de distribution non gaussienne ont été comparés par le test de Wilcoxon, celles de distribution gaussienne par le test de Student.

Les tests étaient considérés significatifs si la valeur du p est $\leq 0,05$.



Résultats

16 patients ont été colligés durant la période de l'étude, mais un patient a été exclu en raison de la non disponibilité des images de fusion et le déroulement de l'intervention dans un autre site.

I. Données cliniques préopératoires:

1. Données démographiques :

1.1. Sexe

Notre série comprend 5 femmes et 10 hommes avec un sexe ratio H/F=2 (figure 23).

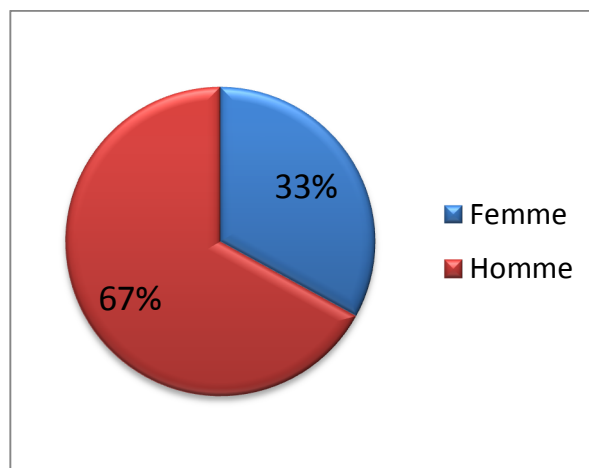


Figure 23 : Répartition des 15 patients selon le sexe.

1.2. Age de début

L'âge moyen de début de la maladie était **42,2±9,1 ans** avec des extrêmes de 28 ans et 58 ans et un **âge de début <40 ans chez 46,6%**.

1.3. Age opératoire

L'âge opératoire se situe entre 34 et 68 ans avec une moyenne de **52,3±9,9 ans** ce qui correspond à une durée moyenne d'évolution de la maladie de **9,5±3,5 ans [5,16]**.

2. Données cliniques préopératoires

2.1. Forme clinique

La forme mixte (akinéto-rigide et tremblante) est la plus fréquente, suivie par la forme akinéto-rigide alors que seuls 7% des patients avait une forme tremblante pure (figure 24).

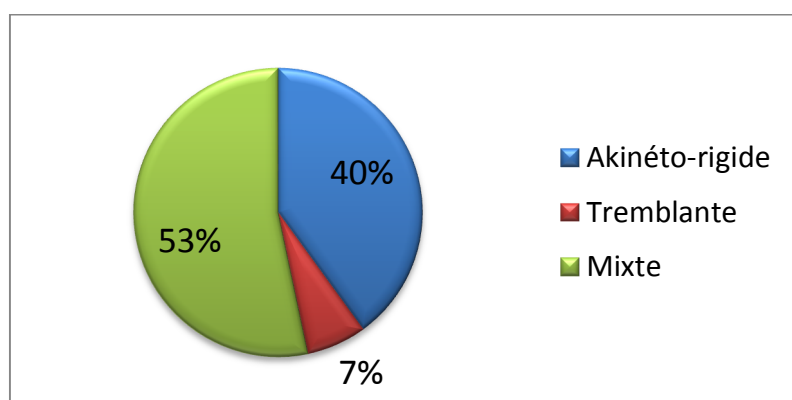


Figure 24 : Répartition des formes cliniques de la maladie.

2.2. Evaluation motrice

Tableau 7 : Résultats moyens des sous-scores de l'échelle UPDRS

Paramètre	Descriptif
UPDRS II (max :52)	
OFF	21,5±9,8 †
ON	5 [0-5] **
UPDRS III (max : 108)	
OFF	39,6±12,2 †
ON	8[7-8] **
UPDRS V (max : 5)	
OFF	3±0,5 †
ON	2,5 [1,5-2,5] **
UPDRS VI (max : 100%)	
OFF	53,3±14,4 †
ON	84±13 †
Score des dyskinésies (max : 13)	6[3-6] **
Score des fluctuations motrices (Max : 7)	4 **

**Médiane et intervalles interquartiles, †Moyenne ± Ecart type, OFF: état moteur OFF, ON: état moteur ON.

2.2.1. UPDRS II

Le score moyen des activités de la vie quotidienne évaluées par l'UPDRS II est de $21,5 \pm 9,8/52$ en OFF et de $5/52$ en ON soit une amélioration de 76 ± 31 %.

2.2.2. UPDRS III

Le score moyen de l'état moteur évalué par l'UPDRS III à l'état OFF est de $39,6 \pm 12,2/108$, la prise de L-DOPA le fait chuter à $8/108$ soit une amélioration de $79,8 \pm 8,4$ %, confirmant la dopasensibilité des signes moteurs.

2.2.3. Stade de Hoehn et Yahr (UPDRS V)

Le score moyen en OFF est $3 \pm 0,5$ et passe à $2,5$ en ON avec 53 % des patients ayant un score >2 à l'état ON correspondant à un début de perturbation de la stabilité posturale (figure 25).

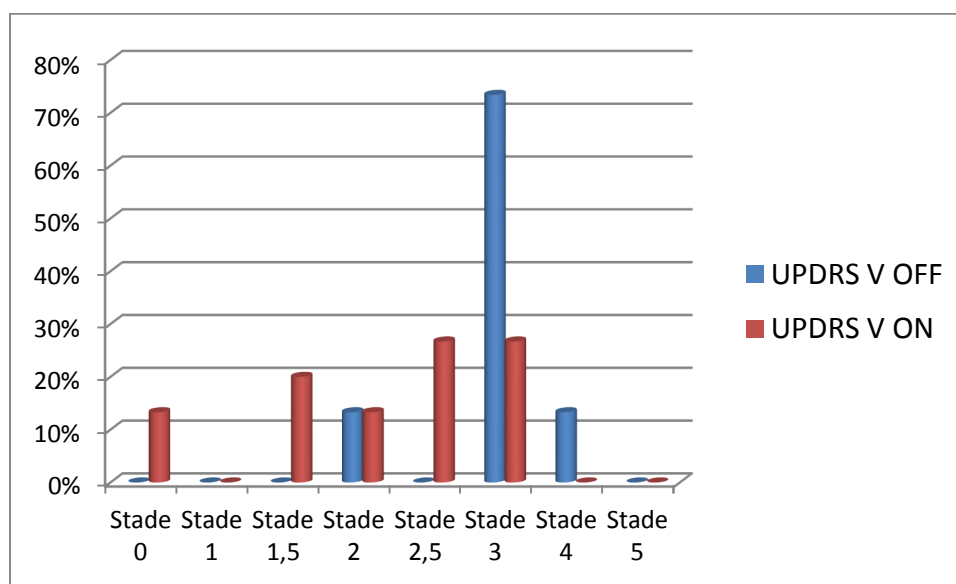


Figure 25 : Répartition des différents stades de Hoehn et Yahr à l'état OFF et ON.

2.2.4. Echelle de SCHWAB et ENGLAND (UPDRS VI)

Le score moyen d'autonomie en OFF est de $53,5 \pm 14,4$ correspondant à un début de perte d'autonomie nécessitant une aide partielle dans les activités de la vie quotidienne. Alors qu'en ON, le score moyen est de 84 ± 13 correspondant à une autonomie parfaite quoique le patient est lent (deux fois plus de temps dans ses activités de la vie quotidienne) et conscient de ses difficultés (Figure 26).

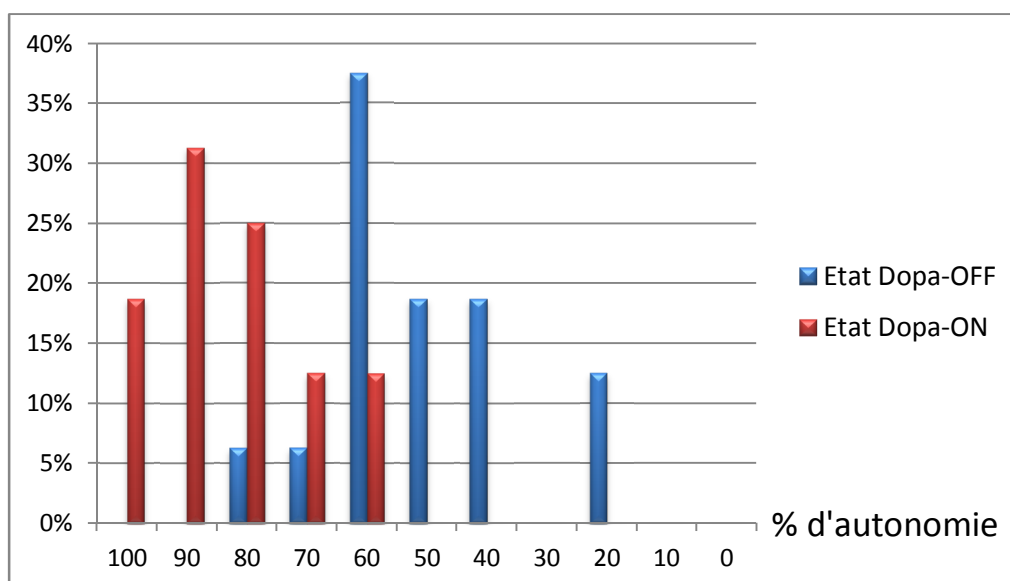


Figure 26 : Répartition des différents stades d'autonomie de l'échelle de SCHWAB et ENGLAND à l'état OFF et ON.

2.2.5. Score des dyskinésies

Tous les patients présentaient des dyskinésies avec un score médian de 6/13 et des extrêmes de 3 et 6.

2.2.6. Score des fluctuations motrices

Tous les patients avaient des fluctuations motrices avec un score médian de 4/7.

2.3. Signes non moteurs

2.3.1. L'état cognitif

a. UPDRS I

L'état cognitif évalué par le score UPDRS I est satisfaisant avec un score médian de 3/16. Toutefois, ce score n'est pas considéré dans les critères de sélection pré-chirurgicale.

b. Echelle de Mattis

L'échelle de Mattis était normale (>130/144) chez 14 patients. Un seul patient avait un score à 129. Ce dernier était analphabète et selon les normes marocaines, son score a été considéré comme normal.

2.3.2. Dépression et anxiété

Douze patients (80%) avaient une dépression minimale et un patient avait une dépression modérée sur l'échelle MADRS (figure 27), alors que 9 patients (60%) étaient anxieux sur l'échelle de Hamilton (figure 28).

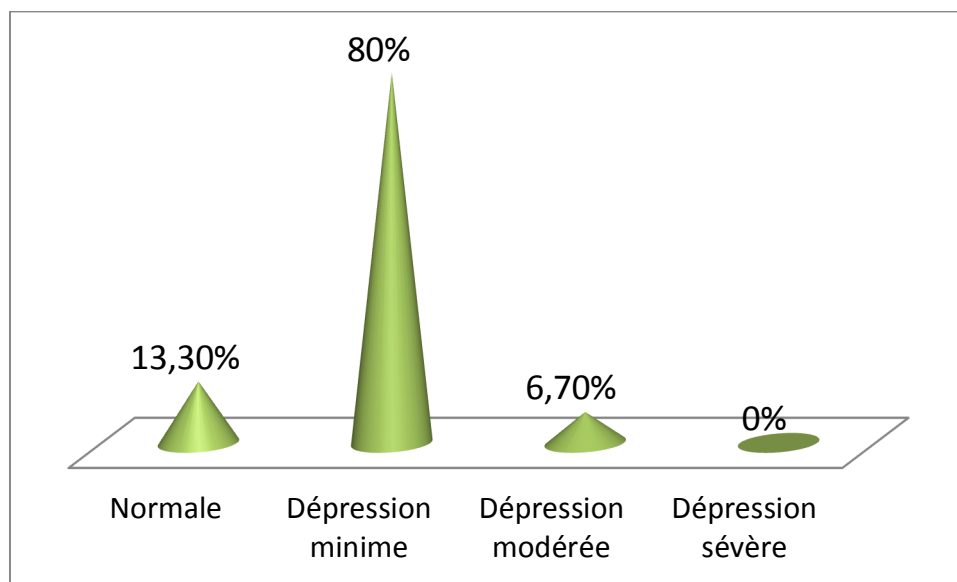


Figure 27 : Répartition des scores de dépression de l'échelle MADRS

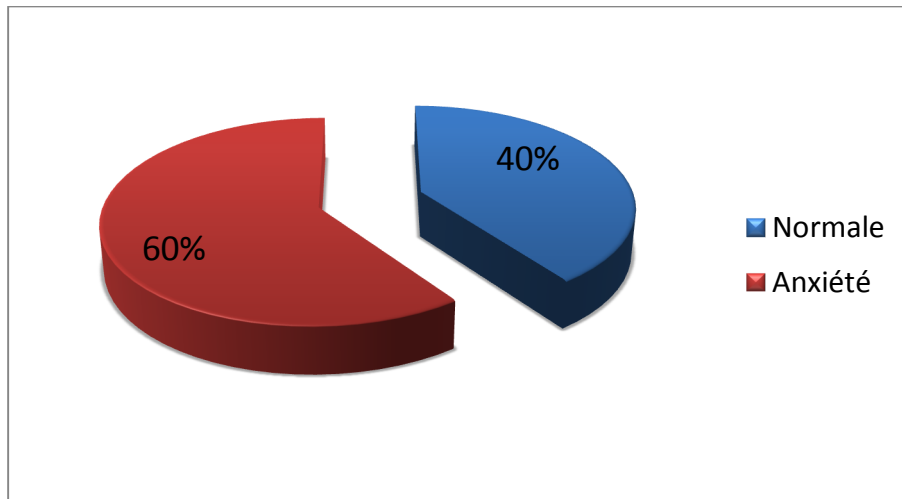


Figure 28 : Le pourcentage d'anxiété selon l'échelle de Hamilton.

2.4. Traitement (LEDD)

La médiane de la LEDD est de **1200 mg/j** soit en moyenne **6 prises par jour** du Madopar 250® (Levodopa 200, benzerazide 25) ou **7 à 8 prises** de Stalevo150® (Levodopa 150, carbidopa 50, entacapone 200) qui sont les deux formes galéniques de levodopa disponibles au Maroc et **une à 6 prises** par jour d'un agoniste dopaminergique.

2.5. Qualité de vie (PDQ-39SI)

La moyenne du PDQ-39SI est de **43,4±9,6%** ce qui constitue une atteinte modérée de la qualité de vie.

2.6. L'IRM cérébrale pré-opératoire

Douze patients avaient une IRM normale, 2 patients avec une atrophie cérébrale légère à modérée et un patient avait des lésions minimales d'allure vasculaire.

II. Données opératoires

1. Electrode choisie

L'électrode la plus choisie à droite comme à gauche est l'électrode centrale (60%) suivie par l'électrode médiale dans 26,7% des cas à gauche et 20% des cas à droite (tableau 8).

Tableau 8 : La position choisie pour la mise en place de l'électrode définitive.

Electrode choisie	A droite	A gauche
Centrale	9 (60%)	9 (60%)
Médiale	3 (20%)	4 (26,7%)
Latérale	1 (6,7%)	0 (0%)
Antérieure	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Postérieure	0 (0%)	1 (6,7%)

Valeurs exprimées en effectif et pourcentage

2. Nombre de plots à l'intérieur du NST

Le nombre de plots à l'intérieur du NST est le même à droite et à gauche avec une moyenne de $2,6 \pm 0,4$ selon les limites du NST déterminées par l'enregistrement per-opératoire.

III. Données cliniques et thérapeutiques postopératoires

Le tableau 9 résume les données cliniques et thérapeutiques postopératoires et leur comparaison avec celles retrouvées en préopératoire.

1. Evaluation motrice

1.1. UPDRS II

Le score des activités de la vie quotidienne n'a pas été modifié par la SCP.

1.2. UPDRS III

La stimulation améliore le score de l'UPDRS III OFF (médicament OFF) de **44,1%** ($p<0,0001$) puisqu'il passe d'un score de 39,6 en préopératoire à 22,1 en postopératoire, alors qu'il n'existe pas de différence significative entre le score ON (médicament ON) en pré et postopératoire ($p=0,1$) (tableau 9).

Par contre, si on compare l'effet de la stimulation en postopératoire à l'état médicament OFF puis médicament ON, la stimulation améliore significativement l'état OFF de 40% et l'état ON de 44,4% (tableau 10).

Par ailleurs, la comparaison des sous-scores de l'UPDRS III en pré et postopératoire (tableau 11) a montré une amélioration de la rigidité à l'état ON et OFF ($p=0,03$) et de la bradykinésie à l'état OFF ($p=0,04$) sans modification de la posture ni de la stabilité posturale. En revanche, on note une aggravation des troubles de la parole après la stimulation ($p=0,02$).

1.3. UPDRS V et VI

Nous n'avons pas noté de différence entre les scores pré et postopératoires de l'UPDRS V et VI, en dehors d'une tendance à l'amélioration des scores d'autonomie en OFF ($p=0,06$).

1.4. Score de dyskinésies et des fluctuations

Le score des dyskinésies s'est amélioré de 66,6% ($p<0,001$) (figure 29) et celui des fluctuations motrices de 50% ($p=0,001$) (figure 30). Le patient 5 n'avait pas amélioré son score de dyskinésies ni celui des fluctuations motrices. En effet, ce patient avait un œdème cérébral avec hémiparésie séquellaire en postopératoire et 6 mois plus tard une infection du site d'implantation d'une électrode ayant nécessité une ablation de cette électrode.

Tableau 9 : Comparaison des données cliniques pré et postopératoires chez les 15 patients stimulés.

Données cliniques	Préopératoires	Postopératoires	% d'amélioration	Valeur <i>p</i>
UPDRS I	3[1-3]	3 [1-3]	0	0,8
UPDRS II				
OFF	21,5±9,8	16,9±6	21,4	0,1
ON	5 [0-5]	5 [2-5]	0	0,7
UPDRS III				
OFF***	39,6±12,2	22,1±9,3	44,1	<0,0001
ON****	8[7-8]	4 [4-6]	50	0,1
UPDRS V				
OFF	3±0,5	3±0,4	0	0,8
ON	2,5 [1,5-2,5]	2 [1,5-2]	20	0,7
UPDRS VI				
OFF	53,5±14,4	64,6±18,8		0,06
ON	84±13	88±12,6		0,3
Score des dyskinésies	6[3-6]	2 [1-2]	66,6	<0,0001
Score des fluctuations motrices	4	2	50	0,001
LEDD (mg/j)	1200[905-1200]	500 [325-500]	58,3	<0,0001
PDQ-39 SI (%)	43,4±9,6	29,3±11	32,5	0,002
MADRS				
Normale	2 (13,3%)	6 (40%) *		0,6
Dépression minime	12 (80%)	7 (46,7%) *		
Dépression modérée	1 (6,7%)	1 (6,7%) *		
Dépression sévère	0(0%)	1 (6,7%) *		
Anxiété (Hamilton)	9 (60%)	10 (66,7%)		0,2

*Effectif et pourcentage ; **Médiane et intervalles interquartiles ; †Moyenne ±Ecart type ;

*** représente l'état « médicament OFF/stimulation ON » en postopératoire ;

****représente l'état « médicament ON/stimulation ON » en postopératoire.

Tableau 10 : la comparaison de score de l'UPDRS postopératoire chez les 15 patients

Etat	UPDRS III	% d'amélioration	Valeur p
Med OFF/ Stim OFF	37,2 ±12 †	40	<0,0001
Med OFF/ Stim ON	22,1± 9,3 †		
Med ON/ Stim OFF	9 [7-9] **	44,5	0,001
Med ON/ Stim ON	6 [4-6] **		

**Médiane et intervalles interquartiles ; †Moyenne ±Ecart

Tableau 11 : Comparaison des sous-scores de l'UPDRS III en pré et postopératoire chez les 15 patients.

Paramètre	Préopératoire	Postopératoire	Valeur p
Parole			
OFF***	1	1	0,8
ON****	0	1	0,02
Tremblement			
OFF***	2 [0-1]**	0	0,04
ON****	0	0	1
Rigidité			
OFF***	7 [5-7]**	4 [2-4]**	0,004
ON****	2 [0-2]**	0	0,03
Bradykinésie			
OFF***	26,6±6,6 †	22,5±7 †	0,01
ON****	5 [2-5]**	3 [3-3]**	0,3
Posture			
OFF***	1 [0-1]**	1 [0-1]**	0,08
ON****	0	0	1
Stabilité posturale			
OFF***	2 [1-2] **	2 [1-2]**	0,07
ON****	0	1	0,1

Médiane et intervalles interquartiles ; †Moyenne ±Ecart type, *OFF postopératoire correspond à l'état « médicament OFF/stimulation ON », ****ON postopératoire correspond à l'état « médicament ON/stimulation ON ».

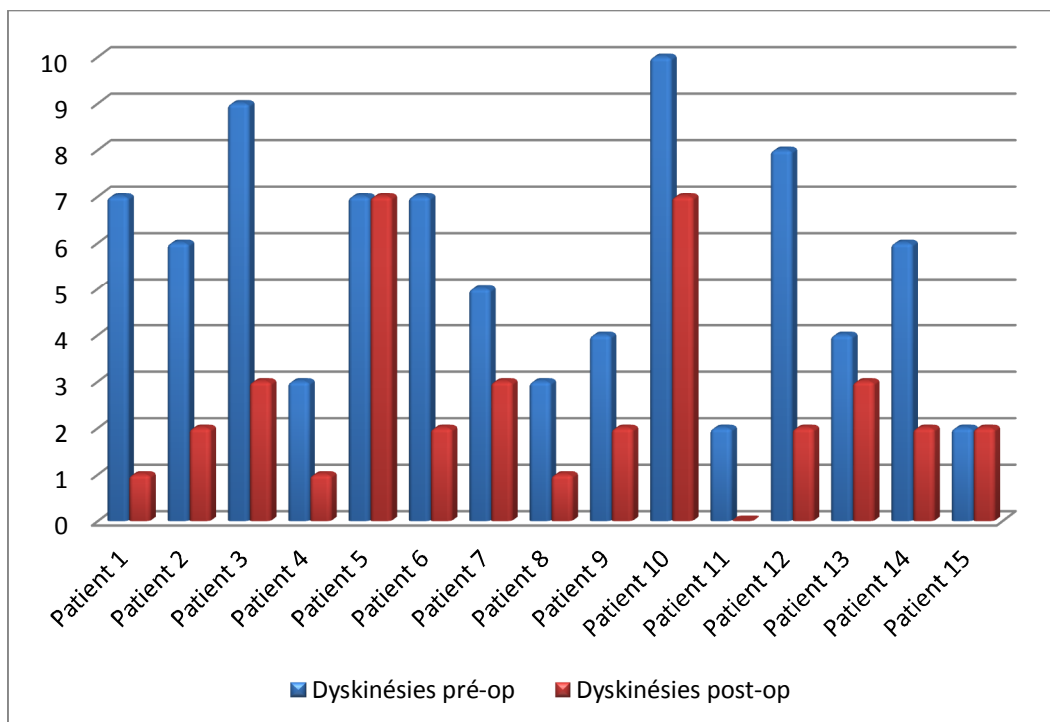


Figure 29 : Evolution du score des dyskinésies en pré et postopératoire.

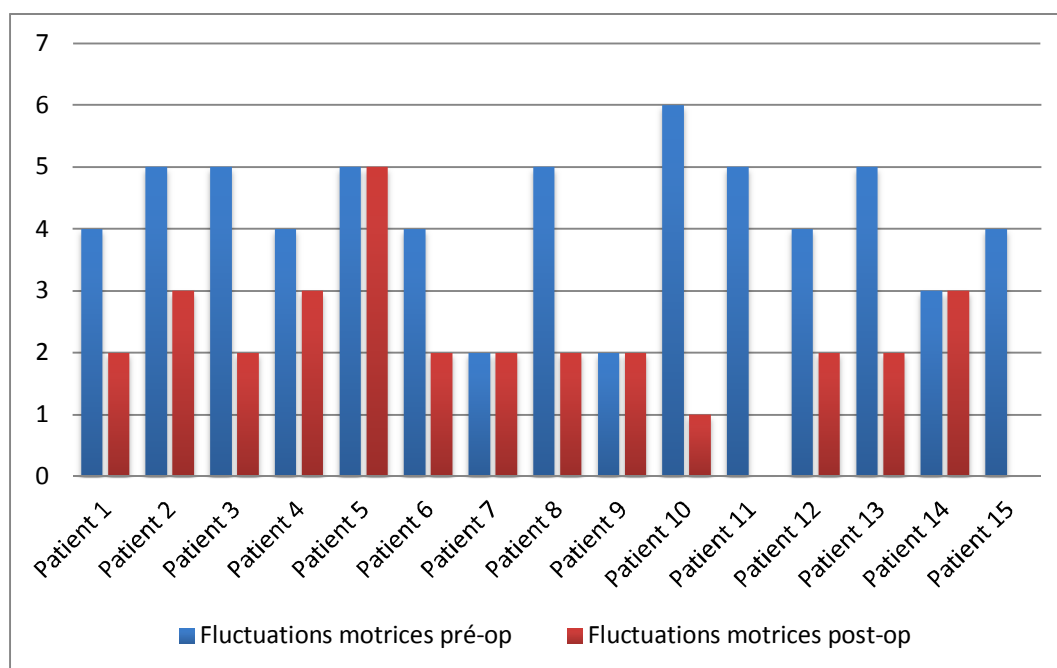


Figure 30 : Evolution du score des fluctuations motrices en pré et postopératoire.

2. Evaluation psychiatrique

Nous n'avons pas noté de modifications du score de l'UPDRS I, ni du score de dépression MADRS ni de celui de l'anxiété en postopératoire.

3. Qualité de vie (PDQ-39SI)

Il existe une amélioration de l'index PDQ-39SI de 32,5% ($p=0,002$) en postopératoire.

4. Traitement médical (LEDD)

La médiane de la LEDD en postopératoire est de 500 mg/j soit une réduction de 58,3% ($p<0,001$) (Figure 31).

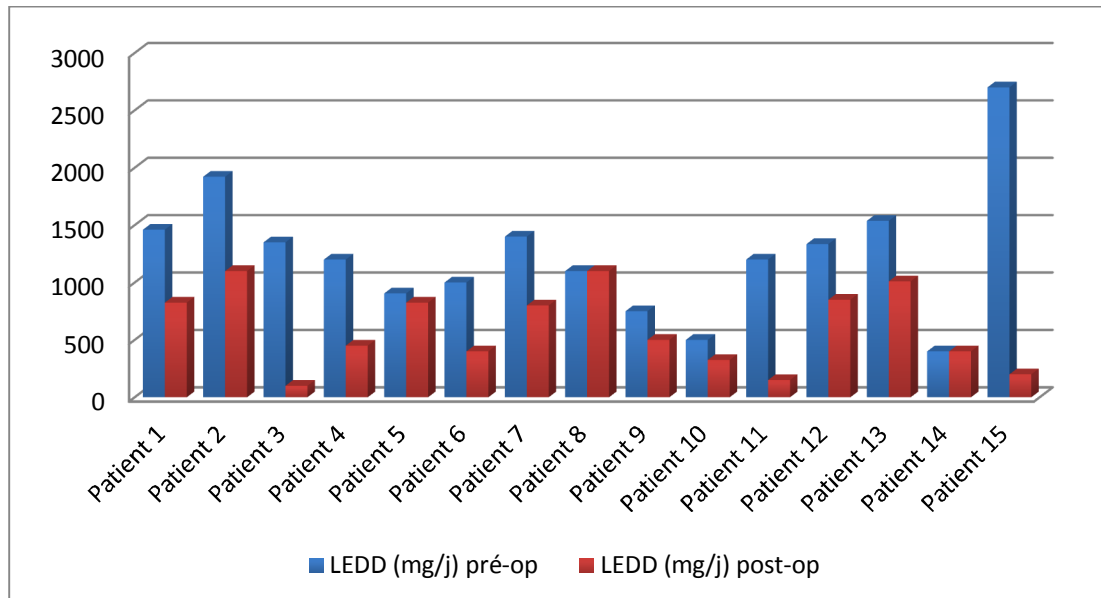


Figure 31 : Evolution de la LEDD (mg/j) en pré et postopératoire.

5. Complications postopératoires

5.1. Cliniques

- Un cas de confusion transitoire
- Un épisode d'hallucination résolutive chez un patient

- Un épisode d'angoisse inexpliqué et rapidement résolutif chez un patient.
- Un cas d'anxiété réactionnelle à la durée longue de l'intervention et qui a été jugulée par un anxiolytique.
- Une dysarthrie chez 2 patients.
- Une hypophonie transitoire chez un patient et une aphonie également transitoire chez un autre.

5.2. Chirurgicales

- Saignement per-opératoire chez un patient sans hémorragie intracérébrale au contrôle scannographique.
- Infection : un cas d'infection du site d'implantation du neurostimulateur avec bonne évolution sous antibiothérapie et un cas d'infection du site d'implantation de l'électrode ayant conduit à l'ablation de cette électrode et une réimplantation un an après.
- Aucun cas de pneumocéphalie compressive n'a été enregistré au scanner postopératoire.
- Déviation des électrodes :
- Sur 30 électrodes implantées, 6 ont subi une déviation >2mm.

Cinq (5) déviations étaient dans le **plan coronal ; en latéral et en médial** avec un maximum de déviation de **3,2 mm**, et une (1) déviation dans le **plan sagittal en postérieur** avec un maximum de déviation de **2,8mm**.

Ces déviations sont toutes **unilatérales** et ont intéressé le côté droit dans 4 cas et le côté gauche dans 2 cas, le côté implanté en premier dans 3 cas et celui implanté en deuxième position dans 3 cas.

IV. Retentissement de la déviation des électrodes

1. Données préopératoires

L'analyse des données cliniques préopératoires n'a pas montré de différence entre les deux groupes ce qui les rend parfaitement comparables (Tableau 12).

2. Résultats de la stimulation

Le tableau 13 résume les données cliniques et thérapeutiques des deux groupes.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative de l'effet de la stimulation sur les signes moteurs et cognitivo-psychiatriques entre les deux groupes en dehors d'un score légèrement plus élevé des fluctuations motrices chez le groupe I ($P=0,04$).

La comparaison plus fine des sous-scores de l'UPDRS III dans les quatre conditions suivantes : Med OFF/Stim OFF, Med OFF/Stim ON et Med ON/Stim OFF, Med ON/Stim ON a révélé la présence de plus de dysarthrie dans le groupe II avec un $p=0,02$ (tableau 14) mais sans majoration du score entre le STIM OFF et le STIM ON.

Par ailleurs, l'analyse de ce même item en préopératoire a retrouvé la même différence entre les deux groupes ($p=0,03$) (tableau 15).

Tableau 12 : Comparaison des données préopératoires entre le groupe I et le groupe II.

Paramètre	Groupe I (n=6) (Déviation>2mm)	Groupe II (n=9) (Déviation ≤2mm)	Valeur <i>p</i>
Sexe			
♀	3 (50%)*	2 (77,8%)*	0,3
♂	3 (50%)*	7 (22,2%)*	
Age de début	38,6±8 †	44,5±9,4 †	0,2
Age opératoire	47,8±10,8 †	55,3±8,7 †	0,1
Forme clinique :			
Akinéto-rigide	2 (33,3%)*	4 (44,4%)*	
Tremblante	0 (0 %)*	1 (11,1%)*	0,7
Mixte	4 (66,7%)*	4 (44,4%)*	
LEDD (mg/j)	1275[976-1275]**	1200[625-1200]**	0,5
UPDRS II :			
OFF	19 [11-19]**	19 [15,5-19]**	0,5
ON	7,5 [3-7,5]**	5 [0-5]**	0,3
UPDRS III :			
OFF	36 [32-36]**	46 [32-46]**	0,1
ON	7 [6,5-7]**	9 [5,5-9]**	0,2
UPDRS V :			
OFF	3 [2,7-3]**	3 [2,7-3]**	0,5
ON	2,5 [0-2,5]**	2 [1 ,5-2]**	0,7
UPDRS VI :			
OFF	60 [47,5-60]**	50 [40-50]**	0,3
ON	80 [75-80]**	90 [75-90]**	0,4
Score des dyskinésies	7 [5-7]**	4 [2,5-4]**	0,2
Score des fluctuations motrices	4,5 [4-4,5]**	4 [2,5-4]**	0,5
MADRS :			
Normale	1(16,7%)*	1(11,1%)*	
Dépression minime	5(83,3%)*	7(77,8%)*	1
Dépression modérée	0(0%)*	1(11,1%)*	
Dépression sévère	0(0%)*	0(0%)*	
Hamilton :			
Pas de dépression	3(50%)*	3(33,3%)*	0,5
Dépression	3(50%)*	6(66,7%)*	
PDQ-39SI(%)	46,3±10,6 †	41,4±9 †	0,3

* Effectif et pourcentage, ** Médiane [Intervalle interquartile], †Moyenne ±Ecart type

Tableau 13 : Comparaison des résultats de la SCP entre les 2 groupes.

Paramètre	Groupe I (n=6) (Déviation >2mm)	Groupe II (n=9) (Déviation ≤2mm)	Valeur p
UPDRS I	2,5 [60,75-2,5]	3 [1-3]	0,8
UPDRS II :			
OFF	17,5[11,7-17,5]**	17[13-7]**	0,6
ON	3,5[1,5-3,5]**	6[1,5-6]**	0,8
UPDRS III :			
Med OFF/Stim OFF	38,5±14 †	36,3±11 †	0,7
Med OFF/Stim ON	24,3±11,5 †	21±8 †	0,5
% d'amélioration	37±13,5 †	41,5±20 †	0,6
Med ON/Stim OFF	8,5 [7-8,5]**	12 [7,5-12]**	0,5
Med ON/Stim ON	6 [3-6]**	6 [4-6]**	0,9
% d'amélioration	43±30 †	46±23 †	0,8
UPDRS V :			
OFF	3±0,5 †	3±0,3 †	0,2
ON	2±0,4 †	2 ±0,5 †	0,5
UPDRS VI :			
OFF	67±21,6 †	63,3±18 †	0,7
ON			
Score des dyskinésies	2 [1-2]**	2 [1-2]**	0,9
Score des fluctuations motrices	2,5 [2-2,5]**	2 [0,5-2]**	0,04
LEDD (mg/j)	638[325-637]**	500[262-500]**	0,9
MADRS :			
Normale	2(33,3%)*	4(44,4%)*	
Dépression minime	3(50%)*	4(44,4%)*	0,8
Dépression modérée	0(0%)*	1(11,1%)*	
Dépression sévère	1(16,7%)*	0(0%)*	
Hamilton :			1
Normale	2 (33,3%)*	3(33,3%)*	
Anxiété	4(66,7%)*	6(66,7%)*	
PDQ-39SI(%)	35±13 †	25,5±8 †	0,1

* Effectif et pourcentage, ** Médiane [Intervalle interquartile], †Moyenne ±Ecart type

**Tableau 14 : Comparaison des sous-scores postopératoires de l'UPDRS III
chez les 2 groupes.**

Paramètre	Groupe I (n=6) (Déviation >2mm)	Groupe II (n=9) (Déviation ≤2mm)	Valeur <i>p</i>
Parole :			
Med OFF/Stim OFF	2 [0,75-2]**	1	0,3
Med OFF/Stim ON	1 [0,75-1]**	1 [0,5-1]**	0,6
Med ON/Stim OFF	0,5 [0-0,5]**	1 [0,5-1]**	0,3
Med ON/Stim ON	0	1	0,02
Tremblement :			
Med OFF/Stim OFF	1 [0-1]**	0	0,9
Med OFF/Stim ON	0	0	0,5
Med ON/Stim OFF	0	0	0,4
Med ON/Stim ON	0	0	0,4
Rigidité :			
Med OFF/Stim OFF	7 [2,25-7]**	6 [3-6]**	0,9
Med OFF/Stim ON	4,5 [3,5-4,5]**	2 [1-2]**	0,1
Med ON/Stim OFF	2 [0-2]**	2 [0,5-2]**	0,7
Med ON/Stim ON	0	1 [0-1]**	0,8
Bradykinésie :			
Med OFF/Stim OFF	24,5 [20,2-24,5]**	20 [16,5-20]**	0,2
Med OFF/Stim ON	12,5 [9,5-12,5]**	12 [7,5-12]**	0,4
Med ON/Stim OFF	6 [4-6]**	6 [2,5-6]**	0,8
Med ON/Stim ON	4,5 [2,2-4,5]**	3 [2-3]**	0,5
Posture :			
Med OFF/Stim OFF	0,5 [0-0,5]**	1 [0-1]**	0,3
Med OFF/Stim ON	0,5 [0-0,5]**	0	0,8
Med ON/Stim OFF	0	0	0,2
Med ON/Stim ON	0	0	0,4
Stabilité posturale :			
Med OFF/Stim OFF	2 [1-2]**	2 [1-2]**	0,7
Med OFF/Stim ON	1,5 [0,75-1,7]**	2 [1-2]**	0,7
Med ON/Stim OFF	1,5 [0-1,5]**	1 [0-1]**	0,5
Med ON/Stim ON	1 [0-1]**	1 [0,5-1]**	0,3

Valeurs exprimées en médiane [Intervalle interquartile]

**Tableau 15 : Comparaison de l'item 18 (la parole) de l'UPDRS III
préopératoire chez les deux groupes.**

Parole	Groupe I (n=6) déviatiOn >2mm	Groupe II (n=9) déviatiOn ≤2mm	Valeur p
Etat OFF	1 [0,75-1]	2 [1,5-2]	0,03
Etat ON	0	1[0-1]	0,03

Valeurs exprimées en médiane [intervalles interquartiles].

3. Facteurs influençant les résultats

3.1. L'électrode choisie

Dans le groupe I, l'électrode la plus choisie à droite est en position médiale (50%), alors que dans le groupe II, c'est l'électrode centrale qui a été la plus choisie (77,8%) ($p=0,03$). A noter que les déviations de plus de 2 mm prédominent à droite. A gauche, il n'y a pas de différence entre les deux groupes (tableau 16).

3.2. Nombre de plots à l'intérieur du NST

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de plots à l'intérieur du NST (tableau 16).

3.3. Paramètres de stimulation

Tous les patients étaient sous stimulation unipolaire continue avec une durée d'impulsions constante de 60µs. Les deux paramètres variables étaient l'amplitude du courant électrique et la fréquence des impulsions. La comparaison de ces deux paramètres entre les deux groupes n'avait pas trouvé de différence significative (tableau 17).

3.4. Côté opéré en premier

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (tableau 18).

Tableau 16 : Comparaison de l'électrode choisie et le nombre de plots entre les deux groupes.

Paramètre	Groupe I (n=6) (déviation >2mm)	Groupe II (n=9, (déviation ≤2mm)	Valeur <i>p</i>
Electrode choisie à droite			
Centrale	2 (33,3%)*	7 (77,8%)*	0,03
Antérieure	1 (16,7%)*	1 (11,1%)*	
Médiale	3 (50%)*	0 (0%)*	
Latérale	0 (0%)*	1 (11,1%)*	
Electrode choisie à gauche			
Centrale	2 (33,3%)*	7 (77,8%)*	0,2
Antérieure	1 (16,7%)*	0 (0%)*	
Médiale	2 (33,3%)*	2 (22,2%)*	
Postérieure	1 (16,7%)*	0 (0%)*	
Nombre de plots à droite	2,5±0,3 †	2,6±0,4 †	0,6
Nombre de plots à gauche	2,7±0,5 †	2,8±0,5 †	0,7

* Effectif et pourcentage, †Moyenne±Ecart type

Tableau 17 : Comparaison des paramètres de stimulation chez les deux groupes.

Paramètres de stimulation	Groupe I (n=6) (déviatiion >2mm)	Groupe II (n=9) (déviatiion ≤2mm)	Valeur <i>p</i>
Amplitude à droite (V)	1,6±0,4	1,7±0,5	0,7
Amplitude à gauche (V)	1,9±0,5	1,7±0,4	0,3
Fréquence (Hz)	166,6±35	144,4±29,6	0,2

Valeurs exprimées en moyenne±Ecart type

Tableau 18 : Comparaison du côté opéré en premier entre les deux groupes.

paramètre	Groupe I (n=6) Déviatiion > 2mm	Groupe II (n=9) Déviatiion ≤2mm	Valeur <i>p</i>
Côté opéré en premier			
Gauche	3 (50%)	4 (44,4%)	0,6
Droit	3 (50%)	5 (55,6%)	

Valeurs exprimées en effectif et pourcentage



I. Les caractéristiques démographiques

L'âge moyen de nos patients au moment de l'opération était de $52 \pm 9,9$ ans rejoignant un peu les séries marocaines [160,161] et la série de Costrioto et al. [162] mais contrastant avec les autres séries étrangères où il est un peu plus élevé [163,164,165] (tableau 19).

La durée d'évolution de la maladie est également plus élevée dans l'ensemble des séries [161,162,164,165] par rapport à la notre et celle de Li et al. [163]. Cette courte durée d'évolution dans notre série pourrait s'expliquer par le jeune âge de survenue de la maladie chez nos patients, 46,6% d'entre eux ont développé la maladie avant l'âge de 40 ans, et comme la MP précoce est caractérisée classiquement par l'apparition rapide et plus élevée des dyskinésies, l'indication de la SCP se pose après une durée d'évolution plus courte [166].

Dans notre étude, le sexe ratio est de 2 ce qui concorde avec certaines études [161,162,165] et contraste avec d'autres notamment avec les séries marocaines où le sexe féminin est prédominant [161,162].

Tableau 19 : comparaison des caractéristiques démographiques entre différentes séries.

Séries	Nombre de patients	Lieu de l'étude	Sexe ratio	Age opératoire moyen (ans)	Durée moyenne d'évolution (ans)
Costrioto et al. 2011	18	Canada	2	52,9	13,4
Weaver et al. 2012	70	-	4	60,7	11,3
Li et al.2015	195	Chine	1,2	58,2	6,8
Rabie et al. 2016	20	USA	0,4	61,1	11,7
Belarabi L. (thèse, RABAT 2013)	12	Maroc	0,5	56	13
Sqalli HM (thèse, FES 2016)	15	Maroc	0,6	49,5	15,5
Notre série	15	Maroc	2	52,3	9,5

II. Amélioration globale

Nous avons noté une amélioration remarquable de nos patients après la SCP aussi bien sur le plan moteur, la réduction du traitement médical que sur la qualité de vie.

En effet, la comparaison entre l'état moteur per et postopératoire montre que la stimulation a entraîné une amélioration significative de l'état OFF dans ses trois composants tremblement, rigidité et bradykinésie ce qui est nettement ressenti par les patients surtout le matin au réveil avant la prise médicamenteuse. Par ailleurs, même si la stimulation n'a pas modifié de façon significative le score de l'UPDRS III à l'état ON (c'est-à-dire après prise médicamenteuse), cet état est nettement amélioré avec la réduction significative des dyskinésies et l'effet plus prolongé du médicament attesté par la diminution du score des fluctuations motrices (tableau 9).

La rigidité quant à elle est le seul parmi les symptômes cardinaux qui est également amélioré en ON (tableau 4) par rapport à l'état préopératoire. En effet, la rigidité répond de façon constante et instantanée à la stimulation. C'est pourquoi c'est le symptôme auquel on se réfère en per-opératoire pour juger de l'efficacité de la stimulation, alors que les autres symptômes peuvent répondre de façon intermittente et parfois retardée à la stimulation [167].

En postopératoire, la comparaison de l'état moteur avant et après la mise en marche de la stimulation montre une amélioration des différents paramètres moteurs aussi bien à l'état OFF que ON chiffrée à 40 et 50% respectivement.

L'effet positif de la SCP est également attesté par les besoins nettement réduits en médicament ; la LEDD ayant diminuée de 58,3% ($P < 0,001$) en

postopératoire ce qui concorde avec les données de la littérature avec une réduction qui varie entre 52 et 54% [165,168]. Aucun de nos patients n'a nécessité une augmentation des doses des médicaments dopaminergiques contrairement à certains cas de la littérature [169]. En revanche, deux patients avaient gardé la même posologie après la SCP, le premier en rapport avec des complications œdémateuses en postopératoire immédiat puis infectieuse à 6 mois et le deuxième avait une faible dose préopératoire (400 mg/j).

Par ailleurs, les fluctuations motrices et les dyskinésies qui sont les indications opératoires par excellence ont été améliorées avec des scores de 50 et 66,6% respectivement ($p<0,001$), ce qui concorde parfaitement avec les résultats des différentes séries [170,171] et expliquent l'amélioration du score de qualité de vie enregistré chez nos patients à 32,5%. En effet, Sobstyl et al. [170], dans leur étude portant sur 16 patients ont trouvé une amélioration du PDQ-39SI de 30,2% mais également de l'ensemble des dimensions constituant le PDQ-39 avec une corrélation entre la réduction des dyskinésies et des fluctuations motrices et l'amélioration des dimensions « mobilité » et « activité de la vie quotidienne » du PDQ-39. Martinez-Martin et al. [171] en revanche, ont rapporté que seules les dimensions « mobilité et activité de la vie quotidienne » du PDQ-39 ont été très améliorées contre une faible amélioration des autres dimensions malgré une amélioration globale du PDQ-39 SI de 50,6 %. Just et al (2002) et Lezano et al (2004) ont montré qu'effectivement les dimensions du PDQ-39 qui ne s'améliorent que peu ou pas notamment à long terme sont « le soutien social et la cognition » [172,173].

En revanche, la SCP n'a pas amélioré les signes axiaux (posture et stabilité posturale) chez nos patients contrairement aux données de la littérature [168]. Elle a même été responsable d'une légère dysarthrie ($p=0,02$). La SCP des NST connaît comme effet secondaire la dysarthrie dans 9,3% [174,175] des cas pouvant aller jusqu'à 12,5 % [137] vue la proximité des fibres cortico-bulbaires. C'est l'effet secondaire qui bénéficie le plus de la chirurgie réveillée puisqu'on peut tester en per-opératoire l'effet de la stimulation sur la parole. Néanmoins, en cas de survenue éventuelle de dysarthrie postopératoire, il est recommandé d'utiliser une stimulation bipolaire afin de limiter la diffusion du champ électrique.

Enfin, la non modification de l'état cognitif (UPDRS I) et thymique (MADRS et Hamilton) s'explique par les critères de sélection qui élimine d'office les patients avec troubles cognitifs moyens et les patients déprimés.

III. L'impact de la déviation des électrodes sur les résultats de la stimulation

Peu d'études se sont intéressées à l'impact de la position postopératoire de l'électrode de stimulation sur les résultats cliniques [177,178,179].

La détermination de la position postopératoire de l'électrode est une étape importante malgré les difficultés liées à la forme et au volume du NST ainsi qu'à sa localisation profonde. Elle peut se faire par la TDM ou l'IRM cérébrale postopératoire. Leur réalisation pendant la période postopératoire immédiate peut rendre la localisation précise de l'électrode difficile, en raison du déplacement parenchymateux (brain shift) qui fait suite à la déperdition du liquide céphalo-rachidien (LCR) ou à la pneumocéphalie créées en per-opératoire [179].

Dans notre étude, nous avons utilisé le scanner postopératoire immédiat. Kim et al. [180] ont comparé la position des électrodes sur un scanner fait quelques jours après l'intervention avec un autre réalisé après 6 mois chez 53 patients traités par stimulation bilatérale du NST. Ils ont trouvé une incohérence entre les résultats des deux scanners surtout en présence de pneumocéphalie associée. Ils concluent qu'un scanner réalisé après une période de stabilisation permet une localisation plus précise de la position des électrodes et qu'une période d'au moins un mois après l'intervention est nécessaire pour que l'électrode prenne sa position finale.

D'autres équipes [178,181] ont utilisé l'IRM comme méthode de localisation. Il est bien connu que l'IRM est le meilleur examen pour le repérage anatomique du NST, mais son utilisation pour la localisation des électrodes reste encore polémique en raison de la distorsion qu'elle peut engendrer [182].

L'objectif de notre étude était l'analyse du degré de déviation des électrodes en postopératoire immédiat et son impact sur les résultats de la stimulation. Nous avons pu comparer les patients avec et sans déviation et les résultats ont révélé :

- Une moindre efficacité chez le groupe I (avec déviation) attestée par un score de fluctuations motrices plus élevé dans ce groupe ($p=0,04$) mais sans augmentation conséquente des médicaments dopaminergiques ou des paramètres de stimulation. Etant donné que la majorité des déviations étaient dans le plan latéro-médial et précisément vers le côté médial, ceci rend l'électrode loin de la région sensorimotrice et donc moins d'effet dopaminergique. Toutefois, cet impact est modéré puisque les autres paramètres cliniques sont similaires entre les deux groupes attestant de l'efficacité de la stimulation d'autant plus que 3 sur

les 6 électrodes déviées avaient été implantées en position médiale. Paek et al. [177] dans leur étude réalisée en 2011, ont déterminé l'impact de la position des électrodes sur les résultats cliniques de la stimulation chez 57 patients. Ils ont analysé la relation entre la position des électrodes évaluée par la TDM cérébrale réalisée à 6 mois du postopératoire et les résultats cliniques. Ils ont retrouvé une moindre amélioration de la LEDD chez le groupe II (ayant une seule électrode en dehors du NST) et III (ayant les deux électrodes en dehors du NST) par rapport au groupe I (ayant les deux électrodes à l'intérieur du NST) ce qui plaide pour une faible efficacité de la stimulation dans les groupes avec déviation.

La différence des résultats entre notre série et celle de Paek et al. [177] est rattachée au timing de la réalisation du scanner ; les déviations enregistrées chez nos patients ont été analysées en postopératoire immédiat, le faible retentissement lors du suivi clinique suppose un retour des électrodes à leur position initiale après résorption de l'œdème cérébral per-opératoire [177].

- Le deuxième élément est l'effet protecteur de la déviation sur la dysarthrie. En effet, la dysarthrie qui est un effet secondaire classique de la SCP a été retrouvée à l'état ON dans 33,3% des cas; 20% chez le groupe sans déviation contre 13,3% chez le groupe avec déviation ($p=0,02$). Il s'agissait d'une dysarthrie minime cotée à 1 sur l'échelle d'évaluation (légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal). Dans ce dernier groupe, l'électrode choisie était en position médiale et la déviation s'est faite vers le côté médial donc éloignant encore plus l'électrode et le champ électrique créé par la stimulation, du faisceau cortico-bulbaire. En effet, les études qui se sont intéressées à la relation entre la position de l'électrode et la fluence verbale ont montré que la position antéro-médiale des électrodes était associée à une meilleure fluence verbale [183,184,185].

• Nous avons noté une amélioration spectaculaire sur tous les plans chez le seul patient qui avait une déviation de son électrode centrale en postérieur de 2,8 mm et était très gêné par le tremblement. Etant donné que le diamètre du NST dans le plan antéro-postérieur est de 5 mm [186] donc une déviation de 2,8 mm portera l'électrode vers la zona incerta (figure 32) ; actuellement considérée comme la cible optimale pour améliorer le tremblement et la rigidité alors que le NST donne de meilleurs résultats pour la bradykinésies et la réduction de la LEDD [187,188].

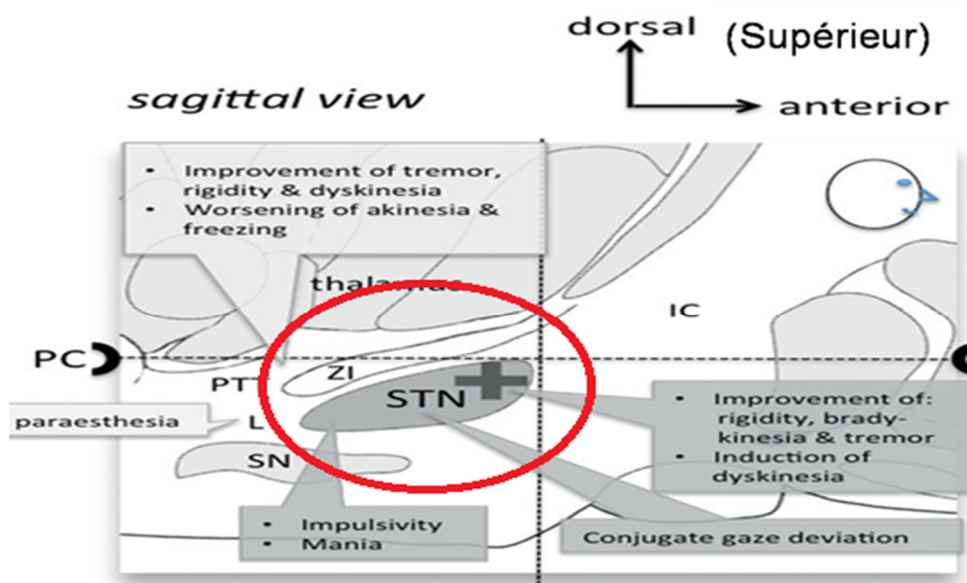


Figure 32 : Le rapport entre NST et zona incerta (ZI) et les effets produits par leur stimulation [133]

En somme, les résultats de notre étude montrent un faible impact de la déviation de l'électrode sur les résultats de la stimulation à court et moyen terme pour les déviations enregistrées dans notre série avec un maximum de déviation de 3,2 mm.

En effet, des cas isolés ont été rapportés avec une détérioration clinique sur déviation plus importante des électrodes :

- Un déclin cognitif chez un patient après une déviation dans le plan latéro-médial de 7,2mm à gauche et de 13,3 mm à droite nécessitant un repositionnement des deux électrodes [190].

- Un cas de non amélioration du tremblement suite à une déviation latérale de 4 mm, une réimplantation médiale de l'électrode de 4mm par rapport à la cible initiale a permis de contrôler le tremblement [178].

Les déviations observées en postopératoire immédiat ne sont pas alarmantes du moment qu'elles sont de faible amplitude et qu'elles ne s'accompagnent pas de détérioration clinique ou d'un manque d'efficacité de la stimulation. Servello et al. [192] suggèrent que les déviations des électrodes peuvent apparaître suite aux mouvements des structures des ganglions de la base secondaires à l'œdème cérébral présent pendant la phase postopératoire immédiate et que les électrodes déviées se repositionnent spontanément après la résorption de cet œdème. C'est pourquoi un contrôle tomodensitométrique à distance est nécessaire avant de retenir une déviation permanente des électrodes. Kim et al., suggèrent qu'une période d'au moins un mois est nécessaire pour que l'électrode rejoigne sa position finale [180]. Le contrôle du scanner n'a pas été réalisé chez nos patients, mais l'amélioration clinique observée à 6 et 12 mois est en faveur d'un repositionnement spontané des électrodes au niveau de la cible calculée.

A long terme, l'impact de la position des électrodes sur les résultats cliniques peut être important. Paek et al. [179] ont fait une évaluation clinique après trois ans d'évolution chez 41 patients opérés pour stimulation bilatérale

des noyaux sous-thalamiques, avec un scanner cérébral post-opératoire réalisé à au moins un mois de l'intervention. Ils ont retrouvé une détérioration de l'ensemble des scores de l'UPDRS, du score des dyskinésies et des stades de Hoehn et Yahr ainsi qu'une augmentation de la LEDD chez le groupe qui avait une des électrodes en dehors du NST par rapport à l'autre groupe dont les deux électrodes étaient encore à l'intérieur du NST.

De nombreux facteurs ont été incriminés dans les déplacements des électrodes en postopératoire mais la cause réelle reste encore non élucidée. Parmi ces facteurs, on retrouve la mauvaise fixation des électrodes, le déplacement parenchymateux (brain shift) et l'hémorragie intracérébrale.

- **La méthode de fixation :**

La fixation de l'électrode est une étape importante lors de la stimulation cérébrale profonde. Une mauvaise fixation pourrait être un facteur de déplacement voire de migration de cette électrode notamment en présence de mouvements dyskinétiques postopératoires violents de la tête ou en cas de chute traumatique.

Dans notre série, toutes les électrodes ont été fixées par un fil non résorbable avec du ciment acrylique (figure 33). Cette méthode permet au neurochirurgien un certain degré de liberté concernant le diamètre du trou de trépan, contrairement au système de fermeture Navigus Stimloc™ (figure 34) où le trou du trépan doit être ajusté à l'appareil [193]. L'autre avantage du ciment acrylique est la présence d'antibiotiques dans certains produits acryliques ce qui permet de réduire le risque infectieux [194]. L'inconvénient de cette méthode de fixation est le mauvais attachement du ciment à l'os ce qui peut occasionner un mouvement des électrodes. C'est pourquoi d'autres techniques ont été utilisées

comme l'ajout de vis proposé par Smeets AY, et al. ou bien l'utilisation de ciment à base d'hydroxyapatite à la place du ciment acrylique proposé par White-Dzuro et al. [194,195].

Pour Bakay et al., l'utilisation du système Stimloc™ assure une meilleure fixation de l'électrode au trou du trépan ce qui permet de prévenir sa migration [191].

Dans le but de déterminer quelle méthode de fixation provoque plus de complications, White-Dzuro et al. (2016) ont réalisé une comparaison entre un groupe de patients ayant eu comme moyen de fixation le système Navigus Stimloc™ et un deuxième groupe ayant eu une fixation par le ciment (acrylique pour certains et à base d'hydroxyapatite pour d'autres). Ils n'avaient pas trouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la migration des électrodes [195].

Une autre méthode de fixation est celle utilisant des micro-plaques de titanium (figure 35). Ces plaques doivent être placées à distance du trou de trépan de 10 à 15 mm afin d'éviter la fracture de l'électrode ou son étirement vers le haut au moment de la fixation [196,197]. Cette méthode peut être utilisée seule ou en association avec le système Stimloc™ en cas d'échec de ce dernier [198].

Ces différentes équipes [195,196] suggèrent l'association de deux méthodes de fixation pour un maximum de sécurité par rapport aux déplacements des électrodes.

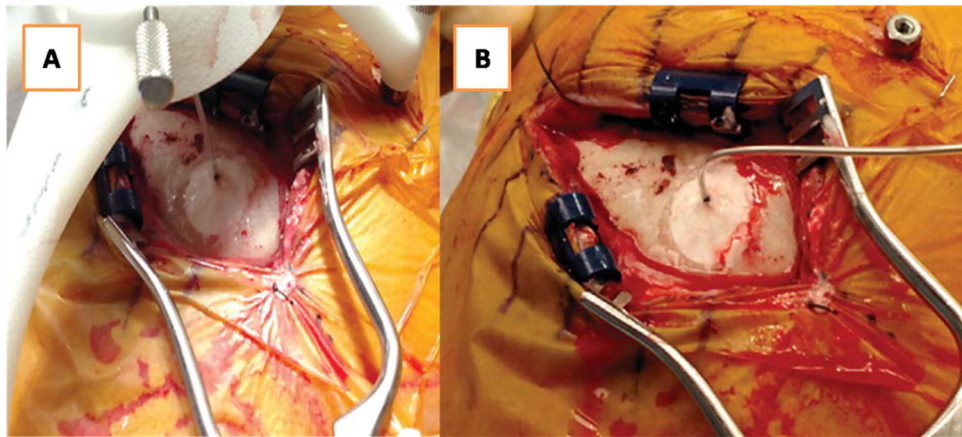


Figure 33: Fixation de trou du trépan par le ciment. Cadre en place (A) et cadre retiré (B) [199]

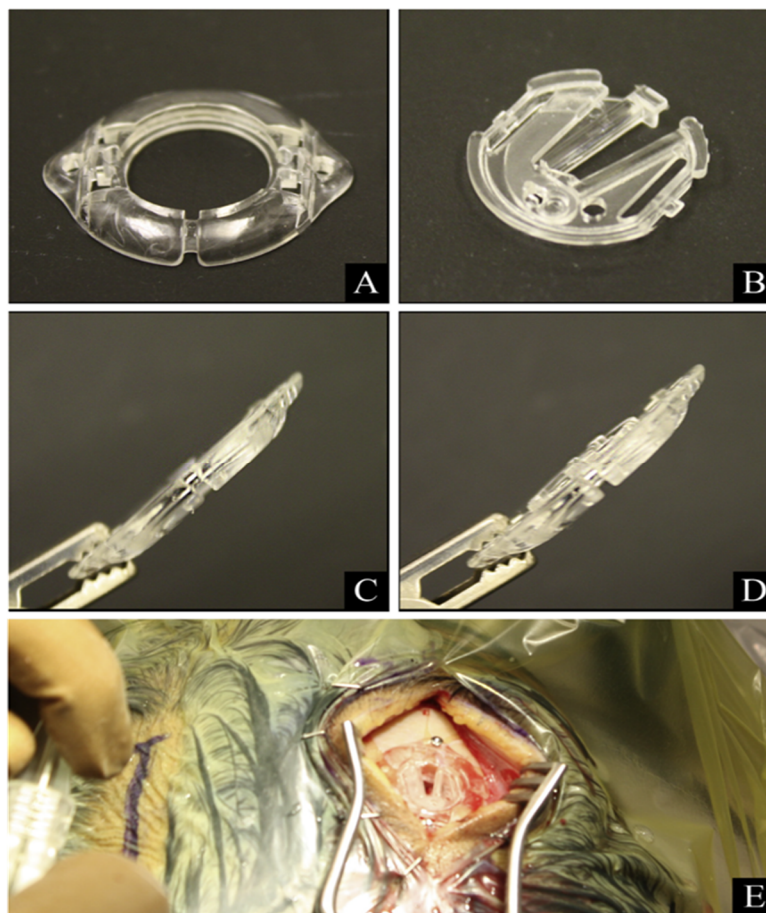


Figure 34 : Photo système Stimloc™ avec ses composants. (A) la base de l'appareil qui est vissée au calvarium (B) l'agrafe qui supporte l'électrode (C) la base sans l'agrafe (D) la base avec l'agrafe (E) système Stimloc™ implanté lors d'une stimulation cérébrale profonde.

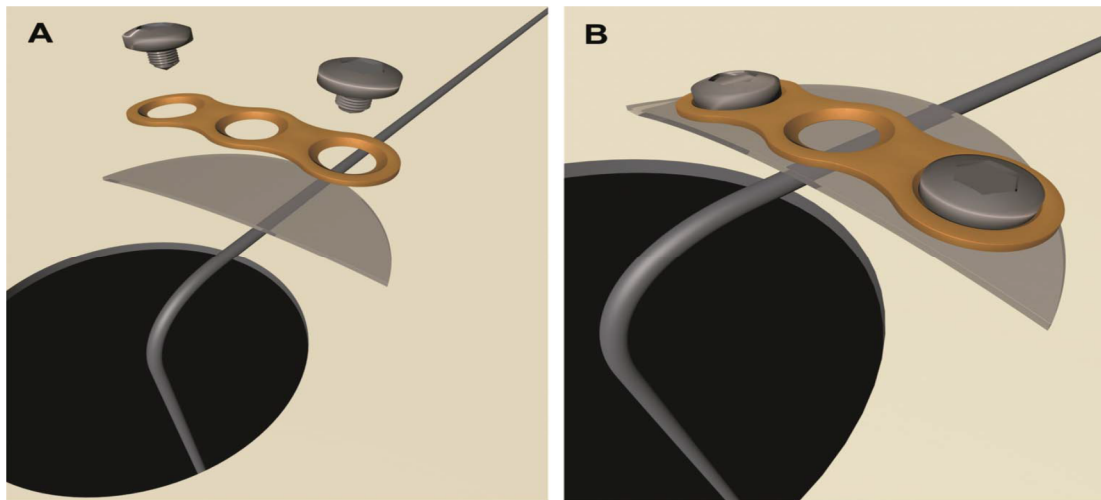


Figure 35 : Système de fixation par les mini-plaques de titanium [196].

- **Le brain shift**

Il existe en stéréotaxie une hypothèse disant que les structures anatomiques ne se déplacent ni entre l'acquisition préopératoire des images et la chirurgie, ni durant l'intervention ni en postopératoire [200-201]. Toutefois, de nombreuses publications réfutent cette hypothèse en montrant qu'un déplacement allant jusqu'à 5 mm des structures cérébrales profondes peut être enregistré sur les images postopératoires en rapport avec la pneumocéphalie (figure 36) et la déperdition du LCR au moment de l'ouverture de la dure-mère [200-201]. Le retour du parenchyme cérébral à sa position initiale quelques semaines après la chirurgie peut entraîner une déviation des électrodes de leur place durant les premières semaines postopératoires [202].

Plusieurs facteurs ont été associés à la déperdition du LCR à savoir l'âge des patients, la méthode d'ouverture de la dure-mère et la durée de l'intervention calculée à partir de l'ouverture du scalp [197,203]. Nos patients étaient plus

jeunes que ceux de la série de Halpen et al. [203] mais la durée de l'intervention dans notre série était plus longue (5 heures versus 3 heures).

Par contre, ni l'âge des patients ni la durée de l'intervention n'ont été corrélés à la pneumocéphalie dans l'étude de Munckhof et al. [202].

Le brain shift résultant de la pneumocéphalie et de la déperdition du LCR a été fortement corrélé à un déplacement des électrodes dans les trois plans de l'espace avec plus de déviation dans le plan axial et sans corrélation avec le côté traité en premier ce qui rejoint nos résultats avec une même fréquence de déviations des deux côtés.

Certains gestes opératoires sont ainsi recommandés afin de minimiser le risque de brain shift notamment le décubitus dorsal tête fléchie de 20 à 30°, le trou de trépan placé 3-4 cm latéralement de la ligne médiale pour éviter les sillons corticaux profonds et l'ouverture punctiforme de la dure-mère [196,203]. Tous nos patients ont été opérés selon ces recommandations.

Toutefois, Gross RE, dans son commentaire sur le travail de Munckhof et al. [202] concernant les facteurs influençant le brain shift, pense que le facteur majeur prédisposant à la pneumocéphalie et donc au brain shift reste l'atrophie cérébrale et qu'il faut tout simplement éviter ces patients ou développer des techniques qui préviennent totalement la déperdition du LCR et la pneumocéphalie [Comments in 202].

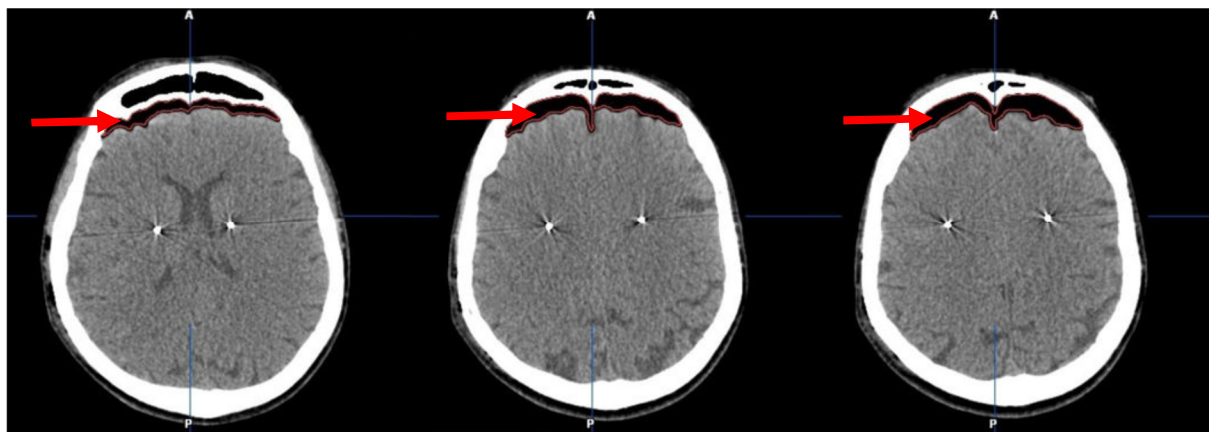


Figure 36 : Scanner cérébral montrant la pneumocéphalie au niveau frontal (flèches rouges) [204].

- **Hémorragie intracérébrale**

Elle constitue la principale complication de la SCP et peut survenir en per-opératoire ou en postopératoire d'où l'intérêt d'un scanner cérébral systématique en postopératoire immédiat. Un cas de déviation d'électrode sur hématome intracérébral a été rapporté par Servello et al. chez une femme de 55ans opérée pour stimulation bilatérale du NST (figure 37). L'hématome a été découvert sur le scanner cérébral réalisé suite à une dysarthrie sévère avec altération de l'état de la conscience de la patiente. Cet hématome de 25 cc a provoqué une déviation latérale de 8 mm de l'électrode homolatérale qui s'est spontanément repositionnée après la résorption de l'hématome 45 jours après [192]. Aucun de nos patients n'a présenté de saignement sur le scanner postopératoire.

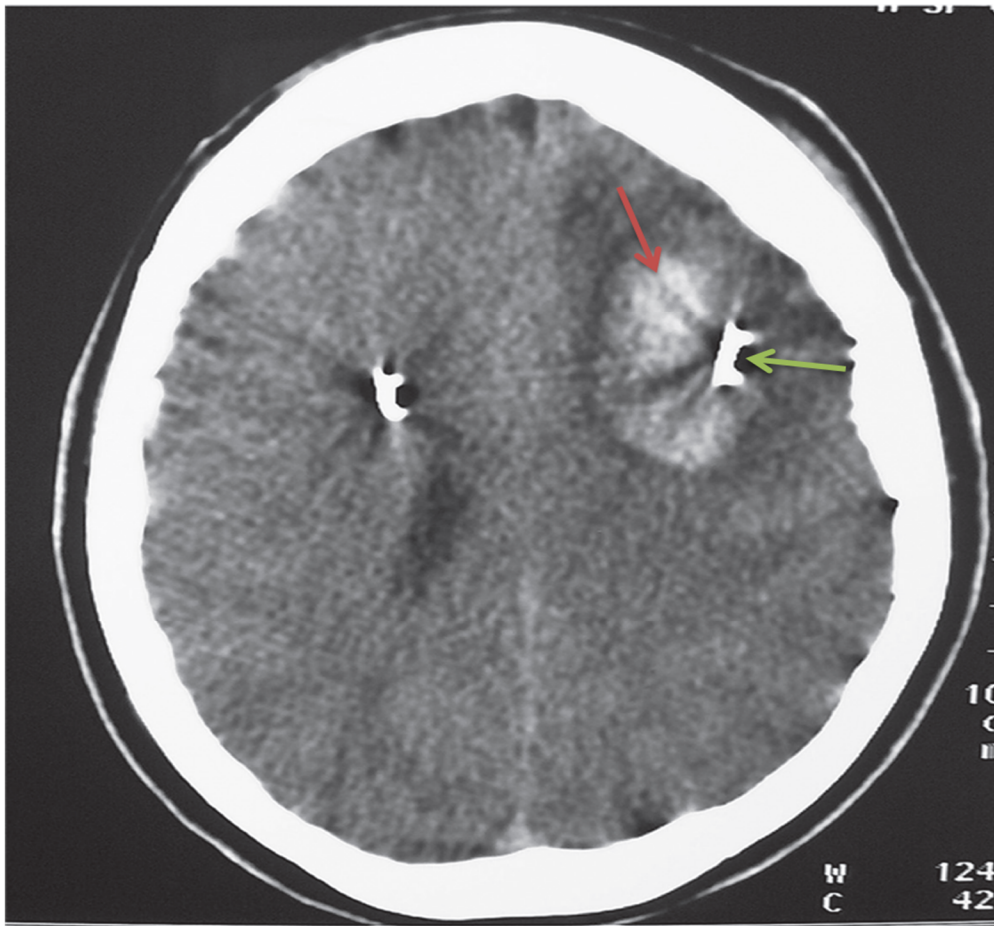


Figure 37 : Scanner cérébral postopératoire avec hématome intraparenchymateux (flèche rouge) le long de la trajectoire de l'électrode gauche (flèche verte) [192].

Au terme de ces différents facteurs associés, nous supposons que les déviations enregistrées chez nos patients sont la conséquence soit de l'œdème cérébral peropératoire vue l'amélioration clinique maintenue à 6 et à 12 mois, soit la méthode de fixation des électrodes vue la moins bonne amélioration des fluctuations motrices dans le groupe avec déviation ce qui suppose une persistance d'un certain degré de déviation de l'électrode par rapport à la région sensorimotrice du NST.



La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques est une méthode thérapeutique bien établie dans le traitement de la maladie de Parkinson au stade de complications motrices invalidantes. Le bon positionnement des électrodes de stimulation conditionnent les résultats cliniques. La déviation des un phénomène fréquent qui est dû essentiellement au brain.

Malgré les déviations enregistrées chez nos patients, les résultats cliniques sont satisfaisants avec une amélioration des symptômes moteurs et des complications motrices (notamment les dyskinésies) et réduction drastique des doses des médicaments dopaminergiques et par conséquent une amélioration de la qualité de vie des patients.

Le seul élément retrouvé est une moindre efficacité sur les fluctuations motrices sans pour autant retentir sur la qualité de vie ni sur les prises médicamenteuses ni sur les paramètres de stimulation.

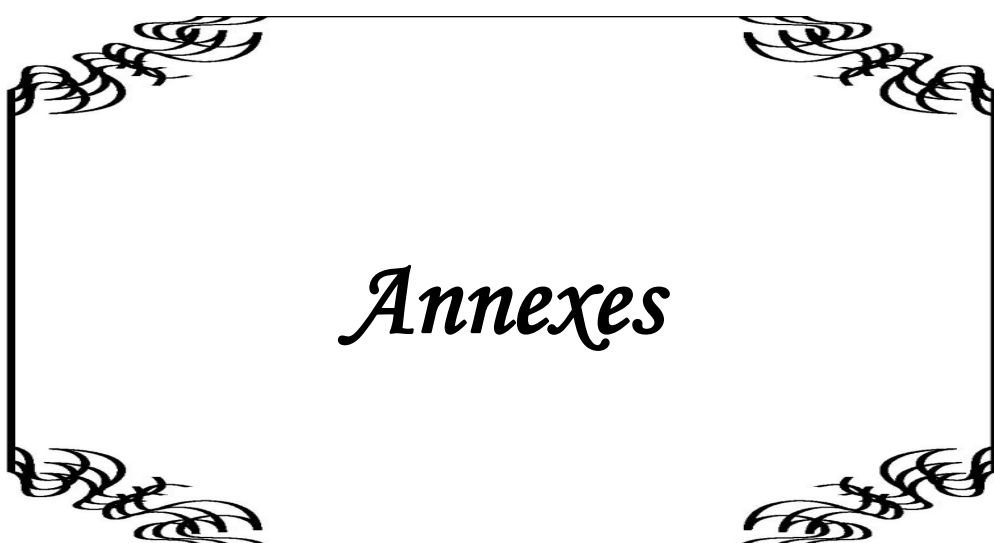
Par conséquent et pour améliorer encore plus nos résultats postopératoires, nous nous proposons de recourir à une double fixation afin de renforcer le ciment utilisé et ainsi réduire le taux de déviation enregistrée.

Par ailleurs, nous insistons sur la réalisation, en plus du scanner cérébral postopératoire immédiat, un autre scanner après une période d'au moins un mois considérée nécessaire pour la stabilisation des électrodes dans leur position finale.

Seule une aggravation clinique ou un manque d'efficacité de la stimulation doit faire reconsidérer la position de l'électrode, dans l'attente de l'application des techniques d'avenir à savoir :

- L'IRM cérébrale peropératoire [204], en application dans certains centres, et qui permet de vérifier la position de l'électrode sans recours à l'enregistrement peropératoire ce qui réduit la durée de l'intervention et diminue le risque de déperdition du LCR responsable du brain shift.

- L'utilisation dans le cadre de *field steering* de nouvelles électrodes dites directionnelles lesquelles par opposition aux électrodes classiques qui délivrent un courant sphérique, permettant de focaliser ce courant sur la zone à stimuler et donc limitant les effets secondaires inhérents à la diffusion du courant [205].



**Annexe 1 : Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de
Parkinson (UPDRS)**

I. Etat mental, comportemental et thymique

1. Affaiblissement intellectuel		2. Troubles de la pensée	
Absent	0	Aucun	0
Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements sans autre difficulté	1	Rêves animés	1
Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage	2	Hallucinations bénignes critiques	2
Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes	3	Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées : peuvent gêner les activités quotidiennes	3
Perte mnésique sévère avec uniquement conservation de sa propre orientation. Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être seul.	4	Hallucinations continues. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même	4
3. Dépression		4. Motivation – Initiative (Akinésie)	
Absente	0	Normale	0
Périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines	1	Moins franche qu'à l'habitude : plus passif	1
Dépression durable (une semaine ou plus)	2	Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières	2
Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)	3	Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières	3
Dépression durable avec symptômes végétatifs et pensées ou intentions suicidaires	4	Absence d'initiative, perte totale d'intérêt	4

**II. Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période
ON et en périodeOFF)**

5. Parole		6. Salivation	
Normale	0	Normale	0
Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris	1	Légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit	1
Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander derépéter	2	Hypersialorrhée modérée. Peut baver pendant la nuit	2
Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment derépéter	3	Hypersialorrhée nette avec un peu de bave	3
Incompréhensible la plupart du temps	4	Ecoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir	4
7. Déglutition		8. Ecriture	
Normale	0	Normale	0
S'étrangle rarement	1	Légèrement ralentie ou micrographique	1
S'étrangle occasionnellement	2	Nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles	2
Nécessite une alimentation semi-liquide	3	Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles	3
Nécessite une alimentation par sonde gastrique ou unegastrostomie	4	La majorité des mots est illisible	4
9. S'alimenter et manipuler les couverts		10. Habillage	
Normale	0	Normal	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1	Un peu lent, mais ne doit pas être aidé	1
Pour la plupart des aliments, peut se débrouiller seul quoique maladroit et lent	2	Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler unemanche	2
A besoin d'une aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement	3	A besoin d'être aidé, mais peut encore faire certaines choses seul	3
On doit lui donner à manger	4	Totalement dépendant	4
11. Hygiène		12. Se retourner dans son lit et arranger les draps et couvertures	
Normale	0	Normal	0
Un peu lent, mais n'a pas besoin d'êtreaidé	1	Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'êtreaidé	1
Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques	2	Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté	2
Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner	3	Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul	3
Sonde urinaire ou aides mécaniques	4	Dépendant	4

13. Chute non liée au piétinement		14. Piétinement lors de la marche	
Aucune	0	Aucun	0
Chutes rares	1	Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ	1
Chutes occasionnelles, mais moins d'une fois par jour	2	Piétinement occasionnel lors de la marche	2
En moyenne, une chute par jour	3	Piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes	3
Chutes pluri quotidiennes	4	Chutes fréquentes dues au piétinement	4
15. Marche		16. Tremblement	
Normale	0	Absent	0
Difficultés légères, mais peut balancer les bras ou traîner les pieds	1	Léger et rarement présent	1
Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide	2	Modéré, gênant le patient	2
Difficultés importantes à la marche nécessitant une aide	3	Important, gêne certaines activités	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide	4	Marqué, gêne la plupart des activités	4
17. Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme			
Aucun			0
Occasionnellement engourdissements, picotements ou douleurs légères			1
Engourdissements, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant			2
Sensations douloureuses fréquentes			3
Douleurs très vives			4

III. Examen moteur (période *ON* ou *OF*)

18. Parole		19. Expression faciale	
Normale	0	Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1	Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2	Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3	Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Incompréhensible	4	Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
20. Tremblement de repos		21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	
Absent	0	Absent	0
Léger, et rarement présent	1	Léger, présent lors de l'action	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2	Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3	Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Tremblement d'amplitude marquée et	4	Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
22. Rigidité : (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la rouedentée)		23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Absente	0	Normal	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres desensibilisation	1	Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude	1
Légère ou modérée	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4	Peut à peine effectuer le mouvement	4

24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)		25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normal	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Peut à peine effectuer la tâche	4
26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)		27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normaux	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Pousse sur les bras du siège	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Incapable de se lever sans aide	4
28. Posture		30. Démarche	
Normalement droite	0	Normale	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1	Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festination, ni propulsions possibles	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2	Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté	3	Perturbation sévère de la marche nécessitant une aide	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4	Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4

29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4
30. Bradykinésie corporelle et hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minimale, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

Conseils et pièges de la passation du score moteur (facteur III)

Le score moteur permet d'évaluer objectivement l'évolution de la maladie au cours du temps.

Conseils :

- 1) Important de noter la période (*on* ou *off*) chez le patient fluctuant et l'heure de l'examen.
- 2) Noter chaque main séparément pour les items 23 et 24. Demander les deux mains ensemble pour l'item 25 (ceci permet de mettre en évidence une atteinte droite ou gauche de la maladie)
- 3) Remplir l'item 33 du facteur IV qui évalue l'intensité des dyskinésies. Car même si on ne cote que le score moteur, les dyskinésies gênent l'appréciation de ce score *en on*.

4) L'item 31 est un bon reflet du score moteur. Si vous disposez d'un temps très court, ne remplissez que cet item.

5) Pour plus d'objectivité, il est nécessaire de remplir cette échelle sans connaître la précédente cotation

6) Signification globale des résultats:

- 6 – 12 / 108 : période de lune de miel
- 12 – 30 / 108 : maladie installée
- 30 – 80 / 108 : maladie sévère

Pièges :

- 1) Le score moteur est une aide à la décision thérapeutique mais ce n'est pas le reflet de l'autonomie du patient. En effet, un même score moteur peut caractériser un patient très autonome (stade 2) comme un patient très handicapé (stade 4).
- 2) L'item 32 du facteur IV est difficile à évaluer car le patient n'a pas souvent conscience de ses dyskinésies.

IV. Complications dutraitement

Dyskinésies			
32. Durée Durant quelle proportion au cours de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)		33. Incapacité Les dyskinésies entraînent-elles une incapacité ?	
Aucune	0	Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1	Légère	1
26 à 50 % de la journée	2	Modérée	2
51 à 75 % de la journée	3	Sévère	3
76 à 100 % de la journée	4	Complète	4
34. Dyskinésies douloureuses Les dyskinésies entraînent-elles des douleurs		35. Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue par l'interrogatoire)	
Aucune	0	Non	0
Légères	1	Oui	1
Modérées	2		
Sévères	3		
Marquées	4		
Fluctuations cliniques			
36. Y'a-t-il des périodes Off dont on peut prédire la survenue après la prise médicamenteuse ?			
Non			0
Oui			1
37. Y'a-t-il des périodes Off dont on ne peut pas prédire la survenue après la prise médicamenteuse?		38. Est-ce que certaines des périodes Off se produisent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?	
Non	0	Non	0
Oui	1	Oui	1
39. Quelle est la proportion du temps au cours de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en situation Off?			
Aucune			0
1 à 25 % de la journée			1
26 à 50 % de la journée			2

51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4
Autres complications	
40. Le patient est-il anorexique, a-t-il des nausées ou des vomissements ?	
Non	0
Oui	1
41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?	
Non	0
Oui	1
42. La patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?	
Non	0
Oui	1

V. Stades de Hoehn etYahr

- Stade 0 : Pas de signe de lamaladie
- Stade 1 : Maladieunilatérale
- Stade 1,5 : Maladie unilatéral, plus atteinteaxiale
- Stade 2 : Maladie bilatérale sans trouble del'équilibre
- Stade 2,5 : Maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de lapoussée
- Stade 3 : Maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquementautonome
- Stade 4 : Handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sansaide
- Stade 5 : Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il estaidé

VI. Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England

- 100 % : Totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 % : Complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés
- 80 % : Complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de sa difficulté et de sa lenteur.
- 70 % : Pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités.
- Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 % : Partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
- 50 % : Est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.
- 40 % : Très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 % : Effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.

- 20 % : Ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités.
Invaliditéssévères.
- 10 % : Totalelement dépendant, ne peut aider en rien, complètementinvalide.
- 0 % : Certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées.Alité.

Annexe 2 : Echelle de Dépression de Montgomery et Asberg **(MADRS)**

La période d'évaluation à considérer comprend les 7 jours précédant l'entretien et le jour même de l'entretien.

La cotation doit se baser sur un entretien clinique consistant en questions générales et en questions plus détaillées qui permettent d'évaluer le degré de gravité des symptômes.

Le cotateur doit décider si cette gravité correspond à l'un des degrés opérationnalisés de l'échelle (0-2-4-6) ou à l'un des degrés intermédiaires (1-3-5).

Il est rare qu'un déprimé ne puisse être coté aux items de cette échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du patient, toutes indications pertinentes et toutes autres sources d'information peuvent être utilisées comme base d'évaluation, conformément à la pratique clinique. L'échelle peut être répétée aussi souvent que nécessaire, chaque semaine par exemple, à condition que la fréquence d'administration soit précisée.

1- TRISTESSE APPARENTE

Observée à l'abattement, à l'humeur sombre, à la perte d'espoir (c'est-à-dire plus qu'un coup de cafard), au discours, à l'expression du visage, au maintien. Coter en fonction de la gravité, de l'impossibilité de dérider le patient.

Pas de tristesse apparente.	0
Paraît découragé mais sourit facilement.	1 – 2
Paraît triste et malheureux la plupart du temps	3 – 4
Paraît constamment misérable, découragé.	5 – 6

2- TRISTESSE EXPRIMEE

Évaluée aux plaintes du patient, que l'humeur déprimée se reflète ou non dans sa présentation. Inclut mauvais moral, abattement, sentiment de ne pouvoir être aidé, perte d'espoir. Coter en fonction de l'intensité, de la durée et de la mesure dans laquelle l'humeur est, selon le patient, influencée par les événements.

Tristesse occasionnelle, adaptée aux circonstances	0
Triste, à plat, mais sourit mais difficulté.	1 – 2
Sentiment pénétrant de tristesse, d'humeur sombre, encore susceptible d'être influencée par les circonstances.	3 – 4
Vécu permanent de tristesse, de souffrance, de découragement.	5 – 6

3- TENSION INTERIEURE Sensations de malaise mal défini, d'irritabilité, de tourment intérieur, de tension psychique allant jusqu'à la panique, la terreur, l'angoisse. Coter en fonction de l'intensité, de la fréquence, de la durée et du degré de réassurance demandé par le patient.	
Tranquille; tension intérieure légère et passagère	0
Impression occasionnelle d'irritabilité, de malaise mal défini.	1 – 2
Tension permanente ou panique intermittente que le patient ne contient qu'à grand-peine.	3 – 4
Terreur ou angoisse incessante. Panique insurmontable.	5 – 6
4- INSOMNIE Plaintes quant à la durée ou à la qualité insuffisante du sommeil par rapport à ce qu'il est lorsque le patient est bien.	
Dort comme d'habitude.	0
Légères difficultés d'endormissement; sommeil un peu raccourci, léger ou irrégulier	1 – 2
Sommeil raccourci ou interrompu par un réveil de 2 heures au moins.	3 – 4
Moins de 2 à 3 heures de sommeil par nuit.	5 – 6
5- PERTE D'APPETIT Impression d'avoir moins bon appétit qu'avant. L'évaluer au manque de désir pour la nourriture ou à la nécessité de forcer le patient à manger	
Appétit normal ou accru	0
Appétit légèrement diminué	1 – 2
Pas d'appétit. La nourriture est sans goût	3 – 4
Doit être poussé à manger un tant soit peu.	5 – 6
6- DIFFICULTES DE CONCENTRATION Depuis la difficulté à rassembler ses idées jusqu'à une incapacité totale de concentration. Coter suivant l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.	
Pas de difficultés de concentration.	0
Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.	1 – 2
Difficultés à soutenir son attention, interférant avec la lecture ou la conversation.	3 – 4
Grandes difficultés à lire ou à tenir une conversation.	5 – 6
7- LASSITUDE Manque d'entrain; lenteur de démarrage et de réalisation des activités quotidiennes.	
Pratiquement pas de difficultés, pas de ralentissement	0
Difficultés à entamer les activités quotidiennes	1 – 2
Difficultés à s'attaquer aux activités quotidiennes, qui ne sont réalisées qu'avec effort	3 – 4
Lassitude extrême; incapable de toute activité sans être aidé.	5 – 6

8- PERTE DES SENTIMENTS	
Expérience subjective de désintérêt pour le monde environnant ou pour les plaisirs habituels, de perte de réaction émotionnelle adéquate aux circonstances et aux personnes.	
Intérêt normal pour les autres et le monde environnant	0
Réduction de la capacité de prendre plaisir aux intérêts habituels	1 – 2
Désintérêt pour le monde ambiant; perte des sentiments envers amis et connaissances.	3 – 4
Vécu d'anesthésie affective. Impossibilité de ressentir colère, chagrin ou plaisir. Perte totale, voire pénible, des sentiments envers amis et proches.	5 – 6
9- PESSIMISME	
Idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.	
Pas d'idées pessimistes	0
Idées occasionnelles d'échec, d'auto-accusation, d'insuffisance	1 – 2
Auto-accusation persistante; idées précises mais encore raisonnables de culpabilité ou de péché. Pessimisme accru envers l'avenir.	3 – 4
Idées délirantes de ruine, de remords, d'irrédemption.	5 – 6
10- IDEES DE SUICIDE	
Sentiment que la vie n'en vaut pas la peine, qu'une mort naturelle serait la bienvenue. Idées et préparatifs suicidaires. Les tentatives de suicide ne devraient pas en soi influencer la cotation.	
Jouit de la vie ou la prend comme elle vient	0
Las de la vie. Idées suicidaires occasionnelles.	1 – 2
Pense qu'il serait sans doute mieux s'il était mort. Idées suicidaires fréquentes, sans intention ni préparatifs précis.	3 – 4
Plans précis de suicide lorsque l'occasion se présentera. Préparatifs actifs.	5 – 6

Annexe 3 : Echelle de Hamilton pour l'évaluation de l'anxiété.

(Absente = 0 - Légère = 1 - Moyenne = 2 - Forte = 3 - Maximale, invalidante = 4)

I – ANXIETE PSYCHIQUE (/ 32)	
HUMEUR ANXIEUSE: Inquiétude – Attente du pire – Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité	
TENSION: Sensation de tension – Fatigabilité – Impossibilité de se détendre – Réaction de sursaut – Pleurs faciles – Tremblements – Sensation d'être incapable de rester en place	
PEUR : Du noir – Des gens qu'on ne connaît pas – D'être abandonné seul – Des gros animaux – De la circulation – De la foule	
INSOMNIE: Difficultés d'endormissement – Sommeil interrompu – Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil – Rêves pénibles – Cauchemars – Terreurs nocturne	
FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES): Difficultés de concentration Mauvaise mémoire	
HUMEUR DEPRESSIVE: Perte d'intérêts – Ne prend plus plaisir à ses passe-temps – Dépression – Insomnies du matin – Variation de l'humeur dans la journée	
COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN : GENERAL: Tendu, non à l'aise – Agitation nerveuse des mains – Tripote ses doigts, Serre les poings – tics – Serre son mouchoir – Instabilité : va et vient – Tremblement des mains - Front plissé – Augmentation du tonus musculaire – Respiration haletante – Pâleur faciale PSYCHOLOGIQUE: Avale sa salive – Eructation – Tachycardie au repos – Rythme respiratoire à plus de 20/min – Réflexe tendineux vif – Exophtalmie – Sudation – Battement des paupières	
II – ANXIETE SOMATIQUE(/ 28)	
SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (MUSCULAIRES) : Douleurs et courbatures dans les muscles- Raideurs musculaires – Sursauts musculaires – Secousses cloniques – Grincements des dents – Voix mal assurée	

SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (SENSORIELS) : Tintements oreilles - Vision brouillée – Bouffées de chaleur ou de froid – Sensation de faiblesse – Sensation de picotements	
SYMPTOMES CARDIOVASCULAIRES : Tachycardie – Palpitations – Douleurs dans la poitrine – Battements des vaisseaux – Sensation syncopales – Extra systoles	
SYMPTOMES RESPIRATOIRE : Poids sur la poitrine ou sensation de constriction – Sensation d'étouffement – Soupirs - Dyspnée	
SYMPTOMES GASTRO-INTESTINAUX : Difficultés pour avaler – Vents – Dyspepsie : douleurs avant et après le repas, sensations de brûlures, ballonnements, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac – Coliques abdominales – Borborygmes – Diarrhées – Perte de poids – Constipatio	
SYMPTOMES GENITO-INTESTINAUX : Aménorrhées – Ménorragies – Apparition d'une frigidité – Mictions fréquentes – Urgence de la miction – Ejaculation précoce – Absence d'érection - Impuissance	
SYMPTOMES DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME : Bouche sèche – Accès de rougeur – Pâleur – Tendance à la sudation – Vertiges – Céphalée de tension – Horripilation	

Annexe 4 : Auto-questionnaire de qualité de vie PDO39.

☞ **Instructions : A cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu chacune des situations suivantes au cours du mois précédent ? Mettre une croix dans la case correspondante.**

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs					
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison : bricolage, ménage cuisine ?					
3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?					
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?					
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100m à pied ?					
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?					
7. Avez vous eu des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics ?					
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties ?					
9. Avez-vous eu peur ou vous-êtes vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?					
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?					
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?					
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?					
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vous chaussures ?					

14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?					
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?					
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?					
17. Vous êtes vous senti(e) déprimé(e) ?					
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?					
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?					
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?					
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se)					
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiète pour votre avenir ?					
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?					
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?					
25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?					
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?					
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?					
28. Avez-vous manqué de soutien, dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ?					
29. Avez-vous manqué de soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos amis proches ?					
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?					
31. Avez-vous eu des problèmes e concentration, par exemple en lisant ou en					

regardant la télévision ?					
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?					
33. Avez-vous fait des mauvais rêves, ou eu des hallucinations ?					
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?					
35. Vous-êtes vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?					
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?					
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?					
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?					
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?					



Résumé

Titre : Corrélation clinico-radiologique dans la stimulation cérébrale profonde de la maladie de Parkinson.

Auteur : HANAE TASSINE.

Mots clés : Stimulation cérébrale profonde (SCP), Noyau sous-thalamique (NST), Déviation, Maladie de Parkinson (MPi).

Introduction : La SCP du NST est la méthode thérapeutique de choix pour le traitement de la MPi au stade de complications motrices invalidantes malgré un traitement médical optimisé. L'efficacité de cette procédure est tributaire d'un bon positionnement des électrodes.

Objectifs: Déterminer l'impact de la position postopératoire de l'électrode de SCP du NST sur les résultats cliniques et thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective de 15 patients colligés au centre pluridisciplinaire de Neurologie et de neurogénétique et de Neurochirurgie de l'Hôpital des Spécialités de Rabat et au CNRNS. Tous les patients ont bénéficié d'un scanner cérébral postopératoire avec fusion des images avec celles de l'IRM du planning préopératoire. Une déviation de l'électrode de sa cible de plus de 2 mm a été retenue pour déterminer 2 groupes de patients (groupe I avec et groupe II sans déviation). Les données cliniques et thérapeutiques postopératoires ont été comparées entre les deux groupes.

Résultats: Nous avons enregistré une amélioration notable chez les deux groupes de patients avec une réduction moyenne du score des dyskinésies de 66,6%, des fluctuations motrices de 50%, de la LEDD de 58,3% et une amélioration de la qualité de vie de 32,5%. En revanche, le score des fluctuations motrices était un peu plus élevé dans le groupe avec déviation ($p=0,04$) mais sans retentissement sur la qualité de vie ($p=0,1$) ni sur la dose de la LEDD ($p=0,9$).

Conclusion : la déviation postopératoire immédiate est une complication fréquente en rapport avec le brain shift per-opératoire. Toutefois, elle n'entraîne pas de retentissement notable sur les résultats de la SCP du fait d'un repositionnement spontanée des électrodes.

Abstract

Title: Clinico-radiological correlation in deep brain stimulation for Parkinson's disease.

Author: HANAE TASSINE.

Key words: Deep brain stimulation (DBS), Subthalamic nucleus (STN), Deviation, Parkinson's disease.

Introduction: DBS of the STN is a proven therapy for patients with advanced Parkinson's disease who have intolerable complications despite optimal medical management. The effectiveness of this procedure depends on the electrode positioning.

Objective: Establish the impact of the electrode postoperative position on clinical outcomes after STN DBS.

Material and methods: Retrospective study of 15 patients who underwent bilateral STN stimulation, recruited from the "Neurological and Neurogenetics" department and "Neurosurgery" department at Hospital of Specialty of Rabat and "CNRNS". All the patients had a postoperative cerebral CT-scan fused with preoperative MRI. A deviation of the electrode of its target for more than 2 mm was retained to determine 2 groups of patients (group I with and group II without deviation). Clinical and therapeutic postoperative data were compared between the two groups.

Results: A deviation was noted among 6 patients with an average of 2,7mm in the axial plan. We recorded a notable improvement at the two groups of patients with an average reduction of the score of dyskinesia by 66,6%, motor fluctuations by 50%, LEDD by 58,3%, and improvement of quality of life by 32,5%. On the other hand, the score of motor fluctuations was a little higher in the group with deviation ($p=0,04$) but without repercussion on quality of life ($p=0,1$) nor on amount of the dopaminergic drugs ($p=0,9$).

CONCLUSION: The immediate postoperative deviation is a frequent complication in keeping with per-operational brain shift related to the surgical technique. However it doesn't involve a notable repercussion on the results of DBS because of the spontaneous repositioning of the electrodes in a few weeks.

الملخص

العنوان: ارتباط إكلينيكي-إشعاعي في التحفيز العميق للدماغ لمرض الشلل الرعاش.

الكاتبة: هناء طاسين.

الكلمات الأساسية: التحفيز العميق للدماغ، النواة تحت المهاد، الانحراف، مرض الشلل الرعاش.

مقدمة: التحفيز العميق للنواة تحت المهاد هي طريقة معترف بها لعلاج مرض الشلل الرعاش في حالاته المتقدمة مع ظهور المضاعفات التي لا تستجيب للعلاج الدوائي.

الأهداف: تحديد الارتباط الإكلينيكي-الإشعاعي بعد دراسة تأثير موضع الالكترود بعد العملية على النتائج السريرية للتحفيز الثنائي للنواة تحت المهاد ثم تحديد عوامل حسن التكهن بعد الجراحة.

الأدوات والطرق: هي دراسة استعادية لمرضى الشلل الرعاش الذين خضعوا للتحفيز العميق للنواة تحت المهاد. تم عمل التصوير المقطعي بالأشعة للدماغ بعد العملية الجراحية ثم تم دمج الصور المحصل عليها مع صور الرنين المغناطيسي ما قبل العملية، انحراف الالكترود من الموضع الأصلي بأكثر من 2 ملليمتر تمكن من تحديد مجموعتين من المرضى (مجموعة 1 مع و مجموعة 2 دون انحراف)، تمت مقارنة المعلومات السريرية بعد العملية بين المجموعتين.

نتائج: تمت ملاحظة انحراف الالكترود عند 6 مرضى بمعدل 2,7 ملليمتر في الخط المحوري، لقد لاحظنا تحسن بارز في المجموعتين مع تخفيض معدل خلل الحركة بنسبة 66,6%. انخفاض الجرعة اليومية لليفودوبا بنسبة 58,3% تحسن مجموع PDQ-39SI الذي يمكن من تقييم نوعية الحياة لدى المرضى بنسبة 32,5% في اتجاه آخر معدل تذبذب الحركة كان مرتفعاً قليلاً في المجموعة التي لديها انحراف لكن بدون تأثير ملاحظ على كميات الدواء و لا على نوعية الحياة.

الخلاصة: الانحراف الفوري بعد العملية الجراحية تعقيد مضاعف متكرر مرتبط بتحريك الدماغ المرتبط بتقنية العملية الجراحية، لكن ليس له تأثير كبير على النتائج و ذلك لان الالكترود تقوم باعادة التموضع من تلقاء نفسها.

*Références
bibliographiques*

- [1]. Chrysostome V, Tison F. Epidémiologie (Chapitre 1). In: Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. 3e édition.Paris:Elsevier Masson SAS;2015:1-5.
- [2]. Bouwyn JP. Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson. Thèse de Médecine. Faculté de médecine et de Pharmacie de Rouen;2013:1-65.
- [3]. Fraix V.Traitement chirurgical (Chapitre 14). In : Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. 3ème édition. Paris: Elsevier Masson SAS;2015:163-176.
- [4]. Golé C, Reboul R, Pisano P. La thérapie génique dans la maladie de Parkinson: un traitement d'avenir? Thérapie. 2011;66(5):413–419.
- [5]. [5] Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.
- [6]. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, and Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique: aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC-Neurologie. 2010;17:1-30.
- [7]. Viallet F. Physiopathologie : organisation des ganglions de la base (Chapitre 6). In: Defebvre L, and Vérin M. La maladie de Parkinson. 3ème édition. Paris: Elsevier Masson SAS;2015:45-54.
- [8]. Mancall EL, and Brock DG. Basal ganglia (chapter 14).In: Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience. Philadelphia: Elsevier saunders;2011:247-260.
- [9]. Erwin B, and Montgomery Jr. Basal ganglia physiology and pathophysiology: A reappraisal. Parkinsonism and Related Disorders. 2007;13(8):455–465.

- [10]. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13:281-285.
- [11]. Obeso JA, Rodriguez-oroz MC, et al. pathophysiology of basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2000;23(10):S8-19.
- [12]. Duyckaerts C, Verny M, Hauw JJ. Données récentes sur la neuropathologie des syndromes parkinsoniens. *Rev Neurol.* 2003;159(5):318-320.
- [13]. Dickson DW, Davies P, and Mayeux R. Lewy body disease: neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol.* 1987;75:8-15.
- [14]. Joyon N, and Duyckaerts C. Neuropathologie (chapitre 5). In: Defebvre L, Vérin M. *Maladie de Parkinson*. 3ème édition. Paris : Elsevier Masson SAS; 2015:33-44.
- [15]. Chrysostome V, and Tison F. Epidémiologie des syndromes parkinsoniens. *Rev Neurol.* 2003;159:343-352.
- [16]. Defebvre L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucléaire.* 2007;31(6):304–313.
- [17]. Shin-Yuan C, and Sheng-Tzung T. The Epidemiology of Parkinson's disease. *Tzu Chi Med J.* 2010;22:73-81.
- [18]. Corti O, Hampe C, Darios F, Ibanez P, Ruberg M, and Brice A. Parkinson's disease: from causes to mechanisms. *C R Biol.* 2005;328(2):131-142.
- [19]. Kasten M, Chade A, and Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2007;83:129-151.

- [20]. Lai BC, Marion SA, Teschke K, and Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord.* 2002;8:297-309.
- [21]. Moretto A, and Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. *Toxicology.* 2013;307:24-34.
- [22]. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, and Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Environ Res.* 2001;86:122-127.
- [23]. Elbaz A, Clavel J, Rathonoz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alperovitch A, and Tzourio C. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009;66:494–504.
- [24]. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, and Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology.* 1996;45(5):1275-1284.
- [25]. Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins?. *The Lancet.* 2003;2:531-538.
- [26]. Litvan I, Halliday G, Hallett M, Goetz CG, Rocca W, Duyckaerts C, Ben-Shlomo Y et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2007;66(4):251-257.
- [27]. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Voitalla D, Graeber M, Kosel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, and Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nature Genetics.* 1998;18(2):106-108.

- [28]. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, Rawal N, De Michele G, Ricard S, Teive H, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*. 2003;126(6):1271-1278.
- [29]. Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Science*. 2003;299(5604):256-259.
- [30]. Defebvre L, Moreau C. Les signes moteurs (Chapitre 7). In : Defebvre L, Vérin M. *La maladie de Parkinson*. 3ème édition. Paris:Elsevier Masson SAS;2015,55-68.
- [31]. Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinésies provoquées par la L-dopa. *Rev Neurol*. 2002;158:7S92–7101.
- [32]. Cerasa A, Salsone M, Morelli M, Pugliese P, Arabia G, Gioia CM, Novellino F, and Quattrone A. Age at onset influences neurodegenerative process underlying PD with levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:883–888.
- [33]. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86:109-127.
- [34]. Mitra K, Gangopadhaya PK, and Das SK. Parkinsonism plus syndrome- A review. *Neurol India*. 2003;51:183-188.
- [35]. Defebvre L, Moreau C. Traitement médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. *Press Med*. 2017;46(2) :218-224.
- [36]. Drapier S, Auffret M, Vérin M, and Sauleau P. Apomorphine en perfusion sous-cutanée continue dans la maladie de Parkinson : le pont de vue clinique. *Pratique Neurologique-FMC*. 2016;7(1):33-39.

- [37]. Moreau C, Annic A, Devos P, and Defebvre L. Comment gérer un traitement par Duodopa® dans la maladie de Parkinson évoluée. *Pratique Neurologique-FMC*. 2013;4(1):22-27.
- [38]. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26:156–63.
- [39]. Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, Whurr R, Ben-Shlomo Y, Playford ED, and Clarke CE. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:984-991.
- [40]. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, and Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23:631-640.
- [41]. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M, and Thompson L. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:493-498.
- [42]. Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson : textes des experts, textes du groupe bibliographique et recommandations du jury (texte court et texte long). *Rev Neurol* 2000; 156(suppl2b):1-294.
- [43]. Palfi S. Towards gene therapy for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2008;7:375–376.
- [44]. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther*. 2010;18:1731–1735.

- [45]. Bjorklund A, Dunnett S, Brundin P, Stoessl AJ, Freed CR, Breeze RE, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:437–445.
- [46]. Nguyen JP. Greffe neuronale dans le traitement de la maladie de parkinson: Mise au point et perspectives d'avenir. *Neurochirurgie.* 2004;50(6):619-623.
- [47]. Deierborg T, Soulet D, Roybon L, Hall V, and Brundin P, Emerging restorative treatments for Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2008;85:407–432.
- [48]. Hariz MI, Blomstedt P, and Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus.* 2010;29(2):1-10.
- [49]. Faggiani E, and Benazzouz A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Prog Neurobiol.* 2017;151:139-156.
- [50]. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci.* 2013;43(5):707-728.
- [51]. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal diseases. *Acta Psychiatr Neural.* 1951; 67: 1-42.
- [52]. Cooper I. Ligation of the anterior choroidal arteries for invonlotary movements of parkinsonisms. *Psychiatr Q.* 1953; 317 – 319.
- [53]. Boisson D. Stimulation cérébrale profonde et maladie de Parkinson. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique.* 2008;51:491–500.

- [54]. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, and de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-346.
- [55]. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE and De Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991;337:403-406.
- [56]. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, and Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84:203-214.
- [57]. Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, and Destee A. Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996;53:898-903.
- [58]. Pollak P, Benabid AL. Limousin P. and Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1997;74:213-220.
- [59]. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Feltin MP, Pollak P, and Benabid AL. Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: possible involvement of the centre médian and parafascicularis complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:308-314.
- [60]. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998;44:953-961.

- [61]. Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, and Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:395-399.
- [62]. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, and Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*. 1998;121:451-457.
- [63]. Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, Staedler C, Bonnet AM, Pidoux B, et al. Failure of long- term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology*. 2000;55(5):728-730.
- [64]. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology*. 1997;49:1564-1569.
- [65]. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, and Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004;127(1):4-20.
- [66]. Richter EO et al. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2004;100:541–546.
- [67]. Benarroch EE.. Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology*. 2008;70(21):1991-1995.
- [68]. Volker A. Coenen & Andreas Prescher. Thorsten Schmidt. Piero Picozzi. Frans L. H. Gielen. What is dorso-lateral in the subthalamic Nucleus (STN)?—a topographic and anatomical consideration on the ambiguous description of today's primary target for deep brain stimulation (DBS) surgery. *Acta Neurochir*. 2008;150:1163–1165.

- [69]. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345:91-5.
- [70]. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, and Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology*. 2003;60:78–81.
- [71]. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1105–1111.
- [72]. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, and Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;53:85–90.
- [73]. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, and Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 2002;58:396-401.
- [74]. Rusmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep-brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*. 2004;63:1952–1954.
- [75]. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, and Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-718.
- [76]. Scotto di Luzio AE, Ammannati F, Marini P, Sorbi S, and Mennonna P. Which target for DBS in Parkinson's disease? Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Neurol Sci*. 2001;22:87-88.

- [77]. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, and Hammerstad JP. Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2005;62:554-560.
- [78]. Zuber SE, Smith PA, and Metman LV. Fundamentals of deep brain stimulation programming. In: Marks WJ. *Deep Brain Stimulation Management*.
- [79]. Okun MS. Deep brain stimulation for parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-1538.
- [80]. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, and Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience*. 2000;99(2):289-295.
- [81]. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, and Lozano AM. Microstimulation- induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*. 2000;84(1):570-574.
- [82]. Meissner W, Leblois A, Hansel D, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005;128(10):2372-2382.
- [83]. Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, and Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends in Neuroscience*. 2005;28(4):209-216.
- [84]. Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, and Norregaard. Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology*. 2003;61(2):247-249.

- [85]. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, and Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002;59(6):932–934.
- [86]. Fraix V, Castrioto A, Moro E, Krack P. Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. *EMC-Neurologie*. 2014;11(4):1-12.
- [87]. Damier Ph. les critères de sélection (Chapitre 3). In : Benabid AL, Blond S, Fraix V, et al. Les 10 points clés sur la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. Boulogne: REGIMEDIA;2006:21-24.
- [88]. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125(3):575–583.
- [89]. Fraix V. Traitement chirurgical (Chapitre 9). In : Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. 3ème édition.Paris:Elsevier Masson SAS;2015:83-96.
- [90]. Erasmi R, Deuschl G, and Witt K. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: timing and patient selection. *Nervenarzt*. 2014;85(2):137-146.
- [91]. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;29(10):1-50.
- [92]. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology*. 2002;59(9):1427–1429.
- [93]. Volkmann J, Daniels C, and Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:487–498.

- [94]. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002;59(6):932–934.
- [95]. Aziz TZ, Nandi D, Parkin S, et al. Targeting the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77:87–90.
- [96]. Spiegel E, Wycis H. Marks M, et al. Stereotaxis apparatus for operation on the human brain. *Science*. 1947;106:349-350.
- [97]. Daniluk S, Davies K, Elias SA, Novak P, and Nazzaro JM. Assessment of the variability in the anatomical position and size of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson's disease using magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir*. 2010;152(2):201-210.
- [98]. Ashkan K, Blomstedt P, Zrinzo L, Tisch S, Yousry T, Limousin-Dowsey P, et al. Variability of the subthalamic nucleus: the case for direct MRI guided targeting. *Br J Neurosurg*. 2007;21(2):197-200.
- [99]. Ech-Cherif El Kettani N. et al. Technique de repérage IRM/TDM des noyaux sous-thalamiques pour leur stimulation dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson. *Feuilles de radiologie*. 2015;56:101-104.
- [100]. Rankin D, Tipton C, Stoicea N, Fiorda-Diaz J, Deogaonkar MS et al. Anesthetic Management of Parkinson's Patients Undergoing Deep Brain Stimulation. *Int J AnesthRes*. 2016;4(7):284-289.
- [101]. Chakrabarti R, Ghazanwy M, Tewari A. Anesthetic challenges for deep brain stimulation: a systematic approach. *NA J of Medical Sciences*. 2014;6(8):359-369.
- [102]. Lange M, Zech N, Seemann M, Janzen A, Halbing D, et al. Anesthesiologic regimen and intraoperative delirium in deep brain

- stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355(1-2):168-173.
- [103]. Raz A, Eimerl D, Zaidel A, Bergman H, and Israel Z. Propofol decreases neuronal population spiking activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1285-1289.
- [104]. Benazzouz A. Breit S. Koudsie A. Pollak P. Krack P. and Benabid AL. Intraoperative Microrecordings of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2002;17(3):S145–S149.
- [105]. Agarram A. Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson – Revue de la littérature. Thèse de Médecine. Faculté de médecine et de Pharmacie de Marrakech;2008:1-124.
- [106]. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz Mc, Rezai AR and Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord.* 2006;21(14):S259-83.
- [107]. Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, Benabid AL. Intraoperative Micro- and Macrostimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *Mov Disor.* 2002;17(3): S155–S161.
- [108]. Krack P. Parkinson's disease : deep cerebral stimulation. *Rev Neurol.* 2002;158(1):135-141.
- [109]. Groiss SJ. Wojtecki L. Sudmeyer M. and Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(6):379-391.

- [110]. Krack P, Fraix V, and Mendes A. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(3):188-197.
- [111]. Volkmann J, Moro E, and Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(14):S284-S289.
- [112]. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1105–1111.
- [113]. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, and Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea: the clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain.* 1999;122:1133–1146.
- [114]. Moro E, Scerrati M, Romito LMA, Roselli R, Tonali P, and Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology.* 1999;53:85–90.
- [115]. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, and Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology.* 2000;56:548–551.
- [116]. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, and Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation : a series of 160 procedures. *Neurology.* 2004;63:612-616.
- [117]. Albert J, Fenoy AJ, Richard K, and Simpson Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg.* 2014;120(1):132-139.
- [118]. Chan DT, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, Wong E, Lau C, and Poon WS. Complications of deep brain stimulation: a collective review. *Asian J Surg.* 2009;32(4):258-63.

- [119]. Mendes MV, Coste J, Derost P, Ulla M, Gabrillargues J, Durif F, Chazal J, and lemaire JJ. Complications chirurgicales de la stimulation cérébrale profonde : expérience clinique à propos de 184 cas. *Neurochirurgie*. 2012;58:219-224.
- [120]. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE and Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2002;50:1268-1274.
- [121]. voges J, Hilker R, botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22:1486-1489.
- [122]. Umemura A. Complications and Avoidance (chap. 8). In : Baltuch GH, Stern MB. *Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease*. New York: Informa Healthcare;2007:103-112.
- [123]. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, et al. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol*. 2000;47(1):S189–S192.
- [124]. Limousin P, Pollak P, Hoffmann D, Benazzouz A, and Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord*. 1996;11:231–235.
- [125]. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in parkinson's disease. *Moc Disord*. 2003;18:524-530.
- [126]. Funkiewiez A, Caputo E, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Benabid AL, and Pollak P. Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation of the subthalamic nucleus: a consecutive series of 98 parkinsonian patients [abstract]. *Neurology*. 2001;56(3):A274.

- [127]. Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, and Pares P. Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease [abstract]. *Neurology* 2001;56(Suppl. 3):A49.
- [128]. Krack P, Kumar R, Ardouin C, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 2001;16:867-875.
- [129]. Wojtecki L, Nickel J, Timmermann L, Maarouf M, et al. Pathological crying induced by deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007;22:1314-1316.
- [130]. Diederich NJ, Alesch F, Goetz CG. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:287–289.
- [131]. Parent A, and Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev.* 1995;20:128–154.
- [132]. Krack P, Ardouin C, Funkiewiez A, et al. What is the influence of STN stimulation on the limbic loop? In: Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA. *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers;2001,333–340.
- [133]. Castroto A, Volkmann J, and Krack P. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:129-146.
- [134]. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 1999;340:1476-1480.

- [135]. Ozsancak C, Krystkowiak P, Dujardin K, Vérin M, and Defebvre L. Prise en charge d'un patient parkinsonien ayant bénéficié d'une stimulation des noyaux sous thalamiques. *Rev Neurol.* 2003;159(5):593-597.
- [136]. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsi A, and Benabid AL. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55:1921-1923.
- [137]. Aleksandar V, and Verhagen LM. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Prevalence of Adverse Events and Need for Standardized Reporting. *Mov Disord.* 2008;23(3):343–349.
- [138]. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *N Eng J Med.* 2003;349:1925-1934.
- [139]. Jaafari N, Giré P, and Houeto JL. Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson et complications neuropsychiatriques. *Presse Med.* 2009;38:1335-1342.
- [140]. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, and Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 2006;21(14):S305-27.
- [141]. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:701-707.
- [142]. Houeto JL, Mallet L, Mesnage V, Tezenas du Montcel S, Béhar C, Gargiulo M et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Arch Neurol.* 2006;63:1090-1095.

- [143]. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D et al. Transient acute depression induced by high-frequency deepbrain stimulation. *N Engl J Med*. 1999;340:1476-1480.
- [144]. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, and Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset parkinson's disease. *Brain*. 1998;121:451-457.
- [145]. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, and Pollak P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:834-839.
- [146]. Aarsland D, Zaccai J, and Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;10:1255-1263.
- [147]. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, and Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1105–1111.
- [148]. Barcichella M, Marczevska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, and Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2003;18:1337-1340.
- [149]. Macia F, Perlemoine C, Coman I, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, Gin H, Rigalleau V, and Tison F. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord*. 2004;19:206-212.
- [150]. Guiot G, and Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale : Technique et résultats. *Rev Neurol*. 1953;89:578–580.

- [151]. Kedia S, Moro E, Tagliati M, Lang AE, and Kumar R. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63:2410-2412.
- [152]. Ostergaard K, Sunde N, and Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2002;17:693-700.
- [153]. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, Benabid AL, and Pollak P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*. 2002;59:1976-1978.
- [154]. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128:2240–2249.
- [155]. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes F, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, et al. Five year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1925-1934.
- [156]. Gentil M, Chauvin P, Pinto S, Pollak P, and Benabid AL. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain Lang*. 2001;78:233-240.
- [157]. Hrzig J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(9):1050-4.

- [158]. Contarino MF, Speelman JD, de Bie RMA, Tijssen MA, et al. Postoperative Displacement of Deep Brain Stimulation Electrodes Related to Lead-Anchoring Technique. *Neurosurgery*. 2013;73(4):681-688.
- [159]. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, and Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-53.
- [160]. Belarabi L. La neurostimulation cérébrale profonde dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson (à propos de 12 cas). Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat;2013,1-183.
- [161]. Sqalli HM. Chirurgie des mouvements anormaux. Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fes;2016,1-144.
- [162]. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, and Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: A blinded evaluation. *Arch. Neurol*. 2011;68:1550–1556.
- [163]. Li J, Zhang Y, and Li, Y. Long-term follow-up of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Chinese Parkinson's disease patients. *Br. J. Neurosurg*. 2015;29:329–333.
- [164]. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79:55–65.
- [165]. Rabie A, Metman LV, Fakhry M, Eassa AYE, et al. Improvement of Advanced Parkinson's Disease Manifestations with Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Single Institution Experience. *Brain Sci*. 2016;6(4):E58.

- [166]. Regragui W, Lachhab L, Razine R, Raissouni L, et al. Profile of idiopathic parkinson's disease in Moroccan patients. *Int Arch Med*. 2014;7:10.
- [167]. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, and Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1313-21.
- [168]. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, et al. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery*. 2007;61(2):297-304.
- [169]. Sobstyl M, Zabek M, Górecki W, and Mossakowski Z. Quality of life in advanced Parkinson's disease after bilateral subthalamic stimulation: 2 years follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;124:161-165.
- [170]. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumià J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:372–7.
- [171]. Just H, and Ostergaard K. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated by deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. *Mov Disord* 2002;17:539–45.
- [172]. Lezcano E, Gómez-Esteban C, Zarranz J, Lambarri I, Madoz P, Bilbao G, et al. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol*. 2004;11(7):451–4.
- [173]. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, and AE. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:956-963.

- [174]. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al., Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.*2006;21(14):S290–S304.
- [175]. Skodda S, Gronheit w, schlegel U, Sudmeyer M, et al. Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson’s disease: for the better or worse?. *Front Neurol.* 2014;4:218.
- [176]. Paek SH, Lee JY, Kim HJ, Kang D, et al. Electrode Position and the Clinical Outcome after Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *Korean Med Sci.* 2011;26:1344-1355.
- [177]. McClelland S 3rd, Ford B, Senatus PB, Winfield LM, Du YE, et al. Subthalamic stimulation for Parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy. *Neurosurg Focus.* 2005;19(5):E12.
- [178]. Paek SH, Yun JY, Song SW, Kim IK, Hwang JH, et al. The clinical impact of precise electrode positioning in STN DBS on three-year outcomes.*J Neurol Sci.* 2013;327(1-2):25-31.
- [179]. Kim YH, Kim HJ, Kim C, Kim DG Jeon BS, Paek SH. Comparison of electrode location between immediate postoperative day and 6 months after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Acta Neurochir.* 2010;152:2037–2045.
- [180]. Pollo C, Vingerhoets F, Pralong E, Ghika J, et al. Localization of electrodes in the subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2007;106(1):36-44.
- [181]. Pinsker MO, Herzog J, Falk D, Volkmann j, et al. accuracy and distortion of DBS electrodes on postoperative MRI and CT. *Zentralbl Neurochir.* 2008;69(3):144-7.

- [182]. Ehlen F, Schoenecker T, Kuhn AA, and Klostermann F. Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency. *Brain Lang.*2014;134:23-33.
- [183]. York MK, Wilde EA, Simpson R, and Jankovic Joseph. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):159-171.
- [184]. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, et al. Cognition and Mood in Parkinson's Disease in Subthalamic Nucleus versus Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation: The COMPARE Trial. *Ann Neurol.*2009;65(5):586-95.
- [185]. Richter EO, Hoque T, Halliday W, Lozano AM, and Saint-Cyr JA. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2004;100(3):541-546.
- [186]. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, and Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2002;72(1):53-58.
- [187]. Plaha P, Ben-Shlom Y, Patel NK, and Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain.* 2006;129(7):1732-47.
- [188]. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, and Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(1):4-20.

- [189]. Smeding HM, van den Munckhof P, Esselink RA, Schmand B, Schuurman PR, and Speelman JD. Reversible cognitive decline after DBS STN in PD and displacement of electrodes. *Neurology*. 2007;68(15):1235-1236.
- [190]. Bakay RAE, et al. Deep Brain Stimulation: Complications and Attempts at Avoiding Them. *The open neurosurgery journal*. 2011; (Suppl 1-M4):42-52.
- [191]. Servello D, Sassi M, Bastianello S, Poloni GU, et al. Electrode displacement after intracerebral hematoma as a complication of a deep brain stimulation procedure. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:183–187.
- [192]. Wharen RE, Putzke JD, and Uitti RJ. Deep brain stimulation lead fixation: a comparative study of the Navigus and Medtronic burr hole. *Clin Neurol Neurosur*. 2005;107(5):393-5.
- [193]. Smeets AYJM, Ackrmans PCM, Oosterloo M, et al. Modified Cement-Based Fixation of the Deep Brain Stimulation Electrode. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93:67.
- [194]. White-Dzuro GA, Lake W, Eli IM, and Neimat JS. Novel Approach to Securing Deep Brain Stimulation Leads: Technique and Analysis of Lead Migration, Breakage, and Surgical Infection. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016; 94(1):18-23.
- [195]. Contarino MF, Speelman JD, de Bie RMA, Tijssen MA, et al. Postoperative Displacement of Deep Brain Stimulation Electrodes Related to Lead-Anchoring Technique. *Neurosurgery*. 2013;73(4):681-688.

- [196]. Chan DTM, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, et al. Complications of Deep Brain Stimulation: A Collective Review. *Asian J Surg.*2009;32(4):258-63.
- [197]. Patel NV, Barrese J, Ditota RJ, Hargreaves EL, and Danish SF. Deep brain stimulation lead fixation after Stimloc failure. *J clin Neurosci.* 2012;19(12):1715-8.
- [198]. Kocabicaka E, and Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2318-23.
- [199]. Miyagi Y, Shima F, Sasaki T. Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg.* 2007;107(5):989-997.
- [200]. Khan MF, Mewes K, Gross RE, Skrinjar O. Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(1):44-53.
- [201]. Van den Munckhof P, Contarino MF, Bour LJ, Speelman JD, et al. Postoperative Curving and Upward Displacement of Deep Brain Stimulation Electrodes Caused by Brain Shift. *Neurosurgery.* 2010;67(1):49-53.
- [202]. Halpern CH, Danish SF, Baltuch GH, and Jaggi JL. Brain Shift during Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(1):37-43.
- [203]. SHharim J, Pezeshkian P, DeSalles A, and Pouratian N. Effect of cranial window diameter during deep brain stimulation surgery on volume of pneumocephalus. *Neuromodulation.* 2015;18(7):574-8.

- [204].** Foltynie T, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. MRI-guided STN DBS in Parkinson's disease without microelectrode recording : Efficacy and safety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(4):358:363.
- [205].** Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, et al. Directional steering : A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*. 2014;83(13):1163-1169.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

**ارتباط اكلينيكي - اشعاعي في التحفيز
العميق للدماغ لمرض الشلل الرعاش
(بصدد 15 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: هناء طاسين

المزودة في: 13 شتنبر 1990 بالراشيدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التحفيز العميق للدماغ - النواة تحت المهاد - مرض الشلل الرعاش.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: مريا بن عبد الجليل

أستاذة في طب الأعصاب

مشرفة

السيدة: وفاء ركراكي

أستاذة في طب الأعصاب

أعضاء

السيد: ياسر أرخا

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد: عادل ملحاوي

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب