



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 45

LE TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL DE LA MALADIE DE PARKINSON – REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2008
PAR

Mr. AGARRAM ABDESSAMAD

Né le 01/06/1981 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Maladie de Parkinson – Neurochirurgie – Stimulation – Noyau sous
thalamique – Enregistrement électrophysiologique.

JURY

Mr. Omar ESSADKI

Professeur de radiologie

PRESIDENT

Mr. Said AITBENALI

Professeur de neurochirurgie

RAPPORTEUR

Mr. Mohamed BOUSKRAOUI

Professeur de pédiatrie

Mr. Najib KISSANI

Professeur de neurologie

Mme. Imane TAZI

Professeur de psychiatrie

Mr. Houssine GHANNANE

Professeur de neurochirurgie

Mr. Said YOUNOUS

Professeur d'anesthésie-Réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح
لي في ذريتي إني تبت إليك وإني
من المسلمين"
صدق الله العظيم.

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie– azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH sabah

: Pr. AIT BEN ALI said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALOUI YAZIDI

VICE DOYEN : Pr. ABDELMOUNAIM ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo–Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie–Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURASS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie
Pr. NEJMI	Hicham	Anésthésie – Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie



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.

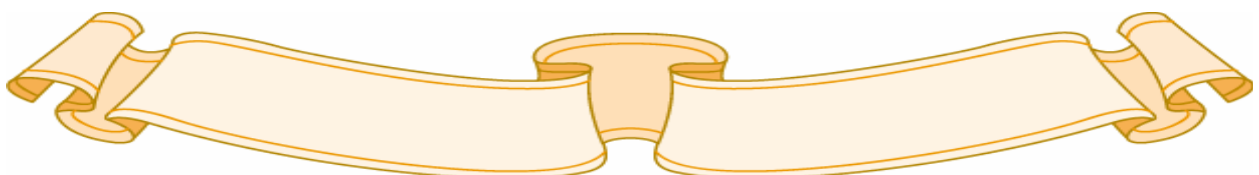
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

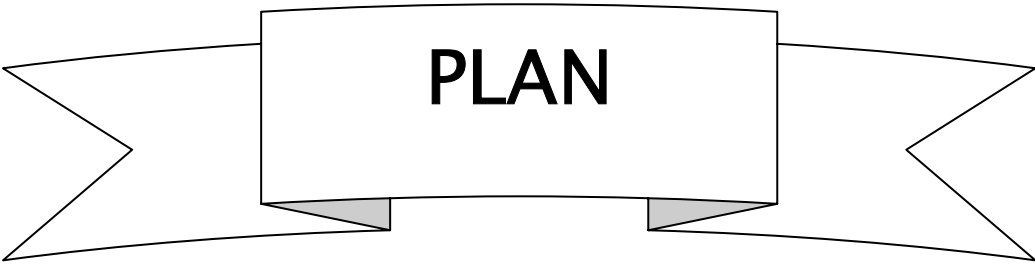
Déclaration Genève, 1948



A decorative banner with a white rectangular center containing the word "ABREVIATIONS" in bold black capital letters. The banner has pointed ends on both sides and small gray triangular folds at the bottom corners of the central rectangle.

ABREVIATIONS

AIVOC	:	Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.
AMS	:	Atrophie multisystématisée.
ANAES	:	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
CA	:	Commissure antérieure.
Capit	:	Core Assesement Program for Intracerebral Transplantations.
Capsit	:	Core Assesement Program for Surgical Interventionnal Therapies.
CP	:	Commissure postérieure.
GABA	:	Acide gamma-aminobutyrique.
GLU	:	Glutamate.
Gpe	:	Globus pallidus externe.
Gpi	:	Globus pallidus interne.
MADRS	:	Montgomry And Asberg Depression Scale.
MMS	:	Mini-Mental State.
MP	:	Maladie de Parkinson.
MPI	:	Maladie de Parkinson idiopathique.
MPTP	:	1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine.
NST	:	Noyaux sous-thalamiques.
PDQL	:	Quality of life in Parkinson's disease.
PSP	:	Paralyse supranucléaire progressive.
SCOPA-AUT	:	Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease.
SNc	:	Substance noire compacte.
SNr	:	Substance noire reticulée.
SPES	:	Short Parkinson's Evaluation Scale.
UKPDSBB	:	Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni.
UPDRS	:	United Parkinson Disease Rating Score.
Vim	:	noyau Ventral intermédiaire du Thalamus.
Voa	:	noyau Ventro-Oral-antérieur du Thalamus.
Vop	:	noyau Ventro-Oral-postérieur du Thalamus.



INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE.....	3
MATERIEL ET METHODE.....	9
I- STRATEGIE DE LA RECHERCHE	10
II- CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES	10
DONNEES FONDAMENTALES.....	11
I-ANATOMIE.....	12
A-LES NOYAUX BASAUX.....	12
1-Le noyau caudé.....	12
2-Le noyau lenticulaire.....	12
3-Le thalamus.....	13
B-LE NOYAU SOUS THALAMIQUE.....	13
C-LES FORMATIONS MESENCEPHALIQUES.....	14
1-Le noyau rouge.....	14
2-La substance noire.....	14
D-ORGANISATION ANATOMIQUE.....	18
II-PHYSIOLOGIE.....	20
III-PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
IV-EPIDEMIOLOGIE.....	24

V–DONNEES CLINIQUES.....	24
A–SEMILOGIE.....	25
1–La triade classique du syndrome parkinsonien.....	25
2–Les autres signes cliniques.....	27
B–EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	28
1–Examens utiles au diagnostic différentiel.....	28
2–Examens de « recherche ».....	30
C–LES CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	32
D–EVALUATION CLINIQUE.....	34
1–L'échelle <i>UPDRS</i>	35
2–Les tests complémentaires.....	38
VI–TRAITEMENT MEDICAL.....	41
A–MOYENS MEDICAUX.....	41
1–La Lévodopa (<i>L-Dopa</i>).....	41
2–Les agonistes dopaminergiques.....	42
3–Les autres moyens médicaux.....	42
B–LA REEDUCATION.....	43
C–EVOLUTION SOUS TRAITEMENT MEDICAL.....	44
 APPROCHES NEUROCHIRURGICALES.....	 48
I–BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	49
A–BASES ANATOMO–FONCTIONNELLES.....	49
B–MECANISME D’ACTION.....	50
II–ANESTHESIE.....	50

A-PERIODE PREOPERATOIRE.....	51
B-PERIODE PEROPERATOIRE.....	52
C- PERIODE POSTOPERATOIRE.....	53
III-TECHNIQUES CHIRURGICALES.....	54
A-TECHNIQUE DE REPERAGE STEREOTAXIQUE.....	54
1-Principe de la stéréotaxie.....	54
2-Moyens de la stéréotaxie.....	58
B-LA MISE EN PLACE DES ELECTRODES.....	66
C-LA LOCALISATION DES CIBLES.....	70
1-La localisation du noyau ventral intermédiaire du thalamus.....	70
2-La localisation du noyau subthalamique.....	72
3-La localisation du globus pallidus interne.....	72
D-LE CHOIX DE LA CIBLE.....	74
1-Pourquoi le Vim est la cible du tremblement ?.....	74
2-Pourquoi le Gpi est la cible de la dyskinésie due à la L-Dopa ?..	74
3. Pourquoi le NST est la cible de l'akinésie ?.....	74
E- LESION OU STIMULATION ?.....	75
IV-CRITERES DE SELECTION.....	77
V-INDICATIONS.....	79
RESULTATS ET DISCUSSION.....	80
I-LES INTERVENTIONS THALAMIQUES.....	81
II-LES INTERVENTIONS PALLIDALES.....	84

III-LES INTERVENTIONS SUBTHALAMIQUES.....	85
SUIVI POST-OPERATOIRE.....	87
I-SUIVI A COURT TERME.....	88
II-SUIVI A MOYEN ET LONG TERME.....	92
PERSPECTIVES D'AVENIR : LES GREFFES.....	93
I-LES PREMIERES ETUDES.....	94
II-LA DEUXIÈME ÉTAPE.....	95
III-ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES.....	96
CONCLUSION.....	98
RESUMES.....	100
BIBLIOGRAPHIE.....	104



INTRODUCTION

Dans les années soixante, la disponibilité de la lévodopa a constitué un nouveau moyen thérapeutique prometteur de la maladie de parkinson idiopathique, et par conséquent, la chirurgie stéréotaxique n'a plus été réalisée que dans quelques centres.

Toutefois, durant la dernière décennie, le nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie de parkinson idiopathique n'a cessé d'augmenter à cause des limites des thérapeutiques médicales et du développement des techniques chirurgicales.

Actuellement, la Lévodopa reste le traitement le plus utilisé dans le traitement de la maladie de parkinson idiopathique. Néanmoins, la bonne réponse initiale à la dopathérapie n'est pas définitive ; après cinq ans de traitement, près de 80% des patients développent des fluctuations motrices. Cette perte d'efficacité représente le problème majeur du traitement médicamenteux de la maladie de parkinson idiopathique au long cours.

Le traitement chirurgical reste donc intéressant dans certains cas sélectionnés de patients présentant des complications sous traitement médical.

Le but de ce travail est de mettre le point, à travers une revue de la littérature, sur la place du traitement chirurgical dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.



HISTORIQUE

Le traitement chirurgical de la MPI a connu, au cours du XX^e siècle, une évolution constante, non seulement liée aux progrès des techniques neurochirurgicales, mais également à une meilleure connaissance sémiologique du dysfonctionnement moteur, une sélection plus minutieuse des indications et à une analyse de plus en plus précise des données anatomiques et physiopathologiques. Cependant, certaines décisions thérapeutiques actuelles, apparemment innovatrices, sont consciemment ou non influencées par l'expérience de nos prédécesseurs et dans ces conditions, il paraît utile de retracer l'histoire de la chirurgie des mouvements anormaux, riche d'enseignements et susceptible d'expliquer certains gestes thérapeutiques actuels.

Les premières interventions neurochirurgicales ont été effectuées sur le système pyramidal, en 1890, Horsley [1] a rapporté un cas d'hémiathétose amélioré après excision partielle du cortex moteur. Ainsi, Polenov en 1928 [2] et Browder en 1948 [3] proposent en cas de mouvements involontaires la réalisation d'une lésion au sein même de la capsule interne (pyramidotomie sous-corticale). De même en 1921, Bucy et Buchanan [4] préconisent l'ablation de l'aire corticale 4.

Ces techniques éminemment destructrices, étaient probablement sous-tendues par la description relatée par Sir James Parkinson [5] dans sa monographie consacrée à la paralysie agitante, dans laquelle il relate le cas d'un patient paralysé vraisemblablement à la suite d'un accident vasculaire ischémique: "... durant la période de paralysie, ni le bras, ni la jambe du coté paralysé, n'étaient affectés par la moindre agitation trémulante, mais lorsque l'état paralytique régressa, l'agitation est réapparue..."

Vers la fin des années 30, Russel Meyers [6] fut le premier à s'intéresser aux ganglions de la base du crâne. Il rapporte dans une série de 58 patients opérés entre 1939 et 1949, 19% de très bons résultats (disparition du tremblement, amélioration de la rigidité. Aucun déficit postopératoire), 43% d'améliorations et 26% de cas inchangés, la mortalité opératoire était de 12% [7].

En 1952, alors qu'il réalisait une pédonculotomie chez un patient présentant un tremblement parkinsonien, Cooper [8] a lésé accidentellement l'artère choroïdienne antérieure qui assure notamment la vascularisation, du noyau thalamique ventrolatéral et d'autres structures sous-corticales : le tremblement a été réduit de façon très significative, ce qui a conduit Cooper à proposer un geste sensiblement identique chez des patients parkinsoniens, réduisant ainsi tremblement et rigidité dans 65 à 70% des cas avec un taux de mortalité approchant 10% et des hémiparésies, voire hémiplegies, dans 50% des cas.

Toutes ces constatations, centrées sur les ganglions de la base du crâne, ont permis d'attirer l'attention sur leur rôle essentiel dans l'organisation et la programmation d'un mouvement, le recours aux techniques stéréotaxiques initialement développées par Horsley et Clarke [9] pour des expérimentations animales permettant une approche plus précise et moins lésionnelle.

La première opération stéréotaxique dans la maladie de Parkinson a été effectuée vers la fin des années 40 par Spiegel et Wycis [10], après qu'ils eurent développé et mis au point le premier appareil stéréotaxique à usage humain [11].

Dans ses premières publications, Guiot [12] a coagulé le pallidum par une voie sous-frontale et pouvait faire état de 42.5% de bons résultats, des récives sont toutefois apparues avec le temps. A peu près à la même époque, au début des années 1950, Narabayashi et Okuma [13] publièrent leur premier cas de chémopallidotomie dans la maladie de Parkinson avec disparition des symptômes pendant plus de 2 ans. Avec les pallidotomie antérodorsales, Leksell [7] a rapidement observé que les résultats n'étaient pas satisfaisant, ce qui l'incita graduellement à déplacer sa cible dans la partie postéroventrale d'où débute l'anse lenticulaire. Ainsi la pallidotomie selon Leksell était bien différente de la pallidotomie alors effectuée. Les résultats à long terme ont été analysés par Svennilson en 1960 [14] qui rapporte une amélioration durable de la rigidité, du tremblement et de la bradykinésie chez 19 des 20 patients contrôlés. Lévy [7] a présenté en 1967 une série de pallidotomies effectuées par une approche postéroventrale dans

laquelle il rapporte une diminution marquée de la bradykinésie, de la rigidité et du tremblement sans effets secondaires et avec une mortalité basse.

Lorsqu'en 1954, Hassler et Riechert [7] rapportèrent les excellents résultats de la thalamotomie ventrolatérale sur le tremblement, le pallidum fut simultanément oublié, cette cible détruite ayant rarement supprimé complètement ce symptôme. Seul Leksell, avec son esprit visionnaire, a toujours soutenu jusqu'à sa mort en 1986 que la pallidotomie chez les parkinsoniens donnait les meilleurs résultats d'ensemble. C'est à Laitinen [15] que l'on doit la remise à l'honneur de la pallidotomie, dès 1984, il l'a tout d'abord appliqué à tous les cas de maladie de Parkinson chez lesquels l'indication à une thalamotomie était discutable. Analysant ses premiers 38 cas opérés entre 1985 et 1990, Laitinen a pu confirmer 32 ans plus tard les résultats de Svännilsson [15].

La thalamotomie ventrolatérale que l'on doit à Hassler et Riechert [7] a rapidement conquis les neurochirurgiens stéréotacticiens, les résultats sur le tremblement étant les plus sûrs. Cette technique a été largement diffusée par Cooper qui a pratiqué 8000 interventions de ce type pour réduire des mouvements involontaires, dont 5000 thalamotomies chez des patients parkinsoniens entre 1951 et 1968 [16].

Speelman [17] a estimé que 37000 interventions stéréotaxiques ont été effectuées pour un tremblement parkinsonien jusqu'en 1968, époque où l'intérêt de la L-Dopa dans le traitement de la maladie de Parkinson a pris un essor particulier. Ce nouveau traitement a alors profondément bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette affection, reléguant aux oubliettes toutes les techniques neurochirurgicales.

Spiegel et Wycis en 1963 [18], puis Mundinger en 1965 [19] ont démontré l'intérêt d'une lésion au sein de la région sous thalamique, dénommée sous le terme de campotomie, incluant notamment le champ de Forel et donc l'ensemble des efférences pallidales, particulièrement intéressantes dans le traitement de certaines dyskinésies.

Cependant, toutes ces possibilités neurochirurgicales ont longtemps perdu de leur intérêt en raison du développement des traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson (L-

Dopa et inhibiteur de la décarboxylase, agoniste dopaminergique, anticholinergique, amantadine...). Au fur et à mesure de l'utilisation de ces médicaments, de nombreux inconvénients ont été décelés notamment sous la forme de fluctuations motrices (effets on-off, dyskinésies iatrogènes, complications psychiatriques).

Que peut-on retenir de l'analyse de ces différentes étapes du traitement médicochirurgical des mouvements anormaux et notamment du tremblement parkinsonien ?

En premier lieu, l'approche chirurgicale a long temps été erratique, hésitante, empirique, voire agressive : ainsi, entre 1911 et 1955, 22 propositions thérapeutiques très différentes ont été dénombrées dans la littérature jusqu'à ce que l'introduction de la méthodologie stéréotaxique, préconisée par Spiegel puis par Hassler, stabilisa les centres d'intérêt sur les noyaux moteurs du thalamus, le pallidum interne ou la région sous-thalamique. Une plus grande rigueur dans la définition de la cible et la précision du geste ne pouvaient qu'authentifier l'intérêt de la neurochirurgie dans le traitement des mouvements anormaux et l'analyse des séries les plus importantes (Svennilson en 1960 [14], Riechert en 1973 [20], Kelly et Gillingham en 1980 [21], Matsumoto en 1984 [22]) montrent que l'abolition du tremblement et la réduction de la rigidité pouvaient être obtenues dans 80 à 90% des cas sur une longue période. Cependant, une étude plus stricte et plus précise des résultats s'avère difficile pour plusieurs raisons :

- Une certaine confusion dans la définition des indications.
- Une extrême disparité dans la définition des cibles d'un neurochirurgien à l'autre.
- La grande diversité du type de lésion mécanique, thermique, électrique proposée par les différentes équipes neurochirurgicales.
- La différence dans les voies d'abord de la cible.
- Une certaine imprécision dans l'analyse des résultats.

Toutes ces critiques ne peuvent plus être maintenues à l'heure actuelle tandis que l'on assiste à un regain d'intérêt pour les méthodes neurochirurgicales, à un moment où une utilisation au long cours de la dopathérapie s'avère être à l'origine d'effets indésirables chez la majorité des patients.

Ainsi, l'évolution des idées, des expériences et des connaissances est actuellement en faveur d'une prise en charge thérapeutique réellement partagée entre neurologues et neurochirurgiens du tremblement parkinsonien en tenant notamment compte des connaissances les plus récentes concernant la topographie exacte des microstructures anatomiques impliquées dans l'organisation du mouvement au sein des noyaux gris centraux, mais également des diagrammes fonctionnels biochimiques et électrophysiologiques impliqués dans l'organisation et la programmation séquentielle du mouvement, incluant non seulement le tremblement mais également la rigidité et l'akinésie. Par ailleurs, ce nécessaire recentrage thérapeutique doit tenir compte des avantages et inconvénients de chaque méthode, replacés dans le contexte individuel du malade et technique de l'équipe neurochirurgicale.

Dans ce contexte, la chirurgie de la MPI peut maintenant se discuter sous différentes formes :

- Réalisation d'une lésion au sein d'un ensemble fonctionnel parfaitement reconnu, que la cible soit thalamique, pallidale, sous-thalamique...
- Recours à une stimulation cérébrale profonde en se rappelant les expériences de Siegfried et de Benabid [23,24] démontrant sur une série de plus en plus importante de patients les résultats obtenus par une stimulation chronique du thalamus moteur.

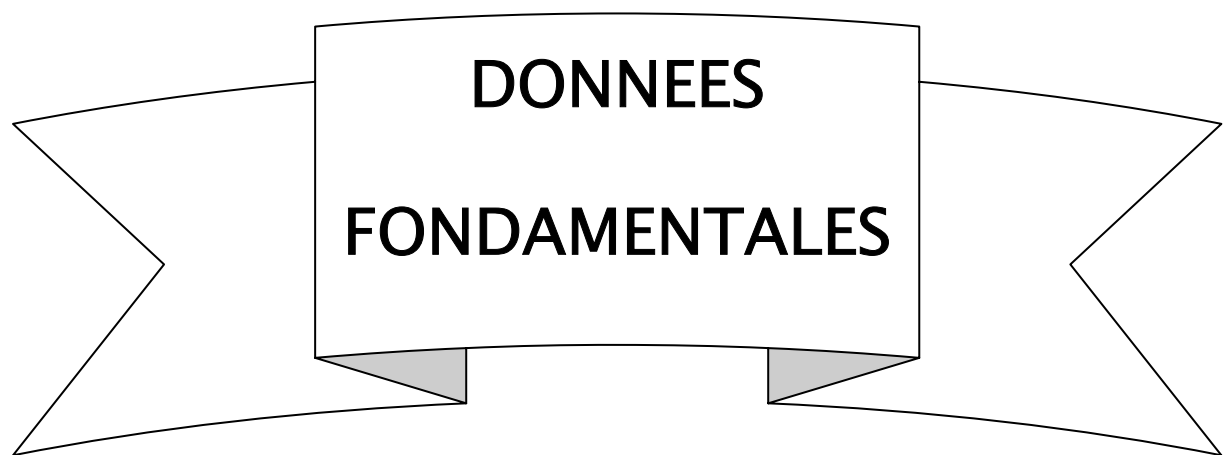
**MATERIEL ET
METHODE**

I– STRATEGIE DE LA RECHERCHE

- Une analyse critique de la littérature clinique de langue française et anglaise a été faite.
- La recherche bibliographique a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques Medline et Science directe.
- La recherche bibliographique a été complétée par la consultation des sites Internet des agences d'évaluation en santé et des sociétés savantes.
- L'étude a concernée 150 articles.

II– CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES

- Les études cliniques répondant aux critères suivants ont été retenues :
 - seules les publications de langue française et anglaise ont été retenues ;
 - méthodologie précisée : étude randomisée, étude comparative et séries de cas ;
 - étude prospective ;
 - critères de jugement décrits ;
 - études rapportant des résultats cliniques sur l'un des signes ou la totalité de la triade symptomatique de la MPI.
- L'analyse des études a été réalisée en utilisant le guide méthodologique « Analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES » [\[25\]](#).



I– ANATOMIE

Le système extrapyramidal est un système moteur dont les voies naissent des aires corticales extrapyramidales 1, 2, 3, 5, 6, 8 et 22 voisines de l'aire 4 de Brodman et font relais dans les noyaux gris centraux (NGC) [Fig.1] de la base ou substance réticulée et descendent dans la moelle sans emprunter les pyramides bulbaires. Différentes formations grises constituent ce système et dont le repérage en clinique fait actuellement appel à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dont l'interprétation est facilitée par la connaissance de l'anatomie sérielle. L'intégration des données morphologiques, anatomiques puis IRM avec visualisation bi, voire tridimensionnelle a donné lieu à des atlas précieux, tels ceux de Schalterbrand [26] et de Talairach et Tournoux [27].

A– LES NOYAUX BASAUX

1– Le noyau caudé

S'inscrit dans la concavité du ventricule latéral et circonscrit le bord supérolatéral du thalamus [Fig.1]. Il présente trois parties, la tête, le corps et la queue très effilée et reliée à la partie postérieure du putamen par le pédoncule du noyau lenticulaire.

2– Le noyau lenticulaire

Apparaît sous la forme d'une lentille biconvexe ou d'une pyramide triangulaire [Fig.1]. Sa base, latérale est séparée du lobe de l'insula par la capsule externe, le claustrum et la capsule extrême. Sa face antéromédiale est séparée de la tête du noyau caudé par le bras antérieur de la capsule interne. La face postéromédiale est séparée du thalamus par le bras postérieur de la capsule interne. Sa face inférieure, en rapport avec la région sous-lenticulaire est traversée par la commissure antérieure. Elle reçoit les principaux pédicules artériels. La lame médullaire latérale sépare le noyau lenticulaire en putamen latéralement et pallidum médialement, lui-même subdivisé par la lame médullaire médiale en globus pallidus externe (Gpe) et globus pallidus interne (Gpi). Le putamen en forme de coquille, enveloppe l'ensemble du pallidum et apparaît sur

les coupes sagittales les plus latérales ainsi que sur les premières coupes frontales. Il le déborde également très légèrement en arrière. Le globus pallidus interne est également entouré sur ses faces latérale et rostrale par le globus pallidus externe.

Fonctionnellement la porte d'entrée est constituée par le striatum formé du noyau caudé et du putamen reliés par des ponts gris caudolenticulaires dont l'importance croît en direction rostrale. A leur partie antérieure noyau caudé et putamen finissent par fusionner. L'aspect macroscopique de ces structures, leur histologie et leur signal en IRM sont similaires.

3- Le thalamus

Situé de part et d'autre du troisième ventricule [Fig.2.4]. L'organisation nucléaire du thalamus est complexe et il n'y a pas, aujourd'hui encore, de consensus sur la nomenclature, voire sur l'organisation et la systématisation. La classification de Hassler, base de l'atlas de Schalterbrand [26] paru en 1977 et celles de Jones [28] proposée en 1989 sont les plus fréquemment retenues. Il a essentiellement une fonction de relais dans la projection corticale des messages sensitifs et sensoriels. Mais certains noyaux ont des fonctions motrices extrapyramidales, le noyau antérieur et le noyau ventrolatéral.

B-LE NOYAU SOUS THALAMIQUE

Il appartient à la région sous thalamique avec le groupe nucléaire du subthalamus comprenant le noyau réticulaire, la zona incerta, le noyau prégéniculé et les noyaux du champ de Forel. Il est situé immédiatement en dessous de la zona incerta qui le sépare des noyaux ventrolatéraux du thalamus, légèrement en avant et au-dessus de l'extrémité supérieure et latérale de la substance noire, en dedans de la capsule interne qui le sépare du Gpi. Il est circonscrit par les fibres du faisceau lenticulaire dorsalement et celles de l'anse lenticulaire ventralement. Le faisceau lenticulaire glisse entre la zona incerta et le noyau sous thalamique, traversant l'aire H2 (champ de Forel 2). Il rejoint ensuite l'anse lenticulaire, en dedans de la zona incerta, l'ensemble constituant l'aire H1 (champ de Forel 1) [Fig.5].

C- LES FORMATIONS MÉSENCEPHALIQUES

1- Le noyau rouge

Il s'agit d'une formation grise arrondie située à la limite du mésencéphale et de la région sous optique [Fig.4].

2- La substance noire

Appelée substantia nigra ou encore locus niger. C'est un noyau falciforme situé en plein pédoncule cérébral, entre le noyau rouge en arrière et la voie pyramidale en avant. Elle est formée de deux parties : la pars compacta (SNc) et la pars réticularis (SNr). La concentration en dopamine est surtout importante dans la pars compacta [Fig.3.5].

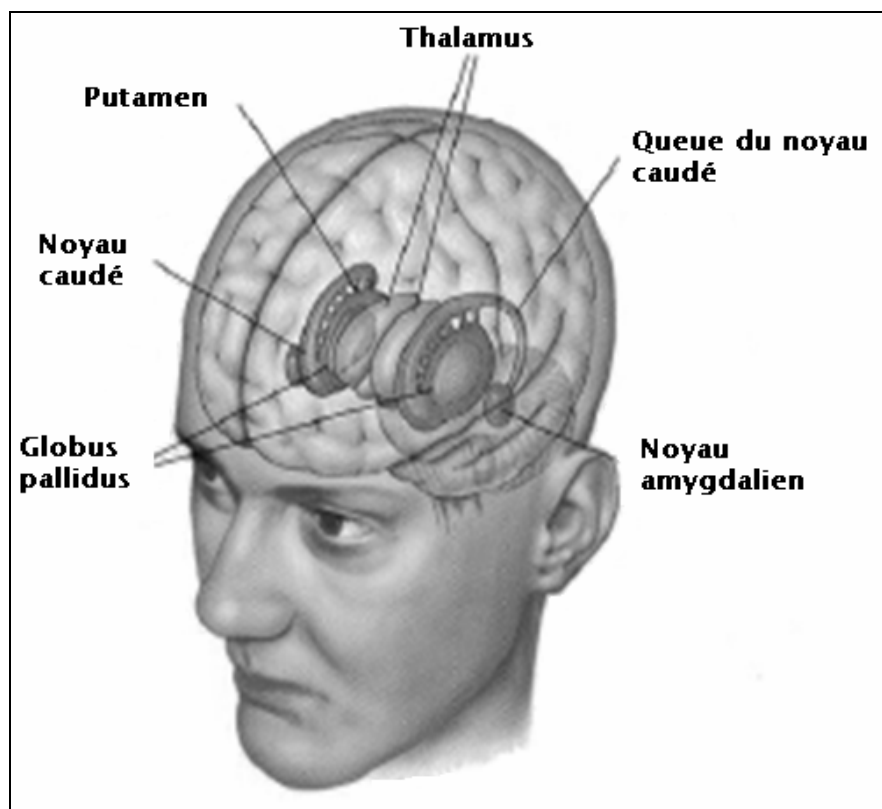


Figure-1 : schéma montrant l'emplacement des NGC.

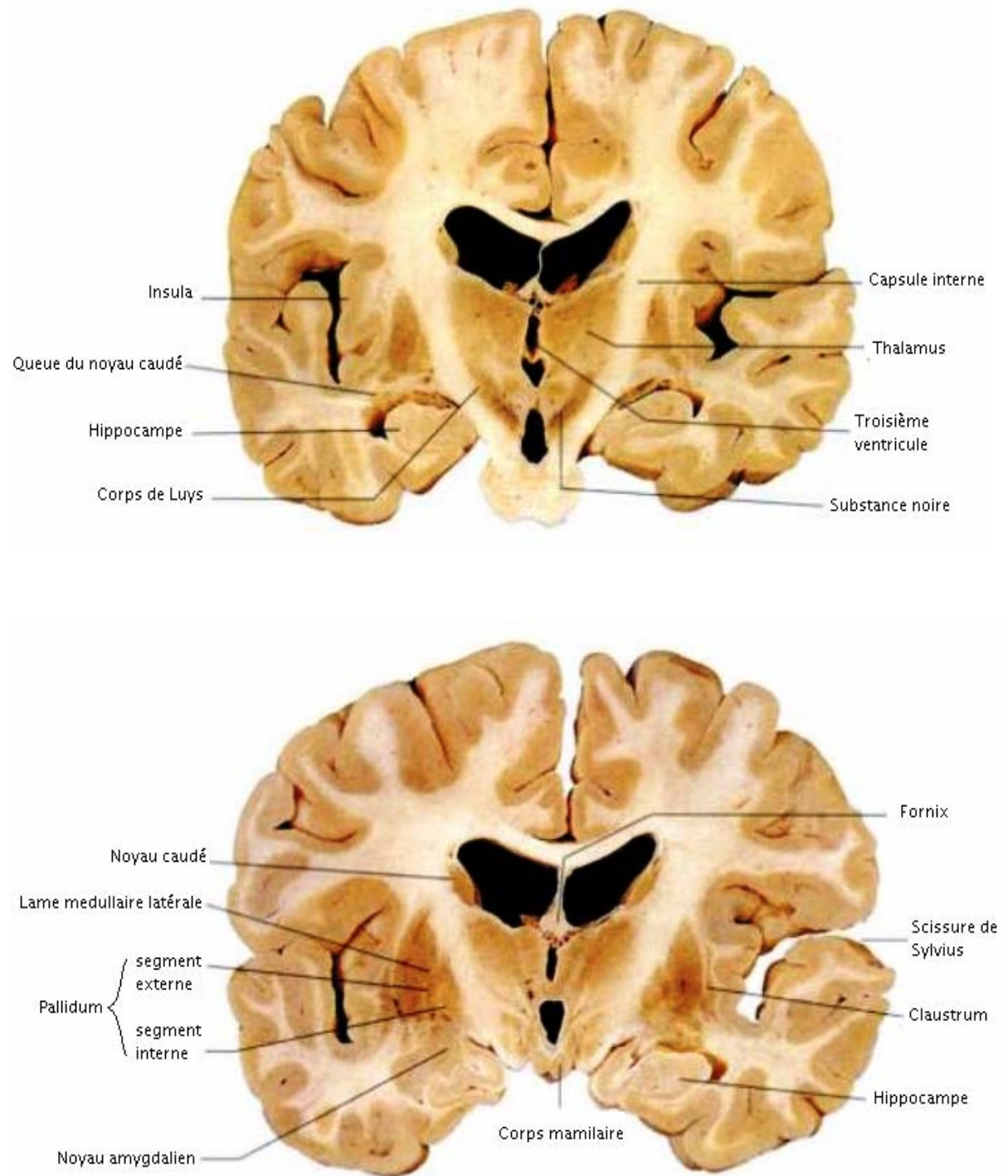


Figure-2 : Localisation des noyaux gris centraux sur deux coupes frontales successives de cerveau humain.

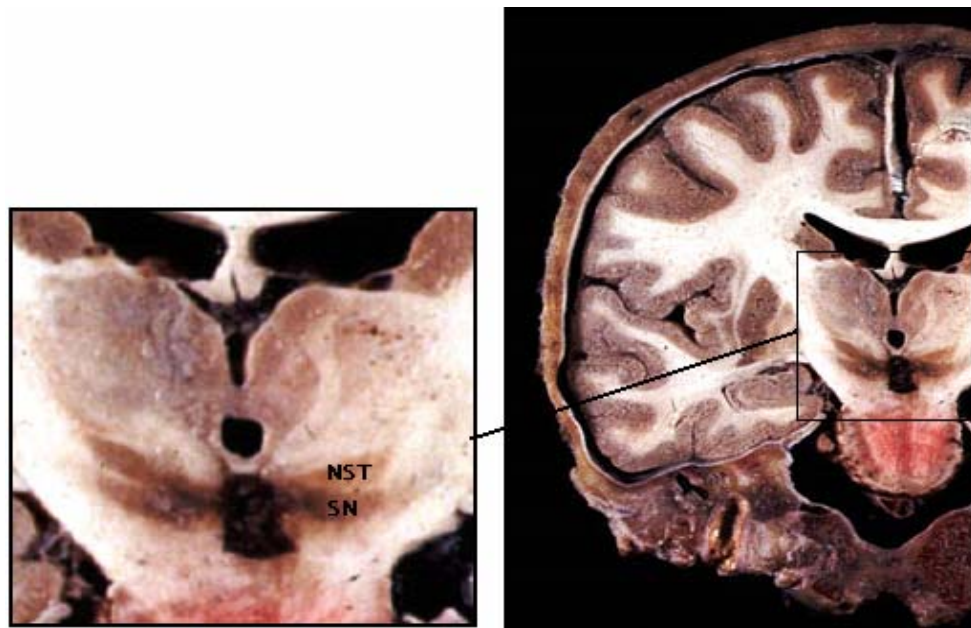


Figure-3 : coupe frontale de cerveau humain montrant le noyau sous thalamique (NST) et la substance noire (SN).

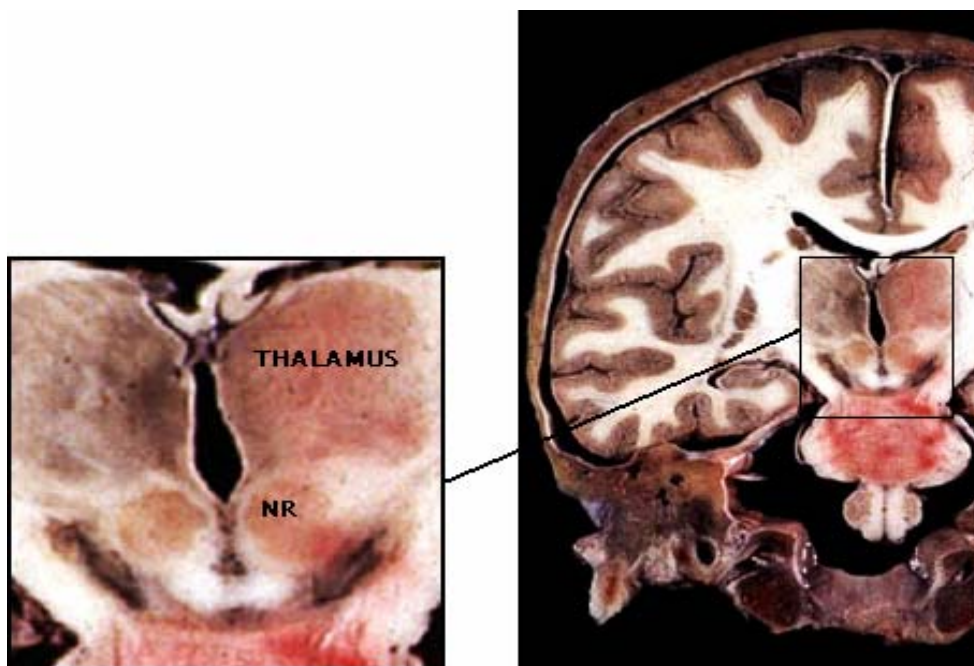


Figure-4 : coupe frontale de cerveau humain montrant le thalamus et le noyau rouge.

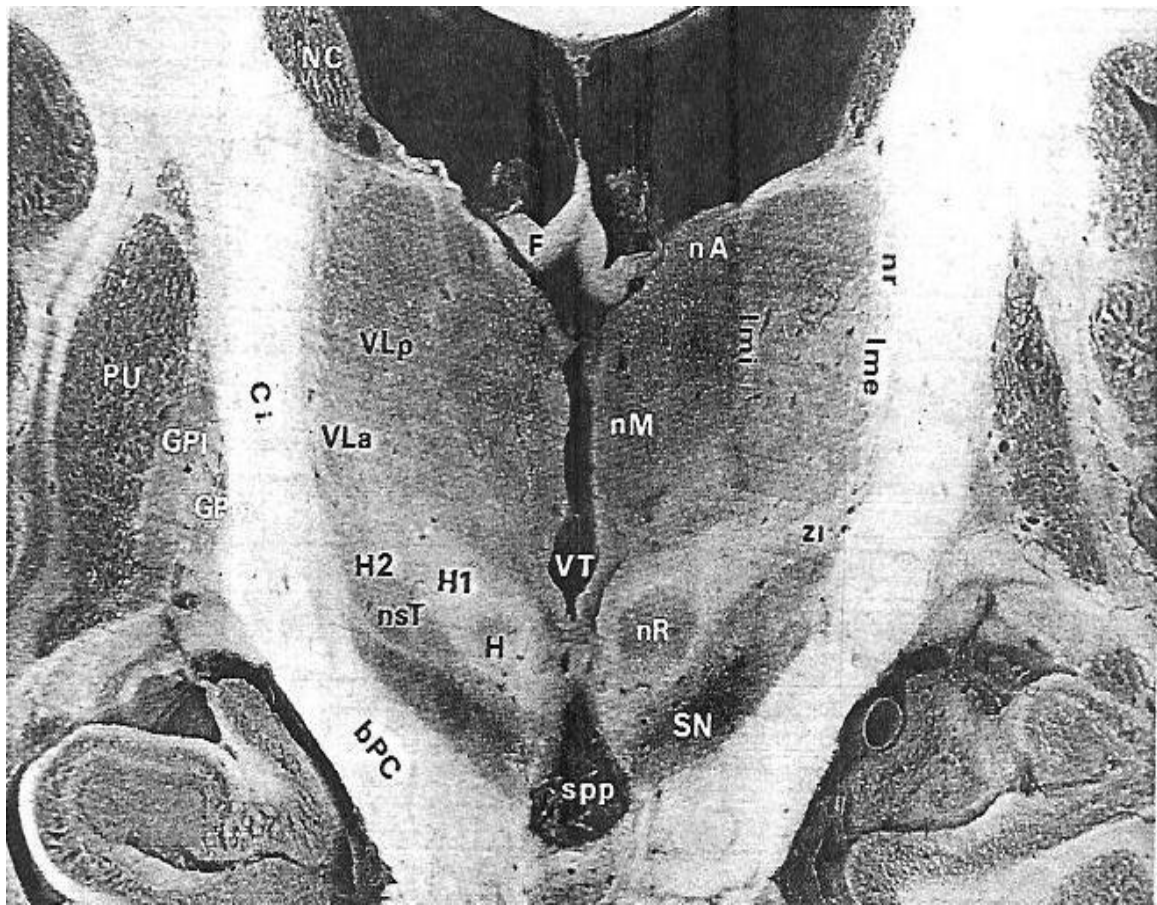


Figure-5 :Coupe frontale du thalamus et des Noyaux basaux.

NC: nucleus caudatus; **PU:** putamen; **GPI:** globus pallidus lateralis; **GPM:** Globus pallidus medialis; **CI:** capsule Interne; **nA:** nuclei anteriores; **nM:** Nuclei mediales; **VLa:** nucleus ventralis Lateralis anterior; **lme:** lamina medullaris Thalami externa; **lmi:** lamina medullaris Thalami interna; **nr:** nucleus reticularis Thalami; **zi:** zona incerta; **nsT:** nucleus Subthalamicus; **nR:** nucleus ruber; **SN:** Substantia nigra; **VL:** ventriculus lateralis; **VT:** ventriculus tertius; **F:** fornix; **spp:** Substantia perforata posterior; **bPC:** basis Pedunculi cerebri; **H1 :** champ de Forel 1 ; **H2 :** champ de Forel 2 .

D- ORGANISATION ANATOMIQUE

Les ganglions de la base sont reliés en boucle avec le cortex cérébral via un relais dans le thalamus [Fig.6]. L'axe principal de cette boucle est formé d'une série d'éléments dont l'arrangement séquentiel est le suivant : le striatum, le pallidum, la substance noire et les noyaux ventrolatéraux du thalamus, dont les neurones prémoteurs acheminent l'information ayant été traité au niveau des ganglions de la base vers le cortex cérébral.

L'activité de chacune des composantes des ganglions de la base est modulée par plusieurs structures qui sont situées en marge de l'axe principal et qui fournissent des entrées neurochimiques très variées pouvant bloquer ou faciliter le flot de l'information neuronale le long des ganglions de la base. Parmi ces structures, notons: le noyau subthalamique et la pars compacta de la substance noire.

Le striatum est la porte d'entrée des ganglions de la base. Ses principales afférences proviennent de l'ensemble du cortex et de la SNc. Les projections corticostriatales sont massives et imposent au striatum une subdivision fonctionnelle qui est maintenue tout au long de l'axe principal des ganglions de la base. Le fait que le cortex sensori-moteur se projette principalement sur le putamen, le cortex associatif sur le noyau caudé et le cortex limbique sur le noyau accumbens, permet de subdiviser le striatum en territoires sensori-moteur, associatif et limbique. Les neurones striataux situés dans chacun de ces territoires fonctionnels distincts jouent un rôle complémentaire en ce qui a trait à l'acte moteur, soit le contrôle du mouvement proprement dit (territoire sensorimoteur), la planification et l'anticipation de l'acte moteur (territoire moteur), ainsi que la gestion des processus motivationnels et émotionnels associés à l'acte moteur (territoire limbique) [29].

Bien qu'il reçoive des projections afférentes nombreuses et variées, le striatum n'émet, en retour, que peu de projections efférentes. Ces projections sont cependant massives et ciblent spécifiquement le pallidum (GPe et GPi) et la SNr. Le GPi et la SNr représentent les principales portes de sortie des ganglions de la base. Ces deux structures se projettent sur des territoires

thalamiques distincts situés près de la région recevant les projections cérébelleuses. Le striatum peut influencer les neurones des structures de sortie soit directement ou indirectement. La voie directe est formée de la projection striato-pallidale se terminant dans le GPi et de la projection striato-nigrale s'arborisant dans la SNr. La voie indirecte est constituée de la projection striato-pallidale se terminant dans le GPe, de la projection du GPe vers le NST, et de la projection du NST vers le GPi et la SNr.

Par ailleurs, les neurones dopaminergiques du mésencéphale donnent origine à de multiples projections ascendantes se terminant au niveau de plusieurs composants des ganglions de la base. La plus massive de ces projections prend origine dans la portion ventrale de la SNc et s'arborise de façon diffuse dans le noyau caudé et le putamen. Il s'agit de la voie nigro-striée qui est particulièrement sensible aux processus neurodégénératifs associés à la maladie de Parkinson [7].

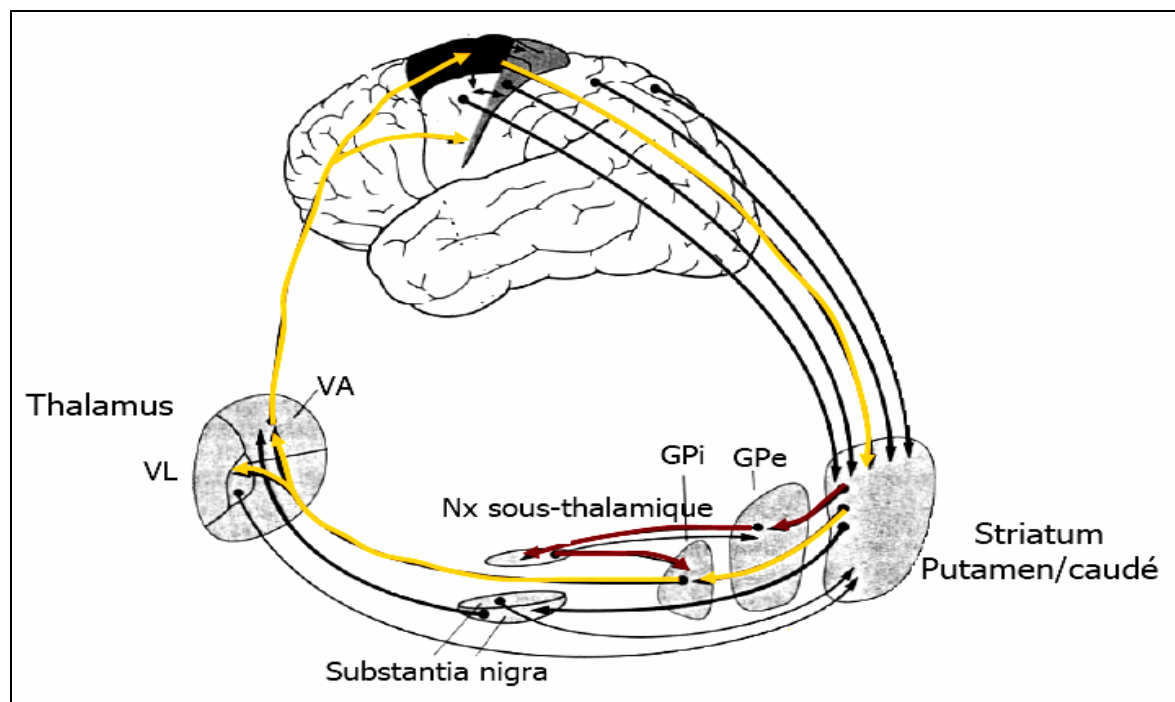


Figure-6 : Schéma montrant La boucle cortico-striato-thalamo-corticale

II– PHYSIOLOGIE

En utilisant la voie directe, le striatum peut exercer une influence sur les structures de sortie. En effet, les neurones GABA-ergiques striataux de projection peuvent inhiber les neurones GABA-ergiques pallido-thalamiques et nigro (SNr)-thalamiques qui cesseront alors d'inhiber les neurones thalamocorticaux. En somme, l'activation de la voie directe désinhibe l'activité thalamique et exerce donc un effet excitateur sur le cortex. Le striatum peut aussi exercer une influence inverse sur les structures de sortie des ganglions de la base en agissant via la voie indirecte qui implique un relais au niveau du NST. Les neurones GABA-ergiques striataux à l'origine de cette voie se terminent spécifiquement dans le GPe. Une inhibition des neurones GABA-ergiques inhibiteurs du GPe a pour effet de désinhiber le NST. Les neurones glutamatergiques du NST augmentent alors leur effet excitateur sur les neurones GABA-ergiques du GPi et de la SNr qui, à leur tour, inhiberont davantage les neurones thalamocorticaux prémoteurs. L'activation de la voie indirecte aura donc un effet dépresseur sur l'activité corticale [Fig.7].

Ainsi, l'information corticale qui chemine le long de la boucle cortex-NGC-thalamus-cortex peut avoir un effet opposé selon que les neurones striataux qui reçoivent et intègrent cette information font partie de la voie directe ou indirecte. On présume donc que le fonctionnement harmonieux des ganglions de la base repose sur un équilibre entre ces deux voies. La dopamine joue un rôle important dans le maintien de cet équilibre puisqu'il inhibe fortement les neurones striataux à l'origine de la voie indirecte alors qu'il excite faiblement les neurones striataux à l'origine de la voie directe [7].

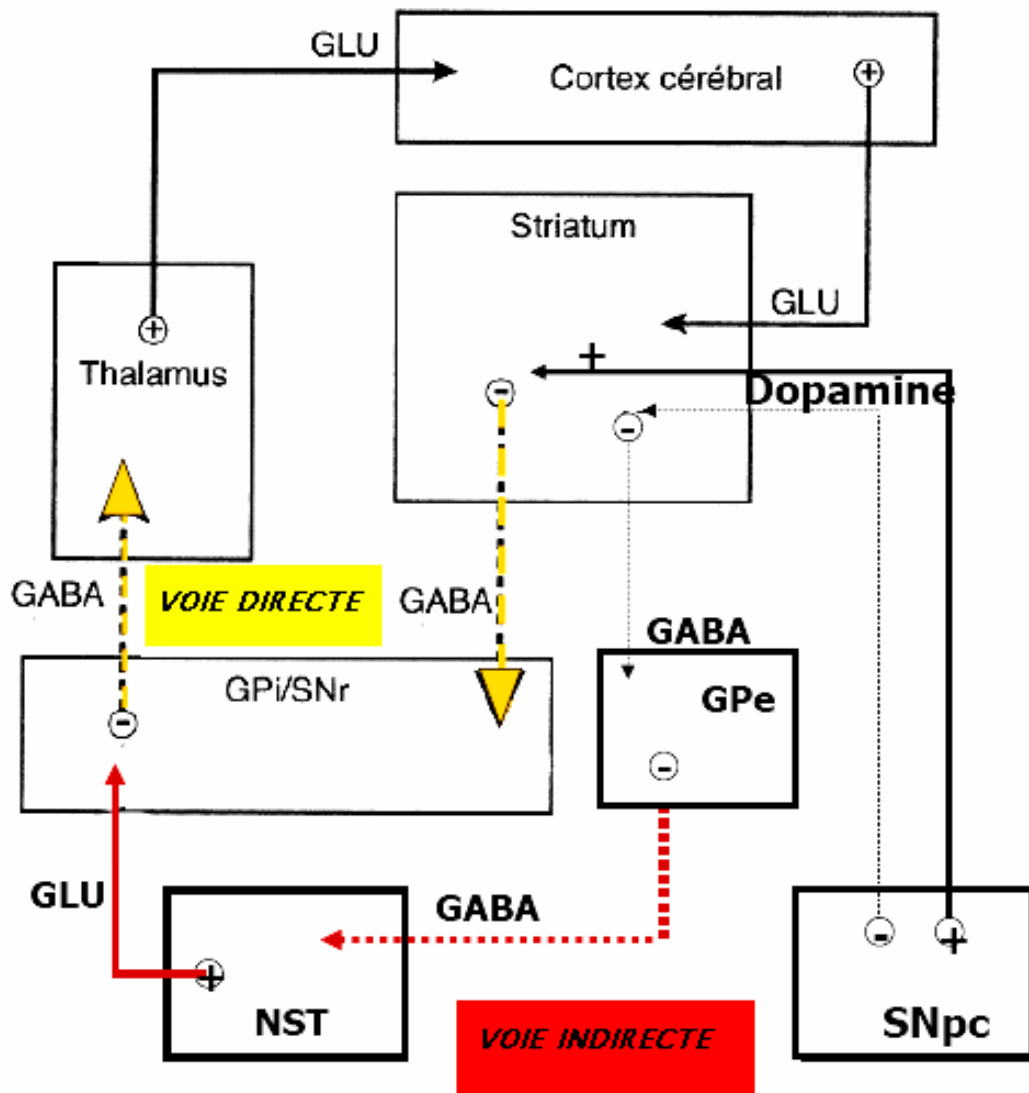


Figure-7: Organisation fonctionnelle des ganglions de la base du crâne chez l'individu normal.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

GLU : Glutamat.

Gpe : Globus pallidus externe.

Gpi : Globus pallidus interne.

NST : Noyau sous-thalamique.

SNpc : Substance noire compacte.

SNpr : Substance noire reticulée.

III– PHYSIOPATHOLOGIE

Cliniquement, la maladie de Parkinson se caractérise principalement par la bradykinésie ou même l'akinésie. Elle s'accompagne aussi de tremblements au repos ainsi que de rigidité et, parfois, de troubles cognitifs. Du point de vue pathologique, cette maladie se caractérise par la perte massive des neurones dopaminergiques de la SNc innervant le striatum. La dégénérescence de la voie nigrostriée dopaminergique a des conséquences importantes sur le fonctionnement des neurones striataux qui sont à l'origine de la voie directe et indirecte. Chez l'individu normal, la dopamine inhibe les neurones striataux qui participent à la voie indirecte et se projettent sur le GPe. L'élimination de cette inhibition dans la maladie de Parkinson permet aux neurones striataux à l'origine de la voie indirecte d'inhiber encore plus fortement les neurones GABA-ergiques de GPe qui, à leur tour, cessent d'inhiber le NST. Ce dernier devient alors hyperactif et excite fortement les neurones GABA-ergiques des structures de sortie des ganglions de la base qui, à leur tour, augmentent leur contrainte inhibitrice sur les neurones thalamiques prémoteurs [Fig.8]. L'effet net de cette cascade d'événement est une diminution marquée de l'action excitatrice qu'exercent les neurones thalamo-corticaux sur les neurones corticaux impliqués dans l'initiation et l'exécution du mouvement. On attribue à cette chaîne d'événement neuronaux la bradykinésie ou l'akinésie que l'on rencontre dans la maladie de Parkinson [7, 30].

Le tremblement serait lié à une diminution de l'activité modulatrice du pallidum sur le thalamus, avec développement d'une activité rythmique anormale au niveau du thalamus, se transmettant au cortex puis au motoneurones de la moelle épinière [31].

La rigidité serait liée à un déséquilibre au niveau du striatum entre les concentrations du GABA et l'acétylcholine avec prédominance cholinergique [31].

Les troubles psychiques, quand à eux, seraient liés à l'atteinte d'autres systèmes non dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et surtout cholinergiques [31].

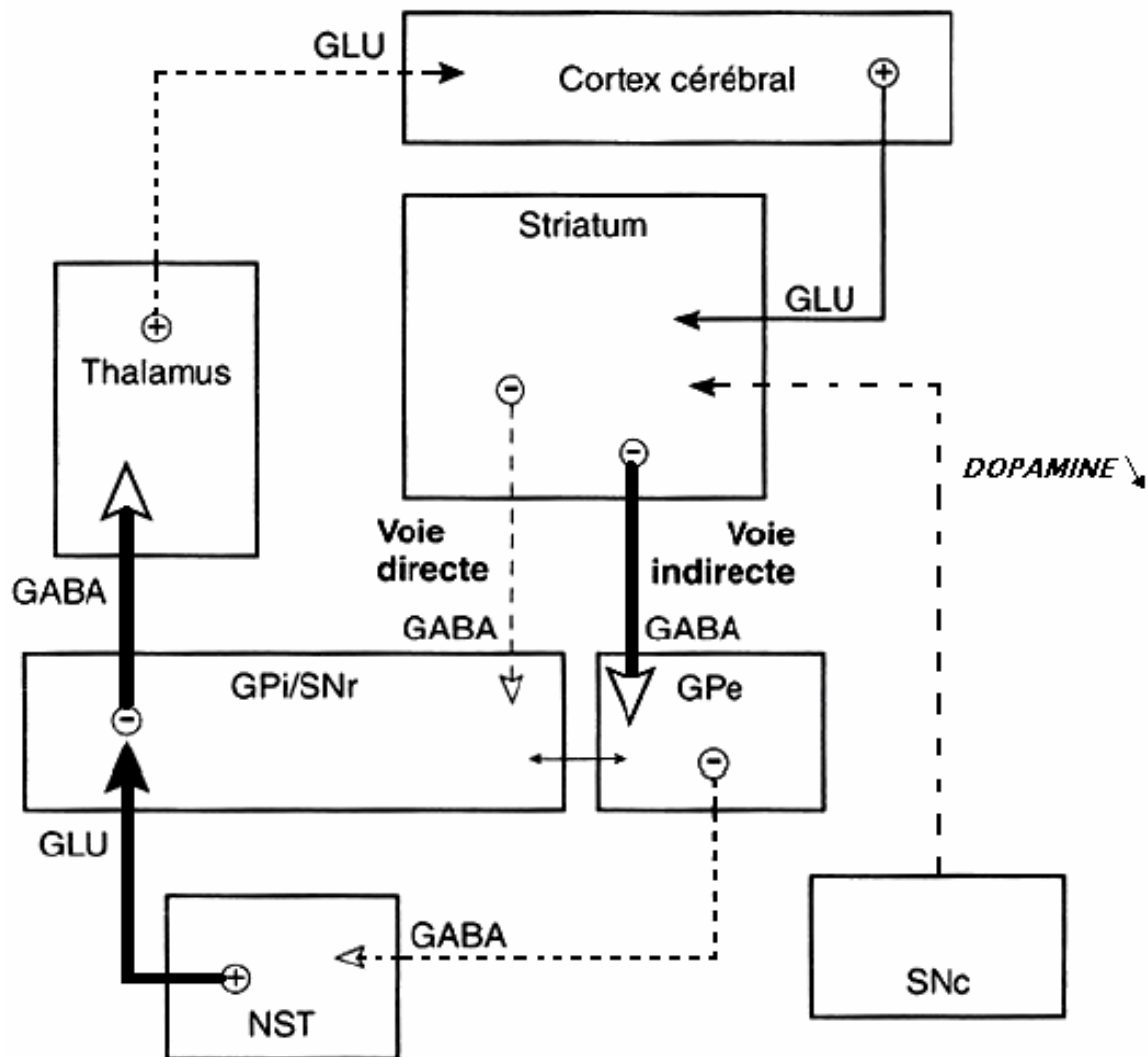


Figure-8 : Organisation fonctionnelle des NGC chez les patients atteints de la MPI.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

GLU : Glutamat.

Gpe : Globus pallidus externe.

Gpi : Globus pallidus interne.

NST : Noyau sous-thalamique.

SNpc : Substance noire compacte.

SNpr : Substance noire reticulée.

IV– EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Parkinson (MP) est la plus fréquente des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence augmente avec l'âge (1,9 % après 65 ans en France). L'âge moyen de début se situe entre 58 et 62 ans (10 % des cas début avant 40ans) [32,33]. Avant 20 ans la maladie est exceptionnelle et il s'agit de la forme héréditaire. Les études comportant des données selon le sexe ont fait état de taux d'incidence plus élevés chez l'homme que chez la femme. Depuis l'avènement de la dopathérapie l'espérance de vie s'est améliorée mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale [32,33]. Bien que la MP 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. En effet, une différence de 10 ordres de grandeurs de l'incidence a été notée entre les régions aux taux d'incidence les plus élevés (Etats-Unis) et les plus 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 [34].

V– DONNEES CLINIQUES

La MP se manifeste principalement par une atteinte de la coordination et de la motricité volontaire. Elle peut être définie comme l'association d'un trouble clinique, le syndrome parkinsonien, à des lésions neuropathologiques caractéristiques : la raréfaction des neurones pigmentés du tronc cérébral, en particulier, la pars compacta du locus niger, avec la présence d'inclusions cytoplasmiques éosinophiles appelées Corps de Lewy dans les neurones survivants [35].

A- SEMIOLOGIE

1- La triade classique du syndrome parkinsonien

a- Le tremblement

Dés 1817, James Parkinson soulignait la fréquence et l'importance de ce mouvement trémulant involontaire, qu'il observait dans les parties du corps qui n'étaient pas en action, même quand elles étaient soutenues.

Le tremblement parkinsonien répond à la définition générale du tremblement donnée par Déjerine en 1914 [7] : mouvement oscillatoire rythmé que décrit tout ou partie du corps autour de sa position d'équilibre. Sa caractéristique essentielle est de survenir au repos. En réalité il disparaît au relâchement musculaire complet ou durant le sommeil et nécessite pour apparaître une contraction musculaire minimale. Plus souvent il intéresse l'extrémité des membres, notamment le pouce et l'index, le patient donnant l'impression d'émietter le pain, de rouler la cigarette ou de compter la monnaie, le poignet en flexions et extensions successives donnent l'impression que le malade bat sa coulpe, en pronations et supinations successives donnent l'impression qu'il bat le tambour. Aux membres inférieurs il est plus rare, pédalage du pied, abductions et adductions de la cuisse. Il peut intéresser les lèvres, la mâchoire, la langue mais respecte l'extrémité céphalique. La contraction musculaire que nécessite le maintien de la posture ou le mouvement le fait disparaître ou tout au moins l'atténue quand il est sévère ; sa réapparition suit de très peu le retour à la position de repos. Initialement il est intermittent, fluctuant, suscité ou majoré par la fatigue, l'émotion, le calcul mental. Ces caractéristiques sont source d'interprétation erronées par l'entourage, gênent l'évaluation objective du traitement, sa disparition définitive restant le seul critère pertinent.

Le tremblement est le plus fréquent des signes révélateurs, observé initialement dans 70 % des cas selon Hoehn et Yahr [7]. D'abord intermittent, il peut devenir constant et sévère pour ensuite parfois décliner. Si la gêne fonctionnelle qu'il engendre est discrète, il est par contre source de difficultés psychologiques et de phobie sociale. Les parkinsoniens dont le

tremblement a été le signe inaugural et reste surtout le signe le plus net après plusieurs années d'évolution ont pourtant un meilleur pronostic moteur, cognitif et une espérance de vie plus longue [36]. Si un tremblement de repos isolé ne peut suffire à retenir le diagnostic de syndrome parkinsonien selon les critères proposés par la « Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni » (UKPDBB) [37], sa présence est considérée de longue date comme un argument en faveur de la MPI. Dans une séries anatomoclinique [38], le suivi prospectif a démontré qu'il était toujours observé à un moment ou à un autre de l'évolution dans la MP idiopathique. Sa sensibilité serait donc totale contrairement aux conclusions d'études plus anciennes.

Sa spécificité est malheureusement moindre : il peut être observer dans les syndromes parkinsoniens iatrogènes, dans les atteintes nigriques non spécifiques voire dans l'atrophie cérébrale multisystématisée [39].

b- La rigidité

Rarement révélatrice, elle est généralisée mais prédomine sur les muscles fléchisseurs. Elle se traduit par une résistance cireuse à la mobilisation passive. Elle est plastique cédant parfois par à coups (phénomène de la roue dentée). Sa responsabilité dans l'handicap est diversement appréciée, elle rend compte des déformations posturales, de douleurs et participe à la perturbation du mouvement.

Le rôle de la rigidité, en particulier lorsqu'elle est intense, dans la posture fléchie du cou est admis par tous [7]; sa responsabilité dans l'anté et/ou la latéroflexion du tronc, la flexion des épaules et des genoux est discutée. Par le biais de cette posture fléchie, la rigidité participerait à l'instabilité posturale. Elle interviendrait également dans l'amimie [40], la dysarthrie et plus généralement dans la genèse de l'hypokinésie par le biais de la coactivation des antagonistes durant le mouvement [41]. La rigidité est aussi responsable de douleurs cervicales postérieures, lombaires, parfois des membres supérieurs où elle peut égarer le diagnostic vers une affection rhumatologique, en particulier l'épaule gelée.

c- L'akinésie

Sous ce seul terme sont en réalité décrits différents phénomènes : l'akinésie à proprement parler qui est une rareté, une pauvreté des gestes avec en particulier la disparition de la gestualité automatique et associée, le retard à l'initiation, la bradycinésie ou lenteur de l'exécution, l'hypokinésie où il y a une réduction de l'amplitude du mouvement d'autant plus nette qu'il est répété rapidement.

L'akinésie explique l'amimie, la rareté du clignement palpébral, l'hypophonie, la dysprosodie, la micrographie, la disparition du balancement des membres supérieurs à la marche, la brièveté et la lenteur du pas, la difficulté d'exécuter deux gestes simultanés.

2- Les autres signes cliniques

a- L'instabilité posturale

L'instabilité posturale en est sans doute l'un des plus importants. Apparaissant plus tardivement, elle explique avec la rigidité la fréquence des chutes.

b- La dysautonomie

Elle apparaît après plusieurs années d'évolution, et associe hypotension artérielle orthostatique ou post-prandiale, constipation, pollakiurie et dysurie, modification de la sudation, hypersialorrhée...

c- Les signes sensitifs

Paresthésies, douleurs, crampes peuvent être gênantes de jour comme de nuit expliquant alors avec l'inconfort, les troubles sphinctériens, les troubles thymiques et la mauvaise qualité du sommeil.

d- Les troubles cognitifs

Si les tests neuropsychologiques décèlent chez nombre de parkinsoniens une bradyphrénie et des perturbations des tests évaluant les fonctions exécutives tel que les troubles de la mémoire, du langage et la perturbation des tests frontaux, dans 15 à 20 % des cas environ ces désordres neuropsychologiques évoluent vers un état démentiel [7].

e- Les troubles thymiques

La dépression, fréquente et parfois précoce, considérée longtemps comme exclusivement réactionnelle serait parfois symptomatique, dopamino-dépendante.

Ces différents éléments sémiologiques expliquent la présentation classique, le retentissement fonctionnel de la maladie et chacun imagine sans peine le parkinsonien se levant difficilement du siège, voûté, fléchi, se déplaçant à petits pas, parfois avec blocage, amimique, s'exprimant d'une voix éteinte et monotone, tremblant, ayant quelques difficultés à boutonner, à couper la viande...

B- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Dans la mesure où le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur des critères cliniques, les examens complémentaires voient leur place limitée aux situations de doute diagnostique, soit au début de la maladie, devant des signes atypiques, soit au cours de son évolution, devant une aggravation rapide ou une dégradation de la réponse thérapeutique à la L-dopa faisant suspecter un diagnostic autre que la MPI. Cependant, à côté de leur contribution essentielle au diagnostic différentiel de la MPI, principalement avec les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, mais aussi avec les syndromes parkinsoniens secondaires, les examens complémentaires peuvent être utiles à une meilleure évaluation ou à une description plus précise des symptômes cliniques et de leurs conséquences, contribuant de plus à la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques dans un objectif de « recherche » [42].

1-Examens utiles au diagnostic différentiel

a- Biologie

Il reste traditionnel et consensuel d'éliminer, chez les patients débutant un syndrome parkinsonien avant 45 ans, une maladie de Wilson par le bilan cuprique (plasmatique et urinaire) et le dosage de la coeruleoplasmine plasmatique : plus anecdotiquement, il peut être justifié,

toujours chez des sujets jeunes, d'écarter les hypothèses d'une neuroacanthocytose de présentation atypique par la recherche d'hématies déformées au test de Ham-Dacie ou d'un syndrome de Fahr par la recherche d'une hypoparathyroïdie. Le champ d'application de la génétique au diagnostic différentiel reste potentiel, toute hypothèse diagnostique (maladie de Huntington, dystonie dopasensible) doit s'appuyer sur une enquête familiale exhaustive après information du patient et avec son consentement [42].

b- Imagerie morphologique

L'utilisation de la scanographie cérébrale sert à éliminer des lésions focales, tumorales et infectieuses, ou des lésions plus diffuses, traumatiques, vasculaires, dont le développement éventuellement progressif peut prendre une allure pseudoparkinsonienne avec même, dans certains cas, une réponse à la L-dopa suffisamment nette pour être trompeuse, toutefois, les situations bien documentées de ce type restent plutôt rares [43].

L'imagerie par résonance magnétique encéphalique apporte une contribution de plus en plus reconnue au diagnostic des Parkinson « plus » [44]. Des aspects évocateurs ont été, en effet, décrits récemment pour les atrophies multisystématisées de forme cérébelleuse où il y a une atrophie du pont et du cervelet avec signal hyperintense linéaire bordant le putamen sur un fond hypo-intense du putamen postérolatéral en séquence T2, pour la paralysie supranucléaire progressive, l'IRM encéphalique décèle une atrophie à prédominance mésencéphalique de la région tectale périacqueducale avec signal hyperintense en T2 et pour la dégénérescence corticobasale, on trouve une atrophie corticale frontopariétale asymétrique aux dépens du côté controlatéral à celui de l'atteinte clinique.

c- Electrophysiologie

L'électroencéphalogramme peut contribuer au diagnostic différentiel avec une démence à corps de Lewy diffus dans laquelle est souvent observé un ralentissement diffus de l'activité de fond avec ondes lentes frontotemporales [45]. La polysomnographie peut contribuer à caractériser les troubles du sommeil, notamment ceux associés au sommeil paradoxal [46].

L'électromyographie, notamment périnéale, couplée à l'urodynamique, garde une utilité confirmée pour le diagnostic différentiel avec les atrophies multisystématisées, caractérisées par une hypoactivité du détrusor et une dénervation marquée des sphincters urétral et anal.

L'électroculographie permet, de façon non invasive, de mettre en évidence des anomalies de réalisation des saccades, notamment verticales, ainsi que des erreurs persévératives dans le test des antisaccades qui caractérisent la paralysie supranucléaire progressive [47].

2– Examens de « recherche »

a– Biologie

Il s'agit pour l'essentiel des dosages de L-dopa plasmatique par méthode de chromatographie liquide à haute performance, ces dosages ne se conçoivent que de façon répétée à intervalles précis suivant la prise d'une dose de L-dopa pour en dessiner la cinétique plasmatique représentative du processus d'absorption digestive puis de son élimination progressive du milieu sanguin [48].

b– Imagerie fonctionnelle

La tomographie par émission de positon reste potentiellement un outil majeur de diagnostic par le marquage in vivo, à l'aide de L-dopa marquée au 18-fluor, du fonctionnement du système dopaminergique nigrostriatal, cette application, qui est utile non seulement au début de la phase symptomatique [49] mais aussi au cours de la progression de la maladie, reste peu accessible et d'un coût élevé. Toutefois, la tomoscintigraphie monophotonique, utilisant pour marquer les terminaisons dopaminergiques striatales un analogue cannabinoïde marqué à l'iode 123, offre déjà une alternative avec des perspectives de développement très prochaines en raison de son coût plus acceptable et de son accessibilité meilleure [50]. L'imagerie fonctionnelle cérébrale peut aussi être utilisée en dehors de préoccupations diagnostiques, pour identifier des anomalies d'activation métabolique des zones cérébrales, notamment au cours de tâches motrices dans la maladie de Parkinson.

c– Imagerie morphologique et spectroscopie

Il s'agit ici d'applications de la résonance magnétique orientées sur l'identification du contenu moléculaire dans les régions cérébrales. Ainsi, l'IRM a pu contribuer à préciser la redistribution du fer entre striatum et SN dans la MPI, tandis que la spectroscopie de résonance magnétique (SRM) peut approcher le processus de mort neuronale striatale en mettant en évidence une réduction du pic de N-acétylaspartate dans les atrophies multisystématisées [51].

d– Electrophysiologie

Les enregistrements du tremblement par accélérométrie avec analyse du spectre de fréquence, couplée éventuellement à l'électromyographie de surface, peuvent contribuer à en objectiver les caractéristiques cliniques et, en fonction des variantes techniques utilisées, apporter une forme d'évaluation quantitative. De plus, ce type d'analyse peut aider à reconnaître le tremblement myoclonique de l'atrophie multisystématisée [42].

L'études de l'excitabilité des régions corticales motrices par stimulation magnétique transcrânienne et des voies réflexes du tronc cérébral permet une meilleure compréhension des phénomènes d'inhibition latérale et de focalisation des messages afférents corticaux, tandis que l'analyse des réflexes du tronc cérébral permet de retrouver une altération des réponses dans la paralysie supranucléaire progressive, alors que celles-ci sont relativement préservées dans la MPI [42].

L'étude de la préparation et de l'exécution du mouvement est une approche neurophysiologique de l'akinésie utilisant des procédures diverses notamment le temps de réaction, corrélats électrophysiologiques de la préparation motrice, mesures de la vitesse et de la précision des mouvements. Les activités motrices les plus complexes (marche, production vocale) nécessitent des analyses multiparamétriques.

Les mesures du temps de réaction (TR) montrent qu'il est en règle allongé dans la MPI et les syndromes parkinsoniens. Cependant, le délai central (différence de durée entre TR de choix et TR simple, correspondant au temps supplémentaire nécessaire à la sélection d'une réponse) n'est pas allongé dans la MPI par rapport à la normale [52]. De plus, la facilitation de la

préparation motrice par des informations préalables sur la réponse attendue reste plus ou moins préservée dans la MPI selon que ces informations sont fournies d'une manière explicite ou implicite.

Les corrélats électrophysiologiques de la préparation motrice se révèlent anormaux au cours de la maladie de Parkinson.

La mesure de la vitesse d'exécution du mouvement confirme le ralentissement de celui-ci. Les enregistrements EMG montrent l'amplitude insuffisante de la bouffée initiale du muscle agoniste avec déficit du réglage de la force musculaire et perte des ajustements posturaux anticipés. La précision du mouvement est préservée grâce à l'utilisation accrue des réafférences visuelles, la suppression de la vision du mouvement révélant une réduction d'amplitude de celui-ci.

L'analyse multiparamétrique de la posture et de la marche révèle que, malgré les changements visibles de la posture debout stabilisée dans la maladie de Parkinson, la position de la projection verticale du centre de gravité (CG) reste peu modifiée par rapport aux sujets normaux. Au cours de l'initiation de la marche, il existe une nette réduction des forces propulsives permettant d'accélérer le CG vers l'avant dans la maladie de Parkinson, ce qui va entraîner une diminution marquée de la longueur du pas. Au cours de la locomotion, la réduction de la longueur de l'enjambée et de la vitesse de progression est confirmée avec l'amélioration de ces paramètres par l'utilisation accrue des réafférences visuelles grâce à des lignes horizontales placées sur le sol.

C- LES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Les critères cliniques habituellement retenus dans la littérature sont les trois signes cardinaux de la maladie – tremblement de repos, bradykinésie, rigidité – auxquels s'ajoutent l'asymétrie des symptômes, l'absence de signe atypique, l'absence d'autre étiologie, et une réponse marquée à la L-Dopa.

L'examen neuro-pathologique post-mortem apportant la meilleure preuve diagnostique, l'étude idéale examinerait les critères diagnostiques validés dans des études prospectives basées sur des confirmations anatomo-pathologiques.

Une étude clinico-pathologique rétrospective a permis d'évaluer la valeur prédictive positive des différents critères cliniques en les confrontant systématiquement à la vérification neuropathologique du diagnostic de MPI [43].

Cette étude, portant sur 100 cas de MPI diagnostiqués cliniquement, a fait l'objet d'un examen neuro-pathologique dans le cadre de la banque de cerveaux de la « Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni » (UKPDSBB), ne confirmant le diagnostic de MPI que dans 76 de ces cas. Les autres 24 cas, pour lesquels aucun corps de Lewy n'a été observé se répartissaient en 6 cas de PSP, 6 cas de maladie type Alzheimer, 5 cas d'AMS, 3 cas d'atteinte vasculaire, 2 cas d'atrophie nigrique isolée sans corps de Lewy, 1 cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique et 1 cas sans anomalie significative.

Les valeurs prédictives positives (probabilité d'avoir une MPI confirmée à l'examen neuropathologique) étaient les suivantes [43]:

- Le tremblement : 91 % lorsqu'il était prédominant et 82 % lorsqu'il était au second plan, associé à un autre signe clinique.
- L'asymétrie des symptômes : 85 %.
- Le syndrome akinéto-rigide : 82 % lorsqu'il était associé, et seulement 57 % lorsqu'il était prédominant.

La valeur prédictive positive (VPP) augmentait à 88 % pour la combinaison des 3 signes cardinaux et à 90 % si ces 3 signes étaient associés à un début asymétrique et à l'absence de signes atypiques pour la MPI. La réponse clinique à la L-Dopa obtenait une VPP de 78 % en cas d'efficacité marquée sur les symptômes [43].

Le diagnostic de MPI peut être remis en cause à tout moment. Il est adapté à l'évolution de la maladie et peut se faire en 3 étapes [43]:

- Au début de la phase symptomatique, les critères ayant une VPP élevée doivent être privilégiés : tremblement de repos, asymétrie initiale des symptômes. L'absence de signes atypiques pour le diagnostic de MPI, contribuant à exclure les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs et l'absence d'autres étiologies ,écartant les syndromes parkinsoniens secondaires, seront aussi vérifiées à ce stade, comme tout au long du suivi du patient. À ce stade dit « de novo », le critère pharmacologique, réponse clinique marquée à la L-Dopa, n'est pas significatif. En cas de doute diagnostique suggérant l'existence d'une autre affection que la MPI, des examens complémentaires peuvent être réalisés.
- Après un délai de 3 à 5 ans, la réponse pharmacologique devient un critère utilisable si l'amélioration des symptômes est supérieure à 50 % (score UPDRS : Fahn et al, 1987 [\[Tab.1\]](#)) en utilisant la L-Dopa et/ou un agoniste dopaminergique à doses suffisantes. Cela permet d'écarter les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs qui répondent moins bien au traitement dopaminergique à ce stade de la maladie. Il convient de vérifier aussi l'absence de signes cliniques atypiques, et que l'évolution a bien été progressive.
- Après une dizaine d'années d'évolution de la MPI, la réponse pharmacologique positive est confirmée et s'accompagne fréquemment de dyskinésies et de fluctuations d'efficacité.

L'évaluation clinique permet encore d'éliminer les formes prolongées des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs.

D-EVALUATION CLINIQUE

Maladie chronique d'évolution progressive, la MPI associe des déficiences motrices souvent initiales et révélatrices, à savoir la rigidité, l'akinésie et le tremblement, mais aussi d'autres troubles qui vont accroître le handicap de ces patients, tels que les troubles cognitifs, la dysautonomie avec des troubles vésicosphinctériens, l'hypersialorrhée, les troubles de la déglutition, les troubles orthopédiques dans les formes évoluées. La particularité de ces troubles est leur variabilité dans le temps jusqu'à un stade évolué de la maladie. La survenue de troubles

posturaux responsables de chutes marque le tournant évolutif. L'évolution de ce déclin à la fois moteur, cognitive et viscéral aboutit à un état grabataire.

La nécessité d'apprécier objectivement le résultat d'un traitement est apparue avec les premiers moyens efficaces : en 1956, England et Schwab [53] proposaient une échelle en 10 points permettant d'évaluer l'effet de la thalamotomie. L'avènement du traitement médicamenteux substitutif n'a fait que confirmer cette nécessité.

En routine l'évaluation est clinique, les techniques instrumentales étant réservées à la recherche. L'évaluation dans le cadre de la MPI est essentiellement le fait d'échelles cliniques. Ces échelles doivent répondre aux préoccupations du praticien. Elles visent une évaluation objective de la sévérité, de la fluctuation, de la progression des symptômes cliniques ainsi que de leur retentissement sur la vie quotidienne, pour une maladie chronique et évolutive.

L'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [Tab.1] a emporté l'adhésion. Cette échelle est le résultat des efforts des membres de la *Movement Disorder Society* à partir des années 1980 pour créer un outil multidimensionnel de bonne qualité métrologique incorporant les apports des nombreuses échelles alors existantes; cet outil devait en particulier évaluer les fluctuations de la déficience motrice au cours du nycthémère, et détecter les complications du traitement médicamenteux comme les échappements thérapeutiques (effet *on-off*). L'objectif était de créer un outil universel, valide et fiable, utilisable pour les essais thérapeutiques, comme pour le suivi du patient.

1-L'échelle UPDRS

L'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ou UPDRS [Tab.1] est une échelle multidimensionnelle évaluant les symptômes de la maladie de Parkinson et leurs conséquences fonctionnelles ; elle est aujourd'hui un outil consensuel [43].

Elle est organisée en six sections, les quatre premières évaluant successivement les fonctions cognitives et l'humeur (section I), la section II étant un autoquestionnaire de l'handicap (13 items), la section III est une hétéroévaluation clinique de la motricité (14 items), enfin la

section IV est une évaluation par l'examineur des dyskinésies (4 items) et des fluctuations motrices (4 items) lors du nycthémère. Les items de ces quatre sections sont classés de la normalité (0) au déficit le plus sévère (4), hormis les items 40 à 42 de la section IV classés de 0 à 2. La passation demande environ 20 à 30 minutes en fonction de l'état du patient et de l'expérience de l'examineur [53].

Les tests cliniques des sections III et IV doivent être effectués en phase « on » comme en phase « off » ; en particulier le handicap en fonction des heures doit être précisé en section II (handicap de vie quotidienne). Pour la section III, chaque membre est examiné pour ce qui est du tremblement, de la rigidité, de l'agilité. Les deux autres sections sont la classification de Hoehn et Yahr en cinq stades et l'échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England en 11 stades de 100 % (absence de retentissement) à 0 % stade où le sujet est grabataire avec des fonctions végétatives altérées [54].

On peut compléter l'évaluation de la fonction motrice par des tests chronométrés :

- › Pour le membre supérieur par le « tapping test » consistant à réaliser une tâche répétitive et rythmée de martelage des doigts, ou bien de pronosupination, d'opposition des doigts ;
- › La marche par mesure du temps mis pour un parcours de 10 m à vitesse confortable. Il est nécessaire de réaliser ces tests dans les mêmes conditions, en particulier dans les mêmes délais par rapport aux prises médicamenteuses.

Les qualités métrologiques de l'UPDRS sont [55]:

- › Bonne sensibilité au changement et en particulier pour la section III ;
- › Bonne consistance interne de la section motrice III en phase « on » comme « off » (coefficient α de Cronbach à 0,95 et 0,90 respectivement), bonne corrélation des six domaines cliniques de cette section III avec les stades de Hoehn et Yahr et l'échelle de Schwab et England ;
- › Reproductibilité inter-examineur satisfaisante pour l'ensemble des rubriques de l'UPDRS sauf pour les items expression orale et parole de la section III ;

- Reproductibilité inter-test satisfaisante dans les formes légères de la maladie, mais non dans les formes très fluctuantes.

À l'usage on peut faire un certain nombre de reproches [56] à cette échelle :

- L'évaluation de la motricité (section III) explore assez bien les symptômes cardinaux (tremblement, rigidité, akinésie) mais l'analyse de la posture comme de la marche, de la parole et de l'expression faciale reste succincte voire imprécise ;
- La fonction cognitive (section I), avec quatre items en tout, est trop superficiellement abordée tant du point de vue de l'efficacité intellectuelle, que de la capacité d'initiation ou de l'intensité du syndrome dépressif.
- Les effets du traitement sont explorés dans la section IV, où ne sont pas précisés la distribution temporelle des dyskinésies, mais seulement leur caractère prévisible (*wearing off*) ou imprévisible par effet « on-off ». Son renseignement peut être aidé par un cahier d'observation journalière rempli par le patient.

Le suivi par l'UPDRS permet de détecter les signes de Doparésistance, en particulier troubles de la posture et de la marche, troubles de la déglutition, dysarthrie ; leur apparition peut signer l'entrée dans le déclin moteur avec à la fois inefficacité de la L-Dopa, fluctuations imprévisibles et dyskinésies ou bien conduire à remettre en question le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique. L'avis du neurologue est alors requis.

Cependant en dépit d'un usage large et répandu, certaines faiblesses métrologiques ont conduit des auteurs à proposer des alternatives plus pragmatiques et moins chronophages.

Ainsi Van Hilten et al. [57] en 1994 a proposé une réduction des parties II et III en huit items sans perte de validité ni fiabilité. À partir d'une étude multicentrique européenne [58], a été développé un score très inspiré de l'UPDRS, mais plus compact, le *Short Parkinson's Evaluation Scale* (SPES). Cette insuffisance a conduit à l'usage d'échelles complémentaires.

2-Les tests complémentaires

Les limites de l'UPDRS conduisent à proposer divers tests initialement non adaptés à la maladie de Parkinson, mais qui permettent de mesurer les déficiences mal ou non explorées par l'UPDRS.

a- Cognition

Le *Mini-Mental State Examination* ou MMS est un test générique qui permet d'apprécier de façon rapide et standardisée l'état cognitif ; il est largement connu et utilisé, mais peu adapté aux démences légères qu'il détecte mal. Les traitements anticholinergiques peuvent générer des accès de confusion et des troubles chroniques de la mémoire chez le sujet âgé, qu'il faudra distinguer d'un syndrome démentiel. Le test de Mattis, incluant 22 items et explorant les capacités de raisonnement, la mémoire, l'attention, l'initiation et les praxies visuoconstructives paraît plus adapté aux désordres cognitifs sous-corticofrontaux du parkinsonien ; il est complexe, chronophage et demande une formation particulière [54].

Il importe surtout de faire la part des désordres cognitifs et des troubles de l'attention et de la mémorisation liés à un syndrome dépressif ; dans ce contexte le diagnostic et l'évaluation de la dépression est indispensable.

b- Dépression

Bien que la dépression touche un parkinsonien sur deux il n'y a pas d'échelle spécifique. L'échelle de Hamilton est renseignée lors d'un entretien semi-structuré. Elle peut être parasitée par les troubles moteurs, car la bradykinésie et le faciès figé ne doivent pas être interprétés comme une tristesse apparente, et les difficultés de concentration peuvent être dues aux troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. L'échelle *Montgomery And Asberg Depression Scale* ou MADRS s'exonère des ces aspects moteurs et explore lors de l'entretien la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction du sommeil et de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes, les idées de suicide.

Elle est complexe, demande un neuropsychologue formé, mais fournit des renseignements fiables et constitue une excellente mesure de la thymie [54].

c- Dysarthrie

Il s'agit d'échelles perceptuelles qui apprécient qualitativement le trouble de la parole. Plusieurs ont été proposées dans la maladie de Parkinson, mais l'évaluation clinique de la dysarthrie, quoique non spécifique, est la plus descriptive. Elle explore la parole en quatre temps : la conversation libre, la passation d'une grille analytique d'évaluation clinique, l'étude de la production des phonèmes et des mots, la lecture d'un texte à haute voix [54].

d- Désordres dysautonomiques et vésicosphinctériens

Visser et al. [59] ont récemment proposé un questionnaire, le SCOPA-AUT, évaluant les troubles dysautonomiques gastro-intestinaux, vésicosphinctériens, cardiovasculaire, de la pupillomotricité et de la thermorégulation, et ceux liés à la sexualité; l'étude de validité a confirmé sa fiabilité et sa reproductibilité. Elle n'est pas validée en français.

e- Qualité de vie

Le *Parkinson's Disease Quality of life Questionnaire* (PDQL) est une échelle explorant en 37 items quatre dimensions : symptômes parkinsoniens, symptômes systémiques, aspects émotionnels et sociaux ; de bonne consistance interne (coefficient de 0,80 à 0,87), elle a des qualités métrologiques qui en font un outil de recherche clinique [54].

Toutes les échelles ne peuvent pas remplacer un interrogatoire et un examen clinique bien menés. S'il est clair que l'évaluation de procédures thérapeutiques ou de recherches cliniques physiopathologiques doit utiliser des outils de mesure – dont les échelles ne sont qu'un aspect – leur utilisation en pratique quotidienne est moins évidente. Les échelles d'évaluation doivent être choisies en fonction des questions posées. Elles sont une aide au suivi du malade et doivent servir à la quantification de l'effet du traitement qu'il soit médicamenteux (test à la L-Dopa) ou neuro-chirurgical.

A ce titre l'UPDRS est à ce jour avec un bon niveau de preuve l'outil le mieux évalué qui peut être complété par des échelles spécifiques dans certains domaines.

Tableau 1 : Echelle UPDRS (FAHN et ELTON, 1987)

D: droit; G: gauche; AH : AKINETO-HYPERTONIQUE ; M: MIXTE ; T: TREMBLANTE ; dysk : DYSKINESIES

NOM :	Date :	UPDRS
Année de naissance :	Stable : oui non	Prédominance : D-G-AH-M-T
Début de maladie :	Début de traitement :	Cocher : ☐ seul ☐ conjoint ☐ enfant ☐ autre

I) Etat mental, comportementale, thymique 1. affaiblissement intellectuel 0 1 2 3 4 2. trouble de la pensée 0 1 2 3 4 3. dépression 0 1 2 3 4 4. motivation-initiative 0 1 2 3 4 II) Activité dans la vie quotidienne 5. parole 0 1 2 3 4 6. salivation 0 1 2 3 4 7. déglutition 0 1 2 3 4 8. écriture 0 1 2 3 4 9. s'alimenter 0 1 2 3 4 10. habillage 0 1 2 3 4 11. hygiène 0 1 2 3 4 12. se retourner dans le lit 0 1 2 3 4 13. chutes non liées au piétinement 0 1 2 3 4 14. piétinement 0 1 2 3 4 15. marche 0 1 2 3 4 16. tremblement 0 1 2 3 4 17. douleurs 0 1 2 3 4 III) Examen moteur 18. parole 0 1 2 3 4 19. expression faciale 0 1 2 3 4 20. tremblement de repos 0 1 2 3 4 21. tremblement d'action 0 1 2 3 4 22. rigidité 0 1 2 3 4 23. tapotement des doigts 0 1 2 3 4 24. mouvements des mains 0 1 2 3 4 25. mouvements alternatifs 0 1 2 3 4 26. agilité de la jambe 0 1 2 3 4 27. se lever d'une chaise 0 1 2 3 4 28. posture 0 1 2 3 4 29. stabilité posturale 0 1 2 3 4 30. démarche 0 1 2 3 4 31. bradykinésie 0 1 2 3 4	IV) Complications du traitement A) DYSKINESIES 32. durée 0 1 2 3 4 33. incapacité 0 1 2 3 4 34. dysk. douloureuses 0 1 2 3 4 35. dysk. Matinale précoce Oui = 1 Non = 2 B) FLUCTUATIONS MOTRICES 36. périodes off prédictives Oui=1 Non=2 37. périodes off non prédictives Oui=1 Non=2 38. périodes off brutales Oui=1 Non=2 39. proportion de off 0 1 2 3 4 C) AUTRES COMPLICATIONS 40. anorexie, nausée Oui=1 Non=2 41. insomnies, somnolence Oui=1 Non=2 42. hypotension orthostatique Oui=1 Non=2 STADES DE HOEHN ET YAHR Stades : 0-1-1,5-2-2,5-3-4-5 AVQ-SCHWALB et ENGLAND 100% –totalement indépendant 90% – indépendant mais plut lent 80% – indépendant conscient de sa lenteur 70% –pas tout à fait indépendant 60% –partiellement indépendant 50% –aide dans 50% des activités 40% –très dépendant 30% –peu d'activités effectuées seul 20% –ne fait rien seul- aide légèrement 10% –alité- totalement dépendant 0% –alité- troubles végétatifs
--	---

VI- TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement médical de la maladie de Parkinson a pour principaux objectifs de corriger les Symptômes, en particulier moteurs, d'atténuer leurs conséquences sur la vie personnelle et sociale du patient et d'augmenter son espérance de vie.

La découverte de la lévodopa dans les années 1960 a considérablement modifié la prise en charge des malades parkinsoniens, offrant un traitement réellement efficace, voire spectaculaire. Cependant, elle a également montré ses limites. En effet, après une période de lune de miel généralement de quelques années, la majorité des patients présentent une majoration de leur symptomatologie extrapyramidale accompagnée de diverses complications réduisant progressivement leur autonomie et leur qualité de vie.

C'est pourquoi d'autres molécules ont été développées, enrichissant progressivement l'arsenal thérapeutique dans le double but d'améliorer l'effet symptomatique du traitement et d'offrir éventuellement une neuroprotection susceptible de freiner l'évolution naturelle de la maladie.

Mais malgré de nombreux essais cliniques, plusieurs questions restent sans réponse et la stratégie thérapeutique initiale est encore sujette à controverse.

A-MOYENS MEDICAUX

1-La Lévodopa (*L-Dopa*)

Elle reste la pierre angulaire de la prise en charge des patients et le plus efficace des médicaments antiparkinsoniens. L'adjonction à la L-Dopa d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase a permis de minimiser les effets périphériques digestifs et tensionnels de la L-Dopa.

La L-Dopa a largement fait la preuve de son efficacité à long terme sur la triade symptomatique de la MPI et la sensibilité des symptômes à la dopathérapie constitue même un critère de diagnostic positif, de forte VPP. Par ailleurs, elle a démontré son efficacité à réduire la

mortalité. Cependant, des complications motrices, souvent sévères, comme les fluctuations motrices et les dyskinésies, apparaissent dans 86% des cas après la période de «lune de miel», quelle que soit la forme galénique du produit [43].

2-Les agonistes dopaminergiques

Ils comprennent la bromocriptine, le lisuride, le piribédil et le ropinirole, le pergolide, le pramipexole et la cabergoline. L'apomorphine occupe une place particulière en raison de son mode d'utilisation par voie sous cutanée.

Ils diffèrent entre eux : par leur structure, dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, lisuride, cabergoline) et non dérivés (ropinirole et pramipexole) ; par leur affinité plus ou moins spécifique pour un ou plusieurs types de récepteurs dopaminergiques ; par leur pharmacocinétique [43].

Dans l'ensemble, les agonistes dopaminergiques ont une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-Dopa mais toutes les études réalisées soulignent une moindre incidence d'effets moteurs indésirables, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association à la L-Dopa [43].

Ils partagent les mêmes effets secondaires, digestifs, habituellement réversibles sous domperidone, et psychiatriques comme la confusion, les hallucinations, le délire, et l'insomnie, qui les font déconseiller chez les parkinsoniens âgés.

Ils peuvent parfois, à faible dose, avoir un effet paradoxal d'aggravation de la symptomatologie parkinsonienne. Pourtant, ils doivent être instaurés de façon progressive pour en améliorer la tolérance [43].

3-Les autres moyens médicaux

a- L'amantadine

Son activité antiparkinsonienne a été découverte fortuitement et son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Elle aurait un rôle d'agoniste dopaminergique et d'antagoniste des récepteurs glutamatergiques, mais son efficacité reste inférieure à celle de la L-Dopa. Des

études contrôlées ont montré qu'elle améliore tous les signes cardinaux de la MPI mais son effet s'épuise avec le temps. Elle peut être à l'origine d'un état confusionnel surtout chez le sujet âgé.

b- Les anticholinergiques

Ils ont démontré une efficacité modérée dans la MPI, en particulier sur le tremblement. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients âgés mais peuvent être initiés chez des sujets jeunes dont les fonctions cognitives sont normales.

c- Les inhibiteurs sélectifs de la monoamine-oxydase B (IMAO B)

La sélégiline prolonge la durée d'action de la lévodopa en diminuant le catabolisme de la dopamine. Son activité antiparkinsonienne est faible. Elle aurait une action neuroprotectrice en bloquant la formation de radicaux libres.

d- Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyl transferase (ICOMT)

Administrés en même temps que la L-Dopa, ils bloquent son métabolisme périphérique et augmentent la biodisponibilité de la dopamine cérébrale. Ils ont une activité dans les fluctuations motrices.

B-LA REEDUCATION

La rééducation occupe une place majeure dans la vie du parkinsonien. Le type et le moment de la rééducation sont difficiles à définir. Ils sont liés au projet thérapeutique dans son ensemble en fonction du stade évolutif. Ce projet thérapeutique est défini par les différents acteurs de la prise en charge. Ils définissent en coopération avec le patient et son entourage des objectifs communs.

Les objectifs sont variés dans leur nature. Certaines sont d'ordre préventif concernant la fonction respiratoire et les chutes. D'autres sont plus spécifiques selon la gêne fonctionnelle telle que la micrographie, la dysphonie, la déambulation et la posture. Et d'autres sont plus palliatives et globales comme les complications de décubitus et limitations articulaires [43].

Au début de la maladie, la gêne fonctionnelle reste faible et répond le plus souvent de façon nette au traitement médicamenteux. Une prise en charge rééducative, essentiellement motrice, peut cependant être proposée au patient de façon pragmatique, elle se situe dans une action de prévention visant à préserver les capacités physiques générales du patient et à atténuer d'éventuels symptômes douloureux [42,43].

A la phase évoluée de la MPI, la rééducation motrice doit s'adapter à l'état moteur du patient avec un travail actif nécessairement limité aux périodes *on*, les périodes *off* permettant d'aborder les aides aux transferts, les manoeuvres de retournement au lit, le contrôle des chutes et la prévention des déformations articulaires avec la prise en charge des douleurs musculaires. En pratique, après un temps de mise en condition physique générale, la séance de rééducation active travaille la motricité des membres puis le contrôle de l'équilibre et de la marche, en insistant spécifiquement sur les rotations axiales dont il faut maintenir les amplitudes. La rééducation de la parole et de la déglutition doit également s'adapter à ces contraintes mais reste encore très largement sous utilisée si l'on considère les besoins des patients [42,43].

D'une manière générale, la rééducation fonctionnelle représente dans la maladie de Parkinson un élément important de la prise en charge dont le coût économique se révèle presque équivalent à celui des médicaments [43]. En raison de l'approche pragmatique qui a prévalu dans la mise en place de ces techniques, les pratiques de rééducation n'ont encore été que rarement évaluées dans leur efficacité. Prenant en compte cette situation de fait, il apparaît souhaitable de prévoir pour l'avenir une méthodologie d'évaluation de chaque domaine spécifique de la motricité (marche, voix, déglutition) avec des objectifs précis et quantifiables dans un cadre multidisciplinaire [43].

C-EVOLUTION SOUS TRAITEMENT MEDICAL

Lorsque la L-dopa devient nécessaire, elle est introduite progressivement à la dose minimale efficace, le patient devant rester préférentiellement légèrement sous dosé, ce qui

semble retarder les complications thérapeutiques. Le bénéfice est à ce point évident que le malade entame avec la dopathérapie une lune de miel. Elle ne dure malheureusement que quelques années, des difficultés thérapeutiques apparaissant dans 50 % des cas après 5 ans et 90 % des cas à 10 ans [7]. Elles sont consécutives aux fluctuations motrices, aux mouvements involontaires, aux signes tardifs de la maladie.

Les mouvements involontaires selon une étude prospective [60] apparaissent avant les fluctuations motrices.

Les mouvements involontaires de milieu de dose survenant au pic plasmatique de L-dopa et à l'acmé de l'effet thérapeutique sont choréiques, choréoathétosiques, intéressant l'extrémité céphalique et les membres supérieurs, ils sont rarement dystoniques. Les mouvements involontaires de début de dose annoncent l'effet thérapeutique : balliques, brefs ou plus rarement lents rythmiques, ils intéressent surtout les membres inférieurs. Des manifestations dystoniques peuvent apparaître en fin de dose voire en période off par exemple au réveil (dystonie du petit matin) ; elles siègent surtout aux membres inférieurs et ont un caractère douloureux [7]. Les dyskinésies de début et de fin de dose sont souvent associées : dyskinésies biphasiques.

Les fluctuations motrices ou phénomène *ON-OFF* traduisent la perte transitoire d'efficacité de la dopathérapie, les neurones dopaminergiques restants n'étant plus capables d'amortir les variations plasmatiques de la L-dopa. Sémiologiquement on distingue : l'akinésie du petit matin, l'akinésie de fin de dose (*wearing-off*) où l'efficacité d'une prise de L-dopa disparaît en trois heures, avant la prise suivante, l'akinésie insensible lorsque la L-dopa n'entraîne aucune amélioration, l'akinésie nyctémérale survenant surtout en début d'après-midi et l'akinésie nocturne [7].

Avec le temps, la journée du parkinsonien est faite de la succession de diverses périodes : déblocage (*on*) avec ou sans dyskinésie de milieu de dose, blocage (*off*) avec ou sans mouvement involontaire en particulier dystonique, le passage de l'une à l'autre pouvant se faire parfois très brutalement, en quelques secondes ou minutes: effet *on-off*.

Le problème principal qui se pose au praticien devant une gêne fonctionnelle caractérisée chez un parkinsonien est celui de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

Selon les recommandations actuelles, l'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques [43,61] :

- En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables.
- Lorsque la gêne est minime : les agonistes dopaminergiques, la sélégiline, les anticholinergiques peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge; il est donc possible de différer l'introduction des traitements dopaminergiques en ayant recours à l'amantadine ou à la sélégiline, mais ces deux options ne permettent pas en monothérapie de contrôler des symptômes invalidants et la nécessité de mettre en route un traitement dopaminergique s'imposera quelques mois plus tard. Chez le sujet jeune ayant une forme tremblante de maladie de Parkinson, les anticholinergiques peuvent s'avérer un choix intéressant mais ce traitement est fortement déconseillé en raison de ses effets secondaires chez le sujet âgé [62].
- Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement:
 - Chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible. Tous les auteurs s'accordent à privilégier les agonistes dopaminergiques en monothérapie car cela permet de retarder l'apparition des complications motrices liées à la dopa [63,64,65,66]. L'instauration du traitement doit être progressive sous couvert de dompéridone si besoin. L'efficacité est satisfaisante, proche de celle de la L-dopa à condition de monter à des posologies importantes en fonction de la tolérance et ne pas rester en sous-dosage thérapeutique [65,66,67]. Tous les agonistes peuvent être utilisés en première intention sauf le pergolide qui, en raison de valvulopathies rapportées récemment ne doit être prescrit qu'en l'absence de cardiopathie et en cas d'échec des autres

agonistes [68]. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose de L-Dopa doit rester la plus faible possible,

→ Chez le sujet âgé, la L-Dopa peut être utilisée en première intention, en raison d'une meilleure tolérance, d'une efficacité supérieure et d'un risque moindre de complications motrices. Le traitement est instauré lentement pour atteindre un premier pallier à 300 mg/j en 3 prises. Le bénéfice est en général important mais la posologie doit parfois être augmentée jusqu'à 600 mg/j s'il n'a pas été obtenu d'amélioration franche. Il convient néanmoins de respecter la règle de la plus petite dose efficace afin de réduire le risque de dyskinésies qui est proportionnel à la dose. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces [69].

À côté de la prise en charge médicamenteuse, il est primordial de maintenir une activité physique régulière et de respecter une alimentation équilibrée. Dans de nombreux cas une prise en charge kinésithérapique est bénéfique surtout si le patient est spontanément peu actif [70].

**APPROCHES
NEUROCHIRURGICALES**

Face aux limites des traitements à visée dopaminergique responsables de fluctuations motrices et de dyskinésies liées à la lévodopa, on assiste, depuis le début des années 1990, à un regain d'intérêt pour les traitements neurochirurgicaux de la maladie de parkinson. Les progrès de la neuro-imagerie, des techniques de chirurgie stéréotaxique et l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base du crâne ont permis d'améliorer d'une part les techniques lésionnelles avec la réalisation de lésions plus ciblées du thalamus et du globus pallidus, et d'autre part de développer la technique de stimulation cérébrale profonde. Parallèlement, les premières greffes intrastriales de neurones dopaminergiques fœtaux étaient pratiquées, basées sur l'observation d'un déficit dopaminergique au sein du putamen au cours de la maladie de parkinson. Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de l'évolution de la maladie de parkinson ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection définis. Le choix de la technique doit concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale [71].

I– BASE PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

A–BASES ANATOMO–FONCTIONNELLES

Selon le schéma de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base, il existe au cours de la maladie de parkinson une hyperactivité du globus pallidus et de la substance noire pars reticulata liée à des décharges excessives des voies glutamatergiques subthalamopallidales. L'hyperactivité du complexe GPi/SNr a pour effet d'inhiber la voie de sortie thalamo–corticale. L'origine de l'hyperactivité du NST reste débattue, elle pourrait être le résultat d'une hyperactivité de la voie cortico–sousthalamique, faisant de ce noyau une structure majeure dans l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base. L'étude des modèles animaux de maladie de parkinson (singe MPTP) a permis de démontrer qu'une lésion de l'une ou de l'autre de ces structures anatomiques permettait d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens [72].

B-MECANISME D'ACTION

La réalisation des premières lésions était basée sur des données empiriques et sur les constatations anatomiques faites après lésion vasculaire de ces structures. Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus, mais celle-ci reproduit les effets d'une lésion pour une fréquence de stimulation supérieure ou égale à 50 Hz, généralement 130 Hz [71]. La stimulation à haute fréquence pourrait agir en inactivant des populations neuronales par l'intermédiaire de la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur, ou par blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques. La fréquence élevée de stimulation appliquée de façon synchrone à une large population neuronale pourrait brouiller le pattern d'activité pathologique de ces populations neuronales observé au cours de la maladie de parkinson. Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés par Albe-Fessard en 1967 [71] à l'aide de microélectrodes ont permis de mettre en évidence la présence de cellules dont l'activité est synchrone du tremblement de repos parkinsonien au sein du thalamus moteur, et plus particulièrement au niveau du noyau Vim qui reçoit des afférences cérébelleuses, et du noyau ventro-oral postérieur. Les lésions et la stimulation à haute fréquence pourraient agir en bloquant ces signaux oscillatoires anormaux par l'intermédiaire d'une modification de leur fréquence de décharge. La suppression de l'hyperactivité du GPi par une lésion ou par l'application d'une stimulation à haute fréquence pourrait restaurer un niveau physiologique d'activité au sein des voies thalamo-corticales. Dans les modèles animaux de maladie de parkinson, la réalisation d'une lésion du NST ou l'application d'une stimulation à haute fréquence améliore la symptomatologie parkinsonienne en modulant l'hyperactivité des voies de sortie et des aires corticales de projection des ganglions de la base [71,73,74].

II-ANESTHESIE

Sur un plan technique, l'implantation d'une ou de deux électrodes s'effectue sous repérage stéréotaxique. Cette électrode est ensuite reliée à un générateur implanté dans la

région sous-claviculaire. Cependant, les modalités exactes du geste chirurgical sont variables et spécifiques à chaque centre : anesthésie générale ou locale, implantation en une ou en plusieurs étapes, type de repérage (imagerie, neurophysiologie). En effet, l'imagerie peut être une ventriculographie associée ou non à l'IRM, et le repérage neurophysiologique peut se fonder sur une stimulation ou un enregistrement électrophysiologique peropératoire par micro-électrodes. Par ailleurs, le choix du noyau cible et le caractère bilatéral ou unilatéral de l'implantation peuvent varier selon les équipes.

Dans ce cadre, les objectifs de l'anesthésie seront de permettre la réalisation d'un acte chirurgical sous stéréotaxie, d'assurer la liberté des voies aériennes supérieures et de permettre un réveil rapide et complet [75].

A- PERIODE PREOPERATOIRE

Il est trivial de rappeler que la consultation préanesthésique d'un patient parkinsonien est souvent plus longue qu'à l'accoutumée, en raison de sa difficulté à se mouvoir, se dévêtir ou à s'exprimer. Le geste chirurgical et ses différentes étapes doivent être expliqués à nouveau, en insistant sur la phase d'implantation des électrodes qui dure plusieurs heures.

L'importance de la symptomatologie neurologique conduit souvent les patients à négliger les signes d'une pathologie associée. Aussi, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher une atteinte respiratoire, cardiovasculaire, urologique et digestive. En effet, un syndrome respiratoire obstructif a été décrit chez les patients parkinsoniens, en raison de leur difficulté à coordonner leurs muscles respiratoires [76]. Cette incoordination est surtout manifeste au niveau des muscles des voies aériennes supérieures, et peut entraîner une limitation du débit inspiratoire [77]. Par conséquent, il faudra dépister un ronflement sévère, des pauses respiratoires nocturnes, et rechercher des critères d'intubation difficile. En outre, des troubles oropharyngés (hypersialorrhée, dysphagie) par atteinte des muscles de la déglutition doivent être recherchés avec soin, car ils exposent le patient au risque d'inhalation bronchique.

Sur le plan cardiovasculaire, une hypotension orthostatique est fréquente, soit d'origine dysautonomique, soit induite par le traitement médical. Enfin, il faut citer d'autres manifestations dysautonomiques : gastroparésie, reflux gastro-œsophagien, rétention urinaire.

Il est crucial de rappeler au patient que son traitement médical ne doit être interrompu à aucun moment, sous peine d'exacerber la bradykinésie et la rigidité musculaire. Certains patients nécessitent une prise médicamenteuse de L-Dopa toutes les deux heures. Comme il n'y a pas de forme parentérale, et que le site d'absorption de la L-Dopa est situé au niveau jéjunal, son administration ne peut être qu'orale. En cas d'anesthésie de longue durée, la L-Dopa doit alors être administrée par sonde nasogastrique [78].

B- PERIODE PEROPERATOIRE

Selon les équipes, l'implantation des électrodes se déroule sous anesthésie générale ou à l'éveil, le patient ayant la tête fixée dans le cadre de stéréotaxie. Dans ce cas, l'inconfort de la posture doit être prévenu par une protection des points d'appui et une kinésithérapie peropératoire. Inversement, la solution intermédiaire de proposer une sédation au patient, notamment au propofol, est discutable pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'hypersialorrhée et les troubles de la coordination des muscles respiratoires exposent le patient parkinsonien au risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'inhalation bronchique au cours de la sédation [77]. Par ailleurs, la pharmacocinétique du propofol est modifiée chez ces patients, ce qui a amené un travail récent à proposer une concentration plasmatique de propofol d'environ 0,35 mg/l en mode AIVOC, afin d'obtenir un score de Ramsay égal à 3, sans obstruction des voies aériennes supérieures [79]. On conçoit qu'à cette concentration plasmatique, très basse, un niveau de sédation optimale soit difficile à atteindre. Enfin, le propofol à doses sédatives peut entraîner ou aggraver des dyskinésies chez des patients parkinsoniens ayant interrompu leur traitement [80].

En revanche, le choix des produits pour une anesthésie générale d'un patient parkinsonien ou dystonique est large. Les hypnotiques intraveineux (thiopental, étomidate, propofol) comme les agents halogénés (sévoflurane, isoflurane) sont utilisables [81]. Des cas de rigidité musculaire et de mouvements anormaux ont été décrits avec des morphiniques (alfentanil, fentanyl, morphine) [81]. Dans la mesure où une réversibilité rapide et complète de l'anesthésie est attendue pour la reprise précoce du traitement médical, le choix doit s'orienter sur des agents d'élimination rapide, par exemple propofol ou sévoflurane.

C- PERIODE POSTOPERATOIRE

Le réveil rapide et complet est une nécessité, le patient parkinsonien ayant besoin de reprendre son traitement médical en postopératoire immédiat. Une hypertonie généralisée avec akinésie et hypersialorrhée, voire une détresse respiratoire postopératoire ont été rapportée quand le patient avait eu une interruption prolongée de son traitement [78,82]. Par ailleurs, des épisodes de confusion et d'hallucination postopératoires peuvent survenir après implantation des électrodes ou après ventriculographie. Leur fréquence de survenue est plus élevée que pour des sujets indemnes de même âge [83]. D'évolution le plus souvent favorable, l'origine de ces troubles neuropsychiques est multifactorielle : pathologie sous-jacente, acte chirurgical, interférences médicamenteuses avec l'anesthésie. Il faut rappeler que des médicaments pouvant favoriser un syndrome parkinsonien sont évidemment à proscrire: dropéridol, métoclopramide. Enfin, la chirurgie fonctionnelle des mouvements anormaux est peu douloureuse, et nécessite habituellement le recours au paracétamol seul ou associé à la nalbuphine.

III-TECHNIQUES CHIRURGICALES

A-TECHNIQUE DE REPERAGE STEREOTAXIQUE

1-Principe de la stéréotaxie

L'histoire de la stéréotaxie s'inscrit dans la perspective d'une approche méthodologique et thérapeutique attachée à la précision, à la dénomination des cibles et au geste tactique, qui est le résultat de cette méthodologie. En effet, le mot stéréotaxie prend deux définitions étymologiques ; taxie : "taxein" qui veut dire dénommer ; ou taxie : "tactique" qui veut dire geste. Le commun dénominateur de ces deux définitions est l'espace "stéréo" qui définira la base méthodologique, fondée sur l'acquisition des coordonnées spatiales d'un point que l'on appellera la cible [84].

Modifier le fonctionnement par destruction ou par stimulation d'une structure intracérébrale parfaitement reconnue et identifiée au sein d'un circuit neurofonctionnel complexe suppose le recours à une méthodologie stéréotaxique précise. Spiegel et Wycis furent les premiers en 1947 [11] à réaliser chez l'homme une méthode stéréotaxique en adaptant l'appareil de Horsley et Clarke et en définissant des repères intracérébraux à partir des structures de la ligne médiane tels que la limite postérieure du 3^{ème} ventricule, la commissure postérieure, la calcification de l'épiphyse ou la commissure habénulaire.

La publication de l'atlas stéréotaxique du cerveau humain par Spiegel et Wycis en 1952 [10] a conduit à une large diffusion neurochirurgicale de cette méthodologie. Par la suite, plusieurs atlas stéréotaxiques ont été réalisés notamment par Talairach en 1957, Schaltenbrand et Baily en 1959, van Buren en 1962 et Andrew et Watkins en 1969, précisant ainsi la position des structures intracérébrales essentielles par rapport à la ligne bicommissurale, commissure antérieure-commissure postérieure ou la ligne trou de Monro-commissure postérieure [7].

Ces travaux essentiels découlent du fait que chez l'homme, la variabilité des repères osseux est trop importante pour établir des relations précises avec des structures cérébrales profondes qui, par contre, peuvent être mieux réparties au sein de l'espace cérébral à partir

d'une définition des structures de la ligne médiane, initialement identifiée par une ventriculographie. Au début, un seul point de référence était reconnu, que ce soit la calcification épiphysaire ou la commissure blanche postérieure [7,10], ou encore la seule commissure blanche antérieure [7]. C'est essentiellement Talairach qui définit l'intérêt de la ligne bicommissurale, à l'origine de son atlas de repérage indirect de noyaux gris centraux, des régions mésencéphaliques sous-optiques et hypothalamiques, suivi ensuite par d'autres travaux, tandis que Hassler et Riechert, puis Andrew et Watkins utilisèrent comme coordonnées le trou de Monro et la commissure blanche postérieure [7].

Tout ce travail de repérage est effectué à partir d'un système représenté par le cadre de stéréotaxie [Fig.9.10.11]. De nombreux modèles sont actuellement diffusés sans qu'il ne soit nécessaire de les identifier plus précisément ou d'établir parmi eux une sélection technique, passant ainsi des coordonnées cartésiennes à des coordonnées polaires et surtout par une nécessaire adaptabilité aux moyens les plus modernes de la neurochirurgie, qu'il s'agisse de la tomодensitométrie ou de l'imagerie par résonance magnétique. Ce dernier examen doit être considéré à l'heure actuelle, comme un élément essentiel du repérage des structures anatomiques individuelles, celle-ci pouvant ensuite être comparées aux données des atlas stéréotaxiques.

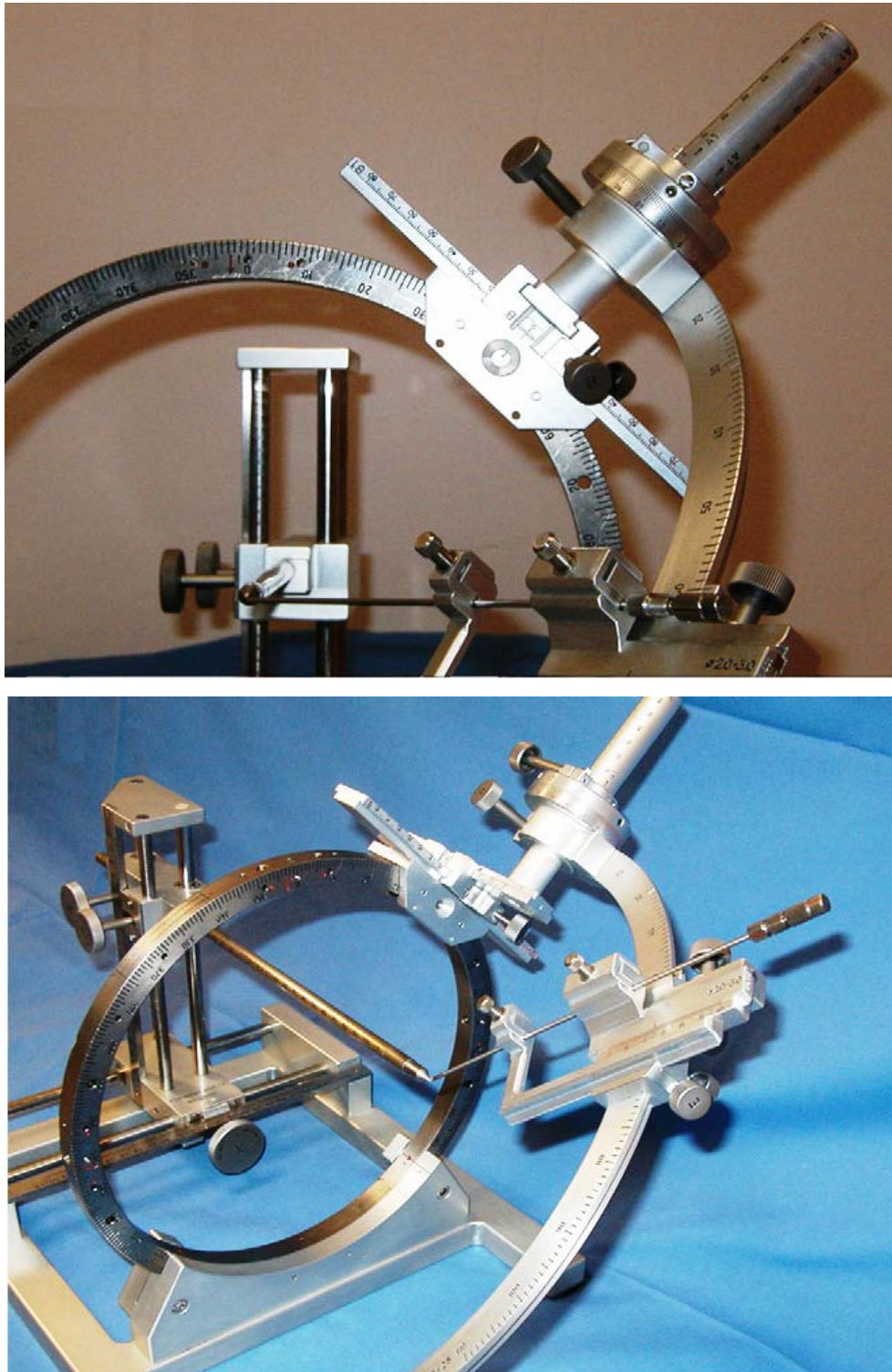


Figure 9 : cadres de stéréotaxie.



Figure 10 : Installation d'un patient pour chirurgie stéréotaxique.

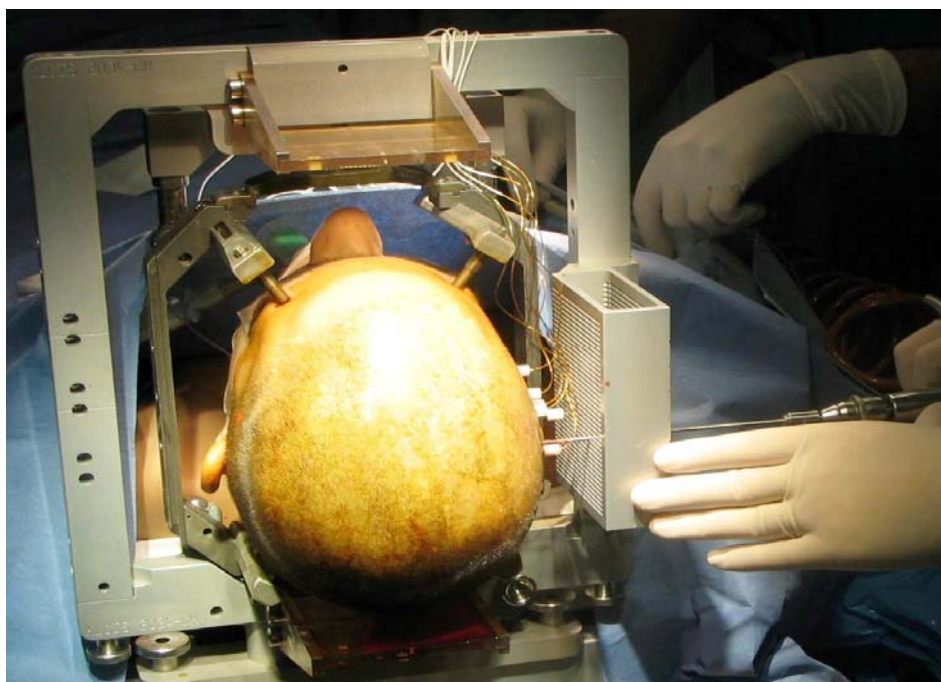


Figure 11 : Installation du cadre de stéréotaxie.

2-Moyens de la stéréotaxie

a- La ventriculographie

Sous anesthésie générale, le patient est placé dans un cadre de stéréotaxie en utilisant des vis de titanium, ces derniers ont un contraste positif à la ventriculographie. Une ventriculographie est alors réalisée en conditions stéréotaxiques par ponction de la corne frontale du ventricule latéral avec une canule de Cushing 65 mm à travers un trou de trépan.

Le positionnement est confirmé par des contrôles radiographiques après injection de 5 ml d'air, 6,5 ml d'Iopamiron 200, par la suite, injectés et des radiographies de face et de profil sont effectuées sous conditions téléradiographiques [Fig.12], permettant ainsi de déterminer les valeurs des coordonnées (la ligne médiane, le troisième ventricule, la CA et la CP) directement sur les radiographies. La localisation de la cible est déterminée par référence à l'atlas de stéréotaxie [7].

Plusieurs atlas de stéréotaxie fournissent des planches normées, ceux de Talairach [26] et de Schaltenbrandt [27] sont parmi les plus classiques. Les planches sont de deux types, des coupes de spécimens anatomiques ou des diagrammes construits à partir d'études de cartographie anatomique. Ces ouvrages déjà anciens sont toujours d'actualité compte tenu de l'importance des informations collectées. La variabilité interindividuelle des dimensions du cerveau est prise en compte pour définir l'espace stéréotaxique. Une normalisation donne la position moyenne de la cible, ou zone de probabilité maximale de localisation de la structure anatomique correspondante. La cible est définie par des coordonnées, en millimètre, relatives à la ligne CA-CP. Elle est représentée par ses contours projetés sur les coupes, ou par un diagramme normalisé.

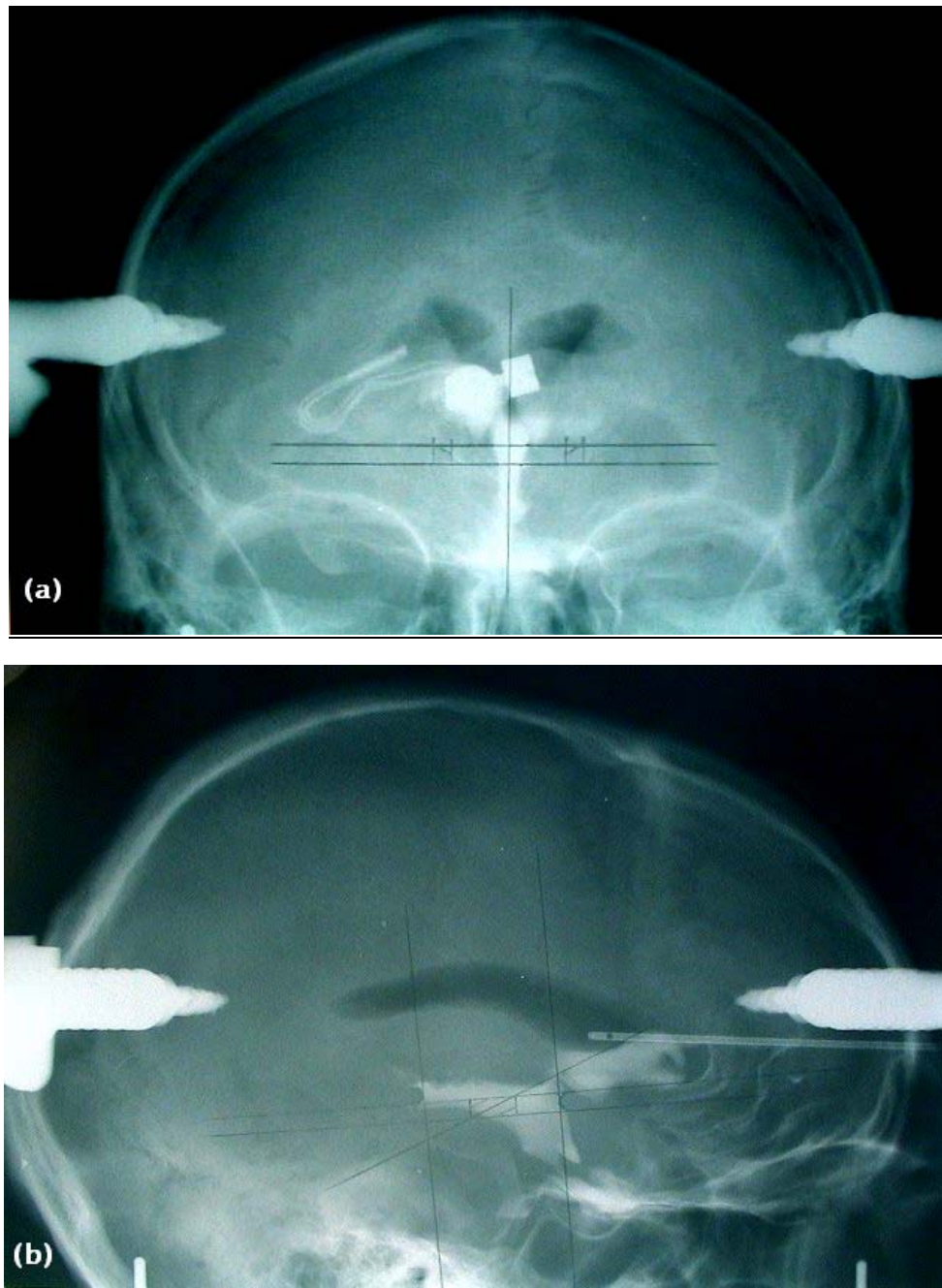


Figure 12 : Radiographie du crâne de face (a) et de profil (b) montrant la ventriculographie: mise en évidence des ventricules latéraux, du troisième ventricule et du diagramme de Talairach et Guiot pour la localisation des noyaux subthalamiques chez un patient parkinsonien.

b- L'imagerie par résonance magnétique cérébrale

La ventriculographie tend à être remplacée progressivement par l'IRM en dépit des problèmes de déformation d'image et du fait qu'il ne s'agit plus de projections contrairement aux radiographies. Les images pondérées T1 avec un temps de relaxation court, de pratique courante et peu sensible aux déformations du champ magnétique, offre une parfaite visualisation des ventricules. L'image est obtenue directement dans les plans frontal et sagittal, ou à partir d'acquisition en 3D, rendant aisée la détermination de repères stéréotaxiques.

Les progrès de l'IRM permettent de visualiser directement et en détail les ganglions de la base du crâne [Fig.13.14.15.16]. Ceci est obtenu par une imagerie, le plus souvent pondérée en T2 et dans ce cas avec un temps de relaxation plus long qu'en T1, plus sensible aux déformations du champ magnétique et de mise en œuvre moins courante dans le domaine de l'imagerie stéréotaxique. Les cibles visibles sont définies directement sans l'assistance de cartes anatomiques normées. Ceci a été proposé pour le Gpi [85,86] et le NST [87].

Les variations inter individuelles n'ont plus à être prises en compte, l'analyse de la position des cibles stéréotaxiques visibles en IRM comparativement à celles proposées par les atlas classiques montre d'ailleurs les limites de ces derniers [88]. Néanmoins il existe encore des contraintes liées à la reconnaissance des structures et la normalisation des résultats. Ainsi il est nécessaire de faire une analyse anatomique fouillée sur des images optimisées, ce d'autant que la cible est de taille réduite comme le NST, l'analyse peut bénéficier d'informations tridimensionnelles en très haute définition [Fig.17].

Un atlas déformable, basé sur des contours issus d'un spécimen anatomique et formaté en 3D, est proposé pour l'imagerie de coupe IRM. Les cartes sont ajustées pour chaque patient, par déformation des contours, après recalage sur les repères stéréotaxiques classiques; les structures anatomiques classiques se superposent sur les images stéréotaxiques ventriculographiques. Si l'atlas anatomique est d'actualité, la position d'une cible stéréotaxique peut aussi être définie à partir de l'expérience clinique [89,90].

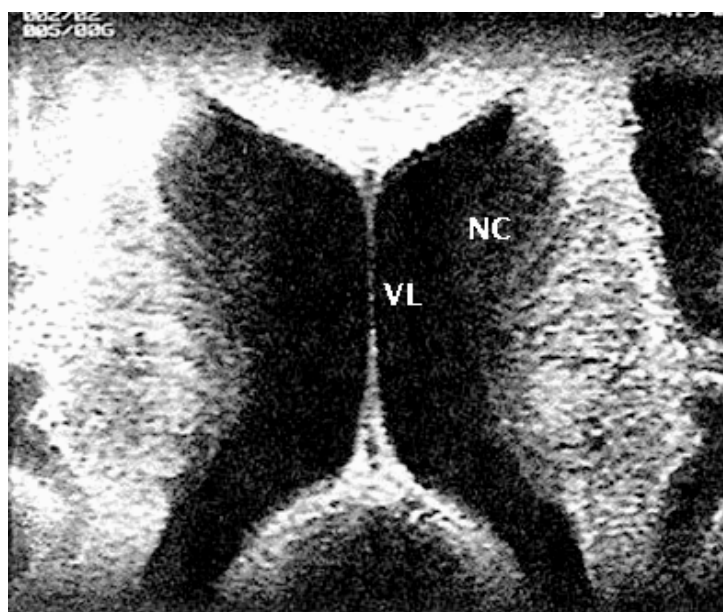


Figure 13 : coupe IRM axiale passant par les noyaux caudés (NC).

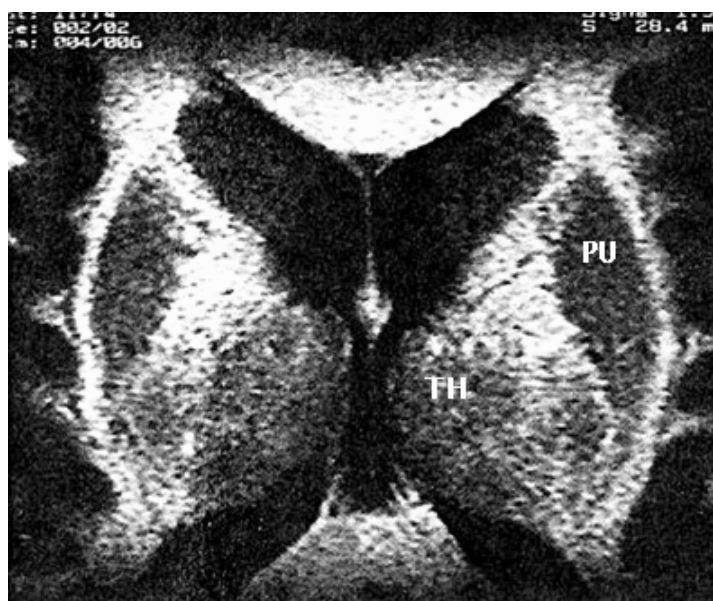


Figure 14 : coupe IRM axiale passant par le putamen (PU) et le thalamus (TH).

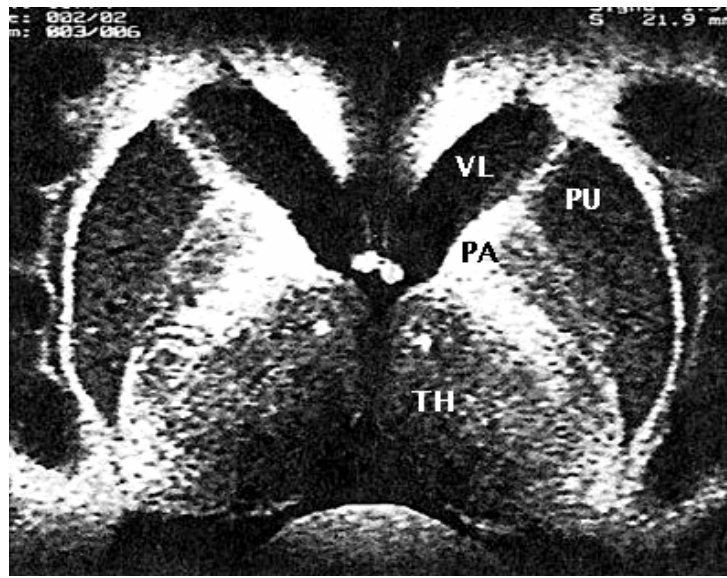


Figure 15 : coupe IRM axiale mettant en évidence les signaux différents du putamen (PU) et du pallidum (PA).

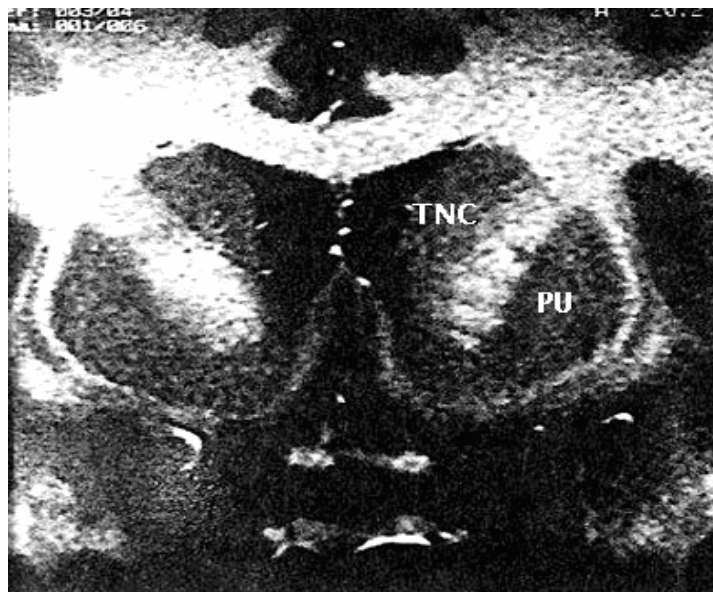


Figure 16 : coupe IRM frontale passant par la tête du noyau caudé (TNC) et le putamen (PU) réunis par les ponts gris caudolenticulaires

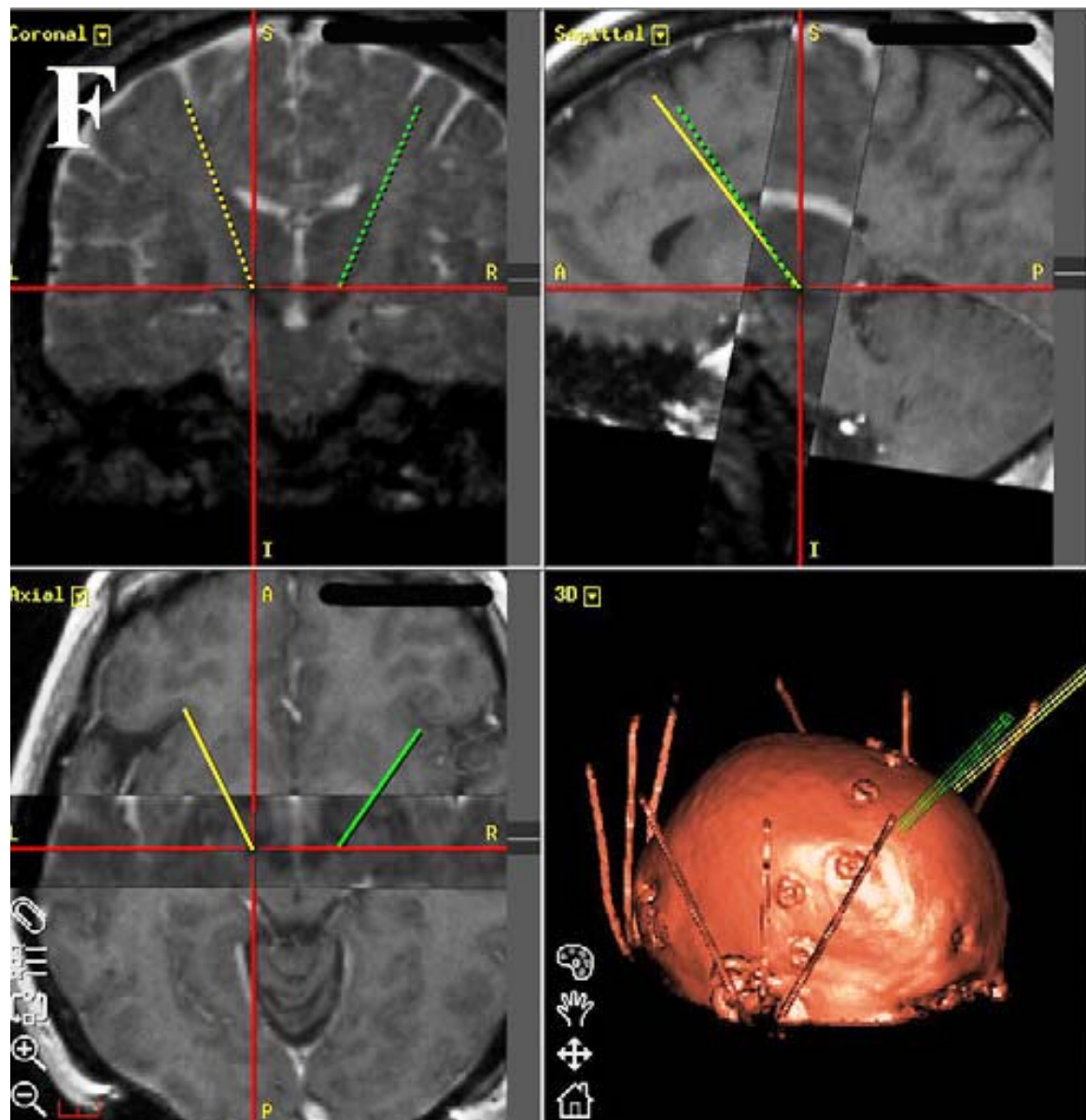


Figure 17 : coupe IRM avec analyse tridimensionnelle et intégration informatisée des données.

c- Les enregistrements

La réalisation des enregistrements est une étape de repérage neurophysiologique, signifiant la descente de cinq micro-électrodes selon une trajectoire définie permettant de détecter des signaux électriques spécifique des différentes structures traversées [Fig.18].

En utilisant des amplificateurs conventionnels (Neurology NL 106), les activités sont développées et traitées par des systèmes (Mac lab. 4 WPI), et des ordinateurs (Macintosh IICX) [90].

Le niveau de bruit de fond est directement lié à la structure anatomique, il est augmenté au niveau du Vim et diminué de façon spectaculaire au niveau de la capsule interne. Des activités similaires sont enregistrées au niveau du NST et du Gpi à l'aide de microélectrodes. Enfin, la position exacte de chaque site de stimulation ou d'enregistrement, ainsi que la précision de la cible à stimuler sont vérifiés par les radiographies et évidemment par la ventriculographie et l'IRM.

d- La stimulation

La phase d'enregistrement est complétée par la réalisation de micro stimulation, corrélées à une analyse clinique peropératoire. Des stimulateurs actuels menés d'une unité d'isolation (WPI A 365) sont utilisés à une fréquence de 130Hz, une intensité de 0,1 mA et une largeur d'impulsion de 60 microsecondes. L'effet de la stimulation sur le tremblement est quantifié par un accéléromètre attaché aux doigts du patient. Enfin, l'examineur doit également déceler d'éventuels effets secondaires.

Le résultat observé de la stimulation du noyau Vim sur le tremblement puis du NST et du Gpi sur la rigidité et l'akinésie, représente le critère majeur pour le choix de la position finale des électrodes [91]. Par exemple l'intensité seuil pour obtenir un arrêt total du tremblement est très inférieure à 10 mA quand la distance est de 20 mm de la CP, par contre, elle est située entre 0,1 mA, quand la distance est de 8 mm de la CP (pratiquement au niveau du Vim) [92].

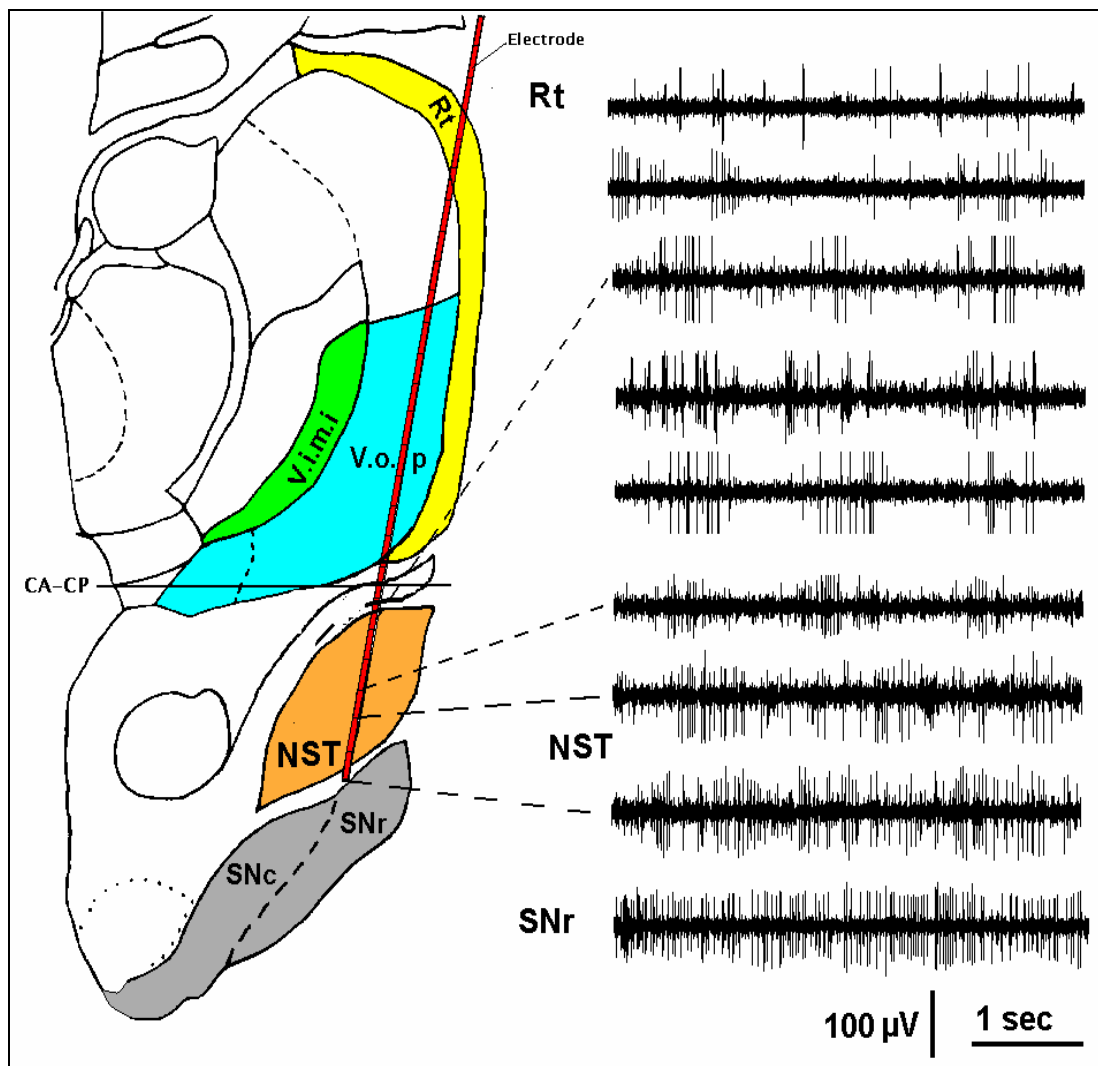


Figure 18 : schématisation de structures traversées par une des cinq micro électrodes d'enregistrement avec illustration des activités cellulaires détectées dans les différentes structures.

NST : noyau subthalamique

Rt : noyau réticulaire du Thalamus

SNc : substance noire, pars compacta

SNr : substance noire, pars reticulata

Vim : noyau Ventral intermédiaire du Thalamus

Vop : noyau Ventro Oral du Thalamus

CA-CP : plan intercommissural

B– LA MISE EN PLACE DES ELECTRODES

La première étape du traitement consiste à repérer la cible d'après l'atlas de stéréotaxie de référence. Une ventriculographie et une IRM encéphalique, en condition stéréotaxique, constituent la meilleure technique de repérage de la cible.

En peropératoire, l'emplacement des électrodes est vérifié à l'aide de clichés radiologiques simples complétés par des enregistrements électrophysiologiques, permettant de distinguer la cible des structures voisines et de la localiser de façon précise. La pratique de stimulations peropératoires permet également de définir la position optimale de l'électrode. Les électrodes de stimulations actuellement utilisées sont des électrodes quadripolaires (DBS–3387 ou 3389, Medtronic, Minneapolis) [Fig.19], reliés à des stimulateurs (Itrel H, Medtronic) [Fig.20], mise en place dans la région sous claviculaire [Fig.21.22.23.24.25.26.27.28].

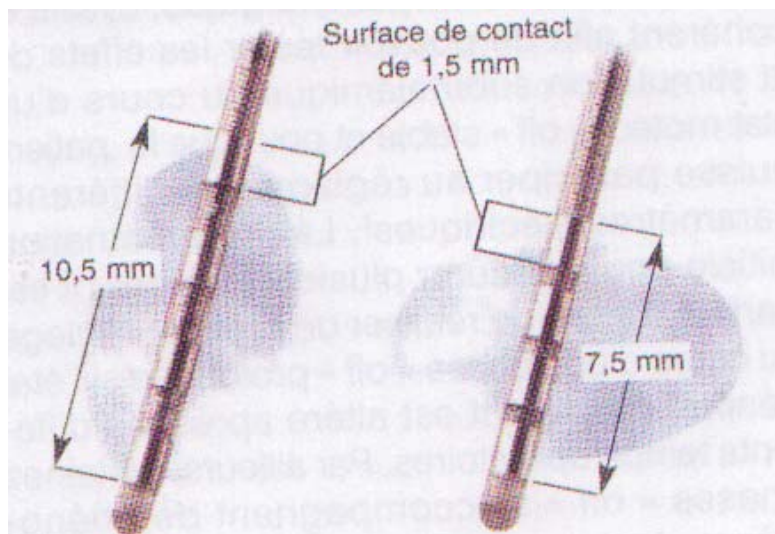
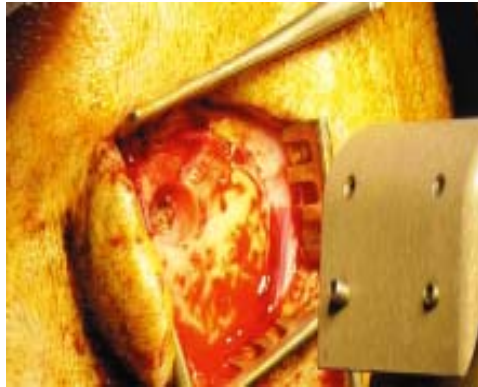


Figure 19 : Electrodes quadripolaires (modèles 3387 et 3389, Medtronic)

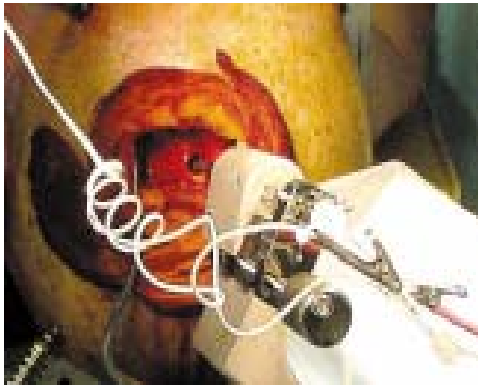


Figure 20 : Neurostimulateur bicap Kinetra™ Medtronic.



◀ **Figure 21 : Trou de trépan.**

Réalisation d'un trou de trépan (une dizaine de millimètres de diamètre) sous anesthésie locale.



◀ **Figure 22 : Mise en place du guide et des électrodes d'exploration.**

Selon les centres, différents types d'électrodes (d'enregistrement, de stimulation ou mixtes) et différentes méthodes d'exploration sont utilisées.



◀ **Figure 23 : Enregistrement électrophysiologique**

Il permet de reconnaître l'activité électrique spécifique de chaque noyau.

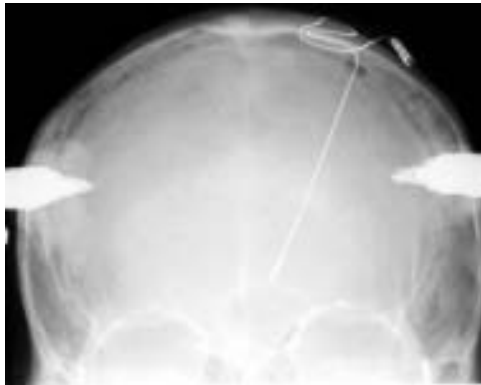


◀ **Figure 24 : Contrôle des effets de la stimulation avec le patient.**



◀ **Figure 25 : Contrôle radiologique.**

Ces clichés permettent de déterminer la localisation stéréotaxique (par rapport aux repères du cadre) des différents enregistrements et effets cliniques observés.



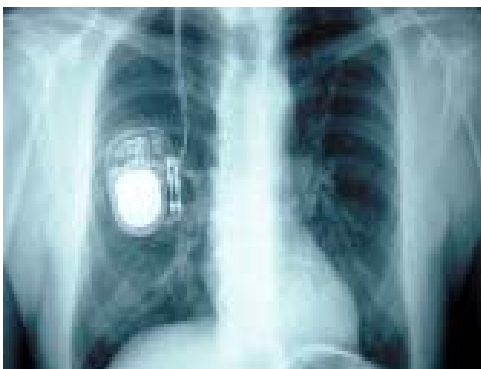
◀ **Figure 26 : Electrode définitive.**

L'électrode définitive (contenant 4 sites de stimulation ; Medtronic) est positionnée au niveau du site optimal déterminé par l'exploration décrite ci-dessus.



◀ **Figure 27 : Fixation de l'électrode et fermeture cutanée.**

L'électrode est fixée à la voûte crânienne. Le connecteur est positionné à quelques centimètres de l'ouverture, en sous cutané, afin d'être retrouvé dans la dernière étape.



◀ **Figure 28 : Mise en place du stimulateur.**

Le stimulateur est mis en place après sa jonction avec les deux connecteurs en sous-cutané dans la région sous-claviculaire.

C-LA LOCALISATION DES CIBLES

Actuellement, trois cibles font l'objet d'un traitement chirurgical dans le cadre de la maladie de parkinson, le thalamus (Vim), le pallidum interne (Gpi) et le noyau subthalamique (NST); avec des résultats variables sur les différents symptômes de la MP.

1 – La localisation du noyau ventral intermédiaire du thalamus

a– La ventriculographie

Le noyau Vim du thalamus est localisé, sur une vue latérale, entre le second et le troisième douzième de la ligne bicommissurale (2/12 et 3/12), en avant de la CP. La latéralité de la cible théorique est choisie à 11,5 mm en dehors de la paroi latérale du troisième ventricule. Il n'y a pas d'accord établie sur les valeurs normales de la largeur du troisième ventricule, elles peuvent varier de 5 à 9 mm au maximum selon les auteurs, mais une valeur de 6 mm est généralement acceptée [91].

Il semble donc que la cible thalamique se place, selon les données de la littérature, sur le plan CA-CP ou légèrement au dessus, 6 mm en avant de CP et à 14 mm en dehors de ligne médiane, contre la capsule interne ; ce qui correspond, dans la plupart des cas à 11,5 mm de la paroi du troisième ventricule [91].

b– L'IRM Cérébrale

L'IRM cérébrale est actuellement l'outil essentiel pour la localisation des structures anatomiques du cerveau, en raison de la possibilité d'une analyse tridimensionnelle et d'une intégration informatisée des données statistiques habituelles. Elle permet de bien délimiter le bord latéral du thalamus. Les coupes sagittales visualisent la CA et la CP ainsi que le sommet du thalamus, tandis que les coupes coronales visualisent tout le reste du troisième ventricule. Ces structures sont facilement reconnues grâce l'utilisation d'atlas de stéréotaxie adapté à l'IRM [7,92].

Cependant, la définition d'une cible stéréotaxique, d'après les données de l'IRM, impose un réglage parfait de l'appareil, notamment l'homogénéité des champs de façon à éviter toute

distorsion plus importante en périphérie, là où se situe les repères du cadre stéréotaxique. Sous couvert de ces contrôles minutieux et en ayant recours à une matrice d'une taille de 256 réduisant ainsi la taille du pixel.

Ces résultats confirment que la stéréotaxie guidée par IRM est une méthode précise et peut être employée en pratique courante. Sur les séquences pondérées T1, avec des images prises dans la direction sagittale, les coupes axiales sont faites dans des plans parallèles à la ligne CA-CP et les coupes coronales sont faites dans des plans parallèles au plancher du quatrième ventricule, qui est, lui aussi, approximativement parallèle à l'axe principal du noyau Vim, ou dans des plans perpendiculaires à la ligne CA-CP. Ces images peuvent être, par la suite, agrandies selon les tailles actuelles obtenues par ventriculographie, permettant ainsi une correspondance précise aux données morphologiques par simple superposition.

Toutefois, l'IRM ne permet pas, à elle seule, de localiser correctement le noyau Vim, ni de guider une thalamotomie ; elle permet seulement de visualiser ses limites latérales au voisinage de la capsule interne.

c- L'électrophysiologie

Au terme d'explorations électrophysiologiques peropératoires, comportant non seulement des stimulations électriques mais également des micro enregistrements, une définition plus précise de la cible "idéale" paraît se faire jour, puisqu'au sein du Vim, est identifiée une activité cellulaire de fond très élevée, liée à la présence de neurones répondant sélectivement aux mouvements actifs et passifs controlatéraux. Il s'agit de neurones kinesthésiques principalement distribués dans les parties ventrales et latérales du Vim. Selon des auteurs, un repérage plus sélectifs de la cible, dont le fonctionnement peut être modifié par destruction ou stimulation, s'avère possible grâce à la mise en évidence au sein du noyau Vim d'activité unitaires rythmiques, synchrones du tremblement controlatéral [91].

2– La localisation du noyau subthalamique

a– La ventriculographie

L'approximation de la localisation du noyau subthalamique est facilitée par l'atlas de stéréotaxie. Les coordonnées de cette cible sont : 2 à 7 mm au dessus du point mi-commissural et 12,5 mm latéralement à la ligne médiane. Cette approche est parallèle ou oblique de 6° à 10° par rapport au plan sagittal médian.

b– L'IRM Cérébrale

La stéréotaxie guidée par l'IRM est la clef de la localisation du noyau subthalamique. Sur des séquences pondérées T2, il est possible de définir le NST sous forme d'un signal hypo intense. Il est situé 1 à 2 mm en avant du noyau rouge, 2 à 3 mm au dessus et légèrement latéral à la substance noire réticulée ; limité en dehors par la capsule interne et en arrière par le corps mamillaires [87,88,92].

c– L'électrophysiologie

Les enregistrements unitaires et multi unitaires permettent d'observer une augmentation de l'activité cellulaire du NST parallèle à l'amélioration de la rigidité et l'akinésie. Cet effet avait été observé régulièrement au cours de la localisation du NST par l'IRM [89,92].

3– La localisation du globus pallidus interne (Gpi)

a– La ventriculographie

En se référant à l'atlas de stéréotaxie, l'aire de repérage de la partie rétro commissurale du pallidum a la forme, de profil, d'un quadrilatère, limité en avant par une ligne vertical passant par CA, en arrière par une ligne représentant le tiers de la ligne CA–CP, en haut par une ligne parallèle, située au quart de la hauteur thalamique, au dessus de ligne CA–CP; et en bas par une parallèle située à mi-distance entre la ligne CA–CP et une autre ligne se trouvant à 4 mm parallèlement à la ligne CA–CP.

Les coordonnées donc du Gpi sont : 2 à 3 mm en avant du point mi-commissural, 2 à 6 mm au dessus et 20 à 22 mm latéralement à ce point [91,92].

b- L'IRM Cérébrale

Sur les séquences pondérées T1 et T2, les principales caractéristiques du complexe lenticulaire sont parfaitement visualisées. Les séquences spéciales "Echo-Turbo-Spin" visualisent les subdivisions du pallidum et font distinguer sa partie interne (Gpi) de sa partie externe (Gpe).

Sur les coupes axiales, le Gpi représente le triangle antérolatéral occupant la moitié d'un rectangle dont les limites sont : 10 à 20 mm latéralement et 10 mm en arrière de la CA, dans une direction antéropostérieure à celle-ci [85,91].

c- L'électrophysiologie

Le repositionnement final des électrodes peut être déterminé à l'aide des enregistrements unitaires détectant une activité neuronale au niveau du Gpi, mais aussi par l'amélioration de la rigidité du membre controlatéral et des mouvements des doigts au cours des stimulations peropératoires.

Ces données sont essentielles, toutefois la stimulation en conditions aiguës n'est pas un critère absolu d'une bonne localisation, comme c'est le cas du noyau Vim. En effet, l'évaluation clinique peropératoire de l'amélioration d'une bradykinésie, ou de la suppression d'une hyperkinésie est très variable dans le temps et peut fausser les interprétations.

Les enregistrements mettent en évidence une différence des activités neuronales entre le pallidum externe (Gpe) et le pallidum interne (Gpi). Le pallidum externe possède deux types de cellules : des neurones qui déchargent à basse fréquence (10,6 plus ou moins 8,9 Hz) et des cellules déchargeant à haute fréquence (60 plus ou moins 36 Hz) ; le pallidum interne (Gpi) possède des cellules déchargeant uniquement à haute fréquence, mais avec des différences entre la partie externe qui décharge à 55 plus ou moins 27 Hz et la partie médiale déchargeant à 82 plus ou moins 32 Hz [91].

D– LE CHOIX DE LA CIBLE

1– Pourquoi le Vim est la cible du tremblement ?

Lorsque Hassler, en 1954, suggéra l'interruption des voies pallidales efférentes qui, partant du pallidum interne, traversent la capsule à hauteur du noyau subthalamique, et par le fascicule thalamique, gagnent la région ventrolatérale du thalamus, il insiste sur la différenciation à faire entre la partie antérieure de ce noyau (Voa) qui se projette sur l'aire corticale 6 gamma et la partie postérieure (Vop), se projetant sur l'aire corticale 4 gamma.

Vers la même époque, Narabayashi a proposé de placer les lésions pour le tremblement en arrière du Vop, c'est à dire dans le Vim [7]. Ce noyau est devenu ces dernières années très populaire, et il a été prouvé par Benabid qu'il peut être aussi la cible idéale pour la stimulation chronique [93]. En effet, les stimulations faites systématiquement avant les thalamotomies avaient permis une suppression significative du tremblement à une fréquence supérieure à 100 Hz. Le mécanisme de cet effet est encore mal compris, mais les expériences cliniques durant ces dernières années ont prouvé que le Vim est efficace seulement sur le tremblement [91].

2– Pourquoi le Gpi est la cible de la dyskinésie induite par la L-Dopa ?

Il est maintenant largement reconnu que le pallidum interne joue un rôle non négligeable dans l'apparition des akinésies, de la rigidité et des dyskinésies iatrogènes [71]. Remise à l'honneur par Laitinen, la destruction de la partie ventropostérolatérale et sa variante introduite par Siegfried avec sa stimulation bilatérale ont démontré sa très grande valeur dans des indications bien différentes de la thalamotomie. Cette méthode s'adresse non pas aux tremblements, mais à la pauvreté du mouvement et aux dyskinésies iatrogènes [71].

3– Pourquoi le NST est la cible de l'akinésie ?

L'hyperactivité du circuit subthalamo-pallidal médial est une caractéristique majeure de la MP, elle paraît en être le point physiopathologique clef. L'interruption des voies subthalamo-pallidales réduit, théoriquement, le contrôle exciteur du NST et donc la majoration de l'inhibition GABA-ergique du pallidum. Ainsi, la diminution de l'efférence excessive du NST

devrait améliorer la symptomatologie de la MP, alors que chez les sujets normaux, une lésion du NST provoque un hémiballisme [71].

Basée sur ces résultats, l'inactivation chirurgicale du NST a été proposée comme traitement de la MP. L'hypothèse disant que la stimulation à haute fréquence pourrait inhiber le NST de la même manière que la stimulation du Vim supprimait le tremblement avait été validée sur des modèles animaux montrant que la stimulation à haute fréquence chez le singe MPTP, améliorait la symptomatologie parkinsonienne [94]. Ceci avait conduit à appliquer cette technique de stimulation chez les patients parkinsoniens, chez qui l'amélioration de l'akinésie et de la rigidité avait déjà été observée en peropératoire [71].

E- LESION OU STIMULATION ?

Au terme de ce repérage anatomique et neurophysiologique, le fonctionnement de la cible peut être modifié soit par destruction, soit par stimulation chronique à haute fréquence. Durant l'évolution de la neurochirurgie stéréotaxique, de nombreuses techniques lésionnelles ont été proposées en se fixant comme objectif, la création d'une lésion "a-minima", bien circonscrite, n'endommageant pas les structures adjacentes et avec un minimum d'effets secondaires souvent liés à un œdème périlésionnel. Plusieurs possibilités ont été décrites : lésions chimiques par irradiations ionisantes ou ultrasoniques, électrolytiques, mécaniques ou thermiques, mais parmi celle-ci il convient essentiellement de rappeler l'expérience de Cooper [95], partisan de la cryothalamectomie, cette destruction par le froid à -196° se caractérisant par un certain degré de réversibilité.

A l'heure actuelle, la lésion est le plus souvent réalisée par thermocoagulation sous contrôle clinique peropératoire en rappelant que, la taille d'une lésion induite par thermocoagulation est proportionnelle à deux facteurs : l'intensité et la durée de l'application du courant. D'une façon générale, la thermolésion est réalisée à 65°C pendant 30 secondes, répétée éventuellement en fonction des constatations cliniques et en s'accordant un délai suffisant

d'évaluation peropératoire. En effet, toute insuffisance lésionnelle entraînera rapidement une récurrence de la symptomatologie motrice [7].

Actuellement, des évaluations morphologiques plus précises de la thermolésion peuvent être réalisées grâce à des contrôles par tomodensitométrie ou par IRM [96]. Ces différentes explorations ont bien confirmé la notion d'un œdème périlésionnel, susceptible d'aboutir à une sous estimation du volume lésionnel efficace, s'atténuant en deux à trois mois et alors contemporain de la réapparition partielle du mouvement involontaire. L'aspect IRM est superposable à celui d'une hémorragie intraparenchymateuse avec une aire de nécrose hémorragique et des caractéristiques de signal similaire à celles de la déoxyhémoglobine intracellulaire.

A distance, l'aspect IRM évoque la transformation d'une image d'hémorragie aiguë à celle d'une hémorragie chronique, l'aspect définitive de la lésion se stabilise au-delà du 7^{ème} mois [7].

Une autre possibilité de modifier le fonctionnement d'une structure cérébrale est maintenant représentée par la stimulation chronique des structures sous corticales, initialement requise pour le contrôle des troubles psychiatriques et certaines douleurs persistantes, a été proposée par Benabid [7], en 1987, qui a montré que l'application d'une stimulation à haute fréquence dans le Vim avait la même efficacité sur le tremblement que les thalamotomies. Elle a l'énorme avantage sur la chirurgie lésionnelle d'être réversible et adaptable.

Les indications de la stimulation cérébrale profonde concernent les patients présentant une maladie de parkinson idiopathique avec invalidité motrice sévère, résistante à toutes les stratégies pharmacologiques, mais conservant une bonne réponse à la L-Dopa [43].

L'aspect histologique de la stimulation retrouve des zones de gliose et de spongiose, 1 mm autour du trajet de l'implantation avec accumulation de lymphocytes, de macrophage et de cellules géantes autour de l'électrode et dans les vaisseaux les plus proches. La stimulation ne provoque donc que de petites lésions sans modification de l'architecture, ce qui permet d'identifier facilement les différentes subdivisions cytoarchitecturales [92]. Les effets du courant sur le système nerveux central ne sont pas clairement définis.

IV-CRITERES DE SELECTION

Le traitement neurochirurgical de la maladie de parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne concerne que 5 à 10% des patients, principalement ceux présentant une maladie de parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimal [71]. A partir de 1989, le nombre croissant de programmes de greffes neuronales a rapidement fait apparaître la nécessité de définir des critères de sélection et d'évaluation des patients susceptibles d'être candidats à un traitement neurochirurgical.

Ainsi la publication de ces critères dans le protocole *Capit* a permis aux différentes équipes d'avoir une base commune d'évaluation des patients [97]. Le développement des autres techniques neurochirurgicales, lésions et stimulation cérébrale profonde, a souligné la nécessité de révision de ce protocole initial, aboutissant à la rédaction du programme d'évaluation *Capsit* destiné à tout les types de traitements neurochirurgicaux proposés dans la maladie de parkinson [98].

Les recommandations formulées par la conférence de consensus sur la maladie de parkinson en 2000 au sujet des indications et des critères de sélection des patients candidats à un traitement neurochirurgical sont basées sur les critères de ces programmes d'évaluation formelle et sur l'expérience acquise par les différents centres impliqués dans la chirurgie de la maladie de parkinson [43]. La définition de critères de sélection rigoureux permet d'établir les caractéristiques des patients pour les quels le plus grand bénéfice clinique peut être attendu au long cours et pouvant tolérer, à la fois sur le plan physique, émotionnel et comportemental, une chirurgie difficile et une prise en charge contraignante au long cours. Ces critères de sélection permettent également d'identifier les patients ne relevant pas d'une indication chirurgicale et de leur proposer une prise en charge médicale la plus optimale possible [71].

Les patients candidats à une intervention neurochirurgicale doivent satisfaire à plusieurs critères. Ils présentent une maladie de parkinson idiopathique selon les critères de l' UKPDSBB [43,71,99,100] comportant :

- L'existence d'un tremblement de repos et/ou d'une bradykinésie, associé (e) à au moins un des symptômes suivants : rigidité, trouble postural, tremblement de repos ou bradykinésie.
- L'absence d'autre maladie neurologique, de prise de médicaments toxiques ou de drogues, de tumeur, d'infection ou de pathologie cardiovasculaire.
- L'absence d'argument clinique en faveur d'un autre syndrome parkinsonien.
- Une réponse dopaminergique significative s'exprimant par une amélioration du score moteur de l'UPDRS.
- Une durée d'évolution de la maladie supérieure à cinq ans permet de limiter au moins en partie le risque d'erreur diagnostique notamment vis-à-vis des autres syndromes parkinsoniens et plus particulièrement des atrophies multisystématisées en raison de leur dopasensibilité possible. Ainsi, l'absence d'atypie clinique après une durée d'évolution supérieure à cinq ans limite le risque d'évolution vers un syndrome parkinsonien atypique. Un parkinsonisme juvénile autosomique récessif dopasensible est également une indication de traitement neurochirurgical si le handicap généré le justifie.
- Le syndrome parkinsonien doit être dopasensible, les critères de l'UKPDSBB requièrent une amélioration d'au moins 30% du score moteur de l'UPDRS lors d'un test pharmacologique à la lévodopa pour retenir la dopa sensibilité d'un syndrome parkinsonien.
- L'âge en soi n'est pas un critère discriminant, contrairement à l'existence de pathologies associées pouvant participer au handicap ou favoriser une complication per ou post-opératoire et dont la fréquence et le retentissement augmentent avec l'âge.
- La réalisation d'une IRM encéphalique complète les critères cliniques et permet de d'éliminer une cause lésionnelle ou de détecter des anomalies pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien atypique. Elle permet également de s'assurer de l'absence d'atrophie sévère, d'hypersignaux diffus en pondération T2 ou de malformations sur le trajet théorique de l'accès chirurgical.

V-INDICATIONS

Ainsi le traitement neurochirurgical de la maladie de parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne s'applique qu'à un nombre restreint de patients, 5 à 10%, principalement ceux présentant une maladie de parkinson invalidante avec un score de Hoehn et Yahr ≥ 3 et échelle de Schwab et England $\leq 60\%$ en phase *Off*. Ce caractère invalidant peut être lié soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, fluctuations et dyskinésie; malgré un traitement optimal [43]. Au cours des dernières années de nouvelles indications ont peu à peu émergé et concernent les sujets jeunes, en activité, dont le handicap moteur est moindre, afin de limiter le risque de retentissement socioprofessionnel péjoratif lorsque la maladie évolue [43].

RESULTATS

I– LES INTERVENTIONS THALAMIQUES

A– ETUDES COMPARANT LA THALAMOTOMIE ET LA STIMULATION THALAMIQUE

Une étude randomisée comparant la thalamotomie et la stimulation du Vim, dans le traitement des tremblements sévères a été faite [101]. La chirurgie était bilatérale ou unilatérale. Cette étude a concernée 70 patients mais les groupes de traitement n'étaient pas comparables à l'inclusion.

À 6 mois le critère principal d'activités dans la vie quotidienne était significativement plus amélioré dans le groupe de stimulation du Vim, même après analyses multivariées et ajustement sur l'âge, le sexe, la cause du tremblement et la sévérité de la pathologie. L'effet sur le tremblement était jugé similaire pour les deux techniques sur des données descriptives sans analyse statistique. Les auteurs signalaient également que des tremblements complètement disparus en postopératoire immédiat étaient réapparus à un suivi de 6 mois. Cette perte d'efficacité n'était pas commentée par les auteurs.

Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe thalamotomie, chez 16 patients /34 *versus* 6/33 dans le groupe stimulation. Les auteurs ne les décrivaient et discutaient pas.

B– SERIES DE CAS ETUDIANT LA STIMULATION THALAMIQUE

Trois séries de cas ont étudié plus particulièrement la stimulation du Vim. Une cohorte européenne de 13 centres [102] a étudié l'effet sur 1 an de la stimulation unilatérale ou bilatérale du Vim dans la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel. La deuxième étude multicentrique nord-américaine a été réalisée sur 4 sites [103] incluant 29 patients atteints de tremblements essentiels et 24 patients parkinsoniens. Et enfin un centre a étudié la stimulation unilatérale du Vim chez 33 patients dont 19 atteints de maladie de Parkinson [104].

Les résultats de l'étude multicentrique européenne [102] montraient, à un an, une amélioration du score UPDRS de tremblement de 8,12 sans stimulation à 2,04 avec stimulation ($p < 0,001$). L'effet de la stimulation sur les tremblements des membres était maintenu à 1 an mais en augmentant le voltage. Les auteurs estimaient que cette nécessité d'augmenter le voltage pouvait être due soit à un effet de tolérance soit à une diminution de l'effet de la stimulation. La stimulation, par la diminution des tremblements, améliorait également significativement le score moteur de l'UPDRS, le score moyen passant de 37,06 à 25,72 à 1 an ($p < 0,001$) et le score d'activités de la vie quotidienne UPDRS II : 13,85 à 9,24 à un an. La dose du traitement antiparkinsonien n'était pas modifiée à 1 an.

Dans l'étude multicentrique nord-américaine [103]. Les auteurs précisait que 58,3 % des patients parkinsoniens avaient une résolution complète de leur tremblement à un an, ce pourcentage étant de 31 % en cas de tremblements essentiels. Là encore les paramètres d'amplitude de stimulation étaient significativement augmentés entre 3 et 12 mois chez les patients parkinsoniens. L'évaluation par les patients parkinsoniens montrait que 58 % percevaient une amélioration marquée de leur symptôme, 13 % une amélioration modérée, 17 % une légère amélioration, 8 % aucun changement et 4 % une légère dégradation.

Dans l'étude monocentrique [104], une réduction de 82 % du tremblement contralatéral était notée à 3 mois chez les patients parkinsoniens. Par contre aucune amélioration n'était décrite pour le score UPDRS des activités de la vie quotidienne.

Dans l'étude européenne [102], quatre décès survenus en postopératoires n'étaient pas imputés par les auteurs à la technique sans explication complémentaire. La majorité des effets indésirables, dysarthrie, déséquilibre, dystonie étaient modérés et réversibles par l'ajustement des paramètres de stimulation. Les autres effets notés étaient des hématomes sans séquelles et des infections. Par ailleurs les auteurs signalaient que chez 5 patients, les électrodes ont été repositionnées à cause d'une insuffisance d'efficacité.

Dans la deuxième étude multicentrique [103], chez 11,3 % des patients l'implantation du matériel n'a pas eu lieu du fait de complications durant l'intervention. Aucune morbidité

permanente à la suite de l'intervention n'a été rapportée. Les paresthésies transitoires lors de la stimulation étaient l'effet indésirable le plus noté puisqu'elles existaient chez 79,2 % des patients à 3 mois et subsistaient chez 20,8 % des patients à 1 an de suivi.

Les effets indésirables, survenus chez 3/19 patients parkinsoniens de l'étude monocentrique [104], étaient d'intensité modérée et disparaissaient après ajustement des paramètres de stimulation. Il s'agissait de déséquilibres, paresthésies, dysarthries, céphalées, nausées, diplopies, et altération transitoire du statut mental. Aucune complication opératoire n'a été rapportée.

C– REVUES DE SYNTHESE

La stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) semble diminuer très nettement les tremblements dans la maladie de Parkinson alors que son effet sur les autres symptômes est contrasté selon les études [98,105,106].

D– CONCLUSION

Malgré l'hétérogénéité des études publiées, l'ensemble des données concorde pour affirmer que la réalisation de lésions du Vim du thalamus permet d'améliorer le tremblement de repos controlatéral. Le tremblement ipsilatéral à la lésion, la bradykinésie, la marche et la stabilité posturale ne sont pas améliorés après thalamotomie, ne permettent pas de réduction du traitement dopaminergique. Devant être limité à un seul hémisphère en raison des effets secondaires observés après lésion bilatéral, la place actuelle des lésions unilatérales du noyau Vim paraît limitée aux formes tremblantes sévères unilatérales mais non évolutives de MP, en cas de contre-indication à la stimulation à haute fréquence.

La stimulation du noyau Vim permet de contrôler le tremblement de repos controlatéral et de réduire, parallèlement, le traitement médicamenteux de 30 % en moyenne. L'amélioration du tremblement de repos après stimulation à haute fréquence du Vim est comparable à celle

rapportée après thalamotomie avec un risque de survenue d'effets indésirables moindre et un meilleur bénéfice fonctionnel un an après l'intervention. Au long cours cependant un échappement du tremblement est fréquemment noté, aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel, l'akinésie et la marche ne sont pas améliorées alors qu'ils font partie des symptômes moteurs les plus invalidants.

II– LES INTERVENTIONS PALLIDALES

La pallidotomie permet d'obtenir une amélioration des symptômes moteurs controlatéraux en phase *Off*, incluant tremblement, rigidité et akinésie, chiffrée à 45 % en moyenne. L'amélioration motrice reste cependant insuffisante pour réduire le traitement à visée dopaminergique, et au long cours, ce dernier doit souvent être majoré de 5 à 50 % selon les études. Le principal bénéfice de la pallidotomie est observé dans la réduction considérable des dyskinésies liées à la Lévodopa, qui peut atteindre 80 à 90 %. Quelques études au long cours confirment le maintien de ce bénéfice clinique durant deux à cinq ans [107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118].

Par ailleurs, la pallidotomie a l'avantage de pouvoir être réalisée en une seule session, limitant le coût de la prise en charge des patients, cependant les risques liés à sa réalisation bilatérale en limitent à l'heure actuelle l'indication.

La stimulation pallidale a des effets similaires aux pallidotomies avec un risque d'effets indésirables moindre lorsqu'elle est pratiquée de façon bilatérale. L'effet le plus constant de la stimulation pallidale est également une réduction des dyskinésies controlatérales liées à la Lévodopa, de l'ordre de 40 à 80 %.

Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés de 20 à 30 % avec une stimulation unilatérale et de 30 à 50 % avec une stimulation bilatérale. Des effets moteurs contradictoires ont été rapportés en fonction de la localisation du plot de stimulation au sein du Gpi. La stimulation de la portion ventrale du Gpi améliore les dyskinésies liées à la

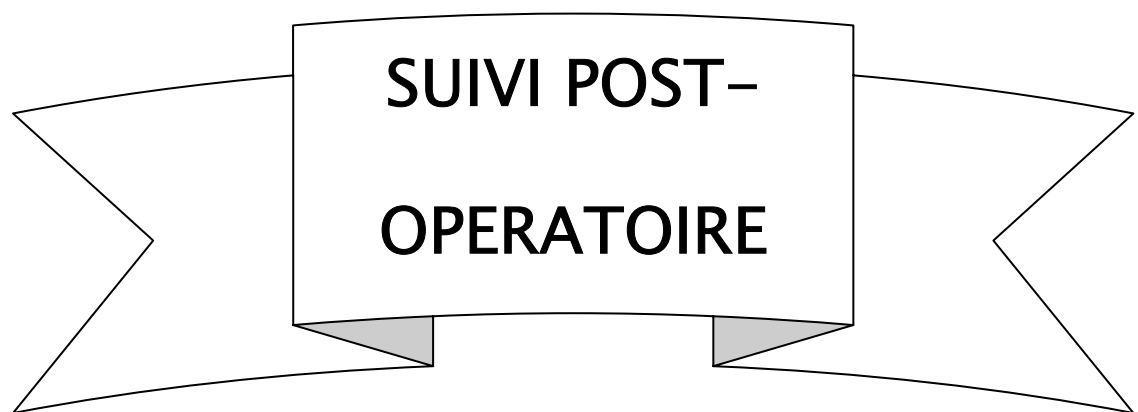
Lévodopa et la rigidité alors que la stimulation de sa portion dorsale améliorerait l'akinésie mais aggraverait les dyskinésies. L'amélioration motrice modérée et variable liée à la stimulation pallidale ne permet généralement pas de réduire les doses quotidiennes de Lévodopa. L'amélioration des dyskinésies liées à la Lévodopa est maintenue au long cours alors que l'effet bénéfique initial sur les symptômes moteurs de la phase Off et le retentissement sur les activités de vie quotidienne sont perdus au-delà de la première année [106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 120, 121, 122, 123].

III– LES INTERVENTIONS SUBTHALAMIQUES

La stimulation du NST permet de réduire les scores moteurs de l'échelle UPDRS de l'ordre de 60 %. L'ensemble des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est amélioré de façon significative ainsi que les dystonie de la phase *Off* et les symptômes moteurs axiaux dopa sensibles. La qualité de la réponse motrice à la Lévodopa avant l'intervention, comprenant l'amélioration de symptômes axiaux telle la marche et la stabilité posturale, est prédictive des effets de la stimulation du NST. La durée des phases *Off* est réduite de plus de 90 % 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 (sous score II de l'échelle UPDRS, échelle de Schwalb et England) et des scores des échelles de qualité de vie appliquées à la maladie de parkinson (PDQL-37, PDQL-39). L'amélioration de l'état moteur permet de réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements à visée dopaminergique de l'ordre de 50 à 80 %. Cette diminution du traitement médicamenteux contribue à la réduction, au long cours, des dyskinésies liées à la Lévodopa après stimulation bilatérale du NST. La stimulation sous-thalamique n'altère pas les fonctions cognitives si celle-ci n'était pas altérées avant l'intervention [124,125,126,127].

Ces résultats sont maintenus cinq ans après l'implantation pour la majorité des patients. L'aggravation de l'akinésie ou l'apparition secondaire de troubles axiaux dopa résistants, tels

l'instabilité posturale, le freezing de la marche, observés chez certains patients, peuvent être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie, ces troubles semblent parfois précipités par la stimulation sous-thalamique, sans qu'il soit possible à l'heure actuelle de prévoir une telle évolution [106, 107, 108, 109, 111, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134,135].



La stimulation du NST est actuellement le traitement chirurgical de référence des formes sévères de MPI. Les effets bénéfiques cliniques de la stimulation du NST dépendent non seulement de la qualité et de la précision du geste neurochirurgical et de l'implantation des électrodes mais également de la qualité de la prise en charge clinique post-opératoire [136].

Ce chapitre traite les modalités de la gestion de la période post-opératoire immédiate et le suivi à long terme des patients après stimulation du NST.

La stabilisation post-opératoire des patients parkinsoniens traités par stimulation chronique du NST est une opération longue et difficile. Elle exige non seulement une connaissance technique et pratique de la programmation des paramètres de stimulation, mais aussi et surtout une connaissance approfondie de signes cliniques et du traitement de la MPI.

I-SUIVI A COURT TERME

A- PHASE POSTOPERATOIRE IMMEDIATE

La programmation initiale de la stimulation cérébrale profonde nécessite la coopération du patient et ne peut donc être effectuée immédiatement à la sortie du bloc opératoire, l'implantation du neurostimulateur étant effectuée le plus souvent sous anesthésie générale.

Dès le retour du bloc opératoire, il est recommandé au patient de reprendre son traitement à visée dopaminergique pour éviter le risque de survenue de phase *off* prolongées. Un lever précoce et la reprise immédiate de la marche sont également préconisés pour éviter les complications du décubitus.

La programmation du neurostimulateur peut être réalisée le lendemain ou dans les jours suivant 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 électrique [137].

B- PROGRAMMATION DU NEUROSTIMULATEUR

1- Les paramètres électriques

Le système de stimulation cérébrale profonde comporte une ou deux électrodes de 1,27mm de diamètre, 280mm de longueur, comprenant quatre plots de stimulation de 1,5mm de longueur et espacés de 1,5mm (modèle 3387) ou 0,5mm (modèle 3389) les uns des autres, un câble de connexion et un neurostimulateur. La programmation des paramètres électriques s'effectue par télémetrie à l'aide d'un programmeur.

Les paramètres électriques ajustables comprennent la polarité de l'électrode, l'amplitude, la largeur d'impulsion et la fréquence.

a- 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. Ce mode de stimulation permet globalement d'obtenir un espace sphérique de diffusion du courant électrique autour de la cathode. Une stimulation bipolaire peut être également utilisée [138].

b- amplitude

L'amplitude de la stimulation cérébrale profonde ayant un effet thérapeutique varie entre de 1 à 3,5 volts pour une largeur d'amplitude comprise entre 60 et 210 microsecondes et une impédance tissulaire de l'ordre de 1000 Ohms Ω [138].

c- Largeur d'impulsion électrique

La largeur d'impulsion programmée en première intention est de 60 μ sec. L'amplitude nécessaire pour obtenir un effet clinique stable est d'autant plus faible que la largeur d'impulsion est élevée [138].

d- Fréquence

L'efficacité de la stimulation sur le tremblement de repos mais également sur la rigidité et l'akinésie apparaît au-delà de 50 Hz pour être optimale à 130 Hz [138].

2– Sélection des paramètres électriques initiaux

L'étape la plus importante dans la programmation post-opératoire 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 avec le seuil d'effet clinique bénéfique le plus bas et le seuil d'effet indésirables le plus élevé possible.

L'évaluation clinique s'effectue au mieux à jeun de traitement dopaminergique chez un sujet en phase *off*. La largeur d'impulsion électrique et la fréquence de stimulation sont programmées respectivement à 60 μ sec et à 130 Hz et restent constant lors des réglages initiaux. 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.

C– ADAPTATION DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Au décours de l'intervention neurochirurgicale, les patients ont fréquemment un traitement associant des doses réduites de d'agoniste dopaminergique et une dopathérapie. Cette dernière est ajustée en priorité en raison de sa demi vie courte qui favorise les fluctuations d'effet moteur et les dyskinésies. L'augmentation progressive de l'intensité de stimulation permet en parallèle de réduire les doses unitaires de lévodopa et d'augmenter l'intervalle entre les prises. Une réduction initiale trop rapide ou trop importante de la dopathérapie peut

engendrer une aggravation motrice avec récurrence de la symptomatologie parkinsonienne. Une réduction initiale insuffisante peut se solder par la persistance ou la survenue de dyskinésies.

D- COMPLICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables liés à la technique de stimulation cérébrale profonde peuvent être divisés en effets indésirables liés à la procédure chirurgicale, au matériel implanté, à la stimulation et aux modifications thérapeutiques médicamenteuses.

1- Effets indésirables liés à la procédure chirurgicale

Le risque de complications responsables d'effets indésirables au long cours et retentissant sur les activités de la vie quotidienne et de l'ordre de 2 à 4 % [139]. La survenue d'un hématorne intracérébral lors de l'acte chirurgical peut être responsable d'un déficit neurologique variable selon sa taille et sa localisation.

2- Effets indésirables liés au matériel implanté

Le taux de complications liées au matériel implanté varie de 8,6 à 49 % selon les centres [140,141]. Les complications rapportées incluent des déplacements secondaires d'électrodes, des fractures d'électrodes ou de câble de connexion, un dysfonctionnement du neurostimulateur, des érosions cutanées et des infections.

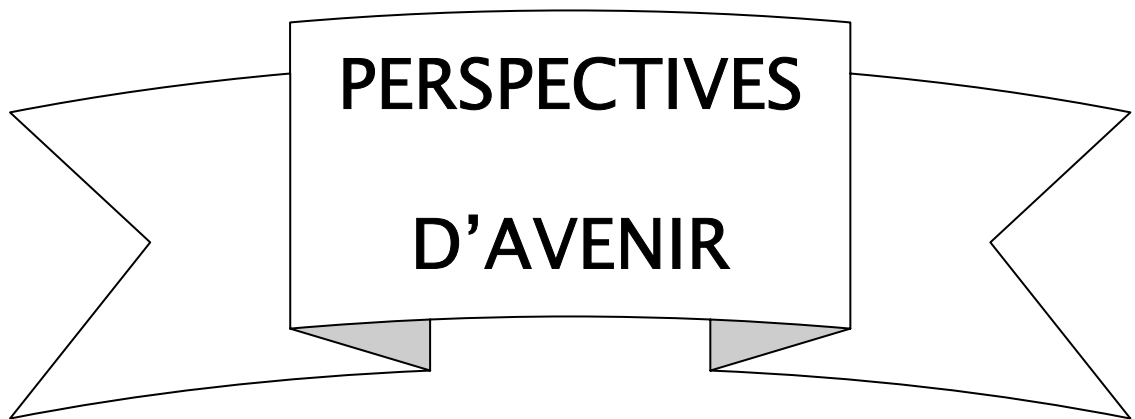
3- Effets indésirables liés à la stimulation

Certains de ces effets indésirables résultent de la diffusion de la stimulation aux fibres et noyaux adjacents au NST, d'autres sont spécifiques de la cible sudthalamique [142,143,144].

En conclusion, la prise en charge postopératoire immédiate des patients parkinsoniens consiste essentiellement à ajuster le traitement médicamenteux et à adapter les paramètres de la stimulation, idéalement réaliser par les neurologues impliqués dans la prise en charge des troubles du mouvement.

I-SUIVI A MOYEN ET LONG TERME

Les évaluations postopératoires formelles consistent en des tests moteurs basés le plus souvent sur l'échelle UPDRS. Des tests neuropsychologiques sont également pratiqués. 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 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. La fréquence des suivis peut varier d'un patient à l'autre, mais une visite par an semble toutefois être un rythme raisonnable. Outre l'évaluation formelle, le suivi à moyen et long terme passe aussi par la prise en charge d'événements intercurrents.



Le traitement de certaines affections neurodégénératives par greffe intracérébrale de neurones est une approche thérapeutique relativement récente. Les premiers essais cliniques ont concerné le traitement de la maladie de Parkinson. 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.

De nombreux travaux expérimentaux ainsi que plusieurs études cliniques ont montré que des neurones embryonnaires dopaminergiques greffés au sein du striatum de sujets parkinsoniens pouvaient se développer et induire une amélioration clinique. Les premières études cliniques ont cependant montré que l'amélioration clinique pouvait varier d'un sujet à l'autre, suggérant que des améliorations, notamment techniques, restaient à développer avant que cette procédure sorte du domaine expérimental. Des études cliniques récentes, en rapportant un nombre non négligeable de complications spécifiques à la greffe, ont remis en question le principe de cette procédure.

I- LES PREMIERES ETUDES

Backlund [145], en 1985, a été le premier à tenter une greffe cérébrale chez un patient parkinsonien. Pour des raisons éthiques, cet auteur n'a pas voulu utiliser de neurones embryonnaires et a préféré greffer des cellules chromafines de la médullo-surrénale ayant la capacité de sécréter des précurseurs de la dopamine au sein du striatum. Si la faisabilité d'une injection par voie stéréotaxique a été démontrée, le bénéfice fonctionnel n'a été que minime et transitoire.

En suivant le même principe, Madrazo [146] a greffé plusieurs patients par voie chirurgicale ouverte (abord intraventriculaire) sans succès durable, et au prix de lourdes complications générales.

Le groupe de Lund [\[147\]](#), en greffant des neurones dopaminergiques embryonnaires au sein du striatum, a été le premier à montrer des effets cliniques indiscutables, au moins chez un patient qui reste amélioré de façon spectaculaire.

II-LA DEUXIÈME ÉTAPE

1- Expérience du groupe de Créteil [\[148\]](#)

Le groupe de Créteil s'est engagé, dès 1990, dans la même voie que le groupe de Lund. Depuis, 15 patients ont été opérés dans les mêmes conditions (étude pilote) : injection bilatérale, en deux temps, par voie stéréotaxique de neurones embryonnaires dopaminergiques (tissu préparé à partir de 1 à 3 embryons par côté) au sein du putamen dorso-latéral sous traitement immunosuppresseur prolongé. L'idée de base était de greffer uniquement la partie motrice du putamen (région dorso-latérale) afin d'éviter certaines complications cognitives potentielles liées à des modifications dans les territoires associatifs et limbiques du putamen. Afin de minimiser les réactions immunologiques liées à la présence de structures non neuronales, il a été initialement préféré de greffer des suspensions de neurones plutôt que des fragments tissulaires. Les résultats ont confirmé ceux de l'équipe de Lund mais ont mis en évidence une certaine variabilité des résultats, même dans des cas ayant reçu une quantité identique de neurones embryonnaires.

2- Expérience du groupe de Denver [\[149\]](#)

La greffe a été réalisée à partir de 4 embryons par côté sous la forme de fragments tissulaires injectés dans le putamen, le long de 4 trajectoires horizontales. Après le prélèvement, les tissus ont été cultivés et l'implantation a toujours été réalisée de façon retardée, parfois 1 mois après le prélèvement. Aucun patient n'a reçu de traitement immunosuppresseur. Les patients ont été randomisés et séparés en 2 groupes : greffe bilatérale et traitement médical (intervention identique sans greffe). L'évaluation a été réalisée en double aveugle. Il y a eu une amélioration significative sur le plan moteur chez les patients de moins de 60 ans (greffe versus non greffe), alors que les patients plus âgés n'ont été que légèrement améliorés. Il n'y a pas eu

de différence dans le groupe non greffé. Chez 15 % des patients améliorés, des dyskinésies sévères ont persisté ou sont apparues, malgré la réduction de la dopa-thérapie (dyskinésies en période OFF).

3- Expérience du groupe de New York [150]

L'étude a été réalisée selon un protocole analogue à celui utilisé par le groupe de Denver. Un à 4 embryons ont été utilisés pour chaque côté et la greffe a été injectée sous la forme de petits fragments tissulaires le long de trajectoires identiques à celles utilisées dans le groupe de Créteil (trajectoires verticales). L'implantation a été retardée par rapport à la date du prélèvement (entre 1 et 2 jours). Tous les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur, mais celui-ci a été systématiquement arrêté au sixième mois. Bien que les patients greffés à partir de 4 embryons (par côté) aient été améliorés en comparaison avec les patients non greffés ou greffés à partir d'un seul embryon (par côté), la différence ne s'est pas avérée significative. Chez 56 % des patients greffés, des dyskinésies en période OFF sont apparues.

III-ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES

Les résultats cliniques décevants obtenus chez certains patients greffés pourraient s'expliquer en partie par une mauvaise sélection des candidats. Dans un certain nombre de cas, la dopa-sensibilité des symptômes étaient seulement de l'ordre de 30 % [148], ce qui est indiscutablement trop faible si on se réfère aux critères exigés actuellement pour la stimulation du noyau sous-thalamique (dopa-sensibilité d'au moins 50 %). On comprend alors que, même en cas de réinnervation complète du striatum, l'amélioration des symptômes soit limitée. Il est essentiel que dans les futures études cliniques les critères de sélection clinique soient plus stricts.

Dans l'avenir, il est probable que l'utilisation des cellules souches puisse amener de bien meilleurs résultats cliniques. En effet, cette source de cellules résoudra le problème de la pureté de la greffe vue l'absence de neurones non dopaminergiques, celui du nombre de neurones à

greffer avec une quantité illimitée et celui de l'immunosuppression vue la préparation de la greffe à partir des cellules souches du patient.

CONCLUSION

La chirurgie stéréotaxique, telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui, s'applique à un nombre restreint de patients et répondant à des critères de sélection bien définis. Il représente une voie de recours efficace dans le traitement des troubles moteurs sévères de la MPI évoluée, mais elle est sans effet sur les autres manifestations de la maladie. Les résultats obtenus avec les interventions visant à produire une lésion sont moins bons que ceux obtenus par stimulation chronique.

La stimulation chronique à haute fréquence du noyau Vim du thalamus avait été une alternative à la thalamotomie classique pour traiter le tremblement, cette technique de stimulation avait été élargie à d'autres cibles, notamment le noyau sous thalamique et le globus pallidus interne.

Depuis 1993, et en se basant sur les données des dernières études cliniques, le noyau sous thalamique est devenu la cible idéale pour traiter la symptomatologie de la MPI ; sa stimulation chronique permet de contrôler, d'une façon significative, la triade clinique parkinsonienne, de réduire la posologie de la dopathérapie et de faire disparaître ainsi les dyskinésies iatrogènes.

Le mécanisme d'action de la stimulation est non encore défini, toute fois il dépend de la fréquence et de la cible à stimuler.

Cette chirurgie comme toute chirurgie n'est pas sans risque. La mortalité difficile à chiffrer est en tout cas très faible inférieure à 1%. La morbidité chirurgicale est liée à des complications ischémiques ou à des hémorragies susceptibles de laisser persister de lourdes séquelles. La sévérité et la fréquence des événements indésirables restent à évaluer. Trois types d'événements indésirables sont répertoriés : liés à la chirurgie, liés au dispositif médical ou liés à la stimulation elle-même. Les événements indésirables dus à la stimulation devraient faire l'objet d'un inventaire.

La technique chirurgicale n'est pas standardisée et est dépendante de chaque centre.

RESUMES

RESUME

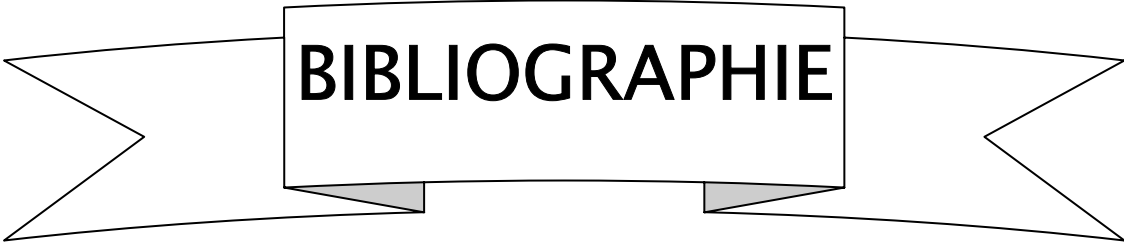
Face aux limites des traitements à visée dopaminergique, on assiste actuellement, à un regain d'intérêt pour le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI). L'objectif est d'évaluer les résultats de cette chirurgie. Une analyse critique de la littérature de langue française et anglaise a été faite. La recherche est faite par interrogation des bases de données bibliographiques *Medline* et *Sciencedirect* et par la consultation des sites Internet des agences d'évaluations en santé et des sociétés savantes. Les études retenues pour l'analyse sont de méthodologie précisée. L'ensemble des études suggère que les résultats obtenus avec les interventions lésionnelles sont moins bons que ceux obtenus par stimulation chronique. La stimulation du globus pallidus (GPi) ou du noyau sous thalamique (NST) améliore à court terme la symptomatologie de la maladie et permet une réduction de la posologie de la dopathérapie. Le symptôme essentiellement amélioré par la stimulation du thalamus (Vim) est le tremblement. La sévérité et la fréquence des effets indésirables reste à évaluer. La mortalité liée à cette chirurgie est inférieure à 1%. La technique chirurgicale n'est pas standardisée et reste dépendante de chaque centre. En général, le traitement neurochirurgical de la MPI ne s'applique qu'à un nombre restreint de patients répondant à des critères de sélection bien définis. La stimulation chronique du noyau sous thalamique est, actuellement, la cible idéale pour cette chirurgie.

SUMMARY

Faced with the limits of dopaminergic treatment, we are witnessing now, a renewed interest in the neurosurgical treatment of idiopathic Parkinson's disease (IPD). The aim of this study is to evaluate the results of this surgery. A critical analysis of French and English literature was made. The research is made by querying bibliographic databases *Medline* and *Sciencedirect* and by the consultation of Internet sites of the agencies health assessment and learned societies. The studies used for the analysis are methodologically clarified. All studies suggest that the results obtained with destructives maneuvers are inferior to those obtained by chronic stimulation. The stimulation of the globus pallidus (GPi) and the sub thalamic nucleus (NST) improves in short-term symptoms of IPD and allows for a reduction in the dose of levodopa. Stimulation of the thalamus improves tremor. The severity and frequency of side effects remains to be assessed. The mortality associated with this surgery is less than 1%. The surgical technique is not standardized and remains dependent on each centre. In general, Neurosurgical treatment of IPD applies only to patients who meet the selection criteria. The chronic stimulation of subthalamic nucleus is currently the ideal target for this surgery.

ملخص

نظرا لمحدودية العلاجات الدوائية, نشهد حاليا إهتماما كبيرا بالعلاج الجراحي لمرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة. لذا فالهدف من هذا البحث هو تقييم نتائج هذه الطريقة الجراحية و ذلك من خلال تحليل نقدي للإصدارات العلمية باللغتين الفرنسية و الانجليزية عبر مساهلة قاعدتي المعلومات الطبية ميدلاين و سيونس ديريك و عن طريق تصفح مواقع الانترنت لوكالات التقييم في مجال الصحة و الجمعيات العلمية. و قد تم إختيار الدراسات التي تم تحليلها بناء على أساس منهجيتها. حيث تم التوصل الى أن جميع هذه الدراسات تجمع على أن النتائج المحصل عليها بطريقة التنبيه أفضل من تلك المحصل عليها بالطرق الإستئصالية, حيث أن تنبيه النواة الشاحبة و نواة أسفل المهاد يمكن من إزالة جميع الأعراض و من تخفيف جرعات الليفودوبا, و أن تنبيه المهاد يمكن أساسا من إزالة عرض الإرتعاش. وقد تم التوصل الى ضرورة تقييم حدة و نسبة الأعراض الجانبية. و تبلغ نسبة الوفيات المرتبطة بهذه الجراحة أقل من 1%. هذه التقنية الجراحية ليست موحدة المنهجية وتختلف من مركز لآخر. وعلى العموم, فإن العلاج الجراحي لمرض الرعاش ذاتي العلة لا يهم إلا فئة محدودة من المصابين بهذا المرض و الذين تتوفر فيهم شروط الجراحة. وتعتبر حاليا نواة أسفل المهاد الهدف الأمثل لهذه الجراحة.



BIBLIOGRAPHIE

[1] HORSLEY V.

Remarks of the surgery of the central nervous system.

Br Med J 1890 ; 21 : 125-132.

[2] POLENOV I.

New way to surgical treatment of some forms of hyperkinesia.

Zh Sov chir (Russia) 1928 ; 36 : 954-974.

[3] BROWDERS J.

Section of fibers of anterior limb of internal capsule in parkinsonism.

Am J Surg 1948 ; 75 : 264-286.

[4] BUCY P. BUCHNNAN D.

Athetosis.

Brain 1932 ; 55 : 479-492.

[5] PARKINSON J.

Essay en the shaking palsy.

Sherwood Neely and Jones London 1917 :16.

[6] MEYERS R.

Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal diseases.

Acta Psychiatr Neural 1951 ; 67 : 1-42.

[7] FRANCKE J, SIGAL R, MARTINAT P, PRUVO P.

Le traitement neurochirurgical de la maladie de parkinson et autres mouvements anormaux.

Neurochirurgie 1997; 43 :12-97.

[8] COOPER I.

Ligation of the anterior choroidal arteries for involuntary movements of parkinsonism.

Psychiatr Q 1953 ; 317-319.

[9] HORSLEY V, CLARKE R.

The structure and function of the cerebellum examined by a new method.

Brain 1908 ; 31 : 45-124.

[10] SPIEGEL E, WYCIS H.

Stereoencephalotomy (thalamotomy) and related procedures. Methods and stereotaxis atlas of the human brain.

New York Grune and Stratton 1952; 176 p.

[11] SPIEGEL E, WYCIS H. MARKS M, et al.

Stereotaxis apparatus for operation on the human brain.

Science 1947 ; 106: 349–350.

[12] GUIOAT G, BRION S.

Traitement neurochirurgical des syndromes choreo-athétosiques et parkinsonien.

Sem Hôp Paris 1952; 49: 2095–2099.

[13] NARABAYACHI H, OKUMA T.

Procaine-oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism.

Proc Jpn Acad 1953 ; 29 : 134–137.

[14] SVENNILSON E, TORVIC A, LOWE L, LEKSELL L.

Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases.

Acta Psychiatr Neurol Scand 1960; 35: 358–377.

[15] LAITENEN L, BERGENHEIM A, HARIZ M.

Leksell's postero-ventral pallidotomy in the treatment of parkinson's disease.

J Neurosurg 1992; 76: 53–61.

[16] COOPER I.

Neurosurgical treatment of dyskinesias.

Clin Neurosurg 1977; 24: 367–390.

[17] SPEELMAN J.

Parkinson's disease and stereotaxic surgery.

Thesis Rodopi Amsterdam 1991 : 218 p.

[18] SPIEGEL E, WYCIS H, et al.

Campotomy.

Trans Amer Neural Ass 1962 ; 87:240-242.

[19] MUNDINGER F.

Stereotaxic intervention on the zona incerta area for treatment of the extrapyramidal motor disturbances and their results.

Confi Neurol 1965 ; 10 : 440-443.

[20] RIECHERT T.

Stereotaxis surgery for treatment of syndrome.

Prog Neurol surg 1973; 5: 1-78.

[21] KELLY P, GILLINGHAM F.

The long term results of stereotaxis surgery and L-Dopa therapy in patients with parkinson's disease. A 10 year follow-up study.

J Neurosurg 1980; 53:332-337.

[22] MATSUMOTO K, et coll.

Long term follow-up review of cases of parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy.

J Neurosurg 1984; 60: 1033-1044.

[23] LIMOUSIN P, POLLAK P, BANAZZOUZ A, et al.

Effects on parkinsonian's symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation.

Lancet 1995; 345: 91-95.

[24] SIEGFRIED I.

Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinson's symptoms.

Neurosurg 1994; 35: 1126-1130.

[25] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTE (ANAES).

Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

Janvier 2000. Disponible sur :

<<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>>

[26] SCHALTENBRAND G., WAHREN W.

Atlas for stereotaxy of human brain,

Thieme 1977.

[27] TALAIRACH J., DAVID M., TOURNOUX P.

Atlas d'anatomie stéréotaxique des noyaux gris centraux.

Masson 1957.

[28] JONES E.

Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey.

Stereotact func neurosurg 1990; 54+55: 207-211.

[29] PARENT A, HAZRATI L.

Functional anatomy of the basal ganglia .

Brain Res Rev 1995; 20:91-127.

[30] BENZAOUZ A.

Noyau subthalamique et maladie de Parkinson: bases physiopathologiques.

Neurologie 1998 ; 3:34-37.

[31] POLLAK P.

Mécanismes et traitement de la maladie de Parkinson.

Rev de Prat 1997 ; 47 : 1068-1076.

[32] CHRYSOSTOME V, TISON F.

Epidémiologie des syndromes parkinsoniens.

Rev Neurol 2003;159:343-52.

[33] DEFEVBRE L.

La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés.

Médecine Nucléaire 2007; 31:304-313.

[34] OLGA C, CORNELIA H, FREDERIC D, PABLO I, MERLE R, ALEXIS B.

Parkinson's disease: from causes to mechanisms.

C. R. Biologies 2005; 328: 131-142.

[35] FENELON G.

Diagnostic et évolution sous traitement de la maladie de Parkinson.

Rev du Prat 1997 ; 47 : 1062-1067.

[36] HERSHEY L, FELDMAN B.

Predictor of cognitive and motor outcome in Parkinson's disease.

Arch Neurol 1991; 48: 1049-1051.

[37] GIBB W, LEES A.

The relevance of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic parkinson's disease.

Neurosurg Psychiatry 1988 ; 51 : 745-752.

[38] RAJPUT A, PAHAWA R, et al.

A Prognostic significance of the oncet mode in Parkinsonism.

Neurologie 1993; 43:829-830

[39] RAJPUT A, ROSDILSKY B.

Occurrence of tremor in parkinson's disease.

Neurology 1991 ; 41 : 1298-1299.

[40] HUNKER C, ABBS.

The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in orofacial system a quantitative analysis.

Neurology 1982 ; 32 : 755-761.

[41] BURKE D, HAGBARTH K.

Reflex mechanisms in parkinsonian rigidity.

Scand J Rehab Med 1977 ; 9 : 15-23.

[42] VIALLET F, GAYRAUD D.

Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2001 ; 17 : 060-A-50.

[43] CONFERENCE 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 (suppl 2b) : 1-294.

[44] SCHRAG A, GOOD CD, MISZKIEL K, MORRIS HR, MATHIAS CJ.

Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.

Neurology 2000 ; 54 : 697-702.

[45] BRIEL RC, MCKEIT IG, BARKER WA, HEWITT Y.

EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999;66: 401-403.

[46] COMELLA CL, NARDINE TM, DIEDERICH NJ.

Sleeprelated violence injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease.

Neurology 1998 ; 51 : 526-529.

[47] VIDAILHET M, RIVAUD S, PILLON B.

Saccades and antisaccades in parkinsonian syndromes.

Adv Neurol 1999 ; 80 : 377-382.

[48] ZIEGLER M, DE RECONDO J, RICHER A.

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens.

Encycl Méd Chir Neurologie, 17-062-A-10, 1994 : 1-23.

[49] BROOKS DJ.

The early diagnosis of Parkinson's disease.

Ann Neurol 1998 ; 44 (suppl 1) : S10-S18.

[50] BENAMER H, PATTERSON J, GROSSET D.

Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging.

Mov Disord 2000 ; 15 : 503-510.

[51] DAVIE C.

The role of spectroscopy in parkinsonism.

Mov Disord 1998 ; 13 : 2-4.

[52] VIALLET F, TROUCHE E.

Troubles de l'initiation du mouvement chez le parkinsonien.

JAMA 1991 ; (suppl éd Fr) : 37-41.

[53] ENGLAND A, SCHWAB R.

Postoperative medical evaluation of 26 selected patients with Parkinson's disease.

J Am Geriatr Soc 1956; 1219-1232.

[54] PELISSIER J, BENAÏM C, et al.

Évaluation de la maladie de Parkinson dans le contexte de la médecine physique et de réadaptation.

Annales de réadaptation et de médecine physique 2005 ; 48 : 341-345.

[55] MARTINEZ-MARTIN P, GIL-NAGEL A, et al.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristic and structure.

The cooperative multicentric group. Mov Disord 1994;9:76-83.

[56] BONNET AM.

Les échelles de cotation de la maladie de Parkinson : quand et comment les utiliser ?

Rev Neurol 2000; 156 (Suppl 2 b): 70-5.

[57] VAN HILTEN JJ, et al.

Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Mov Disord 1994; 9: 84-8.

[58] RABEY JM, et al.

Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials.

Clin Neuropharmacol 1997;20:322-37.

[59] VISSER M, et al.

Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT.

Mov Disord 2004; 19 : 1306-12.

[60] MONTASTRUC J, RASCOL O, SENARD J.

A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was latter added, with levodopa alone in previouslyuntreated patients with parkinson's disease : a five years follow-up.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994 ; 57 : 1034-1038.

[61] MORMONT E, LALOUX P.

Stratégie thérapeutique dans le traitement initial de la maladie de parkinson.

Louvain Med 2002; 121: 93-99.

[62] THOBOIS S, BROUSSOLLE E.

Traitement initial de la maladie de Parkinson.

Presse Med. 2007 ; 36: 86-91.

[63] DAMIER P, YREMBLAY L,FEGER J,HIRSCH EC.

Développement des dyskinésies provoquées par le traitement de la maladie de Parkinson: rôle de la première exposition à la L-DOPA (ou phénomène du "priming").

Rev Neurol 2000 ; 156: 224-35.

[64] DESTEE A.

Maladie de Parkinson: quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase initiale de la maladie?

Rev Neurol 2000; 156 : 109–18.

[65] RASCOL O, BROOKS DJ.

A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa.

Engl J Med 2000; 342 : 1484–9.

[66] RINNE UK, BRACCO F, CHOUZA C, DUPONT E.

Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial.

The PKDS009 Study Group. Drugs. 1998 ; 55: 23–30.

[67] BARONE P, BRAVI D, MARCONI R.

Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study.

Pergolide Monotherapy Study Group. Neurology. 1999; 53: 573–9.

[68] CORVOL JC, SCHUPBACH M, BONNET AM.

Valvulopathies sous pergolide: revue critique de la littérature et conduite à tenir en pratique.

Rev Neurol 2005; 161 : 637–43.

[69] PARKINSON STUDY GROUP.

Levodopa and the progression of Parkinson's disease.

N Engl J Med. 2004 ; 351: 2498–508.

[70] ELLIS T, DE GOEDE CJ, FELDMAN RG, WOLTERS EC.

Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial.

Arch Phys Med Rehabil 2005; 86 : 626–32.

[71] LUC DEFEDVRE, MARC VERIN.

La maladie de parkinson.

Masson 2006.

[72] BENABID AL, POLLAK P, et al.

Aspect actuel de la neurostimulation.

EMC 1995 ; 17-720-D-10 : 7p.

[73] BENABID AL, WALLACE B, MITROFANIS J, XIA C.

Therapeutic electrical stimulation of the central nervous system.

C. R. Biologie 2005 ; 328 : 177-186.

[74] LIU Y, POSTPUNA N, FALKENBERG J.

High frequency deep brain stimulation: whateare the therapeutic mechanisme?

Neuroscience and Biohavioral reviews, 2006.

[75] OLLINET C, BEDAGUE D, CARCEY J, ODDOUX M, PAYEN J.

La chirurgie fonctionnelle des mouvements anormaux involontaires : prise en charge anesthésique.

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 428-432.

[76] POLATLI M, AKYOL A, CILDAG O, BAYULKEM K.

Pulmonary function tests in Parkinson's disease.

Eur J Neurol 2001 ; 8 : 341-5.

[77] VINCKEN WG, GAUTHIER SG, DOLLFUSS RE, HANSON RE, DARAUAY CM, COSIO MG.

Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders.A cause of airflow limitation.

N Engl JMed 1984 ; 311 : 438-42.

[78] FURUYA R, HIRAI A, ANDOH T, KUDOH I, OKUMURA F.

Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia.

Anesthesiology 1998 ; 89 :261-3.

[79] FABREGAS N, RAPADO J, GAMBUS PL, VALERO R, CARRERO E, SALVADOR L .

Modeling of the sedative and airway obstruction effects of propofol in patients with Parkinson disease undergoing stereotactic surgery.

Anesthesiology 2002 ; 97 :1378-86.

[80] KRAUSS JK, AKEYSON EW, GIAM P, JANKOVIC J.

Propofol-induced dyskinesias in Parkinson's disease.

Anesth Analg 1996 ; 83 : 420-2.

[81] NICHOLSON G, PEREIRAAC, HALL GM.

Parkinson's disease and anaesthesia.

Br J Anaesth 2002 ; 89 : 904-16.

[82] EASDOWN LJ, TESSLER MJ, MINUK J.

Upper airway involvement in Parkinson's disease resulting in postoperative respiratory failure.

Can J Anaesth 1995 ; 42 : 344-7.

[83] GOLDEN WE, LAVENDER RC, METZER WS.

Acute postoperative confusion and hallucinations in Parkinson disease.

Ann Intern Med 1989 ; 111 : 218-22.

[84] BENABID AL.

Quelques considérations sur l'histoire de la stéréotaxie.

Rev Neurol, 1999 ; 155, 10 : 869-877.

[85] LEMAIRE JJ, DURIF F, BOIRE JY.

Direct stereotactic MRI location in the globus pallidus for chronic stimulation in parkinson's disease.

Acta Neurochir 1999 ; 141 : 759-766.

[86] COUBES P, VAYSSERIE N, EL FERTIT H.

Deep brain stimulation for dystonia.

Stereotactic Funct Neurosurg 2002 ; 78 : 183-191.

[87] EGIDI M, RAMPINI P, LOCATELLI M.

Visualisation of the STN : a multiple sequential image fusion technique for direct stereotactic localisation and postoperative control.

Neurol Sci 2002 ; 23 : 71–72.

[88] RICHTER EO, HOQUE T, HALIDAY W.

Determining the position and size of the STN on MRI results in patients with advanced parkinson's disease.

J Neurosurg 2004 ; 100 : 541–546.

[89] YELNIK J, DAMIER P, DEMERET S.

Localization of stimulating electrodes in patients with advanced parkinson's disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method.

J Neurosurg 2003 ; 99 : 89–99.

[90] NOWINSKI WL, BELOV D, POLLAK P, BENABID AL.

A probabilistic atlas of the human STN.

Neuroinformatics 2004 ; 2 : 381–397.

[91] CAPAROS-LEFEBVRE D, BLOND S, POLLAK P, BENABID AL.

Chronic deep brain stimulation for movement disorders.

Cochodon 1999 ; 25 : 61–138.

[92] HAMANI C, NEIMAT J, LOZANO AM.

Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease.

J Neural Transm 2006 ; 70 :393–9.

[93] BENABID AL, POLLAK P, LOUVEAU A.

Stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral parkinson disease.

Appl Neurophysiol 1987 ; 50 : 344–346.

[94] AZIZ TZ, PEGGS D, SAMBROOK MA.

Lesion of the STN for the alleviation of MPTP induced parkinsonism in the primate.

Mov Disord 1991 ; 6 : 288–292.

[95] COOPER I.

Parkinsonism its medical and surgical therapy.

Springfield Illinois charles Thomas 1961.

[96] DESALLES A, BREKHUS S, ET AL.

Early postoperative appearance of radiofrequency lesions on magnetic resonance imaging.

Neurosurgery 1995; 36: 932-937.

[97] LANGSTON JW, WINDER H, GOETZ CG, BROOKS D, FAHN S, FREEMAN T.

Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT).

Mov Disord. 1992; 7(1):2-13.

[98] DEFER GL, WINDER H, MARIE RM, REMY P, LEVIVIER M.

Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD).

Mov Disord. 1999 Jul; 14(4):572-84.

[99] TISON F.

Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes.

Rev Neurol 2003 May; 159 :19-23.

[100] MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE.

Deep brain stimulation for the symptoms of parkinson's disease.

Canberra 2006. Disponible sur :
<<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/completed-assessments-lp-1>>

[101] SCHUURMAN PR; BOSCH DA, ET AL.

A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor.

N Engl J Med 2000; 342: 461-8.

[102] LIMOUSIN P, SPEELMAN JD, ET AL.

Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor.

J Neurol Neurosurg

Psychiatry 1999; 66: 289-96.

[103] KOLLER W, PAHWA R, ET AL.

High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor.

Ann Neurol 1997; 42:292-9.

[104] ONDO W, JANKOVIC J, ET AL.

Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor.

Neurology 1998; 51:1063-9.

[105] HALLETT M, LITVAN I.

Evaluation of surgery for Parkinson's disease. A report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology 1999;53:1910-21.

[106] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE.

Évaluation de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de parkinson idiopathique.

Juin 2002. disponible sur : < www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_267401 >.

[107] COZZENS JW.

Surgery for parkinson's disease.

Dis Mon. 2007 Apr; 53(4):227-42 .

[108] HAFFENDEN A, KHAN U, KISS ZH, SUCHOWERSKY O.

Surgery for Parkinson's disease improves disability but not impairment components of the UPDRS-II.

Parkinsonism Relat Disord. 2007 Oct;13(7):399-405.

[109] MARTINEZ-MARTIN P, DEUSCHEL G.

Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease.

Mov Disord. 2007 Apr 30;22(6):757-65.

[110] ESSELINK RA, DE BIE RM, STEUR EN, BEUTE GN, PORTMANA T.

Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multi centre trial.

Acta Neurochir (Wien). 2006 Dec;148(12):1247-55.

[111] ESPAY AJ, MANDYBUR GT, REVILLA FJ.

Surgical treatment of movement disorders.

Clin Geriatr Med. 2006 Nov; 22(4):813-25.

[112] OLZAK M, LASKOWSKA I, JELONEK J, MICHALAK M, SZOLNA A, GRYZ J, HARAT M.

Psychomotor and executive functioning after unilateral posteroventral pallidotomy in patients with Parkinson's disease.

J Neurol Sci. 2006 Oct 25; 248(1-2):97-103.

[113] BLOMSTEDT P, HARIZ GM.

Pallidotomy versus pallidal stimulation.

Parkinsonism Relat Disord. 2006 Jun;12(5):296-301.

[114] GOETZ CG, POEWE W, RASCOL O, SAMPAIO C.

Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004.

Mov Disord. 2005 May;20(5):523-39.

[115] WALTER BL, VITEK JL.

Surgical treatment for Parkinson's disease.

Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):719-28.

[116] OKUN MS, VITEK JL.

Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies.

Mov Disord. 2004 Apr;19(4):375-89.

[117] ESSELINK RA, DE BIE RM, DE BANN RJ, LENDERS MW, NIJSSEN PC, STAAL MJ.

Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : a randomized trial.

Neurology. 2004 Jan 27;62(2):201-7.

[118] GIRONELL A, KULISEVSKY J, RAMI L, FORTUNY N, GARCÍA-SÁNCHEZ C.

Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study.

J Neurol. 2003 Aug; 250(8):917-23.

[119] NAKAMURA K, CHRISTINE CW, STARR PA, MARKS WJ JR.

Effects of unilateral subthalamic and pallidal deep brain stimulation on fine motor functions in Parkinson's disease.

Mov Disord. 2007 Apr 15;22(5):619-26.

[120] MELVIN KG, DOAN J, PELLIS SM, BROWN L, WHISHAW IQ, SUCHOWERSKY O.

Pallidal deep brain stimulation and L-dopa do not improve qualitative aspects of skilled reaching in Parkinson's disease.

Behav Brain Res. 2005 May 7;160(1):188-94.

[121] ANDERSON VC, BURCHIEL KJ, HOGARTH P, FAVRE J, HAMMERSTAD JP.

Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease.

Arch Neurol. 2005 Apr; 62(4):554-60.

[122] ALBERTS JL, ELDER CM, OKUN MS, VITEK JL.

Comparison of pallidal and subthalamic stimulation on force control in patient's with Parkinson's disease.

Motor Control. 2004 Oct; 8(4):484-99.

[123] FOLLETT KA.

Comparison of pallidal and subthalamic deep brain stimulation for the treatment of levodopa-induced dyskinesias.

Neurosurg Focus. 2004 Jul 15; 17-21.

[124] WOODS SP, FIELDS JA, TROSTER AI.

Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in parkinson's disease: a critical review.

Neuropsychol Rev 2002; 12: 111-126.

[125] KRACK P, BATIR A, VAN BLERCOM N ET COLL.

Five year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease

N Engl J Med 2003; 349: 1925-1934.

[126] BORDINI BJ, GARG A, GALLAGHER CL, BELL B, GARELL PC.

Neuropsychological effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease.

Stereotact Funct Neurosurg. 2007;85(2-3):113-20.

[127] ROTHLIND JC, COCKSHOTT RW, STARR PA, MARKS WJ JR.

Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease.

J Int Neuropsychol Soc. 2007 Jan;13(1):68-79.

[128] TABBAL SD, REVILLA FJ, MINK JW, SCHNEIDER-GIBSON P, DE ERAUSQUIN GA.

Safety and efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation performed with limited intraoperative mapping for treatment of Parkinson's disease.

Neurosurgery. 2007 Sep;61(3 Suppl):119-27.

[129] TIR M, DEVOS D, BLOND S, TOUZET G, REYNS N, DUHAMEL A, DUJARDIN K.

Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients.

Neurosurgery. 2007 Aug;61(2):297-304.

[130] VOLKMANN J.

Update on surgery for Parkinson's disease.

Curr Opin Neurol. 2007 Aug;20(4):465-9.

[131] FERRARIN M, CARPINELLA I, RABUFFETTI M, RIZZONE M, LOPIANO L, CRENNNA P.

Unilateral and bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: effects on EMG signals of lower limb muscles during walking.

IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2007 Jun;15(2):182-9.

[132] SHAPIRO MB, VAILLANCOURT DE, STURMAN MM, METMAN LV, CORCOS DM.

Effects of STN DBS on rigidity in Parkinson's disease.

IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2007 Jun;15(2):173-81.

[133] DIAMOND A, SHAHED J, JANKOVIC J.

The effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on parkinsonian tremor.

J Neurol Sci. 2007 Sep 15;260(1-2):199-203. Epub 2007 Jun 11.

[134] PIBOOLNURAK P, LANG AE, LOZANO AM, MIYASAKI JM, SAINT-CYR JA, POON YY.

Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease.

Mov Disord. 2007 May 15;22(7):990-7.

[135] LUDWIG J, REMIEN P, GUBALLA C, BINDER A.

Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul;78(7):742-5.

[136] KRACK P.

Parkinson disease: deep brain stimulation.

Rev Neurol. 2002 ; 158 : 135–141.

[137] KRACK P, FRAIX V, MENDES A.

Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for parkinson's disease.

Mov Disord. 2002 ; 17 : 188–197.

[138] VOLKMANN J, HERZOG J, KOPPER F, DEUSCHL G.

Introduction to the programming of deep brain stimulators.

Mov Disord. 2002 ; 17 : 181–187.

[139] HARIZ MI.

Complications of deep brain stimulation surgery.

Mov Disord. 2002 ; 17 : 162–166.

[140] LYONS KE, WILKINSON SB, OVERMAN L, PAHWA R.

Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures.

Neurology. 2004 ; 63 : 612–616.

[141] JOINT C, NANDI D, PARKIN S.

Hardware related problems of deep brain stimulation.

Mov Disord. 2002 ; 17 : 175–180.

[142] BENABID AL, BENAZZOUZ A, LIMOUSIN P.

Dyskinesias and the subthalamic nucleus.

Ann Neurol. 2000 ; 47 : 189–192.

[143] LIMOUSINE P, POLLAK P, HOFFMAN D.

Abnormal involuntary monements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients.

Mov Disord. 1996 ; 11 : 231–235.

[144] krack p, kumar r, ardouin c.

Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation.

Mov Disord. 2001 ; 16 : 867–875.

[145] BACKLUND EO, GRANDBERG PO, HAMBERGER B.

Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism.

J Neurosurg 1985 ; 62 : 169–173.

[146] MADRAZO I, DRUCKER–COLIN R, DIAZ V, *et al.*

Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease.

N Engl J Med 1987 ; 316 : 831–834.

[147] LINDVALL O, BRUNDIN P, WIDNER H, *et al.*

Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve function in Parkinson's disease.

Science 1990 ; 247 : 574–577.

[148] PESCHANSKI M, DEFER G, NGUYEN JP, *et al.*

Bilateral motor improvement and alteration of L-dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon.

Brain 1994 ; 117 (Pt 3) : 487–499.

[149] FREED CR, GREENE PE, BREEZE RE, *et al.*

Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease.

N Engl J Med 2001 ; 344 : 710–718.

[150] OLANOW CW, GOETZ CG, KORDOWER JH, *et al.*

A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease.

Ann Neurol 2003 ; 54 : 403–414.



اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

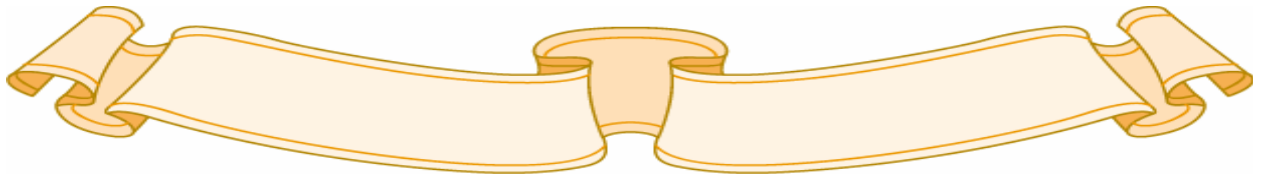
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والخاطي، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي ، نقيّة مما يشينها تجاه الله ورَسُولِهِ والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 45

سنة 2008

العلاج الجراحي لمرض الشلل الرعاشي - مراجعة للإصدارات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....2008

من طرف

السيد **عبد الصمد أكرام**

المزداد في 1981/06/01 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة - جراحة الدماغ - تنبيه- نواة أسفل المهاد - التسجيل الكهروفيزيولوجي

اللجنة

الرئيس

المشرف

القضاة

السيد **عمر الصادقي**

أستاذ في التصوير الإشعاعي

السيد **سعيد أيت بن علي**

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب

السيد **محمد بوسكراوي**

أستاذ في طب الأطفال

السيد **نجيب كيساني**

أستاذ في طب الأعصاب

السيدة **إيمان التازي**

أستاذة في الطب النفسي

السيد **الحسين غنان**

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب

السيد **سعيد يونس**

أستاذ في طب الإنعاش و التخدير

