

ANNEE: 2013

THESE N°: 24

**LA NEUROSTIMULATION CEREBRALE PROFONDE
DANS LE TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL
DE LA MALADIE DE PARKINSON
(A PROPOS DE 12 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 05 Février 2013

PAR

Mlle. Laïla BELARABI

Née le 13 Mai 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Neurostimulation cérébrale profonde (SCP) – Noyau sous-thalamique (NST) –
Maladie de Parkinson.

JURY

Mr. F. BELLAKHDAR

Professeur de Neurochirurgie

Mr. R. GANA

Professeur Agrégé de Neurochirurgie

Mr. M. JIDDANE

Professeur d'Anatomie

Mr. F. EL ALAOUI

Professeur de Neurologie

Mme. M. BENABDELJLIL

Professeur Agrégé de Neurologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء
من كل واء و سقم



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSAID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- . Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- . Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- . Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNIAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOUA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOUA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUIDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed
251. Pr. BENABDELJILIL Maria
252. Pr. BENAMAR Loubna
253. Pr. BENAMOR Jouda
254. Pr. BENELBARHDADI Imane
255. Pr. BENNANI Rajae
256. Pr. BENOUACHANE Thami
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
258. Pr. BERRADA Rachid
259. Pr. BEZZA Ahmed*
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
263. Pr. CHAT Latifa
264. Pr. CHELLAOUI Mounia
265. Pr. DAALI Mustapha*
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268. Pr. EL HIJRI Ahmed
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270. Pr. EL MADHI Tarik
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272. Pr. EL OUNANI Mohamed
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274. Pr. ETTAIR Said
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
276. Pr. GOURINDA Hassan
277. Pr. HRORA Abdelmalek
278. Pr. KABBAJ Saad
279. Pr. KABIRI EL Hassane*
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
281. Pr. LEKEHAL Brahim
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
283. Pr. MEDARHRI Jalil
284. Pr. MIKDAME Mohammed*
285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBAB Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Nouredine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane
371. Pr. BENHARBIT Mohamed
372. Pr. BENYASS Aatif
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
374. Pr. BOUKLATA Salwa
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
378. Pr. HAJJI Leila
379. Pr. HESSISSEN Leila
380. Pr. JIDAL Mohamed*
381. Pr. KARIM Abdelouahed
382. Pr. KENDOUSSI Mohamed*
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
385. Pr. NIAMANE Radouane*

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

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

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Itissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafac
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

*A mon cher Papa et A ma Maman chérie,
Pour tous vos sacrifices. Que Dieu vous protège et vous garde.*

A mes frères, Othman et Mehdi,

« L'amitié de deux frères est plus solide qu'un rempart. »

Antisthène

A toi Marwane,

Que la Lumière t'accompagne comme ton sourire m'illumine.

Au Dr. Ameziane H.

Pour m'avoir fait partager votre passion pour la médecine.

A la mémoire de mes grands-parents,

Vous ne lirez pas cette thèse mais je vous la raconterais.

Et à toute ma famille et amis.

Remerciements

*A notre maître, Président du Jury,
Monsieur BELLAKHDAR F.
Professeur de Neurochirurgie*

*Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma
profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce
travail.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long
de mon cursus médical.*

*Je vous remercie également de m'avoir fait partager votre passion pour la
Neurochirurgie.*

A notre maître, Directeur de Thèse
Monsieur GANA R.
Professeur Agrégé de Neurochirurgie

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

*Je vous remercie d'avoir partagé cette épreuve et de m'avoir aidé tout au long de
ce travail, me permettant de le mener à bien.*

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance.

A notre maître et juge de Thèse,

Monsieur JIDDANE M.

Professeur d'Anatomie

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de
mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

A notre maître et juge de Thèse,

Monsieur El Alaoui F.

Professeur de Neurologie

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de
mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

*A notre maître et juge de Thèse,
Madame Benabdeljlil M.
Professeur Agrégée de Neurologie*

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de
mes sincères remerciements pour l'aide que vous m'avez apportée et de mon
profond respect.*

*A tous ceux qui m'ont assisté lors de la réalisation de ce travail,
et particulièrement*

Dr. El Fatemi N.

Dr. Rahmani M.

Merci pour votre disponibilité et vos conseils précieux.

*A toute l'équipe du service de Neurochirurgie de l'Hôpital
Avicenne.*

Liste des Abréviations

ADL / AVQ : Activity of Daily Living / Activité de la Vie Quotidienne

CA : Commissure Antérieure

CAPIT : Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations

CAPSIT-PD : Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease

COMT : Catechol-O-Méthyl-Transférase

CP : Commissure Postérieure

Cp/j : Comprimés par jour.

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

ENK : Enképhaline

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GCS : Glasgow Coma Scale

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LAT. : Latéral

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

MAOB : MonoAmine Oxydase B

MP : Maladie de Parkinson

MPi : Maladie de Parkinson idiopathique

MPPP : Mépéridine

MPTP : 1 – méthyl – 4 - phényl 1, 2, 3, 6 – tétrahydropyridine

NGC : Noyaux Gris Centraux

NST/SNT : Noyau sous-thalamique

Med. : Médicament

Stim. : Stimulation

Op. : Opératoire

PPN : Noyau Pédiculopontin

RCP : Réflexe cutanéop-plantaire

ROT : Réflexes Ostéo-tendineux

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SHF : Stimulation Haute Fréquence

SNe : Substance Noire compacte

SNr : Substance Noire réticulée

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Topographie par Emission de Positons

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

V3 : 3^{ème} Ventricule

V4 : 4^{ème} Ventricule

Vim : Noyau ventral intermédiaire du thalamus

Vop : Noyau ventro-oral-postérieur du thalamus

Table des matières

Introduction :	1
1 ^{ère} Partie : Revue de Littérature	3
Chapitre 1 : La Maladie de Parkinson	4
Introduction :	5
1. Rappels Physiopathologiques et anatomopathologiques :	6
1.1. Physiopathologie :	6
1.1.1. Organisation anatomique des ganglions de la base :	6
1.1.2. Organisation fonctionnelle :	10
1.1.2.1. Fonctionnement normal :	10
1.1.2.2. Chez le parkinsonien :	12
1.2. Anatomopathologie :	14
2. Aspects étiopathogéniques :	14
2.1. Prévalence :	15
2.2. Evolution de la maladie – Histoire Naturelle :	15
2.2.1. La phase pré-symptomatique :	15
2.2.2. La phase symptomatique :	16
2.3. Hypothèses étiologiques :	16
2.3.1. Rôle du vieillissement des neurones dopaminergiques :	16
2.3.2. Rôle des facteurs environnementaux :	17
2.3.2.1. Intoxication par le 1 – méthyl – 4phényl – 1, 2, 3,6 – tétrahydropyridine (MPTP):	17
2.3.2.2. Pesticides :	18
2.4. Génétique et maladie de Parkinson :	18
3. Aspects cliniques :	19
3.1. Symptômes de la maladie au début :	19
3.1.1. Signes moteurs :	20
3.1.1.1. L’akinésie :	20

3.1.1.2.	La rigidité :	20
3.1.1.3.	Le tremblement :	21
3.1.2.	Les troubles de la posture et de la coordination posture-mouvement :	21
3.1.2.1.	Modifications posturales :	21
3.1.2.2.	Troubles de la coordination posture-mouvement :	21
3.1.3.	Signes non moteurs :	22
3.2.	Symptômes de la maladie avancée :	22
3.2.1.	Signes spécifiques à la maladie :	22
3.2.2.	Signes liés au traitement :	23
3.2.2.1.	Les signes moteurs :	23
3.2.2.1.1.	Les fluctuations d'efficacité :	23
3.2.2.1.2.	Les mouvements anormaux involontaires :	24
3.2.2.2.	Les signes non moteurs :	24
3.2.2.2.1.	Les troubles neurovégétatifs :	25
3.2.2.2.2.	Les troubles psychiques :	25
3.3.	La phase de « déclin » :	25
3.3.1.	Déclin moteur :	25
3.3.2.	Déclin cognitif :	26
3.3.3.	Déclin neurovégétatif :	26
3.3.4.	Complications :	26
4.	La Maladie de Parkinson Idiopathique : Diagnostic Positif :	27
4.1.	Critères cliniques, thérapeutiques et évolutifs :	27
4.2.	Examens complémentaires :	29
4.2.1.	Les examens d'aide au diagnostic différentiel :	29
4.2.1.1.	Biologie :	29
4.2.1.2.	Imagerie morphologique :	29
4.2.1.3.	Electrophysiologie :	29
4.2.2.	Examens dits de « recherche » :	30
5.	Diagnostic Différentiel :	30
6.	Aspects thérapeutiques : Prise en charge des malades parkinsoniens :	34

6.1. Buts :	34
6.2. Moyens :	35
6.2.1. Traitement médical :	35
6.2.2. Rééducation fonctionnelle :	35
6.2.2.1. Rééducation motrice :	35
6.2.2.2. Rééducation vocale :	36
6.2.2.3. Rééducation de la déglutition :	36
6.2.3. Traitement chirurgical :	39
6.2.4. Echelles d'évaluation utiles :	39
6.2.4.1. Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS) :	39
6.3. Indications :	40
6.3.1. Mise en route du traitement :	40
6.3.2. Au stade évolué :	41
Chapitre 2 : Le Traitement Chirurgical de la maladie de Parkinson : La Neurostimulation Cérébrale Profonde.	42
1. Historique :	43
2. La Stimulation Cérébrale Profonde :	46
2.1. Mode d'action de la stimulation cérébrale profonde :	46
2.2. Technique chirurgicale :	47
2.2.1. Repérage anatomique :	47
2.2.2. Choix de la cible:	50
2.2.2.1. Le Vim :	51
2.2.2.2. Le GPi :	52
2.2.2.3. Le NST :	53
2.2.3. Comparaison de la stimulation du GPi, du Vim et du NST :	56
2.3. Acte chirurgical :	57
2.4. Critères d'inclusion – indications chirurgicales :	62
2.4.1. La présélection :	63
2.4.1.1. Confirmation de l'origine idiopathique de la maladie de Parkinson.....	63
2.4.1.2. Situations cliniques justifiant une neurostimulation :	63

2.4.2.	La sélection :	63
2.4.2.1.	La réponse dopaminergique :	63
2.4.2.2.	L'état cognitif et/ou psychiatrique :	64
2.4.2.3.	L'ancienneté de la maladie :	64
2.4.2.4.	L'âge :	64
2.4.2.5.	Le contexte social et personnel :	64
2.4.2.6.	L'état général :	65
2.5.	Complications :	67
2.5.1.	Complications liées à la chirurgie :	67
2.5.1.1.	Complications liées à l'implantation des électrodes de stimulation :	67
2.5.1.2.	Complications liées à l'implantation du neurostimulateur :	68
2.5.2.	Complications liées à la SCP : Les complications neuropsychiatriques :	68
2.5.2.1.	Les troubles de l'humeur :	70
2.5.2.1.1.	La dépression :	70
2.5.2.1.2.	Les états maniaques ou hypomaniaques :	71
2.5.2.2.	Les troubles anxieux :	71
2.5.2.3.	Les troubles du comportement :	71
2.6.	Résultats bénéfiques de la SCP :	72
3.	Nouvelles cibles de la SCP dans le traitement de la maladie de Parkinson :	74
	Conclusion	76
	2 ^{ème} Partie : Etude de cas	78
1.	Matériels et méthodes :	79
1.1.	Sélection des patients :	79
	Observations Cliniques	80
1.2.	Procédure chirurgicale :	101
1.2.1.	Le repérage anatomique du NST :	101
1.2.2.	Acte chirurgical :	103
1.2.2.1.	Technique chirurgicale :	104
1.2.2.2.	L'exploration neurophysiologique :	109
1.3.	Prise en charge post-opératoire immédiate :	111

1.4. Réglages des paramètres de stimulation :	112
2. Analyse et Résultats :	114
2.1. Données épidémiologiques et pré-opératoires :	114
2.1.1. Sexe :	114
2.1.2. Age et durée d'évolution :	114
2.1.3. Symptomatologie :	114
2.1.4. Traitements et complications :	115
2.2. Données opératoires et post-opératoires immédiates :	117
2.3. Evolution clinique : Effets positifs de la stimulation cérébrale profonde :	121
2.3.1. Amélioration des symptômes parkinsoniens :	121
2.3.1.1. A 6 mois :	121
2.3.1.2. A 12 mois :	124
2.3.1.3. Etat actuel :	126
2.4. Traitement et complications :	130
2.5. Les complications post-opératoires :	132
3. Discussion :	133
3.1. Données épidémiologiques :	133
3.2. Effets de la stimulation cérébrale profonde du NST et évolution :	135
3.2.1. Symptomatologie parkinsonienne :	135
3.2.1.1. Signes moteurs :	136
3.2.1.2. Signes non moteurs :	138
3.2.2. Traitement et complications thérapeutiques :	139
3.3. Complications post-opératoires :	139
3.3.1. A court et moyen terme :	139
3.3.2. A long terme :	140
3.4. Aspects cliniques et financiers :	141
Conclusion :	142
Annexes	143
Annexe 1 : Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS)	144
Annexe 2 : Echelle de Dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)	153

Annexe 3 : Fiche de recueil des résultats des tests d'évaluation Neuropsychiatrique.	156
Annexe 4 : Fiche de recueil du calcul des coordonnées de la cible choisie pour la SCP...157	
Annexe 5 : Fiche de recueil des coordonnées à reporter sur le cadre stéréotaxique	158
Annexe 6 : Fiche de recueil des données de l'enregistrement des microélectrodes.....	159
Annexe 7 : Fiche de recueil de l'enregistrement de la stimulation des macroélectrodes...	162
Résumé	163
Références Bibliographiques	167

Introduction :

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative chronique du système nerveux central, caractérisée par l'atteinte spécifique des cellules dopaminergiques du locus niger, et est la plus fréquente après le groupe des démences. Elle combine des atteintes motrices, cognitives et psychiatriques dans sa phase la plus avancée. Elle est la conséquence directe de la diminution en concentration dopaminergique du striatum (ensemble noyau caudé et putamen), lieu de projection de la voie nigrostriée, les premiers symptômes apparaissant lorsque la concentration chute à moins de 20% de l'initiale.

L'histoire du traitement chirurgical de la maladie de Parkinson s'est réalisée en plusieurs étapes en fonction des connaissances anatomo-physiologiques, des traitements médicamenteux et des techniques disponibles.

Avant l'avènement de la lévodopa, le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson était usuel et consistait principalement en l'utilisation de techniques lésionnelles dans les années 50 (pallidotomies, thalamotomies).

Avec l'introduction de la lévodopa et sa généralisation dans le traitement de la maladie de Parkinson, le traitement chirurgical est tombé en désuétude.

Seulement depuis une dizaine d'années, on assiste à un regain d'intérêt pour les techniques chirurgicales dans le traitement de la maladie de Parkinson. Ceci est essentiellement dû d'une part à l'apparition de complications motrices invalidantes liées à la lévodopa (fluctuations d'efficacité et dyskinésies), et d'autre part grâce aux progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson, du fonctionnement des ganglions de la base dont elle représente un exemple type, mais aussi à l'amélioration des techniques d'imagerie, des méthodes stéréotaxiques et surtout à l'avènement de la stimulation cérébrale profonde.

Cette procédure a en effet l'avantage d'être réversible et bilatérale, contrairement aux autres techniques lésionnelles, avantage considérable étant donné que le traitement par stimulation cérébrale profonde est un traitement symptomatique, se devant d'être le moins agressif possible et pourvoyeur d'un minimum de complications morbides.

Le traitement par implantation cérébrale de neurones fœtaux étant encore au stade expérimental, et la pallidotomie n'étant réalisée en pratique courante par aucune de nos

équipes chirurgicales (mais préférentiellement utilisée aux Etats-Unis), notre travail sera essentiellement axé sur la stimulation cérébrale profonde.

Notre objectif sera de déterminer la place du traitement chirurgical par stimulation profonde au Maroc, en déterminant ses principales indications, sa technique, ses complications et son efficacité, et ce grâce tout d'abord à une revue de littérature concernant la maladie de Parkinson et ses traitements, le traitement chirurgical par stimulation cérébrale profonde tel qu'il est décrit dans les ouvrages de littérature, pour enfin finir en présentant notre étude pratique avec ses résultats et une discussion.

1^{ère} Partie : Revue de Littérature

Chapitre 1 : La Maladie de Parkinson

Introduction :

La maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois en 1817, par James Parkinson qui la définit à l'époque comme une « paralysie agitante ». Cette maladie neurodégénérative chronique du système nerveux central, caractérisée par l'atteinte spécifique des cellules dopaminergiques du locus niger, est la plus fréquente après le groupe des démences. Elle combine des atteintes motrices, cognitives et psychiatriques dans sa phase la plus avancée. Elle est la conséquence directe de la diminution en concentration dopaminergique du striatum (ensemble noyau caudé et putamen), lieu de projection de la voie nigrostriée, les premiers symptômes apparaissant lorsque la concentration chute à moins de 20% de l'initiale. D'étiologie encore inconnue à ce jour, elle débute généralement entre 55 et 65 ans, faisant suite à une période « silencieuse » correspondant à la phase asymptomatique de la maladie. Toutefois, des formes précoces de la maladie affectant des individus âgés de 30 à 55 ans ont été décrites, et sont pour la plupart sous-tendues par des mutations génétiques donnant naissance à des formes familiales de la maladie.

Le diagnostic de la maladie repose sur un faisceau d'arguments cliniques associant : tremblement de repos, akinésie et rigidité, auxquels il faut ajouter la sensibilité à la dopathérapie.



Statuette représentative
d'un parkinsonien.

1. Rappels Physiopathologiques et anatomopathologiques :

1.1. Physiopathologie :

D'une manière très simplifiée, la physiopathologie de la maladie de Parkinson peut être résumée par le constat du lien de causalité entre, d'une part, la déplétion en dopamine du striatum (putamen surtout et noyau caudé à un moindre degré) résultant du processus de mort progressive des neurones dopaminergiques et, d'autre part, l'apparition de manifestations cliniques (en deçà d'un niveau de neurones restants d'environ 30 %), dont la triade classique (tremblement, rigidité, akinésie) donne une description privilégiant des aspects exclusivement moteurs.

La réalité est en fait beaucoup plus complexe, et les conceptions physiopathologiques actuelles sur la maladie de Parkinson doivent prendre en compte non seulement l'évolution récente des connaissances sur l'organisation fonctionnelle du système des ganglions de la base (trop longtemps considéré comme les « fondations obscures » du cerveau), mais aussi la multidimensionnalité des comportements (y compris dans le champ restreint des activités motrices) dont l'analyse phénoménologique ne peut être isolée du contexte de leur réalisation.

1.1.1. Organisation anatomique des ganglions de la base :

Les ganglions de la base sont reliés en boucle avec le cortex cérébral via un relais dans le thalamus. L'axe principal de cette boucle est formé d'une série d'éléments dont l'arrangement séquentiel est le suivant :

- Le striatum, comprenant : le noyau caudé, le putamen, et le noyau accumbens ou striatum ventral ;
- Le pallidum ou globus pallidus, comprenant un segment externe (GPe) et un segment interne (GPi) et une région ventrale ;
- Le locus niger (ou substance noire) comprenant une partie compacte (SNc) et une partie réticulée (SNr)
- Et les noyaux ventrolatéraux du thalamus, dont les neurones prémoteurs acheminent l'information ayant été traitée au niveau des ganglions de la base vers le cortex cérébral¹.

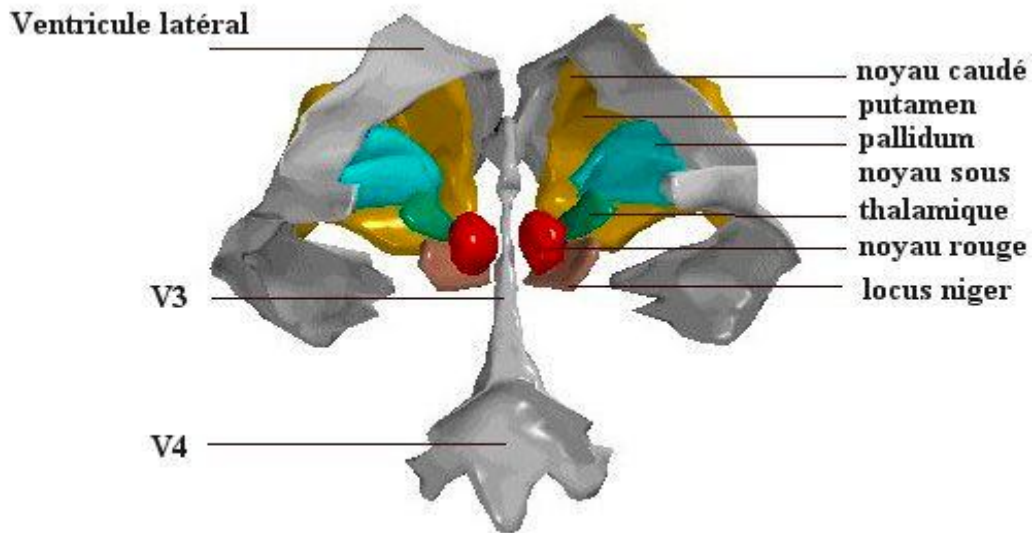


Figure 1 : Vue postérieure 3D des noyaux gris centraux et du système ventriculaire

L'activité de chacun des composants 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 (NST)
- La substance noire compacte (SNc)
- Le complexe centre médian/parafasciculaire du thalamus
- Le noyau dorsal du raphé
- Et le noyau pédiculopontin

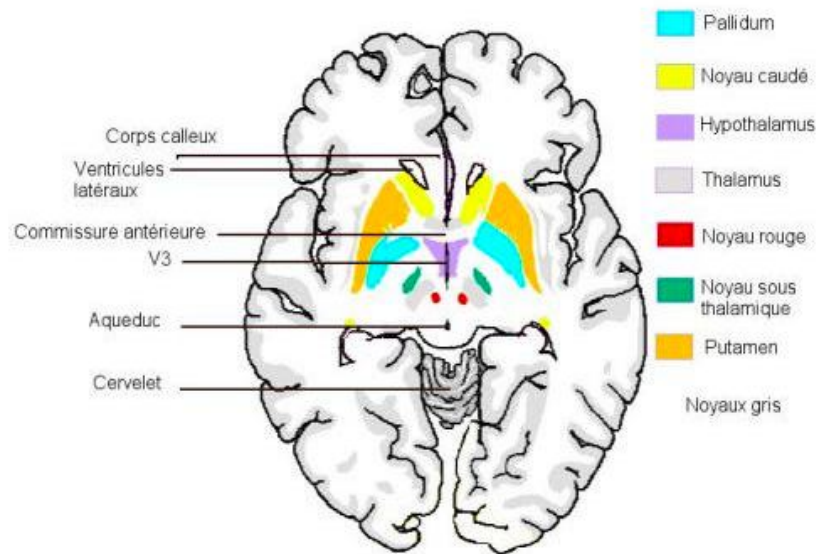


Figure 2 : Coupe axiale de cerveau

Le striatum est la « porte d'entrée » des ganglions de la base. Ses principales afférences proviennent de l'ensemble du cortex cérébral, du complexe thalamique centre médian/parafasciculaire 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 sensorimoteur, 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 associatif), ainsi que la gestion des processus motivationnels et émotionnels associés à l'acte moteur (territoire limbique) ².

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 de façon spécifique le globus pallidus (GPe et GPi) et la partie réticulée du locus niger (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 striatopallidale se terminant dans le GPi et de la projection striatonigrale s'arborisant dans la SNr. La voie indirecte est constituée de la projection striatopallidale 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.

Le GPe représente cependant beaucoup plus qu'un simple relais le long de la voie indirecte, puisque cette structure se projette aussi directement sur le striatum (voie de rétroaction) ainsi que sur le noyau réticulaire du thalamus. Cette dernière projection permet au GPe d'influencer un nombre important de neurones thalamocorticaux, y compris les neurones recevant les projections directes du GPi et de la SNr.

Le GPe se projette aussi directement sur le GPi et la SNr, et grâce à cette projection, le GPe peut lui-même fortement inhiber les neurones des structures de sortie des ganglions de la base. Il en est de même pour le NST qui se projette sur le GPi et sur le GPe ainsi que sur le striatum (voies de rétroaction) ³.

Par ailleurs, les neurones dopaminergiques du mésencéphale donnent origine à de multiples projections ascendantes se terminant au niveau de plusieurs composantes 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 nigrostriée qui est particulièrement sensible aux processus neurodégénératifs associés à la maladie de Parkinson.

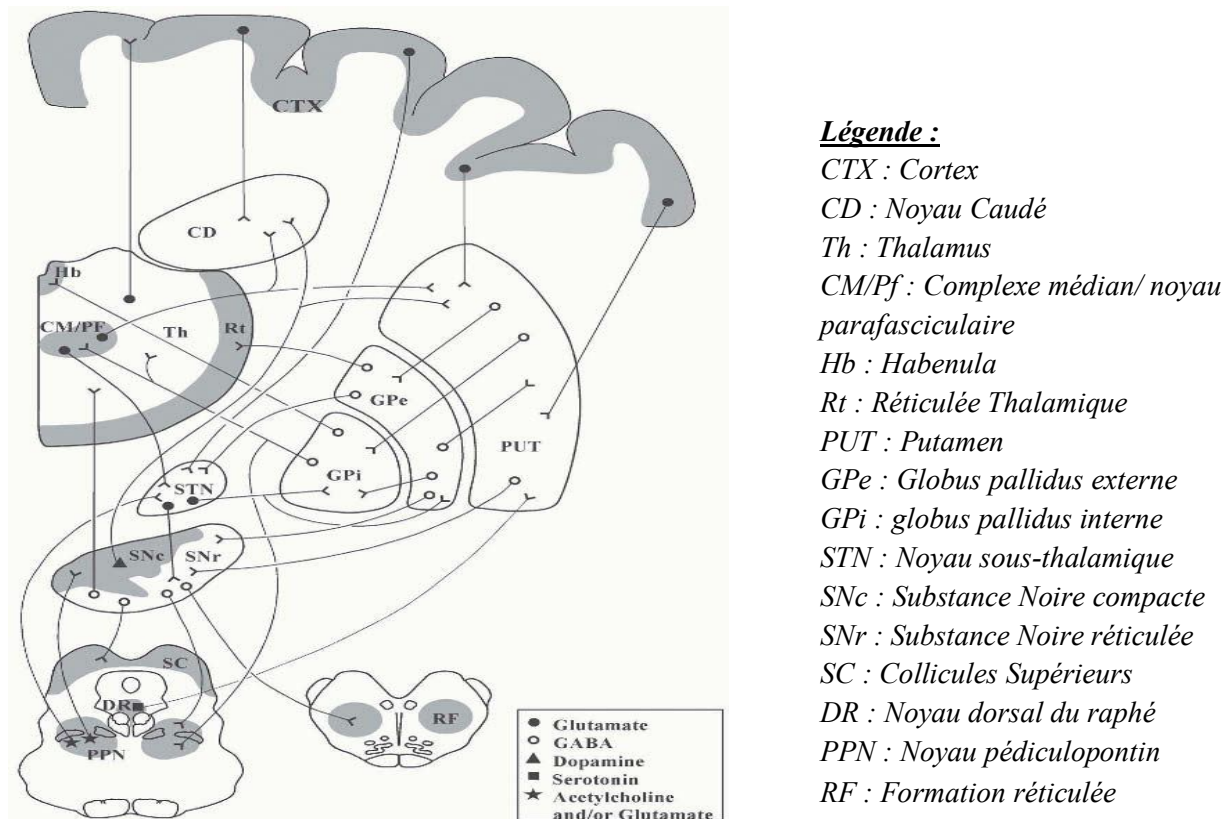


Figure 1 : Diagramme schématique des connexions majeures des ganglions de la base.

1.1.2. Organisation fonctionnelle :

1.1.2.1. Fonctionnement normal :

Les ganglions de la base sont profondément enfouis sous le cortex cérébral et c'est en étroite relation avec celui-ci qu'ils peuvent jouer un rôle dans le contrôle de la motricité. N'ayant aucun accès direct aux motoneurones spinaux, les ganglions de la base influencent le comportement moteur en agissant principalement sur les neurones prémoteurs thalamocorticaux, mais aussi sur les neurones prémoteurs situés au niveau du tronc cérébral (collicules supérieurs et noyau pédonculopontin).

Une des clés de la compréhension du fonctionnement des ganglions de la base est le concept de désinhibition⁴. Ce concept implique l'existence d'une chaîne disynaptique formée de deux éléments neuronaux reliés en série et utilisant tous deux le GABA comme neurotransmetteur inhibiteur. C'est via ce mécanisme de désinhibition que le striatum influence les neurones

thalamo-corticaux. En effet, en utilisant la voie directe, les neurones GABAergiques striataux de projection peuvent inhiber les neurones GABAergiques pallido-thalamiques et nigro-thalamiques qui cesseront alors d'inhiber les neurones thalamo-corticaux. En somme, l'activation de la voie directe déshinibe l'activité thalamique et exerce donc un effet excitateur sur le cortex.

Ce processus de désinhibition ne produit pas en lui-même une excitation. Il sert simplement à soustraire les neurones thalamocorticaux à l'hyperpolarisation tonique qu'exercent sur eux les neurones du GPi et de la SNr, permettant ainsi à de nombreuses entrées excitatrices convergentes de contrôler le taux de décharge de ces neurones de sortie. Lorsque les neurones striataux sont silencieux, ce qui est le cas environ 90% du temps, les circuits thalamocorticaux prémoteurs sont maintenus sous une contrainte inhibitrice qui les protège contre tout « parasite ou bruit neuronal incongru ». En revanche, lorsque les neurones striataux de projection s'activent (par exemple lors de la planification d'un acte moteur), les circuits prémoteurs thalamocorticaux deviennent libres de répondre à toutes les entrées excitatrices reliées au mouvement devant être exécuté.

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 GABAergiques striataux à l'origine de cette voie se terminent spécifiquement dans le GPe. Une inhibition des neurones GABAergiques inhibiteurs du GPe a pour effet de désinhiber le NST. Les neurones glutamatergiques du NST augmentent alors leur effet excitateur sur les neurones GABAergiques 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 ⁵.

Ainsi, l'information corticale qui chemine le long de la boucle cortex-ganglions de la base-thalamus-cortex peut avoir un effet opposé selon que les neurones striataux qui reçoivent et intègrent cette information font partie de la voie striatofuge 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. En effet, un premier contingent des neurones striataux efférents, contenant de la substance P, reçoit une influence dopaminergique excitatrice médiée par des récepteurs de

type D1, inhibant directement les structures de sortie du système que sont le GPi et la SNr ; tandis qu'un autre contingent, contenant de l'enképhaline, reçoit une influence dopaminergique inhibitrice médiée par des récepteurs de type D2, exerçant une action indirecte sur ces mêmes structures de sortie passant par l'inhibition des neurones GABAergiques du pallidum externe qui inhibent eux-mêmes le NST, lequel exerce une influence finale excitatrice par sa projection glutamatergique sur l'ensemble GPi – SNr.

Au cours des dernières années, ce modèle a été critiqué, à la suite notamment de la mise en évidence de projections nouvelles du GPe vers le GPi et le striatum⁵, et d'influences dopaminergiques s'exerçant plus largement sur le GPe et le NST. De plus, la prise en compte du rôle, négligé jusque-là, d'autres structures comme le complexe centre médian-noyau parafasciculaire du thalamus et comme le noyau pédonculopontin a suggéré l'hypothèse de l'existence, autour de l'information transmise par la voie directe, d'une multiplicité d'étages de contrôle, eux-mêmes régulés par l'influence dopaminergique et dont le mécanisme de fonctionnement serait l'inhibition latérale. Dans ce contexte, la connaissance électrophysiologique approfondie des relations entre le GPe et le NST a conduit à suggérer que ce sous-ensemble fonctionnel, placé sur la voie indirecte, jouerait le rôle d'un générateur de rythmes permettant le contrôle de «fenêtres temporelles» pendant lesquelles la voie directe transmettrait son information⁶.

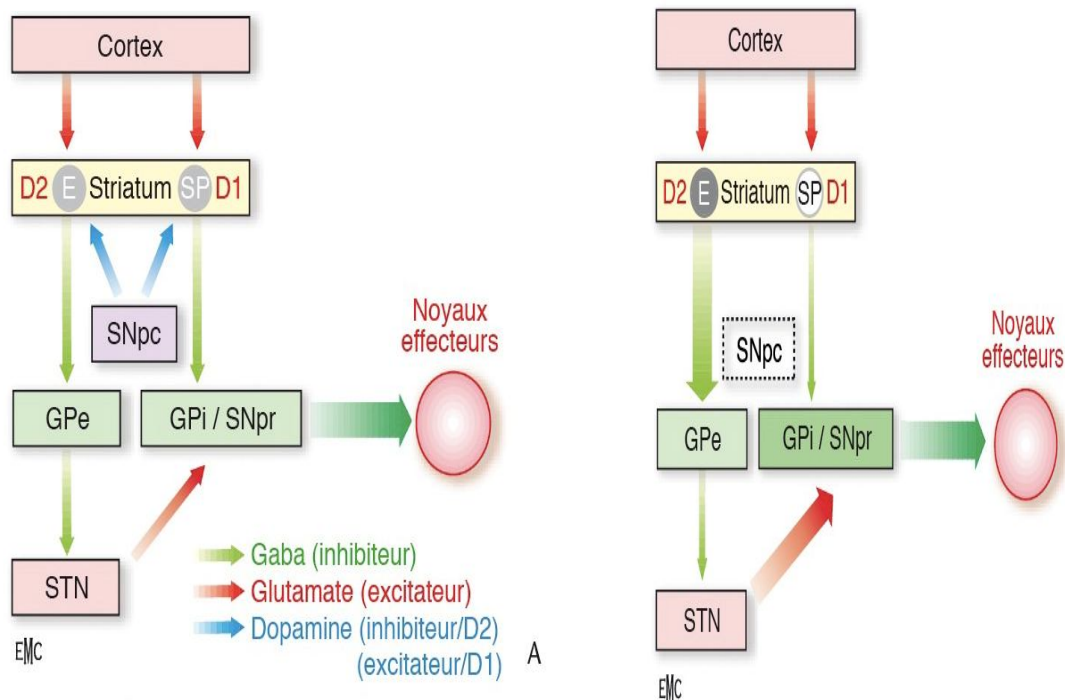
1.1.2.2. Chez le parkinsonien :

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte neuronale 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 GABA/ENK qui 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 GABAergiques du GPe, qui à leur tour, cessent d'inhiber le NST. Ce dernier devient alors hyperactif et excite fortement les neurones GABAergiques des structures de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) qui, à leur tour, augmentent leur contrainte inhibitrice sur

les neurones thalamiques prémoteurs.

L'effet net de cette cascade d'événements 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'événements neuronaux la bradykinésie que l'on rencontre dans la maladie de Parkinson ^{7,8}.



A. Les deux grandes voies de sortie du striatum : voie directe sur le globus pallidus interne (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNpr) ; voie indirecte sur le globus pallidus externe (GPe) puis le noyau subthalamique (NST). La dopamine exerce une action duale sur les neurones striataux en fonction du récepteur qu'ils contiennent : excitateur sur les neurones de la voie directe qui portent des récepteurs de type D1 et contiennent le neuropeptide substance P (SP) ; inhibiteur sur les neurones de la voie indirecte qui portent des récepteurs de type D2 et contiennent le neuropeptide enképhaline (E).

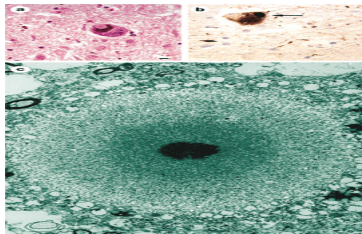
B. Dans la maladie de Parkinson, le déficit en dopamine entraîne un bouleversement dans le fonctionnement des noyaux gris centraux, avec une réduction d'activité de la voie directe et une augmentation d'activité de la voie indirecte. La conséquence finale est l'augmentation du tonus inhibiteur des structures de sortie (GPi/SNpr) sur les noyaux effecteurs, à l'origine de la symptomatologie parkinsonienne.

Figure 3 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base chez un sujet normal (A) et chez un parkinsonien (B) ⁹

1.2. Anatomopathologie :

L'examen anatomopathologique constate que la maladie de Parkinson est caractérisée par une perte neuronale touchant principalement la partie compacte du locus niger. A côté de cette mort neuronale, on observe également une dépigmentation du locus niger et surtout l'accumulation de corps de Lewy. Ce sont des inclusions éosinophiles intraneuronales arrondies avec une zone centrale dense acidophile, entourée d'un halo périphérique, au niveau du noyau basal de Meynert. Ils sont situés soit au niveau du noyau, soit dans le corps cellulaire. Ces inclusions ont été ensuite considérées d'emblée comme un marqueur anatomique évocateur de la maladie de Parkinson, sans en être pathognomonique¹⁰.

Leur mécanisme de formation reste inconnu ; mais il semblerait qu'il découle d'un phénomène de protection neuronale et non d'un phénomène cytotoxique, et serait donc une conséquence de la maladie et non pas sa cause^{11,12}.



- a) Coloration hématoxyline/éosine.
- b) Détection immuno-chimique de la présence d'alpha-synucléine.
- c) Micrographie électronique montrant la composition d'un corps de Lewy : le cœur dense et granulaire

Figure 4 : Corps de Lewy.

2. Aspects étiopathogéniques :

En l'état actuel des connaissances sur la maladie de Parkinson, toute hypothèse étiologique qui se voudrait globale doit être compatible avec les prérequis suivants :

- Atteinte sélective de certains individus au sein d'une population,
- Age de début assez tardif
- Evolution clinique progressive venant après une période préclinique prolongée et correspondant à un processus de mort cellulaire touchant de façon préférentielle les neurones dopaminergiques du locus niger.

Ces prérequis font référence aux caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Parkinson (prévalence, histoire naturelle du processus lésionnel et de son expression clinique).

2.1. Prévalence :

Selon les études, la prévalence de la maladie de Parkinson s'est révélée très variable : de 0,1 à 4/1000 d'une étude à l'autre, avec un sex-ratio de 1 ¹³.

La prévalence augmente avec l'âge après 50 ans, représentant globalement 1,5% de la population de plus de 60 ans.

Le diagnostic est clinique, aucun examen complémentaire n'ayant de valeur positive. L'évolution se fait sur 18 ans en moyenne.

2.2. Evolution de la maladie – Histoire Naturelle :

La maladie de Parkinson évolue selon 2 phases : la phase pré-symptomatique et la phase symptomatique.

2.2.1. La phase pré-symptomatique :

C'est une notion récente ¹⁴, découverte grâce aux progrès des connaissances sur le processus de dégénérescence dopaminergique et son déroulement ^{15, 16}, et durerait environ 7 ans ¹⁷.

Son début est mal défini dans le temps et correspondrait au moment où survient une accélération du processus physiologique de perte des neurones dopaminergiques.

La fin de la phase pré-symptomatique correspond au début des symptômes, soit au début de la phase symptomatique. Le début de l'expression clinique dépendant de la perception subjective d'une gêne fonctionnelle par le patient, le moment précis de la fin de la phase pré-symptomatique reste donc mal défini dans le temps.

La confirmation de l'existence de cette phase a été apportée par l'imagerie en tomographie par émission de positrons (TEP) qui a révélé chez des sujets encore asymptomatiques et dont l'évolution ultérieure confirme une maladie de Parkinson, un déficit significatif de captation striatale de fluorodopa ¹⁸, témoignant du début de dégénérescence des neurones dopaminergiques.

2.2.2. La phase symptomatique :

Elle correspond à l'évolution progressive de la maladie, plus précisément du handicap moteur, décrite en cinq stades d'invalidité croissante par Hoehn et Yahr en 1967 (voir tableau 1)¹⁹.

L'âge moyen de début de cette phase est estimé à 55 ans, la durée moyenne des stades serait de 3 ans pour les stades 1 et 2, 1 an pour le stade 3 et 2 ans pour le stade 4, soit 9 ans pour arriver au stade 5.

Stades	Description du handicap	Durée moyenne (en années)
1	Atteinte unilatérale avec gêne fonctionnelle minime ou nulle.	3
2	Atteinte bilatérale ou axiale, sans altération de l'équilibre	3
3	Apparition d'une altération de l'équilibre aux changements de direction ou à l'épreuve de la poussée (yeux fermés, pieds joints) : il existe une gêne fonctionnelle certaine mais la poursuite de travail reste possible selon le type d'emploi : l'autonomie est préservée.	1
4	Développement complet de la maladie avec incapacité sévère : la station debout et la marche sans aide sont encore possibles mais avec de grandes difficultés.	2
5	Sans assistance, le patient reste confiné au fauteuil roulant ou au lit.	-

Tableau 1 : Stades évolutifs de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson :
description et durée moyenne selon Hoehn et Yahr¹⁹.

2.3. Hypothèses étiologiques :

2.3.1. Rôle du vieillissement des neurones dopaminergiques :

Le vieillissement des neurones dopaminergiques est estimé à 5% de perte neuronale par décennie²⁰. Cependant, son rôle dans la maladie de Parkinson est encore considéré comme marginal étant donné la présence de sujets chez qui la perte neuronale est très discrète²¹.

2.3.2. Rôle des facteurs environnementaux :

Parmi les facteurs environnementaux, seuls les agents toxiques constituent une piste largement étudiée. L'hypothèse virale et/ou immunitaire ne repose actuellement sur aucun argument tangible. Enfin le rôle des traumatismes crâniens reste controversé²⁰.

2.3.2.1. Intoxication par le 1 – méthyl – 4phényl – 1, 2, 3,6 – tétrahydropyridine (MPTP):

Synthétisé dès 1947 et même utilisé dans des essais chez l'animal comme agent antiparkinsonien au cours des années 50, le MPTP avait montré des effets désastreux qui avaient fait abandonner l'idée que ce produit puisse être un agent thérapeutique.

Cependant, peu de temps après, une molécule très voisine, la mépéridine (MPPP), commença à être synthétisée clandestinement dans un but d'usage illicite, ce produit ayant des propriétés narcotiques et étant relativement facile à fabriquer. Ce produit fut utilisé comme substitut de l'héroïne, et le premier cas de parkinsonisme induit fut observé chez un étudiant de 23 ans qui en avait consommé pendant 6 mois par voie intraveineuse en 1976. Suite à la production accélérée du MPPP, cette drogue fut contaminée par du MPTP et un étudiant l'ayant consommé par voie nasale présenta un parkinsonisme et décéda 2 ans plus tard⁹.

D'autres cas se sont présentés durant l'été 1982, la fabrication et la vente illicite du MPTP comme substitut de l'héroïne s'étant très largement développées²².

Cependant le mécanisme d'action du MPTP n'a été connu que plus tard grâce à l'utilisation de modèles animaux. Ainsi, il a été démontré qu'après administration systémique, le MPTP doit franchir la barrière hémato-encéphalique pour être transformé sous l'action de la MAOB intracérébrale en MPP+, qui représente la véritable neurotoxine.

Le MPP+ est ensuite introduit dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture sélective de la dopamine et se lie avec la neuromélanine qui le libère ensuite progressivement. Capté par les mitochondries, le MPP+ va exercer son action toxique en bloquant le complexe I de la chaîne respiratoire et en provoquant la production de radicaux libres (notion de « stress oxydatif »)²³.

2.3.2.2. Pesticides :

Des enquêtes épidémiologiques se sont multipliées ²⁰ suite à la découverte d'analogie structurale entre certains pesticides et le MPP+, donnant parfois des résultats contradictoires mais retrouvant continuellement une prévalence élevée de la maladie de Parkinson dans des régions hautement industrialisées (industries chimiques) ou d'agriculture intensive (pesticides, herbicides).

La consommation d'eau de puits, supposée concentrée les toxiques contenus dans les eaux de ruissellement, a été retrouvée corrélée à une prévalence plus élevée de maladie de Parkinson sans que les analyses de l'eau ne permettent d'identifier un toxique suspect.

2.4. Génétique et maladie de Parkinson :

L'occurrence familiale dans la maladie de Parkinson est généralement estimée à 10%. De nombreuses études ont été réalisées à la recherche d'une origine génétique de cette maladie, principalement des études portant sur des jumeaux monozygotes et dizygotes qui ont failli écarter cette étiologie.

Cependant, grâce à des études en TEP et à la précision accrue des données cliniques concernant des cas-index, il a été permis de retrouver ultérieurement des taux de concordance plus élevés chez des paires de jumeaux, ce qui en définitif permet de conclure à une contribution génétique dans l'étiologie de la maladie de Parkinson, tout en confirmant l'importance de facteurs non génétiques.

Ainsi, à l'instar de beaucoup de maladies chroniques dont la prévalence augmente avec l'âge, la maladie de Parkinson a une étiologie multifactorielle, dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux contribuent dans des proportions variables selon les individus.

Lorsque l'âge de début est précoce, les facteurs génétiques sont considérés comme prépondérants, ce qui a été confirmé par des études sur des jumeaux ayant un âge de début inférieur à 50 ans, retrouvant un taux de concordance élevé chez les monozygotes par rapport aux dizygotes ²⁴.

Les avancées dans la biologie moléculaire ont été d'un grand support dans la confirmation de cette hypothèse, la mise en évidence très récente d'anomalies du gène de la parkine dans des cas sporadiques de la maladie de Parkinson illustre ce point de façon plus nette. Cependant,

dans la majorité des cas, l'âge de début de la maladie de Parkinson est plutôt tardif (après 60 ans). De plus, la plupart des cas-témoins concernant l'exposition à des toxiques environnementaux ou la possible intervention de facteurs endogènes ou exogènes, suggèrent fortement une interaction génétique-environnement.

3. Aspects cliniques :

L'histoire naturelle de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson, déclinée initialement au travers des cinq stades évolutifs de Hoehn et Yahr décrits avant la L-dopa, ne peut maintenant se concevoir sans tenir compte de l'influence considérable des traitements dopaminergiques.

Ainsi la pratique neurologique actuelle conduit à distinguer trois étapes évolutives principales au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le contexte de prise en charge seront différents^{21, 25, 26, 27}. Ces étapes d'une évolution qui reste progressive et dont les frontières gardent une définition nécessairement floue, correspondent d'abord à la période de début, dite « de novo » (qui va se prolonger insensiblement en période dite « de lune de miel »), puis à la période de maladie installée (qui va se caractériser par le développement progressif de signes axiaux d'une part et de symptômes liés au traitement d'autre part), et enfin à la période de maladie avancée, dite de « déclin » (qui correspond à une perte d'autonomie et à l'émergence de complications invalidantes).

3.1. Symptômes de la maladie au début :

Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse, se manifestant de façon intermittente, ce qui rend difficile de dater avec précision le début réel de la phase symptomatique : le tremblement reste le motif de consultation initiale le plus fréquent, les manifestations douloureuses (crampes musculaires, dystonies) ou anxiodépressives n'étant pas exceptionnelles.

L'objectif de l'examen neurologique au cours de cette étape, va être de faire un inventaire précis des signes moteurs et non moteurs observables au début de la maladie de Parkinson. Au cours de cette période, qui recouvre approximativement les stades 1 et 2 de Hoehn et Yahr, le diagnostic initialement évoqué se trouve progressivement confirmé dès lors que la bonne

qualité de la réponse des symptômes au traitement médical laisse se profiler une évolution relativement maîtrisée, correspondant à la « lune de miel » thérapeutique²⁸.

3.1.1. Signes moteurs :

3.1.1.1. L'akinésie :

Elle constitue le point cardinal du syndrome parkinsonien. Elle s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment des extrémités (mouvement de prosupination alternée des mains, taper rythmique du talon au sol), en recherchant : les difficultés à initier le mouvement (akinésie proprement dite), le ralentissement et la réduction d'amplitude des gestes (bradykinésie, hypokinésie), ainsi qu'une lenteur dans l'exécution des mouvements volontaires et automatiques. Elle a pour conséquences :

- Une amimie (avec rareté du clignement des paupières) ;
- Une économie du geste volontaire (bien visualisée, par exemple lors du mouvement «des marionnettes» avec les mains) ;
- La perte du balancement des bras à la marche.

Cette akinésie contraste avec la vivacité des réflexes ostéo-tendineux et la constance d'un réflexe nasopalébral inépuisable.

3.1.1.2. La rigidité :

Elle est de type plastique, c'est-à-dire cireuse, sans modification selon l'amplitude et la vitesse des mouvements passifs, en tuyau de plomb, cédant par à-coups, réalisant la classique « roue dentée » (à ne pas confondre avec les ressauts dus à un tremblement associé), majorée lors des mouvements volontaires controlatéraux et prédominant sur les muscles fléchisseurs.

Lorsqu'elle est discrète, la manœuvre de sensibilisation classique consiste à demander au patient, pendant la mobilisation de son poignet, de se pencher en avant pour prendre un objet avec son autre main ou bien d'effectuer des mouvements amples de l'épaule opposée : l'augmentation de la résistance de la mobilisation du poignet au cours du mouvement volontaire effectué par le patient correspond au signe de Froment, encore appelé signe du « poignet figé » ou « signe du comptoir ».

Elle est accentuée par le stress et peut disparaître pendant le sommeil ; au cours d'un examen prolongé, elle peut varier légèrement en fonction de l'état de relaxation du patient.

3.1.1.3. Le tremblement :

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos, disparaissant lors de la contraction musculaire volontaire, lors du sommeil et du relâchement musculaire complet : signe dit du « fauteuil colonial ». A l'inverse, il est exagéré par le stress.

Lorsqu'il est discret et intermittent, il n'apparaît que dans certaines postures de relâchement musculaire partiel (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion), voire après sensibilisation (calcul mental) ou encore pendant la marche.

Sa répartition topographique initiale la plus typique est unilatérale, ou du moins asymétrique avec nette prédominance d'un côté, siégeant aux extrémités, main le plus souvent, mais aussi pied et région péri-buccale (lèvres, menton, langue). Lorsqu'il est plus proximal, il est le plus souvent plus ample et invalidant, conservant fréquemment une composante « posturale ».

3.1.2. Les troubles de la posture et de la coordination posture-mouvement :

3.1.2.1. Modifications posturales :

Résultent pour l'essentiel de l'hypertonie qui prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs. Elles sont caractérisées par une tendance à l'antéflexion, tête et tronc penchés en avant, avec bras collés au corps, avant-bras en demi-flexion et pronation, hanches et genoux légèrement fléchis.

3.1.2.2. Troubles de la coordination posture-mouvement :

Ils sont en général peu marqués à la période de début, à l'exception de l'écriture, surtout si le côté atteint correspond à la main « dominante ». L'écriture est alors typiquement micrographique, s'accroissant au fur et à mesure du tracé, mais restant souvent lisible malgré son retentissement.

La parole peut être monotone avec une intensité plus faible et un débit irrégulier, mais elle reste en général audible.

Cependant, la gestuelle du visage et des membres supérieurs associée à la communication se révèle souvent précocement réduite.

La marche peut être marquée par quelques perturbations : hésitation au démarrage et au demi-tour (« freezing »), réduction modérée de l'amplitude du pas.

3.1.3. Signes non moteurs :

D'autres signes peuvent être fréquents dès le début de la maladie²⁹ :

- Phénomènes sensitifs et douloureux, souvent liés à l'hypertonie musculaire localisée, s'exprimant sous forme de paresthésies, de sensation de serrement ou de « tremblement intérieur », voire même de douleurs musculaires revêtant soit un mode paroxystique assez localisé à type de crampes, soit un mode plus diffus et continu, pouvant être responsable d'une présentation « pseudo-rhumatologique » de la maladie au début, rendant son diagnostic plus difficile à évoquer.
- Etat dépressif : présent chez 40 % des parkinsoniens. Parfois inaugural, associé au repli moteur, il peut faire conclure à tort à une affection purement psychiatrique. Il est mal corrélé au degré du handicap. L'anxiété est au premier plan, se manifestant par épisodes, avec attaques de panique.
- Troubles vésico-sphinctériens : pollakiurie par hyperactivité détrusorienne, volontiers nocturne, elle touche plus d'un parkinsonien sur deux. La difficulté du diagnostic différentiel avec un adénome prostatique chez l'homme peut nécessiter une exploration urodynamique
- Constipation : résulte de la diminution de la motilité intestinale et du ralentissement des activités motrices
- Hypotension orthostatique (rarement symptomatique), hypersécrétion sébacée du visage.

3.2. Symptômes de la maladie avancée :

Les signes tardifs de la maladie témoignent d'une part de l'extension des lésions initiales et d'autre part des complications liées au traitement médical.

3.2.1. Signes spécifiques à la maladie :

Les plus souvent rencontrés sont :

- Troubles cognitifs : initialement révélés uniquement par des tests neuropsychologiques (mémoire, organisation visuo-spatiale, difficulté à l'élaboration de stratégies nouvelles), ils peuvent évoluer avec le temps (20 % des parkinsoniens au total) vers un véritable

tableau de démence sous-corticale, dominés par les troubles de la mémoire et le ralentissement idéatoire (absence d'aphasie et d'apraxie, ce qui la distingue de la maladie d'Alzheimer).

- Hallucinations : essentiellement visuelles, elles sont souvent liées à la thérapeutique.
- Troubles de la déglutition.
- Chutes : lorsqu'elles ne sont pas accidentelles et se répètent, elles signent l'aggravation de la maladie et sont dues à la majoration combinée des troubles posturaux et du freezing (signes axiaux). Elles peuvent se compliquer de fractures, d'hématome sous-dural...

3.2.2. Signes liés au traitement :

On note après la fin de la « lune de miel », l'apparition de signes cliniques dus au traitement médical. Ceux-ci peuvent être divisés en symptômes moteurs et non moteurs ^{20, 30, 31}.

3.2.2.1. Les signes moteurs :

Ils regroupent 2 grands symptômes : les fluctuations d'efficacité et les mouvements anormaux involontaires (ou dyskinésies).

3.2.2.1.1. Les fluctuations d'efficacité :

Les fluctuations d'efficacité sont définies comme étant la réapparition intermittente des symptômes de la maladie de Parkinson. Par convention, l'akinésie étant le symptôme le plus typiquement dopasensible, il est fréquent d'associer les termes « fluctuations » et « akinésie ». Elles se répartissent en deux groupes : les fluctuations d'efficacité prévisibles et imprévisibles selon qu'elles apparaissent liées ou non au traitement ou plus précisément à la prise médicamenteuse.

Les fluctuations d'efficacité dites prévisibles sont les premières à apparaître et sont caractérisées par une liaison chronologique avec les prises médicamenteuses, et peuvent rester longtemps isolées. Elles seraient la conséquence de la perte progressive de la capacité de stockage de la L-Dopa exogène par les terminaisons nerveuses, ou le résultat de la progression du déficit dopaminergique qui rendrait plus élevé le seuil d'efficacité clinique ³¹. On distingue classiquement l'akinésie de fin de dose (*wearing-off*) qui apparaît avant la prise suivante, et

l'akinésie nocturne, avec l'akinésie du réveil, qui résulte de l'absence de prise depuis la veille au soir.

Les fluctuations imprévisibles apparaissent plus tardivement et n'ont aucun lien avec la prise médicamenteuse. Souvent situées en début ou en fin d'après-midi (akinésie post-prandiale), elles finissent par adopter un horaire fixe malgré les adaptations des prises médicamenteuses. Elles comprennent également des fluctuations soudaines, appelées effet « *on-off* », d'apparition plus tardive, correspondant à des changements brusques de l'état moteur, encore mal expliqués (altération vidange gastrique, variation des niveaux d'affinité des récepteurs dopaminergiques...)

3.2.2.1.2. Les mouvements anormaux involontaires :

Appelés de façon plus courante dyskinésies, ils peuvent avoir tous les aspects cliniques des mouvements anormaux, allant de postures dystoniques jusqu'à des mouvements très violents pseudoballiques, en passant par des mouvements choréiformes. Ils peuvent toucher toutes les parties du corps, mais prédominent surtout au niveau de la région où la maladie a commencé.

Selon le niveau de la stimulation dopaminergique, on distingue 2 types de dyskinésies :

- Les dyskinésies de milieu de dose, correspondant à un niveau supraliminaire, sont discrètes et bien tolérées par le patient. Elles peuvent apparaître précocement, et sont relativement stable chez un même patient.
- Les dyskinésies de fin et de début de dose, correspondant à un niveau infraliminaire, sont au contraire plus violentes, d'apparition plus tardive et mal tolérées.

Les dystonies de la période *off* sont parfois précoces, et apparaissent surtout le matin, sous forme d'une contracture du mollet et du pied en varus équin du côté initialement atteint dans la majorité des cas.

3.2.2.2. Les signes non moteurs :

Les signes non moteurs comprennent des troubles neurovégétatifs et psychiques, comprenant des manifestations douloureuses abdominales, mictions impérieuses, voire bouffées vasomotrices ou encore modifications nettes de l'humeur^{21, 27}.

3.2.2.2.1. Les troubles neurovégétatifs :

Comprennent classiquement :

- Des troubles cardio-vasculaires, dominés par l'hypotension orthostatique
- Des troubles gastro-intestinaux à type de nausées au début du traitement, constipation habituellement, parfois épisodes diarrhéiques.
- Des troubles urinaires, très souvent présents, s'agissant essentiellement d'urgences mictionnelles d'autant plus invalidantes que le patient a du mal à se déplacer.
- Des troubles du sommeil, ressentis comme une insomnie chez 75% des patients. Il s'agirait en fait plus de réveils itératifs dus aux pollakiuries nocturnes, d'apnées du sommeil ou d'un état anxio-dépressif.

3.2.2.2.2. Les troubles psychiques :

Les hallucinations sont fréquemment retrouvées avec une prévalence de 25 à 40%, et sont visuelles ou auditives, mais le patient garde cependant un regard critique vis-à-vis de ces hallucinations.

A côté de cela, certains patients peuvent présenter des épisodes confusionnels parfois associés à des hallucinations non critiquées et entraînant des troubles sévères du comportement.

3.3. La phase de « déclin » :

Les troubles apparaissant à cette phase sont liés à l'évolution de la maladie et aux complications du traitement. Un handicap accru s'en suit, avec une perte de l'autonomie, une résistance à la L-dopa et une aggravation des signes axiaux. Les troubles les plus invalidants sont les troubles de l'équilibre et de la posture, ainsi que les troubles de la marche.

Sont décrits durant cette phase le déclin moteur, cognitif, neurovégétatif et les complications qui en découlent.

3.3.1. Déclin moteur :

Les troubles de l'équilibre et de la posture deviennent prévalent : l'instabilité à la station debout nécessite un soutien plus fréquent, tandis que le lever d'une chaise ou d'un fauteuil doit être assisté. Ces difficultés traduisent la détérioration des réactions posturales correctrices

qui sont indispensables au maintien de la posture debout stabilisée ³², ainsi que la perte des coordinations entre posture et mouvement.

Les troubles de la marche sont particulièrement invalidants, combinant les phénomènes de freezing et de festination avec propulsions et rétropulsions qui témoignent de la perturbation des coordinations posturocinétiques : lorsque la marche reste possible sans soutien, le risque de chute devient majeur en raison de l'insuffisance des réactions de rattrapage.

A côté de ces troubles invalidants, l'hypophonie, les troubles articulatoires avec accélération du débit et réduction de la gamme tonale ^{33, 34} caractérisant les troubles de la parole affectent considérablement la communication avec les proches, d'autant que l'écriture est devenue depuis longtemps impraticable.

Les troubles de la déglutition complètent ces difficultés ²¹ avec une altération des temps buccal (défaut de continence labiale et de formation du bolus) et surtout pharyngé.

3.3.2. Déclin cognitif :

Parallèlement aux troubles moteurs tardifs, le déclin cognitif affecte de plus en plus la vie de relation du malade parkinsonien en réduisant les interactions avec les proches et les soignants. La « démence » parkinsonienne devient moins spécifique et plus difficile à catégoriser, représentant un facteur limitant considérablement l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

3.3.3. Déclin neurovégétatif :

Il se manifeste sous les aspects suivants : troubles de la régulation tensionnelle responsables de manifestations syncopales, troubles du contrôle sphinctérien urinaire émaillés d'épisodes infectieux, troubles de l'évacuation intestinale avec risques d'épisodes subocclusifs, amaigrissement parfois sévère résultant de troubles de la déglutition.

3.3.4. Complications :

Les chutes sont particulièrement fréquentes aux stades avancés de la maladie et influencent gravement le pronostic en raison de leurs conséquences traumatiques (fractures avec hospitalisation et alitement) et psychologiques (attitude phobique de la part du patient, mais

aussi de son entourage, aggravant encore les difficultés posturocinétiques). Leur mécanisme est polymorphe ²⁷, soit accidentel et favorisé par l'instabilité posturale, soit déclenché par une hypotension orthostatique ou par les phénomènes de freezing et de festination à la marche. Les complications viscérales, à type de broncho-pneumopathies secondaires, de fausses routes alimentaires avec surinfection, d'épisodes subocclusifs et d'infections urinaires liés à l'alitement, représentent potentiellement la menace la plus directe pour le pronostic vital.

4. La Maladie de Parkinson Idiopathique : Diagnostic Positif :

Pour définir la maladie de Parkinson, il faut un certain nombre de critères diagnostiques cliniques, thérapeutiques et évolutifs, la place des examens complémentaires étant limitée à exclure les diagnostics différentiels et aux examens dits de « recherche ».

4.1. Critères cliniques, thérapeutiques et évolutifs :

Il existe 2 critères diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique que nous allons citer rapidement : les critères de l'UKPDSBB (voir tableau 2) et ceux du CAPSIT-PD et du CAPIT très similaires qui comprennent :

- L'existence d'au moins deux signes parmi les suivants : rigidité, bradykinésie, tremblement de repos, trouble postural, l'un d'entre eux au moins devant être le tremblement de repos ou l'akinésie
- Absence de traumatisme, tumeur, infection, pathologie cérébro-vasculaire ou autre maladie neurologique connue
- Absence d'anomalie IRM
- Absence de prise de drogues, de toxiques ou médicamenteuse
- Elimination des diagnostics différentiels suivants : paralysie supranucléaire progressive, d'atrophie multisystématisée, maladie des corps de Lewy, atrophie cortico-basale.
- Une réponse dopaminergique significative

Première étape : Diagnostic d'un syndrome parkinsonien
Bradykinésie + au moins l'un des symptômes suivants : – Rigidité – Tremblement de repos (4 à 6 Hz) – Instabilité posturale non ataxique
Deuxième étape : Exclusion des diagnostics autre que la MPi
<u>Absence de symptômes atypiques :</u> – Crise oculogyre – Rémission prolongée – Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution – Paralyse supranucléaire du regard – Signes cérébelleux – Dysautonomie sévère précoce – Démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie – Signe de Babinski – Réponse négative à une posologie suffisante de L-Dopa <u>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPi :</u> – Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en « marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes répétés, d'encéphalite certaine – Traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes – Existence de plus d'un autre cas dans la famille proche – Existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante sur la scannographie cérébrale – Exposition au MPTP
Troisième étape : Critères de diagnostic de la MPi (trois ou plus, sont nécessaires)
– Début unilatéral – Présence d'un tremblement de repos – Aggravation progressive – Asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 à 100%) – Mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère – Réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus – Evolution clinique sur 10 ans ou plus
<i>MPTP : Méthylphényl-tétrahydropyridine</i>

Tableau 2 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (d'après Hugues et al) ³⁵

4.2. Examens complémentaires :

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur des critères cliniques et évolutifs comme vu précédemment. Les examens complémentaires voient alors leur place limitée aux situations de doute diagnostique, surtout au début de la maladie, lors de signes atypiques ou d'une évolution inhabituelle de la maladie (aggravation rapide ou dégradation de la réponse à la L-dopa).

On distingue ainsi deux grands groupes d'examens complémentaires : les examens utiles aux diagnostics différentiels et les examens dits de « recherche »³⁶ permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson.

4.2.1. Les examens d'aide au diagnostic différentiel :

4.2.1.1. Biologie :

Permet d'éliminer :

- Une maladie de Wilson (surtout devant une maladie de Parkinson débutant avant 45 ans)
- Une neuroacanthocytose par le test de Ham-Dacie
- Un syndrome de Fahr par la recherche d'une hypoparathyroïdie

4.2.1.2. Imagerie morphologique :

Elimine principalement :

- Une tumeur, une localisation infectieuse ou tout autre lésion focale ou diffuse (traumatique, vasculaire ou hydrocéphalie) pouvant être à l'origine du syndrome parkinsonien.
- L'IRM permet une approche du diagnostic des Parkinsonismes « plus » : atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive...

4.2.1.3. Electrophysiologie :

Permet une aide au diagnostic différentiel avec une démence à corps de Lewy diffus, couplée à l'urodynamique elle permet également d'éliminer une atrophie multisystématisée.

4.2.2. Examens dits de « recherche » :

D'utilisation peu courante, il s'agit pour l'essentiel du dosage de L-dopa plasmatique pour en suivre l'absorption et l'élimination (mais méthode contraignante nécessitant des dosages répétitifs à intervalle précis). On peut noter aussi l'utilisation de la TEP pour évaluer le fonctionnement du système dopaminergique nigrostrié, de l'électrophysiologie permettant d'enregistrer et de caractériser le tremblement principalement.

5. Diagnostic Différentiel :

Dans le cadre de la prise en charge clinique de la maladie de Parkinson, la démarche diagnostic reste sous-tendue par la problématique de son diagnostic différentiel ^{28, 29, 36}.

Le tableau 4 présente une liste non exhaustive de l'ensemble des parkinsonismes répertoriés, qui peuvent être classés, en dehors de la maladie de Parkinson idiopathique (MPi), en deux grandes catégories : parkinsonismes secondaires dont on peut déterminer le mécanisme étiologique, et parkinsonismes « plus », qui se caractérisent plutôt par des symptômes atypiques relativement au tableau clinique de la MPi et dont l'étiologie reste en partie indéterminée. Ces signes atypiques, ou signes « d'alerte », sont listés dans le tableau 3.

Parmi les parkinsonismes secondaires, l'étiologie la plus fréquente reste celle des médicaments pouvant être impliqués dans la survenue d'un syndrome parkinsonien dont la liste est présentée dans le tableau 5.

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

Tableau 3 : Signes d'alerte devant évoquer un parkinsonisme « plus » (d'après Tison, in) ²⁰

I. Idiopathique ou primitif : maladie de Parkinson
II. Symptomatique ou secondaire : (étiologie déterminée) A. Infections virales ou apparentées : – Encéphalite léthargique (post-encéphalitique) – Encéphalites virales, VIH inclus – Infections bactériennes, fongiques, parasitaires du SNC – Autres : prions, panencéphalite sclérosante subaiguë, maladie de Whipple B. Intoxications : – Manganisme chronique – Monoxyde et sulfure de carbone, cyanure, méthanol, hydrocarbures, n-hexane, solvants, disulfure – MPTP, BMAA (complexe SLA-démence-Parkinson de Guam) – Anoxie/hypoxie, encéphalopathie après piqûre de guêpe

C. Médicaments :

- Neuroleptiques et apparentés
- Réserpiniques
- Autres (alphaméthyl dopa, lithium)
- Inhibiteurs calciques

D. Autres :

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

III. Parkinsonisme « plus » (étiologie non ou mal déterminée)

A. Affections sporadiques :

- Paralyse supranucléaire progressive
- Atrophie multisystématisée (forme putaminale, forme cérébelleuse)
- Dégénérescence corticobasale
- Démence à corps de Lewy diffus, Maladie de Pick
- Maladie d'Alzheimer
- Sclérose latérale amyotrophique
- Gliose sous-corticale progressive
- Hémiparkinson/hémiatrophie
- Syndrome de Rett

B. Affections héréditaires :

- Maladie de Wilson
- Maladie de Huntington
- Maladie de Hallervorden-Spatz
- Ataxies spinocérébelleuses autosomales dominantes (SCA3)
- Neuroacanthocytose
- Atrophie dentato-rubro-pallido-lusienne
- Syndrome dépression hypoventilation alvéolaire
- Dystonie dopasensible
- Syndromes parkinsoniens familiaux divers
- Syndrome Parkinson-dystonie lié à l’X (Lubag)
- Hémochromatose héréditaire
- Encéphalomyopathies mitochondriales
- Maladies lysosomiales

VIH : Virus de l’immunodéficience humaine ; SNC : Système Nerveux Central ;

MPTP : Méthylphényl-tétrahydropyridine ; BMAA : bêta-Nméthylamino-L-alanine ;

SLA : sclérose latérale amyotrophique ; SCA3 : spinocerebellar ataxia 3

Tableau 4 : Classification des parkinsonismes (modifiée d’après Jankovic) ³⁷

Classe	Molécules
Antiadrénergiques	Réserpine, tétrabénazine
Neuroleptiques	Phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes, dibutylpiridines, benzamides, loxapine, rispéridone, olanzapine, clozapine ?
Antihypertenseurs	Méthyl dopa
Inhibiteurs calciques	Flunarizine, cinnarizine, diltiazem, vérapamil
Antiarythmiques	Amiodarone
Antidépresseurs et thymorégulateurs	Fluoxétine ? , fluvoxamine, amoxapine, lithium
Anticomitiaux	Valproate, phénytoïne
Cholinergiques	Betanechol, pyridostigmine, tacrine
Anti-infectieux	Céphalozone, amphotéricine B, triméthoprime-sulfaméthoxazole
Cystostatiques	Vincristine+ adriamycine, cytosine-arabine
Autres	Sulindac, trazodone, phénelzine, mépéridine, diéthylpropion, chlorphéniramine, xylométazoline, codéine, diphényldramine, procaine, ciclosporine.

Tableau 5 : Principaux médicaments impliqués dans les syndromes parkinsoniens iatrogènes³⁶.

6. Aspects thérapeutiques : Prise en charge des malades parkinsoniens :

6.1. Buts :

Idéalement, le but du traitement serait de guérir la maladie de Parkinson ou tout du moins d'en stopper la progression. Malheureusement, qu'il s'agisse du traitement médical ou chirurgical, ces thérapeutiques ne se voient reconnaître à l'heure actuelle qu'un effet symptomatique.

Des recherches sont en cours grâce à l'émergence du concept de « neuroprotection » et des médicaments neuroprotecteurs sont en cours d'études.

Actuellement, le traitement vise à diminuer voire faire disparaître (« lune de miel ») les

symptômes de la maladie de Parkinson, et ainsi donner au patient une meilleure qualité de vie et lui permettre de garder son indépendance.

6.2. Moyens :

Le traitement de la maladie de Parkinson repose sur 3 piliers : le traitement médical, le traitement chirurgical et la rééducation fonctionnelle.

6.2.1. Traitement médical :

Le tableau n°6 présente la liste des médicaments antiparkinsoniens actuellement disponibles au Maroc et en France, avec leurs formes galéniques et leur mode d'action pharmacologique présumé.

La L-dopa reste actuellement considérée comme la « pierre angulaire de la prise en charge des patients et le plus efficace des antiparkinsoniens »²¹ et est donc le traitement de référence de la maladie de Parkinson, même si les agonistes dopaminergiques jouent un rôle relativement croissant devant l'apparition de complications motrices (dyskinésies) au cours de la dopathérapie. D'autres médicaments ont un effet symptomatique qui passe soit par leur action antagoniste muscarinique (anticholinergiques) ou glutamatergique (amantadine), soit par le ralentissement de la métabolisation de la dopamine (sélégiline).

6.2.2. Rééducation fonctionnelle :

Elle comporte différentes modalités selon qu'elle concerne l'activité physique globale (motricité des membres, posture, équilibre et marche) qui fait intervenir le kinésithérapeute ou l'activité de la sphère oro-pharyngo-laryngée (parole, déglutition) plus spécifiquement prise en charge par l'orthophoniste²¹.

6.2.2.1. Rééducation motrice :

Les techniques sont empiriques et comportent des programmes d'exercices adaptés au symptôme moteur prédominant et au stade de la maladie, éventuellement complétés par la balnéothérapie et l'ergothérapie :

- Exercices visant à accroître la coordination, la précision et la vitesse du mouvement

- Mouvements destinés à préserver le contrôle postural et les rotations axiales
- Travail de la marche en utilisant des indices visuels ou sonores.

6.2.2.2. Rééducation vocale :

La méthode *Lee Silverman Voice Therapy* (LSVT) est basée sur une rééducation de la prosodie (travail laryngé avec maintien de voyelle tenue et travail sur l'étendue de la gamme tonale) complétée par une rééducation respiratoire (travail sur la prise de souffle et la coordination pneumophonique).

6.2.2.3. Rééducation de la déglutition :

Basée sur une analyse des troubles de la déglutition précisant le mécanisme des fausses routes, elle comporte un temps de conseil alimentaire (fractionnement du repas, saveurs prononcées, textures semi-solides) et elle vise à l'apprentissage de postures de «protection» (position assise et tête en antéflexion au moment de la déglutition).

Classe	DCI (Nom Commercial)	Formes galéniques	Action pharmacologique
L-dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique	L-dopa + bensérazide (Modopar®*)	Standard : gélules 62,5 ; 125* et 250* (respectivement : 50, 100 et 200mg L-Dopa) Dispersible : cp sécable 125 (100mg L-dopa) LP : gélules 125 mg	Restaure le déficit en dopamine : captée par les terminaisons dopaminergiques nigro-striées restantes (et par la glie ?), puis décarboxylée en dopamine qui agit ensuite sur les récepteurs (action D1 dominante)
	L-dopa + carbidopa (Sinemet®)	Standard : cp sécables 100 et 250 (respectivement 100, 250mg L-dopa) LP : cp sécable 100, 200 mg (200mg L-dopa)	
	L-dopa + carbidopa + Entacapone (Starlevo®)	Cp dosés à 50, 75, 100, 125, 150 et 200 mg	
Agonistes dopaminergiques	Bromocriptine (Parlodel®*)	cp à 2,5mg ; gélules à 5 et 10 mg (médicament générique : même galénique)	Agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques. Action D2 dominante, mais aussi D1 pour pergolide et surtout pour apomorphine (profil proche de la L-dopa)
	Lisuride (Dopergine®)	cp sécables à 0,2 et 0,5mg (soluble pour voie SC)	
	Pramiprexole (Sifrol®)	cp à 0,18mg et à 0,7 mg	
	Piribédil (Trivastal®*)	Standard (cp à 200mg) ; LP (cp à 50mg)	
	Ropinirole (Requip®)	cp à 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2 et 5 mg. LP : 2 ; 4 ; 8 mg	
	Apomorphine (Apokinon®)	Ampoules à 5 et 10 ml (30, 50 mg). Stylo-injecteur à 30 mg (voie SC)	
	Rotigotine (Neupro®)	Dispositif transdermique à 2, 4, 6 ou 8 mg/24h	

Classe	DCI (nom commercial)	Formes galéniques	Action pharmacologique
Anticholinergiques	Trihexyphénidyle (Artane®*) (Parkinane LP®)	cp à 2 et 5 mg ; cp sécables LP à 15 mg gélules LP à 2 et 5 mg	Antagonisme muscarinique au niveau central et action parasymphicolytique au niveau périphérique
	Bipéridène (Akineton LP®)	Cp à 4 mg	
	Tropatépine (Lepticur®)	Cp 10 mg / Solution injectable dosée à 10 mg	
Inhibiteurs de la MAO-B	Sélagiline (Déprényl®, OtraseL®)	cp sécables à 5 mg	Blocage sélectif irréversible MAO-B (retarde la métabolisation dopamine)
	Rasagiline (Azilect®)	Cp à 1 mg	
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone (Comtan®)	cp à 200 mg	Blocage COMT périphérique (prolonge la demi-vie plasmatique L-dopa)
	Tolcapone (Tasmar®)	Cp à 100 mg	
Antiglutamatergiques	Amantadine (Mantadix®)	Gélules à 100 mg	Antagonisme glutamatergique ?

Tableau 6 : Médicaments antiparkinsoniens disponibles : « état des lieux » en 2012 (Vidal 2012).

* : Médicaments disponibles au Maroc.

6.2.3. Traitement chirurgical :

Ces techniques chirurgicales se sont beaucoup développées ces dernières années grâce au développement des approches stéréotaxiques, permettant de concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale.

Le traitement chirurgical comporte essentiellement deux volets : les lésions par électrocoagulation et les techniques de stimulation à haute fréquence ; la transplantation de cellules embryonnaires restant au stade expérimental.

La technique lésionnelle classique par électrocoagulation comporte l'avantage d'un geste opératoire unique sans implantation de matériel, ce qui réduit le coût immédiat de l'intervention ; les inconvénients résident dans son caractère irréversible et nécessairement unilatéral avec la difficulté de définir l'étendue de la lésion utile.

La technique de neurostimulation à haute fréquence, malgré le coût immédiat du matériel implantable, a les avantages de la réversibilité, de l'adaptabilité par le réglage des paramètres de stimulation et de la bonne tolérance d'une action bilatérale.

Les aspects techniques de la stimulation seront plus amplement détaillés dans le chapitre II.

6.2.4. Echelles d'évaluation utiles :

Elles sont nécessaires pour le suivi clinique objectif d'une maladie chronique et évolutive comme la maladie de Parkinson. Elles comprennent principalement les stades de Hoehn et Yahr et l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS). D'autres échelles sont disponibles mais d'utilisation moins courante, comme le MiniMental State de Folstein (MMS) par exemple.

6.2.4.1. Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS) :

Cette échelle composite représente actuellement le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson et des problèmes liés à son traitement³⁴. Elle comporte six parties (voir annexe 1) :

- La partie I évalue les troubles mentaux à l'aide de 04 items
- La partie II représente le handicap dans l'activité quotidienne selon 13 items
- La partie III décrit les symptômes moteurs à l'examen sur la base de 27 items

- La partie IV établit les complications liées au traitement
- Les parties V et VI correspondent à l'incorporation du stade évolutif selon Hoehn et Yahr et du score global d'autonomie dans la vie quotidienne de Schwab et England.

6.3. Indications :

6.3.1. Mise en route du traitement :

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte avant la mise en route du traitement :

- Type de symptômes et Ampleur du handicap,
- Age,
- Etat cognitif et psychique,
- Risque de survenue d'effets indésirables.

La mise en route du traitement ne se conçoit qu'en cas de plainte du patient. Le principe général étant de préserver l'avenir contre les effets secondaires tardifs de la L-dopa^{28, 29, 36}.

Dans les formes à début précoce (<60 ans) le traitement repose sur un agoniste dopaminergique. En cas de perte d'efficacité ou d'effets secondaires invalidants, ce traitement sera associé à de la L-dopa (dose minimale efficace).

Dans les formes à début tardif (>70 ans), la L-dopa est prescrite seule.

Entre 60 et 70 ans une stratégie possible consiste à associer secondairement à un agoniste dopaminergique de petites doses de L-dopa. Pour améliorer la tolérance digestive, la prescription de dompéridone est justifiée³⁶.

Par ailleurs, le respect de règles simples est nécessaire :

- Augmenter progressivement les doses, par paliers successifs
- Donner la dose (notamment de L-dopa) minimale nécessaire
- Chercher une intolérance (nausées, hypotension), qui précède souvent l'amélioration
- Obtenir un horaire précis de prises
- Obtenir un relevé de l'état moteur au cours de la journée en cas de difficultés d'équilibration
- Chercher systématiquement un phénomène intercurrent (infection, déshydratation) en cas d'aggravation motrice brutale sur un traitement jusque là bien adapté.

6.3.2. Au stade évolué :

Lorsqu'apparaissent les complications thérapeutiques (dyskinésies, fluctuations d'efficacité), la mesure thérapeutique la plus utile est le fractionnement des prises dans la journée.

En cas de dyskinésies invalidantes, se pose alors l'indication principale de l'intervention chirurgicale en particulier la neurostimulation cérébrale profonde bilatérale (voir chapitre II).

Chapitre 2 : Le Traitement Chirurgical de la maladie de Parkinson : La Neurostimulation Cérébrale Profonde.

1. Historique :

Le traitement chirurgical de la Maladie de Parkinson a connu une évolution constante au cours du XX^{ème} siècle, grâce aux progrès des techniques neurochirurgicales, mais aussi grâce à une meilleure connaissance des données anatomo-pathologiques, biochimiques et séméiologiques de la maladie qui permettent une sélection minutieuse des indications.

Cependant, toute décision thérapeutique prise actuellement repose sur l'expérience de nos prédécesseurs, et il paraît donc utile de retracer l'histoire de la chirurgie de la maladie de Parkinson, riche d'enseignement et ayant influencé les gestes thérapeutiques actuels.

En 1817, après la publication de son étude « *an essay on the shaking palsy* » James Parkinson a noté qu'à la suite d'un accident vasculaire cérébral, un de ses patients a vu son tremblement disparaître : « ... *durant la période de paralysie, ni le bras, ni la jambe du côté paralysé n'étaient affectés par la moindre agitation trémulante, mais lorsque l'état paralytique régressa, l'agitation est réapparue...* »³⁸. Dès lors, de nombreux neurochirurgiens s'intéressèrent à l'hypothèse d'un traitement chirurgical de la maladie de Parkinson, considérée jusque là comme incurable et synonyme de vieillissement neuronal.

En premier lieu, l'approche chirurgicale a longtemps été hésitante, empirique voire agressive. Ainsi, entre 1911 et 1955, 22 propositions thérapeutiques très différentes ont été dénombrées dans la littérature (voir tableau 1) jusqu'à ce que l'introduction de la méthode stéréotaxique, préconisée par Hassler et Clarke, stabilise les centres d'intérêts sur les noyaux moteurs du thalamus, le pallidum interne ou la région sous-thalamique. Nous détaillerons les principales propositions thérapeutiques ayant permis une avancée et une meilleure précision de la cible thérapeutique.

En 1890 : Victor Hasley ³⁹ extirpa la bande motrice cérébrale ce qui supprima le tremblement, hypothèse reprise 30 ans plus tard par Paul Bucy ⁴⁰.

Avec l'apparition des méthodes stéréotaxiques et leur application en chirurgie humaine dans les années 40, plusieurs cibles sont apparues avec une chirurgie plus précise et moins lésionnelle : pallidotomie antéro-dorsale par Riechert et Hassler, pallidotomie ventro-postérieure par Leksell, améliorant significativement la rigidité, le tremblement et la bradykinésie sans effets secondaires avec une mortalité basse.

Au début des années 50, Irving Cooper ligatura par erreur l'artère choroïdienne antérieure au cours d'une pédonculotomie ⁴¹. Cette artère assure la vascularisation du globus pallidus, de l'anse lenticulaire et du noyau thalamique ventro-latéral, ainsi que d'autres structures sous-corticales. La ligature de cette artère entraîna une disparition du tremblement du côté contro-latéral, ce qui attira encore plus l'attention sur les ganglions de la base.

En 1955, Hassler et Riechert ont réalisé une thalamotomie ventro-latérale qui a donné d'excellents résultats sur le tremblement, faisant passer la cible pallidale aux oubliettes ⁴². Seul Leksell a soutenu que la pallidotomie donnait de meilleurs résultats d'ensemble.

En 1968, avec l'apparition de la L-Dopa, la chirurgie a été reléguée en second ordre et les recherches se sont accentuées avec des analyses anatomiques, cliniques et physiologiques de la maladie de Parkinson et des différentes cibles utilisées. Ainsi, Albert Fessard démontre grâce à des enregistrements intracellulaires, l'existence d'une somatotopie au sein du noyau ventral intermédiaire, cible de petit volume, situé entre le noyau ventral postérieur et le noyau ventro-latéral oralis postérieur, considéré par certains comme la cible idéale à détruire dans la mesure où les enregistrements neurophysiologiques décèlent en son sein non seulement des neurones kinesthésiques, mais également des cellules émettant une activité électrique, synchrone du tremblement contro-latéral (activité trémorigène) ⁴³.

Ainsi, Narabayashi ⁴⁴, Ohye ⁴⁵ et Tasker ⁴⁶ préconisent la détection préférentielle de cette cible en cas de tremblement parkinsonien isolé, tandis qu'une lésion plus antérieure s'avère nécessaire en cas de rigidité.

Enfin dans les années 90, Siegfried (1992) ⁴⁷ et Benabid (1993) ⁴⁸ optent pour une stimulation cérébrale profonde plutôt qu'un traitement lésionnel, par mise en place de microélectrodes avec pour cible le pallidum pour Siegfried et le noyau sous-thalamique pour Benabid, avec d'excellents résultats sur le tremblement, la rigidité et l'akinésie, soit la triade de la maladie de Parkinson.

Il s'avère donc au terme de cet historique que 2 traitements principaux sont de mise lors de la maladie de Parkinson : soit un traitement lésionnel (pallidotomie essentiellement) soit une neurostimulation cérébrale profonde. Mais malgré les progrès du traitement chirurgical, il subsiste toujours la nécessité d'une suppléance dopaminergique et donc la poursuite du traitement médicamenteux.

Geste chirurgical	Auteur	Année
Cortectomie motrice	Horsley	1890
Radicotomie	Foerster	1911
Ablation aire 4	Bucy	1921
Pyramidotomie sous-corticale	Polenov	1928
Cordotomie postérolatérale	Puusep	1930
Cordotomie antérolatérale	Foerster	1932
Dentatectomie	Delmas-Marsalet	1934
Thyroïdectomie	Myerson	1934
Pyramidotomie médullaire	Putnam	1938
Sections sous-corticales	Russel Meyers	1940
Capsulotomie	Browder	1947
Pédonculotomie	Walker	1949
Section anse lenticulaire	Fénelon	1950
Pallidotomie antérodorsale	Spiegel et Wycis	1951
Pallidotomie ventropostérieure	Leksell	1952
Thalamotomie ventrolatérale	Hassler	1955
Campotomie (sous-thalamique)	Spiegel et Wycis	1963
Stimulation ventropostérolatérale	Siegfried	1982
Pallidotomie ventropostérolatérale	Laitinen	1985
Stimulation thalamique	Benabid, Siegfried	1987
Stimulation pallidale	Siegfried	1992
Stimulation subthalamique	Benabid	1993

Tableau 1 : Approche chronologique du traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson⁴⁹.

2. La Stimulation Cérébrale Profonde :

La stimulation cérébrale chronique à haute fréquence, introduite par le Professeur Benabid, est une remarquable innovation thérapeutique qui a bouleversé le traitement de plusieurs maladies et transformé la vie de nombreux patients.

Elle consiste en l'implantation de microélectrodes reliées à un stimulateur implanté sous la peau dans la région sous claviculaire et qui délivre une stimulation à haute fréquence (135Hz). Cette intervention a l'avantage d'être réversible, et est toujours bilatérale.

2.1. Mode d'action de la stimulation cérébrale profonde :

De nombreux travaux sont consacrés à ce sujet, mais le mécanisme d'action de la SHF est encore débattu.

Il peut s'agir soit de l'injection d'un signal régulier dans le circuit des Noyaux Gris Centraux (NGC), soit d'une mise au repos du circuit par blocage synaptique (épuisement des neurotransmetteurs). Une équipe japonaise, a démontrée que la stimulation du NST à haute fréquence mettait en jeu préférentiellement un circuit disynaptique inhibiteur STN-GPe-GPi qui explique l'effet thérapeutique en mettant au repos les noyaux de sortie des NGC⁵⁰.

Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés à l'aide de microélectrodes au cours des thalamotomies pour tremblement parkinsonien avaient permis de mettre en évidence que de nombreuses cellules localisées au niveau des noyaux Vim et ventro-oral postérieur (Vop) du thalamus avaient un pattern de décharge en bouffées dont la fréquence était égale à celle du tremblement présenté par le patient⁵¹. Les lésions et les stimulations peropératoires de ces régions permettent de contrôler le tremblement de la MP mais aussi des tremblements d'autre origine. La SCP du Vim pourrait contrôler le tremblement soit en bloquant les signaux oscillatoires anormaux soit en les maintenant à une fréquence constante. Un même mécanisme de blocage des bouffées oscillatoires peut aussi concerner le GPi et le NST⁵². Selon Vitek, ces effets pourraient être liés à une activation préférentielle des fibres afférentes qui modulerait l'activité cellulaire en fonction du neurotransmetteur impliqué⁵³.

Selon le schéma classique d'Albin et DeLong, il existe dans la MP une hyperactivité du GPi et de la SNr liée à des décharges excessives des voies glutamatergiques subthalamo-pallidales. L'hyperactivité du NST, en plus de renforcer celle du GPi et de la SNr, aurait une importance

majeure dans l'expression des symptômes parkinsoniens. Dans certaines études, il a été montré que la SCP du NST s'accompagnait d'une réduction de la fréquence de décharge spontanée du NST pendant la stimulation. Or l'hyperactivité du NST ayant, comme dit précédemment, une importance majeure dans les symptômes parkinsoniens, on comprend que l'hypoactivité du NST puisse supprimer les signes pathologiques.

Quelque soit le mécanisme d'action, il est actuellement possible de visualiser, au cours de la maladie de Parkinson, les modifications métaboliques cérébrales entraînées par la SCP. En effet, plusieurs études ont permis de démontrer par TEP que la SCP du NST augmentait le débit sanguin régional dans le cortex de l'aire motrice supplémentaire, le cingulum antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral, sites de projection des boucles des ganglions de la base, entraînant ainsi une quasi-disparition des symptômes parkinsoniens⁵⁴.

2.2. Technique chirurgicale :

La procédure chirurgicale de stimulation cérébrale profonde est codifiée et maîtrisée par les équipes qui la pratiquent, mais reste cependant une procédure longue et délicate, variant essentiellement en durée et dans le choix de la cible d'un centre à l'autre. Elle nécessite une équipe pluri-disciplinaire, regroupant neurochirurgiens, neurologues, neuroradiologues et neurophysiologues. Elle s'appuie sur plusieurs phases distinctes réalisées en un ou plusieurs temps, l'étape initiale restant toujours le repérage anatomique.

2.2.1. Repérage anatomique :

Le repérage anatomique est l'étape essentielle de la procédure chirurgicale^{55, 56}. C'est de cette étape et de sa précision que va dépendre par la suite les résultats de la SCP, selon que la cible est plus ou moins bien localisée.

Modifier le fonctionnement 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, grâce à une définition des repères intracérébraux à partir des structures invariables quelque soit l'âge.

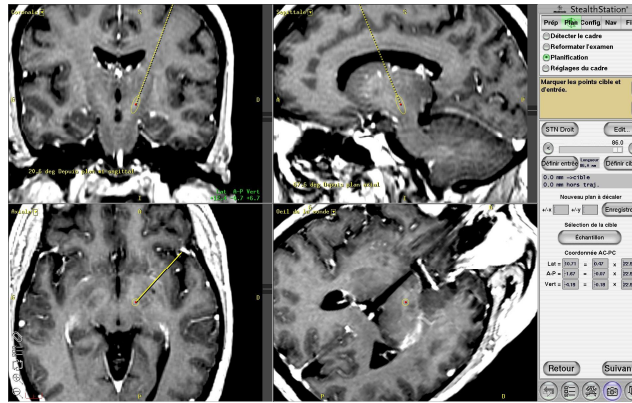
Plusieurs travaux ont été réalisés définissant des repères à partir de la structure de la ligne médiane tels que la limite postérieure du 3^{ème} ventricule, la commissure postérieure, la

calcification de l'épiphyse... améliorés par la suite en atlas stéréotaxiques, notamment l'atlas anatomique de *Talairach* qui a défini l'intérêt de la ligne bi-commissurale dans le repérage indirect des noyaux gris centraux, des régions mésencéphaliques sous-optiques et hypothalamiques. La contribution majeure de *Talairach* fut la publication, en 1957, d'un atlas de coupes cérébrales où il montra la nécessité d'avoir au moins deux repères intracérébraux comme références : les commissures antérieure (CA) et postérieure (CP) permettant de construire un repère d'axes à partir de cette ligne inter commissurale CA-CP : le premier axe étant la ligne CA-CP, les deux autres étant perpendiculaires à cette ligne, passant par CA pour l'un, par CP pour l'autre. L'atlas de *Bailey et Schaltenbrand*, publié deux ans plus tard, s'inspire du principe de *Talairach* en reprenant la ligne CA-CP mais en simplifiant le système d'axes par l'utilisation du plan des médiatrices du segment CA-CP, permettant de définir un seul point « zéro » comme origine du système de coordonnées cérébrales : le milieu de la ligne CA – CP ^{57, 58}.

Dès lors, le repérage anatomique peut faire appel à des techniques classiques comme la ventriculographie (méthode invasive et généralement laissée de côté), ou à des techniques plus récentes et moins invasives comme l'IRM encéphalique en condition stéréotaxique donnant une représentation individuelle de la cible à atteindre et des structures environnantes, comparée aux différents atlas disponibles.

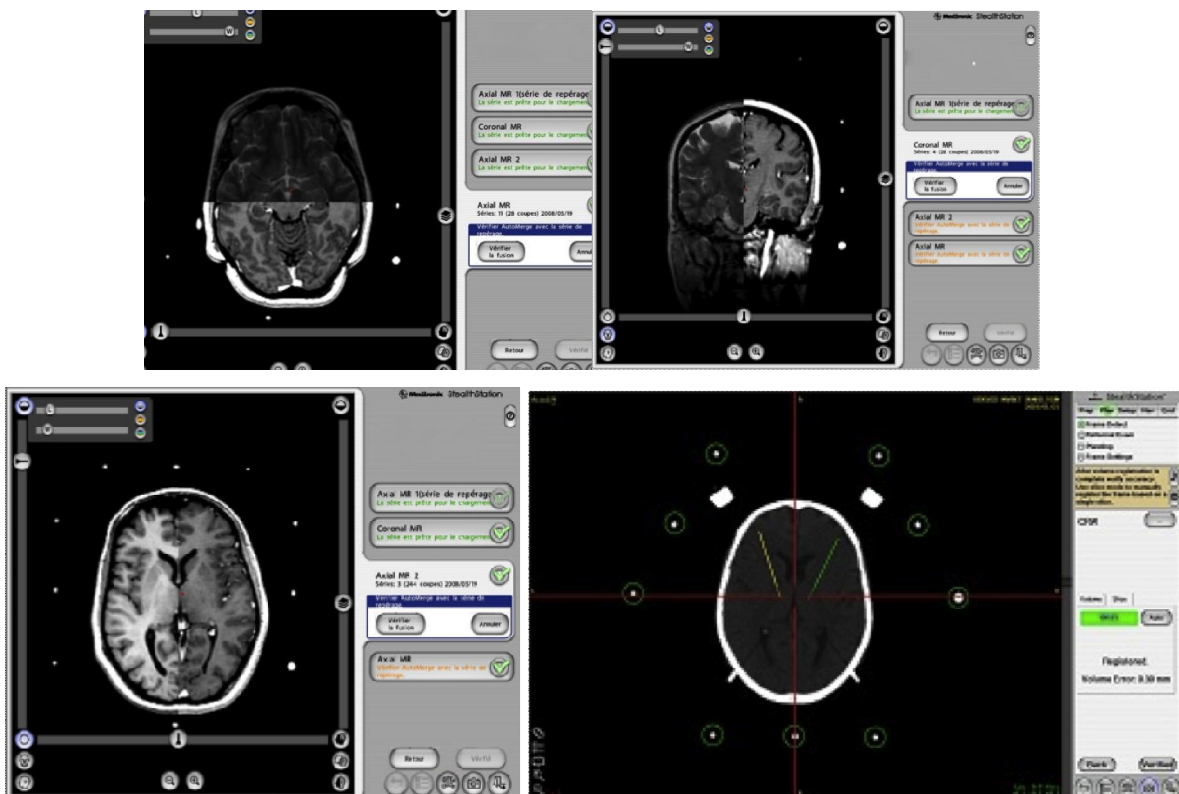
Selon la cible choisie, on utilisera la séquence pondérée T1 – T2 avec temps d'acquisition pour le NST (coupes sagittales et coronales) et les séquences spin écho pour visualisation du GPi.

A côté de ces acquisitions, des séquences IRM supplémentaires sont nécessaires, notamment les séquences en T1 injectées permettant la visualisation des vaisseaux afin d'éviter l'implantation des électrodes dans le trajet d'un vaisseau.



Images de fusion IRM-TDM montrant la trajectoire et le noyau sous-thalamique (cible).

Malgré les progrès de l'IRM permettant une visualisation de plus en plus précise des cibles anatomiques, à cause des phénomènes de distorsion (donc principal inconvénient de l'IRM), celle-ci est le plus souvent couplée à la ventriculographie (relativement abandonnée) et surtout à la TDM avec fusion des images grâce à un logiciel spécifique.



Fusion des images TDM et IRM avec la console de neuronavigation

Ce repérage est effectué dans la mesure du possible sous anesthésie générale avec mise en place d'un cadre stéréotaxique permettant de fixer la tête, qui doit être dans des conditions optimales d'immobilité, et de la rendre solidaire aux modalités d'imagerie permettant de localiser la cible, et avec les instruments chirurgicaux qui permettront d'agir sur cette cible. Cette phase est effectuée selon les différents centres quelques jours avant l'implantation des électrodes, ou le matin même.



Repérage IRM avec cadre stéréotaxique en place

2.2.2. Choix de la cible:

Trois cibles principales ont été utilisées dans la maladie de Parkinson : le Vim, le GPi et le NST. Le tableau 2 résume les différentes cibles chirurgicales et leurs principales actions.

L'approche neurochirurgicale thalamique ventral intermédiaire permettait, dans les formes essentiellement trémulantes, un contrôle d'un tremblement résistant à la médication, mais n'affectait que modérément les autres signes de la maladie de Parkinson.

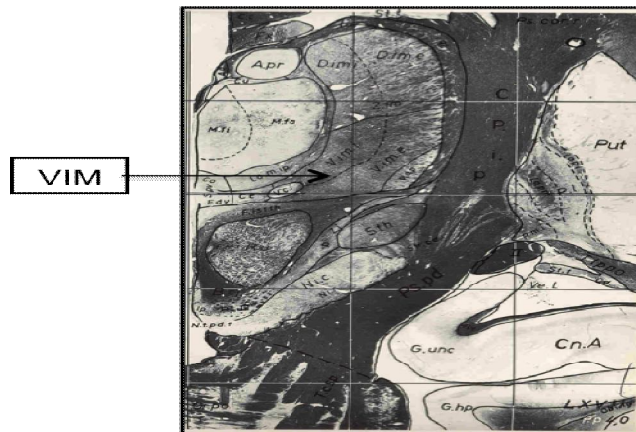
Les autres cibles neurochirurgicales actuelles montrent aussi une efficacité dans l'amélioration de ce signe. C'est pourquoi la cible thalamique ventral intermédiaire a été progressivement abandonnée dans le traitement de la maladie de Parkinson au profit des deux autres cibles dont l'efficacité, tant sur les complications de la thérapie médicamenteuse que sur les autres signes de la maladie, en fait des cibles de choix ^{49, 54, 56, 59, 60}.

2.2.2.1. Le Vim :

Le Vim est un des noyaux du thalamus. Celui-ci se situe de part et d'autre du 3^{ème} ventricule et l'intérieur du thalamus est séparé par des parties limitantes : des lamelles de substance blanche ou des îlots neuronaux particuliers, subdivisant le thalamus en noyaux ou régions, dont le Vim, qui reçoit électivement des informations sensorimotrices.

Le noyau ventral intermédiaire se projette de profil comme un parallélogramme dont la base se situe sur le plan de la ligne bi-commissurale, et le côté parallèle le plus haut à mi-hauteur entre le sommet du thalamus et le plan commissure antérieure - commissure postérieure (CA-CP).

La projection antéropostérieure des quatre angles de ce parallélogramme se situe, en l'exprimant au 12^e de la longueur du CA-CP, au 2^e et 3^e 1/12^e dans le plan CA-CP et au 4^e et 5^e 1/12^e à mi-hauteur du thalamus⁴⁹.



Localisation du Vim sur une coupe coronale sur l'atlas de Schaltenbrand.

De face, cette cible se situe à 11,5mm en dehors de la paroi latérale du 3^{ème} ventricule.

La latéralité de cette cible est donc fonction de la largeur du 3^{ème} ventricule, pouvant varier de 5 à 9mm selon les auteurs, mais une variation de 6 mm est habituellement reconnue. La latéralité du Vim peut néanmoins être corrigée individuellement d'après la position du bras postérieur de la capsule interne déterminée sur l'IRM puisque cette structure se situe dans la partie la plus externe du thalamus, au contact immédiat de la capsule interne⁴⁹.

La stimulation du Vim permet de contrôler le tremblement de repos au long cours et parallèlement de réduire les doses du traitement antiparkinsonien ^{61, 62}, mais sans amélioration de l'akinésie et de la marche, avec un effet partiel sur la rigidité ^{61, 63, 64}.

L'effet sur les dyskinésies liées à la lévodopa est variable, et près d'un tiers des patients rapportent des effets secondaires, le plus invalidant étant l'aggravation de la dysarthrie parkinsonienne ^{61, 65}.

Les résultats au long cours de la stimulation du Vim sont mitigés, marqués par un échappement du tremblement à la stimulation du Vim notamment aux membres inférieurs ⁶⁶, et par l'évolution dans certains cas vers une forme tremblante et akinéto-rigide de la MPI, avec des fluctuations motrices et des dyskinésies non contrôlées par la stimulation du Vim.

2.2.2.2. Le GPi :

Le globus pallidus désigne une structure sous-corticale du cerveau appartenant au système des ganglions de la base. Le globus pallidus forme la partie interne du noyau lenticulaire et participe avec le striatum et la substantia nigra à un circuit striato-pallido-nigral qui constitue le cœur du système des ganglions de la base.

Il est divisé par une fine lamelle de substance blanche en deux parties une externe (dite segment externe, noté GPe) et l'autre interne (segment interne, GPi). Le segment interne est en contact avec la capsule interne ⁴⁹.

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

Il est localisé grâce aux séquences spin-echo en IRM, et ses coordonnées sont :

- 2mm en avant du milieu de la ligne de base CA-CP,
- 3mm en dessous
- et 18 à 22 mm latéralement à la ligne médiane ⁴⁹.

La stimulation pallidale a des effets similaires aux pallidotomies, améliorant le tremblement, la rigidité, la bradykinésie, les dystonies de « *off* » et les dyskinésies controlatérales et augmentant la durée totale des phases « *on* » ^{62, 67, 68} et fut utilisée pour la première fois en 1992.

Cependant, certains effets contradictoires ont pu être observés lors de la stimulation pallidale, avec amélioration ou aggravation de la marche, amélioration des dyskinésies et aggravation de la marche et de la bradykinésie, ceci pouvant avoir un lien avec la variabilité de localisation de l'électrode au sein de la structure^{69, 70}.

Les effets indésirables sont rares avec cette stimulation, comprenant notamment des phénomènes visuels ou de contractions, de vertiges ou de dysarthrie⁷¹.

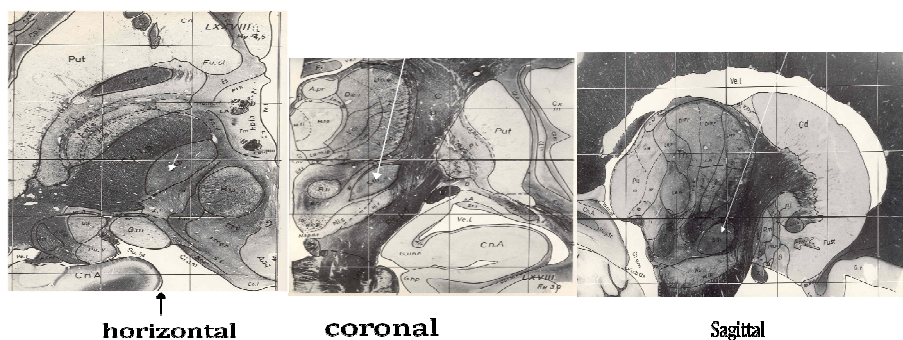
Malgré son efficacité clinique, la stimulation pallidale ne permet pas de diminuer les doses quotidiennes de lévodopa⁷⁰, et nécessiterait même après environ un an une augmentation de ces doses, contrairement à la stimulation du NST.

2.2.2.3. Le NST :

La stimulation bilatérale du NST est considérée à ce jour, comme la cible la plus prometteuse dans le traitement chirurgical de la MPi, utilisée pour la première fois en 1993.

Le NST correspond à une structure anatomique qui siège sous le thalamus, et qui fait partie des noyaux gris centraux, dont le volume ne dépasse pas 30 mm³. 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 Forel⁴⁹.

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 substantia nigra, et en dedans de la capsule interne qui le sépare du globus pallidus médial. Il est circonscrit par les fibres du faisceau lenticulaire dorsalement et celles de l'anse lenticulaire ventralement.

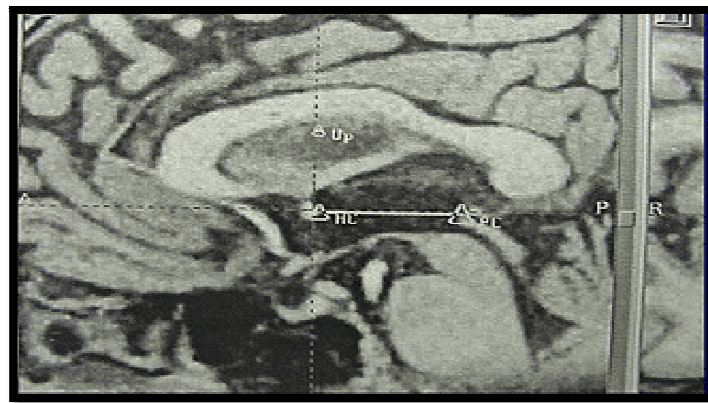


Coupes montrant la localisation du NST sur l'atlas de Schaltenbrand

Il possède une action inhibitrice sur la motricité. Cette inhibition est accentuée dans la maladie de Parkinson du fait d'une hyperactivité de ce noyau. C'est cette hyperactivité qui est corrigée par la stimulation : elle a pour effet d'inhiber le NST, rétablissant une sortie normale des influx des noyaux gris centraux et donc une amélioration de la motricité^{9, 12}.

L'IRM représente la technique de choix de repérage de ce noyau. Il nécessite la réalisation de coupe IRM sagittales médiales en T1 permettant de repérer les commissures antérieure et postérieure (et donc la ligne bi-commissurale) et coronales en T2 qui doivent être parfaitement symétriques, repérant les noyaux rouges et la capsule interne. L'utilisation combinée de ces 2 coupes permettra d'optimiser le repérage du NST, après confrontation avec l'atlas anatomique de *Schaltenbrand*.

Sur les coupes sagittales médianes T1, la localisation du NST passe par le repérage de la ligne bi-commissurale qui relie la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP).



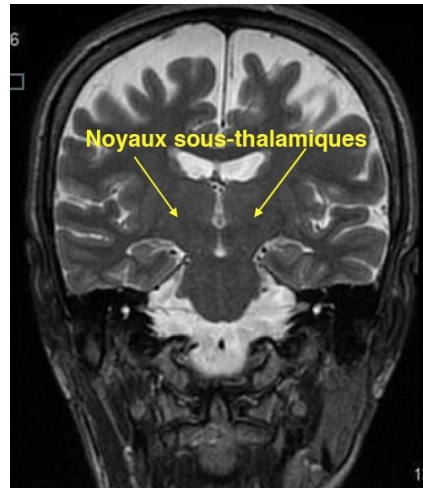
Coupe sagittale montrant la ligne bi-commissurale CA-CP

A partir du point médio-commissural, des mesures sont effectuées permettant d'obtenir les coordonnées du NST. En effet, il siège :

- 5mm en bas,
- 1 – 2mm en arrière,
- et 9 – 12mm en dehors du point médio-commissural.

Une étude récente réalisée en post-mortem⁷² explique que le NST peut avoir des variations de contour et de taille selon l'âge des individus, contrairement à la distance CA – CP qui est constante quelque soit l'âge.

Sur les coupes coronales T2 passant par la partie antérieure des noyaux rouges, le NST est bien limité, grossièrement ovalaire, et en hyposignal. Il siège immédiatement en dehors de la partie antérieure du noyau rouge et en dedans de la capsule interne ⁵⁵.



Coupe coronale à l'IRM en T2 montrant les noyaux sous-thalamiques ⁵⁵.

Grâce aux travaux de Benabid en 1993, confirmés ensuite par de nombreuses études ^{61, 62, 73}, il a été démontré que la stimulation du NST était efficace sur tous les symptômes de la maladie de Parkinson, y compris le tremblement, et permettait de décroître de façon considérable les doses de L-dopa et d'agonistes dopaminergiques dès les premiers jours ou premières semaines suivant l'intervention.

La réduction de la durée des phases « off » est significative, et est associée à une réduction du score de Hoehn et Yahr de près de 50% selon les études ^{74, 75}.

Les effets indésirables liés à la stimulation du NST sont plus fréquents lorsque le positionnement de l'électrode n'est pas optimal et peuvent limiter l'augmentation du voltage nécessaire à l'obtention du meilleur bénéfice antiparkinsonien. Il s'agit essentiellement de paresthésies, de phénomènes de contractions musculaires, de déviations oculaires, de dysarthrie (liée à une diffusion aux structures voisines) et de dyskinésies (augmentation brusque du voltage). A noter que ces effets sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution de la stimulation.

2.2.3. Comparaison de la stimulation du GPi, du Vim et du NST :

Pour pouvoir déterminer quelle cible constituerait le meilleur choix chez la majorité des patients, il serait nécessaire d'effectuer des essais cliniques randomisés.

Plusieurs études ont comparé l'effet de la stimulation du GPi et du NST ^{76, 77, 78}.

En condition *off-drug*, le score moteur de l'UPDRS est amélioré en moyenne de 71% dans le groupe NST et de 39% dans le groupe GPi, différence significative entre les 2 cibles. Si le tremblement et la rigidité sont améliorés dans les deux groupes, l'amélioration de l'akinésie et de la marche est plus prononcée dans le groupe ayant bénéficié d'une NST à raison de 71% par rapport au groupe GPi : 30% seulement.

A noter que l'intensité, la fréquence et la largeur d'impulsion de la stimulation sont plus basses dans le groupe NST autorisant une durée de vie plus longue du pacemaker.

En condition *on-drug* (test à la L-dopa), la réduction des dyskinésies est plus prononcée dans le groupe GPi ; l'effet sur les dyskinésies dans le groupe NST apparaît plus progressivement en réduisant les doses de L-dopa.

Ainsi, il s'avère d'après cette étude, que le NST serait la cible de choix dans le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson.

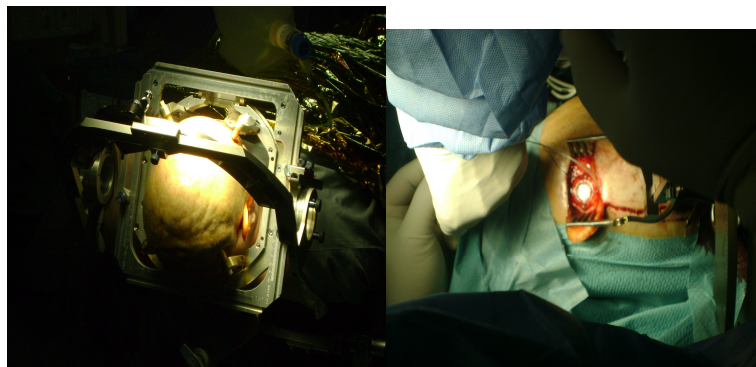
Symptôme	Thalamus (Vim)	GPi	NST
Tremblement			
– Parkinsonien	+	++	+++
– Autre	+++	?	?
Akinésie	-	++	+++
Rigidité	+	++	+++
Marche/équilibre	- (aggravation possible)	++/-	+++
Dysarthrie	- (aggravation possible)	+	+
Dyskinésies liées à la L-dopa	++	+++	++(+)

Tableau 2 : Les différentes cibles chirurgicales dans la maladie de Parkinson ⁵⁴.

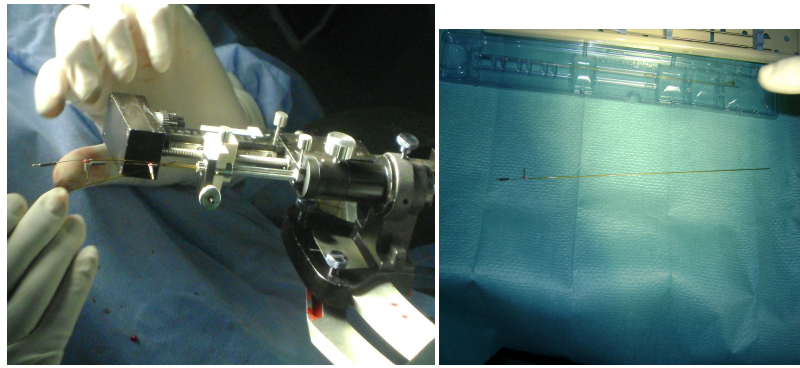
2.3. Acte chirurgical :

Une fois la trajectoire choisie, le cadre étant toujours en place, le patient est acheminé vers le bloc opératoire et l'acte chirurgical est alors débuté sous anesthésie locale ou générale, anesthésie par injection de propofan, recommandé du fait de sa réversibilité à tout moment permettant la participation du patient à son contrôle clinique durant l'intervention. Le patient doit être sevré de traitement depuis 12 heures, afin d'obtenir un état parkinsonien marqué. En effet, tout aussi précis qu'il soit, le repérage anatomique seul reste insuffisant et l'évaluation peropératoire est donc déterminante pour placer les électrodes de façon optimale et mettre en évidence d'éventuels effets indésirables en cas de mauvais positionnement (déviation oculaire, diplopie, parésie faciale...)

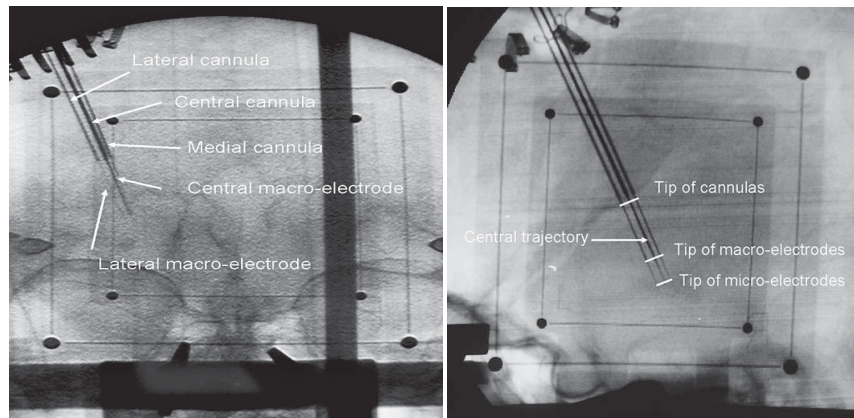
L'intervention débute par la mise en place d'un orifice osseux de 6 mm (suivi d'une fixation au ciment) ou de 14mm (fixation grâce à une capuchon spécial dit « *Stimloc** ») en regard de la grande circonvolution frontale permettant l'introduction de 5 microélectrodes grâce à l'utilisation d'un appareillage portant cinq guides d'électrodes parallèles avec une électrode centrale et quatre autres (antérieure, latérale, médiale et postérieure), régulièrement réparties dans un cylindre de 4 mm de diamètre, avec des contrôles radioscopiques permettant de suivre la position des électrodes.



Cadre stéréotaxique en place Bouchon « Stimloc* » en place.



Mise en place des électrodes d'enregistrement



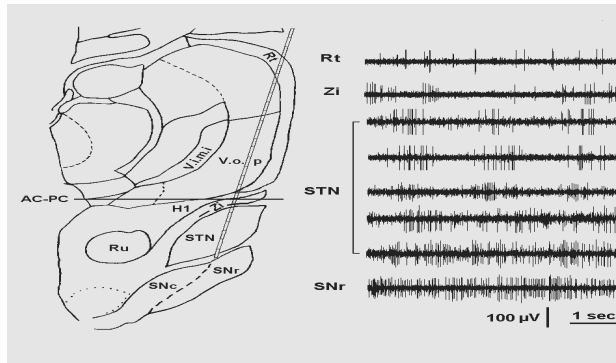
Images radioscopiques per-opératoires ⁷⁹

L'image de gauche représente une vue antéro-postérieure avec les canules centrale, médiale et latérale et les macroélectrodes. La macroélectrode et la microélectrode médiales manquent sur cette photo.

L'image de droite montre, en vue latérale, les canules centrale, antérieure et postérieure, ainsi que les macro- et les microélectrodes centrales, antérieures et postérieures.

Ce dispositif permet une exploration optimale de la cible qui est toujours atteinte par au moins une électrode, si du moins le repérage anatomique a été de bonne qualité, grâce à un enregistrement électrophysiologique de l'activité spontanée neuronale transmise par les microélectrodes tous les millimètres pendant 30 sec. Lorsque la microélectrode passe dans la substance blanche (prolongements cellulaires myélinisés) elle n'enregistre pas de signal. Dans les noyaux qui comportent les corps cellulaires neuronaux et les synapses, on enregistre des potentiels d'action dont la fréquence et l'organisation temporelle peuvent servir à identifier le noyau (signature électrophysiologique) et donnent des indications sur le processus pathologique (hypo ou hyperactivité). L'enregistrement est donc très utile pour la délimitation

précise des noyaux (inférieure au mm). Par exemple, l'activité rapide, en bouffées irrégulières de potentiels d'action ou « *spikes* » est caractéristique d'un neurone du NST.



L'électrode traverse successivement le Thalamus, noyaux Vop et péri thalamique (thalamus reticularis Rt), la Zona Incerta (Zi), le Noyau Sub Thalamique (STN) et le début de la Substance Noire reticulaires (SNr).

Enregistrement par microélectrode lors d'une l'exploration neurochirurgicale stéréotaxique⁸⁰.

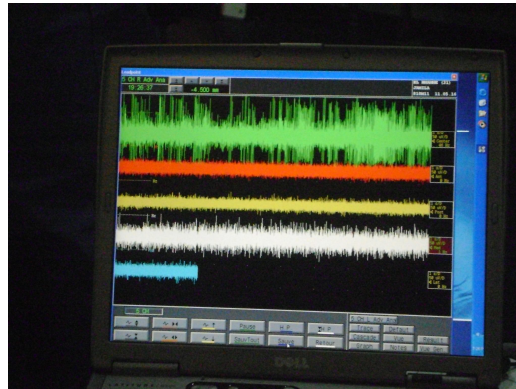


Photo montrant une activité électrophysiologique typique du noyau sous-thalamique en per-opératoire au niveau de l'électrode verte (centrale).

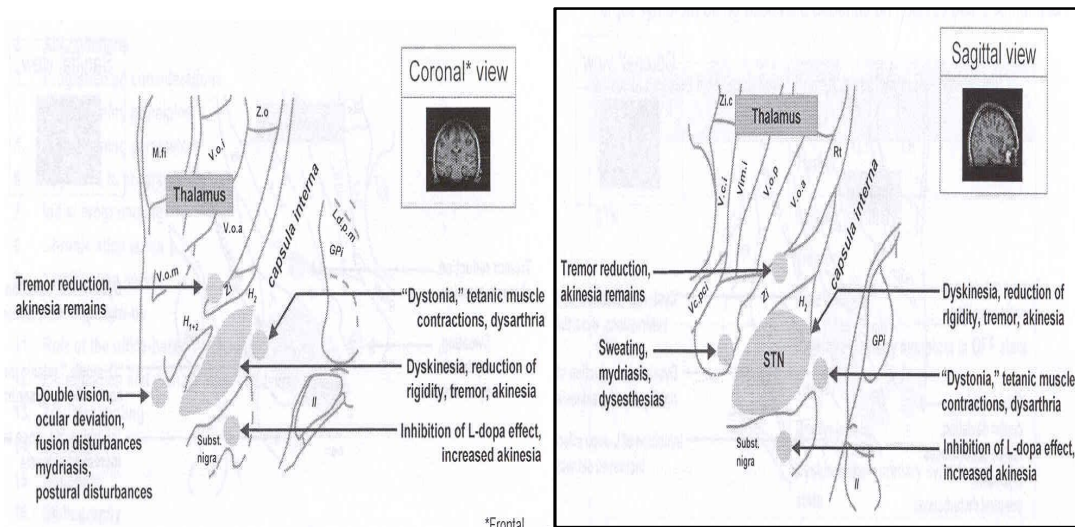
L'électrode d'exploration peut aussi servir à stimuler les neurones et la réponse clinique indique au neurologue la meilleure position à l'intérieur du noyau : c'est la cible fonctionnelle. A cet endroit les symptômes pathologiques disparaissent avec le courant le plus faible. L'effet le plus facile à observer est l'arrêt du tremblement. On augmente progressivement le courant de stimulation tous les millimètres par palier de 1mA sans dépasser 5mA (au-delà le courant diffuse plus à distance) à différents niveaux sur toutes les électrodes. Le stimulateur délivre des impulsions négatives de 60-90 microsecondes à la fréquence de 130 Hz. Le second signe dont on recherche la disparition est la rigidité qui est

évaluée en mobilisant les articulations du patient. L'amélioration de l'akinésie nécessite la collaboration du patient, c'est pourquoi celui-ci est réveillé pendant cette phase de l'intervention chirurgicale. On lui demande d'effectuer des mouvements des mains : marionnettes, ouverture-fermeture, affrontement du pouce et de l'index. Le neurologue évalue le degré d'akinésie par la rapidité et l'amplitude de ces mouvements. Une fois ces manœuvres effectuées, le neurologue cote la rigidité, le tremblement et l'akinésie grâce à la section III de l'UPDRS, cotant ces signes en 5 points, allant de 0 point (normal) à 4 points (perturbation maximale) (voir tableau 3). A noter que l'évaluation de l'UPDRS est tout d'abord établie en « *off* » permettant d'évaluer la « ligne de base » sur laquelle vont se baser les neurologues pour juger d'une amélioration post-stimulation.

Cotation	Tremblement	Rigidité	Akinésie
0	Absent	Absente	Absente
1	Léger et rarement présent	Minime	Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude des mouvements
2	Faible	Légère à modérée	Modérée
3	Modéré	Marquée	Sévère
4	Marqué	Sévère	Mouvement quasi impossible.

Tableau 3 : Section III du score UPDRS concernant la cotation du tremblement, de la rigidité et de l'akinésie.

Si l'électrode de stimulation est mal placée des effets secondaires peuvent apparaître, et ces signes « secondaires » sont également indicateurs de la position relative par rapport au noyau sous-thalamique et aux structures de voisinage : contractures musculaires contralatérales notamment au niveau de la face (faisceau pyramidal au niveau de la capsule interne), paresthésies contralatérales (faisceau lemniscal), déviation oculaire (faisceau cortico-nucléaire latéral), mydriase et déviation oculaire unilatérale (nerf moteur oculaire commun ou nerf III en médial) ⁸¹.



Coupes coronale et sagittale montrant les effets secondaires attendus selon la localisation de l'électrode de stimulation.

Le site optimal de stimulation correspond à l'endroit où était obtenu le meilleur effet clinique (diminution du tremblement, de la rigidité et/ou de l'akinésie) avec la plus faible intensité de stimulation, et offrant la plus grande amplitude d'intensité avant l'apparition des effets indésirables.

La microélectrode est ensuite remplacée par une électrode de stimulation chronique comportant quatre contacts de 1,5 mm de long et séparés chacun de 0,5 ou 1,5 mm selon le modèle utilisé. Cette électrode est fixée au crâne de façon variable selon l'équipe neurochirurgicale, par exemple à l'aide de ciment dentaire ou d'un capuchon spécial, et reliée à un neurostimulateur monocanal (Solettra™, Medtronic, Minneapolis, USA) ou bicanal (Kinetra™, Activa PC™ Medtronic, Minneapolis, USA) fixé dans la région sous-claviculaire par l'intermédiaire d'un connecteur sous-cutané, mis en place quelques jours plus tard (1 à 5 jours selon les équipes) sous anesthésie général au niveau d'une poche sous-cutané sous-claviculaire.



Après l'intervention, la mise en marche de la stimulation se fait à l'aide d'une console

permettant de programmer différents paramètres, le voltage (0 à 10,5 V), la largeur d'impulsion (60 à 450 μ s), la fréquence (2 ou 3 Hz à 185 ou 250 Hz selon le modèle) ainsi que le type de stimulation (mono- ou bipolaire) avec le ou les contact(s) le(s) plus efficace(s) et le(s) moins pourvoyeur(s) d'effets indésirables.

Un contrôle per-opératoire régulier par amplificateur de brillance est réalisé pendant le geste opératoire, permettant de suivre la progression de l'électrode.

Le réglage de ces paramètres s'effectue chez un sujet à jeun de tout traitement médicamenteux et doit être réajusté en fonction des caractéristiques de l'état moteur en phase d'effets médicamenteux.

Par la suite, en fonction des effets cliniques post-opératoires, les doses médicamenteuses seront réajustées.

2.4. Critères d'inclusion – indications chirurgicales :

La sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement chirurgical pour la maladie de Parkinson est une étape essentielle à double titre. D'une part, l'application d'un certain nombre de critères de sélection va permettre de recruter au mieux les patients pour un résultat positif dans de bonnes conditions, et d'autre part, permettre à l'équipe chirurgicale d'expliquer au patient et à leur entourage pourquoi cette intervention n'est pas souhaitable ou réalisable.

Ceci implique que toute approche médicale ayant pour but de discuter une intervention de stimulation doit se faire avec la plus grande prudence de façon à ne pas laisser croire trop tôt ou trop vite au patient qu'il va pouvoir bénéficier de cette procédure thérapeutique, alors que les conditions préalables n'ont pas été réunies^{54, 59}.

La sélection comprend 2 étapes : une étape dite de présélection, visant à confirmer qu'il s'agit bien d'une maladie de parkinson idiopathique et de mettre en évidence les situations cliniques justifiant une procédure chirurgicale, et une étape de sélection proprement dite comportant l'évaluation successive d'un certain nombre de critères qui permettront d'assurer la décision finale⁸².

2.4.1. La présélection :

2.4.1.1. Confirmation de l'origine idiopathique de la maladie de Parkinson

Voir chapitre I

2.4.1.2. Situations cliniques justifiant une neurostimulation :

Classiquement, la neurostimulation peut être proposée au patient dès lors que les conditions suivantes sont réunies :

- Réduction significative des effets du traitement avec fluctuations motrices sévères et/ou existence de dyskinésies invalidantes (score de Hoehn et Yahr supérieur ou égal à 3 en « *off* »)
- Traitement médical bien conduit, au mieux de ses possibilités avec une bonne observance du traitement et un suivi médical régulier.

2.4.2. La sélection :

Le diagnostic de MPi et l'indication théorique étant établis, la véritable étape de sélection débute et examine les différents critères permettant d'envisager une stimulation cérébrale profonde bilatérale à haute fréquence (SHF) avec la meilleure probabilité de réussite et le moins de risque possible.

Ces critères comprennent le niveau de la réponse dopaminergique, l'état cognitif et psychiatrique, l'ancienneté de la maladie, l'âge, le contexte social et personnel et l'état général du patient.

2.4.2.1. La réponse dopaminergique :

Encore appelée dopasensibilité, c'est sans doute initialement le critère de jugement le plus important, l'amélioration clinique induite par la stimulation étant étroitement corrélée au niveau de la réponse motrice évaluée lors d'un test à la L-dopa. Par ailleurs, cela permet de confirmer la présence d'une bonne réponse dopaminergique habituelle dans la MPi confortant ce diagnostic.

La dopasensibilité est évaluée en utilisant la L-dopa, avec un niveau de réponse exigé habituellement d'au moins 33% (amélioration de l'UPDRS III).

2.4.2.2. L'état cognitif et/ou psychiatrique :

Négligé dans les premiers travaux sur la chirurgie du Parkinson, il figure aujourd'hui comme 2^{ème} ou 3^{ème} critère de sélection. Cet intérêt s'explique en partie par les effets secondaires cognitifs décrits lors des pallidotomies et les troubles du comportement secondaires aux procédures de transplantation visant la tête du noyau caudé. Par ailleurs, des troubles cognitifs entraveraient la coopération du patient, élément indispensable lors de l'intervention, et entraîneraient un résultat médiocre de la stimulation (mauvais choix de l'électrode, localisation imprécise de la cible, ...).

2.4.2.3. L'ancienneté de la maladie :

Dans le protocole CAPSIT-PD, une durée de maladie minimale de 5 ans a été proposée comme premier critère de sélection. Cela permet d'avoir un recul suffisant par rapport à la maladie et de ne pas engager le patient trop tôt dans une procédure chirurgicale relativement coûteuse alors que le traitement médical est efficace (pas de complications dopa-induites).

2.4.2.4. L'âge :

Ce critère prend plus d'importance en association avec d'autres que seul. En effet, un âge avancé pourrait traduire un début tardif de la maladie, une longue durée augmentant le risque d'avoir des signes non-dopaminergiques ou des tares associées, principal inconvénient pour la réalisation de l'acte chirurgical.

De plus, il semblerait que les risques d'observer des troubles cognitifs et/ou psychiatriques au moment de la sélection (ou pire après l'intervention) sont d'autant plus élevés que le sujet est plus âgé.

Ainsi, la limite d'âge supérieure est fixée à 70 ans en moyenne pour la plupart des centres (65 pour certains, parfois 75 ans)

2.4.2.5. Le contexte social et personnel :

Concerne essentiellement le suivi médical. Un suivi médical médiocre avant l'intervention pose le doute sur l'insuffisante efficacité des traitements pharmacologiques, et laisserait

craindre une mauvaise adhésion au protocole et/ou au suivi neurologique qui entoure cette intervention.

2.4.2.6. L'état général :

Il fait référence à toute pathologie contre-indiquant l'anesthésie ou l'acte chirurgical lui-même : maladie évolutive associée (cardiaque ou pulmonaire), lésion cérébrale modifiant les conditions stéréotaxiques (kyste) ou gênant la descente de trajectoire (anomalies vasculaires). L'implantation antérieure d'un pacemaker cardiaque est aussi une contre-indication à la stimulation cérébrale chronique.

En résumé, devant un patient présentant un syndrome parkinsonien :

- Depuis plus de 5 ans, évolué,
- Non contrôlé par les traitements pharmacologiques,
- Ayant un handicap fonctionnel majeur
- Et susceptible de bénéficier d'une procédure de stimulation cérébrale profonde,

La sélection reposera sur la vérification des critères d'inclusions comprenant principalement et successivement :

- La vérification du diagnostic de MPi
- L'absence de troubles cognitifs et/ou psychiatriques
- La persistance d'une bonne dopasensibilité

L'âge, l'état physiologique ou le contexte social viendront pondérer favorablement ou défavorablement la décision définitive.

Critères	Commentaires
Etat général	Absence d'insuffisance viscérale, de maladie grave ou cancer évolutif
Etat cognitif	Absence de démence (échelle Mattis>130, indication à discuter si 120 <score < 130)
Etat psychique / comportemental	Pas de psychose ni de dépression sévère dans la période pré-opératoire Discussion si antécédent psychiatrique sévère Sujet compliant, capable d'anticiper les résultats attendus de la chirurgie, motivé, ouvert à l'accompagnement psychothérapeutique
Médicaments	Pas d'addiction aux médicaments antiparkinsoniens Pas d'anticoagulants, aspirine, AINS, lisuride (arrêt possible en période opératoire)
Type de syndrome parkinsonien	MP idiopathique*, ≥ 5 ans d'évolution pour assurer le diagnostic, < 70 ans Parkinsonisme dopasensible comme le parkinsonisme juvénile autosomique récessif
Sévérité	Invalidité intermittente pour certaines AVQ, activité professionnelle compromise
Dopasensibilité	Persistance d'une bonne réactivité à la L-dopa, sauf forme tremblante prédominante (test à la dopa avec doses supraliminaire, réponse L-dopa prédictive de la réponse chirurgicale)
IRM	Pas d'atrophie sévère, Pas d'hypersignaux en pondération T2 Pas d'anomalies sur le trajet théorique de la chirurgie (MAV, kyste arachnoïdien)

*Warb et Gibb, 1990 ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; MAV : malformation artério-veineuse.

Tableau 4 : Critères d'inclusion en vue d'une neurochirurgie dans la maladie de Parkinson⁵⁴.

2.5. Complications :

La stimulation cérébrale profonde est un traitement reconnu de la maladie de Parkinson au stade de complications et de fluctuations motrices de la L-dopa. Cependant, il s'agit néanmoins d'une procédure chirurgicale longue, délicate et comme tout acte chirurgical, susceptible d'entraîner des complications plus ou moins graves, à court et à long terme.

Ces complications comprennent les complications post-opératoires immédiates, liées à l'implantation des électrodes et du neurostimulateur, ainsi que les complications de la stimulation proprement dite.

2.5.1. Complications liées à la chirurgie :

2.5.1.1. Complications liées à l'implantation des électrodes de stimulation :

Le risque de complications après implantation d'électrodes cérébrales profondes entraînant une morbidité avec retentissement sur la qualité de vie est de l'ordre de 2 à 4% ^{83, 84, 85}. Ces complications comprennent principalement les hématomes intracérébraux de localisation et de taille variables, pouvant laisser un déficit neurologique. Ce risque est présent dans moins de 2% des cas ^{86, 87} et ce grâce à l'amélioration de l'IRM et du repérage anatomique en condition stéréotaxique permettant de visualiser les vaisseaux et de les éviter lors du choix des trajectoires utilisées, c'est pourquoi dans la majorité des cas, le saignement est cortical, au point d'entrée de l'électrode, et cette suffusion hémorragique et/ou les contusions entraînées par les électrodes observées sur la TDM et/ou l'IRM en post-opératoire ont une évolution favorable en quelques semaines. Ils peuvent être évités en évitant les vaisseaux, mais aussi en travaillant à dure-mère fermée, sans déplacement du parenchyme cérébral ni baisse des pressions intracrâniennes, et en limitant le nombre d'électrodes d'exploration électrophysiologique ⁸⁸.

A côté du risque d'hémorragie cérébrale, les complications infectieuses, de l'ordre de 2%, favorisées par l'implantation de matériel étranger, nécessitent une asepsie et des précautions d'hygiène rigoureuses, et parfois le retrait du matériel pendant quelques mois ⁸⁹. Elles peuvent survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après l'intervention.

Enfin peuvent apparaître en per-opératoire des confusions, des dyspnées, des crises épileptiques tonico-cloniques lors de l'enregistrement électrophysiologique généralisées dans de rares cas, mais sans anomalie tomodensitométrie⁸⁸.

2.5.1.2. Complications liées à l'implantation du neurostimulateur :

La principale complication de la chirurgie d'implantation du neurostimulateur reste l'infection. Il s'agit en effet d'un matériel implantable, donc étranger, nécessitant de surcroît la création d'une néo-cavité soit en sous-claviculaire soit en abdominale. L'asepsie est donc de rigueur dans ce type de chirurgie. Il est cependant réduit par l'utilisation d'une antibioprophylaxie per-opératoire⁹⁰ et post-opératoire.

L'implantation du neurostimulateur peut aussi entraîner un hématome au niveau de la poche, spontanément résolutif ou nécessitant une hémostase chirurgicale, d'où la nécessité d'une hémostase rigoureuse de la poche sous-cutanée créée. Par ailleurs, le neurostimulateur se doit d'être fixé à l'aponévrose pour limiter le risque de migration et de tension sur les câbles prolongateurs, câbles qui eux-mêmes entraînent dans certains cas une tension au niveau cervical, associée à une sensation de pesanteur au niveau sous-claviculaire liée au poids du neurostimulateur⁸⁸.

A ces complications s'ajoute un faible risque de lésion de la veine jugulaire externe, la tunnélisation des prolongateurs se faisant à l'aveugle au niveau cervical, complication de survenue exceptionnelle.

2.5.2. Complications liées à la SCP : Les complications neuropsychiatriques :

Au delà des résultats favorables de la SCP et des complications liées à la chirurgie, se sont révélées des complications psychiatriques d'importance variable, surtout lors du choix du NST comme cible de stimulation^{91, 92, 93}. Il s'agit principalement de troubles de l'humeur, de troubles anxieux et de troubles du comportement. Bien que ces complications soient connues, elles ne sont cependant acceptables que si la SCP entraîne une amélioration prévisible majeure des conséquences personnelles, familiales, sociales et professionnelles de la maladie de Parkinson.

Celles-ci ont cependant l'inconvénient de se confondre dans certains cas avec les troubles psychiatriques pouvant être observés lors de l'évolution de la maladie de Parkinson, en dehors de toute stimulation cérébrale. Ces troubles dus à la maladie elle-même et non à la SCP sont listés dans le tableau 5.

Les complications les plus fréquents sont les confusions transitoires post-opératoires que l'on rencontre plus fréquemment chez les sujets âgés.

Illusions	Labilité émotionnelle
Hallucinations – Visuelles – Auditives – Tactiles	Troubles du comportement – Syndrome apathique – Troubles obsessionnels compulsifs – Jeux pathologiques – <i>Punding</i> – Agressivité – Akathisie – Fugue et errance – Hypersexualité – Déviances sexuelles – Syndrome de dysrégulation dopaminergique
Psychoses – Modification de la personnalité – Délire – Troubles de la pensée	
Confusion mentale	
Troubles de l'humeur – Dépression – Mélancolie – Accès maniaques – Troubles anxieux – Fluctuations de l'humeur	

Tableau 5 : Complications neuropsychiatriques pouvant être observées au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson (en dehors des effets de la stimulation)^{94,95}.

2.5.2.1. Les troubles de l'humeur :

2.5.2.1.1. La dépression :

Des épisodes dépressifs post-opératoires ont été rapportés dans 1,5 à 25% des séries, les données de littérature sont cependant limitées, souvent par l'absence d'analyse psychiatrique pré-opératoire et de corrélations anatomo-cliniques précises ⁹⁶. Cependant, l'expérience croissante des investigateurs suggèrent que le principal facteur de risque de décompensation dépressive, associée au risque suicidaire, est l'existence d'une dépression pré-morbide, ce qui suggère une conjonction entre vulnérabilité personnelle et stimulation.

Selon une étude rétrospective cas-témoins ⁹⁷, le pourcentage de suicide était de 0,43% et de tentative de suicide de 0,90%. La comparaison de ces chiffres avec le pourcentage de suicides et de tentatives de suicide dans la population générale suggérait que le traitement par SCP du NST était associé à un excès de décès par suicide d'environ 13 patients après la première année de traitement. Elle montrait par ailleurs qu'une dépression post-opératoire, un isolement social et une addiction aux traitements dopaminergiques étaient les principaux facteurs de risque de suicide ⁹⁸.

Les états d'apathie, qui surviennent préférentiellement dans les trois à douze mois suivant l'implantation des électrodes, s'observent chez des patients dont l'amélioration motrice liée à la SCP a permis une réduction majeure du traitement dopaminergique.

Les traitements antidépresseurs ne sont pas efficaces, seule la réintroduction ou l'augmentation du traitement à visée dopaminergique permet d'améliorer l'apathie. Dans la mesure où les patients ont été opérés en raison de complications motrices sévères, il est préférable de privilégier un traitement agoniste dopaminergique plutôt que la lévodopa.

Un effet direct de la SCP sur la boucle limbique des ganglions de la base est probable, mais son importance est relativement mineure en regard des autres facteurs possibles. Une analyse complète de la littérature montre que les cas rapportés sont liés également à d'autres causes dont le stress opératoire, les conséquences indirectes sur la vie sociale d'une amélioration motrice majeure, les modifications du traitement médicamenteux antiparkinsonien, la personnalité du patient et la qualité du soutien psychologique ^{99, 100}.

2.5.2.1.2. Les états maniaques ou hypomaniaques :

Ils ont été rapportés chez 4 à 15% des patients, et sont décrits habituellement dans les trois mois qui suivent l'opération ¹⁰¹. Chez un même patient, il est même possible d'observer selon l'intensité appliquée au stimulateur, un état allant de la simple euphorie ^{102, 103}, à l'hypomanie, voire la manie avec hypersexualité ou agressivité ¹⁰⁴. Des états similaires ont pu être observés en cas de surdosage des traitements dopaminergiques. L'ensemble de ces données a permis de suggérer le rôle direct d'un effet cumulé de la stimulation et du traitement dopaminergique dans l'apparition de cette complication, puis par la suite grâce à d'autres études ¹⁰⁵, la responsabilité de la modulation de circuits limbiques dans les affects.

Les sujets à risque sont les patients ayant des antécédents de troubles de l'humeur, les patients les plus âgés ou ceux ayant les doses quotidiennes d'équivalent dopa les plus élevées ⁵⁴.

La réduction du traitement dopaminergique dans les jours précédents l'intervention permet de limiter le risque de survenue de ce type de complication.

2.5.2.2. Les troubles anxieux :

Les troubles anxieux, anxiété généralisée, attaque de panique et phobie sociale sont présents à un degré variable chez près de 60% des parkinsoniens ⁹⁴. Une aggravation post-opératoire de l'anxiété généralisée a été notée chez 75% d'une série rétrospective, mais certains de ces patients avaient des antécédents psychiatriques et des difficultés d'adaptation sociale.

En fait, d'autres études prospectives ont montré une amélioration des troubles anxieux de 30 à 65% selon les études et les outils utilisés ^{106, 107}, laissant alors le rôle de la SCP sur les troubles anxieux relativement variables en fonction des patients.

2.5.2.3. Les troubles du comportement :

L'effet de la stimulation sur les troubles du comportement est controversé.

Soulignons simplement que l'amélioration de ces troubles n'est obtenue que s'il est possible de diminuer les doses des traitements dopaminergiques en post-opératoires. Dans le cas contraire, la SCP peut aggraver, et non engendrer, les troubles du comportement.

Ces troubles sont à type de jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsifs, consommation compulsive d'aliments et à l'extrême, le syndrome de dysrégulation dopaminergique^{108, 109}.

2.6. Résultats bénéfiques de la SCP :

Les résultats de la SCP sont spectaculaires, visibles quelques jours après début de la stimulation (parfois le lendemain).

On note ainsi la quasi disparition des symptômes parkinsoniens (selon cible choisie), une réapparition de la mimique, amélioration de la marche... et ainsi une amélioration des scores UPDRS et du stade de Hoehn et Yahr.

Le Vim est actuellement délaissé dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique pour servir de cible dans le tremblement essentiel, sauf dans de rares cas où le malade présente une forme tremblante pure, mais cette forme évolue le plus souvent avec apparition akinésie, de rigidité, de dyskinésies et de fluctuations motrices liées à la L-Dopa, non contrôlées par la stimulation du Vim. La stimulation du Vim permet néanmoins de contrôler le tremblement de repos au long cours dans 80% des cas en moyenne et de réduire le traitement antiparkinsonien de l'ordre de 30%^{61, 62}. L'effet sur les autres symptômes parkinsoniens est médiocre, et les résultats au long cours sont mitigés, avec un échappement du tremblement à la stimulation du Vim, notamment aux membres inférieurs⁶⁶.

La stimulation pallidale quant à elle améliore non seulement les symptômes parkinsoniens, mais aussi les dystonies du *off* et les dyskinésies contralatérales en augmentant la durée des phases « *on* »^{62, 67, 70, 71}, reproduisant l'effet des pallidotomies. Cependant, des effets contradictoires ont été notés, et selon les contacts stimulés, les dyskinésies liées à la L-Dopa sont améliorées ainsi que la rigidité, mais au prix d'aggravation de la marche ou de la bradykinésie et d'une réduction de l'effet antiparkinsonien de la L-Dopa^{69, 70}. La stimulation du GPi garde cependant comme avantage la rareté des effets secondaires (phénomènes visuels, contractions musculaires, vertiges ou dysarthrie)^{71, 110}.

L'état cognitif global n'est pas altéré après stimulation pallidale uni- ou bilatérale^{111, 112, 113}. Il existerait une perte d'efficacité des stimulations pallidales bilatérales au-delà d'un an nécessitant une augmentation des doses quotidiennes de lévodopa⁷¹.

Son principal inconvénient est que l'amélioration modérée et variable de l'état moteur ne permet pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa⁷⁰ contrairement à la stimulation du NST qui est, à ce jour, la cible la plus prometteuse dans le traitement neurochirurgical de la MP.

La stimulation du NST a fait la preuve de son efficacité clinique dès les premiers résultats publiés^{62, 73} et confirmés par de nombreuses études depuis^{74, 114, 115}. La réduction de la durée des phases « *off* » est significative dès le troisième mois post-opératoire, supérieure à 90% et est associée une réduction du score de Hoehn et Yahr de 50% en moyenne et de qualité de vie de l'ordre de 60%^{74, 75}. La diminution du score moteur de l'UPDRS est de l'ordre de 60% et est significative pour les trois symptômes de la triade parkinsonienne^{70, 76} comme pour la marche¹¹⁶. L'amélioration des dystonies de « *off* », tout comme la symptomatologie parkinsonienne, semble être liée à un effet direct de la stimulation alors que l'amélioration des dyskinésies de la période « *on* » est probablement multifactorielle, liée d'une part à la réduction du traitement médicamenteux mais aussi à la modification de l'activité cellulaire du NST par stimulation chronique à haute fréquence de ce dernier^{77, 78, 117}. L'amélioration de l'état moteur s'accompagne d'une diminution de la dose totale d'équivalent dopa dès les premiers jours ou premières semaines suivant l'intervention^{76, 114}. Cette réduction est de l'ordre de 50 à 80% selon les études. Un an après l'intervention, 15% des patients ne prennent plus de lévodopa mais cette proportion diminue au fil des ans.

Contrairement à la chirurgie pallidale ou thalamique, la stimulation bilatérale du NST peut améliorer la parole si la dysarthrie n'est pas majeure en préopératoire et si les paramètres de stimulation utilisés ne sont pas source d'une diffusion électrique trop importante¹¹⁸. Cette amélioration reste toutefois modérée, 40% en moyenne et disparaît au long cours. Une altération marquée de la parole en préopératoire n'est cependant pas améliorée par la stimulation du NST¹¹⁹. L'état cognitif n'est pas altéré par la stimulation bilatérale du NST si ce n'est pour les patients ayant des scores à la limite de la normale lors des tests neuropsychologiques^{112, 119, 120, 121}. Tous les effets de la SCP sont réversibles à l'arrêt de la stimulation, y compris dans la période post opératoire lorsque le patient est stimulé de façon continue. Même après plusieurs années, à l'arrêt de la stimulation, tous les signes pathologiques réapparaissent. C'est parfois le signal de changer la pile du pacemaker.

Cette chirurgie fonctionnelle n'est en effet pas destructive et peut être appliquée bilatéralement tout en étant réversible en cas de besoin.

La SCP n'est efficace que sur les signes induits par la dégénérescence des neurones dopaminergiques et non sur d'autres signes cliniques éventuellement dus à d'autres pertes neuronales.

Chez certains malades, l'efficacité de la SCP est telle qu'il est possible de réduire considérablement la médication substitutive par la L-Dopa ou les agonistes dopaminergiques. Ceci a une conséquence économique considérable puisqu'une étude a montré que l'économie faite sur les médicaments remboursait le surcoût de l'intervention chirurgicale, de l'appareillage et des consultations supplémentaires pour le réglage du stimulateur en moins de trois ans¹²².

3. Nouvelles cibles de la SCP dans le traitement de la maladie de Parkinson :

Devant la présence de signes axiaux non-dopasensibles, et ne répondant donc pas à la SCP du NST, notamment les troubles axiaux, posturaux et les troubles de la marche dopa-résistants, plusieurs auteurs se sont penchés vers d'autres cibles probables pouvant améliorer ces différents symptômes.

Parmi les cibles étudiées, le noyau pédiculopontin (PPN) a séduit plusieurs groupes qui ont implanté des électrodes de stimulation dans cette région.

Le PPN est une structure réticulaire mésopontique constituée d'une population hétérogène de neurones, appartenant à la formation réticulée mésencéphalique, et ses frontières sont mal définies chez l'homme, d'où l'appellation de *région* du PPN plutôt que noyau pédiculopontin.

Les deux premières études portant chacune sur deux patients parkinsoniens ont montré la faisabilité de la procédure et ont suggéré un effet nettement bénéfique. Toutefois, bien qu'encourageantes, ces études conduites en ouvert ne permettent pas de décider de l'avenir de cette cible neurochirurgicale dans le traitement des troubles de la marche dont on sait le caractère fortement aléatoire et suggestible¹²³.

Les premiers résultats publiés des effets de la stimulation de la région du PPN sont très encourageants. Ils notent une amélioration de la marche, du freezing et de la stabilité

posturale sous stimulation à basse fréquence du PPN (20-25 Hz), que ce soit sans ou avec lévodopa, avec une diminution significative des chutes sous stimulation de la région du PPN. Chez des patients implantés simultanément au niveau du NST et du PPN, les scores des items de l'UPDRS III en relation avec la marche et la posture ont nettement été améliorés. Néanmoins, si le PPN fascine, il soulève à ce jour de nombreuses questions, dont l'incertitude relative au placement de l'électrode dans un noyau dont les délimitations sont incertaines ainsi que les résultats mitigés issus d'études contrôlées. Les effets rapportés sont en effet variables, allant d'une nette diminution des épisodes de freezing chez certains, à une absence d'effet chez d'autres, et les causes de cette variabilité interindividuelle ne sont pas encore bien comprises¹²⁴.

Conclusion

En l'état actuel des connaissances, la neurostimulation cérébrale profonde apparaît comme la technique présentant le rapport bénéfices/risques le plus favorable. Sous réserve d'une grande rigueur dans son repérage guidé par l'imagerie et les enregistrements électrophysiologiques, le noyau sous-thalamique semble bien être la cible donnant les meilleurs résultats avec une implantation bilatérale d'emblée.

La technique qui a été mise au point par le Pr. Benabid en 1993, et dont l'efficacité symptomatique remarquable a été confirmée, s'est répandue progressivement en France et en Europe, bien avant d'atteindre les États-Unis où elle reste encore peu pratiquée, loin derrière la pallidotomie.

Le principal facteur limitant de son utilisation reste le coût élevé du matériel implantable de stimulation et de la prise en charge hospitalière au cours de la période péri-opératoire : mais au-delà des coûts économiques directs, il faut souligner aussi l'importance des moyens médicaux humains dans la prise en charge et le suivi, nécessairement pluridisciplinaire, des nombreux patients parkinsoniens candidats à ce traitement.

En effet, la SCP nécessite une approche multidisciplinaire comportant au moins : un neuroradiologue, un neurochirurgien, un neurologue et un neurophysiologue, l'ensemble permettant une sélection, un repérage, une intervention et un suivi adéquat des patients atteints.

La prise en compte de l'ensemble de ces facteurs a justifié la mise en place d'un certain nombre de recommandations concernant l'indication d'un tel traitement neurochirurgical : il doit s'agir d'une MPi évoluant depuis plus de 5 ans, avec absence de déficit cognitif et/ou de troubles psychiatriques. La persistance d'une bonne sensibilité à la L-dopa est un critère essentiel dans la sélection, tremblement excepté. L'âge en soi n'est pas un critère discriminant, contrairement à l'existence de pathologies associées dont la fréquence et le retentissement augmentent avec l'âge : référence est ainsi faite à tout état pathologique contre-indiquant un acte chirurgical à visée fonctionnelle.

La qualité du contexte socio-familial est un facteur de réussite car la prise en charge du patient, quel que soit le bénéfice de l'opération, reste lourde. Enfin, la décision de proposer l'opération au patient appartient à l'équipe médicochirurgicale spécialisée qu'il a choisie, laquelle lui doit une information complète.

Les autres techniques chirurgicales qui restent actuellement utilisées sont essentiellement la stimulation thalamique au niveau du Vim et la pallidotomie.

La stimulation du Vim peut être unilatérale ou bilatérale (selon l'expression du tremblement) : elle garde des indications dans les tremblements atypiques et prévalents de la MPi lorsque ceux-ci sont résistants au traitement médical et invalidants, le plus souvent en raison de leur intensité avec une composante de repos associée à des composantes posturale et d'action.

Cependant, malgré les effets « spectaculaires » de la stimulation cérébrale profonde, celle-ci ne demeure qu'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson, maladie qui continue son évolution naturelle avec apparition de signes non-dopasensibles et donc non répondeurs à la stimulation cérébrale profonde, sans oublier les effets secondaires des thérapeutiques médicamenteuses. Il n'y a pas de tolérance à la stimulation. Ces signes sont malheureusement très invalidants et affectent de façon importante la qualité de vie du patient (troubles de la marche non dopa-sensibles, signes axiaux, ...). Tous les patients ayant alors bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde ne sont pas sur le même pied d'égalité, certains voient de nouveaux symptômes apparaître, d'autres sont améliorés mais pas suffisamment, ce qui justifierait peut-être l'introduction d'une nouvelle entité indépendante : *le Post-STN Parkinson's disease* ou *maladie de Parkinson post-stimulation*, et analyser cette entité comme une maladie à part entière et non pas comme une maladie de Parkinson traitée par stimulation cérébrale profonde, en attendant que les recherches sur les thérapies cellulaires (greffes de cellules souches) ou autres thérapeutiques fassent leurs preuves avec une éventuelle « guérison » de la maladie de Parkinson, ou au minimum un « arrêt » de sa progression.

2^{ème} Partie : Etude de cas

1. Matériels et méthodes :

Nous avons mené une étude prospective entre 2008 et 2012 concernant 12 patients suivis au service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités et ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde au service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne de Rabat.

1.1. Sélection des patients :

La sélection des patients a été réalisée au service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités selon les critères d'inclusion suivants :

- Maladie de Parkinson idiopathique au stade de complications motrices et fluctuations d'efficacité invalidantes malgré un traitement dopaminergique (ou équivalent) optimal.
- Dopa-sensibilité
- Age inférieur à 75 ans
- Absence de troubles cognitifs et/ou psychiatriques
- IRM normale ou atrophie légère.

Ainsi, tous les patients étaient hospitalisés afin de bénéficier d'un bilan pré-opératoire comprenant :

- Un test à la L-Dopa
- Une IRM cérébrale récente
- Une évaluation des troubles de l'humeur par la MADRS (voir annexe 2)
- Une exploration neuropsychologique consistant en une évaluation cognitive globale par l'échelle *Mattis*, un *trailmaking test* pour la flexibilité mentale, un test de *Wisconsin* pour les fonctions exécutives (voir annexe 3)
- Un bilan clinique général et biologique.

Tout patient ayant un test à la L-Dopa négatif, présentant des troubles psychiatriques ou cognitifs sévères ou des troubles axiaux non dopasensibles n'était pas retenu pour la stimulation cérébrale profonde.

Une fois cette pré-sélection effectuée, les dossiers étaient transmis à l'équipe neurochirurgicale du service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne de Rabat, qui a effectué une sélection définitive en éliminant tout patient ayant toute contre-indication anatomique à

un acte chirurgical (malformations, atrophie cérébrale importante...) ou à l'IRM, nécessaire en pré-opératoire.

La sélection définitive dans notre étude a permis de regrouper 12 patients dont nous allons présenter les observations cliniques.

Observations Cliniques

Observation n°1 :

Il s'agit de M^{me}. K.Z., âgée de 44 ans, droitère, mariée et mère de 2 enfants, professeur en retraite anticipée, hospitalisée en Mai 2008 pour SCP dans le cadre d'une MPi.

Dans ses antécédents on retrouve principalement un goitre (hypertrophie thyroïdienne à l'échographie cervicale) avec un bilan biologique (T3, T4 et TSH) normal.

Le début de la symptomatologie parkinsonienne remonte à 2001, patiente alors âgée de 37 ans, par une lourdeur du membre supérieur droit, puis du membre inférieur droit, généralisée aux 4 membres en 6 mois avec trouble de la marche. Le diagnostic de maladie de Parkinson a été posé en 2002 avec mise en route du Trivastal® pendant 3 mois suivie de l'introduction du Modopar® 125mg à raison ½ cp 3 fois par jour.

En 2004, la patiente a présenté des dyskinésies avec diminution manifeste de l'effet antiparkinsonien, aggravées en 2007 où les agonistes dopaminergiques ont été introduits.

En 2008, la patiente a présenté des fluctuations motrices invalidantes avec des dyskinésies généralisées (bouche et membres) malgré un traitement bien conduit.

L'examen clinique de la patiente avait objectivé :

En « off médicament » :

- Akinésie du visage, voix monotone
- Marche possible avec aide, ralentie à petits pas, sans trouble de l'initiation
- Discret tremblement du pied gauche
- Hypertonie extrapyramidale en roue dentée des 4 membres
- Forces musculaires conservées
- Absence de déficit sensitif

- Paires crâniennes intactes
- Fonctions supérieures conservées

En « on médicament » :

- Marche normale
- Visage expressif
- Pas de tremblement, discrètes dyskinésies de l'hémicorps droit
- Forces musculaires conservées
- Hypertonie en roue dentée au niveau de la main gauche.

Au total, il s'agit d'une patiente de 44 ans, qui présente une maladie de Parkinson idiopathique, depuis l'âge de 37 ans, évoluant depuis 6 ans, de forme mixte akinéto-hypertonique et tremblante, au stade de complications motrices et de fluctuations d'efficacité. Le traitement préconisé est la stimulation cérébrale profonde.

Les examens complémentaires dans ce sens avaient objectivé :

- Test à la L-Dopa positif : 75/108 en *off* et 11/108 en *on*.
- IRM cérébrale : Normale

La patiente a bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique le 19 Mai 2008 sans complications post-opératoires et avec une nette amélioration de la symptomatologie.

Observation n°2 :

Il s'agit de M^{me}. B.O., âgée de 57 ans, divorcée, mère d'une fille, professeur d'espagnol, habitant et originaire de Tetouan, hospitalisée le 13 Janvier 2010 pour neurostimulation cérébrale profonde dans le cadre d'une maladie de Parkinson.

Dans ses antécédents on retrouve une appendicectomie à l'âge de 12 ans et une cholécystectomie en 1987.

Le début des symptômes parkinsoniens remonte à 2001, à l'âge de 48 ans, par l'apparition d'un tremblement de repos de l'hémicorps droit modéré suivi 4 mois plus tard d'une lourdeur du membre inférieur droit puis du membre supérieur droit 1 mois plus tard. Le diagnostic de maladie de Parkinson a été posé et la patiente mise sous Modopar® 250 1cp/3h et Artane® 1cp/j avec une bonne évolution.

En 2005, la patiente a présenté un tremblement de repos modéré de l'hémicorps gauche suivi d'une lourdeur de cet hémicorps avec un ralentissement moteur global.

L'évolution de la maladie a été marquée par l'apparition en 2007 de troubles de la parole, d'une incapacité à se mettre debout et à marcher, avec début de fluctuations d'efficacité de la L-Dopa et des périodes « *off* » prolongées.

En 2008, la patiente a remarqué l'apparition des dyskinésies en « *on* » intéressant la face, les 4 membres de type choréo-balliques douloureuses, survenant 15 min après la prise de Modopar®, de durée variable, devenant pratiquement constantes avec l'évolution et insomniantes, nécessitant l'aide d'une tierce personne.

Par ailleurs, on note la présence de symptômes évoquant une dysrégulation dopaminergique : achats successifs sans réel besoin, générosité exagérée, névrose obsessionnelle de propreté, associés à des hallucinations visuelles sous Mirapexin® qui fut arrêté.

A noter l'absence de troubles de la déglutition, urinaires, d'hypotension ou d'hypersialorrhée.

Examen clinique :

En *off* :

- Marche laborieuse, à petits pas
- Tremblement de repos à gauche
- Pas de déficit sensitivo-moteur
- ROT vifs
- Signe de Froment au poignet droit
- Coordination et paires crâniennes sans anomalies

En *on* :

- Marche possible, à petits pas
- Pas de tremblements

Les examens para-cliniques objectivaient :

- Test à la L-dopa : Test positif avec 41/108 en « *off* » et 4/108 en « *on* »
- Exploration neuropsychologique : Perturbation de type exécutive modérée
- IRM cérébrale : Sans anomalies

Au total, il s'agit d'une patiente de 57 ans, suivie pour maladie de Parkinson idiopathique de forme mixte évoluant depuis l'âge de 48 ans, évoluant depuis 9 ans, actuellement au stade de

complications motrices et fluctuations d'efficacité du traitement. Le traitement préconisé est la chirurgie.

La patiente a bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique le 22 Janvier 2010 avec des suites opératoires simples et une amélioration de la symptomatologie.

Observation n°3 :

Il s'agit de M^{me} H.F., 62 ans, mariée et mère de 3 enfants, habitant et originaire de Berkane, hospitalisée en Janvier 2010 pour SCP dans le cadre d'une maladie de Parkinson idiopathique. Ses antécédents les plus notables sont familiaux : en effet, sa mère, âgée de 80 ans, présente un tremblement du membre supérieur droit modéré depuis 6 ans, s'accroissant lors de l'émotion, strictement unilatéral, associé à un tremblement du chef.

Le début de la symptomatologie remonte à la fin de l'année 1999, à l'âge de 51 ans, par des tremblements de repos du gros orteil gauche puis du membre inférieur gauche puis après 1 an du membre supérieur droit puis du membre inférieur droit. Le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique a été posé et la patiente mise sous Modopar® 250 ¼ cp 3 fois/j avec diminution du tremblement.

En 2003, la patiente a noté l'apparition d'un ralentissement moteur global avec troubles de la marche et de la parole, et des dyskinésies de fin de dose, intéressant essentiellement le membre inférieur gauche. Ces dyskinésies sont devenues de plus en plus intenses, de survenue imprévisibles (début de dose : 20-30min après la prise) s'accroissant au cours de la journée. Ces dyskinésies sont douloureuses, d'intensité importante, pouvant durer plusieurs heures, et être insomnante, avec notion de 5 crises paroxystiques nocturnes faites de dyskinésies très violentes des 4 membres avec cyanose péri-buccale, durant 1 à 4 heures.

Le tremblement de repos des membres supérieurs et de la tête est modéré, tend à diminuer avec Sifrol® et à apparaître surtout le soir vers 17h.

Pendant les périodes de blocage, la patiente rapporte un freezing avec une akinésie au matin, parfois dystonie aux 2 pieds (varus équin) et dystonie du cou paroxystique depuis Mars 2009 avec accentuation depuis 2 mois.

A noter une notion de constipation depuis le début de la maladie avec hypersudation très gênante depuis l'apparition des dyskinésies.

Par ailleurs, la patiente ne rapporte pas de troubles urinaires, de déglutition, d'hypersialorrhée, d'hypotension orthostatique, d'hallucinations ni d'éléments confusionnels.

La patiente était sous :

- Modopar® ¼ cp/2h
- Sifrol® 0,7 : 1 – ½ – 1 (3 prises par jour)
- Artane® 5mg : ½ cp/8h
- Azilect® : 1 cp le soir à 20h
- Zepam® 6 : 1 cp le soir

L'examen clinique de la patiente avait objectivé :

En période « off » :

- Patiente très akinétique
- Tremblement de repos des 4 membres très violent
- Station debout semble impossible
- Hypertonie plastique aux membres supérieurs
- Ouverture de la bouche très limitée avec akinésie du visage
- Pas de déficit sensitivo-moteur
- Paires crâniennes semblent normales
- ROT présents et symétriques
- RCP indifférents

Le bilan pré-stimulation montrait :

- Test à la L-Dopa : 63/108 en *off* et 22/108 en *on*
- IRM Cérébrale : atrophie corticale au niveau du vertex
- MMSE : 18/30

Au total, il s'agit d'une patiente de 62 ans, ayant comme antécédent une mère probablement parkinsonienne non suivie, suivie pour maladie de Parkinson idiopathique de forme mixte depuis l'âge de 51 ans, évoluant depuis 11 ans, actuellement au stade de complications motrices et fluctuations d'efficacité du traitement, nécessitant le recours au traitement chirurgical.

La patiente a bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique le 22 Janvier 2010 avec des suites opératoires simples et amélioration clinique.

Observation n°4 :

M^{me}. K.H., 62 ans, veuve et mère de 4 enfants, femme au foyer, habitant Marrakech, hospitalisée le 10 Mars 2010 pour prise en charge de sa maladie de Parkinson.

La patiente a été suivie en 1989 pour crises épileptiques partielles sensitivo-motrices de l'hémicorps droit, traitées par Tegretol® et Dépakine® pendant 5 ans, et depuis 1995 pour maladie de Parkinson idiopathique.

On note par ailleurs une névrose obsessionnelle de propreté et une allergie à la pénicilline.

La maladie de Parkinson a été révélée en 1995 à l'âge de 46 ans par un ralentissement à exécuter les mouvements de l'hémicorps droit. La patiente a été mise sous Modopar® avec une « lune de miel » de 5 ans. L'évolution a été marquée par l'apparition de dyskinésies de type choréo-athétosiques prédominant aux membres inférieur et supérieur droits associées à des dystonies douloureuses au membre inférieur droit surtout le soir depuis 4 ans.

Elle est actuellement sous Modopar® 125 seul ½ cp le matin puis ½ cp/3h (soit 9 prises) avec des périodes *off* imprévisibles.

L'examen clinique avait objectivé :

Une patiente en bon état général, bien orientée dans le temps et dans l'espace, GCS à 15 ayant une attitude figée du regard.

En « off » :

- Difficulté majeure à se mettre debout, marche quasi impossible sans aide.
- Discret tremblement de repos à droite, prédominant au niveau de la main.
- Rigidité extrapyramidale prédominant au niveau des fléchisseurs.
- Amimie faciale
- Debout, la patiente avait la tête et le tronc inclinés en avant, épaules en antéposition, avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis
- ROT vifs.

En « on » :

- Marche normale quoique gênée par les dyskinésies et les mouvements dystoniques
- Visage amimique
- Pas de tremblement de repos
- Hypertonie extrapyramidale modérée à droite

Le bilan objectivait :

- Test à la L-Dopa : Réponse positive : 58/108 en « off » contre 9/108 en « on ». A noter que 30 min après le début du traitement, la patiente a présenté des mouvements dystoniques du cou vers la gauche, avec une dystonie membre supérieur droit et des dyskinésies choréo-athétosiques du membre supérieur gauche discret.
- IRM Cérébrale : Discrète atrophie cortico-sous-corticale.
- Echelle MADRS : 21/60
- Discret trouble de la mémoire exécutive (test neuropsychologique)

En conclusion, il s'agit d'une patiente de 62 ans, suivie pour maladie de Parkinson idiopathique de forme mixte, ayant débuté à l'âge de 46 ans et évoluant depuis 16 ans, actuellement au stade de complications motrices à la L-Dopa avec dyskinésies et troubles neuropsychologiques. Le traitement préconisé est la neurostimulation.

La patiente a bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique le 15 Mars 2010 avec une évolution simple et réapparition de la mimique.

Observation n°5 :

M.B.A., âgé de 56 ans, marié et père de 4 enfants, habitant Marrakech, hospitalisé le 12 Mars 2010 pour traitement par neurostimulation cérébrale profonde de la maladie de Parkinson. Dans ses antécédents, on retrouve la présence d'un oncle maternel porteur de la maladie de Parkinson.

Le début remonte à l'âge de 34 ans par l'apparition d'une lourdeur du membre inférieur gauche puis du membre supérieur gauche 2 mois plus tard.

Le diagnostic de maladie de Parkinson a été posé et le malade mis sous :

- Artane® 2,5 : ½ cp 3 fois/j pendant 6 mois puis
- Artane® 5 : ½ cp 3 fois/j pendant 6 autres mois.

Un an après le début des symptômes est apparu un tremblement discret de l'hémicorps avec une rigidité globale de l'hémicorps droit prédominant aux 4 membres pour lesquels fut introduit le Modopar® 250mg ¼ cp 4 fois/j.

L'évolution a été marquée par l'aggravation progressive de la symptomatologie avec l'installation des effets secondaires à la L-dopa notamment des dyskinésies généralisées (face et 4 membres prédominant à gauche) survenant 30 min après la prise de Modopar® et persistant pendant 1 heure, avec depuis 18 mois un tremblement de l'hémicorps droit et de la tête.

Par ailleurs, le patient rapportait également une notion de dysphagie aux solides, une impériosité mictionnelle depuis 2 ans, une constipation depuis 5 ans et une hypersialorrhée importante. Il n'y avait pas d'hypotension orthostatique.

Le patient est actuellement sous :

- Modopar® 250 ½ cp 6 fois /j
- Trivastal® 50 1cp 4 fois /j
- Mantadix® 1cp 3 fois /j
- Parlodel® 2,5 : 3cp/j

L'examen clinique du jour avait retrouvé :

En période *off* :

- Le patient était conscient, coopérant, bien orienté dans le temps et dans l'espace, apyrétique.
- Le lever de chaise seul était impossible, la marche ralentie à petits pas avec perte du ballant du bras gauche.
- Le tremblement de repos était modéré aux deux membres supérieurs, léger au membre inférieur et au menton, avec un tremblement d'attitude majeur aux membres supérieurs surtout le gauche.
- La rigidité extrapyramidale axiale et aux membres inférieurs était modérée et minime aux membres supérieurs, avec des ROT déprimés aux 4 membres.
- Par ailleurs, le patient présentait une akinésie sévère de l'hémicorps gauche et modérée à droite, sans déficit sensitivo-moteur.

En période *on* :

- Le lever de chaise seul sans aide était possible, la marche plus facile et plus rapide sur la pointe des pieds avec une amélioration partielle de la dysarthrie.
- Disparition du tremblement de repos et d'attitude avec une régression nette de la rigidité et de l'akinésie aux 4 membres avec leur persistance très légère à gauche.
- 1h30 après la prise de Modopar®, le patient avait présenté des dyskinésies très sévères et intenses aux 4 membres et au visage.

Le bilan avait montré :

- Un test à la L-dopa : 59/108 en *off*, 13/108 en *on*.
- Un bilan neuropsychologique sur Echelle MADRS à 18 avec un dysfonctionnement exécutif et visuo-spatial
- Une IRM cérébrale normale et une hépatite B ancienne.
- A noter par ailleurs l'absence de troubles de la crase sanguine ou électrolytiques.

En conclusion, il s'agit d'une maladie de Parkinson chez un patient de 56 ans, ayant comme antécédent un oncle ayant une maladie de Parkinson, évoluant depuis l'âge de 34 ans, de forme mixte (akinéto-hypertonique et tremblante) au stade de complications motrices avec fluctuations d'efficacité invalidantes. Le traitement actuel préconisé est le traitement chirurgical.

Le patient a été opéré le 16 Mars 2010 avec des suites opératoires simples et nette amélioration clinique.

Observation n°6 :

Il s'agit de M. K.B., âgé de 49 ans, habitant Berkane, enseignant de formation, hospitalisé le 25 Juin 2010 pour prise en charge chirurgicale de la maladie de Parkinson.

Ses antécédents sont marqués par l'apparition d'une dépression traitée en 1993 pendant 3 ans, avec un tabagisme chronique, sevré en 2008.

L'histoire clinique remonte à l'an 2000, à l'âge de 39 ans par l'apparition d'une lourdeur du membre inférieur gauche associée à une difficulté de réalisation des gestes fins aux membres supérieurs prédominant à gauche, suivis par l'apparition d'un ralentissement moteur global.

Le diagnostic de maladie de Parkinson a été posé en 2003 et traitée avec une bonne évolution clinique.

L'évolution a été marquée par l'apparition :

- En 2006 : de troubles de la déglutition avec dysphagie aux solides
- En 2007 : de fluctuations motrices à type d'akinésie de fin de dose puis d'akinésie du petit matin en 2008 avec des dyskinésies de type choréique généralisées, prédominant au membre supérieur gauche et intense au niveau du visage (oro-mandibulaire et front). Elles surviennent après la prise de Modopar®, persistent 1h et ne sont pas douloureuses, sans période *off*.

Par ailleurs, le patient a présenté 2 épisodes confusionnels pendant la conduite. Il n'a jamais présenté de tremblement de repos, de troubles dysautonomiques, de conduites addictives ni d'hallucinations cognitives.

Le patient était sous :

- Modopar® 125 7cp/j
- Trivastal® LP 50 : 5-6 cp/j

L'examen clinique avait retrouvé :

En période « off » :

- Akinésie sévère du visage, dysarthrie modérée
- Pas de tremblements de repos
- Freezing important, marche difficile
- Hypertonie plastique aux membres supérieurs et axiale modérée.
- Lenteur gestuelle prédominant au membre supérieur gauche

En période « on » :

- Marche possible sans aide
- Hypertonie axiale
- Dyskinésie importante au visage et aux membres supérieurs prédominant à gauche
- Pas de déficit moteur ni sensitif
- Paires crâniennes sans anomalies
- ROT présents et symétriques,
- RCP indifférents

Les examens para-cliniques montraient :

- Test à la L-Dopa : 27/108 en *off* et 11/108 en *on*
- IRM Cérébrale : Sans anomalie
- Exploration neuropsychologique : Pas de perturbation neuropsychologique.

Il s'agit donc d'un patient de 50 ans, connu porteur de maladie de Parkinson de type akinéto-hypertonique dopasensible depuis l'âge de 39 ans, évoluant depuis 10 ans, qui présente actuellement des complications à type de dyskinésies invalidantes et de fluctuations d'efficacité du traitement, justifiant le recours d'un traitement chirurgical.

Le patient a été opéré le 30 Juin 2010 avec mise en place du système de stimulation cérébrale profonde au niveau du noyau sous-thalamique avec des suites opératoires simples et amélioration clinique.

Observation n°7 :

Il s'agit de M^{me}. T.H., âgée de 62 ans, mariée et mère de 2 enfants, habitant Kénitra, hospitalisée le 22 Décembre 2010 pour neurostimulation cérébrale profonde dans le cadre d'une maladie de Parkinson. Ses antécédents sont marqués par :

- Un rhumatisme articulaire depuis l'enfance,
- Une hypertension artérielle contrôlée depuis 16 ans sous Aldactazine® ½ cp/j
- Cholécystectomie il y a 18 ans
- Kyste de l'ovaire opéré il y a 4 ans
- Hernie discale cervicale opérée il y a 7 mois
- Allergie à la Rovamycine et aux noix
- Dépression traitée par Anxiol® ½ cp/j

A noter comme antécédent familial une tante suivie pour maladie de Parkinson de forme tremblante.

Le début remonte à 13 ans, à l'âge de 49 ans, par l'apparition d'une lourdeur de tout l'hémicorps gauche, qui a motivé une consultation spécialisée où la patiente a été mise sous Modopar®, Trivastal® et Artane®, avec une nette amélioration clinique.

En 2004, la patiente a présenté des dyskinésies intéressant la face, le cou avec parfois une extension aux 4 membres et une augmentation de la fréquence des périodes « *off* ».

En 2009, la patiente rapportait une aggravation des dyskinésies qui sont devenues plus intenses avec une augmentation de la fréquence et de la durée des périodes « *off* », et l'installation de rigidité avec nécessité d'aide permanente pour la marche.

La patiente est actuellement sous :

- Requip® 8mg 1cp/12h
- Modopar®250 à raison de ½ cp/4h

L'examen clinique du jour avait retrouvé :

En période « *off* »:

- Une amimie faciale avec une dysarthrie extrapyramidale modérée.
- Marche impossible sans aide
- Une hypertonie extrapyramidale aux membres inférieurs,
- Des troubles de la sensibilité vibratoire à type d'anesthésie
- Des ROT vifs aux membres supérieurs.

En « *on* »:

- Diminution de la rigidité aux membres inférieurs
- Marche possible sans aide mais laborieuse, à petits pas
- Pas de tremblement.

Le bilan réalisé montrait :

- Test à la L-Dopa positif, avec un score en « *off* » de 38/108 et un score en « *on* » de 11/108.
- L'exploration neuropsychologique était sans particularités.
- IRM cérébrale normale
- Tassement vertébral C4 avec bloc vertébral C5 – C6 associé à une arthrodiscalthrose cervicale étagée et des saillies discales médianes et paramédianes en C3 – C4 et C4 – C5 conflictuelles à l'origine d'une myélopathie cervicoarthrosique à l'IRM cervicale.

En conclusion, il s'agit d'une patiente de 62 ans, qui présente depuis l'âge de 49 ans une maladie de Parkinson idiopathique de forme hypertonique évoluant depuis 13 ans et ayant

débuté à l'âge de 49 ans, actuellement au stade de complications motrices invalidantes à type de fluctuation d'efficacité sans dyskinésies. Le seul traitement actuel reste la chirurgie.

La patiente a été opérée le 3 Janvier 2011 sans complications chirurgicales et amélioration clinique du syndrome parkinsonien.

Observation n°8 :

Il s'agit de M. G. A., 62 ans, retraité, habitant Marrakech, hospitalisé le 23 Décembre 2010 pour prise en charge chirurgicale de la maladie de Parkinson.

Ses antécédents sont marqués par un tabagisme chronique sevré en 1990, et une hernie inguinale droite opérée en 2007.

Sa symptomatologie remonte en 1992, à l'âge de 44 ans avec l'apparition d'un tremblement de repos de la main droite. Le diagnostic de maladie de Parkinson a été posé et le patient mis sous Modopar® 125mg, Artane® et Avlocardyl® avec une « lune de miel » de 4 ans.

L'évolution a été marquée par l'aggravation du tremblement et l'apparition d'un tremblement du membre inférieur droit suivi quelques mois plus tard du membre inférieur gauche sans retentissement sur la vie quotidienne.

En 2004 s'est installée une rigidité d'installation progressive avec troubles de la marche (freezing), de la parole (hypophonie) de l'écriture (micrographie) associés à un syndrome dépressif.

En 2006, le patient s'est plaint d'une aggravation des signes non moteurs à type d'hypersudation, de constipation et de douleurs des membres inférieurs, compliqués il y a 18 mois par l'aggravation des troubles de la marche, des blocages de plus en plus fréquents obligeants le patient à augmenter les doses de Modopar® à raison de $\frac{3}{4}$ cp/2-3h avec un effet durant 1h-1h30.

L'examen clinique avait objectivé :

- Une amimie faciale avec une dysarthrie extrapyramidale modérée
- Un tremblement des lèvres et des 4 membres modéré prédominant à droite.
- Le lever de chaise seul était impossible, la marche quant à elle était possible sans aide avec freezing important, petits pas, attitude penchée du tronc et perte du ballant des bras.
- Une rigidité axiale modérée des 4 membres prédominant aux membres inférieurs,

- Une hypokinésie des 4 membres, sévère aux membres inférieurs et modérée à sévère au membre supérieur gauche
- Des ROT vifs aux 4 membres et des RCP en flexion.

Le bilan effectué avait révélé :

- Test à la L-Dopa positif : 65/108 en *off* et 8/108 en *on*
- Bilan biologique sans anomalies
- Test neuropsychologique ; perturbation dysexécutive modérée
- IRM cérébrale : normale

Au total, il s'agit d'un patient de 62 ans, sans antécédents, qui présente depuis l'âge de 44 ans une maladie de Parkinson idiopathique de forme mixte modérée, évoluant depuis 18 ans, avec installation depuis 18 mois de complications motrices à type de blocage fréquents, de fluctuations d'efficacité de L-Dopa sans dyskinésie, nécessitant un recours au traitement chirurgical.

Le patient a bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique le 4 Janvier 2011, sans complications post-opératoires significatives.

Observation n°9 :

Il s'agit de Mme. HJ, âgée de 49 ans, mariée et mère de 4 enfants, habitant et originaire de Tanger, hospitalisée en Mai 2011 pour neurostimulation cérébrale profonde dans le cadre d'une maladie de Parkinson idiopathique.

On note dans ses antécédents familiaux un cas similaire : son oncle maternel suivi lui aussi pour maladie de Parkinson de forme tremblante, âgé de 70 ans.

Le début des symptômes remonte à l'âge de 36 ans, en 1998, par l'installation d'un tremblement de repos au niveau du membre supérieur droit qui a duré 5 ans, puis qui s'est étendu aux 4 membres avec ralentissement des mouvements, de la marche et de la parole.

La patiente a alors consulté et a été mise sous Modopar® (125 mg) 1cp/4h et Trivastal® (½cp/12h) avec une nette amélioration de la symptomatologie et une « lune de miel » de 4 ans.

En 2000, le Trivastal® fut arrêté et remplacé par l'Artane® ½ cp/12h, et depuis, la patiente a présenté des terreurs nocturnes avec cauchemars pendant 3 ans. L'Artane® fut arrêté et le

Trivastal® réintroduit avec une disparition des terreurs nocturnes et des cauchemars, puis reprise de l'Artane® sans qu'il n'y ait réapparition des cauchemars ni des terreurs nocturnes.

L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'apparition de fluctuations d'efficacité de la L-dopa associées à une rigidité extrême donnant lieu à des blocages, avec des troubles neurovégétatifs tels qu'une hypotension orthostatique, une hypersialorrhée, une constipation chronique, avec une impériosité mictionnelle, associés à des troubles du sommeil.

Par ailleurs, la patiente ne rapporte pas de dyskinésies, de dépression, d'hallucinations, de confusion ni de troubles de la mémoire.

L'examen clinique du jour avait révélé :

Une patiente consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, GCS à 15, apyrétique.

En « off » :

- Akinésie du visage, visage inexpressif, rareté du clignement des yeux
- Rigidité extrême : hypertonie extrapyramidale en roue dentée au niveau des 4 membres
- ROT présents et symétriques
- RCP en flexion
- Sensibilité conservée à tous les modes
- Paires crâniennes intactes
- Coordination normale

En « on » :

- Marche normale avec balancement normal des bras
- Manœuvre pouce-index : lenteur du mouvement et réduction de l'amplitude
- Trouble de la posture : penchée à droite et en avant
- Pas d'hypertonie ni aux membres ni axiale
- ROT présents et symétriques
- RCP en flexion
- Paires crâniennes intactes et coordination normale

Le bilan pré-stimulation avait révélé :

- Test à la L-Dopa positif : 63/108 en *off* et 11/108 en *on*.
- IRM cérébrale normale

- Evaluation neuropsychologique sans anomalies

Au total, il s'agit d'une patiente de 49 ans, ayant un oncle parkinsonien, suivie depuis 13 ans pour maladie de Parkinson à début précoce (36 ans), de forme akinéto-rigide, au stade de complications motrices et de fluctuations d'efficacité, d'où la nécessité du recours au traitement par stimulation cérébrale du noyau subthalamique.

La patiente a été opérée le 16 Mai 2011 avec une bonne évolution post-opératoire.

Observation n°10 :

Mme. O.M., âgée de 50 ans, mariée, sans enfants (infertilité primaire), infirmière de profession, droitrière, habitant Rabat, hospitalisée en Octobre 2012 pour stimulation du noyau sous-thalamique comme traitement de la maladie de Parkinson. Dans ses antécédents on note une dépression en 2012 traitée par antidépresseurs pendant 6 mois avec une amélioration des troubles.

Le début de la maladie remonte à 2003, à l'âge de 41 ans, par la constatation d'un tremblement aux membres supérieurs. La patiente a dès lors été mise sous Trivastal® et Artane®. Devant l'absence d'amélioration des symptômes, la patiente a été mise sous Modopar® 125 avec une bonne évolution clinique.

En 2005, la patiente a présenté un ralentissement de la marche et de la parole, aggravé par la suite en 2007 par la réduction de l'efficacité de la L-dopa et un blocage de fin de dose.

L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'apparition d'un ralentissement global, où la patiente était très gênée en « *off médicament* », incapable de bouger ou de parler, avec plusieurs réveils nocturnes et diminution de l'efficacité du traitement. Par ailleurs, la patiente se plaint de « *douleurs du off* » : douleurs musculaires et articulaires intenses selon la patiente cédant en « *on médicament* » avec des troubles visuels à type de brouillard visuel. A noter l'absence de dystonie ou de dyskinésies du « *off* », pas de tremblement ni d'hallucination, de troubles sphinctériens ou de troubles de la déglutition.

Actuellement la patiente est sous :

- Modopar®250 ½ cp toutes les 1h30 (soit 16 cp/j)
- Sifrol® 0,18 2cp/8h

L'examen clinique avait objectivé :

En « off » :

- Patiente akinétique et très ralentie
- Marche à petits pas, bras collés au corps, tête légèrement penchée en avant
- Rigidité plastique des 4 membres, prédominant à droite avec rigidité axiale
- Ralentissement moteur avec diminution de l'amplitude des mouvements (manœuvre de tapotement des doigts, marionnettes et tapotement du pied au sol)
- ROT présents et symétriques
- Pas de troubles oculo-moteurs, paires crâniennes intactes
- Coordination difficile
- Fonctions supérieures semblent conservées.

En « on » :

- Marche quasi normale, tronc légèrement fléchi
- Pas de freezing, de festination ou de tremblement
- Rigidité axiale modérée
- Rigidité modérée aux 4 membres
- Amplitude normale des mouvements.

Le bilan chez cette patiente avait révélé :

- Test à la L-Dopa positif : 33/108 en « off » contre 7/108 en « on »
- Exploration neuropsychologique (Janvier 2012) : Pas de perturbation significative.
- IRM cérébrale : Normale

En conclusion, il s'agit d'une maladie de Parkinson de forme mixte chez une patiente de 50 ans, ayant débuté à l'âge de 43 ans, évoluant depuis 9 ans, au stade de complications motrices et de fluctuations d'efficacité. La stimulation du noyau sous-thalamique est alors envisagée.

La patiente a été opérée le 22 Octobre 2012 avec des suites opératoires simples.

Observation n°11 :

Mme. BH, âgée de 56 ans, mariée et mère de 3 enfants, originaire de Sefrou et habitant Rabat, hospitalisée en Novembre 2012 pour stimulation du noyau sous-thalamique dans le cadre d'une maladie de Parkinson idiopathique.

Les antécédents de la patiente sont marqués par une fracture du fémur droit secondaire à une chute en 2009 traitée par ostéosynthèse.

Le début de la maladie remonte à l'an 2000, à l'âge de 44 ans, par l'installation d'un tremblement au niveau du membre supérieur gauche qui s'est bilatéralisé puis étendu aux membres inférieurs en 6 mois. 1 an plus tard, la patiente a présenté une akinésie ce qui a justifié une consultation spécialisée à la suite de laquelle la patiente a été mise sous Modopar® 125 3cp/j et Trivastal® 100mg/j avec une bonne amélioration clinique.

En 2004, l'apparition de fluctuations d'efficacité et d'un ralentissement moteur aux 4 membres a incité le médecin traitant à augmenter le traitement à 125mg de Modopar® 5 fois par jour entraînant par la suite des dyskinésies. Malgré l'introduction du Sifrol®, les dyskinésies apparaissaient tôt le matin avant la prise et quelques minutes après la prise.

Depuis 2008, la patiente rapporte des blocages plus ou moins importants au cours de la journée avec des phases « *on-off* ».

Actuellement la patiente est sous :

- Modopar® 250 ½ cp 7 fois/j,
- Trivastal® 1cp/8h et
- Sifrol® 1 – ½ – ½

L'examen clinique avait objectivé :

En « *off* » :

- Marche impossible, patiente bloquée
- Hypertonie extrapyramidale prédominant aux membres inférieur et supérieur gauche, avec roue dentée au niveau du membre supérieur droit
- Forces musculaires conservées

- Coordination normale aux membres supérieurs, difficile à apprécier au membre inférieur (rigidité importante)
- ROT présents et symétriques,
- RCP en flexion.

En « on » :

- Marche à petits pas, tête penchée en avant, bras collés au corps
- Pas de festination ni de freezing
- Hypertonie majeure au niveau des membres inférieurs, discrète au niveau des membres supérieurs avec phénomène de la « roue dentée ».
- ROT présents et symétriques.
- Pas de troubles de coordination
- Pas de troubles des fonctions supérieures ni de déficit sensitivo-moteur
- Pas de troubles de l'équilibre.
- Paires crâniennes normales.

Le bilan pré-stimulation avait montré :

IRM cérébrale : Sans anomalies

Test à la L-Dopa positif : 47/108 en « off » et 18/108 en « on ».

Evaluation neuropsychologique : perturbation exécutive avec difficulté de la mémoire épisodique.

Au total, il s'agit d'une patiente de 56 ans, suivie depuis 12 ans pour maladie de Parkinson idiopathique de forme mixte (tremblante puis secondairement akinéto-hypertonique), apparu à l'âge de 44 ans, actuellement au stade de fluctuations d'efficacité et de complications motrices malgré un traitement bien conduit. La patiente est alors candidate à une stimulation du noyau sous-thalamique. La patiente a été opérée le 23 Octobre 2012 avec des suites opératoires simples.

Observation n°12 :

M. A.A., âgé de 62 ans, père de 6 enfants, droitier, infirmier en retraite, habitant Tanger, hospitalisé en Novembre 2012 pour SCP dans le cadre d'une MPi.

Dans ses antécédents on retrouve un diabète découvert lors du bilan hospitalier pré-stimulation au service de Neurologie A.

Le début de la symptomatologie remonte à 1992, à l'âge de 42 ans, par l'apparition d'un tremblement de la main droite qui s'est progressivement étendu aux autres membres en l'espace de 10 ans. Une Maladie de Parkinson a été diagnostiquée et l'Artane® prescrit à raison de ½ cp 2 fois/j.

En 2004, devant l'évolution de la symptomatologie, le patient a été mis sous Trivastal® 3cp/j et Artane® 3cp/j.

Un an plus tard, le patient a constaté un ralentissement moteur global avec des troubles de la parole, ce qui a justifié l'introduction du Modopar® avec une très bonne évolution et disparition totale du tremblement en « *on médicament* ».

Depuis 2008, il y a apparition de fluctuations d'efficacité de la L-Dopa à type d'akinésie de fin de dose sans blocages moteurs et une baisse d'efficacité réduite à 2h. Il existe de très discrètes dyskinésies à type de dystonie du « *on* » aux orteils. L'effet du Modopar® débute alors après 45 à 60 min avec une notion d'exagération du tremblement juste après la prise du Modopar® qui dure 5 à 10 min.

Malgré ces dyskinésies, le patient est resté autonome même en « *off* » médicament.

Par ailleurs, le patient ne présentait pas d'hallucinations, de dystonie du *off*, de confusion mentale intermittente, de troubles de la déglutition, ni de symptomatologie dysautonomique, dépressive ou cognitive. Il n'y a pas de syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Le patient était sous ½ cp de Modopar® 250 toutes les 2h, et Artane® 5mg 1cp/j.

L'examen clinique du jour avait objectivé :

En « *off médicament* » :

- Patient conscient, apyrétique, nuque souple, bien orienté dans le temps et dans l'espace
- Akinésie du visage minime, dysarthrie extrapyramidale légère, tremblement de repos important aux 4 membres surtout au niveau des membres supérieurs.
- Marche seule possible sans aide, à petits pas, perte du ballant des 2 bras, pas de troubles de l'équilibre ni chute, lever de la chaise seul au premier essai
- Tonus : rigidité modérée aux 4 membres surtout les membres inférieurs
- Manœuvre de tapotement et d'ouverture-fermeture des poings modérément marquée aux membres supérieurs.

- Dysarthrie légère
- ROT présents et symétriques
- RCP indifférents
- Sensibilité, coordination, paires crâniennes normales
- Fonctions supérieures conservées
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités

En « on médicament » :

- Patient totalement libéré, marche tout à fait normale, disparition totale du tremblement, de la dysarthrie et de la rigidité.
- Diminution de l'akinésie du visage

Les examens para-cliniques ont objectivé :

IRM cérébrale : Normale en dehors d'un comblement du sinus maxillaire gauche, des cellules ethmoïdales antérieures et du sinus frontal gauche

Test L-Dopa : Positif : 46/108 en « *off* » et 18/108 en « *on* »

Exploration neuropsychologique : normale

Au total, il s'agit d'une maladie de Parkinson mixte essentiellement tremblante chez un patient de 62 ans, évoluant depuis 20 ans, au stade de complications motrices avec échec du traitement médical. La stimulation cérébrale profonde est donc indiquée Le patient a été opéré le 13 Novembre 2012 avec de suites opératoires simples.

1.2. Procédure chirurgicale :

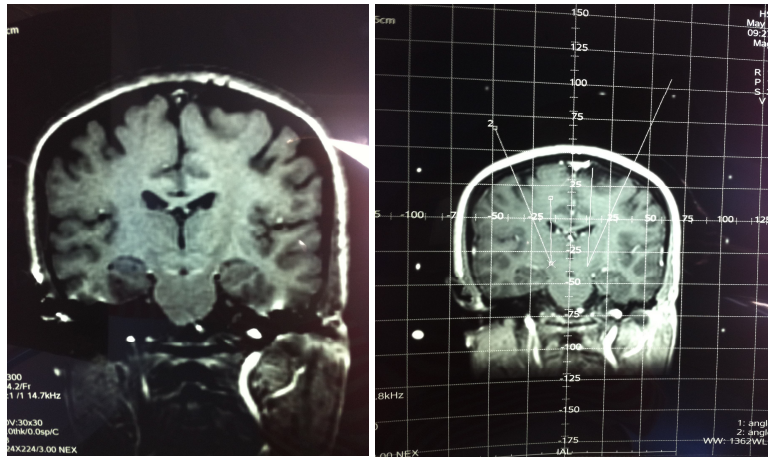
Tous les patients ont bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique (NST), interventions réalisées par l'équipe du Pr. Bellakhdar du service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne en collaboration avec l'équipe du Pr. El Alaoui du service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités qui assuraient les explorations neurophysiologiques et les tests per-opératoires. Ces patients étaient hospitalisés au service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne pendant une semaine avec arrêt des agonistes dopaminergiques au minimum une semaine avant l'acte chirurgical, tandis que la L-dopa n'était arrêtée que la veille de l'opération.

1.2.1. Le repérage anatomique du NST :

Pendant l'hospitalisation (parfois la veille), tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale sous cadre stéréotaxique afin de localiser le NST, grâce à des coupes fines de 2 mm coronales en séquences rapides pondérées T2 et des coupes fines de 1 mm en 3D en séquence pondérée T1 plus lentes avant et après injection du produit de contraste. Cependant, les séquences T2 étant le siège de distorsion, nous les avons couplées avec des coupes scannographiques grâce à des logiciels de fusion d'images disponibles sur les consoles de neuronavigation.

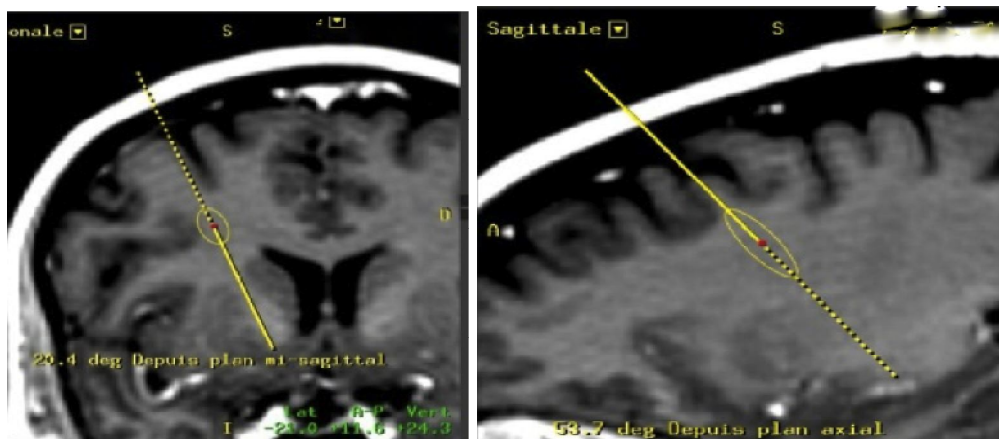
Sur des coupes coronales en T2 passant par la partie antérieure des noyaux rouges, le NST apparaît en hyposignal, sous la forme d'un noyau ovalaire et bien limité, siégeant immédiatement en dehors de la partie antérieure du noyau rouge et en dedans de la capsule interne.

Sur les coupes sagittales médianes, la localisation du NST passe par le repérage de la ligne bi-commissurale reliant la commissure antérieure et la commissure postérieure. Ainsi, à partir du point médio-commissural, nous effectuons des mesures nous permettant d'obtenir les coordonnées X (latéral), Y (antéro-postérieur) et Z (supéro-inférieur) relatives au point médio-commissural du NST : il siège 9-12 mm en dehors (X), 2 mm en arrière (Y) et 5 mm en bas (Z) du point médio-commissural.

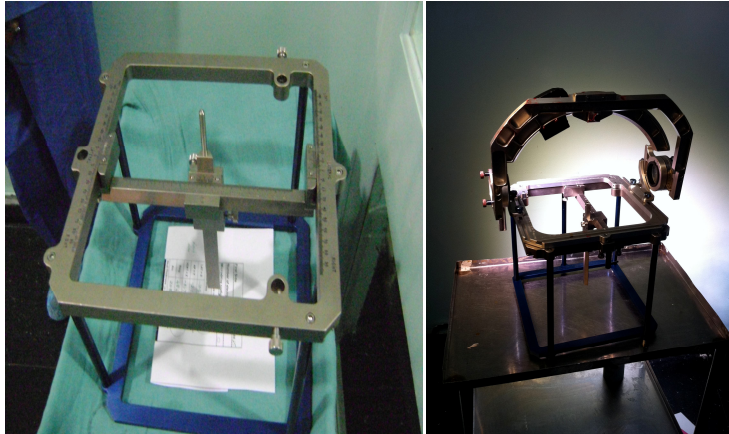


Images IRM de repérage

Le jour de l'acte chirurgical, les patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale, cadre de stéréotaxie en place sous anesthésie locale aligné avec le plan CA-CP, et grâce au logiciel de fusion où sont transférées les données IRM et TDM (système de navigation Medtronic*), les trajectoires d'entrée sont déterminées selon 2 angles : l'un latéral par rapport au plan sagittal compris entre 50° et 70°, et l'autre frontal par rapport au plan axial ou bi-commissural, compris entre 15° et 30°. Plusieurs trajectoires seront alors possibles, mais seule la trajectoire traversant le NST selon son plus grand axe et évitant les ventricules, les vaisseaux, la capsule interne et les circonvolutions sera choisie. Les coordonnées de la trajectoire et du NST sont alors reportées sur un document et par la suite sur le cadre de stéréotaxie et des arceaux au bloc opératoire (Voir annexe 4 et 5).



Coupes coronale (à gauche) et sagittale (à droite) montrant les angles d'entrée des trajectoires.



Cadre stéréotaxique et arceaux : report des coordonnées du NST



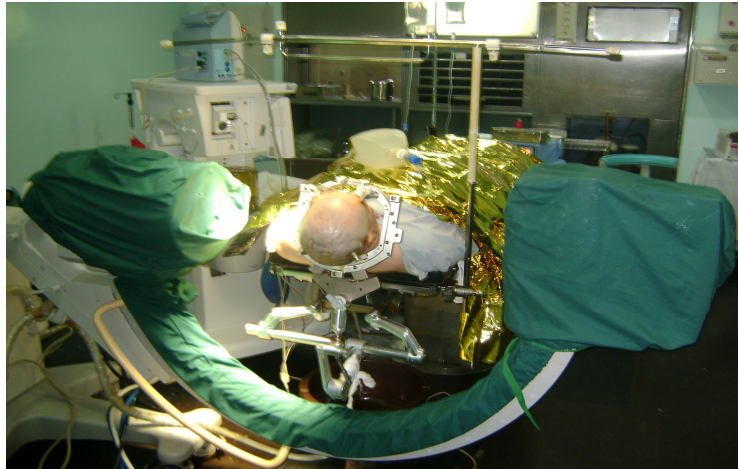
Vérification des coordonnées reportées sur le cadre stéréotaxique

1.2.2. Acte chirurgical :

La procédure est standardisée pour l'ensemble des patients. Elle a duré entre 8 et 12h, et la mise en place du neurostimulateur a été reportée au lendemain pour 3 patients à cause d'une fatigue extrême du patient et à l'allongement de la durée de la procédure.

Au bloc opératoire, le patient est placé en décubitus dorsal sur la table opératoire et le cadre de stéréotaxie est fixé sur la tête de Mayfield et le scope est mis en place pour permettre les contrôles per-opératoires de la position des électrodes. Le premier côté stimulé était dans la majorité des cas le côté où prédomine la maladie et où elle est le plus invalidante, sauf dans

les cas où le premier côté était celui où on n'ouvrait pas la dure-mère afin de minimiser au maximum la fuite du liquide céphalo-rachidien.

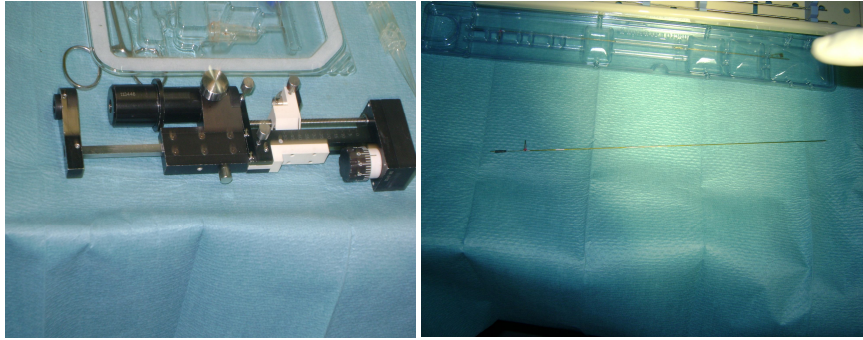


Positionnement du patient avec mise en place du scope

1.2.2.1. Technique chirurgicale :

Après vérification des coordonnées du NST sur le fantôme, les arceaux sont mis en place sur le cadre et l'acte chirurgical se déroule comme suit :

- Sous anesthésie locale, incision frontale arciforme en avant de la suture coronale et préparation d'une poche sous-galéale.
- Trépanation avec un diamètre de 14 mm permettant la mise en place d'un « capuchon » spécial (*Stimloc** de *Medtronic®* permettant la protection de l'orifice crânien) puis l'ouverture de la dure-mère permettant la visualisation et la coagulation des veines corticales superficielles, mais exposant à un risque de fuite du liquide céphalo-rachidien et/ou de pneumocéphalie. Chez certains patients, la dure-mère n'a été ouverte que d'un seul côté, à cause de la présence de petits vaisseaux dont il fallait assurer l'hémostase sur le trajet des électrodes.
- Positionnement du tube-guide et du micro-descendeur au niveau du trou de trépan de façon à ce que l'extrémité distale soit située à 3 cm du crâne et mise en place des 5 électrodes tests (centrale, antérieure, postérieure, latérale et médiale) espacées de 2 mm, descendues jusqu'à 10 mm au dessus de la cible (NST), soit 5 mm au-dessus de la ligne CA-CP.

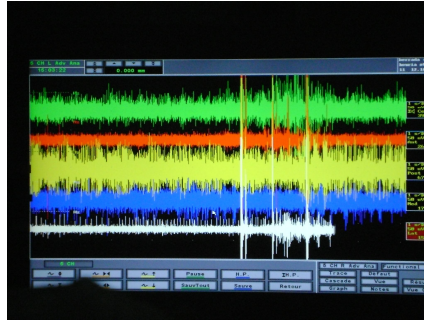


Tube guide et microélectrode

- Les 5 électrodes sont descendues de millimètre en millimètre de 10 mm au-dessus à 5 mm au-dessus du NST avec un enregistrement électrophysiologique concomitant de ces microélectrodes. Les électrodes ayant obtenu le meilleur enregistrement seront par la suite stimulées (macroélectrodes) une par une par palier de 1 mA, de 1mA à 5 mA (au-delà le courant diffuse plus à distance) avec une impulsion négative de 60 microsecondes et une fréquence de 130 HZ et descendues de 2 mm en 2 mm (3 paliers d'enregistrement) dans la zone correspondant au NST enregistré au niveau des microélectrodes. Cette étape nécessite l'intervention des neurologues afin de déterminer les effets cliniques bénéfiques et indésirables de la stimulation. L'électrode ayant donné le meilleur enregistrement électrophysiologique, avec le meilleur effet clinique et le moins d'effets secondaires, est alors retenue.

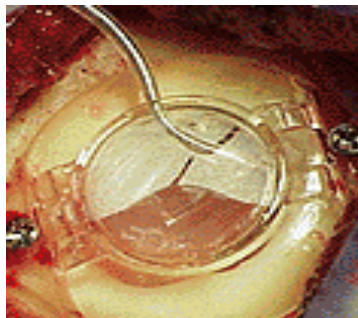


Table d'enregistrement et connexions des microélectrodes



Enregistrement des microélectrodes : activité subthalamique au niveau des tracés vert et jaune (électrodes centrale et postérieure)

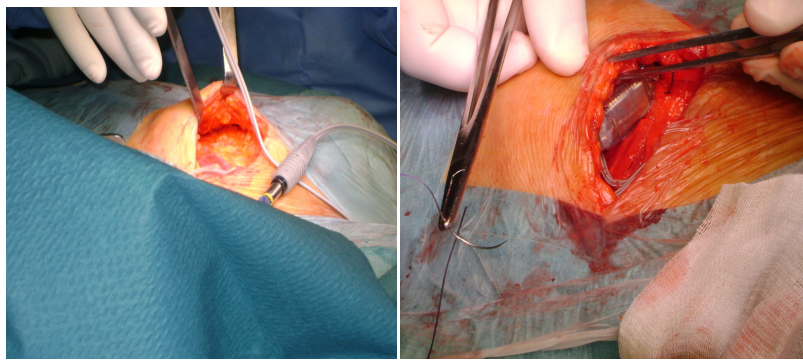
- Radiographie avec le scope pour voir l'emplacement de l'électrode avant la mise en place de l'électrode définitive.
- Sous anesthésie générale au Propofan* (sédation rapidement réversible), l'électrode définitive est mise en place. Il s'agit d'une électrode tétrapolaire de 1,27mm de diamètre avec des plots cylindriques de 1,5 mm de longueur espacés de 0,5 mm. Pour cela, l'électrode choisie est retirée et remplacée par l'électrode définitive, le fil est fixé et sécurisé par le Stimloc*, puis les autres microélectrodes sont retirées.



Fil de l'électrode sécurisée avec le Stimloc*.

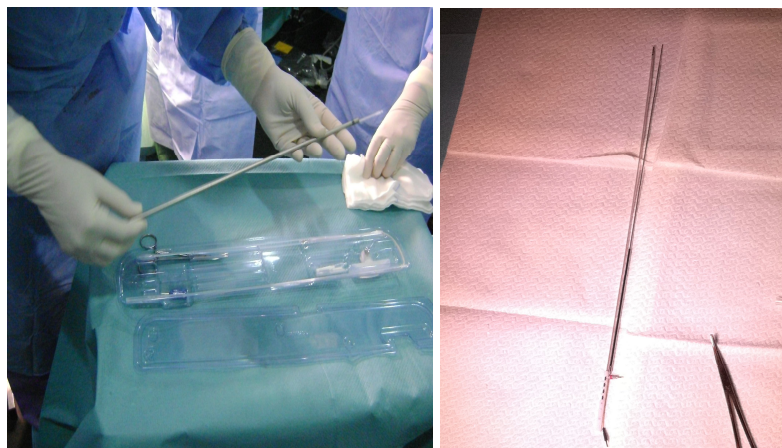
- Tunnélisation de la peau dans la région pariétale au niveau de la poche sous-galéale prévue. L'extrémité proximale de l'électrode ou connecteur est marquée pour différencier l'électrode droite de l'électrode gauche après avoir été protégée par un capuchon spécial. L'excédent est enroulé dans la poche en évitant toute courbure ou plicature de l'électrode.
- Fermeture plan par plan et répétition de cette manœuvre de l'autre côté.
- Création d'une poche sous-claviculaire (du côté homolatéral au premier côté stimulé) de la taille du neurostimulateur. Cette poche doit être à distance des structures osseuses et des

zones de pression ou de contrainte afin de réduire le risque d'érosion cutanée et de gêne pour le patient.



Poche sous-claviculaire et poche avec stimulateur en place

- Ouverture du scalp au niveau des extrémités des électrodes repérées manuellement et leur extériorisation.
- Tunnélisation de la peau de la région pariétale jusqu'à la poche sous-claviculaire et création d'un espace assez large pouvant contenir les extensions sans créer une tension lors de la mobilisation du cou.

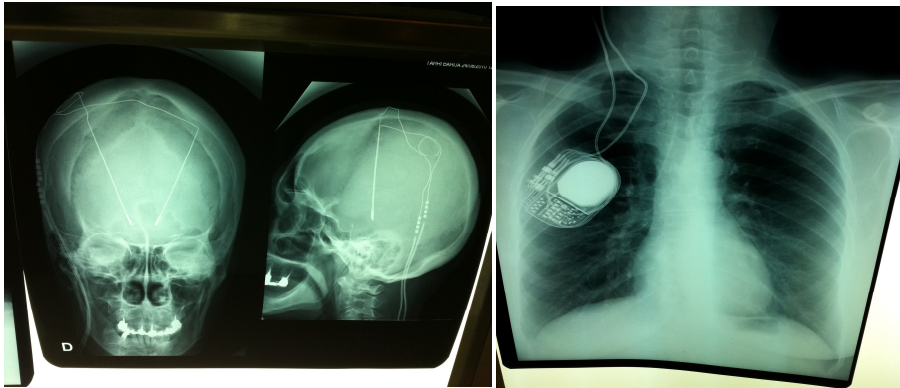


Tunnelisateur (à gauche) et électrode définitive à côté de l'électrode d'enregistrement (à droite)

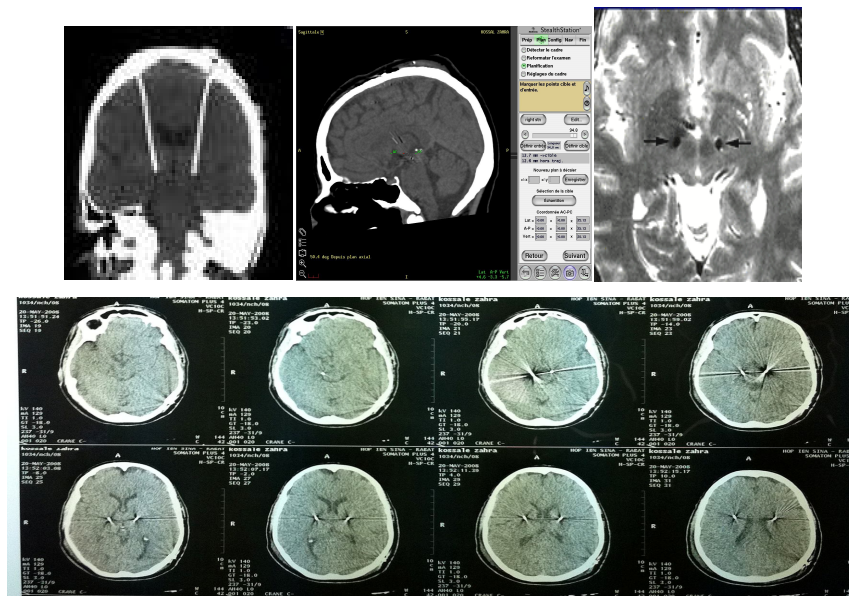
- Fixation des extensions aux extrémités des électrodes avec un capuchon radio-opaque du côté droit et radio-transparent du côté gauche d'un côté et au neurostimulateur de l'autre côté.
- Fixation du neurostimulateur à la peau par du fil résorbable de sorte que les fils des extensions soient « enroulées » autour du périmètre du neurostimulateur.

- Fermeture de la poche sous-claviculaire plan par plan et fermeture du scalp de la région pariétale.
- Vérification de l'impédance du neurostimulateur après mise en place des pansements.

Le traitement par L-dopa est repris immédiatement après l'acte chirurgical pour éviter un état sévère du « off » (pseudo-catatonique) et une TDM avec radio standard sont réalisées le lendemain de l'opération vérifiant le bon positionnement des électrodes et l'absence de complications (pneumocéphalie, hématome, ...).



Radiographies standards post-opératoires montrant les électrodes et le neurostimulateur en place



Vérification TDM du bon positionnement des électrodes : corrélation cible stéréotactique et cible physiologique.

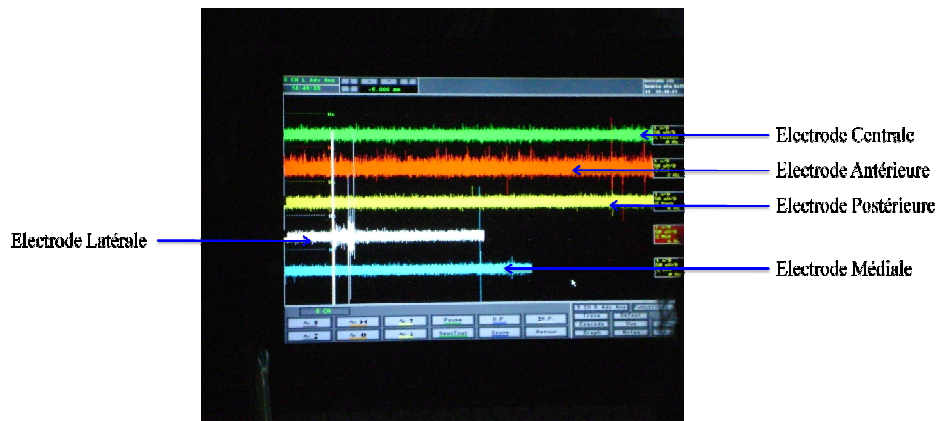
1.2.2.2. L'exploration neurophysiologique :

Cette étape est l'une des plus importantes de l'acte chirurgical avec le repérage anatomique. En effet, elle permet de préciser grâce à un enregistrement électrophysiologique l'emplacement du NST et donc le site optimal de placement de l'électrode définitive.

Elle se déroule sur une distance de 15 mm, soit 10 mm au dessus et 5 mm en-dessous de la cible, par palier de 1 mm. On enregistre ainsi l'activité électrophysiologique des différentes structures que traversent les électrodes. Chaque structure anatomique a sa propre « signature électrophysiologique ». Ainsi, à l'approche du NST, on a pu enregistrer un silence électrique lorsque l'électrode traverse la capsule interne, ou le plus souvent, une activité rythmique en *burst* non synchrones correspondant à la traversée du thalamus.

Lorsque la ligne de base s'élargie avec de nombreux *spikes* irréguliers (activité en bouffées *burst* irrégulière), avec un bruit rappelant « la pluie sur un toit de tôle » ou du « pop-corn », l'électrode est alors au niveau du NST et on continue l'enregistrement par palier de 1 mm jusqu'à ce que toutes les électrodes soient en dehors du NST. A ce niveau, les électrodes traversent la substance noire qui a une activité caractéristique : ligne de base étroite avec des *spikes* de grande amplitude.

Cette phase d'enregistrement est notée sur des tableaux pas à pas à chaque niveau (voir annexe 6) et est complétée par la réalisation de micro-stimulations au niveau des macro-électrodes corrélées à une analyse clinique per-opératoire. Il s'agit d'une stimulation à haute fréquence (130 HZ) avec longueur d'impulsion de 60 microsecondes et une amplitude progressivement croissante par paliers de 1 mA, allant de 1 mA à 5mA. Chaque électrode est reliée à la table d'enregistrement, et les données sont converties en tracés de couleurs différentes, chacune correspondant à une électrode donnée : le tracé bleu correspond à l'électrode médiale, le blanc à l'électrode latérale, le rouge à l'électrode antérieure, le jaune à l'électrode postérieure et enfin le tracé vert à l'électrode centrale.



Ces données sont recueillies (voir annexe 7) et les électrodes ayant donné le meilleur enregistrement électrophysiologique seront celles qui seront par la suite stimulées. Elles sont testées une par une, avec un temps de repos entre chaque test afin de récupérer une symptomatologie parkinsonnienne permettant d'établir une « *ligne de base* » sur laquelle vont se baser les neurologues pour objectiver l'amélioration clinique.

Les tests cliniques effectués par les neurologues consistent à apprécier l'amélioration de la rigidité, du tremblement et de l'akinésie grâce au score UPRDS III (selon le tableau vu au chapitre précédent : voir revue de littérature). Ces tests comprenaient :

- L'évaluation de la rigidité, en demandant au patient de bien relâcher le membre ou segment de membre testé.
- L'évaluation de l'akinésie, nécessitant la coopération du patient et particulièrement dépendante de celle-ci, en demandant au patient d'effectuer 3 types de manœuvres : l'ouverture-fermeture de la main, l'affrontement du pouce et de l'index et la manœuvre des marionnettes
- Le tremblement n'était pas toujours pris en compte dans l'évaluation de l'effet bénéfique de la stimulation étant donné son caractère fluctuant et nécessitant parfois des jours ou des semaines de stimulation avant d'être amélioré.

Simultanément à ces tests et à chaque palier de stimulation, l'équipe chirurgicale guettait l'apparition des effets secondaires en demandant au patient de suivre un objet (ou le doigt) des yeux (limitation de la latéralité du regard), de parler (dysarthrie et parésie faciale), et en lui demandant s'il avait constaté l'éventuelle apparition de paresthésies.

Toutes ces données électriques cliniques et anatomiques sont évaluées par le neurochirurgien, le neurologue et le neurophysiologue.

Lors de cette analyse multifactorielle, qui tient compte d'un compromis entre les effets thérapeutiques positifs (meilleure amélioration pour une intensité électrique la plus faible) et les effets secondaires indésirables (dont le seuil d'obtention doit être suffisamment éloigné du seuil d'obtention des effets positifs), on choisit l'électrode la plus favorable sur les cinq.

1.3. Prise en charge post-opératoire immédiate :

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie standard thoracique et de radiographie du crâne, ainsi que d'une TDM avec vérification de l'emplacement des électrodes et l'absence de complications.

L'état clinique des patients était sous surveillance avec prise de température quotidienne, vérification du pansement, lever précoce avec mise en route d'une antibiothérapie par voie générale pendant 2 jours avec relais par voie orale pendant 5 jours.

Une kinésithérapeute a assisté tous les patients avec réalisation de mouvements de latéralité et de flexion-extension du cou afin d'éviter le risque de fibrose au niveau du cou pouvant gêner les extensions.

Après l'intervention, la mise en route du stimulateur est réalisée chez un patient à jeun de tout traitement antiparkinsonien, soit le lendemain soit lors du transfert au service de Neurologie A selon les patients.

L'activation du neurostimulateur se fait à l'aide d'une console ou « programmeur » permettant d'ajuster 3 paramètres :

- Le voltage, allant de 0 à 10,5 V, en augmentant par paliers progressifs de 0,115V
- L'impulsion allant de 60 à 450 μ sec.
- La fréquence, de 2 à 185 Hz.

A côté de ces paramètres, les neurologues vont choisir le type de stimulation : monopolaire ou bipolaire, ainsi que le ou les contact(s) le(s) plus efficace(s) sur le plan clinique et ayant le moins d'effets secondaires.

Dans un premier temps, le stimulateur est activé pour tous les patients le lendemain de l'acte chirurgical avec un voltage de 0,5 V, et lors de l'activation « réelle » du stimulateur, nous débutons par un réglage monopolaire.

1.4. Réglages des paramètres de stimulation :

La programmation des paramètres électriques pour chacun des plots disponibles consiste au choix de la polarité de l'électrode (anode ou cathode), l'amplitude, la durée et la fréquence des impulsions afin d'obtenir le meilleur effet clinique avec les réglages les plus faibles et bien entendu déterminer le seuil de survenu des effets secondaires.

Cette phase est réalisée pour chacun des plots et le plot choisi sera celui dont la fenêtre thérapeutique est la plus grande et le moins pourvoyeur d'effets indésirables.

En fonction de l'évolution de la maladie, certains plots seront changés, les paramètres modifiés et si des effets indésirables récurrents apparaissent, nous passons à un mode bipolaire limitant le courant de diffusion et donc l'apparition de ces événements indésirables.

Il est important de noter que l'effet de la stimulation sur le tremblement n'est pas immédiate comme l'est celui sur la rigidité (qui disparaît quasi instantanément après activation du neurostimulateur et son réglage). En effet, celui-ci peut prendre des jours voire des mois avant d'apparaître, notion que nous avons régulièrement rappelé à nos patients afin d'éviter une frustration vis à vis du traitement et une certaine impatience. L'obtention d'un état clinique satisfaisant (pour le patient et pour l'équipe) nécessite parfois plusieurs réglages (changement de plots, passage du mode monopolaire au bipolaire ou inversement, modification des paramètres de stimulation) et il faut donc parfois attendre des semaines ou des mois avant d'avoir l'effet antiparkinsonien souhaité, ceci sans compter sur l'évolution de la maladie (la SCP n'étant qu'un traitement symptomatique et surtout n'agissant pas sur les signes axiaux apparaissant lors de l'évolution de la maladie, donnée constamment rappelée au patient) qui nécessite aussi souvent le changement des réglages (augmentation du voltage ou changement de fréquence le plus souvent).

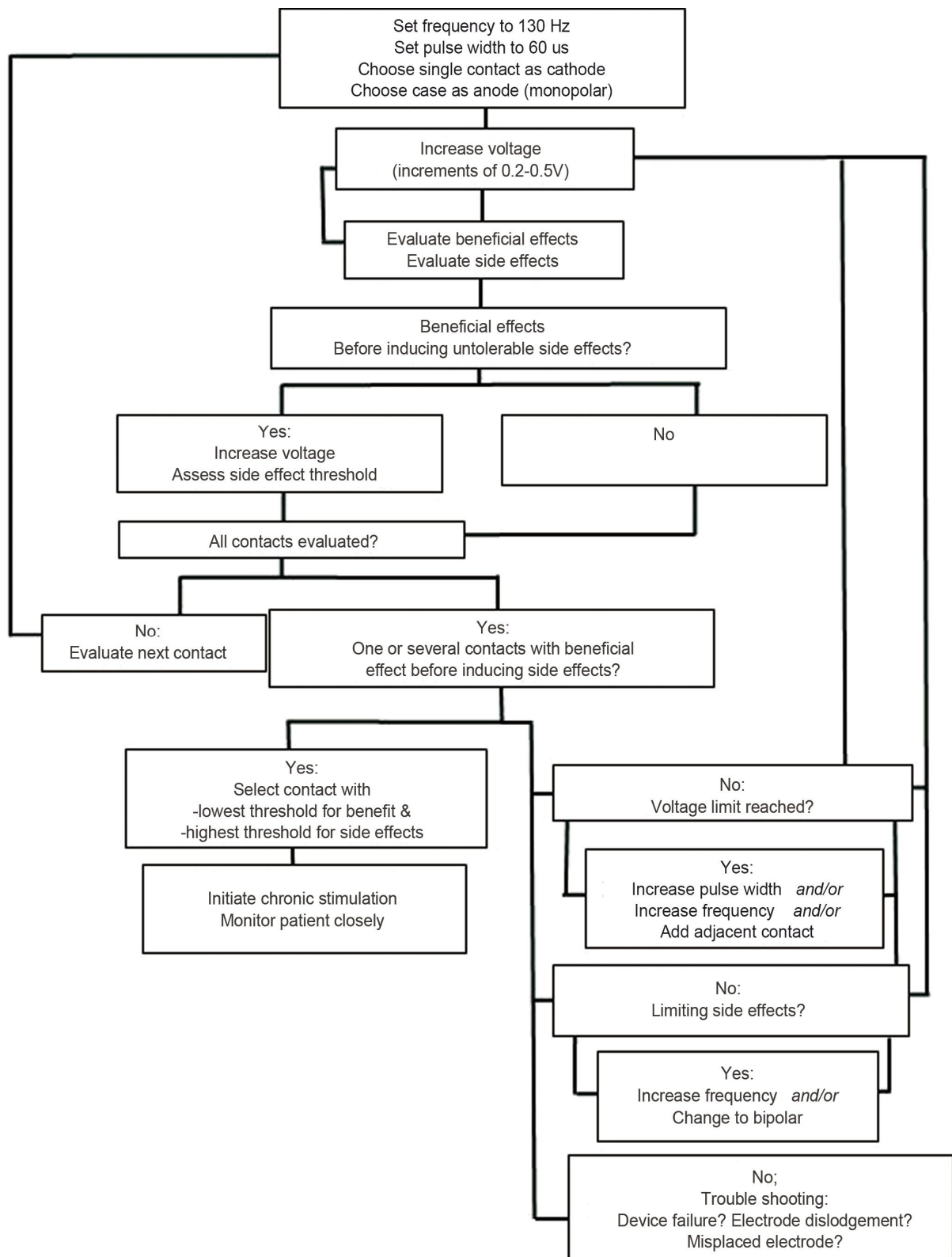


Diagramme montrant les étapes de réglages des paramètres de stimulation¹²⁵.

2. Analyse et Résultats :

2.1. Données épidémiologiques et pré-opératoires :

2.1.1. Sexe :

Notre série comprenait 8 femmes et 4 hommes.

2.1.2. Age et durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 13 ans avec un âge de début moyen de 42 ans (extrêmes d'âges à 36 et 49 ans), soit un âge jeune de début de la maladie. A noter que 3 de nos patients avaient des antécédents familiaux de Parkinson.

L'âge moyen opératoire était de 56 ans, avec des extrêmes à 44 et 62 ans.

2.1.3. Symptomatologie :

Tous nos patients présentaient une maladie de Parkinson idiopathique au stade de complications motrices et de fluctuations d'efficacité invalidantes avec altération de leur qualité de vie malgré un traitement bien conduit.

La maladie de Parkinson était de type mixte (akinéto-hypertonique et tremblante) dans 9 cas et akinéto-hypertonique dans 3 cas.

Les troubles de la parole étaient présents dans 10 cas et les troubles de la marche avec freezing dans 5 cas.

En off médicament, le stade de Hoehn et Yahr correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec un blocage. Il était compris entre 3 et 5.

Le score moyen UPDRS III en *off* était de 51 (extrêmes : 27 et 75).

Le test à la L-Dopa en pré-opératoire était positif chez tous les patients avec une moyenne d'amélioration du score de 75,4%.

Le bilan neuropsychologique a été réalisé chez 11 de nos patients (1 patiente était illettrée et n'a pu bénéficier de ce bilan). Ces tests étaient normaux chez 7 patients et présentaient une perturbation modérée des fonctions exécutives chez 4 patients, mais aucun d'entre eux ne présentait de détérioration cognitive majeure ou évolutive, contre-indication à la stimulation cérébrale profonde.

2.1.4. Traitements et complications :

Les patients recevaient en moyenne 1003 mg/j de dopamine ou équivalent par jour (compris entre 560 et 2000) en pré-opératoire. Tous les patients étaient au stade de complications motrices et non motrices avec fluctuations d'efficacité.

Les dyskinésies étaient généralisées (mouvements choréo-balliques des membres, oro-faciaux et dystoniques du cou) chez 9 patients et associées à une dystonie du *off* chez 2 patients. Ces dyskinésies étaient sévères dans 4 cas, modérées dans 3 cas, discrètes dans 1 cas et absentes chez 3 patients.

Les blocages ont été notés dans 11 cas. Ils étaient invalidants chez 7 patients. Dans 1 cas, le blocage moteur était concomitant à un blocage respiratoire avec malaise général, difficultés d'élocution et dysurie. Le tableau 1 résume l'ensemble de ces données pré-opératoires.

Tableau 1 : Données cliniques pré-opératoires des 12 patients stimulés

Patients		Age de début (ans)	Age opératoire	Sexe	Durée d'évolution (ans)	UPDRS III			Stade de Hoehn et Yahr	DEL (mg/j)	Durée des dyskinésies Item 32 UPDRS IV	Durée des off Item 39 UPDRS IV
						Off	On	% d'amélioration				
1	KZ	37	44	F	7	75	11	85,3%	4	900	3	3
2	BO	48	57	F	9	41	4	90,2%	3	610	3	2
3	HF	51	62	F	11	63	22	65,1%	5	950	4	4
4	HK	46	62	F	16	58	9	84,4%	4	560	4	3
5	BA	34	56	M	22	59	13	77,9%	4	1375	4	3
6	KB	39	49	M	10	27	11	59,2%	3	1300	3	1
7	TH	49	62	F	13	38	11	71%	4	766	4	4
8	GA	44	62	M	18	65	8	87,7%	4	600	0	4
9	HJ	36	49	F	13	63	11	82,5%	5	600	0	4
10	OM	41	50	F	9	33	7	78,8%	4	2000	0	4
11	BH	44	56	F	12	47	18	61,7%	5	875	3	4
12	AA	42	62	M	20	46	18	60,8%	3	1500	1	2
Moyenne		42	56	8F/3H	13	51	12	75,4%	4	1003	2,5	3

Commentaire :

H : Homme ; F : Femme. DEL : quantité en mg de L-Dopa ou équivalent par jour.

Item 32 et 39 (UPDRS IV) : voir annexe 1.

Stade de Hoehn et Yahr : correspondant à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient.

2.2. Données opératoires et post-opératoires immédiates :

Tous nos patients ont été opérés par l'équipe neurochirurgicale du Pr. Bellakhdar du service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne, accompagnés de l'équipe du Pr. El Alaoui du service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités de Rabat, assurant les explorations électrophysiologiques et les tests cliniques per-opératoires.

Pour les 8 premiers patients, un neurochirurgien et un neurophysiologiste étrangers ont participé aux interventions. Aucune aide n'a été nécessaire pour les 4 autres, seuls étaient présents nos équipes médicales, une kinésithérapeute compte tenu de la durée de l'intervention, ainsi qu'un ingénieur de Medtronic*.

Le tableau 2 résume la procédure avec le nombre d'électrodes descendues, celle(s) donnant le meilleur enregistrement physiologique avec leur *testing* : leurs effets cliniques et leurs effets secondaires, et enfin l'électrode retenue.

Nous avons débuté par le NST droit dans 6 cas, et par le NST gauche dans 6 cas.

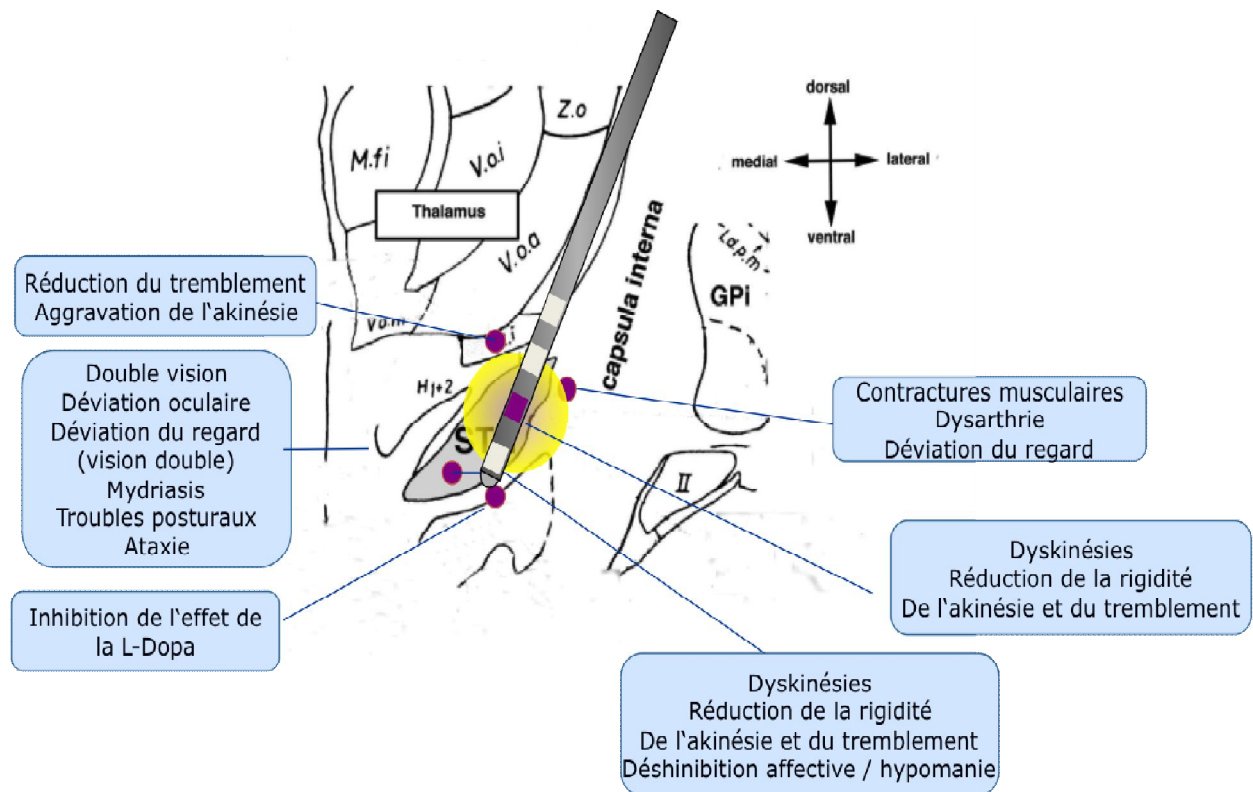
Chez 7 de nos patients, 5 électrodes ont été descendues de chaque côté et leur enregistrement neurophysiologique effectué. Chez la patiente n°4, une seule électrode, l'électrode centrale, a été descendue de chaque côté et choisie comme électrode définitive. Lors du test, cette électrode a donné un bon résultat clinique avec peu d'effets indésirables.

Chez le patient n°5, nous avons descendu 2 électrodes du côté droit, la postérieure et la centrale, et c'est la postérieure, donnant un bon effet sur la rigidité sans aucun effet secondaire, qui a été retenue de ce côté, l'électrode centrale n'ayant enregistré aucune activité du NST. Concernant le côté gauche chez ce même patient, une seule électrode a été descendue et retenue comme électrode définitive, l'électrode centrale.

Pour les autres patients, les électrodes ayant donné le meilleur enregistrement neurophysiologique étaient retenues et testées, seule l'électrode ayant le meilleur effet clinique avec le moins d'effets secondaires était retenue comme électrode définitive. A noter que chez 4 patients (n°2, 3, 6 et 7), une discordance clinique et électrophysiologique a été notée des 2 côtés chez les patients n°2, n°3 et n°7, et dans un seul côté chez le patient n°6. L'électrode définitive a été celle, comme pour les autres patients, donnant le meilleur effet clinique avec le moins d'effets secondaires.

Les effets secondaires principalement notés en per-opératoire lors du test des électrodes étaient variables en fonction de la diffusion de la stimulation et de la localisation de la macro-électrode.

Ils étaient soit permanents nécessitant l'arrêt immédiat de la stimulation tels qu'une déviation oculaire, une dysarthrie, une contracture faciale ou d'un membre ; ou transitoires tels que des fourmillements, des picotements, maux de tête ou sensation de vertige.



Coupe frontale passant à 1,5mm en arrière du point médio-commissural montrant les principaux effets bénéfiques et indésirables liés à la stimulation selon l'emplacement de l'électrode.

Patient		NST Droit					NST Gauche				
		Nombre d'électrodes descendues	Meilleur enregistrement physiologique	Effet clinique positif	Effets secondaires	Electrode retenue	Nombre d'électrodes descendues	Meilleur enregistrement physiologique	Effet clinique positif	Effets secondaires	Electrode retenue
1	KZ	5	Centrale +++	+++	–	Centrale	5	Centrale +++	+++	–	Centrale
2	BO	5	Antérolat. +++ Centrale ++	++ +++	+ –	Centrale	5	Centrale +++ Médiale ++	++ ++	+ +/-	Médiale
3	HF	5	Antérieure +++ Médiale +	+ +++	++ +/-	Médiale	5	Postérieure ++ Médiale ++	++ +++	+ –	Médiale
4	HK	1	Centrale +++	+++	–	Centrale	1	Centrale +++	+++	+	Centrale
5	BA	2	Postérieure +++ Centrale +	+++ ?	– ?	Postérieure	1	Centrale +++	+++	–	Centrale
6	KB	5	Antérolat. +++ Centrale ++	+++ +	–	Antéro-latérale	5	Centrale +++ Antéroméd. +	++ +++	++ –	Antéromédiale
7	TH	5	Antérieure +++ Centrale ++	+++ ++	–	Antérieure	5	Antérieure ++ Latérale +	++ +	++ +	Antérieure
8	GA	5	Antérieure +++ Latérale ++	+++ ++	+/- +/-	Antérieure	5	Centrale +++ Postérieure +++	++ +++	++ +++	Postérieure
9	HJ	5	Centrale +++ Médiale ++	++	–	Médiale	5	Antérieure +++ Médiale ++	+++ +++	+++ +++	Médiale
10	O M	5	Antérieure +++	+++	+/-	Antérieure	5	Médiale	+++	+/-	Médiale
11	BH	5	Antérieure +++ Centrale ++	+++ ++	– +	Antérieure	5	Centrale +++ Médiale ++	+++ ++	+/- +	Centrale
12	AA	5	Latérale +++	+++	–	Latérale	5	Postérieure +++ Médiale ++	+++ ++	+/- +	Postérieure

Tableau 2 : Résultats de l'enregistrement neurophysiologique per-opératoire et électrode retenue.

Le stimulateur a été implanté du côté du premier NST stimulé, et mis en place le jour même dans 9 cas, le lendemain dans 3 cas.

Tous nos patients ont pris leur traitement en post-opératoire immédiat afin d'éviter un état pseudo-catatonique (« *off* » sévère).

Le lendemain de la mise en place des électrodes, tous nos patients ont bénéficié d'une TDM de contrôle et de radiographies standard.

Aucun patient n'a présenté de complications chirurgicales sévères et aucun n'a eu d'infections.

Le début de la stimulation a été réalisé le lendemain ou quelques jours plus tard à cause d'un effet lésionnel (subthalamotomie) chez 8 patients, effet apparaissant tôt et régressif, pouvant persister jusqu'à 3 mois en post-opératoire, gênant de ce fait le réglage des paramètres de stimulation.

Le début de la stimulation était réalisé au service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne par l'équipe du Pr. El Alaoui par une mise en route du stimulateur en choisissant un plot effectif (pas de *testing* à ce niveau) et « allumage » avec un voltage faible de 0,5 V.

Cette mise en route nécessite la coopération du patient que nous avons obtenue avec l'ensemble de nos patients.

Les patients ont été hospitalisés en moyenne 1 semaine au service de Neurochirurgie puis transférés au service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités, où les patients sont hospitalisés avec *testing* de tous les plots, évaluation des scores moteurs UPDRS en « *off médicament – off stimulation* » et en « *off médicament – on stimulation* », et évaluation des effets indésirables survenant en fonction des différents paramètres de stimulation.

2.3. Evolution clinique : Effets positifs de la stimulation cérébrale profonde :

2.3.1. Amélioration des symptômes parkinsoniens :

En post-opératoire immédiat certains patients ont retrouvé une mimique avec une marche quasi normale dès le lendemain de l'opération. Par ailleurs, la patiente n°10 qui présentait des douleurs du « off » insupportables a vu ses douleurs disparaître en per-opératoire, et elle n'a présenté qu'un épisode douloureux une semaine après l'acte chirurgical. Ces effets sont imputables à l'effet lésionnel noté chez ces patients et non à la stimulation.

9 de nos patients ont été suivis à 6 mois, 12 mois et 8 d'entre eux à 24 mois. Les résultats étaient excellents chez 4 patients, bons chez 3 patients et modérés chez 2 patients.

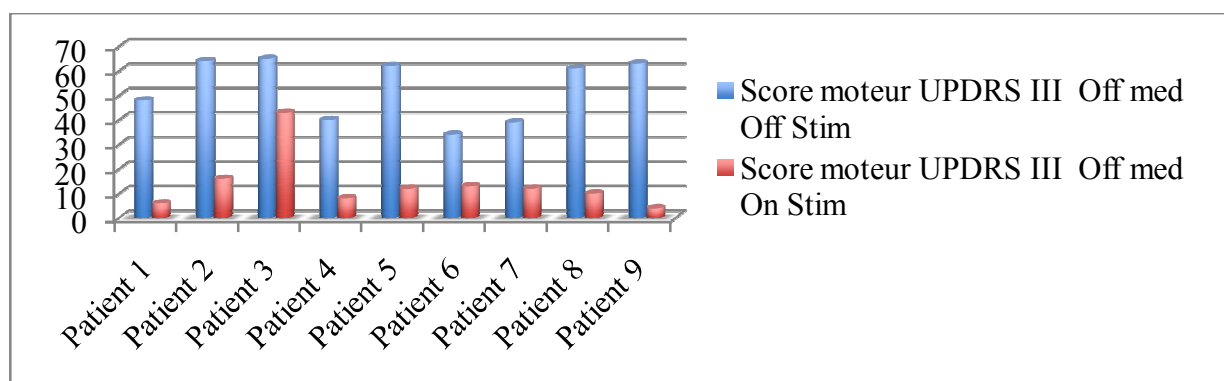
Les tableaux 3, 4 et 5 rapportent l'évolution clinique et le suivi de nos patients à 6 et 12 mois après la stimulation bilatérale du NST et leur état actuel.

2.3.1.1. A 6 mois :

Chez nos patients, le score moteur moyen (UPDRS III) était amélioré de 74%, amélioration importante notée en « off médicament – on stimulation » (stimulation du NST seule).

La disparition des blocages moteurs est en grande partie responsable de l'amélioration du score moteur moyen. En effet, nous avons noté une disparition totale de ces blocages moteurs sauf chez les patients n°2 et n°3, avec une nette régression de la symptomatologie parkinsonienne (tremblement, rigidité, akinésie, freezing). Tous nos patients ont retrouvé une marche quasi normale.

A noter que la patiente n°3 n'a pas eu une amélioration importante, évaluée à seulement 33,8%.

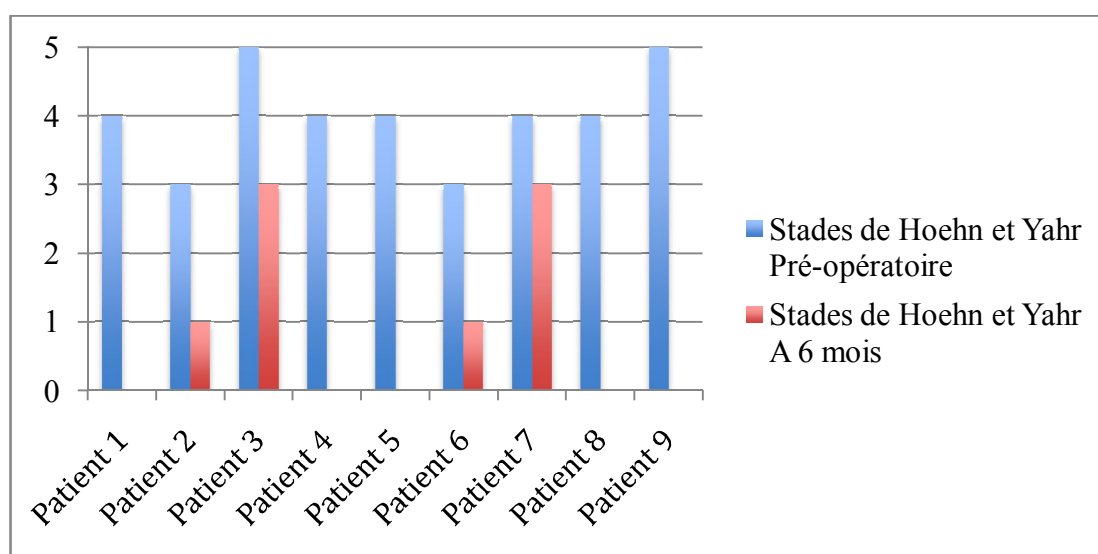


Graphique 1 : Evolution du score moteur UPDRS III 6 mois après la stimulation

Tous nos patients ont en plus pu retrouver une meilleure qualité de vie. En pré-opératoire, le stade de Hoehn et Yahr était compris entre 3 et 5. 6 mois après la stimulation, il était compris entre 0 et 3, avec une amélioration moyenne de 80%.

Chez 8 patients, 6 mois après la chirurgie, les activités de la vie quotidienne sont redevenues réalisables et ne nécessitent plus l'aide d'un tiers, ces patients n'avaient notamment plus besoin d'une tierce personne pour se retourner dans le lit ou pour faire leur toilette.

Concernant les modifications des troubles cognitifs, aucun patient n'a vu ses troubles se modifier ni s'aggraver, hormis un patient qui a commencé à avoir de discrets troubles de l'attention et de la concentration.



Graphique 2 : Evolution des stades de Hoehn et Yahr après 6 mois de stimulation.

Tableau 3 : Evolution clinique et suivi des 9 patients 6 mois après la chirurgie

Patients		UPDRS III			Hoehn et Yahr	DEL (mg/j)			Durée des dyskinésies Item 32 UPDRS IV			Durée des off Item 39 UPDRS IV		
		<i>Off med Off stim</i>	<i>Off med On stim</i>	<i>% d'amélioration</i>		Pré- op	Post- op	<i>% d'amélioration</i>	Pré op	Post op	<i>% d'amélioration</i>	Pré op	Post -op	<i>% d'amélioration</i>
1	KZ	48	6	87,5 %	0	900	187,5	79%	4	0	100%	3	0	100%
2	BO	64	16	75 %	1	610	312,5	49%	3	1	66,6%	2	1	50%
3	HF	65	43	33,8 %	3	950	750	21%	5	0	100%	4	1	75%
4	HK	40	8	80 %	0	560	120	79%	4	2	50%	3	0	100%
5	BA	62	12	80,6 %	0	1375	160	88%	4	1	75%	3	0	100%
6	KB	34	13	61,7 %	1	1300	500	62%	3	0	100%	1	0	100%
7	TH	39	12	69,2 %	3	766	600	22%	4	2,5	37,5%	4	0	100%
8	GA	61	10	83,6 %	0	600	600	0 %	4	0	100%	4	0	100%
9	HJ	63	4	93,6 %	0	600	300	50%	5	0	100%	4	0	100%
Moy.		52,8	13,7	74 %	0,8	851	392,2	54%	2,7	0,7	74%	3,1	0,2	93,5%

Item 32 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle les dyskinésies sont présentes : (0 =Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

Item 39 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en Off : (0 = Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

Hoehn et Yahr : stade de Hoehn et Yahr ; correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient.

2.3.1.2. A 12 mois :

Le score moteur moyen était amélioré de 67,6% en « *off médicament – on stimulation* ».

La patiente n°2 est néanmoins devenue plus akinétique avec aggravation de la dysarthrie et du freezing, nécessitant le changement des plots de stimulation et des paramètres de stimulation mais sans effet majeur, avec passage du stade 1 de Hoehn et Yahr à 6 mois au stade 2 à 12 mois.

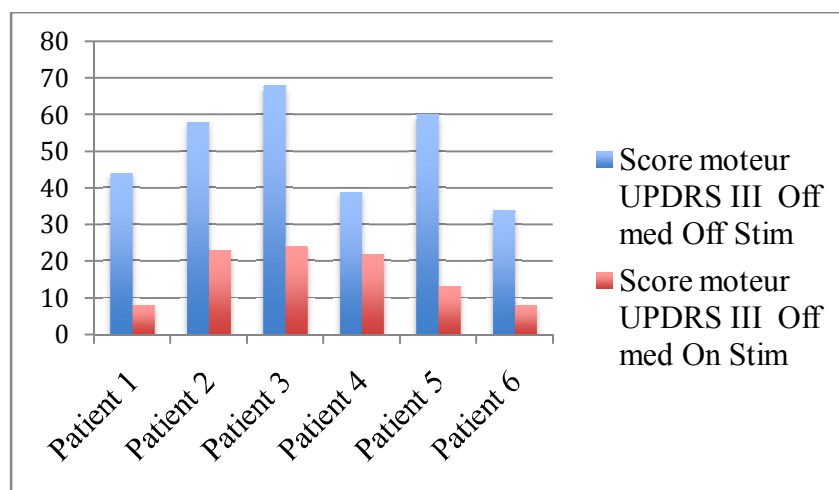
La patiente n°3 a continué de s'améliorer entre 6 mois et 12 mois après la stimulation. Son score moteur UPDRS moyen est passé d'une amélioration de 33,8% à une amélioration de 64,7%.

La patiente n°4 a présenté également une pleurésie tuberculeuse avec aggravation de l'akinésie, des troubles de la marche et dégression du score moteur, ce qui a justifié le changement des paramètres de stimulation avec une amélioration des troubles.

La patiente n°9 a présenté une lourdeur et des spasmes mais restait totalement indépendante, avec arrêt de la L-dopa et poursuite du Trivastal®. Le changement des paramètres de stimulation a pu venir à bout des symptômes rapportés.

Les autres patients ont gardé un état stationnaire avec cependant une augmentation des doses de traitement.

Les stades de Hoehn et Yahr sont restés inchangés, avec une amélioration de l'ordre de 87,8%.



Graphique 3 : Evolution du score moteur UPDRS III après 12 mois de stimulation

Tableau 4 : Evolution clinique et suivi des patients 12 mois après la chirurgie

Patients		UPDRS III			Hoehn et Yahr	DEL (mg/j)			Durée des dyskinésies Item 32 UPDRS IV			Durée des off Item 39 UPDRS IV		
		<i>Off med Off stim</i>	<i>Off med On stim</i>	% <i>d'amélioration</i>		Pré- op	Post- op	% <i>d'amélioration</i>	Pré op	Post op	% <i>d'amélioration</i>	Pré op	Post -op	% <i>d'amélioration</i>
1	KZ	44	8	81%	0	900	430	52,2%	4	1	75%	3	0	100%
2	BO	58	23	60,3%	2	610	450	26,2%	3	2	33,3%	2	0	100%
3	HF	68	24	64,7%	1	950	800	15,7%	5	1	80%	4	0	100%
4	HK	39	22	43,5%	0	560	400	28,5%	4	0	100%	3	0	100%
5	BA	60	13	78,3%	0	1375	500	63,6%	4	0	100%	3	1	66,6%
6	KB	34	8	76%	0	1300	400	69,2%	3	0	100%	1	0	100%
7	TH	—	—	—	0	766	300	61%	4	0	100%	4	0	100%
8	GA	—	—	—	3	600	200	66,6%	4	0	100%	4	0	100%
9	HJ	—	—	—	0	600	200	66,6%	5	0	100%	4	0	100%
Moy.		16	50,5	67,6%	0,6	851	408	50%	2,7	0,4	87,5%	3,1	0,1	96,2%

Item 32 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle les dyskinésies sont présentes : (0 =Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

Item 39 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en Off : (0 = Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

Hoehn et Yahr : stade de Hoehn et Yahr ; correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient.

2.3.1.3. Etat actuel :

A 24 mois, **la patiente n°1** présentait des tremblements au réveil de l'hémicorps gauche avec une légère aggravation de la marche et des dyskinésies de l'hémicorps droit. Elle était sous Modopar®250 seul ¼ cp – ⅛ cp 4 fois par jour (en alternance). Pour remédier à ces symptômes, nous avons d'abord tenté de diminuer le voltage, mais cela entraînait un blocage ; nous avons donc augmenté la fréquence de la stimulation à 195 Hz, avec une bonne évolution. 42 mois après la stimulation, la patiente est autonome, elle conduit sa voiture, et ne présente ni dyskinésies ni blocages. Elle est sous Modopar® 250 : ½ cp 3 à 4 fois par jour et sous Trivastal® 50 : 2 cp*3/j.

La patiente n°2 présente, après 30 mois de stimulation, des troubles de la marche avec freezing, des troubles du sommeil, une agressivité décrite par l'entourage avec irritabilité et angoisse. La patiente a été hospitalisée au service de Neurologie A avec réalisation d'une TDM cérébrale pour vérification de la localisation des électrodes. Après vérification : les électrodes sont bien en place, avec apparition d'une dilatation ventriculaire et d'une atrophie corticale au scanner. Le score moteur moyen de la patiente était de 53/108 en « *off stimulation – off médicament* » et de 27/108 en « *on stimulation – off médicament* », soit une amélioration d'environ 50%. Le *testing* des plots a été réalisé, et les plots retenus ont permis une amélioration modérée de sa symptomatologie.

Près de 2 ans après la mise en place du système de stimulation profonde, **la patiente n°3** présentait une hypokinésie avec une lourdeur des membres et une marche laborieuse avec parfois un tremblement du membre supérieur droit, et était redevenue dépendante de son entourage (n'arrive pas à se retourner seule dans le lit). Elle rapporte notamment 2 chutes dues à des troubles de l'équilibre et de la marche. Le changement des paramètres de stimulation et notamment des plots effectifs et du voltage a permis d'améliorer l'ensemble de ces troubles, avec cependant une marche laborieuse en « *off* » mais la patiente arrive quand même à se lever seule et à marcher.

La patiente n°4, presque 2 ans après la stimulation, a consulté pour une lourdeur du membre supérieur droit et des deux membres inférieurs, avec une difficulté d'utilisation du bras droit (alimentation et habillage difficiles) et vertiges. A l'examen, la patiente présentait une hypokinésie nette du membre supérieur droit par rapport au gauche, avec une

dysarthrie et festination. A noter que la patiente est bloquée le matin au réveil, avec prise d' $\frac{1}{2}$ cp de Modopar® 250 pour pouvoir sortir du lit. La modification des paramètres de réglages avec mise en place d'une stimulation en mode bipolaire a permis d'obtenir une légère amélioration quelques jours plus tard. La patiente est actuellement sous Modopar® 250 $\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{2}$ cp/4h en alternance. La rééducation a également permis de diminuer considérablement les vertiges.

A 34 mois de suivi post-opératoire, **le patient n°5** s'est plaint tout d'abord d'une aggravation du tremblement, d'une lourdeur et de troubles de la marche avec chutes à 2 reprises. Sa femme rapportait également des troubles mnésiques, et le patient n'arrive plus à se retourner seul dans le lit. Nous avons donc modifié les paramètres de stimulation, à savoir une augmentation de 0,1 V à gauche et diminution de 0,1 V à droite avec une amélioration modérée. Cependant, ces paramètres ont provoqués des dyskinésies et un blépharospasme nécessitant la diminution du voltage de chaque côté de 0,1V. A noter que le patient présentait une hyperpnée au moindre mouvement avec une respiration qui devenait ample et bruyante dès qu'il se levait pour marcher. Malgré le changement des paramètres de stimulation, le patient est resté très dyskinétique surtout à la marche rapide, avec une lourdeur du membre inférieur gauche, une marche sur la pointe des pieds, ce qui a justifié une diminution du voltage et un *testing* des plots prévu par la suite. Le patient est actuellement sous Parlodel® 2,5 8 cp/j et Artane® 5 à raison de 1cp*6 / j.

30 mois post-stimulation, **le patient n°6** s'est présenté aux urgences car s'est aggravé avec une aggravation de la lourdeur et du freezing (vu en « catastrophe »). 1 mois auparavant, le patient s'était présenté avec des dyskinésies aux 4 membres et nous avons diminué la stimulation de 0,2 V de chaque côté. Le jour de la consultation aux urgences, à côté des symptômes décrits, le patient rapportait un effet bénéfique, celui de la diminution des dyskinésies, mais cette amélioration était en fait imputable au traitement médical qu'il avait modifié. Il était sous 8cp de Trivastal® par jour et sous $\frac{1}{4}$ cp de Modopar® 250 7 fois par jour. L'aggravation de sa symptomatologie a donc justifié le retour à l'ancien réglage, soit une augmentation du voltage de 0,2V, et une diminution du traitement médical : Modopar®250 $\frac{1}{4}$ cp 4 à 5 fois par jour, et Trivastal® 6cp/j avec une nette amélioration. Cependant, un mois plus tard, la patiente a consulté pour une dégradation de son état moteur avec une

hypokinésie, un freezing le matin avant la prise du Modopar®. L'examen avait également révélé de discrètes dyskinésies du côté gauche, justifiant une diminution du voltage du côté droit, avec amélioration des troubles cités.

La patiente n°7 a gardé une bonne amélioration de la symptomatologie 2 ans après la stimulation avec comme thérapeutique : Modopar® 250 ¼ cp/4h et Trivastal® 50 4 à 6 cp/j, avec néanmoins une atteinte cognitive nette qui interfère avec les réglages des paramètres de stimulation. Cependant, elle a présenté en septembre 2012 une abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) au membre inférieur gauche, avec des ROT vifs, certains diffus pour les autres membres sauf l'achilléen droit qui est normal. Elle marche seule, sans troubles de l'équilibre, mais la marche est spastique avec un fauchage à gauche. Une IRM médullaire était alors souhaitable, mais non compatible avec le matériel de stimulation cérébrale profonde. Actuellement, la patiente se plaint d'un retour des sensations abdominales et elle présente toujours une marche spastique, plus marquée à gauche qu'à droite, avec une hypertonie aux membres inférieurs difficile à qualifier. Les réflexes rotuliens sont toujours vifs, les achilléens sont vifs et diffus aux membres supérieurs, abolis aux membres inférieurs avec un Hoffman à droite. On note par ailleurs une abolition de la sensibilité vibratoire aux membres inférieurs, sauf à la partie proximale du membre inférieur droit. Un EMG a été réalisé et qui est revenu normal. La patiente présente également des troubles mnésiques, avec une amélioration de la symptomatologie parkinsonienne nette (pas de dyskinésies, se retourne seule dans son lit, se lève seule la nuit, indépendante). Une discussion est en cours entre nos deux équipes pour pouvoir réaliser l'IRM médullaire (mise en place du « cache » crânien de l'IRM au niveau cervical ? retrait des électrodes ? arrêt de la stimulation ? ...).

A 24 mois, **le patient n°8a** consulté pour des spasmes de l'hémiface apparaissant parfois lors d'une émotion, avec un léger blocage lors du demi-tour ou du démarrage de la marche. Nous avons alors gardé les mêmes paramètres de stimulation et diminué le Modopar® jusqu'à l'arrêt total, et poursuite uniquement du Trivastal® à raison de 4 cp /j. En Juillet dernier, le patient a présenté une fatigue avec hypersalivation, sans blocages ni tremblements, et parfois quelques spasmes de l'hémiface, tout en restant totalement indépendant. Le Trivastal® a alors été augmenté à raison de 6cp/j avec introduction de l'Artane® ¼ cp le soir pour l'hypersalivation. Actuellement, le patient rapporte une

aggravation de la lourdeur, un freezing lors du franchissement d'obstacles ou du demi-tour, et une dysphonie depuis Août 2012 (TDM demandée par l'ORL). Le patient garde son indépendance. Le voltage a alors été modifié avec amélioration de la symptomatologie.

18 mois après la stimulation, **la patiente n°9** a présenté une dystonie des doigts avec un tremblement léger de la main droite, un spasme de l'hémiface gauche, avec une marche quasi normale (discrètement latéralisée à droite) et une autonomie dans les activités quotidiennes. Le Trivastal® a été diminué à 1cp/j ainsi que le voltage, avec une disparition des mouvements dystoniques et du blépharospasme.

Le tableau 5 résume l'ensemble de ces données avec le tableau 6 qui présente les paramètres de stimulation actuels de nos patients.

Patients	Durée post-stimulation (mois)	Stade de Hoehn et Yahr		DEL (mg/j)		Durée des dyskinésies Item 32 UPDRS IV		Durée des off Item 39 UPDRS IV	
		Pré-Stim	Post-Stim	Pré-Stim	Post-Stim	Pré-Stim	Post-Stim	Pré-stim	Post-Stim
1	42	4	1	900	800	4	0	3	0
2	30	3	3	610	–	3	0	2	1
3	24	5	2	950	675	5	0	4	1
4	23	4	2	560	562,5	4	0	3	1
5	34	4	3	1375	–	4	2	3	0
6	30	3	1	1300	550	3	1	1	0
7	24	4	0	766	500	4	0	4	0
8	24	4	1	600	300	4	0	4	0
9	18	5	0	600	50	5	0	4	0
Moyenne	27,6	4	1,4	851	491	2,7	0,3	3,1	0,3

Tableau 5 : Evolution à long terme des patients : Etat des lieux

Item 32 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle les dyskinésies sont présentes : (0 =Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

Item 39 (UPDRS IV) : la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en Off : (0 = Aucune ; 1 = 1 à 25% de la journée ; 2 = 26 à 50% de la journée ; 3 = 51 à 75% de la journée ; 4 = 76 à 100% de la journée).

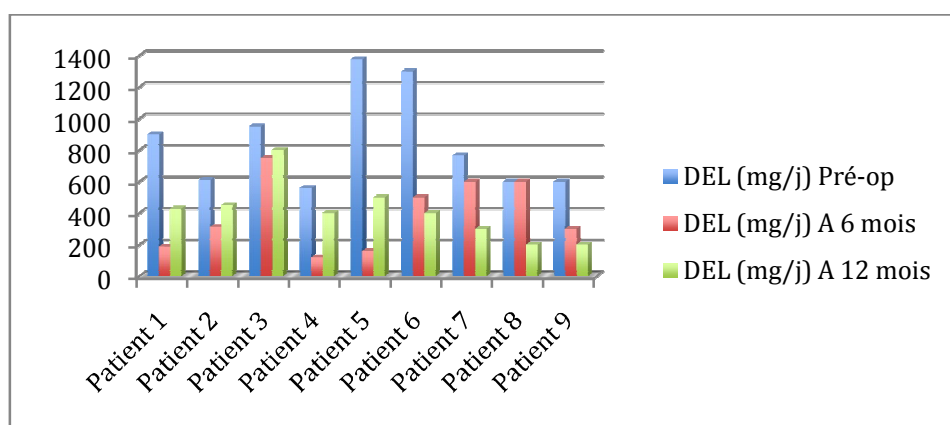
Hoehn et Yahr : stade de Hoehn et Yahr ; correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient.

Patients		Réglages	Plots actifs	
			NST Droit	NST Gauche
1	KZ	Double Monopolaire	3 – 2 –	6 – 5 –
2	BO	Double Monopolaire	1 – et 3 –	6 – et 7 –
3	HF	Bipolaire	7 –	3 – et 0 +
4	HK	Monopolaire	1 –	6 –
5	BA	Double Bipolaire à gauche Bipolaire à droite	7 – et 6+	0 – 1 – et 2 +
6	KB	Double Monopolaire	3 – 2 –	6 – 7 –
7	TH	Bipolaire	6 – et 7+	2 – et 3+
8	GA	Monopolaire	6 –	2 –
9	HJ	Monopolaire à droite Double monopolaire à gauche	5 –	2 – 3 –
10	OA	Monopolaire	11 –	1 –
11	BH	Monopolaire	11 –	2 –

Tableau 6 : Plots actifs et mode de stimulation utilisé chez les 11 patients stimulés.

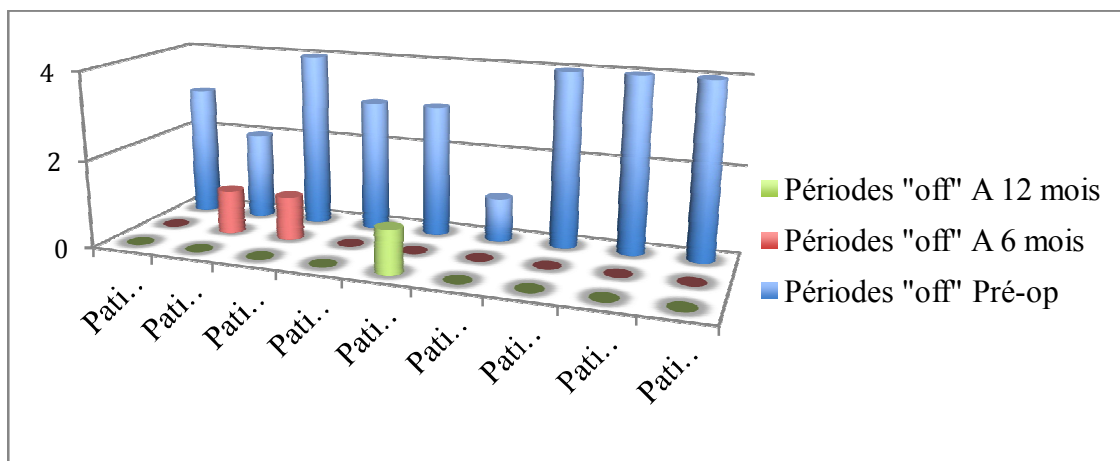
2.4. Traitement et complications :

La moyenne de DEL chez nos patients était de 1003 mg/j en pré-opératoire. Chez nos 9 patients, la moyenne d'amélioration du DEL en 6 mois était de 54% et de 50% en 12 mois, avec une réduction significative de la médication dans 81,2% des cas et arrêt total de la L-Dopa dans 2 cas, ces 2 patients n'ont gardé qu'un agoniste dopaminergique (Trivastal®).



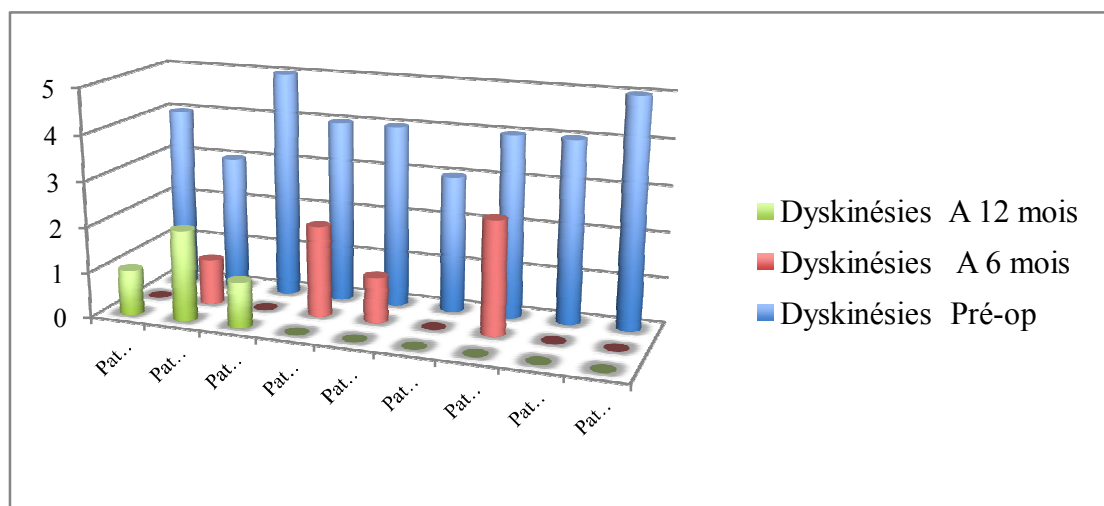
Graphique 4 : Evolution du DEL (mg/j) en pré et post-opératoire.

Les périodes « off » chez tous nos patients ont régressé avec une amélioration de 93% à 6 mois et de 96,2% à 12 mois, elles ont même disparu chez 7 patients (6 mois), et chez 8 patients à 12 mois avec une disparition des périodes « off » chez les patientes 2 et 3 mais chez le patient n°5, on notait une réapparition de ces périodes « off » à 12 mois avec des blocages moteurs minimes.



Graphique 5 : Evolution des périodes « off » (Item 39 de l'UPDRS IV) en pré et post-opératoire

Les dyskinésies également ont subi une nette régression qui est de l'ordre de 74% à 6 mois et de 87,5% à 12 mois avec une disparition totale de ces dyskinésies chez 5 patients à 6 mois, et chez 6 patients à 12 mois. Seuls 3 patients gardaient de discrètes et épisodiques dyskinésies.



Graphique 6 : Evolution des dyskinésies en pré et post-opératoire (Item 32 UPDRS IV)

2.5. Les complications post-opératoires :

Dans notre série, comme vu précédemment, les complications post-opératoires immédiates étaient peu nombreuses. Aucun décès n'a été noté, et aucun patient n'a présenté de morbidité permanente.

1 de nos patient a présenté un hématome au site d'implantation du stimulateur, spontanément résolutif, et 4 d'entres eux ont eu une pneumocéphalie asymptomatique, découverte au scanner de contrôle post-opératoire.

En post-opératoire tardif, 2 de nos patients ont présenté des troubles de l'équilibre, troubles qu'ils ne présentaient pas avant la chirurgie.

Par ailleurs, certains de nos patients ont présenté des complications neuropsychiatriques à type de :

- Tableau de psychose aigue avec délire de persécution trois jours après la chirurgie, régressif sous Clozapine dans un cas
- Etat maniaque dans un cas
- Episode dépressif dans un cas
- Attaque de panique aigue dans un cas
- Et confusion aigue rapidement régressive en quelques jours dans 2 cas.

3. Discussion :

3.1. Données épidémiologiques :

Notre série se caractérise par un âge jeune de début de la maladie, avec un âge moyen de 42+/-8 ans, et 3 antécédents familiaux de maladie de Parkinson. Cette donnée pourrait être expliquée par la présence de formes génétiques de maladie de Parkinson, devant la fréquence assez élevée de mariage consanguin dans notre pays.

L'âge moyen de nos patients au moment de l'opération était de 56 ans (extrêmes entre 44 et 62 ans), contrastant avec un âge un peu plus élevé dans d'autres séries étrangères mais rejoignant les séries marocaines, ceci étant probablement dû à l'âge jeune de début de la maladie chez nos patients (voir tableau 7).

La durée d'évolution moyenne de la maladie était en moyenne de 13 ans (avec des extrêmes entre 7 et 22 ans), contrastant avec une durée d'évolution légèrement plus faible dans les autres séries (marocaines et étrangères). (Voir tableau 7).

Séries	Références	Nombre de patients	Age opératoire	Durée de la maladie
<i>Tagliati et al. 2010</i>	126	50	59,9	10,6
<i>Williams et al. 2010</i>	114	366	59	11.4
<i>Follett et al. 2010</i>		299	62	11.72
<i>Okun et al. 2012</i>		136	60	12.0
<i>Deuschl G, et al. 2012</i>		251	52.6	7.5
<i>Bologna et al. 2012</i>	127	16	63,4	19
<i>CHU Casablanca</i>	—	7	54	11
<i>CHU Rabat, Spécialités</i>	—	6	54	11
<i>Notre série</i>	—	12	56	13

Tableau 7 : Comparatif entre l'âge opératoire et la durée d'évolution dans différentes séries étrangères et marocaines.

L'ancienneté de la maladie et l'application d'une limite d'âge ne semblent pas être un critère déterminant dans la sélection des patients^{78, 122}. Ces deux critères étant essentiellement pris en compte puisqu'une longue durée d'évolution de maladie (ou un début tardif) ainsi qu'un âge élevé au moment de l'intervention augmentaient la possibilité d'observer des signes non-dopaminergiques ou la co-existence de maladie associée^{128, 129}. De même, le risque d'observer des troubles cognitifs et/ou psychiatriques au moment de la sélection, ou pire après l'intervention, serait plus élevé chez les sujets âgés. La durée d'évolution de la maladie semblerait être corrélée à la pente évolutive individuelle de la maladie, plus qu'elle ne serait critère de sévérité de la maladie^{130, 131}. Ainsi, l'ancienneté de la maladie comme critère de sélection est essentiellement lié à l'obtention d'un recul suffisant vis à vis de la maladie permettant de sécuriser au maximum le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique. Une durée de maladie minimale de 5 ans a ainsi été proposée comme premier critère de sélection dans le protocole CAPSIT-PD¹³².

Une étude réalisée en 2007 par une équipe allemande¹³³ avait pour but de voir s'il pouvait y avoir un âge limite pour la stimulation cérébrale profonde. Cette étude rétrospective avait regroupé 73 patients atteints de la maladie de Parkinson, suivi 6 mois avant l'opération et 24 mois après et divisé en 2 groupes :

- Le groupe I qui comprenait 37 patients ayant tous un âge inférieur à 65 ans.
- Et le groupe II regroupant 36 patients dont l'âge était supérieur à 65 ans.

L'âge, le score moteur UPDRS (partie III) en « *on/off* », le stade de Hoehn et Yahr et l'ADL (Activity of Daily Living qui côtoie la qualité de vie), les doses de L-Dopa et les complications étaient examinés.

Des différences significatives avaient été retrouvées concernant l'ADL score et les complications, qui étaient beaucoup plus importantes dans le groupe II : 2 décès (non dus à la chirurgie), une hémorragie cérébrale, 7 psychoses transitoires, 3 infections, 2 pneumonies ; contre seulement 4 psychoses transitoires et 4 infections dans le groupe I. Cependant, ni l'amélioration du score moteur UPDRS III, ni celle du stade de Hoehn et Yahr ni des doses de L-Dopa n'avaient de différences significatives dans les deux groupes.

Cette étude montrait donc que la stimulation cérébrale profonde était aussi efficace chez les patients jeunes que chez les plus âgés, mais avec un risque de morbi-mortalité beaucoup plus élevé chez les sujets plus âgés.

Cette étude rejoint celle citées auparavant, justifiant ainsi l'application par la plupart des auteurs d'une limite d'âge (70 ou 75 ans), sans que ce soit pour autant une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde.

Dans notre série, 5 patients avaient un âge supérieur à 60 ans (limite maximale : 62 ans), avec de bons résultats après 6 et 12 mois concernant toute la symptomatologie parkinsonienne et les fluctuations motrices, sans complications morbides.

Ainsi, l'âge du patient et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson sont certes considérés comme des critères de sélection, mais uniquement à cause du fait qu'une longue durée d'évolution pourrait être associée à la présence de symptômes non répondeurs à la SCP : symptômes non dopaminergiques, signes axiaux... de troubles cognitifs et surtout, en association avec l'âge avancé des patients, à une augmentation du risque de survenue de complications morbides, voire du décès du patient, ce qui serait inacceptable avec ce type de chirurgie, la SCP n'étant en définitive qu'un traitement symptomatique. L'éventualité d'apparition de complications morbides doit donc toujours être évoquée au malade, et le rapport bénéfice/risque estimé par l'ensemble de l'équipe le prenant en charge.

3.2. Effets de la stimulation cérébrale profonde du NST et évolution :

3.2.1. Symptomatologie parkinsonienne :

Selon plusieurs auteurs^{54, 76, 114, 123, 134}, la stimulation du NST reproduirait l'effet d'un traitement à base de L-Dopa, agissant ainsi sur l'ensemble de la symptomatologie parkinsonienne.

Aussi, la stimulation doit être débutée environ 3 mois après la chirurgie, le temps que l'effet lésionnel disparaisse et afin d'obtenir un état parkinsonien marqué permettant d'obtenir des résultats plus évidents lors de la mise en route de la stimulation^{54, 74, 115}.

3.2.1.1. Signes moteurs :

Chez nos patients, le test à la L-Dopa avait révélé une amélioration du score moteur de l'UPDRS (section III) de 75,4%.

9 de nos patients ont été évalués à 6 mois et à 12 mois (mais seuls 6 d'entre eux ont pu bénéficier d'une évaluation du score moteur UPDRS) avec notamment l'évaluation du score moteur UPDRS en « *off stimulation – off médicament* » et « *on stimulation – off médicament* », du stade de Hoehn et Yahr, des dyskinésies grâce à l'item 32 de l'UPDRS et des blocages grâce à l'item 39 de l'UPDRS.

L'amélioration du score moteur moyen notée dans notre série était de 74% à 6 mois, 67,6% à 12 mois, ce qui rejoint les données de la littérature (voir tableau 8). En effet, l'amélioration du score moteur moyen en « *off médicament* » variait entre 50%¹³⁵ à plus de 70%^{136, 137} selon les études.

Cependant, cette amélioration décroît au fur et à mesure du suivi, c'est ainsi qu'à 12 mois nos patients présentaient une amélioration du score moteur moyen de 67,6% contre 74% à 6 mois. Ce constat est confirmé dans les données de la littérature, plusieurs études montrant l'apparition de symptômes non dopasensibles et donc non répondeurs à la stimulation, notamment des signes axiaux et troubles de la marche (évolution naturelle de la maladie) réduisant alors l'amélioration du score moteur moyen.

Auteur	Référence	Nombre de patients	Amélioration UPDRS III	Réduction L-Dopa
<i>Benabid et al. 1998</i>	138	51	75%	30 – 50%
<i>Krack et al 1998</i>		8	71%	56%
<i>Kumar et al 1999</i>		7	58%	40%
<i>Printer et al 1999</i>		9	45%	–
<i>Vesper et al 2001</i>		38	52%	53%
<i>Krack et al 2004</i>	135	49	54%	63%
<i>Kleiner et al 2006</i>	136	–	52%	60%
<i>P. Silberstain 2009</i>	137	471	56%	52%
<i>CHU Casablanca 2012</i>	–	7	63%	65 %
<i>Notre série</i>	–	12	74%	54%

Tableau 8 : Amélioration du score UPDRS III et réduction du DEL selon les séries.

Une étude réalisée en 2004 avait permis de vérifier ces données ¹³⁵. 49 patients avaient été évalués grâce à l'UPDRS score section III avant, 1 an, 3 ans et 5 ans après la chirurgie (7 patients n'ayant pas terminé l'étude : 3 sont décédés et 4 perdus de vue). A 1 an, l'auteur rapportait une amélioration du score moteur en « *off* » par rapport à l'état de base de 54%, la dysarthrie étant le seul signe moteur non amélioré. Cependant, entre la 1^{ère} et la 5^{ème} année, l'auteur rapporte une aggravation de l'akinésie, de la dysarthrie, de la stabilité posturale et du freezing, résultat probable de l'évolution spontanée de la maladie (signes non dopasensibles) avec régression de l'amélioration du score moteur moyen UPDRS.

Dans une autre étude de 2008 comprenant 50 patients ¹³⁹, l'amélioration du score moteur à 2 ans était d'environ 53% avec nette amélioration de la symptomatologie parkinsonienne (tremblement, rigidité et akinésie), mais ce score est passé à 42,2% à 5 ans devant l'aggravation des signes axiaux et de l'akinésie.

Les signes axiaux sont les moins répondeurs à la chirurgie, et constituent même dans quelques cas une contre-indication relative à la stimulation s'ils sont avancés. Dans notre série, ils étaient bien améliorés entre 6 et 12 mois en post-opératoire, mais ont cependant réapparu après 2 ans avec rigidité axiale, troubles de l'équilibre et chutes chez 2 patients.

Tous nos patients étaient au stade de complications motrices et leur stade de Hoehn et Yahr moyen était de 4. Celui-ci s'est amélioré de 80% 6 mois après la chirurgie, et de 87,8% à 12 mois, et devant l'évolution des troubles posturaux chez nos patients, et l'aggravation de la marche, il est passé à 65% d'amélioration par rapport à avant la chirurgie. Une étude réalisée en 2001 ¹³⁸ montrait une amélioration de 80% du stade de Hoehn et Yahr après la chirurgie, mais dans la majorité des cas, cette amélioration est de l'ordre de 50 à 60% ^{114, 123, 137}.

Ces différentes études montrent alors clairement l'amélioration de la symptomatologie parkinsonienne avec la stimulation du noyau sous-thalamique. Mais cette amélioration à une limite, en moyenne 5 ans après la mise en place du système de stimulation ^{135, 139} et ce à cause de la progression de la maladie et l'apparition de symptômes non dopasensibles, tels que l'instabilité posturale, le freezing, les troubles cognitifs et les symptômes non dopaminergiques comme les troubles dysautonomiques, bulbaires ou cognitifs évolués.

Une étude réalisée en 2008 ¹⁴⁰ sur les effets des fréquences de la stimulation subthalamique sur les troubles sévères de la marche dans la maladie de Parkinson évoluée avait révélé qu'à

des fréquences élevées (130Hz), soit la fréquence habituellement utilisée pour la stimulation cérébrale profonde, il y avait une aggravation de la marche et du freezing au cours de l'évolution. Mais ils ont également noté qu'avec une fréquence plus faible, 60 Hz, il y avait une nette amélioration de la marche avec quasi disparition totale du freezing, nous incitant alors à utiliser une nouvelle stratégie de réglages chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de la marche et un freezing sous stimulation du NST. Cette stratégie consisterait à utiliser une combinaison de 130 Hz avec un voltage habituel (3,3V en moyenne) dans les premières années d'évolution, et un haut voltage (5,5 V en moyenne) avec une fréquence plus faible (60 Hz) chez les patients développant un freezing dans les années qui suivent la stimulation. Cette étude concluait également que les faibles fréquences permettaient également de contrôler l'akinésie, signe également non contrôlé par la stimulation à long terme et compliquant l'évolution de la maladie de Parkinson, ce qui permettrait de retarder la régression du score moteur moyen à long terme, voire de continuer son amélioration ou tout du moins de le stabiliser au delà de la limite fatidique des 5 ans.

3.2.1.2. Signes non moteurs :

Parmi nos patients, une patiente en particulier se plaignait de douleurs du « *off* » très intenses, constituant d'ailleurs sa principale plainte. Ces douleurs sont totalement disparues avec la mise en place de la stimulation, d'une part suite à un effet lésionnel net et d'autre part grâce à la stimulation. Ceci rejoint les résultats d'une étude publiée en 2012 ¹³⁴. Cette étude regroupait 25 patients, la douleur du « *off* » était présente chez 72% des patients en pré-opératoire, et chez seulement 36% des patients en post-opératoire, confirmant l'efficacité de la stimulation du NST sur les douleurs parkinsoniennes.

Les troubles cognitifs quant à eux étaient très discrets chez certains de nos patients. L'étude citée de 2004 ¹³⁵ avait montré une tendance non significative à l'aggravation des scores reflétant l'état cognitif. Par ailleurs, d'autres études ^{54, 120, 121} avaient montré qu'il n'y avait pas d'altération de l'état cognitif, sauf si les scores étaient à la limite de la normale.

D'autres études ont révélé la possibilité de complications neuropsychiatriques avec la stimulation cérébrale profonde du NST. Cependant, ces complications ont nettement diminué grâce à la sélection des patients et à l'amélioration des critères d'inclusion. Par ailleurs, une

étude réalisée en 2012¹⁰⁰ montrait même une amélioration de certains troubles anxieux et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ceux-ci faisant déjà partie des indications de la stimulation cérébrale profonde mais avec une cible autre que le noyau sous-thalamique.

3.2.2. Traitement et complications thérapeutiques :

Dans notre série, la stimulation cérébrale profonde a permis une diminution nette du traitement médicamenteux, avec une diminution significative du DEL dans 81,2 % des cas et arrêt de la L-dopa et maintien d'un agoniste dopaminergique dans 22% des cas. Cette diminution était de 54% à 6 mois, 50 % à 12 mois et de 42 % par la suite (moyenne de suivi de 27 mois). Notre série rejoint les données de la littérature, où l'on note une régression du DEL de 50 à 70% selon les études^{123, 136, 137, 138}.

Cette diminution du traitement a permis une régression des dyskinésies, cotées dans notre série à 74% à 6 mois, 87,5% à 12 mois et 88% par la suite. Ceci rejoint la littérature où une diminution de la durée des dyskinésies (voire disparition des dyskinésies) était entre 70 et 80%¹⁴¹ avec une régression des fluctuations motrices associées.

Les blocages du « *off* » ont également subi une régression, notamment en durée avec parfois disparition totale, ceci étant la conséquence directe de la stimulation et non de la diminution du traitement⁵⁴.

3.3. Complications post-opératoires :

3.3.1. A court et moyen terme :

Les effets secondaires à court terme concernent essentiellement les complications liées à la chirurgie d'implantation des électrodes et la chirurgie d'implantation du neurostimulateur.

Une étude randomisée publiée en 2012⁸⁸ avait étudiée 175 cas au CHU de Clermont-Ferrand à la recherche des complications de la stimulation cérébrale profonde (incluant traitement de la maladie de Parkinson avec 154 cas, mais aussi dystonie, tremblement essentiel et TOC). Tous les effets secondaires étaient analysés rétrospectivement, l'engagement du pronostic vital ou une ré-intervention non programmée étant considérés comme un effet indésirable grave. L'étude avait alors relevé 13% de complications lors du positionnement de l'électrode, dont 5 graves nécessitant une ré-intervention et 1 décès (autopsie refusée par la famille) et

9,2% lors de l'implantation du stimulateur. Ces complications comprenaient principalement les hémorragies cérébrales, les infections, les hématomes du site d'implantation du stimulateur...

Dans notre série, aucun cas de décès n'a été rapporté ni aucune complication morbide pouvant laisser des séquelles neurologiques, contrairement à d'autres séries ^{83, 85, 122} où les auteurs rapportent des hématomes intracérébraux avec déficit neurologique variable.

Les effets secondaires à moyen terme concernent essentiellement les effets liés à la stimulation, variables en fonction de la localisation des plots effectifs et des paramètres de stimulation. Néanmoins, ces effets sont réversibles lors de l'arrêt ou de la diminution de celle-là, et sont plus fréquents lorsque le positionnement de l'électrode n'est pas optimal et peuvent alors limiter le voltage nécessaire à l'obtention du meilleur effet clinique. Il s'agit essentiellement de paresthésies, de phénomènes de contractures musculaires, de déviation oculaire, de dysarthrie ou de dyskinésies lors de l'augmentation rapide du voltage. L'aggravation ou l'apparition d'une apraxie à l'ouverture yeux (ou blépharospasme) est un effet indésirable pouvant être présent et permanent chez 15% des patients opérés, nécessitant l'injection d'une toxine botulinique ⁷⁶. On le retrouve chez 2 de nos patients, mais cédant lors de la modification des réglages.

3.3.2. A long terme :

A long terme, les principales complications de la stimulation du NST restent les troubles neuropsychiatriques. Selon une étude publiée en 2009 ¹⁰⁰, les bénéfices moteurs de la SCP se sont accompagnés de troubles psychiatriques : dépression, accès maniaque et troubles anxieux, et seraient le reflet de la modulation délétère du système limbique par la stimulation et de la sélection et/ou de la prise en charge inappropriée des patients ayant des antécédents psychiatriques. Avec l'amélioration de la prise en charge pré-opératoire et des critères de sélection, ces troubles ont vu leur fréquence diminuée. Ainsi, les épisodes dépressifs et les états d'apathie post-opératoires sont rapportés dans 1,5 à 25 % des cas, et cette complication a été relevée chez un patient de notre série, patient qui avait des antécédents de dépression notamment.

A savoir que cet état d'apathie ne répond pas aux antidépresseurs, et seules l'introduction ou l'augmentation du traitement médicamenteux dopaminergique est efficace¹⁴².

Par ailleurs, selon l'étude citée, près de 60% des patients présentent en post-stimulation des troubles anxieux, rapportés chez une de nos patientes. Cependant, il s'avèrerait aussi, selon la même étude, que certains troubles anxieux, notamment les TOC, répondent favorablement à la stimulation. Selon cette étude, les troubles anxieux s'aggravent en post-opératoire, mais ne constituent pas une complication de la stimulation (n'apparaissent pas avec la stimulation).

A côté des troubles neuropsychiatriques, certains auteurs^{123, 143, 144} rapportent des troubles de l'équilibre dans 3 à 10% des cas, troubles qui n'existaient pas avant la stimulation.

3.4. Aspects cliniques et financiers :

Nous rapporterons ici le résultat d'une étude réalisée en 2005¹²². Cette étude était une étude prospective multicentrique conduite chez 95 patients parkinsoniens consécutifs opérés de stimulation bilatérale des NST. Cette étude a montré que le coût total semestriel de la maladie de Parkinson par patient a diminué de 10 087 Euros (soit 111 965 Dhs) avant la chirurgie à 1673 Euros (soit 18 570 Dhs) après la chirurgie, grâce essentiellement à la diminution du coût des médicaments, le patient ayant des doses médicamenteuses bien plus faibles qu'avant la chirurgie. Cette économie a donc permis un retour sur l'investissement financier de la procédure opératoire estimé à 36 904 Euros (soit 409 634 Dhs) en 2,2 ans, représentant ainsi un rapport coût sur bénéfice clinique favorable de cette chirurgie.

Au Maroc, la procédure chirurgicale est estimée à 230 000 Dhs environ, prise en charge à 80% par la Mutuelle Générale et à 100% pour les patients porteurs de l'assurance médicale complémentaire de la fondation Mohammed VI des œuvres sociales de l'éducation. Cette prise en charge couvre également les remplacements du boîtier de stimulation. Cependant, bien des patients n'ont encore pas accès à cette chirurgie, bien qu'ils remplissent tous les critères de sélection, à cause du manque de couverture sociale et du niveau économique souvent bas de ces patients.

Conclusion :

Nous avons rapporté notre expérience concernant 12 patients ayant bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique dans le cadre d'une maladie de Parkinson idiopathique, tous les patients étant au stade de complications motrices et fluctuations non jugulées par le traitement médical bien qu'optimal.

Les résultats de notre étude étaient satisfaisants et rejoignaient les données de la littérature, avec une amélioration du score moteur moyen UPDRS, des dyskinésies et des blocages et une réduction significative du traitement médical. Le but de ce traitement était donc atteint, avec notamment une amélioration de la qualité de vie de nos patients qui ont retrouvé leur indépendance et leur autonomie.

Cependant, la stimulation cérébrale profonde, bien qu'apportant des résultats spectaculaires, ne reste qu'un traitement symptomatique, et la maladie continue sa progression naturelle avec apparition de signes non contrôlés par celle-là, nous mettant devant de nouvelles difficultés. La limite des 5 ans reste un obstacle à surmonter, et des études viennent apporter des réponses aux nombreuses questions posées par l'évolution de la maladie et l'efficacité de la stimulation (changement des fréquences, augmentation du voltage, choix de cible différente, thérapie cellulaire, ...).

Le patient stimulé est en effet porteur d'une nouvelle maladie, différente de celle qu'il connaissait. Il ne s'agit plus de prendre en charge une maladie de Parkinson, mais une maladie de Parkinson post-stimulation, avec tous les avantages et inconvénients de celle-ci.

Ainsi, la prise en charge optimale des « nouveaux » patients nécessite un suivi régulier, avec une prise en charge multidisciplinaire incluant neurochirurgiens, stéréotacticiens, neurologues, neuroradiologues, neuropsychologues et kinésithérapeutes, avec un travail de longue haleine, dont le patient doit être informé. L'obtention des bénéfices cliniques de la stimulation peut en effet prendre plusieurs mois, se stabiliser pendant des années, ou au contraire disparaître rapidement selon les patients.

Enfin, le coût de l'intervention restant élevé, cela limite le nombre de patients pouvant bénéficier de ce traitement offrant une deuxième « lune de miel » thérapeutique, efficacité durant 5 ans avant l'apparition des signes axiaux et troubles non répondeurs (voire aggravés) par la stimulation.

Annexes

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

I. Etat mental, comportemental et thymique

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

II. Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période *on* et en période *off*)

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

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

III. Examen moteur (période *on* ou *off*)

18. Parole		19. Expression faciale	
Normale	0	Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1	Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2	Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3	Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Incompréhensible	4	Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4

20. Tremblement de repos		21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	
Absent	0	Absent	0
Léger, et rarement présent	1	Léger, présent lors de l'action	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2	Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3	Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4	Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)		23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Absente	0	Normal	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1	Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude	1
Légère ou modérée	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4	Peut à peine effectuer le mouvement	4
24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)		25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normal	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Peut à peine effectuer la tâche	4

26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)		27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normaux	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Pousse sur les bras du siège	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Incapable de se lever sans aide	4
28. Posture		30. Démarche	
Normalement droite	0	Normale	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1	Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festination, ni propulsions possibles	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2	Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté	3	Perturbation sévère de la marche nécessitant une aide	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4	Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)			
Normale			0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide			1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur			2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément			3
Incapable de se tenir debout sans aide			4

**30. Bradykinésie corporelle et hypokinésie
(combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)**

Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

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

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

Conseils :

- 1) Important de noter la période (*on* ou *off*) chez le patient fluctuant et l'heure de l'examen.
- 2) Noter chaque main séparément pour les items 23 et 24. Demander les deux mains ensemble pour l'item 25 (ceci permet de mettre en évidence une atteinte droite ou gauche de la maladie)
- 3) Remplir l'item 33 du facteur IV qui évalue l'intensité des dyskinésies. Car même si on ne cote que le score moteur, les dyskinésies gênent l'appréciation de ce score en *on*.
- 4) L'item 31 est un bon reflet du score moteur. Si vous disposez d'un temps très court, ne remplissez que cet item.
- 5) Pour plus d'objectivité, il est nécessaire de remplir cette échelle sans connaître la précédente cotation
- 6) Signification globale des résultats :
 - 6 – 12 / 108 : période de lune de miel
 - 12 – 30 / 108 : maladie installée
 - 30 – 80 / 108 : maladie sévère

Pièges :

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

IV. Complications du traitement

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

Autres complications	
40. Le patient est-il anorexique, a-t-il des nausées ou des vomissements ?	
Non	0
Oui	1
41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?	
Non	0
Oui	1
42. La patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?	
Non	0
Oui	1

V. Stades de Hoehn et Yahr

- Stade 0 : Pas de signe de la maladie
- Stade 1 : Maladie unilatérale
- Stade 1,5 : Maladie unilatéral, plus atteinte axiale
- Stade 2 : Maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre
- Stade 2,5 : Maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée
- Stade 3 : Maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome
- Stade 4 : Handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide
- Stade 5 : Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé

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

- 100 % : Totalelement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 % : Complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés
- 80 % : Complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de sa difficulté et de sa lenteur.

- 70 % : Pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 % : Partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
- 50 % : Est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.
- 40 % : Très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 % : Effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
- 20 % : Ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidités sévères.
- 10 % : Totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.
- 0 % : Certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

Annexe 2 : Echelle de Dépression de Montgomery et Asberg

(MADRS)

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

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

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

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

1- TRISTESSE APPARENTE	
Observée à l'abattement, à l'humeur sombre, à la perte d'espoir (c'est-à-dire plus qu'un coup de cafard), au discours, à l'expression du visage, au maintien. Coter en fonction de la gravité, de l'impossibilité de dérider le patient.	
Pas de tristesse apparente.	0
Parait découragé mais sourit facilement.	1 – 2
Parait triste et malheureux la plupart du temps	3 – 4
Parait constamment misérable, découragé.	5 – 6
2- TRISTESSE EXPRIMEE	
Évaluée aux plaintes du patient, que l'humeur déprimée se reflète ou non dans sa présentation. Inclut mauvais moral, abattement, sentiment de ne pouvoir être aidé, perte d'espoir. Coter en fonction de l'intensité, de la durée et de la mesure dans laquelle l'humeur est, selon le patient, influencée par les événements.	
Tristesse occasionnelle, adaptée aux circonstances	0
Triste, à plat, mais sourit mais difficulté.	1 – 2
Sentiment pénétrant de tristesse, d'humeur sombre, encore susceptible d'être influencée par les circonstances.	3 – 4
Vécu permanent de tristesse, de souffrance, de découragement.	5 – 6

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

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

Annexe 3 : Fiche de recueil des résultats des tests d'évaluation

Neuropsychiatrique.

**EXAMENS PRELIMINAIRES POUR STIMULATION SOUS
THALAMIQUE**

Droitier
Profession :

EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE (Effectué le

▪ **MATTIS**

Attention :	/37	Concepts :	/39
Initiation :	/37	Mémoire :	/25
Verbale :	/30	Orientation :	/9
Motrice :	/7	Rappel :	/7
Construction :	/6	Rec Verbale :	/5
		Rec Visuelle :	/4

Score Total : 134/144

▪ **TRAIL A :** Temps : Erreurs =

▪ **TRAIL B :** Temps : Erreurs =

▪ **FIGURE DE REY**
Temps =

▪ **TEST DE JUGEMENT D'ORIENTATION DE LIGNES DE BENTON :** /30

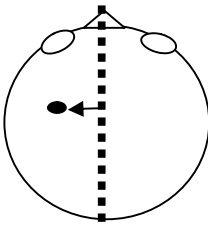
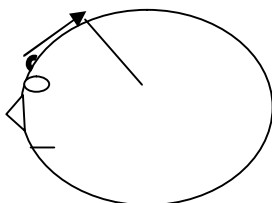
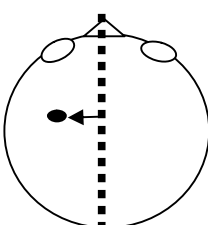
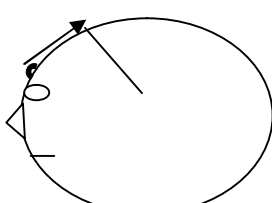
Conclusion :

Annexe 4 : Fiche de recueil du calcul des coordonnées de la cible
choisie pour la SCP.

Brain target planning					
Hospital name					
Patient Name / Code					
Patient date of birth					
Implant date					
Brain target planned					

Stereotactic coordinates						Functional Coordinates Final		
				Left Target	Right Target		Left Target	Right Target
	AC	PC	MCP					
LAT						LAT		
AP						AP		
VERT						VERT		
			Ring			Trajectory Length		
			Arc			Sagittal angle		
						Coronal angle		
AC – PC Length				mm		Entry Point		
3rd ventricle width at MCP				mm		LAT		
						AP		
						VERT		

**Annexe 5 : Fiche de recueil des coordonnées à reporter sur le
cadre stéréotaxique**

Patient Name				
First Side		Left		Right
Number of electrodes		Left		Right
Microdrive configuraton		+		X
Left STN / VIM / Gpi		distance entry point to midline brain  distance eye brow to entry point 		
Frame coordinates				
LAT = X				
AP = Y				
VERT = Z				
Ring				
Arc				
Skull Thickness	mm			
Right STN / VIM / Gpi		distance entry point to midline brain  distance eye brow to entry point 		
Frame coordinates				
LAT = X				
AP = Y				
VERT = Z				
RING				
ARC				
Skull Thickness	mm			

Annexe 6 : Fiche de recueil des données de l'enregistrement des microélectrodes

Nom de l'Hôpital

Nom du Patient

Date

Configuration des électrodes

Cible et trajectoire

Position on FHC Microdrive	+	Center	Anterior	Posterior	Medial	Lateral	Macrostim positions	DBS lead
	X	Center	Ant-Med	Ant-Lat	Post-Med	Post-Lat		
20	T - 10							
20,5	T - 9.5							
21	T - 9							
21,5	T - 8.5							
22	T - 8							
22,5	T - 7.5							
23	T - 7							
23,5	T - 6.5							
24	T - 6							
24,5	T - 5.5							
25	T - 5							

25,5	T - 4.5							
26	T - 4							
26,5	T - 3.5							
27	T - 3							
27,5	T - 2.5							
28	T - 2							
28,5	T - 1.5							
29	T - 1							
29,5	T - 0.5							
30	Target							
30,5	T + 0.5							
31	T + 1							
31,5	T + 1.5							
32	T + 2							
32,5	T + 2.5							
33	T + 3							
33,5	T + 3.5							
34	T + 4							
34,5	T + 4.5							
35	T + 5							
35,5	T + 5.5							
36	T + 6							
36,5	T+6.5							
37	T+7							

37,5	T+7.5							
38	T+8							
38,5	T+8.5							
39	T+9							
39,5	T+9.5							
40	T+10							

Left	Ant.....mm		M I D L I N E B R A I N		Ant.....mm	R I G H T		
	Cent.....mm			Cent.....mm				
	Lat.....mm	Med.....mm		Med.....mm	Lat.....mm			
	Post.....mm			Post.....mm				
Left	Ant Lat...mm	Ant Med...mm	M I D L I N E B R A I N		Ant Med...mm	Ant Lat...mm	R I G H T	
	Cent.....mm			Cent.....mm				
	Post Lat...mm	Post Med...mm		Post Med...mm	Post Lat...mm			

Annexe 7 : Fiche de recueil de l'enregistrement de la stimulation des macroélectrodes

Enregistrement des Macroélectrodes					Légende		0 : Ligne de base			
Hôpital					T : Tremblement		+ : 25% d'amélioration			
Nom du Patient					R : Rigidité		++ : 50% d'amélioration			
Date		MS : Membre Supérieur			A : Akinésie		+++ : 75% d'amélioration			
Cible et trajectoire		ML : Membre Inférieur			B : Bradykinésie		++++ : Disparition du symptôme			
Position de la Stimulation	Stimulation (mA)	Fréquence (Hz)	Largeur d'impulsion (µsec)	Effets cliniques sur les symptômes						Effets secondaires
				R (A)		T		A/B		
				MS	ML	MS	ML	MS	ML	
POS=A	0,0	130	60							Ligne de base 1
	1,0	130	60							
Position sur le tube-guide	2,0	130	60							
	3,0	130	60							
	4,0	130	60							
	5,0	130	60							
	6,0	130	60							

Résumé

Résumé

Titre : La Neurostimulation Cérébrale Profonde dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson.

Auteur : Mlle. BELARABI Laïla

Mots clés : Neurostimulation Cérébrale Profonde (SCP) – Noyau sous-thalamique (NST) – Maladie de Parkinson

Dix ans après la révolution thérapeutique, née de la découverte de la L-dopa, quelques équipes pionnières installaient la renaissance d'un nouveau traitement chirurgical stéréotaxique de la maladie de Parkinson, non ablatif, bilatéral et réversible : la stimulation cérébrale profonde (SCP). Trois cibles sont retenues: le noyau ventral intermédiaire, le pallidum interne et le noyau sous-thalamique (NST), le NST restant la cible la plus efficace tant sur le contrôle de la triade parkinsonienne que sur la réduction des doses médicamenteuses.

Notre étude prospective rapporte les résultats de la SCP du NST chez 12 patients atteints de MPi au stade avancé, suivis au service de Neurologie A de l'Hôpital des Spécialités.

Le système de SCP est constitué d'électrodes implantées et d'un neurostimulateur, délivrant une stimulation électrique à haute fréquence.

L'indication de la SCP se pose devant l'apparition de complications motrice invalidantes. Les patients retenus pour la SCP dans notre étude répondent tous à des critères de sélection précis. La procédure chirurgicale comprend le repérage anatomique, étape la plus importante dont dépendent les résultats de la SCP, et l'intervention chirurgicale. Ces deux étapes ont été réalisées au service de Neurochirurgie de l'Hôpital Avicenne.

Les résultats à 6 mois étaient excellents dans 4/9 cas, bons dans 3/9 cas et modérés dans 2/9 cas avec une amélioration des dyskinésies dans 6/8 cas et réduction des doses médicamenteuses dans 81,2 % des cas. Le recul de notre étude est insuffisant pour juger des résultats des 3 derniers patients.

Malgré les résultats spectaculaires de la SCP, la maladie de Parkinson continue sa progression avec l'apparition de symptômes non dopasensibles et non contrôlés par la SCP, le patient est alors porteur d'une nouvelle « pathologie » : « *La Maladie de Parkinson post-stimulation* ».

Abstract

Title: Deep Brain Stimulation in neurosurgical treatment of Parkinson's disease.

Author: Mrs BELARABI Laila.

Key-words: Deep Brain Stimulation (DBS) – Subthalamic Nucleus (STN) – Parkinson's disease.

Ten years after the therapeutic revolution that emerged from the discovery of L-Dopa, some pioneer teams led the rebirth of a new non-ablative, bilateral and reversible stereotaxical surgical treatment for Parkinson's disease: deep brain stimulation. Three targets were retained: Vim, Gpi and STN, the STN remains the most effective target both on the control of the parkinsonian triad and on the reduction of drug doses.

Our prospective study reports the results of DBS in 12 patients with advanced MPi, followed by the Neurology Department A of the Specialties' Hospital.

The DBS system consists of implanted electrodes and a pulse generator, supplying a high-frequency electrical stimulation.

The DBS's indication arises before the onset of motor complications disabling. Patients selected for the DBS in our study all meet specific selection criteria.

The surgical procedure includes anatomical identification, the most important step on which depend the results of the DBS, and surgery. These two steps were carried out at the Neurosurgery Department of the Avicenna's Hospital.

The results at 6 months were excellent in 4/9 cases, good in 3/9 cases and moderate in 2/9 cases with an improvement of dyskinesia in 6/8 cases and reduction of drug doses in 81.2% of cases. The decline of our study is insufficient to judge the results of the last 3 patients.

Despite the spectacular results of the DBS, the MPi continues its progress with the appearance of not dopasensibles symptoms not controlled by DBS; the patient is then carrier of a new "disease": *"The post-STN Parkinson's disease."*

ملخص

عنوان البحث: التحفيز العميق للدماغ في العلاج الجراحي لمرض باركنسون

المؤلف: بلعربي ليلي

الكلمات الرئيسية: التحفيز العميق للدماغ - النواة تحت المهاد - مرض باركنسون

بعد عشر سنوات من الثورة العلاجية، ولدت من اكتشاف ل-دوبا، بعض الفرق الرائدة طورت علاجا جراحيا جديدا لمرض باركنسون، غير مزيل، ثنائي، و عكسي : التحفيز العميق للدماغ. ويتم اختيار ثلاثة أهداف : النواة البطنية المتوسطة، النواة الشاحبة الداخلية، والنواة تحت المهاد التي تبقى الهدف الأكثر فعالية على الثالوث الباركنسوني و على التقليل من جرعات الأدوية.

دراستنا التي هي عبارة من دراسة تتبعية ل 12 مريضا بمرض باركنسون في مرحلة متقدمة، يتابعون في مصلحة الجهاز العصبي 'أ' بمستشفى الاختصاصات.

ويتكون نظام التحفيز العميق للدماغ من الأقطاب الكهربائية المزروعة ومولد النبض، تزويد تحفيزا كهربائيا عالي التردد. يتم اللجوء إلى التحفيز العميق للدماغ عند بداية ظهور المضاعفات الحركية للمرض، و المرضى الذين تم استهدافهم بهذه التقنية في دراستنا هم الذين تتوفر فيهم الشروط اللازمة.

العملية الجراحية تشمل تحديد النواة تحت المهاد، و هي المرحلة الأكثر أهمية، يليها التدخل الجراحي الذي يتم في مصلحة جراحة المخ والأعصاب في مستشفى ابن سينا.

النتائج بعد 6 أشهر كانت ممتازة عند 9/4 حالات، وحسنة في 9/3 حالات ومعتدلة في 9/2 حالات مع تحسين خلل الحركة في 8/6 حالات والحد من جرعات الأدوية في 81.2% من الحالات. لم يسمح العامل الزمني لدراستنا للحكم على نتائج 3 حالات أخرى.

على الرغم من النتائج المثيرة للتحفيز العميق للدماغ فإن مرض باركنسون يستمر لدى المريض، مع ظهور أعراض جديدة ليست حساسة لمادة الدوبامين، و يصعب الحكم فيها بواسطة تقنية التحفيز العميق للدماغ، فيسمح المريض عند إذن حاملا ل"مرض جديد يدعى "مرض باركنسون بعد التحفيز العميق للدماغ".

Références Bibliographiques

1. PARENT A, FORTIN M, CÔTE P, et al.

Calcium-binding proteins in primate basal ganglia. *Neurosci Res* 1996 ; 25 : 309 – 334

2. PARENT A, HAZARTI L.

Functional anatomy of the basal ganglia I The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995 ; 20 : 91 – 127.

3. PARENT A, HAZARTI L.

Functional anatomy of the basal ganglia II The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995 ; 20 : 128 – 154.

4. CHEVALIER G, DENIAU J.

Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neuroscience* 1990 ; 13 : 277.

5. PARENT A, CICCHETTI F.

The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 199-202.

6. PLENZ D, KITAI S.

A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999 ; 400 : 677-682

7. LAITINEN L, HARIZ M, BERGENHEIM A.

Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992 ; 58 : 14 – 21.

8. LAITINEN L, BERGENHEIM A, HARIZ M.

Leksell's postero-ventral-pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 53 – 61.

9. DAMIER P.

Aspects neurochimiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-062-A-10*, 2003, 9 p.

10. GIBB Wr, LEES AJ.

The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989 ; 15 : 27-44

11. GRAY F.

Neuropathologie des syndromes parkinsoniens. *Rev Neurol* 1988 ; 144 : 229-248.

12. GRAYBIEL AM.

Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 244-254

13. ZHANG ZX, ROMAN GC.

Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993 ; 12 : 195-208

14. LANGSTON JW, KOLLER WC.

Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. *Neurology* 1991 ; 41 (suppl 2) : 5-7

15. FEARNLEY JM, LEES A.

Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991 ; 114 : 2283-2301

16. HIRSCH EC, GRAYBIEL AM, AGID YA.

Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988 ; 334 : 345-348

17. MORRISH PK, RASHKI JS, SAWLE GV, BROOKS DJ.

Measuring the rate of progression in Parkinson's disease with [18 F] dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 314-319

18. SAWLE GV, WROE SJ, LEES AJ, BROOKS DJ, FRACKOWIAK RS.

The identification of presymptomatic parkinsonism: clinical and [18F] dopa positron emission tomography studies in an irish kindred. *Ann Neurol* 1997 ; 32 : 609-617

19. HOEHN MM, YAHR MD.

Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967 ; 17 : 427-442

20. RASCOL A.

La maladie de Parkinson. Paris : Acanthe, Masson Smith Kline Beecham, 1998 : 1-246

21. Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson.

Textes des experts, Textes du groupe bibliographique et recommandations du jury (texte court et texte long). *Rev Neurol* 2000 ; 156 (suppl 2b) : 1-294.

22. LANGSTON JW, BALLARD PA.

Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phényl-1, 2, 3, 6, - tetrahydropyridine (MPTP). *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 310.

23. LANGSTON JW, FORNO LS, TETRUD J, REEVES AG, KAPLAN J, KARLUK D.

Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans, years after 1-methyl-4- phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydroxypyridine exposure. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 598-605.

24. BROUSSOLLE E, MOLLION H, DU□RR A, THOBOIS S ET BRICE A.

Aspects génétiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie*, 17-061-A-15, 2002, 9 p.

25. GUILLARD A, CHASTANG C, FENELON G.

Étude à long terme de 416 cas de maladie de Parkinson, facteurs de pronostic et implications thérapeutiques. *Rev Neurol* 1986 ; 142 : 207-214

26. MARSDEN CD, PARKES JD.

Success and problems of longterm levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977 ; 1 : 345-349

27. ZIEGLER M, DE RECONDO J, RICHER A.

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie*, 17-062-A-10, 1994 : 1-23

28. M ZUBER.

Maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0950, 1998, 5 p

29. VIALLET F, GAYRAUD D, BONNEFOI B, RENI L, AURENTY R.

Maladie de Parkinson idiopathique : Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Neurologie*, 17-060-A-50, 2010.

30. VIALLET F.

Fluctuations et dyskinésies lors de la maladie de Parkinson. *Neurologie* 1998 ; 6 : 21-24

31. CHASE TN, MOURADIAN MM, ENGBER TM.

Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993 ; 43 (suppl 6) : S23-S27

32. VIALLET F, AURENTY R, AZULAY JP, BLIN O, MESURE S.

Analyse multiparamétrique des marches normale et pathologique : nouveaux concepts et perspectives. *Lettre Neurol* 1999 ; (n° hors série) : 69-74.

33. GENTIL M, POLLAK P, PERRET J.

La dysarthrie parkinsonienne. *Rev Neurol* 1995 ; 151 : 105-112

34. VIALLET F, MEYNADIER Y, LAGRUE B, MIGNARD P, GANTCHEVA R.

The reductions of tonal range and of average pitch during speech production in “off” parkinsonians are restored by L-DOPA. *Mov Disord* 2000 ; 15 (suppl 3) : 131

35. HUGHES AJ, DANIEL SE, KIFFORD L, LEES AJ.

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 1992 ; 55 : 181-184

36. VIALLET F, GAYRAUD D, BONNEFOI-KYRIACOU B, DUPEL-POTTIER C ET AURENTY R.

Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie*, 17-060-A-50, 2001, 26 p.

37. JANKOVIC J.

Parkinson-plus syndromes. *Mov Disord* 1989 ; 4 (suppl 1) : S95-S119

38. PARKINSON J.

Essay on the shaking palsy. Sherwood Neely and Jones *London* 1917 : 16

39. HORSLEY V.

Remarks of the surgery of the central nervous system *Br Med J* 1890 ; 21

40. BROWDER J.

Section of fibers of anterior limb of internal capsula in parkinsonism. *Am J Surg* 1948 ; 8 : 459 – 462

41. COOPER I.

Ligation of the anterior choroidal arteries for involutionary movements of parkinsonism’s. *Psychiatr Q* 1953 ; 317 – 319

42. HASSLER R, RIECHERT T.

Indikationen und Lokalisations methode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* 1954 ; 25 : 441 – 447.

43. ALBE-FESSARD D, ARFEL G, GUIOT G, et al.

Identification et délimitation précise de certaines structures sous-corticales de l'homme par l'électrophysiologie. Son intérêt dans la chirurgie stéréotaxique des dyskinésies. *CR Acad Sci (Paris)* 1961 ; 253 : 2412 – 2414.

44. NARABAYASHI H.

Vim thalamotomy for tremor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1964 ; 6 : 209 – 215.

45. OHYE C, MAEDA T, NARABAYASHI H.

Physiologically defined Vim nucleus Its spécial reference to control of tremor. *Appl Neurophysiol* 1976/1977 ; 39 : 285 – 295

46. TASKER R, SIQUEIRA P, HAWRYLYSHYN L.

What happened to Vim thalamotomy for Parkinson's disease ? *Appl Neurophysiol* 1983 ; 46 : 68 – 83.

47. SIEGFRIED J, LIPPITZ B.

Bilatéral chronic électrostimulation of ventroposterolateral pallidum : a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurg* 1994 ; 35 : 1126 – 1130.

48. LIMOUSIN P, POLLAK P, BENAZZOUZ A, et al.

Effects on parkinsonian's symptoms of bilatéral sub-thalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995 ; 345 : 91 – 95.

49. SIEGFIED J. et coll.

Neurochirurgie, 1997, 43, Suppl. 1. Edition Masson.

50. CARRON R. et al.

Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale à haute fréquence. Revue de littérature et concepts actuels. *Neurochirurgie* 2012.

51. BENABID A.L., CHABARDES S., MITROFANIS J., POLLAK P.

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 67 – 81.

52. D. DEVOS *et coll.*

Mécanismes physiopathologiques de la stimulation à haute fréquence dans la maladie de Parkinson : restauration des systèmes oscillatoires de haute et basse fréquences. *Rev Neurol (Paris)* 2005 ; 161 : 11, 1029-1043.

53. VITEK JL.

Mechanisms of deep brain stimulation : excitation or inhibition. *Mov Disord*, 2002, 17: S69-72.

54. V. FRAIX, P. POLLAK, S. CHABARDES, C. ARDOUIN, A. KOUDSIE, A. BENAZZOUZ, P. KRACK, A. BATIR, J.-F. LE BAS, A.-L. BENABID.

La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 5, 511-521.

55. N. ECH-CHERIF EL KETTANI, M. FIKRI, N. EL FATEMI, M. RAHMANI, MR. EL HASSANI, N. CHAKIR, M. ALAOUI-FARIS, F. BELLAKHDAR, M. JIDDANE.

Repérage IRM des noyaux sous-thalamiques dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson, 2011.

56. J. VOLKMANN.

Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) S462–S465

57. SCHALTENBRAND G, WAHREN W.

Atlas for Stereotaxy of the Human Brain 2nd ed. Stuttgart: *Georg Thieme Publishers*, 1977

58. BENABID A, BENAZZOUZ A, HOFFMANN D, LIMOUSIN P, KRACK P, POLLAK P.

Longterm electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998, 13:119–125.

59. DEFEBVRE L., KRYTSKOWIAK P., BLOND S., DESTEE E.

Stimulation électrique chronique du pallidum interne et du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson. *Press Med*, 2000, 29:1525 – 31 ;

60. BURCHIEL KJ., ANDERSON VC, FAVRE J, HAMMERSTAD JP.

Comparaison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease : results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999 ; 45 : 1375-82.

61. BENABID AL, POLLAK P, GAO D *et al.*

Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, 1996, 84: 203-214.

62. POLLAK P, FRAIX V, KRACK P *et al.*

Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002a, 17: S75-83.

63. DEFEBVRE L, BLATT JL, BLOND S, BOURRIEZ JL, GIEU JD, DESTEE A.

Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1996, 53: 898-903

64. PINTER MM, ALESCH F, MURG M, HELSCHER RJ, BINDER H.

Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol*, 1999, 246: 907-913.

65. CAPARROS-LEFEBVRE D, BLOND S, FELTIN MP, POLLAK P, BENABID AL.

Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: possible involvement of the centre médian and parafascicularis complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67: 308-314.

66. POLLAK P, BENABID AL, LIMOUSIN P, BENAZZOUZ A.

Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 1997, 74 : 213-220.

67. VOLKMANN J, STURM V, WEISS P *et al.*

Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1998, 44: 953-961.

68. LOHER TJ, BURGUNDER JM, WEBER S, SOMMERHALDER R, KRAUSS JK.

Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 395-399.

69. BEJJANI B, DAMIER P, ARNULF I *et al.*

Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology*, 1997, 49: 1564-1569.

70. KRACK P, POLLAK P, LIMOUSIN P, HOFFMANN D, XIE J, BENAZZOUZ A, BENABID AL.

Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*, 1998b, 121: 451 – 457.

71. GHIKA J, GHIKA-SCHMID F, FANKHAUSER H *et al.*

Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg*, 1999, 91: 313-321.

72. DEN DUNNEL VF., STAAL MJ.

Anatomical alterations of the subthalamic nucleus in relation to age: a postmortem study. *Mov Disord*. 2005 Jul; 20(7):893-8.

73. LIMOUSIN P, POLLAK P, BENAZZOUZ A *et al.*

Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 1995, 345: 91-95.

74. OSTERGAARD K, SUNDE N, DUPONT E.

Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord*, 2002, 17: 693-700.

75. LAGRANGE E, KRACK P, MORO E *et al.*

Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*, 2002, 59: 1976-1978.

76. LIMOUSIN P, KRACK P, POLLAK P, BENAZZOUZ A, ARDOUIN C, HOFFMANN D, BENABID AL.

Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1105-1111.

77. KRACK P, POLLAK P, LIMOUSIN P, BENAZZOUZ A, DEUSCHL G, BENABID AL.

From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*, 1999, 122: 1133-1146.

78. FRAIX V, POLLAK P, VAN BLERCOM N, XIE J, KRACK P, KOUDSIE A, BENABID AL.

Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, 2000, 55: 1921-1923.

79. STEPHANE DERREY *et coll.*

Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: Usefulness of Intraoperative Radiological Guidance. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008 ; 86 : 351–358.

80. Enregistrement & Stimulation Cérébrales Stéréotaxiques.

Master de neurophysiologie DCEM1 - Enregistrement et stimulations cérébrales stéréotaxiques – Mars 2011. Université Pierre et Marie Curie – Site Pitié-Salpêtrière.

81. LIMOUSIN P, POLLAK P, HOFFMANN D, BENAZZOUZ A, PERRET JE, BENABID AL.

Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord*, 1996, 11: 231-235.

82. GL DEFER.

Conférence de consensus. Texte des experts. Le traitement chirurgical: critères d'inclusion. *Rev Neurol* 2000, 156 ; S2b 251 – 256.

83. POLLAK P, BENABID A, KRACK P, LIMOUSIN P, BENAZZOUZ AL.

Deep brain stimulation. In : (Jankovic J, Tolosa E, eds), *Parkinson's disease, Vol.*, 1998, pp. 1085-1101.

84. BRUDER *et al.*

Complications post-opératoires en chirurgie réglée. *La réanimation chirurgicale. S. Verlag ; Paris*, 2007 ; pp. 301 – 316.

85. HARIZ GM, LINDBERG M, BERGENHEIM AT.

Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health- related quality of life in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 ; 72: 47-52.

86. LYONS K.E., WILKINSON S.B., OVERMAN J., PAHWA R.

Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology*, 2004 ; 63, 612 – 616.

87. UMEMORA *et al.*

Deep brain stimulation for movement disorders : morbidity and mortality in 109 patients. *Neurosurg* ; 2003 ; 98 : 779 – 784.

88. MENDES MARTINS V., *et al.*

Complications chirurgicales de la stimulation cérébrale profonde : expérience clinique à propos de 184 cas. *Neurochirurgie*, 2012.

89. VESPER J, CHABARDES S, FRAIX V, SUNDE N, OSTERGAARD K.

Dual channel deep brain stimulation system (Kinetra) for Parkinson's disease and essential tremor: a prospective multicentre open label clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 ; 73: 275 – 280.

90. MARTIN C.

Working group of Experts of the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients: application to Neurosurgery. 1999 update. *Neurochirurgie*, 2000 ; 402 – 405.

91. BEJJANI BP, HOUETO JL, HARIZ M *et al.*

Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology*, 2002 ; 59: 1425-1427.

92. BERNEY A, VINGERHOETS F, PERRIN A *et al.*

Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology*, 2002 ; 59: 1427 – 1429.

93. HOUETO JL, MESNAGE V, MALLET L *et al.*

Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 ; 72: 701-707.

94. AARSLAND D, LARSEN JP, LIM NG, JANVIN C, KARLSEN K, TANDBERG *Eet al.*

Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492-6.

95. FENELON G, MAHIEUX F, HUON R, ZIEGLER M.

Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 2000 ; 123 : 733 – 45.

96. ARDOUIN C, VOON V, WORBE Y, ABOUAZAR N, CZERNECKI V, HOSSEINI Het al.

Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* ; 2006 ; 21 : 1941 – 6.

97. VOON V, KRACK P, LANG AE, LOZANO AM, DUJARDIN K, SCHU□PBACH Met al

A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 2008 ; 131 : 2720 – 8.

98. SOULAS T, GURRUCHAGA JM, PALFI S, CESARO P, NGUYEN JP, FENELON G.

Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008 ; 79 : 952 – 4.

99. 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.

100. N. Jaafari, P. Giré, J.L. Houeto.

Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson et complications neuropsychiatriques. *Presse Med.* 2009 ; 38 : 1335–1342.

101. VOON V, KUBU C, KRACK P, HOUETO JL, TROSTER AI.

Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006 ; 21 : S305 – 27.

102. FUNKIEWIEZ A, ARDOUIN C, KRACK P, FRAIX V, VAN BLERCOM N, XIE Jet al.

Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003 ; 18 : 524 – 30.

- 103. FUNKIEWIEZ A, ARDOUIN C, COOLS R, KRACK P, FRAIX V, BATIR A *et al.***
Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 ; 21 : 1656 – 62.
- 104. ROMITO LM, RAJA M, DANIELE A, CONTARINO MF, BENTIVOGLIO AR, BARBIER A *et al.***
Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 ; 17 : 1371 – 4.
- 105. TRILLET M, VIGHETTO A, CROISILE B, CHARLES N, AIMARD G.**
Hémiballisme avec libération thymo-affective et logorrhée par hématome du noyau sous-thalamique gauche. *Rev Neurol (Paris)* ; 1995 ; 151 : 416 – 9.
- 106. HOUETO JL, MALLET L, MESNAGE V, TEZENAS DU MONTCEL S, BEHAR C, GARGIULO M *et al.***
Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 1090 – 5.
- 107. FUNKIEWIEZ A, ARDOUIN C, CAPUTO E, KRACK P, FRAIX V, KLINGER H *et al.***
Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004 ; 75 : 834 – 9.
- 108. EVANS AH, KATZENSCHLAGER R, PAVIOUR D, O'SULLIVAN JD, APPEL S, LAWRENCE AD *et al.***
Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 397 – 405.
- 109. EVANS AH, PAVESE N, LAWRENCE AD, TAI YF, APPEL S, DODER M *et al.***
Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 852 – 8.

110. SCOTT R, GREGORY R, HINES N *et al.*

Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. *Brain*, 1998 ; 121 : 659-675.

111. TROSTER AI, FIELDS JA, WILKINSON SB *et al.*

Unilateral pallidal stimulation for Parkinson's disease: neurobehavioral functioning before and 3 months after electrode implantation. *Neurology*, 1997 ; 49 : 1078-1083.

112. ARDOUIN C, PILLON B, PEIFFER E *et al.*

Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*, 1999 ; 46: 217-223.

113. FIELDS JA, TROSTER AI, WILKINSON SB, PAHWA R, KOLLER WC.

Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 1999 ; 101: 182-188.

114. DEUSCHL G, *et al.*

Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease : Concept and standards of the EARLYSTIM-study, *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012

115. LOPIANO L, RIZZONE M, BERGAMASCO B *et al.*

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. *Neurology*, 2001 ; 56 : 552-554.

116. YOKOYAMA T, SUGIYAMA K, NISHIZAWA S, YOKOTA N, OHTA S, UEMURA K.

Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 1999 ; 45 : 41-47; discussion 47-49.

117. M. U. FERRAYE, B. DEBU, V. FRAIX XIE-BRUSTOLIN, S. CHABARDESP. KRACK, AL. BENABID, P. POLLAK.

Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 2008.

118. GENTIL M, CHAUVIN P, PINTO S, POLLAK P, BENABID AL.

Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain Lang*, 2001 ; 78 : 233-240.

119. HARIZ MI.

Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord*, 2002 ; 17 : S162-166.

120. SAINT-CYR JA, TREPANIER LL, KUMAR R, LOZANO AM, LANG AE.

Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 2000 123 : 2091-2108.

121. ALEGRET M, JUNQUE C, VALLDEORIOLA F, VENDRELL P, PILLERI M, RUMIA J, TOLOSA E.

Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2001 ; 58: 1223-1227.

122. FRAIX V., HOUETO J.L., LAGRANGE C., LE PEN C., KRYSTKOWIAK, GUEHL D., ARDOUIN C., WELTER M.L., MAUREL F, DEFEBVRE L., ROUGIER A., BENABID A.L., MESNAGE V., LIGIER M. BLOND S., BURBAUS P., BIOULAC B, DESTEE A, CORNU P., POLLAK P., POUR LE GROUPE SPARK.

Résultats cliniques et économiques de la stimulation du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* ; 2005 ; 161 : 1, 1S15 – 1S16.

123. M.U. FERRAYE, B. DEBU, P. POLLAK.

Deep Brain Stimulation Effect on Freezing of Gait. *Movement Disorders Vol. 23, Suppl. 2*, 2008, pp. S489–S494

124. M. U. FERRAYE, B. DEBU, V. FRAIX, L. GOETZ, C. ARDOUIN, J. YELNIK, C. HENRY-LAGRANGE, E. SEIGNEURET, B. PIALLAT, P. KRACK, J.-F. LE BAS, A.-L. BENABID, S. CHABARDE'S AND P. POLLAK.

Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain A Journal Of Neurology*, 2009.

125. J. VOLKMANN *et al.*

Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 ; 21 Suppl 14 : S284 – 289

126. TAGLIATI *et al.*

Lack of Motor Symptoms Progression in Parkinson's Disease Patients With Long-Term Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation. *International Journal of Neuroscience*, 2010, 120, 717–723.

127. M. BOLOGNA, A. FASANO, N. MODUGNO, G. FABBRINI, A. BERARDELLI.

Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and l-dopa on blinking in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 235 ; 2012 : 265–272.

128. RAJPUT AH.

Movement disorders and aging. *In* : Movement disorders : neurologic principles and practice, 1997 ; pp 673 – 686.

129. PAULSON HL, STERN MB.

Clinical manifestations of Parkinson's disease. . *In* : Movement disorders : neurologic principles and practice, 1997 ; pp 183 – 199.

130. MORRISH PK., SAWLE GV., BROOKS DJ.

An [¹⁸F]dopa PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*, 1996, 119 : 585 – 591.

131. MORRISH PK., SAWLE GV., BROOKS DJ.

Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 59 : 597 – 600.

132. DEFER, G. L., WIDNER, H., MARIE, R. M., R. LEVIVIER, M. CORE.

Assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, 1999, 14(4), 572–584.

133. VESPER *et al.*

Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients –analysis of outcome and complications. *BMC Neurology*, 2007, 7:7

134. DANIEL CIAMPI DE ANDRADE *et al.*

Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain (153)*, 2012, 1107–1113.

135. KRACK *et al.*

Suivi à 5 ans de la stimulation bilatérale du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; 160 : 1, 1S17

136. KLEINER-FISMAN G, HERZOG J, FISMAN DN, TAMMA F, LYONS KE, PAHWA R, *et al.*

Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006 Jun ; 21 (Suppl. 14) : S290e304.

137. PAUL SILBERSTEIN *et al.*

Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines. *Journal of Clinical Neuroscience* 16, 2009, 1001–1008

138. VESPER *et al.*

Results of Chronic Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease: A 1-Year Follow-Up Study. *Surg Neurol* 2002 ; 57 : 306–313.

139. WIDER C, POLLO C, BLOCH J, BURKHARD PR, VINGERHOETS FJ.

Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14 : 114–119.

140. MOREAU *et al.*

Effet des fréquences de la stimulation subthalamique (NST) sur les troubles sévères de la marche dans la maladie de Parkinson évoluée. *Rev Neurol*, 2008, S24 – S25.

141. DEN OUDSTEN BL, VAN HECK GL, DE VRIES J.

Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007 15 : 22(11): 1528e37

142. CZERNECKI V., SCHUPBACH M., YAICI S., *et al.*

Apathy following subthlamic stimulation in Parkinson. *Mov Disord*, 2008.

143. HARIZ MI, REHNCRONA S, QUINN NP, SPEELMAN JD, WENSING C.

Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord*, 2008; 23 : 416 – 21.

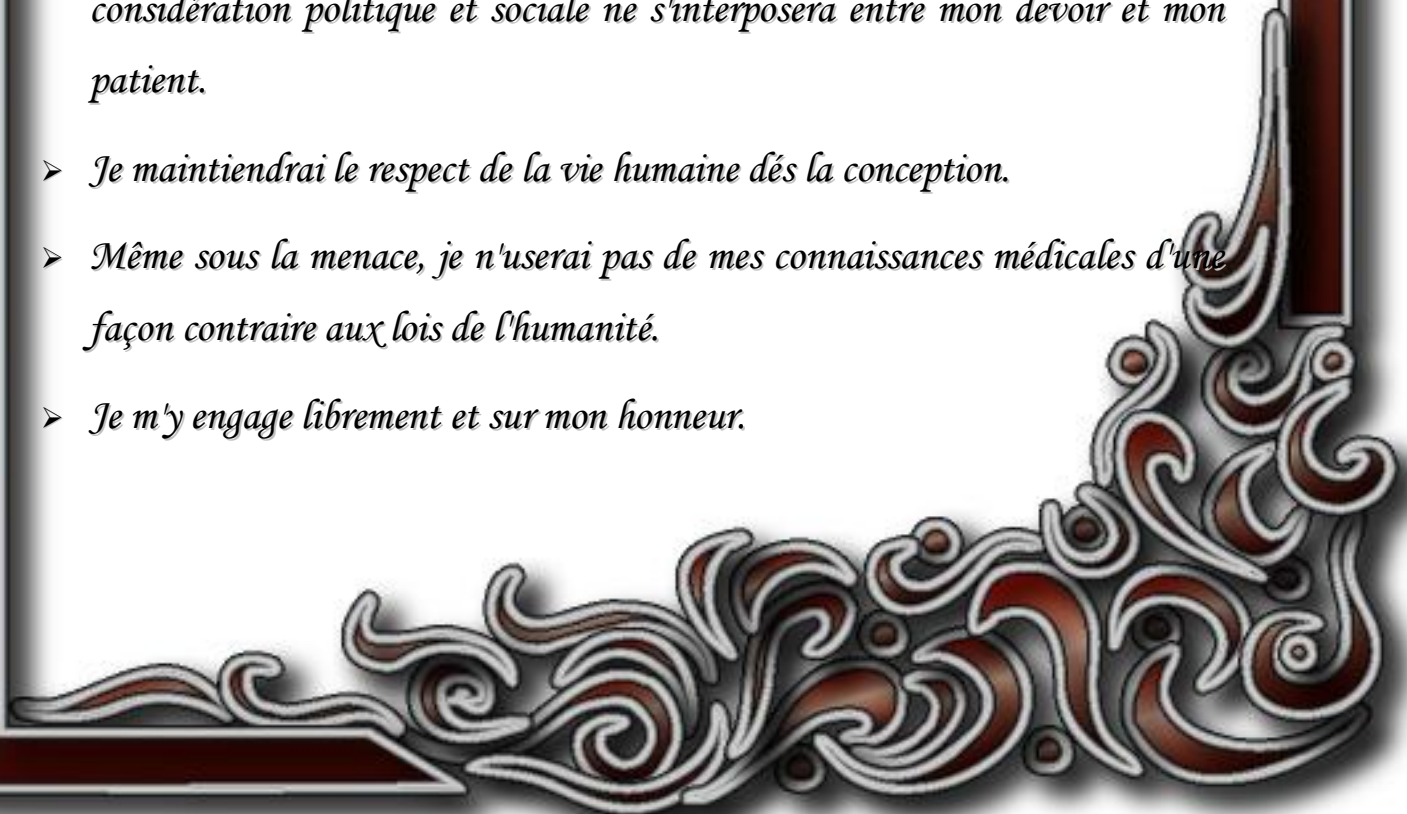
144. LIMOUSIN P, SPEELMAN JD, GIELEN F, JANSSENS M

Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 289 – 96.

Serment d'Hippocrate

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

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



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2013

أطروحة رقم: 24

التحفيز العميق للدماغ في العلاج الجراحي

لمرض الباركنسون

بصدد 12 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 05 فبراير 2013

من طرفه

الآنسة: ليلى بلعربي

المزودة في: 13 ماي 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التحفيز العميق للدماغ – النواة تحت المهاد – مرض باركنسون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: فؤاد بالأخضر

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

مشرف

السيد: رشيد كانه

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد: محمد جيدان

أستاذ في علم التشريح

السيد: فارس العلوي

أستاذ في طب الأعصاب

السيدة: مريا بنعبد الجليل

أستاذة مبرزة في طب الأعصاب

أعضاء