

Année 2018

Thèse N°159

**Le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson
expérience préliminaire et revue de la littérature au CHU
Mohammed VI à Marrakech.**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 29/05/2018

PAR

Mlle. CHARII SMAHANE

Née : 09 JUILLET 1990.

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Parkinson_ Neurochirurgie _ Stimulation cérébrale profonde _
Enregistrement Electrophysiologique_ Noyau sous thalamique_ Evolution.

JURY

Mr.	S.AIT BEN ALI Professeur de Neurochirurgie.	PRESIDENT
Mr.	H.GHANNANE Professeur de Neurochirurgie.	RAPPORTEUR
Mme.	N.CHERIF IDRISI EL GANOUNI Professeur de Radiologie.	JUGES
Mr.	M. M.LMEJJATI Professeur de Neurochirurgie.	
Mr	M.CHRAA Professeur de Neurologie.	
Mr	M. LAGHMARI	

Professeur de Neurochirurgie.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيُّ
الْحَكِيمُ

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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



Liste des professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie

BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

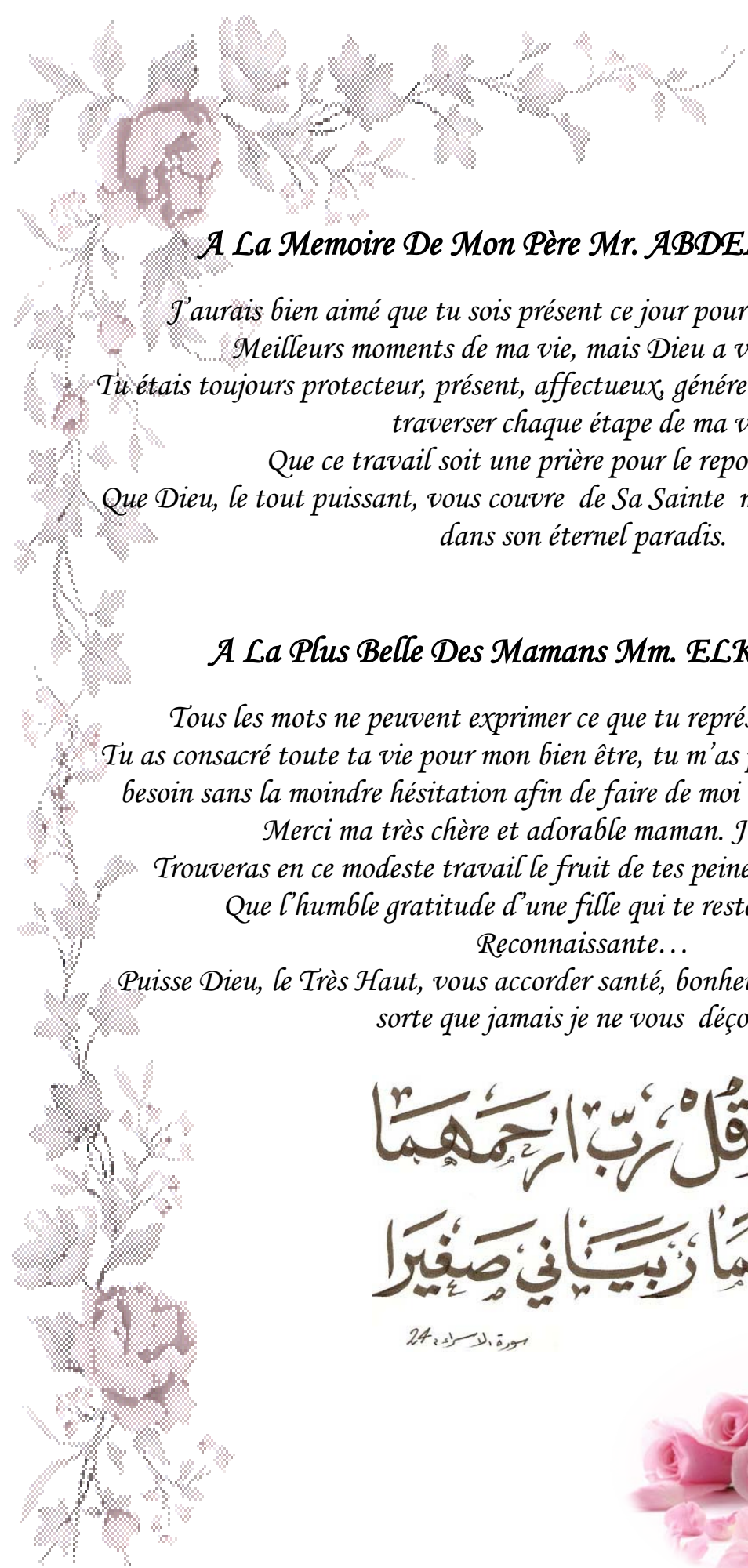


Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse ... 



*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



A La Memoire De Mon Père Mr. ABDELLAH CHARJI

*J'aurais bien aimé que tu sois présent ce jour pour partager avec moi les
Meilleurs moments de ma vie, mais Dieu a voulu autrement.
Tu étais toujours protecteur, présent, affectueux, généreux et dévoué pour m'aider à
traverser chaque étape de ma vie.
Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.
Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille
dans son éternel paradis.*

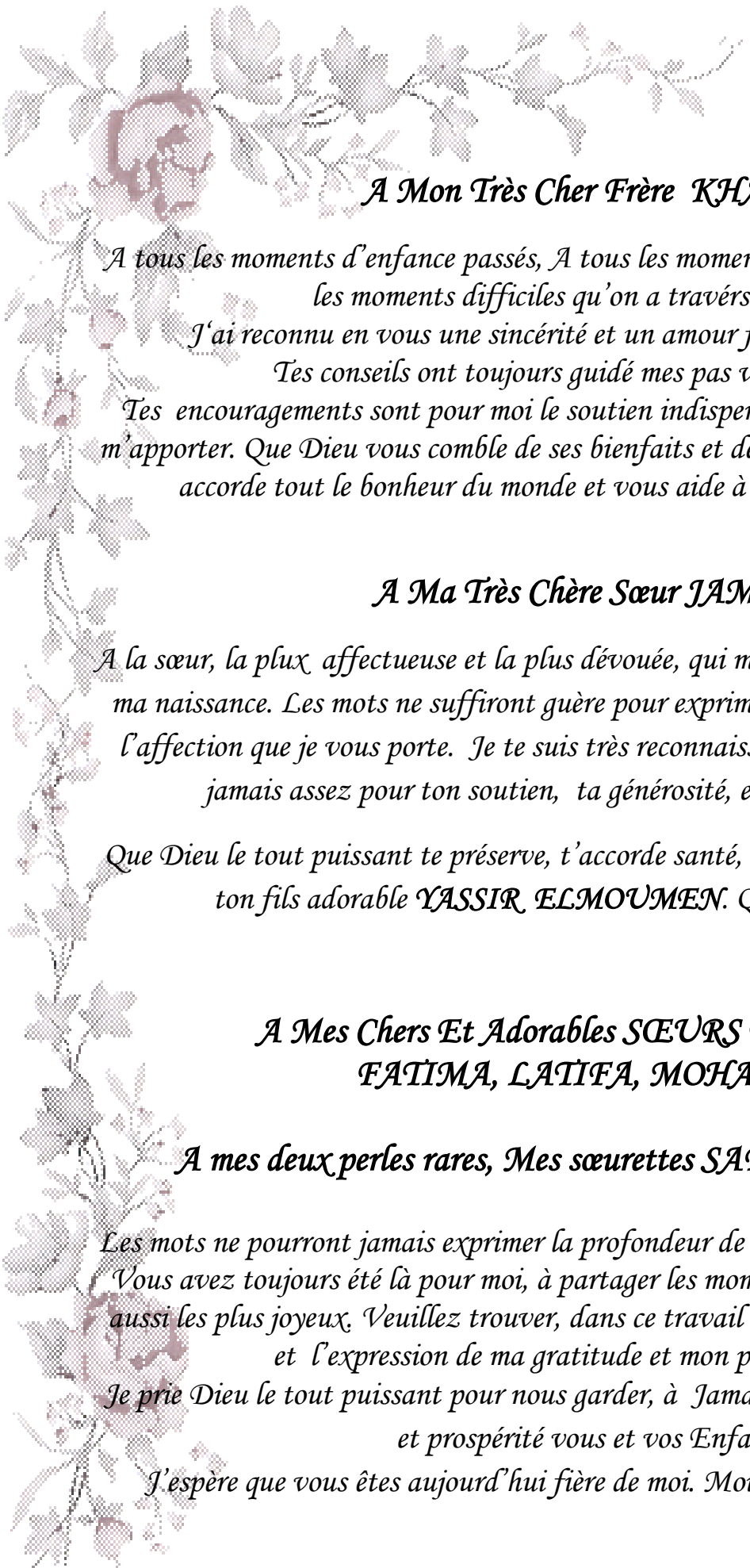
A La Plus Belle Des Mamans Mm. ELKBIRA RAHBI

*Tous les mots ne peuvent exprimer ce que tu représente pou moi.
Tu as consacré toute ta vie pour mon bien être, tu m'as procuré tout ce dont j'avais
besoin sans la moindre hésitation afin de faire de moi ce que je suis maintenant.
Merci ma très chère et adorable maman. J'espère que tu
Trouveras en ce modeste travail le fruit de tes peines et de tes efforts ainsi
Que l'humble gratitude d'une fille qui te restera éternellement
Reconnaissante...
Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en
sorte que jamais je ne vous déçoive.*

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَبَّيْنِي صَغِيرًا

سورة الاسراء 24





A Mon Très Cher Frère KHALID

A tous les moments d'enfance passés, A tous les moments de joies mais aussi A tous les moments difficiles qu'on a traversé ensemble.

J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour fraternel authentique.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Tes encouragements sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Que Dieu vous comble de ses bienfaits et de ses riches bénédictions, vous accorde tout le bonheur du monde et vous aide à réaliser tous vos vœux

A Ma Très Chère Sœur JAMILA

A la sœur, la plus affectueuse et la plus dévouée, qui m'as pris avec tendresse depuis ma naissance. Les mots ne suffiront guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, ta générosité, et ton aide précieuse.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et longue vie toi et ton fils adorable YASSIR ELMOUMEN. Que Dieu le protège.

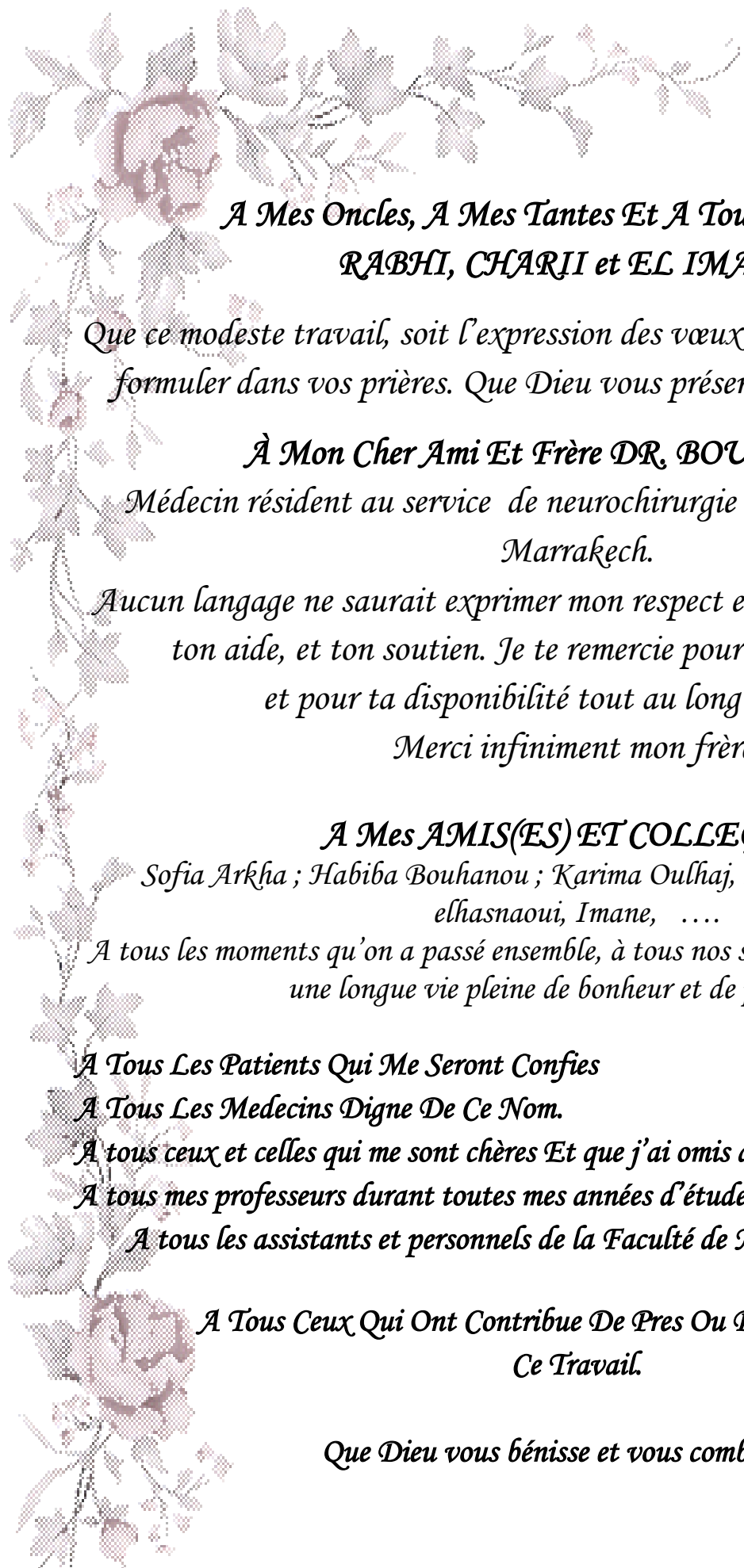
A Mes Chers Et Adorables SŒURS Et FRÈRES FATIMA, LATIFA, MOHAMED

A mes deux perles rares, Mes sœurette SAFIA ET CHARIFA

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. Vous avez toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Veuillez trouver, dans ce travail le fruit de votre dévouement et l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Je prie Dieu le tout puissant pour nous garder, à Jamais, unis en pleine amour, joie et prospérité vous et vos Enfants.

J'espère que vous êtes aujourd'hui fière de moi. Moi je suis très fière de vous.



*A Mes Oncles, A Mes Tantes Et A Toute La Famille
RABHI, CHARJI et EL IMAMI :*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de
formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

À Mon Cher Ami Et Frère DR. BOUARE FAH.

*Médecin résident au service de neurochirurgie CHU Mohammed VI
Marrakech.*

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour
ton aide, et ton soutien. Je te remercie pour ton amitié sincère
et pour ta disponibilité tout au long du travail.*

Merci infiniment mon frère.

A Mes AMIS(ES) ET COLLEGUÉS

*Sofia Arkha ; Habiba Bouhanou ; Karima Oulhaj, Leila elhizazi, Meriem
elhasnaoui, Imane,*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs, Je vous souhaite
une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

A Tous Les Patients Qui Me Seront Confies

A Tous Les Medecins Digne De Ce Nom.

A tous ceux et celles qui me sont chères Et que j'ai omis de citer

A tous mes professeurs durant toutes mes années d'études.

A tous les assistants et personnels de la Faculté de Médecine de Marrakech.

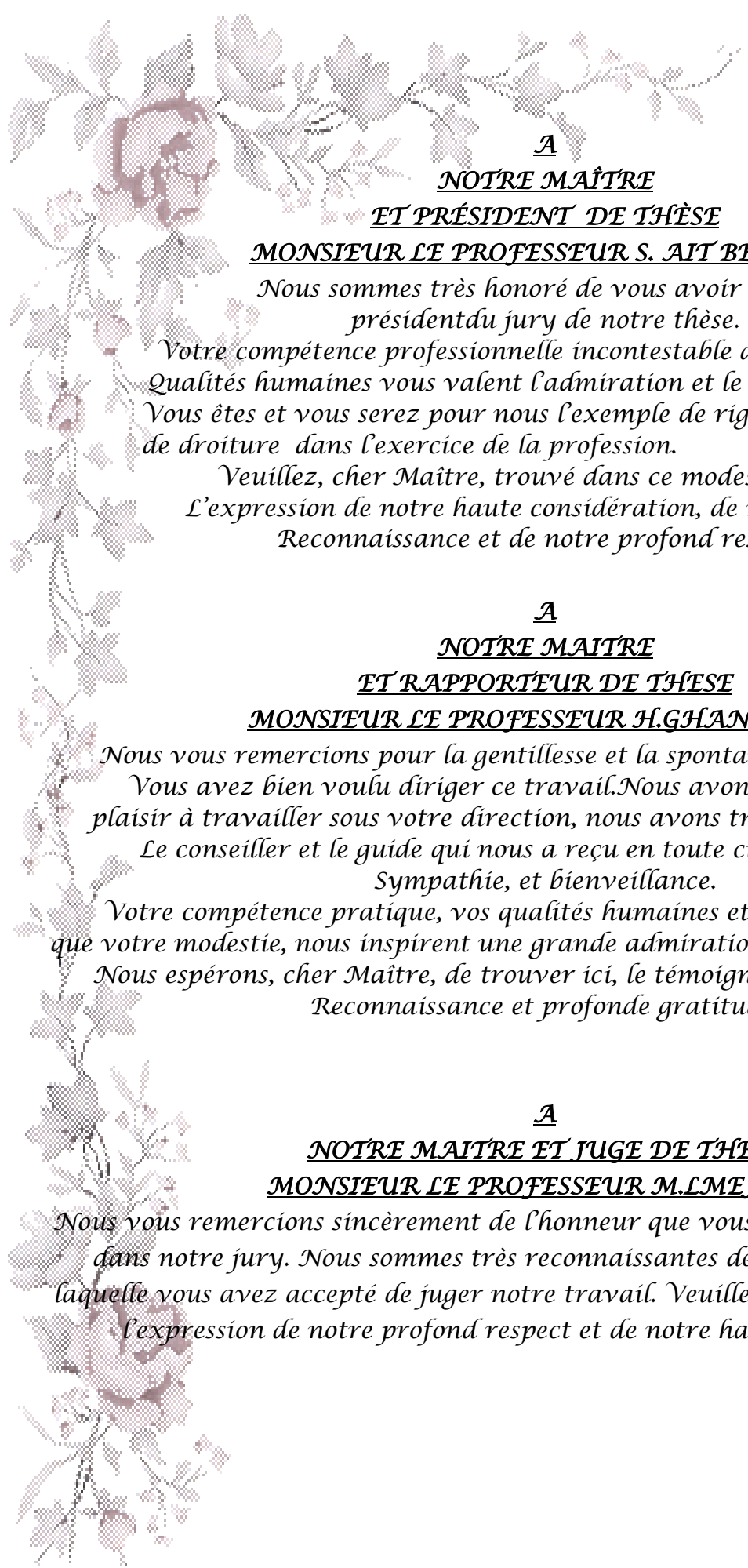
*A Tous Ceux Qui Ont Contribue De Pres Ou De Loin A L'elaboration De
Ce Travail.*

Que Dieu vous bénisse et vous comble.



REMERCIEMENT





A

NOTRE MAÎTRE

ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. AIT BEN AIL.

Nous sommes très honoré de vous avoir comme
président du jury de notre thèse.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos
Qualités humaines vous valent l'admiration et le respect De tous.
Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et
de droiture dans l'exercice de la profession.

Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail
L'expression de notre haute considération, de notre sincère
Reconnaissance et de notre profond respect.

A

NOTRE MAÎTRE

ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.GHANNANE.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
Vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand
plaisir à travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous
Le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec
Sympathie, et bienveillance.

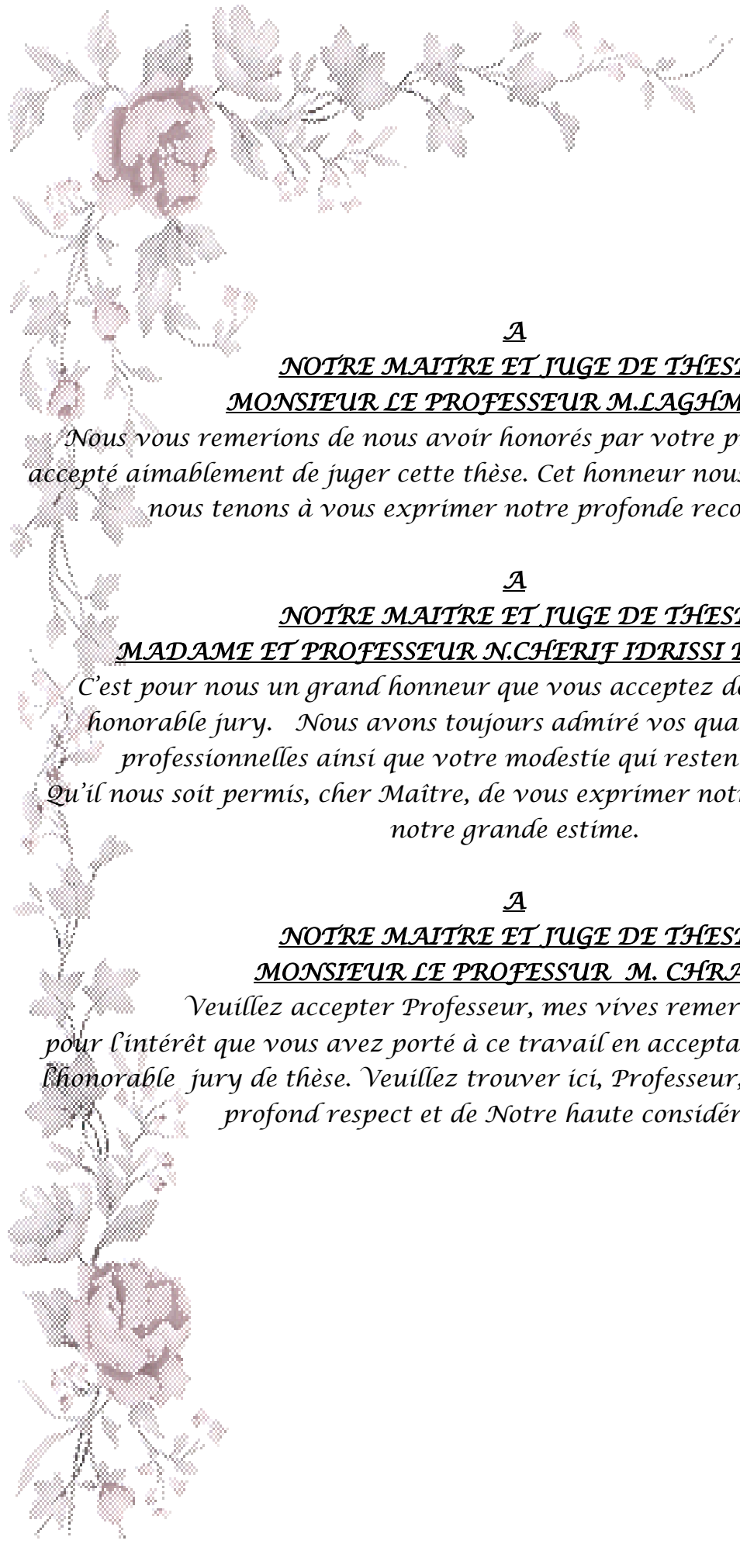
Votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi
que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.
Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de notre sincère
Reconnaissance et profonde gratitude.

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.LMEJJATI.

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant
dans notre jury. Nous sommes très reconnaissantes de la spontanéité avec
laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, à
l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.



A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.LAGHMARI.

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME ET PROFESSEUR N.CHERIF IDRISI EL GANOUNI.

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi cet honorable jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires. Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHRAA.

Veillez accepter Professeur, mes vives remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de l'honorable jury de thèse. Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect et de Notre haute considération



ABRÉVIATIONS



AES	: Apathy Evaluation Scale
AL	: Anesthésie locale
ALR	: Anesthésie loco régionale
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ATV	: Aire tegmentale ventrale
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BDI	: Beck Depression inventory
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CA	: Commissure Antérieure
CAPIT	: Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations
COMT	: Catechol-O-Méthyl-Transférase
CP	: Commissure Postérieure
Dopa OFF	: Absence de traitement dopaminergique ou équivalent.
Dopa ON	: Sous traitement dopaminergique optimal
DRS	: Dementia Rating Scale
EDS	: L'endormissement diurne excessif
EEG	: électroencéphalogramme
IDC	: Inhibiteur de la dopacarboxylase
GABA	: γ -aminobutyrique Acide
GAF	: Glaucome aigu à angle fermé
GB	: Ganglions de la base.
GPe	: Globus Pallidus externe

GPI	: Globus Pallidus interne
ICOMT	: Inhibiteur de la Catéchol-O-Methyl transférase
IMAO B	: Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	: liquide céphalorachidien
MADRS	: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Echelle de dépression de Montgomery-Asberg)
MAOB	: Mono Amine Oxydase B
MDS	: Movement Disorder Society
MIBG	: Metaiodobenzylguanidine
MMS	: Mini Mental State
MP	: Maladie de Parkinson
MPD	: Méthylphénidate
MPI	: Maladie de Parkinson idiopathique
MPP+	: 1-méthyl-4-phenyl-pyrimidium
MPTP	: 1 - méthyl - 4 - phényl 1, 2, 3, 6 - tétrahydropyridine
NGC	: Noyaux Gris Centraux
NST	: Noyau sous-thalamique
PSP	: paralysie supra nucléaire progressive
REM	: Rapid Eye Movement
RLS	: Le syndrome de jambes sans repos
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux

SCP	: Stimulation Cérébrale Profonde
SGT	: Syndrome de Gilles de la Tourette
SHF	: Stimulation à Haute Fréquence
SNA	: système nerveux autonome
SNC	: Substance Noire compacte
SNr	: Substance Noire réticulée
Stim OFF	: Sans stimulation
Stim ON	: Avec stimulation
TCSP	: Troubles du comportement en sommeil paradoxal
TDAH	: Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDM	: Tomodensitométrie
TE	: tremblement essentiel
TEP	: Topographie par Emission de Positons
TOC	: Troubles Obsessionnels Compulsifs
TTT OFF	: Absence de dopa thérapie
TTT ON	: présence de dopa thérapie
UKPDSBB	: United Kingdom Parkinson's disease society brain bank
UPDRS	: Unified Parkinson's disease Rating Scale
Vim	: Noyau ventral intermédiaire du thalamus
AMS	: Atrophie multi systématisée.



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. Type d'étude	6
II. Méthodologie du travail	6
III. Critères d'inclusion	6
IV. Critères d'exclusion	7
V. Objectif de l'étude	7
RESULTATS	8
I. Données épidémiologique	9
1. Répartition selon le sexe	9
2. Répartition selon l'âge	9
3. Durée d'évolution	9
4. Antécédents des patients	10
II. Données cliniques et paracliniques Préopératoire	11
1. Signes pré moteurs	11
2. Mode d'installation	11
3. Les signes fonctionnels	11
4. La présentation clinique	12
5. Synthèse des données cliniques préopératoires des patients.....	13
III. Le déroulement de l'intervention chirurgicale (SCP)	17
1. Le repage de la cible	17
2. Mise en place du cadre de stéréotaxie	19
3. L'implantation des deux électrodes de stimulation	20
4. Enregistrements Electrophysiologique	21
5. Neurostimulation	23
ICONOGRAPHIE	24
I. Evolution postopératoire des patients parkinsoniens.....	31
1. Données cliniques post opératoires	31
2. Comparaison clinique pré- et postopératoires.....	32
3. Complications Postopératoires	35
DISCUSSION	36
I. EPIDEMIOLOGIE	37
1. La prévalence	37
2. L'incidence	37
3. L'âge moyen d'apparition	37
4. Le Sexe Ratio	38
5. Facteurs de risque et hypothèses étiologiques	38
II. RAPPEL ANATOMO FONCTIONNEL	41
1. Représentation anatomiques Des ganglions de la base	41
2. Organisation interne des ganglions de base.....	46
3. Modèles de fonctionnement des ganglions de la base	47
III. PHYSIOPATHOLOGIE	52
IV. PRESENTATION CLINIQUE	55

1. Les signes pré moteurs	55
2. Les Symptômes moteurs	57
3. Symptômes non moteurs	61
V. Les critères diagnostiques	63
1. Selon les critères de la banque de cerveau de la Société de la Maladie Parkinson du Royaume-Uni (UKPDSBB).....	63
2. Les nouveaux Critères diagnostiques proposés par la société des troubles du mouvement (Movement Disorder Society)	64
VI. Les examens para cliniques.....	66
VII. Echelle d'évaluation	69
1. L'échelle UPDRS	69
2. Autres échelles d'évaluations	71
VIII. Les différents aspects thérapeutiques	72
1. Prise en charge pharmacologique	73
2. Stratégie thérapeutique	83
3. La place de la rééducation dans la prise en charge de la Maladie Parkinson	86
IX. Le Profi Evolutif De la maladie de parkinson	88
1. Evolution naturelle	88
2. Evolution sous traitement	89
3. Stade avancées de la maladie de parkinson	94
APPROCHES NEUROCHIRURGICALES.....	95
I. Histoire de la Stimulation Cérébrale Profonde	95
II. Domaines d'application de la SCP	96
III. Principe et Mécanisme d'action	99
1. Les données de l'électrophysiologie	99
2. Modulation de la transmission synaptique.....	101
3. Modulation de la plasticité corticale	102
4. Autres hypothèses de mécanismes d'action	102
IV. Anesthésie.....	102
1. Evaluation préopératoire	102
2. Période Peropératoire	105
3. Période Post opératoire	106
V. Les complications de la SCP	108
1. Complications liées à la l'implantation de matériel étranger	108
2. Complications reliées à la stimulation	109
VI. Description des Techniques chirurgicaux.....	113
1. Techniques de Repérage anatomique et neurophysiologique.....	113
2. Localisation du noyau sous thalamique (NST).....	115
3. Chirurgie stéréotaxique et mise en place des électrodes	117
VII. Résultats de la Stimulation cérébrale profonde.....	120
1. Effet de la SCP sur le noyau sous thalamique (NST)	120
2. Effet de la SCP sur les autres cibles	122
VIII. Prise en charge du patient bénéficiant d'une SCP	126

1. Suivi à court terme	127
2. Suivi à moyen et long terme	129
CONCLUSION	131
ANNEXES	134
RESUMES	149
BIBLIOGRAPHIE	153



INTRODUCTION



La maladie de parkinson correspond à une atteinte neuro dégénérative d'origine inconnue des neurones dopaminergiques. Dans le monde 6,5 millions de personnes sont touchées par cette maladie(1). Elle se situe en deuxième position des maladies neurodégénératives chez le sujet âgé, après la maladie d'Alzheimer, et touche environ 1,5 % de la population âgée de plus de 65 ans(2).

La maladie de parkinson (MP) a été décrite pour la première fois en 1817 par le Médecin anglais James Parkinson dans son ouvrage médicale « An Essay on the Shaking Palsy » (Figure 1). Parkinson y fait une description détaillée de six patients et montre dans son écrit que les symptômes que présentent ces patients, constituent une entité clinique propre. Seule la rigidité sera ajoutée par le neurologue français Jean Martin Charcot, qui viendra compléter ainsi la liste des symptômes et nomma cette affection: « Maladie de Parkinson ».



Figure 1 : Couverture de l'ouvrage « An Essay on The Shaking Palsy ».

La maladie de parkinson se définit actuellement comme une affection neuro dégénérative, d'étiologie mal connue, touchant l'ensemble des systèmes monoaminergiques (dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergiques) au niveau intracérébrale et au niveau du système nerveux autonome périphérique. La principale caractéristique est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire Pars Compacta entraînant un déficit en dopamine dans le striatum, responsable de troubles moteurs tels que : le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité. Outre ces perturbations motrices, le patient parkinsonien est affecté par des troubles non moteurs d'avantage pris en considération de nos jours. Si le diagnostic de maladie de Parkinson repose toujours sur des critères cliniques, les investigations paracliniques, particulièrement les techniques d'imagerie morphologiques et fonctionnelles, prennent une part grandissante dans le cadre du diagnostic différentiel avec les autres syndromes parkinsoniens, dégénératifs ou non.

Dans 90% des cas, la maladie de parkinson est sporadique et doit son apparition à de nombreux facteurs environnementaux (pesticides notamment), additionnés à une certaine vulnérabilité génétique. Dans environs 10% des cas, la MP a une origine génétique, l'un des premiers gènes identifiés fut le gène PARK1 (4q21) codant pour la protéine α -synucléine, très abondante, de manière physiologique dans les neurones. Un autre gène impliqué dans la pathogénèse de certaines formes familiales est le gène PARK2 (6q25.2-27), codant pour la protéine Parkine, sa dysfonction est la cause d'une forme rare de maladie de Parkinson à transmission autosomique récessive (3).

La Maladie de Parkinson est une maladie chronique lentement évolutive. Celle-ci débute souvent de façon insidieuse et évolue à bas-bruit durant des années. Toutefois le traitement de la MP reste symptomatique, et il n'existe à l'heure actuelle, aucune thérapeutique capable de ralentir l'évolution de la maladie. L'intérêt du traitement pharmacologique et de compenser le déficit dopaminergique.

Avant l'introduction de la dopathérapie en 1967, les lésions chirurgicales constituaient le seul traitement envisageable et elles étaient largement pratiquées (4). Tombées en désuétude au cours des années 70 et 80 à cause de l'efficacité et de la simplicité du traitement à la L-dopa, les procédures chirurgicales ont connues un regain d'intérêt dans les années 90. En effet, d'une part la L-dopa induit de nombreux effets secondaires à long terme, d'autre part les procédures neurochirurgicales se sont développées et améliorées et, enfin, l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence a pu se développer à partir de 1987 suite aux travaux de Benabid (5) qui est à la fois neurochirurgien et physicien français. Sa formation unique l'a placé dans une position idéale pour développer des innovations médicales dans le domaine de la neuroscience.

L'amélioration des connaissances du réseau des ganglions de la base a permis de choisir de nouvelles cibles pour la stimulation cérébrale profonde jusqu'à arriver à la stimulation des noyaux sous thalamiques par Benabid en 1993. Le noyau sous thalamique (NST) constitue aujourd'hui la cible de prédilection pour les interventions chirurgicales de la maladie de parkinson.



MATERIEL ET METHODES



I. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective portant sur six patients Parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde bilatérale durant la période allant d'Avril 2017 à Février 2018 au sein du service de neurochirurgie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI à Marrakech.

II. Méthodologie du travail :

Différents paramètres ont été exploités à partir des dossiers médicaux des patients. Une fiche d'exploitation préétablie réalisée à cet effet a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives des six patients. (Annexe 1).

III. Critères d'inclusion :

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

- Maladie de Parkinson idiopathique au stade de fluctuations motrices.
- Dopa sensibilité : Réponse à un test à la L-dopa supérieure à 50% selon l'échelle motrice de l'UPDRS III.
- Présence de complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies invalidantes) pendant au moins 50% du temps d'éveil.
- Absence de trouble cognitif sévère.
- Absence d'antécédent psychiatrique sévère.
- IRM cérébrale normale.

IV. Critères d'exclusion :

- Présence de signes axiaux sévères doparésistants.
- Troubles psychiatriques sévères tels un syndrome dépressif majeur, une démence.
- Toxicomanie et addiction aux thérapeutiques dopaminergiques.
- Affection médicale sévère engageant le pronostic vital.
- Contre-indications à l'IRM.
- Lésion cérébrale à l'IRM.
- Chirurgie intracrânienne préalable.
- Affection favorisant les hémorragies.
- Un âge avancé : Entre 75 et 80 ans, chaque patient doit être évalué en fonction de son statut cognitif et de son état général.

V. Objectif de l'étude :

Le but de ce travail est de montrer l'expérience du service de Neurochirurgie du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de prise en charge chirurgicale de la maladie de parkinson, et de comparer nos résultats préliminaires à ceux de la littérature.

Notre étude a porté sur l'exploitation et l'analyse :

- du profil épidémiologique ainsi que les données cliniques (pré et post opératoire) des patients ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde.
- de la technique du repérage et du choix de la cible.
- de la technique chirurgicale et des paramètres électriques de stimulation.
- de l'évolution clinique des patients parkinsoniens opérés au service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI à Marrakech.



RESULTS



I. Données épidémiologique :

1. Répartition selon le sexe :

Notre étude comprend 3 femmes (50%) et 3 hommes (50%) Parkinsoniens, soit Un sexe ratio Homme/Femme = 1.

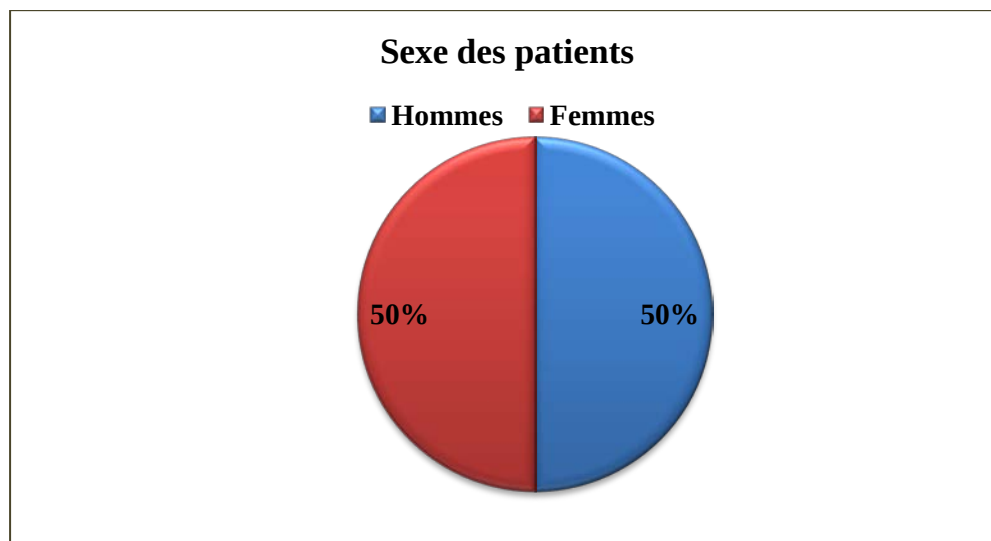


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients est de 55.5 ans, avec des extrêmes entre : 39 et 64 ans.

3. Durée d'évolution :

Dans notre étude, 50% des patients avaient une durée moyenne d'évolution de la maladie de 6 ans.

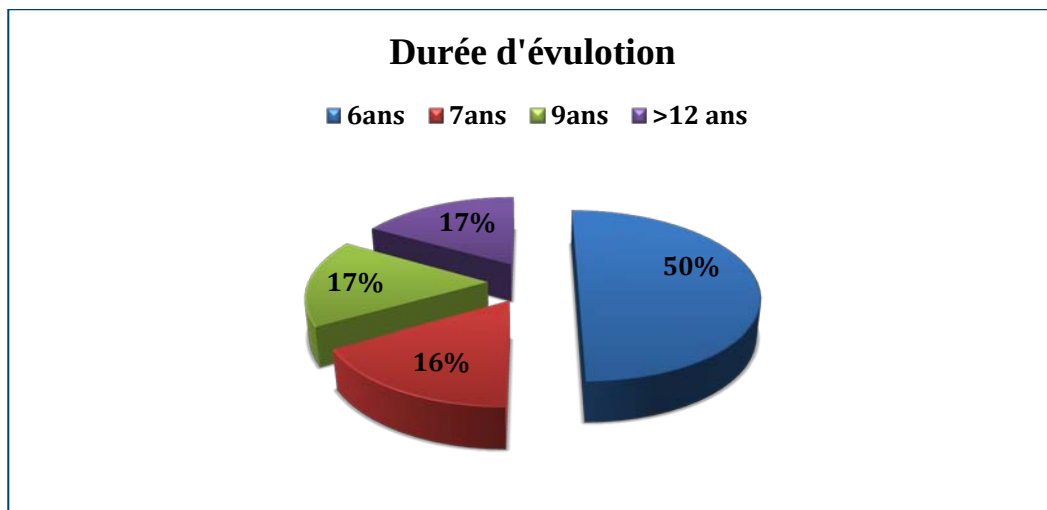


Figure 3 : Durée d'évolution (durée en années).

4. Antécédents des patients :

- **Aucun** antécédent familial de maladie de parkinson n'a été noté chez les six patients.
- **Deux cas d'HTA** bien équilibrée sous régime et traitement médical.
- **Un Cas de Diabète** bien équilibré sous insulinothérapie.
- **Un cas de Thyroïdectomie** pour goitre.
- **Un cas de cholécystectomie.**

II. Données cliniques et paracliniques Préopératoire :

1. Signes pré moteurs :

Un patient, décrit avoir **une hyposmie**, bien avant l'installation des troubles moteurs.

Un autre patient affirme avoir **une constipation** comme signe pré moteur.

2. Mode d'installation :

Tous nos patients sont **droitiers**.

Cinq patients rapportent un **début unilatéral gauche** des troubles moteurs (tremblements de repos), alors qu'un **seul** patient décrit un **début unilatéral droit** de la symptomatologie.

L'âge moyen de début est de **47.6ans**, avec deux extrêmes : **32 ans** et **56 ans**.

3. Les signes fonctionnels :

En préopératoire, les signes fonctionnels rapportés par **tous les patients** de la série, traduisent les signes cardinaux du syndrome parkinsonien (les tremblements de repos, la lenteur et la difficulté de la marche et lors de la réalisation des gestes du quotidien, la sensation de corps raide). Ces signes varient d'un patient à l'autre, en fonction du degré d'handicap engendré.

La lenteur de la parole a concerné **Cinq** patients de l'étude, concernant les troubles d'équilibres avec chute ainsi que l'humeur dépressive, seulement **deux** patients de l'étude ont été épargnés.

Des troubles dysautonomiques ont été rapportés par **trois** patients, (deux cas d'incontinence urinaire et un cas d'hypersudation). L'**hypotension orthostatique** a été soigneusement recherchée et n'a pas été objectivée chez tous les patients de l'étude.

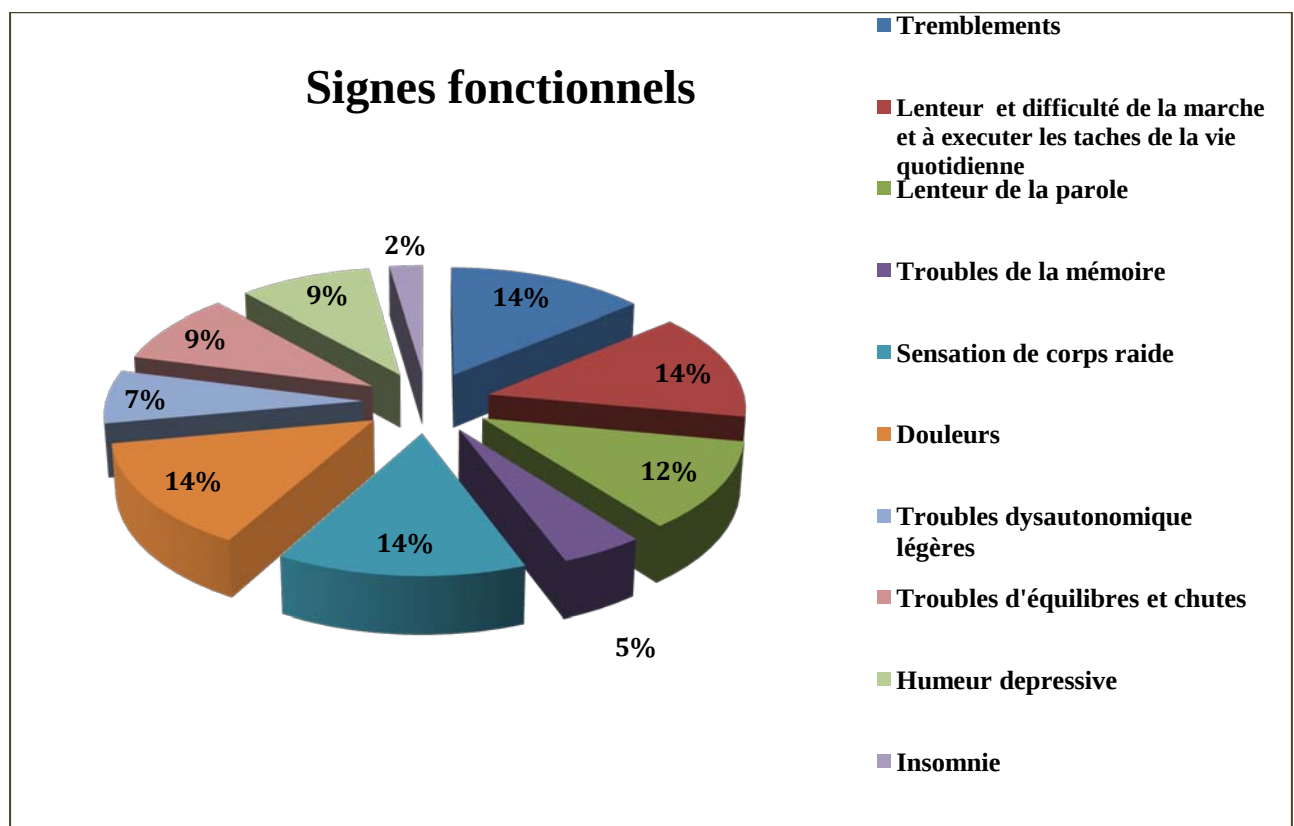


Figure 4 : Différents signes fonctionnels rapportés par les six patients.

4. La présentation clinique :

Après une durée moyenne d'évolution de **6 ans**, tous les patients de la série avaient une maladie de Parkinson idiopathique au stade de fluctuations motrices invalidantes malgré un traitement dopaminergique optimal. Dans notre série, la Maladie de Parkinson est de type :

Mixte (akinéto-hypertonique et tremblante) dans trois cas.

Rigide (Akinéto-hypertonique) chez deux patients.

Tremblante chez un seul patient.

5. Synthèse des données cliniques préopératoires des patients.

Tableau I : Données cliniques préopératoires des Six patients :

Patient N°	Age	Sexe	Durée d'évolution de la MP (ans)	Echelle UPDRS III pré opératoire			Stade de Hoehn et Yahr		Durée de Dyskinésies Item 32 UPDRS IV	Durée des Fluctuations Item 39 UPDRS IV	Posologie de L-dopa (mg/j).
				OFF	ON	Amélioration(%)	OFF	ON			
1	63	F	9	61	9	85	3	2.5	1	3	1200
2	49	F	6	59.5	4	80	4	3	2	2	950
3	64	H	14	72	16	78	4	2.5	2	4	1125
4	39	H	7	80	16	80	4	2.5	4	3	1200
5	62	F	6	50.5	9.5	82	3	1.5	2	2	950
6	57	H	6	88	16	82	4	2.5	4	3	1325

Les patients ont été évalués par l'équipe de Neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech avant l'intervention chirurgicale. Le bilan préopératoire adapté du Core Assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT) comportait l'échelle motrice de l'United Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), le stade de Hoehn et Yahr, un entretien psychiatrique, une évaluation neuropsychologique, un bilan général et biologique et une IRM cérébrale. A l'issue de ce bilan, on a eu les résultats suivants :

L'échelle motrice de l'United Parkinson Disease Rating Score (UPDRS III):

- En l'absence de traitement dopaminergique ou équivalent (**état Dopa OFF**) les patients avaient **un score moyen** sur l'échelle motrice de l'UPDRS à **68.5/100** avec des extrêmes à **50.5** et **88**.
- Sous traitement dopaminergique optimal (**état Dopa ON**), ce score moyen était de **11.75/100** avec des extrêmes à **4** et **16** témoignant d'une **bonne dopa sensibilité**.

- On a noté une amélioration du score moteur UPDRS III après un traitement dopaminergique chez tous les patients de la série avec **une moyenne de 81.1%** avec des extrêmes à **78%** et **85%**.

Le stade de Hoehn et Yahr :

- Pour le stade de Hoehn et Yahr, l'état OFF correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient, tandis que l'état ON correspondait à la meilleure période de la journée sans signe de maladie pour le patient.

Ces états OFF et ON pour le stade de Hoehn et Yahr ont été établis indépendamment de la prise de L-dopa ou équivalent.

- Les six patients avaient **en état OFF** un stade **moyen** de Hoehn et Yahr de **3.5/5** avec des extrêmes à **3/5** et **4/5**. En **état ON** ils ont un stade moyen de **2.41/5** avec des extrêmes à **1.5/5** et **3/5**.

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

- En préopératoire les patients recevaient en moyenne : **1125** mg de L-dopa ou équivalent par jour (Extrêmes **950** à **1325** mg/j).
- L'efficacité thérapeutique en période préopératoire ne dépasse pas en moyenne **2h50min** avec des **extrêmes (2h et 3h)**.

Les complications motrices liées au traitement:

❖ Les fluctuations motrices :

Dans notre étude, les fluctuations motrices Dopa induites retrouvées sont à type de :

- **Akinésie de fin de dose**, présentes chez **tous les patients** de la série.
- **Des fluctuations imprévisibles** (après midi et soir), présente chez **deux** patients.

La **durée des fluctuations** cliniques, évaluée par l'**item 39 de l'UPDRS IV** a objectivé un **score moyen de 2.83** (extrêmes à **2** et **4**).

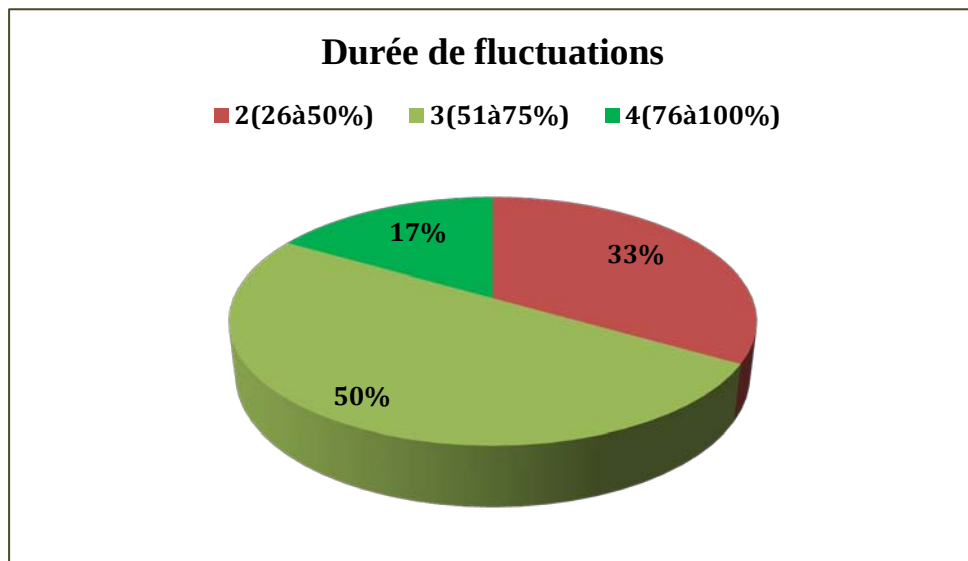


Figure 5 : Durée de fluctuation (item 39 de l'UPDRS IV).

❖ **Les dyskinésies :**

Les dyskinésies dopa induites notées dans notre étude sont à type de :

- **Dyskinésies des périodes Off**, présentes chez **tous les patients** de la série.
- **Dyskinésie de pic de dose**, retrouvée **chez deux patients**.
- **Dyskinésies dopa induite sévère**, décrite **chez deux patients**.

Dans notre série, la **durée des dyskinésies**, évaluée par l'**item 32 de l'UPDRS IV** : avait objectivé **un score moyen** de 2.5 (extrêmes à 1 et 4).

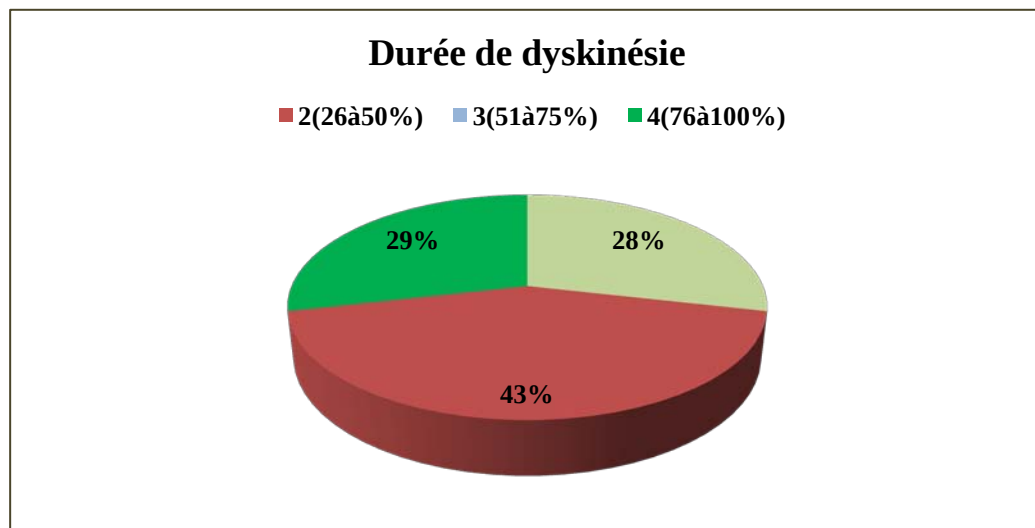


Figure 6 : La durée de dyskinésie (l'item 32 de l'UPDRS IV).

L'évaluation neuropsychologique :

Deux échelles ont été utilisées pour l'évaluation de la **dépression** : L'échelle **Montgomery-Asperg** (Annexe 2) et l'**échelle de Beck** (Beck Depression inventory) (Annexe 3).

L'échelle de **Mattis** a été utilisée pour l'évaluation des **troubles cognitifs** notamment la **démence**.

A l'issu de ce bilan : **aucun trouble majeur** n'a pu être objectivé chez **les six patients**, notamment pas de syndrome dépressif majeur ni de démence avancée.

Données des examens complémentaires :

L'**IRM cérébrales** ne révèle **pas d'anomalie** chez tous les patients de l'étude.

Les **examens biologiques** étaient **sans particularité** chez l'ensemble des patients.

Un **bilan cuprimique** a été réalisé chez **deux patients**, il était **normal** pour les deux.

III. Le déroulement de l'intervention chirurgicale (SCP) :

L'intervention se déroule en trois étapes:

1. La réalisation d'une IRM de planification pour le repérage de la cible la veille de l'intervention chirurgicale sans cadre de stéréotaxie.
2. Le Jour de l'intervention :
 - Mise en place d'un cadre de stéréotaxie sous anesthésie locale (AL).
 - Réalisation d'une TDM cérébrale avec injection du produit de contraste en condition stéréotaxique.
 - Fusion des données de l'IRM de pré-planification et du scanner avec cadre stéréotaxique.
 - Report des coordonnées de la cible droite et gauche.
 - Acheminement au bloc opératoire.
3. Postopératoire : stimulation et réglage.

1. Le repérage de la cible :

Dans notre étude, le noyau sous thalamique représente la cible de la stimulation cérébrale profonde chez les six patients. L'IRM constitue la technique de choix du repérage du Noyau sous thalamique, dont le volume ne dépasse pas 30 mm³. Un repérage très précis est donc le seul garant de l'efficacité de ce traitement, d'où la nécessité d'utiliser des repères anatomiques appropriés sur des séquences IRM adaptées. Ce repérage nécessite la réalisation de coupe IRM axiale en T1 permettant de repérer les commissures antérieure et postérieure (et donc la ligne bicommissurale) 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 la coupe axiale** : (Figure 7)

- Repérage de la ligne bi-commissural qui relie la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP).
- A partir du point médio-commissural, nous effectuons des mesures qui permettent d'obtenir les coordonnées du NST, en effet, il siège :
 - 5 mm en bas.
 - 1 à 2 mm en arrière.
 - Et 9 à 12 mm en dehors du point médio-commissural.

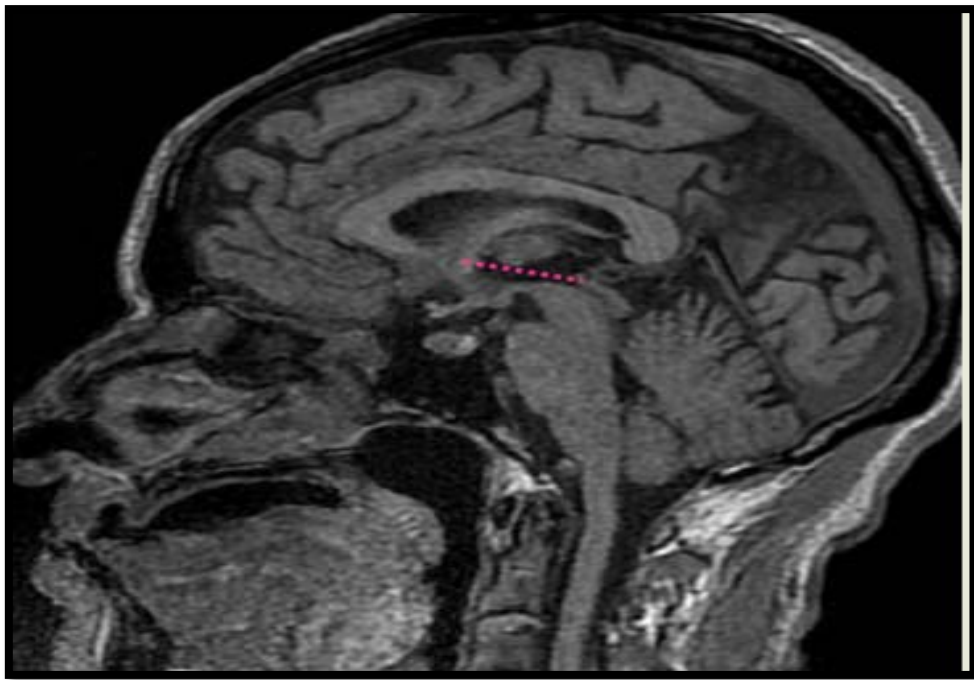


Figure 7 : Repérage de la ligne bicommissurale sur IRM cérébrale coupe axiale T1.

➤ **Sur la coupe coronale T2** :

En passant par la partie antérieure des noyaux rouges : (Figure 8)

- 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.

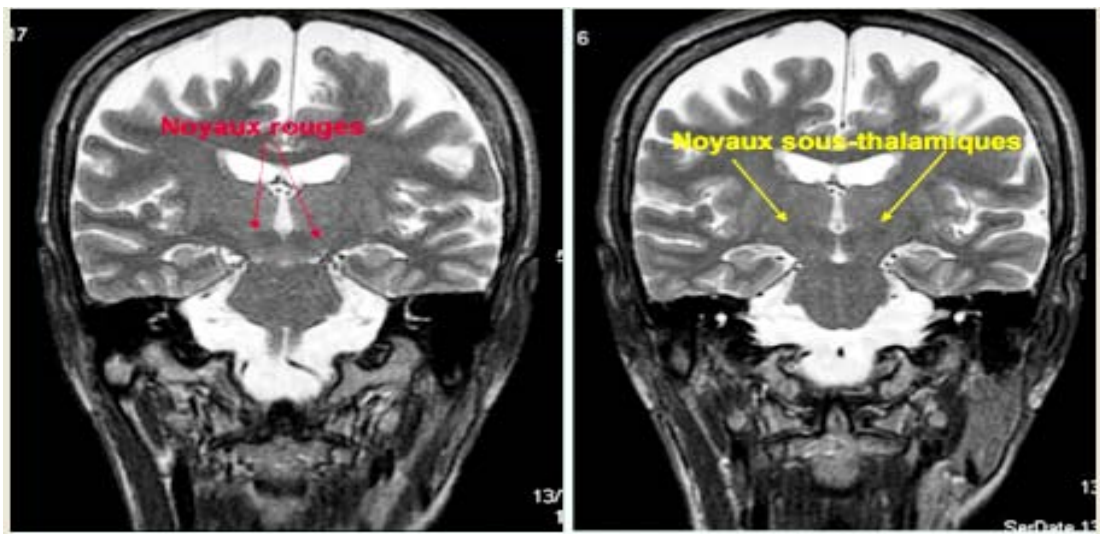


Figure 8 : Repérage du NST et du noyau rouge sur IRM cérébrale coupe coronale T2.

2. Mise en place du cadre de stéréotaxie :

Le jour de l'intervention chirurgicale, un cadre de stéréotaxie est fixé sous anesthésie locale et une TDM cérébrale est réalisée dans des conditions stéréotaxiques (Figure 9). 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 la cible selon son plus grand axe et évitant les ventricules, les vaisseaux, la capsule interne et les circonvolutions sera choisie, cette trajectoire était déterminée essentiellement, en utilisant un logiciel de stéréotaxie. Ce logiciel permet une fusion des séquences IRM et TDM réalisées en condition stéréotaxique et dévoile les repères 3D précis des deux Noyaux sous Thalamiques.

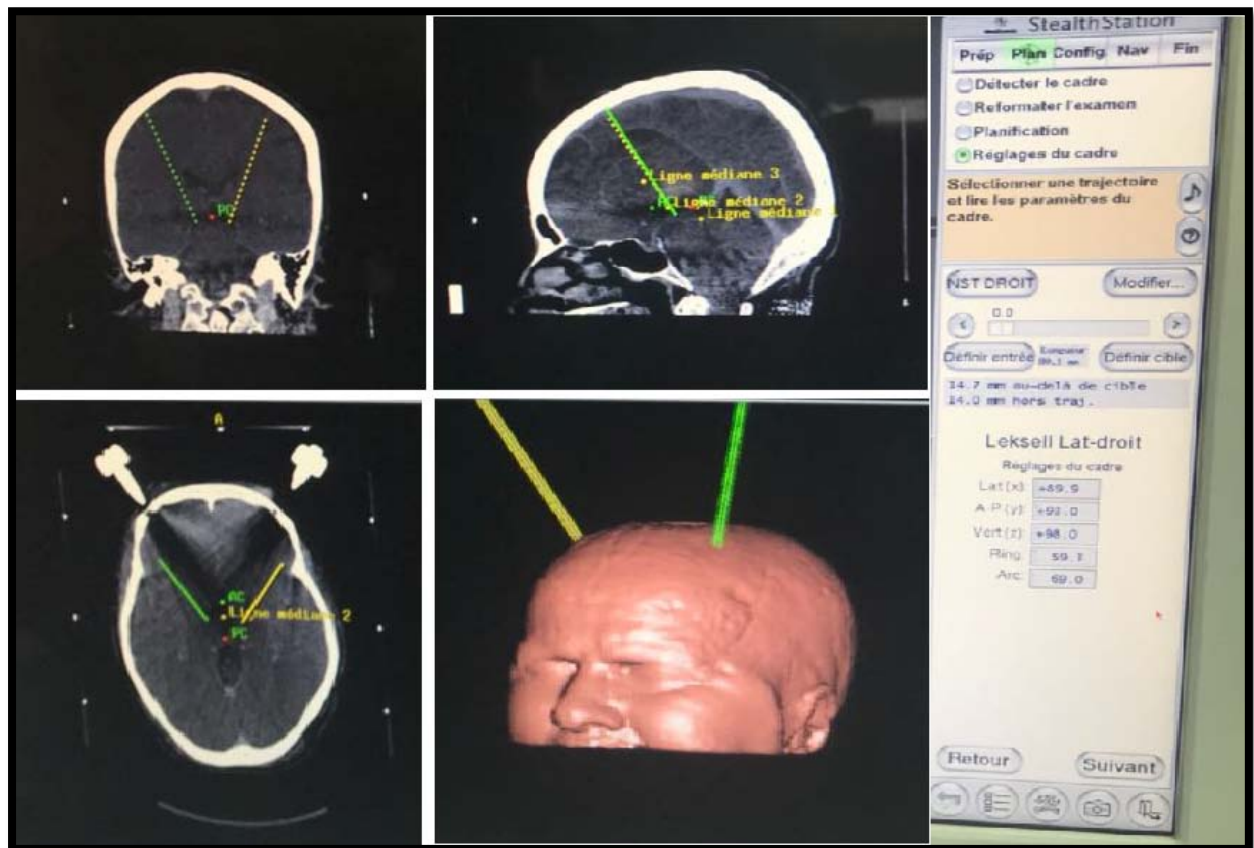


Figure 9 : TDM cérébrale en condition stéréotaxique avec détermination de la trajectoire d'entrée

3. L'implantation des deux électrodes de stimulation :

Après détermination de la cible finale, le patient est installé en décubitus dorsal, cadre de stéréotaxie en place, tête fixée dans la têtère de Mayfield, en position neutre ou discrètement surélevée par rapport au tronc. L'implantation des électrodes s'est déroulée sous anesthésie locale et sédation intermittente pour les six patients de l'étude. Après ouverture cutanée, trépanation et coagulation de la dure mère (dans le but de l'affiner sans permettre la fuite du LCR), le microdescendeur des électrodes est en position, avec un tube guide en place

Un contrôle peropératoire régulier à l'aide d'une imagerie du crâne par amplificateur de brillance (Figure10) est réalisé pendant le geste opératoire, permettant de suivre la progression de l'électrode par rapport à la trajectoire planifiée.



Figure 10 : Contrôle radiologique Peroperatoire de la progression des électrodes de stimulation.

4. Enregistrements Electrophysiologique :

Au moment de la descente des électrodes d'enregistrement, le patient doit être réveillé ou au minimum les agents anesthésiques diminués au maximum. Souvent 3 à 5 microélectrodes sont descendues à l'aide d'un microdescendeur des électrodes selon la trajectoire préalablement définie d'après les données anatomiques.

Chaque structure encéphalique présente un signal électrique propre permettant de la différencier. L'exploration électrophysiologique était réalisée sur une distance de 10 mm, soit 5 mm de part et d'autre de la cible théorique, par paliers de 0,5 mm. Typiquement le NST se caractérise par une activité en bouffées irrégulière (Figure 11) qui correspond à des décharges toniques irrégulières.

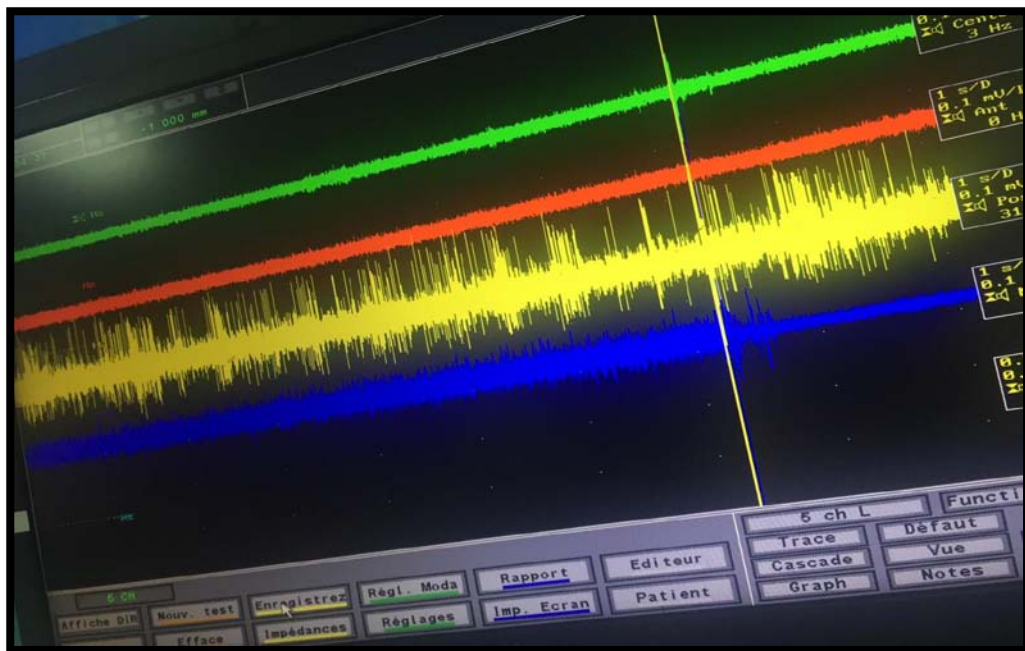


Figure 11: Activité rapide, en bouffées irrégulières de potentiels d'action caractéristique d'un neurone du noyau subthalamique (tracé Jaune).

Des stimulations tests étaient réalisées par pallier de 0,5 ou 1mm, sur les trajets sur lesquels avait été recueillie une telle activité (bouffées irrégulières) de manière à évaluer les éventuels effets secondaires et apprécier l'amélioration clinique induite par la stimulation, ceci nécessite la collaboration du patient qui doit être éveillé.

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

Après l'implantation de l'électrode quadripolaire définitive, celui-ci était fixé par capuchon spécial « Stimloc » et mis en sous-cutané. En fin d'intervention le stimulateur était connecté et implanté sous anesthésie générale dans la région sous claviculaire.

5. Neurostimulation :

Quelques jours après la pose du système, la mise en route de la stimulation est effectuée; tout d'abord avec un paramétrage faible (par exemple 0.5V ; 60ms ; 130 Hertz) qui sera progressivement augmenté tout les 2-3 jours jusqu' à 1.5 – 2 V.

La programmation électronique du système est faite à l'aide d'un boîtier (Figure 12) et s'effectue par le neurologue qui assure le suivi des malades.

L'optimisation du réglage se fait après 1 à 3 mois, pour gommer l'effet «lésion» lié à l'implantation de l'électrode. On évalue alors plot par plot les seuils d'efficacité et d'apparition des effets secondaire, cela conduit en général à augmenter les paramètres de stimulation et à une diminution concomitantes du traitement médical.



Figure 12: Système de stimulation cérébrale type Medtronic.



ICONOGRAPHIE





Figure 13 : Installation du patient avec cadre de stéréotaxie Leksell en place.

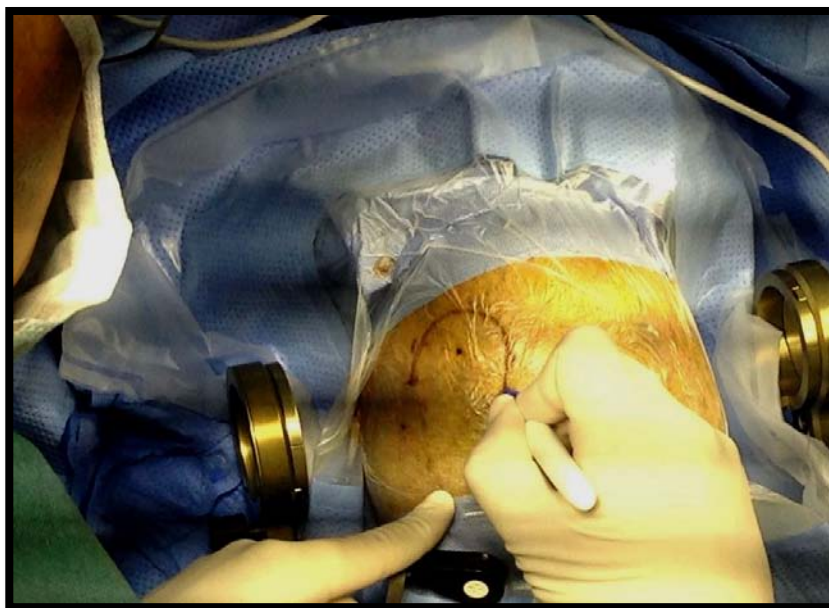


Figure 14 : Détermination de la trajectoire d'entrée prédéfinie.

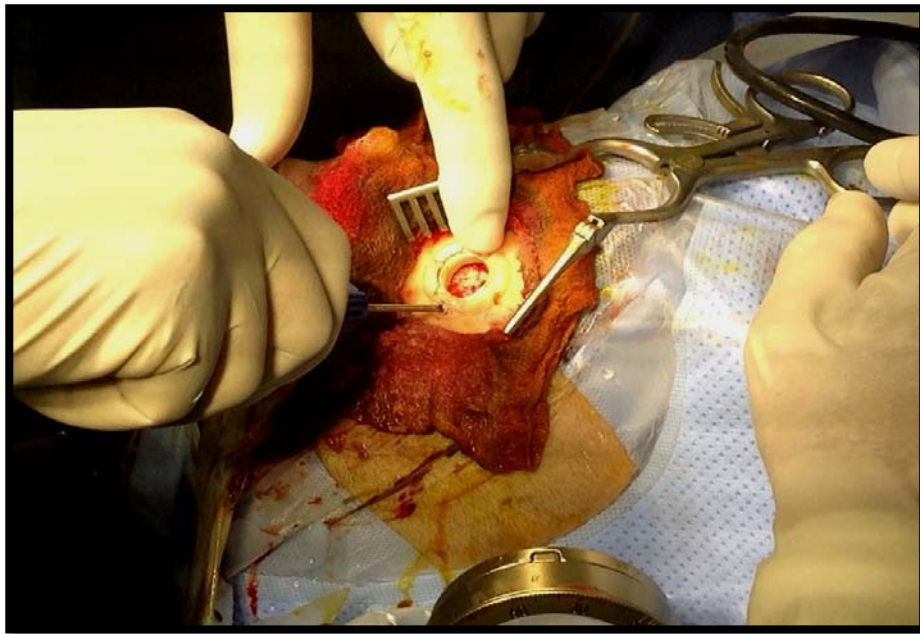


Figure 15 : Réalisation du trou de Trépan sous anesthésie locale.

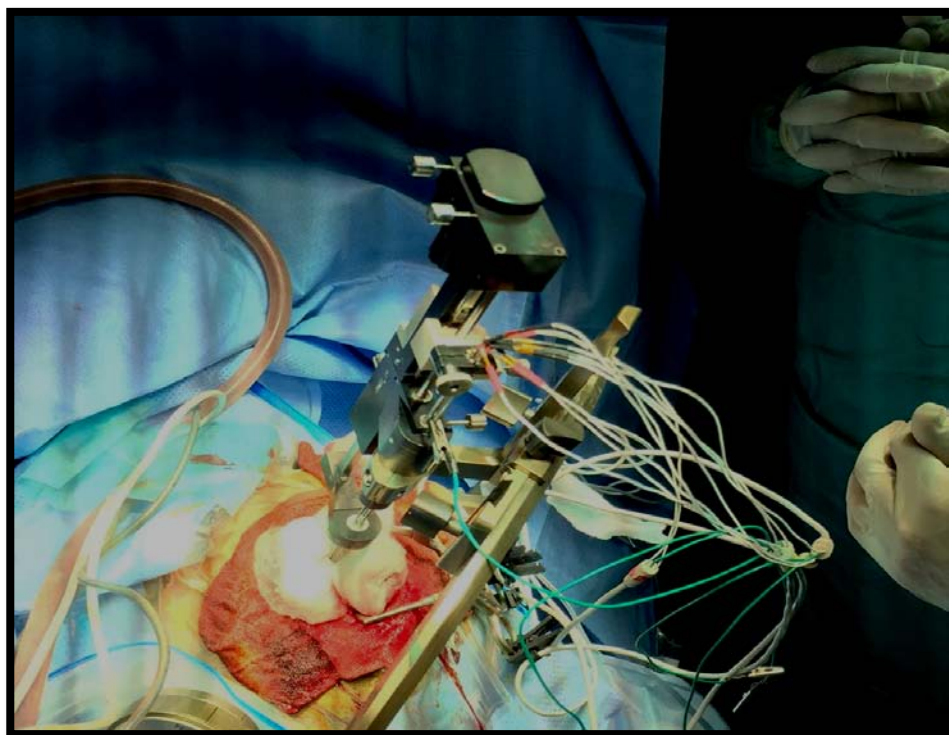


Figure 16 : Mise en place du tube guide et du Microdescendeur des électrodes d'essai.



Figure 17 : Décente des électrodes d'exploration avec réalisation d'enregistrement électrophysiologique et stimulation d'essai.



Figure 18 : Evaluation clinique de la rigidité par La manœuvre de Froment et des autres signes parkinsoniens et contrôle des effets de la stimulation.

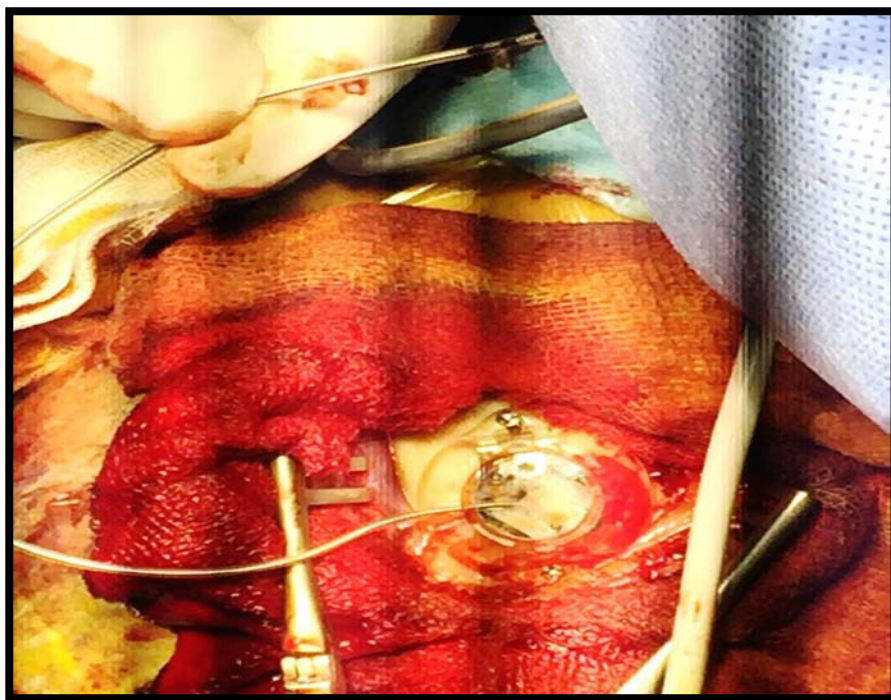


Figure 19 : Fixation de l'électrode définitive à la voûte crânienne et fermeture par capuchon « Stimloc ».



Figure 20 : Tunnélisation sous cutanée des prolongateurs vers la région sous claviculaire.



Figure 21 :Connexion des électrodes de stimulation au stimulateur e implantaion de ce dernier en sous claviculaire.



Figure 22 : Verification du bon fonctionnement du système de stimulation cérébrale profonde en fin d'intervention.



Figure 23 : Control radiologique postopéraoitte du Positionnement des électrodes définitives.

I. Evolution postopératoire des patients parkinsoniens:

1. Données cliniques post opératoires :

Tableau II : Données clinique postopératoire des patients Parkinsoniens.

Patient N°	Dopa en mg/j	Echelle UPDRSIII		Pourcentage d'amélioration Dopa Off Stim Off/On	Durée de dyskinésie Item 32 UPDRS IV	Durée des Fluctuations Of Item 39 UPDRS IV	Stade Hoehn et Yahr	
		Dopa Off Stim OFF	Dopa Off Stim On				Off	On
1	750	56	16	70%	0	1	2.5	2
2	950	60	24	60%	1	1	2	1.5
3	750	70	14	80%	1	0	2	0
4	281.5	80	8	90%	2	0	2.5	0
5	750	45	11	74%	0	1	2	1.5
6	987.5	90	90	0%	4	4	4	4

Nous avons évalué pour chacun des six patients opérés le score postopératoire UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), à 3 à 6 et à 9 mois d'évolution, sans et avec stimulation, le patient étant sevré de tout traitement antiparkinsonien médicamenteux depuis 12 heures.

- Après l'intervention, en état (**Dopa OFF**) et sans stimulation (**Stim OFF**), les patients avaient un score moyen d'UPDRS III à **66.8** (extrêmes à **45** et **90**).
- En état (**Dopa OFF**) et avec stimulation (**Stim ON**), le score moyen UPDRS III des patients est réduit à **27.1** (extrêmes à **8** et **90**).
- Le score moyen postopératoire de **Hoehn et Yahr** est de **2.5 /5** (extrêmes à **2** et **4**) en **état OFF** et de **1.41 /5** (extrêmes **0** à **4**) en **état ON**.
- ✚ Dans l'état postopératoire, on note **une amélioration significative** de **tous les scores**, chez **cinq patients sur six**, lors du passage de l'état OFF à l'état ON.

Nous avons calculé un pourcentage d'amélioration reflétant l'amélioration clinique directement imputable à la stimulation électrique haute fréquence :

$$\text{Taux d'amélioration} = 100 \times (1 - \text{score avec stimulation} / \text{score sans stimulation}).$$

- ✚ On note **une amélioration clinique directement imputable à la stimulation électrique à haute fréquence chez cinq patients sur six** avec un **taux moyen d'amélioration (Dopa Off; Stim Off/On)** de **62.3%** avec des extrêmes de **0% à 90%**.

2. Comparaison clinique pré- et postopératoires:

- L'état préopératoire Dopa OFF et l'état postopératoire Dopa OFF/Stim ON:
- ✚ On note une amélioration clinique des Score UPDRS III chez **Cinq patients sur Six**; avec une **moyenne d'amélioration** de **63.5%** et des extrêmes à **0%** et **90%**.
- ✚ Cette **amélioration clinique** est également **directement liée à la stimulation électrique à haute fréquence**.
- Score de Hoehn et Yahr :
- ✚ On note également une **amélioration** des scores de Hoehn et Yahr chez **5 patients**, alors qu'un seul patient avaient un **score meilleur en préopératoire**.

Tableau III : comparaison de la posologie de la L-dopa et des complications liés au traitement en pré- et postopératoires :

Patient N°	DOPA /j en mg			Durée de dyskinésie			Durée des Fluctuations off		
				Item 32 UPDRS IV			Item 39 UPDRS IV		
	Pré-op	Post-op	% d'amélioration	Pré-op	Post-op	% d'amélioration	Pré-op	Post-op	% d'amélioration
1	1200	750	37.5 %	1	0	100%	3	1	66.6%
2	950	950	0%	2	1	50%	2	1	50%
3	1125	750	33%	2	1	50%	4	0	100%
4	1200	281,5	76%	4	2	50%	3	0	100%
5	950	750	21%	2	0	100%	2	1	50%
6	1325	987,5	25%	4	4	0%	3	3	0%

✚ En postopératoire, les patients reçoivent **en moyenne 744.83 mg** d'équivalent de L-dopa par jour avec des extrêmes à **281.5** et **987.5 mg**, soit **une diminution significative de 32.2%**

➤ Comparaison des complications Motrices liés au traitement en pré- et postopératoires :

Les Dyskinésies :

✚ Il a été noté une **amélioration** du score de l'**item 32 de l'UPDRS IV**, permettant d'évaluer la durée de la dyskinésie, chez **Cinq patients** de notre série, **Un seul** patient a gardé les mêmes scores qu'en préopératoire.

✚ Le **score moyen de la durée de la dyskinésie** passe de **3.16** en préopératoire à **1.3** en postopératoire **soit une amélioration moyenne de 59%**.

Les Fluctuations :

- ✚ On a noté une **amélioration** du score de l'item 39 de l'UPDRS IV, permettant d'évaluer la durée des fluctuations cliniques, chez **Cinq patients** de la série.
- ✚ un **score moyen** passant de **2,83** en préopératoire à **1** en postopératoire soit une **amélioration moyenne** de **64,7%**.

- Les troubles de la marche :

- ✚ Tous nos patient avaient en préopératoire des troubles de la marche avec instabilité posturale qui varient d'intensité.
- ✚ **Cinq patients** ont décrit une **amélioration significative** de ces troubles après l'intervention, alors qu'on note une **aggravation** de ces troubles chez **un seul patient** de la série.

- Les troubles dysautonomiques :

- ✚ **Trois patients** de la série ont des troubles dysautonomiques d'intensité légère à modérées, ces troubles sont à type d'hypersudation et d'incontinence urinaire.
- ✚ Ces patients décrivent une **amélioration** de la qualité de vie suite à l'amélioration de ces troubles dysautonomiques.

- L'humeur dépressive :

- ✚ Tous les **trois patients** qui présentaient une humeur dépressive en préopératoire décrivent une **nette amélioration** de l'humeur à court et à moyen terme.
- ✚ A court terme une **aggravation** de l'humeur dépressive voire une dépression c'est installée chez **un seul patient** de la série.

➤ Les troubles de sommeil :

Dans notre série, **un patient** décrit avoir des troubles de sommeil à type d'insomnie d'endormissement. Chez ce même patient, l'évolution à court terme est marquée par **l'amélioration de la qualité** de sommeil avec un sommeil **plus réparateur** qu'en préopératoire.

➤ La douleur :

En préopératoire, la douleur est un symptôme présent **chez tous les patients** de la série, d'intensité différentes d'un malade à l'autre. L'évolution à court et à moyen terme, est marquée par :

- ✚ **Une diminution de l'intensité voir une suppression** de la douleur, **chez quatre patients** de la série.
- ✚ **La Persistance** de la douleur avec une moindre intensité, **chez un seul** patient.
- ✚ **Une aggravation** de l'intensité de la douleur avec persistance de celle-ci en période On, chez un seul patient de la série.

3. Complications Postopératoires :

➤ Liées à l'implantation:

Dans notre étude, on note comme complications liées à l'implantation de matériel étranger ; la survenue :

- ✓ **D'un cas d'hématome** intracrânien de résolution spontanée.
- ✓ **D'un cas d'infection cutanée** en regard du site d'implantation du stimulateur, qui n'a pas nécessité le retrait du matériel, l'infection a eu lieu 7mois après l'intervention et a bien évolué sous antibiothérapie à large spectre.

➤ Liées à la stimulation :

Les effets indésirables liés à la stimulation des NST rencontrées dans notre étude sont :

Un cas de Dysarthrie et d'aggravation des troubles de la marche.

Deux cas de Dyskinésie légère des membres inférieurs.



DISCUSSION



LA MALADIE DE PARKINSON :

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. La prévalence :

La maladie de Parkinson existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable. Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique.

La prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, avec une croissance quasi exponentielle après 50 ans. Elle touche près de 2 % des personnes de plus de 65 ans, et on peut prévoir qu'avec le vieillissement de la population, le nombre de patients ne cessera d'augmenter dans les années à venir (6).

2. L'incidence :

L'incidence de la maladie de parkinson est difficile à apprécier. D'une part la MP débute souvent d'une façon insidieuse, d'autre part elle est rarement diagnostiquée à un stade précoce.

Une revue de la littérature publiée en 2013 estime, à partir de douze études, l'incidence de la maladie de Parkinson à : 14,6 nouveaux cas/100000 habitants/an (7). L'incidence de la maladie de parkinson, augmente avec l'âge, avec un pic entre 70 et 79 ans puis une chute après 80 ans (8).

3. L'âge moyen d'apparition :

L'âge moyen de début de la Maladie de Parkinson se situe entre : 58 et 62 ans, et la maladie commençant plus rarement après 80 ans. Selon différentes séries publiées, 80 % des

cas de parkinsons débutent entre **40 et 75** ans, cependant 15% des formes précoces de la maladie sont présentes chez des personnes de **moins de 40** ans(4).

✚ Dans notre série, l'âge moyen de début est de **47.6** ans avec deux extrêmes : **32**ans et **56** ans.

4. Le Sexe Ratio :

- Le risque de développer une Maladie de Parkinson a été estimé à 2 % pour les hommes et à 1,3 % pour les femmes, diminuant dans les deux sexes après 70 ans. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce surrisque masculin notamment celles des hormones sexuelles ou des gènes de susceptibilité liés au chromosome X. Une autre hypothèse repose sur des comportements culturellement définis, différents entre les deux sexes, menant à une exposition différentielle à des facteurs de risque (3, 9).
- Alors que M. C.de Rijk, n'observe pas de différence de prévalence entre hommes et femmes (10) ; plusieurs études vont confirmer le surrisque masculin à développer une Maladie de parkinson (11, 12,13) avec un sexe ratio homme/femme de 1,5.

✚ Le sexe Ratio Homme/ Femme de notre série est égale à 1.

5. Facteurs de risque et hypothèses étiologiques :

L'étiologie exacte de la maladie reste encore mal connue. L'âge est le seul facteur de risque indiscutablement établi de maladie de Parkinson, Le sexe masculin a également été évoqué comme facteur indépendant de risque de maladie de Parkinson, en particulier du fait des valeurs d'incidence et de prévalence chez les hommes proches du double des observations chez les femmes. (6)

Un antécédent de traumatisme crânien a également été envisagé parmi les facteurs de risque de maladie de Parkinson. Une métaanalyse publiée en 2013 a évalué cette association, concluant à un surrisque de maladie de Parkinson en cas d'antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance(14).

a) Facteurs environnementaux :

Divers toxiques sont suspectés d'intervenir dans la genèse de la Maladie de Parkinson. Ceci a été largement étudié depuis la description de syndromes parkinsoniens chez des sujets toxicomanes après injection d'un dérivé toxique de l'héroïne la 1-méthyl- 4-phenyl-1, 2, 4,6-tetrahydropyridine ou MPTP (4), Le MPTP est métabolisé dans le cerveau en MPP+ (1-méthyle-4-phényl- pyridinium), transporté par le transporteur de dopamine dans les neurones, se comportant en poison mitochondrial.

D'autres toxiques sont suspectés d'intervenir dans la genèse de la Maladie de Parkinson, en particulier des substances utilisées comme herbicides, pesticides et insecticides. De nombreuses études à travers le monde ont montré une association significative entre une telle exposition et la survenue d'une maladie de Parkinson, avec un risque relatif compris entre 3,7 et 12,0 (15).

Une métaanalyse sur dix-neuf publications (16) confirmait ce lien, mais avec une intensité moindre (risque relatif entre 1,5 et 2,5).

Outre les pesticides, certains métaux sont aussi suspectés d'être à l'origine du processus pathologique de la Maladie de Parkinson, exemple du Manganèse (17) qui est responsable d'un syndrome parkinsonien résistant au traitement par la lévodopa, ce qui suggère des différences physiopathologiques.

b) Habitudes de vie :

Tabac : Les études épidémiologiques montrent que les parkinsoniens seraient plutôt retrouvés parmi la population non fumeuse. Le risque relatif de maladie de Parkinson chez les fumeurs a été estimé entre 0,2 et 0,7. Autrement formulé dans la métaanalyse de 2002, le risque de développer cette pathologie serait diminué de 40 % par le tabagisme (16).

Café : La consommation de café semble également être associée à un risque diminué de développer la maladie de Parkinson avec un risque relatif de 0,7 environ pour une consommation quotidienne de trois tasses de café (15,16).

c) Génétique :

Bien que dans la plus part des cas, la Maladie de Parkinson soit sporadique, 15% de ses patients avait une histoire familiale de la maladie. Toutefois, on s'accorde aujourd'hui à dire que la maladie de Parkinson idiopathique est le fait d'une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, chacun responsable d'un effet mineur.

Les modes de transmission varient en fonction des gènes impliqués. La transmission est généralement autosomique dominante ou récessive avec une pénétrance variable. Une dizaine de loci liés à des formes mono géniques de la maladie ont été mis au jour. Les loci les plus étudiés sont notés Park 1 à Park 11, chacun étant responsable de syndromes parkinsoniens avec des caractéristiques propres (18).

II. RAPPEL ANATOMO FONCTIONNEL :

1. Représentation anatomiques Des ganglions de la base :

Appelés autrefois « noyaux gris centraux » ou « noyaux basaux » ; Les ganglions de la base sont en neuro anatomie un ensemble de structures de substance grise sous-corticales, dérivées du télencéphale appartenant au système extrapyramidal qui représente un élément clef de la motricité et permet de moduler le mouvement, en particulier les mouvements appris et exécutés de façon automatique.

Ils regroupent schématiquement (Figure 24) : **Le striatum**, composé : du noyau caudé et du Putamen, unis par des ponts de substance grise. **Le Noyau lenticulaire** composé : du putamen – du pallidum interne et externe. **Le Noyau sous thalamique**, **La substance noire** et **Le Thalamus**.

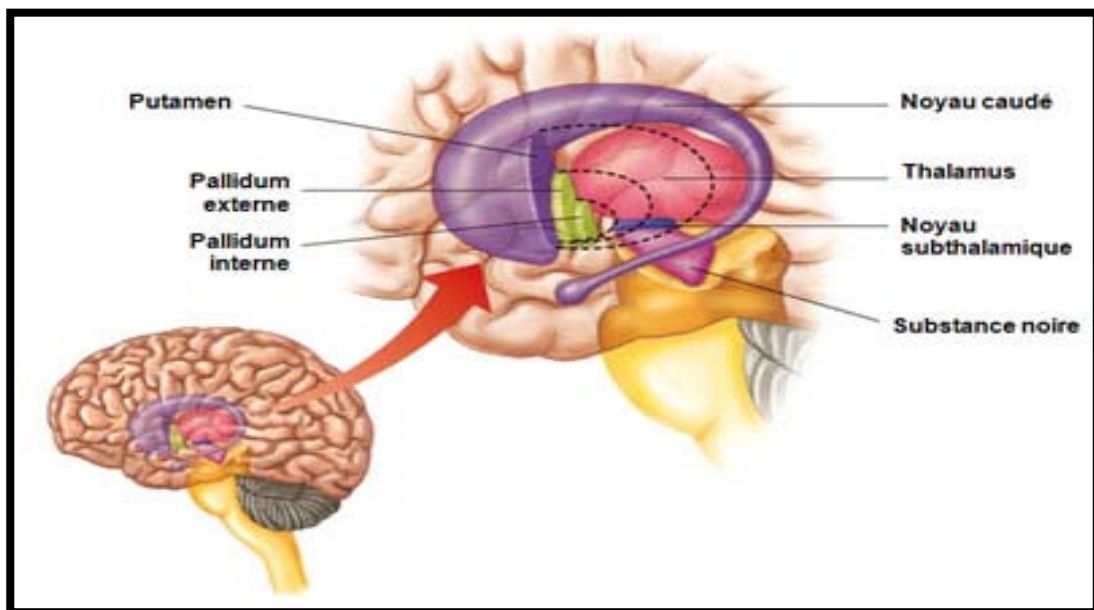


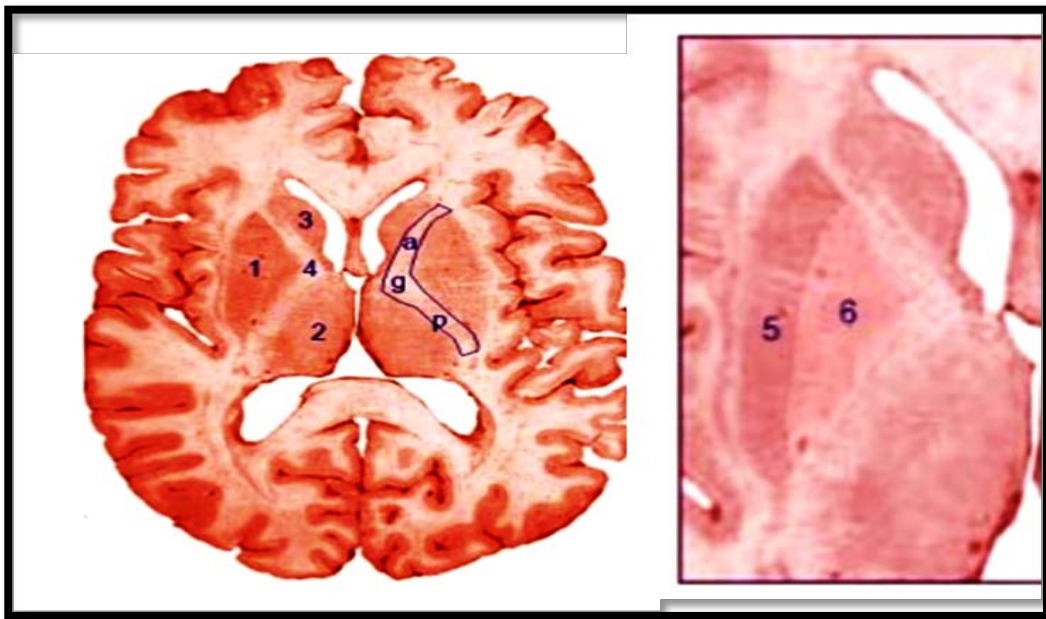
Figure 24 : Organisation anatomique des noyaux gris centraux (NGC).

✚ Le noyau caudé :

En forme de C, il s'inscrit dans la concavité du ventricule latéral et circonscrit le bord supéro latéral du thalamus (Figure 24,25), se constitue de trois régions une tête large, un corps et une queue très effilée et reliée à la partie postérieure du putamen par le pédoncule du noyau lenticulaire.

✚ Le noyau lenticulaire :

Composé du Putamen et du Globus Pallidus avec ses segments externe et interne. Il apparaît sous la forme d'une lentille biconvexe ou d'une pyramide triangulaire. Sa face antéromédiale est séparée de la tête du noyau caudé par le bras antérieur de la capsule interne, la face postéro médiale est séparée du thalamus par le bras postérieur de la capsule interne (Figure 25). Sa face inférieure, en rapport avec la région sous-lenticulaire est traversée par la commissure antérieure.



2. Thalamus 3. Noyau caudé 4. Capsule interne : a. Bras antérieure_ g. Genou _p. Bras postérieur.

Thalamus :

Constitue un volumineux noyau ovoïde, d'origine diencéphalique, pair et symétrique de chaque côté du troisième ventricule (Figure 26). L'organisation nucléaire du thalamus est complexe et il n'y a pas, aujourd'hui encore, de consensus sur la nomenclature, voire sur l'organisation et la systématisation de ce dernier. La classification de Hassler, base de l'atlas de Schaltenbrand (19) paru en 1977 et celles de Jones (20) proposée en 1989 sont les plus fréquemment retenues. Il a essentiellement une fonction de relais dans la projection corticale des messages sensitifs et sensoriels. Mais certains noyaux ont des fonctions motrices extrapyramidales, le noyau antérieur et le noyau ventrolatéral.

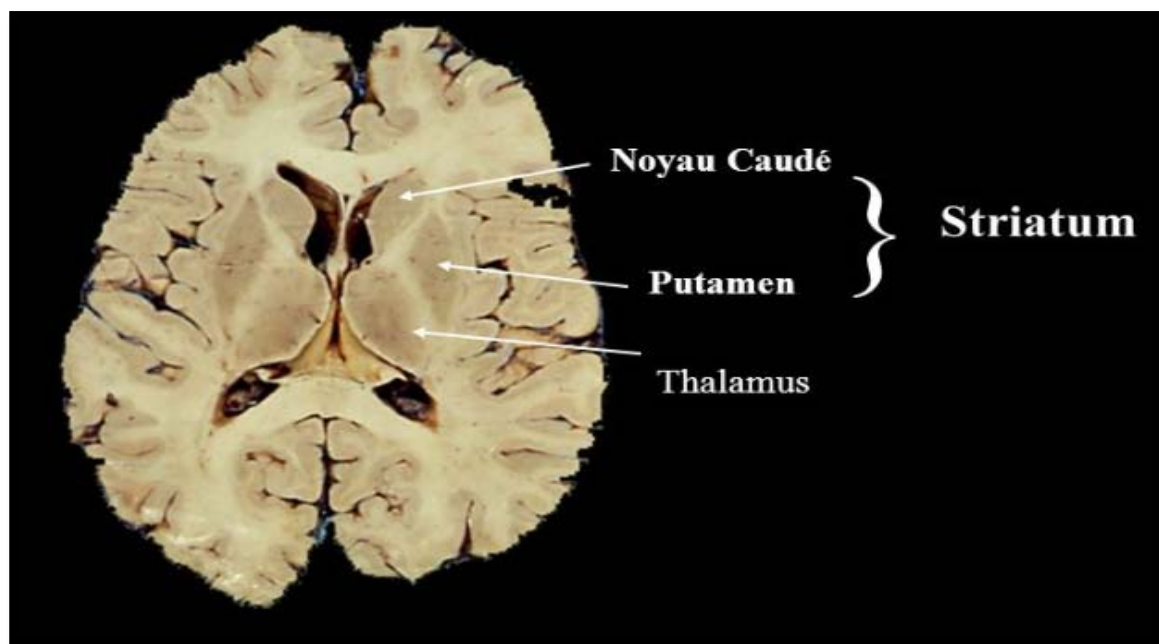


Figure 26 : Coupe horizontale du cerveau humain faisant apparaître le Thalamus et le Striatum.

Figure 25 : Noyau lenticulaire et ses rapports anatomiques sur coupe horizontale du cerveau humain. : 1. Noyau lenticulaire : composée de : Putamen (5) et Globulus Pallidus(6).

Noyau sous-thalamique :

Appelé également Corps de Luys (Jules Berbard Luys en 1865). Ce noyau apparaît dense, richement vascularisé, et de petite taille(21) et de forme biconvexe. Il est intercalé entre zona incerta dorsalement et la portion diencéphalique du locus Niger et entre au contact de la capsule interne, en dehors, et de l'anse lenticulaire, en bas et en dedans (Figure 27).



Figure 27 : coupe frontale de cerveau humain montrant le noyau sous thalamique (NST).

Le noyau rouge :

C'est une structure paire située dans le tegmentum mésencéphalique, De Couleur rougeâtre en raison de sa vascularisation riche. Il joue un rôle dans la synergie des mouvements du corps, l'attitude, la posture et les réflexes labyrinthiques (Figure 28).

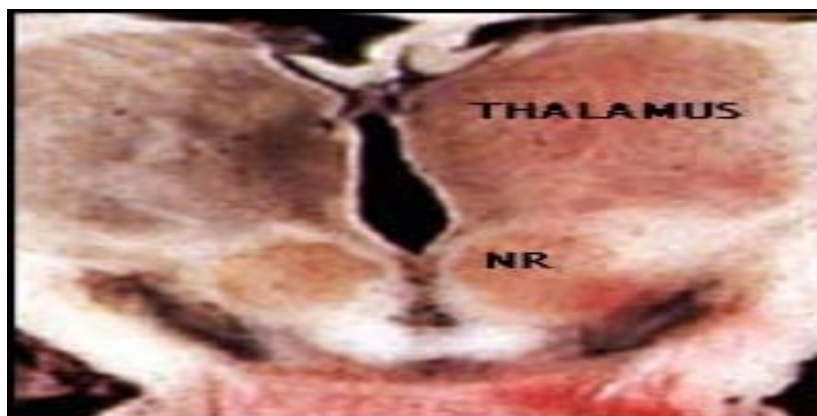


Figure 28: coupe frontale de cerveau humain montrant le thalamus et le noyau rouge.

 La substance noire :

Appelée encore Locus Niger, C'est un noyau falciforme situé en plein pédoncule cérébral (Figure 29) entre le noyau rouge en arrière et la voie pyramidale en avant. Elle est formée de deux parties : la pars compacta (SNc) et la pars réticularis (SNr). La concentration en dopamine est surtout importante dans la pars compacta, cette dernière projette ses neurones dopaminergiques vers le striatum et forme la voie nigrostriée. Elle contient environ 450 000 neurones, chacun d'entre eux possédant plusieurs milliers de terminaisons. Dans la maladie de Parkinson, c'est une perte neuronale massive affectant cette population de cellules qui entraîne les signes majeurs de la pathologie.



Figure 29 : Coupe horizontale de cerveau humain montrant la substance noire dans le mésencéphale.

2. Organisation interne des ganglions de base

Les Ganglions de la Base fonctionnent via un système de boucles cortico-sous-cortico-corticales dont le rôle est d'intégrer les informations corticales et de les relayer vers le cortex via le thalamus.

Le striatum est la porte d'entrée des ganglions de la base (figure 30) Ses principales afférences proviennent de l'ensemble du cortex et de la SNc. Le striatum reçoit de multiples afférences excitatrices glutaminergiques provenant de l'ensemble des aires corticales frontales (cortex moteur primaire et secondaire), pariétales (cortex visuel secondaire, somesthésique primaire et secondaire), temporales (cortex visuel secondaire et auditif secondaire) et limbiques (cortex cingulaire et orbitofrontal). Ces projections corticostriatales sont organisées de façon somatotopique, Les aires rostrales du cortex se projettent dans la partie rostrale du striatum et les aires les plus postérieures se projettent progressivement vers les parties les plus postérieures du striatum. 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 acumens (partie la plus ventrale du noyau caudé et du putamen ou striatum ventral), permet de subdiviser le striatum en territoires sensori-moteur, associatif et limbique. Ce qui suggère que ce dernier soit inclus dans d'autres fonctions à part le contrôle moteur, notamment la planification et l'anticipation de l'acte moteur ainsi que la gestion des processus motivationnels et émotionnels associés à l'acte moteur (territoire limbique) (22).

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

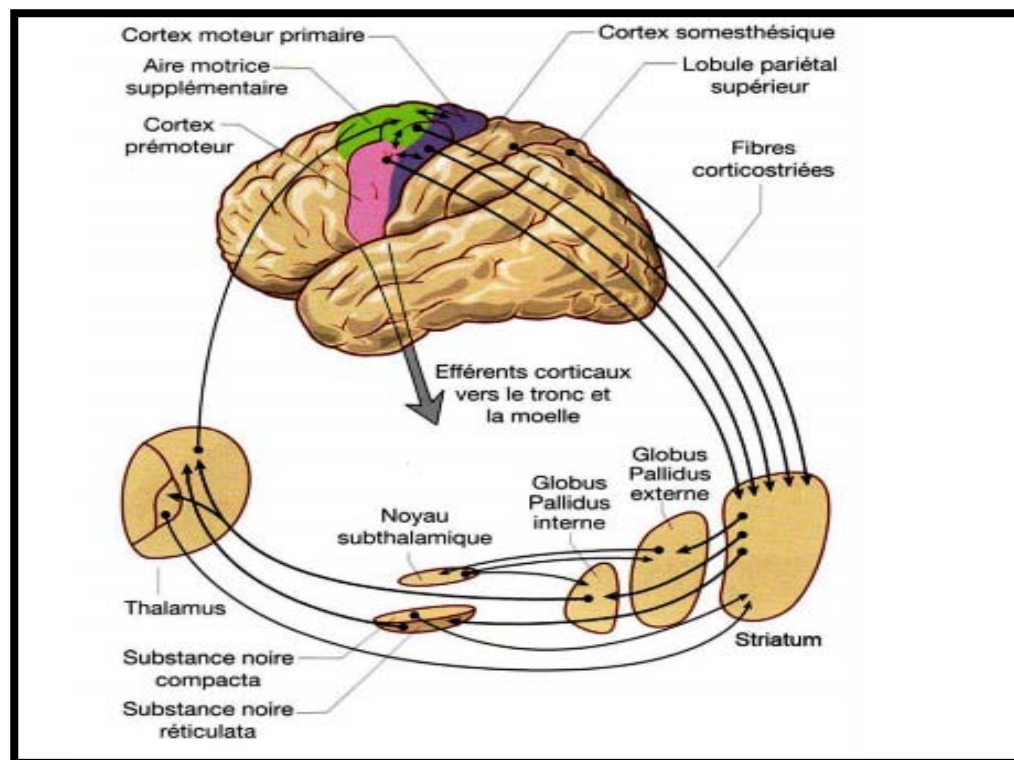


Figure 30: Représentation schématique de la boucle cortico-sous -corticale du circuit moteur, faisant intervenir les ganglions de la base. (D'après Graybiel et al, 1990).

3. Modèles de fonctionnement des ganglions de la base :

Les NGC forment entre eux, deux voies parallèles dont les effets sont opposés. Le modèle du « double-circuits » décrit ces deux voies (Figure 31) par lesquelles les informations sont transmises au thalamus c'est la voie directe et la voie indirecte.

La voie directe : comprend les projections du striatum vers les voies de sortie des ganglions de la base, le GPi et la SNr. Ces projections sont inhibitrices, au repos, ces deux noyaux exercent une inhibition tonique sur le thalamus. L'activation du striatum permet donc une levée de l'inhibition exercée par le GPi et la SNr, et permet une activation du thalamus, cette voie est considérée comme **facilitatrice** du mouvement.

La voie indirecte : exerce un effet inverse. Au sein de ce circuit, le striatum projette sur le GPe, qui projette ensuite sur le noyau subthalamique. Celui-ci active, via des projections glutamatergiques, les noyaux de sorties. La voie indirecte entraîne donc une augmentation de l'action inhibitrice du GPi et de la SNr sur le thalamus. On parle d'une voie **frénatrice** du mouvement.

La ségrégation entre ces deux voies antagonistes par leurs effets sur le thalamus provient en grande partie de la présence, au sein de chacune de ces voies, de différents récepteurs de la dopamine. Les effets de la dopamine varient selon le type de récepteurs présents au niveau du neurone post-synaptique. Au sein des ganglions de la base, les récepteurs D1 sont exprimés en grande quantité par les neurones striataux de la voie directe. A l'inverse, les récepteurs D2 sont exprimés par les neurones striataux impliqués dans la voie indirecte.

La dopamine joue donc un rôle crucial dans la mise en place et le maintien d'un équilibre entre la voie directe et la voie indirecte et donc entre inhibition et activation du thalamus. Au cours de la Maladie de Parkinson, la dénervation dopaminergique aboutit à un manque d'activation de la voie directe et à une sur activation de la voie indirecte. Ce déséquilibre se traduit par une inhibition excessive du thalamus et du cortex entraînant une perte progressive des fonctions motrices.

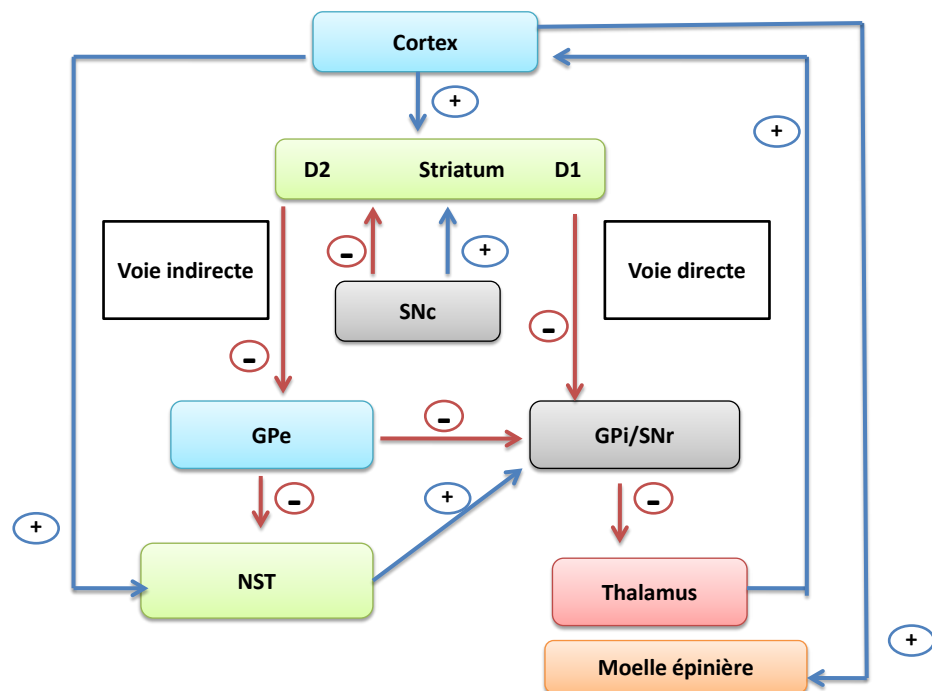


Figure 31 : Le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base .

GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST , noyau sous-thalamique ; SNr, substance noire pars reticulata ; SNc, substance noire pars compacta.

Flèche rouge : Inhibition Flèche bleue : Excitation.

Le modèle classique de fonctionnement des ganglions de la base a été remis en questions malgré qu'il permette de bien illustrer leur organisation interne. D'une part, il reste de nombreuses connexions qui ne sont pas prises en compte, notamment la connexion directe cortico-subthalamique ou troisième voie dite voie hyperdirecte connectant le cortex directement au NST permettant ainsi un contrôle rapide de l'activité des GB via le NST. D'autre part, le parallèle entre les circuits (voie directe/ voie indirecte) et les récepteurs à la dopamine (D1 / D2) constitue une vision probablement simpliste de ce système (23).

Différents modèles du fonctionnement des ganglions de la base et du traitement de l'information au sein de ces structures ont été proposés. L'un des premiers modèles est celui

des cinq boucles parallèles (Figure 32) proposé par Alexander et DeLong dans les années 80 (24). Cinq boucles ont été mises en avant dans ce modèle :

- Une boucle motrice reliant les aires corticales motrices aux ganglions de la base.
- Une boucle oculomotrice comprenant les efférences du « Frontal eyefield » (FEF) et du cortex dorso- latéral vers les ganglions de la base, qui projettent en retour sur le FEF.
- Deux boucles associatives reliant les cortex dorso-latéral préfrontal et latéral orbitofrontal aux ganglions de la base.
- Une boucle limbique, reliant le cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur aux ganglions de la base.

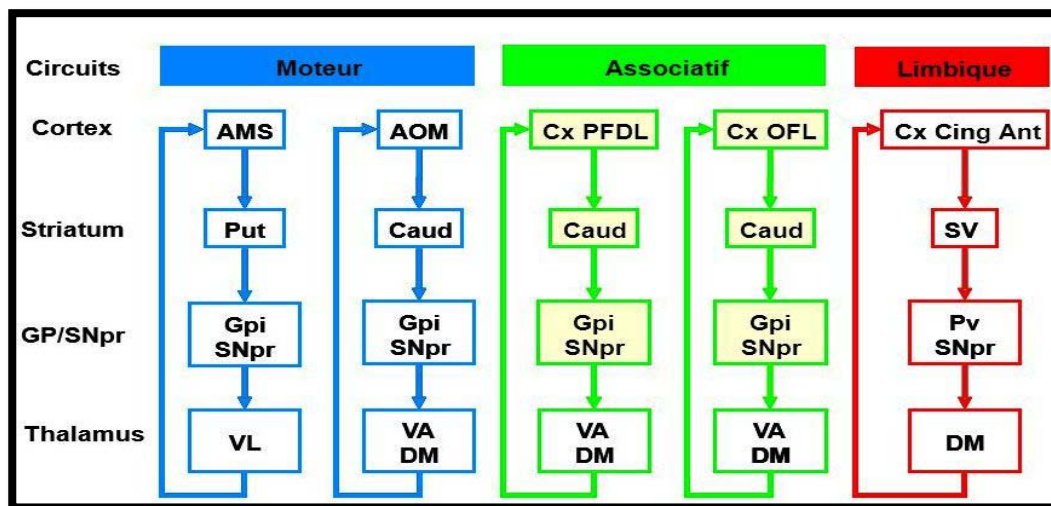


Figure 32 : Circuits cortico-sous-corticaux. Adapté d'Alexander et al. (1986).

- **Cortex**: AMS: Aire motrice supplémentaire; AOM: Aire oculomotrice; Cx PFdl : cortex préfrontal dorsal latéral; Cx OFL: Cortex orbitofrontal latéral; Cx Cing Ant: Cortex cingulaire antérieur.
- **Striatum**: Put: Putamen; Caud: noyau caudé ; SV: striatum ventral
- **GP/ Snpr**: GPi: globus pallidus internalis (pallidum interne); PV: pallidum ventral; SNpr: Substance noire pars reticulata.
- **Thalamus**: VL : noyau ventral latéral du thalamus ; VA noyau ventral antérieur du thalamus, DM: noyau dorso-médian du thalamus.

Un autre modèle a été ensuite décrit par Parent (22), les cinq circuits ont été regroupés dans un **modèle à trois territoires fonctionnels et distincts** où chacun des noyaux gris centraux possédait un compartiment sensorimoteur, associatif (traitant les informations cognitives) et limbique (traitant les informations émotionnelles et motivationnelles). Cette subdivision en trois territoires fonctionnels a été mise en évidence dans le striatum, le pallidum et le noyau subthalamique chez l'animal (25).

Deux autres modèles ont été élaborés en prenant en compte l'existence de la voie hyperdirecte qui relie directement le cortex moteur au noyau subthalamique, qui une fois activé, va stimuler les noyaux de sortie des GB. Ainsi, l'activation de cette voie entraîne une inhibition généralisée du réseau (figure33), c'est le modèle de MINK décrit 1996 (26), et celui de NAMBU en 2002 (27).

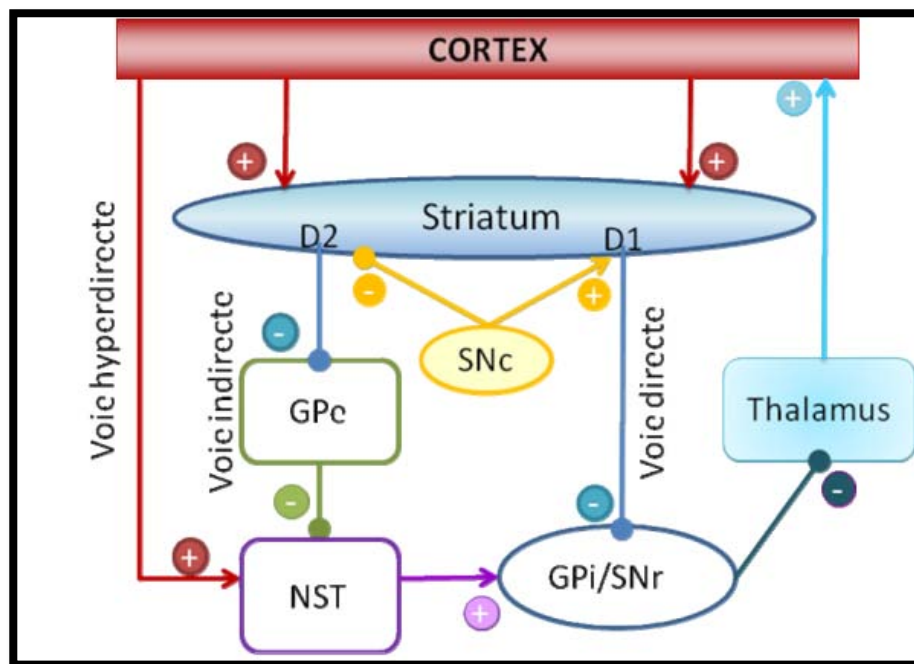


Figure 33 : Représentation schématique anatomo-fonctionnelle des Ganglions de la base impliquant la voie hyperdirecte.

GPe et GPi (globus pallidus externe et interne) ; NST (noyau sous-thalamique).

SNc et SNr (substance noire compacte et réticulée),

D1 et D2 : récepteurs dopaminergiques D1 et D2.

Rond: inhibitions GABAergique ; flèches: excitations glutamatergiques.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La dégénérescence des neurones Dopaminergique de la SNc est communément admise comme la cause principale de la maladie de Parkinson, La perte neuronale au niveau du locus Niger provoque une diminution de la concentration de la dopamine.

Chez l'individu normal, la dopamine inhibe les neurones striataux qui participent à la voie indirecte et se projettent sur le GPe. L'élimination de cette inhibition dans la maladie de Parkinson permet aux neurones striataux à l'origine de la voie indirecte d'inhiber encore plus fortement les neurones GABAergique de GPe (Figure 34) Ces derniers deviennent alors hyperactifs et excitent fortement les neurones GABA-ergiques des structures de sortie des

ganglions de la base qui, à leur tour, augmentent leur contrainte inhibitrice sur les neurones thalamiques prémoteurs, cette cascade d'événement aboutit à 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

L'équilibre entre les taux de Dopamine et d'acétylcholine constitue depuis toujours un élément clé dans le fonctionnement des Ganglions de la Base. L'augmentation importante du taux relatif de l'acétylcholine dans le striatum est une observation neurochimique connue dans la maladie de parkinson. Cette observation a été à l'origine du développement des premiers médicaments antiparkinsoniens qui sont les anticholinergiques muscariniques.

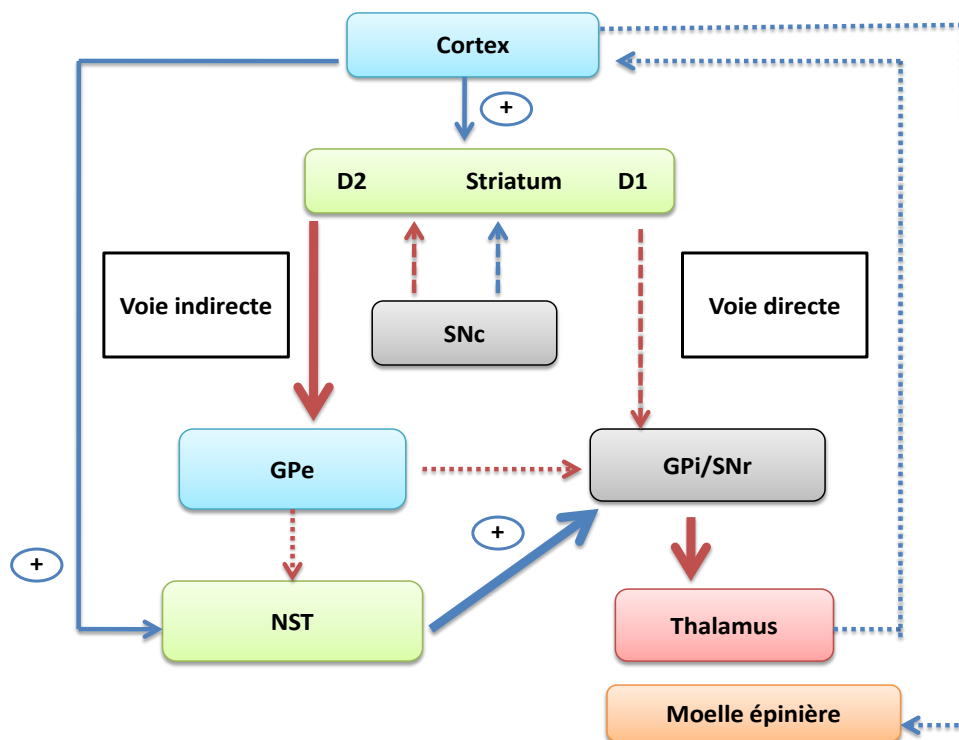


Figure 34 : Dysfonctionnement des GB dans la MP selon le modèle classique.

GPe, globus pallidus externe ; *GPi*, globus pallidus interne ; *NST*, noyau sous-thalamique
SNr, substance noire pars reticulata ; *SNc*, substance noire pars compacta.

Flèche *rouge* : Inhibition Flèche *bleue* : Excitation

Dès 1919, Tretiakoff, Neuropathologiste Russe, découvre que la dépigmentation de la SN est à l'origine du tableau clinique de la maladie de Parkinson (Figure 35) Durant les processus neurodégénératifs, la perte neuronale s'avère être hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont massives au niveau de la SNc avec plus de 75 % de perte neuronal.

Comme la plupart des maladies neuro-dégénératives, la maladie de Parkinson se caractérise aussi par la déposition d'agrégats protéiques intracellulaires dans les neurones. Ces agrégats, sont appelés corps de Lewy. Ces corps sont des inclusions intra cytoplasmiques qui, quand elles sont colorées à l'hématoxyline et à l'éosine, démontrent un cœur protéique éosinophile entouré par un halo pâle (protéine α -synucléine). Ce cœur protéique correspond à une accumulation de protéines intracellulaires non désirées qui sont mutantes, dénaturées, délocalisées ou lésées, en conséquence de toxines endogènes ou exogènes, de stress oxydatif, ou bien de cytotoxicité (28).

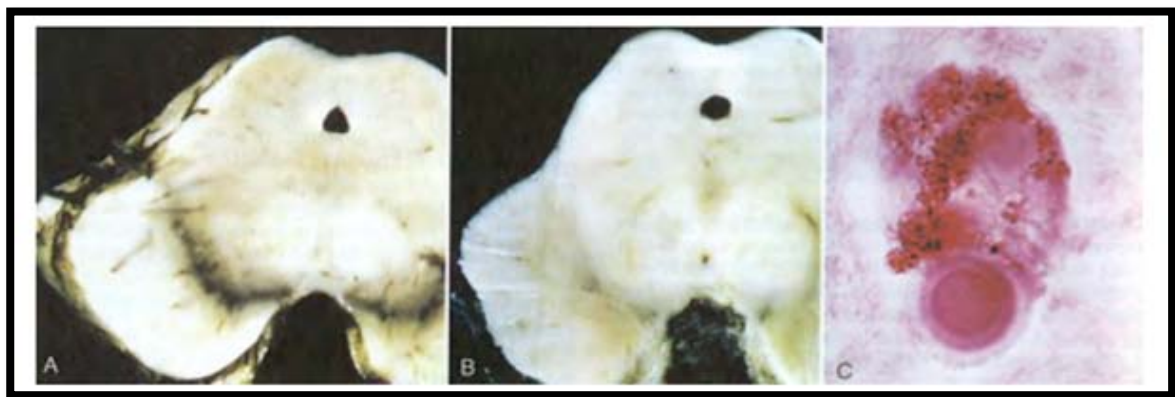


Figure 35 : (A) Coupe transversale montrant la pigmentation de la SN chez un individu sain. (B) Dépigmentation de la SN chez un individu atteint de la maladie de Parkinson. (C) Corps de Lewy dans un neurone du Locus Niger.

On assiste par la suite, à une dissémination des corps de Lewy dans diverses régions du cerveau notamment le noyau basal de Meynert, cette dissémination sera responsable d'une diminution de 60% à 80% de neurones cholinergique (29) aboutissant finalement à un

syndrome démentiel caractérisé par la perte de diverses fonctions cognitives. Ce type de déficit est appelé démence à corps de Lewy, ou maladie à corps de Lewy.

La maladie de Parkinson semble être une pathologie dans laquelle les trois systèmes monoaminergiques sont affectés (dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques) et non une pathologie purement dopaminodépendante (30) expliquant ainsi les troubles non moteurs rencontrés au cours de la MP notamment les troubles psychique (dépression, apathie, anxiété..).

IV. PRESENTATION CLINIQUE :

1. Les signes pré moteurs :

La maladie de Parkinson est une affection à évolution lente et progressive. Les premiers signes apparaissent souvent de manière insidieuse, asymétrique, avec parfois un caractère intermittent entraînant souvent un retard diagnostique.

✚ Dans notre étude seulement **deux patients** ont pu préciser qu'ils avaient : pour le premier cas ; **une hyposmie**, et pour le deuxième cas **une constipation**, bien avant l'installation des signes moteurs.

✚ Pour ces deux patients, il se trouve qu'ils ont la durée d'évolution de la maladie la plus importante de la série avec respectivement 9 ans et 14 ans.

Décrite dans la littérature, la constipation touche près de 60 % des patients parkinsoniens, ce symptôme peut être très précoce précédant parfois de 20 ans les signes moteurs (31). Une hyposmie ou baisse de l'olfaction peut se retrouver dans les stades les plus précoces de la maladie (32).

L'ensemble de ces symptômes est lié au fait que le processus neuropathologique ne débute pas dans la substance noire. Des études ont suggéré que les premières structures atteintes étaient le bulbe olfactif et le noyau dorsal du nerf vague (33).

En fait Les premiers signes restent le plus souvent peu évocateurs:

- ❖ Une fatigabilité, des crampes, douleurs diverses, contractures du cou, tendinites, algoneurodystrophie de l'épaule (dans 40 % des cas) voire capsulite rétractile (34).
- ❖ Trouble de l'écriture (micrographie)
- ❖ Trouble de la vision des couleurs.
- ❖ Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP): Il s'agit de rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice (mouvements et paroles élaborés), des propos incohérents. Le lien avec la maladie de Parkinson est argumenté par l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38 % des patients initialement diagnostiqués comme porteurs d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique. Après un délai médian de 10 ans, plus de la moitié des patients souffrants de ce trouble développent une pathologie dégénérative, le plus souvent une maladie de parkinson (31).

Pris isolément, chacun de ces signes à une faible valeur prédictive positive (sauf les Troubles du comportement en sommeil paradoxal), c'est leur association qui a une meilleure sensibilité pour évoquer un début de Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI). Ce diagnostic précoce est cependant impossible à confirmer aujourd'hui, en l'absence d'un marqueur biologique fiable, comme c'est le cas dans le liquide céphalorachidien (LCR) pour la maladie d'Alzheimer. Faire le diagnostic de Maladie de Parkinson Idiopathique au stade prémoteur aura un intérêt pratique évident quand nous disposerons de médicaments neuro-protectrices.

2. Les Symptômes moteurs :

Les symptômes moteurs apparaissent après 70% à 80% de dégénérescence Dopaminergique. Le degré de sévérité des ces symptômes corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses dans cette région (35) .La maladie de Parkinson est une maladie lentement évolutive celle-ci débute souvent de façon insidieuse et évolue à bas-bruit durant des années. Les signes cliniques les plus pertinents sont l'akinésie ou la bradykinésie, la rigidité, et le tremblement de repos. Ces trois signes cliniques constituent la triade du syndrome parkinsonien. Première étape pour prendre le diagnostic de la Maladie de Parkinson Idiopathique est d'abord affirmer la présence de ce syndrome.

L'Akinésie : se définit comme l'incapacité à initier ou exécuter les mouvements volontaires et automatiques de la vie courante, malgré une force musculaire normale. Cette akinésie renferme plusieurs aspects cliniques ; l'hypokinésie qui traduit la diminution de l'amplitude des mouvements automatiques et la bradykinésie qui traduit le ralentissement de la vitesse d'exécution de ces mouvements. Ce phénomène est mis en évidence par une diminution de l'expression gestuelle, une difficulté à la marche avec diminution du balancement des bras, une marche avec des petits pas avec un faible décollement des pieds du sol, une amimie , un visage peu expressif, une rareté du clignement des yeux, ou encore une absence de déplacement de la tête lors de l'exploration du champ visuel. D'autres signes peuvent également être évocateurs, notamment la micrographie et la dysarthrie.

La Rigidité : c'est l'expression de l'augmentation du tonus musculaire qui se traduit par des fasciculations des muscles au repos et une augmentation de la résistance à l'étirement. Cette rigidité est asymétrique au début et prédomine sur les muscles fléchisseurs sous forme d'une résistance à la mobilisation passive d'un segment de membre, d'ou l'attitude générale des parkinsoniens, le tronc fléchi en avant et les membres en demi-flexion. L'hypertonie extrapyramidale est de type plastique (maintien de la position dans laquelle le membre est placé après manipulation par l'examineur) comparée à un tuyau de plomb et

cède par à coups, et doit être différenciée de l'hypertonie élastique rencontrée dans le syndrome pyramidal. Le test « de la roue dentée » (ou manœuvre de Froment) est souvent pratiqué pour observer l'hypertonie parkinsonienne ; l'examineur tient le poignet replié du patient et le déplie tout en demandant au patient de se détendre. Le poignet se déplie progressivement, et le phénomène de roue dentée apparaît lorsque la résistance provoquée par la rigidité cède par à coups. Ce test, facilement pratiqué, permet d'évaluer le degré de rigidité parkinsonienne.

Tremblement de repos : Le tremblement est le plus fréquent des signes révélateurs, observé initialement dans 70 % des cas selon Hoehn et Yahr, il peut apparaître ou être majoré en cas de stress, de fatigue, ou d'une concentration mentale forte. Les tremblements sont aux débuts unilatéraux, ou très asymétriques s'ils sont bilatéraux. Ils épargnent la région céphalique et apparaissent volontiers au niveau des extrémités des membres supérieures, et intéressent parfois de façon isolée le pied, les lèvres, la langue. Il s'agit d'oscillations rythmiques régulières lentes (4-8 cycles par seconde) et de faible amplitude. Il disparaît pendant le sommeil et lors de l'exécution de mouvements volontaires pour réapparaître quelques secondes après la fin de ceux-ci. Il est bien sûr important de différencier les tremblements parkinsoniens des tremblements essentiels qui sont dix fois plus répandus que ces premiers. Les deux symptomatologies sont point par point différentes. Le suivi de l'évolution de ces tremblements représente un paramètre d'évaluation de l'efficacité des traitements ou l'avancée de l'atteinte. L'échelle de références pour l'évaluation de la maladie de Parkinson relative au tremblement est celle de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Cette échelle va de 0 à 4, du degré le plus faible au plus élevé :

- 0 = Absent
- 1 = Léger et rarement présent
- 2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
- 3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps

- 4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

Trouble de la marche : Dans les stades tardifs de la maladie, la marche devient lente, les pas sont de petite amplitude et associée à un retard d'initiation causé par des phénomènes de festination et de freezing.

- La festination correspond à une recherche par le patient de son propre centre de gravité. Pour cela il accélère sa marche, « court après lui même » et finit par tomber. La festination est une cause importante de chutes.
- Le freezing est un phénomène totalement différent. Il correspond à une dyskinésie paroxystique spécialisée de fonction, touchant principalement, mais non exclusivement, la marche. Il se produit à diverses occasions et de différentes manières, et se caractérise par le fait que les Pieds sont collés au sol, avec une interruption brutale de la marche, particulièrement lors du franchissement d'obstacle.

L'instabilité posturale : survient après de nombreuses années d'évolution, prépondérante aux stades IV et V de Hoehn et Yahr. Elle traduit la détérioration des réactions correctrices de la posture et la perte de la coordination qui existent entre posture et mouvement. Si l'instabilité posturale apparaît très tôt, il y a une forte possibilité qu'elle soit symptomatique d'une autre maladie que la maladie de Parkinson idiopathique. Au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, le patient parkinsonien voit sa posture se modifier, Son dos se courbe, la tête penchée en avant, les hanches et les genoux légèrement fléchis en avant, les épaules en antéposition, les avants bras en légère pronation et les coudes semi fléchis avec les bras collés au corps (Figure 36). L'instabilité posturale peut être peu sensible, voire franchement résistante aux traitements dopaminergiques.



Figure 36 : Posture du patient parkinsonien.

Illustration de la Maladie de Parkinson par Sir William Richard Gowers tirée de A Manual of Diseases of the Nervous System datant de 1886.

Une personne atteinte de la maladie de Parkinson n'a pas les mêmes symptômes, les mêmes ressentis qu'une autre personne atteinte de la même maladie. Chaque malade a son ou ses symptômes prédominants. En effet il existe deux principaux types cliniques :

(a) une forme caractérisée par un **tremblement de repos majeur** souvent observée chez des patients **relativement jeunes**.

Ceci à été également observé dans notre étude, puisque la seule forme tremblante de la maladie était notée chez le patient le plus jeune de la série.

(b) une forme caractérisée par **des troubles akinéto-hypertoniques** majeurs avec une instabilité posturale et des troubles de la marche plus prononcés chez les patients **plus âgés**. Ceci est observé souvent mais pas toujours (36).

3. Symptômes non moteurs :

Les atteintes dues à la maladie de Parkinson ne sont pas uniquement d'ordre somatique. Bien que les troubles moteurs soient les plus invalidants pour les patients parkinsoniens ; les troubles non moteurs participent grandement à la dégradation de la qualité de vie sociale et professionnelle du patient et de ses proches. Ces symptômes non moteurs regroupent des désordres cognitifs, psychiatriques, des troubles du système autonome, de la mémoire et du sommeil.

La dépression : Considérée longtemps comme exclusivement réactionnelle, la dépression, au cours de la maladie de parkinson, serait parfois symptomatique, dopaminodépendante. Cette dépression peut se manifester avant l'apparition des troubles moteurs. Par rapport à une population témoin, 9,2 % des patients parkinsoniens présentaient un antécédent de dépression contre 4 % dans la population témoin (31).

L'anxiété : elle coexiste souvent avec le syndrome dépressif. Beaucoup de patients parkinsoniens présentent un sentiment d'anxiété accru, et peut se manifester par des crises de panique et de phobie sociale. Les trois systèmes monoaminergiques seraient impliqués dans ces manifestations bien que les mécanismes précis restent inconnus.

L'apathie : est un trouble psycho-comportemental touchant à la fois les sphères émotionnelle, cognitive et comportementale. Elle se caractérise par une réduction de l'intérêt et de la participation aux activités de la vie quotidienne, une perte d'initiative. Il est classique de l'observer dans la maladie de Parkinson avec ou sans démence.

Troubles cognitifs et Démence : Les troubles cognitifs influencent négativement le degré de handicap. Présents parfois dès le début de la maladie, ils évoluent progressivement mais épargnent l'efficacité cognitive globale des patients. Ils sont de 2 types : le ralentissement cognitif sans démence et la démence parkinsonienne.

La démence parkinsonienne touche 25–30 % des patients au moment du diagnostic (37) plus de 75 % des patients ont une démence 8 ans après le début de la maladie(38).

Les facteurs associés à la survenue d'une démence sont l'âge plus élevé, la sévérité des symptômes moteurs, avec la présence de troubles axiaux, d'hallucinations, d'une psychose, d'une réduction de la fluence verbale lexicale et sémantique, de troubles des fonctions exécutives, visuospatiales et mnésiques (39). Si la dégradation cognitive précède ou apparaît moins d'un an après l'apparition du syndrome parkinsonien et qu'il existe d'importantes hallucinations visuelles, on évoque le diagnostic de démence à corps de Lewy confirmé par des critères issus de conférences de consensus.

Les troubles de la mémoire : Les patients parkinsoniens sont capables de stocker l'information et de la garder mais de façon désorganisée, apprenant plus lentement avec une faible performance. Ce déficit serait dû à l'usage inefficace de stratégies pendant le codage et le stockage, impliquant une faible récupération par l'inefficacité de la planification et de l'organisation de l'information en lien avec l'atteinte des fonctions cognitives.

Les troubles du sommeil : L'insomnie est courante surtout l'insomnie d'endormissement. Par ailleurs le Rapid Eye Movement (REM) est un trouble de sommeil où le patient peut transporter physiquement ses rêves et cauchemars. Le diagnostic du Rapid Eye Movement annonce le début des signes moteurs d'une Maladie de Parkinson chez 40% des patients (29). Le syndrome de jambes sans repos (RLS) est un trouble de sommeil caractérisé par l'envie impérieuse de bouger ses jambes, il se déclenche au repos et s'améliore avec la marche, la survenue de ce syndrome n'est pas corrélée à l'âge ni au genre ni à la durée d'évolution de la Maladie de Parkinson. L'endormissement diurne excessif (EDS) constitue également un critère préclinique de la Maladie de Parkinson, et touche environs 50% des patients, cet EDS peut être lié aux processus physiopathologique de la Maladie de Parkinson ou être attribué aux conséquences des troubles nocturnes (29).

Les troubles du système nerveux autonome(SNA) : ces perturbations peuvent concerner tout le SNA notamment le système cardiovasculaire, urogénital, gastro-intestinal et thermique. Ces complications sont à type : d'hypotension orthostatique, étourdissement, dysphagie, sialorrhée, constipation (la plus fréquente Perturbation du SNA), incontinence urinaire, énurésie, dysfonctions sexuelles, et les troubles de la thermorégulation comme l'intolérance au froid ou au chaud, une hypersudation parfois une sécheresse des extrémités.

Les phénomènes sensitifs et douloureux : souvent liés à l'hypertonie musculaire localisée, s'exprimant sous forme de paresthésies, 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.

V. Les critères diagnostiques :

1. Selon les critères de la banque de cerveau de la Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni (UKPDSBB):

Afin d'établir le diagnostic de la maladie de Parkinson, le recours se fait aux critères les plus utilisés depuis 20 ans et le plus souvent cités, ceux de la banque de cerveaux de la Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni (UKPDSBB). Ces critères proposent un diagnostic clinique classique établi en trois étapes diagnostic du syndrome parkinsonien, recherche de critères d'exclusion, critères évolutifs positifs.

Une fois le diagnostic de syndrome parkinsonien établi, il faut systématiquement rechercher des signes atypiques : « les drapeaux rouges », dont la présence précoce évoque le diagnostic d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs. La distinction n'est pas toujours aisée, en fait ce qui n'est pas en faveur de la Maladie de Parkinson, c'est la progression

rapide des symptômes comme l'instabilité posturale précoce et surtout l'absence de réponse prolongée à la L-dopa.

Les dyskinésies et les fluctuations motrices Dopa induites constitue dans le cours évolutif, une preuve diagnostic clinique supplémentaire de bonne valeur car leur observation est assez spécifique de la maladie de Parkinson (31).

2. Les nouveaux Critères diagnostiques proposés par la société des troubles du mouvement (Movement Disorder Society) : (Annexe 4)

Les anciens critères diagnostiques cliniques de la Maladie de parkinson sont critiqués et actualisés grâce aux données de plusieurs travaux. En 1992, dans une étude clinicopathologique sur 100 patients, la valeur prédictive positive des anciens critères était estimée à 76 % (40). En 2001, dans les mêmes conditions méthodologiques la valeur prédictive positive s'est améliorée en passant à 90 %, avec une sensibilité également de 90 % (41). Parmi les 10 faux positifs, les auteurs identifiaient 6 cas d'atrophie multi systématisée (AMS), 2 cas de paralysie supra nucléaire progressive (PSP), 1 cas de syndrome parkinsonien postencéphalitique probable, enfin 1 cas de syndrome parkinsonien vasculaire.

En plus Certains items de ces critères posaient des difficultés notamment l'instabilité posturale prise en compte dans la définition du syndrome parkinsonien(tardif dan la MP précoce dans d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, la PSP et l'AMS), et de même la notion de plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien dans la liste des critères d'exclusion alors que les formes génétiques de la maladie sont maintenant clairement prouvées(42).

De nouveaux critères diagnostiques ont été proposés par la Movement Disorder Society(MDS).

Le critère essentiel est la bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS (42).

Critères de diagnostic établi : la spécificité devait être maximale aux dépens d'une sensibilité plus limitée et repose sur : Au moins deux critères positifs ; absence de critère d'exclusion ; absence de drapeaux rouges.

Critères de diagnostic probable : le but est d'obtenir un équilibre entre spécificité et sensibilité, il repose sur : Absence de critère d'exclusion ; présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs : si un drapeau rouge est présent, présence nécessaire d'au moins un critère positif, si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires, pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés.

Bien que l'instabilité posturale soit une caractéristique d'un syndrome parkinsonien, elle ne fait pas partie des nouveaux critères de la maladie de Parkinson. L'instabilité posturale s'observe souvent dans les stades ultérieurs, sa présence au début de la maladie suggérant un diagnostic alternatif.

La notion de démence parkinsonienne précoce ou tardive n'est pas prise en compte et ne constitue plus un critère d'exclusion, sauf s'il s'agit d'une démence frontotemporale probable ou d'une aphasia progressive primaire dans les 5 premières années d'évolution (critère d'exclusion).

VI. Les examens para cliniques

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur des critères cliniques. Avant, les examens complémentaires n'apportent pas de contribution significative au diagnostic positif de MPI, et voient leur place limitée aux situations de doute diagnostique, soit au début de la maladie, devant des signes atypiques, soit au cours de son évolution, devant une aggravation rapide ou une dégradation de la réponse thérapeutique à la L-dopa faisant suspecter un diagnostic autre que la MPI.

Actuellement, à côté de leur contribution essentielle au diagnostic différentiel certains examens sont maintenant pris en compte dans les nouveaux critères diagnostiques (MDS) notamment :

L'imagerie fonctionnelle des transporteurs de la dopamine (Figure 37) qui offre un aperçu de la quantité de dopamine présente dans le locus Niger et le striatum :
Le DaTscan, PET à la FluoroDopa.

La scintigraphie au metaiodobenzylguanidine (MIBG)

Les tests olfactifs.

Cela ne veut pas dire que ces examen doivent être systématiquement réalisés, mais peuvent être envisagés en cas de doute diagnostique, ou si les critères ne sont pas réunis (42).

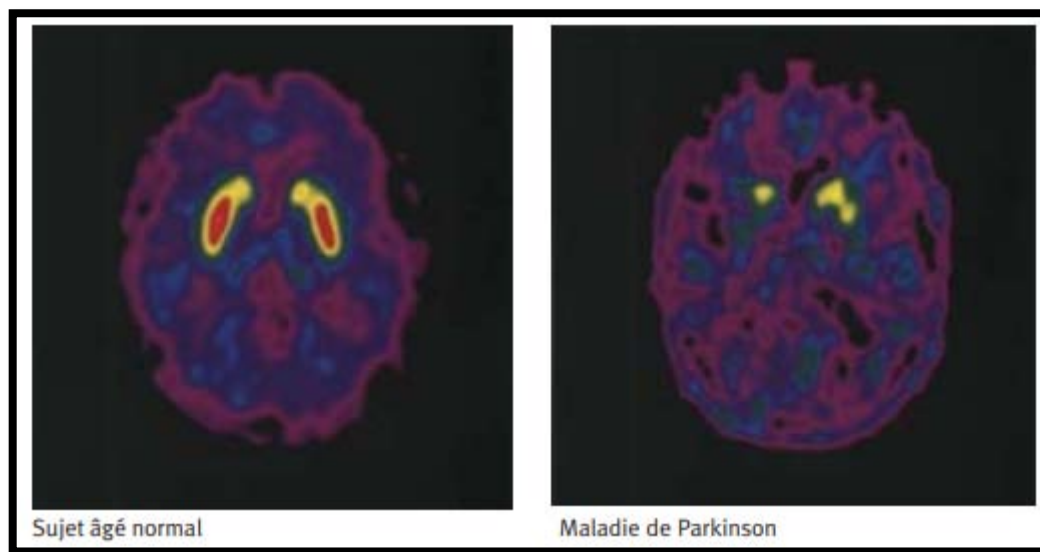


Figure 37 : Démonstration de l'accumulation de la (18F) fluoro-dopa dans le striatum d'un sujet âgé normal et de la diminution d'activité (prédominant au niveau du putamen) dans la maladie de Parkinson.

Les Examens biologiques :

Ces bilans sont justifiables devant l'installation d'un syndrome parkinsonien chez un sujet jeune généralement avant l'âge de 40ans :

- Bilan cuprique (plasmatique et urinaire) et le dosage de la coeruleoplasmine plasmatique : à la recherche de la maladie de Wilson.
- La recherche d'hématies déformées au test d'Ham-Dacie afin d'écarter les hypothèses d'une neuroacanthocytose de présentation atypique.
- Bilan phosphocalcique en cas de syndrome de Fahr.

L'imagerie morphologique

- Un Scanner, ou Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ont pour objectif d'éliminer des lésions focales, tumorales et infectieuses, ou des lésions plus diffuses, traumatiques, et vasculaires, permettant ainsi d'exclure

certaines causes de symptômes parkinsoniens telles qu'un infarctus lacunaire localisé dans les noyaux gris centraux, une hydrocéphalie ou certaines tumeurs.

- Sur IRM encéphalique des aspects évocateurs ont été décrits pour les atrophies multi systématisées (AMS) de forme cérébelleuse où il y a une atrophie du pont et du cervelet avec signal hyperintense linéaire bordant le putamen sur un fond hypo-intense du putamen postéro latéral en séquence T2, pour la paralysie supra nucléaire progressive (PSP), l'IRM encéphalique décèle une atrophie à prédominance mésencéphalique de la région tectale périaqueducale avec signal hyperintense en T2.

L'Electrophysiologie :

- L'électroencéphalogramme(EEG) : De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'EEG dans l'exploration du déclin cognitif, notamment dans la maladie de Parkinson. Il existe une corrélation entre le degré d'altération de connectivité fonctionnelle et la sévérité des troubles cognitifs dans la Maladie de Parkinson (43). L'EEG peut contribuer au diagnostic différentiel avec une démence à corps de Lewy diffus dans laquelle est souvent observé un ralentissement diffus de l'activité de fond avec ondes lentes frontotemporales(44).
- La polysomnographie : est l'examen de référence pour l'étude et le diagnostic des pathologies du sommeil, cependant le trouble du comportement en sommeil paradoxal reste le trouble pré moteur qui a certainement la meilleure valeur prédictive de survenue d'une maladie de Parkinson parmi les autres signes pré moteurs (42).
- Les explorations urodynamiques : sont surtout utiles pour le diagnostic d'une AMS, ainsi que l'électromyographie, notamment périnéale qui objective une hypoactivité du détrusor avec diminution de la compliance vésicale une dénervation marquée des sphincters urétral et anal, dans le cas d'AMS.

- L'électroculographie : est un examen très utile dans le cas de la PSP permettant de mettre en évidence plusieurs anomalies allant d'un simple ralentissement des saccades verticales voire une paralysie du regard verticale vers le bas ; cette dernière est l'anomalie la plus spécifique de la PSP (45).

VII. Echelle d'évaluation :

Les échelles d'évaluation dans la maladie de Parkinson sont utiles pour assurer le suivi du malade, en fait plus le temps passe, plus la maladie compromet l'autonomie du patient, devenant un réel handicap face aux activités de la vie courante, sociales et professionnelles.

Il s'agit d'échelles cliniques, qui visent à évaluer chez un même patient de façon la plus objective possible; la sévérité, ainsi que le degré de progression des symptômes cliniques, juger de l'efficacité des thérapeutiques, détecter aussi les complications du traitement médicamenteux comme les échappements thérapeutiques (effet on-off), juger des troubles cognitifs et/ou comportementaux, ainsi que le retentissement sur la vie quotidienne de cette maladie chronique évolutive.

Ces échelles deviennent indispensables lors de décisions thérapeutiques plus complexes, notamment neurochirurgicale (la Stimulation Cérébrale Profonde).

1. L'échelle UPDRS :(Annexe 5)

L'analyse de la bibliographie corrélée à celle des experts soulignent que seules les analyses multidimensionnelles permettent d'appréhender réellement la situation du malade. A ce titre, l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) résultat d'un atelier de travail de 1984 regroupant les principaux spécialistes mondiaux de la MPI, est l'échelle qui représente l'outil le mieux validé(46).

Cette échelle comporte 6 sections utilisables séparément (Annexe 3)

I) État mental, comportemental et thymique (4 items)

II) Activité de la vie quotidienne en périodes ON et OFF (13 items)

III) Examen moteur en période ON et OFF (14 items)

IV) Complications du traitement (dyskinésies, fluctuations, problèmes digestifs et dysautonomiques)

V) Stades de Hoehn et Yahr

VI) Échelle de Schwab et England.

L'utilisation de l'UPDRS permet :

a) Dans le cadre d'une MPI débutante de:

- ✓ Quantifier une amélioration thérapeutique qui peut aussi participer au diagnostic (section III) ;
- ✓ Juger du retentissement sur la vie quotidienne (section II) ;
- ✓ Avoir une vision globale du malade (section V) ;
- ✓ Juger de son état cognitif et thymique (section I) avant les choix médicamenteux

b) Dans le suivi du patient :

Elle pourra être utilisée de façon partielle ou globale, en particulier par sa section III.

c) Dans le cadre d'une MPI évoluée :

- La section III est utilisée en période ON et en période OFF avec possibilité de test aigu à la L-dopa qui permet de connaître l'état basal du malade et sa réactivité à la L-dopa par le calcul du pourcentage d'amélioration, à l'acmé une dose supra-liminale donnée le matin à jeun. Elle permet de connaître le délai et la durée d'action de cette dose.
- La section IV permet d'évaluer les dyskinésies et les fluctuations.

- La section I donne une image globale et peu précise des troubles cognitifs.
- La section II permet de juger le retentissement sur la vie quotidienne en période ON ou en période OFF.
- La section VI apprécie le degré d'autonomie.

2. Autres échelles d'évaluations :

La dépression : MADRS (*Mongomery and Asberg Depression Rating Scale*) qui est mieux adaptée car moins faussée par les symptômes parkinsoniens. Elle est fiable, validée et sensible. Elle comprend 10 items cotés de 0 (normal) à 6 (perturbations maximales). Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

Échelle d'apathie de Lille : Elle inclut 33 items regroupés en neuf domaines : activités de la vie quotidienne, centres d'intérêt, prise d'initiative, intérêt pour la nouveauté, efforts volontaires, intensité des émotions, inquiétude, vie sociale, capacité d'autocritique.

Le score est obtenu sur la base des réponses des patients au cours d'un entretien structuré sur leurs pensées, émotions et activités, au cours des quatre dernières semaines.

Des fonctions cognitives : en complément de l'UPDRS, le **MMS** (Mini Mental State) est simple, fiable et reproductible, le **Mattis** est préféré au MMS pour l'exploration des déficits cognitifs sous cortico-frontaux. **La Mattis Dementia Rating Scale (DRS)** comprend 36 épreuves regroupées pour la présentation des résultats, en 5 sous-échelles (47). À l'intérieur de chaque sous échelle, les tâches les plus difficiles sont présentées en premier. Si ces épreuves sont exécutées correctement, les épreuves suivantes ne sont pas proposées.

- o attention
- o initiation/persévération
- o construction
- o conceptualisation
- o mémoire

VIII. Les différents aspects thérapeutiques :

La prise en charge de la maladie de Parkinson est symptomatique. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MPI, les thérapeutiques usuelles n'ont pas d'influence sur l'évolution de la pathologie et ne permettent pas une guérison de la maladie de parkinson, la thérapeutique quelle soit médicamenteuse ou chirurgicale cherche à contenir la symptomatologie pour permettre au patient de mener une vie moins handicapante. Ce point doit être clairement expliqué au patient lors de l'annonce du diagnostic, tout comme l'importance accordée à l'observance thérapeutique. Il faut notamment expliquer au patient l'importance d'accepter que la maladie de Parkinson est une maladie évolutive, qui entraîne des modifications permanentes aux niveaux physique, psychologique et social, et qui exige donc des patients et de leur entourage une grande capacité d'adaptation.

A côté des thérapeutiques usuelles, de nouvelles voies de recherches sont explorées. Elles peuvent être à but symptomatique, régénératif ou neuroprotecteur. Mais les connaissances encore trop limitées des mécanismes moléculaires restent encore le principal frein à l'innovation thérapeutique. A ce jour aucune thérapeutique neuroprotectrice n'a encore été mise au point. En fait deux voies sont en cours de développement et suscitent tous les espoirs : les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Les premières visent soit la production de facteurs trophiques aptes à ralentir voire stopper les processus dégénératifs, soit à la sauvegarde ou au rétablissement de la production de dopamine.

Les thérapies cellulaires ont des objectifs similaires avec la régénération de populations cellulaires déficientes, ou la mise en place de cellules stimulant la croissance de ces dernières.

1. Prise en charge pharmacologique :

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson a permis le développement d'une stratégie médicamenteuse ciblée qui se limite à l'approche symptomatologique et s'adresse essentiellement aux symptômes dopa sensibles. Le traitement dopaminergique permet un contrôle satisfaisant de la symptomatologie, pendant une durée variable, qui peut aller parfois jusqu'à plusieurs années chez certains patients.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson n'est pas une cause suffisante pour l'initiation d'une thérapie pharmacologique. En théorie, la thérapie médicamenteuse n'est en effet recommandée que lorsque la symptomatologie devient suffisamment gênante et handicapante pour le patient. Dans la pratique, ce type de préceptes ne s'applique que rarement, dans la mesure où les symptômes sont déjà suffisamment présents et inquiétants pour pousser le patient à consulter, et il s'agit le plus souvent d'un motif suffisant pour instaurer une thérapie.

Afin de compenser le déficit en dopamine différentes options, peuvent être proposées, selon trois modes d'action différents :

- Apport de L-dopa exogène pour favoriser la production de dopamine.
- Stimulation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques.
- Réduction du catabolisme de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques.

Des médications à visée anticholinergiques sont justifiées par l'altération de la boucle nigrostriée, et particulièrement la perte du contrôle dopaminergique sur les neurones cholinergiques striataux.

Le principe est d'inhiber des interneurons cholinergiques striataux, désinhibés par la baisse dopaminergique, ceci fut une option longtemps privilégiée avant l'avènement de la dopathérapie.

1.1 Médicaments dopaminergiques :

1.1-1 L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation :

La dopathérapie est le traitement de référence de la maladie de parkinson. Elle a été introduite dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de parkinson vers la fin des années 1960. La dopamine ne pouvant pas directement être utilisée en thérapeutique, du fait de son incapacité à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), c'est la L-dopa, son précurseur, qui est utilisée. Celle-ci est absorbable par le tube digestif et passe la BHE par un mécanisme de transport compétitif avec les acides aminés neutres.

De nombreux effets secondaires résultent d'une production périphérique de dopamine par décarboxylation de la L-dopa sous l'effet de dopacarboxylases périphériques (nausées, vomissements, atteintes hépatiques, hypotension orthostatique, tachycardie). Afin de limiter les effets secondaires périphériques et de diminuer par quatre les doses de L-dopa administrées, des inhibiteurs de la dopacarboxylases (ou IDC tels la cardidopa et le bensérazide) sont employés en association avec la L-dopa. Ceux-ci ne passent pas la BHE et n'agissent que sur les dopacarboxylases périphériques et non sur les dopacarboxylases cérébrales.

La L-dopa est rapidement absorbée par le jéjunum en 30 à 120 min, $\frac{3}{4}$ d'heure en moyenne pour une forme à libération normale. La demi-vie plasmatique de la L-dopa est de l'ordre de 90 minutes, expliquant la nécessité de multiplier les prises durant la journée.

Une fois présente au niveau cérébral, la L-dopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est transformée en dopamine par décarboxylation. A ce stade, elle est intégrée à des vésicules synaptiques pour y être stockée avant d'être libérée dans la fente synaptique pour stimulation des récepteurs dopaminergiques.

La L-dopa administrée augmente le tonus dopaminergique striatal avec en conséquence une amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne. L'activité thérapeutique s'observe chez 85% des patients, dès les premiers jours ou quelques semaines de traitement. L'akinésie et l'hypertonie sont les premiers symptômes influencés, tandis que l'amélioration du tremblement est plus tardive et parfois incomplète. Toutefois le système mésocorticolimbique est aussi stimulé ce qui expliquerait certains effets adverses sur la sphère comportementale.

Les spécialités disponibles sur le marché associent toutes la L-dopa à un inhibiteur périphérique de la dopacarboxylases permettant une biodisponibilité cérébrale plus importante de la L-dopa.

Actuellement trois associations sont disponibles :

MODOPAR® : lévodopa + bensérazide.

SINÉMET® : lévodopa + carbidopa.

STALÉVO® : lévodopa + carbidopa + entacapone (ICOMT).

Les principaux Contre-indications de ces spécialités sont :

- Infarctus du myocarde récent, affection cardiovasculaire décompensée.
- Psychose grave, démence, confusion mentale.
- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive.
- Mélanome malin.
- Grossesse au premier trimestre (par prudence).

Les associations contre indiquées sont :

- IMAO non sélectifs (avec L-dopa sans IDC car risque de poussée hypertensive).
- Neuroleptiques (sauf clozapine) par antagonisme sur l'effet de la L-dopa.
- Résérpiniques (antagonisme).
- Vitamine B6 (avec L-dopa sans IDC car inhibition de l'effet de celle-ci).

1.1-2 Agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la Dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques. Leurs demi-vies sont plus longues (durées d'action plus longues avantageuses), ils stimulent différemment les divers types de récepteurs dopaminergiques, et provoquent moins de dyskinésies à long terme chez les patients. Ils sont utilisés surtout pour retarder le traitement par L-dopa ou pour traiter les complications motrices du traitement par L-dopa.

Ils se subdivisent en deux groupes : les agonistes dopaminergiques ergotés, dont la structure chimique dérive du noyau lysergique des alcaloïdes de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) et les agonistes dopaminergiques non ergotés ne dérivant pas de cette structure.

Ces molécules sont fortement liées aux protéines plasmatiques, leur absorption digestive n'est pas influencée par l'alimentation. Ils ont une forte affinité pour les récepteurs D2. Elles agissent de façon indépendante des capacités de stockage de la Dopamine, tout en agissant directement sur les récepteurs post-synaptique, et du nombre de neurones en amont sans nécessiter de métabolisation.

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

Dans l'ensemble, les agonistes dopaminergiques ont une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-dopa mais toutes les études réalisées soulignent une moindre incidence d'effets moteurs indésirables, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association à la L-dopa. Actuellement, les études ne montrent pas avec un niveau de preuve suffisant la supériorité d'efficacité de l'un par rapport aux autres, même si une étude montre une légère supériorité du ropinirole sur la bromocriptine (46).

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle:

Sont des agonistes D2 possédant également une faible action antagoniste D1 et des propriétés alpha-adrénoLytique et agoniste sérotoninergiques. Elles sont responsables des effets indésirables tels que le syndrome de Raynaud, les troubles du rythme cardiaque, les troubles psychiatriques, les œdèmes des membres inférieurs ou encore le risque d'induction de fibroses pulmonaires.

Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle :

Ils ont l'avantage de ne pas induire de fibrose contrairement aux agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, Le ropinirole est le seul agoniste pour lequel une réduction du risque de dyskinésie à long terme lors de son utilisation a été formellement démontrée (48), La rotigotine est le seul agoniste disponible en patch à déposer une seule fois par 24 heures, quand à L'apomorphine, c'est un puissant agoniste D1 et D2. Et commercialisée en solution injectable sous-cutanée en stylo pré-rempli ou en ampoule pour les pompes en perfusion continue. Par son action sur l'area postrema, elle a un fort pouvoir émétisant nécessitant l'association à la dompéridone.

➤ **Les règles de mise en route et de l'utilisation des agonistes dopaminergiques :**

Sont quelle que soit l'agoniste dopaminergique choisi :

- Ne pas prescrire chez le sujet âgé ou avec des troubles cognitifs.
- Posologie d'instauration très progressive.
- Associer de façon systématique de la dompéridone à 60 mg/j lors de la mise en place du traitement afin d'éviter les effets secondaires initiaux de type hypertension orthostatique ou nausées-vomissements. La posologie en pratique est de ½ à 2 comprimés à prendre avant le repas.
- Ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux (exception faite de l'apomorphine) du fait du risque de potentialisation des effets secondaires, en particulier des confusions hallucinatoires.
- Augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution

1.1-3 Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine :

➤ **Inhibiteur de monoamine oxydase B (MAO-B).**

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase type B (MAO B) centrale ; enzyme impliquée dans le catabolisme de la dopamine au niveau des neurones dopaminergiques. Ils passent la BHE et inhibent le catabolisme de la dopamine par cette enzyme et augmentent par conséquent le tonus dopaminergique striatal. Le blocage de l'enzyme étant irréversible, ainsi le traitement reste efficace jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Deux inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la MAO-B sont utilisés : la sélégiline et la rasagiline ; cette dernière a une action potentiellement neuroprotectrice, il peut être prescrit dès le début des symptômes et aussi au stade des fluctuations (49) et peuvent être utilisés en monothérapie dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson ou en association avec la lévodopa dans les formes fluctuantes, permettant ainsi de diminuer la dose de celle-ci.

Les IMAO B sont rapidement absorbés, se lient de façon importante aux protéines plasmatiques (95 %) et subissent un effet de premier passage hépatique important.

Les effets secondaires observés sous IMAO B sont les mêmes que ceux provoqués par la L-dopa au niveau central. Ils sont associés à un risque augmenté d'hallucinations chez les sujets fragilisés en raison de la présence de métabolites amphotaminiques. Pour cette même raison, il est également déconseillé de prendre un IMAO B en prises vespérales (risques d'insomnies associés).

Les interactions médicamenteuses relativement nombreuses de ces médicaments sont dues au risque de syndrome sérotoninergiques qu'ils entraînent lorsqu'ils sont associés à :

- des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou d'autres antidépresseurs (Venlafaxine) avec respects de délai entre les prises des différents produits.
- aux agonistes sérotoninergiques (triptans).
- aux inhibiteurs de la monoamine oxydase A du fait du risque d'induction d'hypertension artérielle maligne.

➤ **Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyle transférase (ICOMT) :**

La Catéchol-O-Méthyle transférase (COMT) diminue la biodisponibilité de la L-dopa. L'usage d'un ICOMT augmente quant à lui la biodisponibilité, mais aussi la demi-vie de la L-dopa. Actuellement deux molécules sont disponibles sur le marché : l'entacapone (seule ou en association) et la tolcapone.

- L'entacapone ne passe pas la BHE. De ce fait elle augmente uniquement la biodisponibilité de la L-dopa avec laquelle elle est administrée. Elle n'engendre pas d'interaction médicamenteuse, à noter qu'elle est contre-indiquée en cas de grossesse (embryotoxicité), et d'allaitement, de phéochromocytome, et d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse.

- La tolcapone est un ICOMT à action périphérique et centrale se prenant le matin, le midi et le soir indépendamment des prises de L-dopa, du fait de sa demi-vie longue. Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la L-dopa (50). Elle a les mêmes contre-indications que pour l'entacapone. En raison du possible risque hépatique de la tolcapone, une attention toute particulière est portée au niveau du suivi hépatique, ce qui fait de la tolcapone un médicament de deuxième intention.

Contrairement à l'IMAO-B, l'ICOMT ne peut pas être prescrit en début de maladie ; il doit être systématiquement associé à un l'apport de L-dopa et de ce fait son intérêt est de traiter les akinésies de fin de dose alors que l'IMAO-B peut être prescrit sans ou être associé à de la lévodopa (49).

1.1-4 Amantadine :

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A, son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien établi ; Il est actuellement admis que l'amantadine augmente la libération de la dopamine, bloque la recapture de la dopamine et stimule les récepteurs dopaminergiques. L'amantadine agit sur l'ensemble des fonctions motrices, l'akinésie et l'hypertonie semblent être les mieux améliorés. Elle peut être utilisée dans les formes débutante légères ou dans les formes akineto-hypertoniques ne justifiant pas l'emploi de la L-dopa ou en association avec celle-ci. Elle représente une alternative thérapeutique chez des patients qui ne tolèrent pas des doses optimale du L-dopa en raison d'effets secondaires, ou les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Sa contre-indication principale reste la grossesse du fait de ses effets tératogènes. On évitera de l'employer en cas d'antécédents psychiatriques ainsi qu'après 17h (risque d'insomnies) du fait de ses effets amphotaminiques.

Les effets secondaires observés sont de nature atropiniques. Au final, le bénéfice thérapeutique final observé avec l'amantadine est moindre que celui observé avec la lévodopa. L'amantadine a pour effets secondaires possibles une hypotension orthostatique, des nausées, des effets atropiniques, des hallucinations, voire des confusions avec une excitation psychomotrice.

1.2 Médicaments non dopaminergiques :

1.2-1 Anticholinergiques :

Ces anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques engendrée par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Leur action centrale antiparkinsonienne, est surtout efficace sur le tremblement de repos est quasiment nulle sur l'akinésie.

Ils sont utilisés en première intention pour réguler l'équilibre dopamine/acétylcholine lorsque le tremblement prédomine le tableau clinique, uniquement chez les patients jeunes, de moins de 70 ans, sans altération cognitive, du fait de leurs effets confusiogènes.

En raison de leurs nombreux effets secondaires, dose dépendante dite atropiniques (sécheresse buccale, tachycardie, constipation, trouble de l'accommodation, élévation de la pression intraoculaire avec risque de glaucome aigu à angle fermé (GAF) et de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro prostatique. Ces médicaments n'ont aujourd'hui qu'un usage restreint, et sont de moins en moins utilisés depuis l'avènement de la dopathérapie.

1.2-2 Clozapine :

La clozapine est un neuroleptique atypique de la classe des dibenzodiazépines, Elle est utilisée chez le parkinsonien dans le cadre des traitements des psychoses dopa induites (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché AMM pour cette indication) et pour ses propriétés antidyskinétiques (indication hors AMM).

Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones méso-limbiques sans affecter les neurones nigro-striés. Sa prescription initiale est hospitalière et doit faire l'objet d'une surveillance codifiée de la numérotation formule sanguine (NFS) en raison du risque d'agranulocytoses. (Une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du traitement).

Un électrocardiogramme (ECG) est conseillé en début de traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie sévère, on déconseille le traitement par clozapine. En cas de syncope, de palpitations, de dyspnées ou de douleurs thoraciques, aussi bien qu'en cas de fièvre (Neutropénie fébrile) le patient doit arrêter le traitement et aller consulter rapidement. L'entourage doit aussi être informé de ces précautions d'emploi.

L'effet secondaire majeur est une sédation excessive. Le traitement doit être commencé à très faible dose (6,25 ou 12,5 mg en une prise au coucher) avec une instauration des paliers lente. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations.

1.2-3 Méthylphénidate :

Le Méthylphénidate (MPD) est utilisé depuis les années 1990 dans le traitement symptomatique du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et secondairement pour traiter la narcolepsie ou l'hypersomnie. C'est un stimulant amphétamine-like influençant les systèmes dopaminergiques et noradrénergique. Il inhibe la recapture des catécholamines, et particulièrement de la dopamine et stimule leur libération depuis le neurone amont (51). Il se lie également avec une affinité modérée sur les transporteurs de la dopamine. En parallèle, le MPD influence le système noradrénergique via l'inhibition des transporteurs pré-synaptiques de la noradrénaline. Le MPD semble entraîner une potentialisation de l'action de la lévodopa par la noradrénaline.

Une étude française récente (52) incluant 80 patients atteints de la maladie de Parkinson stimulés au niveau des noyaux subthalamique a évalué l'efficacité du Méthylphénidate sur les troubles de la marche invalidants. L'administration de Méthylphénidate a amélioré le « freezing », l'handicap moteur de ces patients et leur qualité de vie.

Ce médicament s'avère très intéressant devant des symptômes axiaux souvent peu répondants au traitement dopaminergique usuel. Mais ce dernier n'a pas d'AMM dans cette indication. Et son utilisation reste prudente et très encadrée par les spécialistes(48).

2. Stratégie thérapeutique :

La stratégie thérapeutique varie d'un patient à l'autre en tenant compte de différents paramètres, Le choix du traitement initial est crucial pour le devenir du patient. Ce choix est basé sur la présence ou l'absence d'une gêne fonctionnelle, le degré du retentissement moteur, le symptôme moteur prédominant, l'âge, la réponse au traitement et la nature des effets secondaire de ce dernier. Et ainsi les différentes options peuvent varier d'une simple abstention thérapeutique, aux associations entre les thérapeutiques médicale avant de proposer la chirurgie.

Au stade initial :

➤ Chez les patients âgés de moins de 65 ans :

Le traitement repose sur l'association d'un *inhibiteur sélectif de la mono-amino-oxydase B* à un *agoniste dopaminergique* avec une posologie minimale efficace toute en augmentant progressivement de dose, afin d'éviter les doses fortes responsables des troubles de comportement. Le fait de différer l'introduction de L-dopa permet de retarder l'apparition de complications motrices pendant quelques années.

L'ajout de La L-dopa à une dose minimale efficace peut être proposé plus ou moins précocement en fonction de l'efficacité, du handicap moteur et des effets secondaires du traitement.

➤ Chez les patients plus âgés :

Du fait du risque accru de complications psycho-cognitives (hallucinations, psychose dopaminergique) liées à l'âge et du risque moindre d'apparition des complications motrices lié à la lévodopa, le traitement repose d'emblée sur *La L-dopa* associée à *un inhibiteur sélectif de la mono-amino-oxydase B*.

À l'initiation thérapeutique, un traitement symptomatique à base de dompéridone est justifié afin d'améliorer la tolérance digestive, et peut être prescrit pendant quelques jours; après contrôle de l'électrocardiogramme (ECG).

Au stade des fluctuations :

Avant d'envisager des modifications thérapeutiques, une analyse précise des différentes fluctuations motrices, des dyskinésies mais aussi des symptômes non moteurs ainsi que leur retentissement s'avère nécessaire, en effet les conduites adoptées et les solutions envisagées dépendront de cette analyse clinique précise.

La réapparition d'un syndrome parkinsonien justifie un avis spécialisé. Dans ce cas on opte souvent pour une augmentation des doses de L-dopa, diminution de l'intervalle de temps entre deux prises, utilisation d'une forme dispersible pour faciliter l'absorption par exemple le matin au réveil, limitation des apports protidiques en cas d'akinésie survenant l'après-midi, introduction de L-dopa le soir au coucher ou la nuit en cas d'akinésie nocturne ou du petit matin. À ce stade, la prescription d'une association de *L-dopa*, et *d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase et d'entacapone* est indiquée. Les dyskinésies de milieu de dose

(mouvements choréiques) peuvent être jugulées par diminution ou fractionnement des traitements ou par prescription de l'amantadine.

Les mouvements involontaires de début ou de fin de dose (mouvements dystoniques) correspondant à un sous-dosage il faut augmenter les traitements dopaminergiques avec cependant un risque de survenue de dyskinésies de milieu de dose. L'apomorphine en stylo injectable peut être utilisée en sous-cutanée lors de la survenue brutale d'une phase off sévère.

Lorsque les fluctuations motrices deviennent invalidantes et imparfaitement contrôlées par un traitement médicamenteux optimisé alors que la dopasensibilité des symptômes est encore observée, la stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau subthalamique (NST) doit être discutée.

Au stade de déclin :

Au cours de ce stade les signes sont peu dopasensibles et justifient l'adaptation des séances de kinésithérapie (travail de la marche, et de l'équilibre et de la posture). La dysarthrie et les troubles de déglutition seront pris en charge par orthophonie le plus tôt possible prévenant ainsi la dénutrition, la déshydratation, et le risque de pneumopathies d'inhalation.

Les troubles psychiques telle que la confusion, hallucinations, délire, nécessite d'arrêter les *agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs enzymatiques* et de maintenir une *monothérapie par L-dopa* à posologie réduite, afin d'éviter la majoration de l'handicape moteur engendré par cette réduction ; une neuroleptique atypique la clozapine peut être utilisée avec surveillance régulière de la NFS. La dépression, les troubles du sommeil et les troubles sphinctériens (constipation, mictions impérieuses) justifieront un traitement symptomatique au cas par cas.

L'hypotension orthostatique est souvent iatrogène (causée ou aggravée par les traitements antiparkinsoniens). Des mesures simples peuvent être initiées avec des bas de contention, une adaptation d'un traitement antihypertenseur déjà suivi. En cas d'hypotension orthostatique symptomatique, les traitements correcteurs suivants peuvent être proposés : la minodrine et la fludrocortisone.

3. La place de la rééducation dans la prise en charge de la Maladie de Parkinson :

La prise en charge de la maladie de parkinson est multidisciplinaire. La rééducation représente un bon traitement complémentaire à la stratégie médicamenteuse, elle ne modifie pas le cours de la maladie, mais permet de mieux faire face à certains troubles, elle trouve largement ces indications dans la maladie de parkinson. Elle représente une des clés du maintien de l'autonomie. Elle est utile et importante dès la pose du diagnostic et durant les différents stades d'avancement de la maladie.

Au cours de ce projet thérapeutique, les différents acteurs de la prise en charge définissent en coopération avec le patient et son entourage des objectifs communs. Les objectifs sont variés dans leur nature. Certaines sont d'ordre préventif concernant la fonction respiratoire et les chutes. D'autres sont plus spécifiques selon le gène fonctionnel tel que la micrographie, la dysphonie, la déambulation et la posture. Et d'autres sont plus palliatives et globales comme les complications de décubitus et limitations articulaires

La kinésithérapie permet en premier stade de la maladie de maintenir les activités et ou inciter aux exercices physiques réguliers afin de développer les capacités de respiration, de mobilité, de coordination motrice et de maintien postural. À l'arrivée des fluctuations elle permet d'adapter le travail à l'état moteur du patient. En phase on, les techniques sont analogues à celles du premier stade.

En phase off, l'objectif est la gestion des inconforts et des insécurités rencontrés au quotidien par un apprentissage de l'aide aux transferts, des manœuvres de retournement dans le lit (satin, matelas ferme, échelle de corde, etc.) Au stade des troubles de la marche les techniques utilisées visent la rééducation de la posture et de l'équilibre avec contrôle du freezing et des festinations. Au stade de la perte d'autonomie, la rééducation consiste à des manœuvres de nursing et de prévention des complications de décubitus (ankyloses et attitudes vicieuses en flexion, encombrement bronchique, escarres, fausses routes, œdèmes, (53).

La prise en charge orthophonique des troubles de la parole : Les principes de la prise en charge reposent sur la mise en jeu du contrôle volontaire pour pallier la défaillance du contrôle automatique du langage. Différentes techniques de rééducation ont été proposées, à la fois respiratoires et laryngées. La méthode de Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) est actuellement la méthode de référence en orthophonie. Elle s'appuie sur les principes d'apprentissages moteurs et favorise la plasticité cérébrale. Elle s'avère être la rééducation la plus longtemps efficace au cours de l'évolution de la Maladie de parkinson(54).

La prise en charge orthophonique des troubles de déglutitions : Il existe une importante dissociation entre le ressenti du patient et l'observation clinique de la déglutition, D'où l'intérêt d'une évaluation systématique et mise en place d'une prise en charge personnalisée, évolutive et donc précoce, pour favoriser la préservation de la qualité de vie du patient. Cette prise en charge porte d'une part sur des adaptations indirectes ; de l'environnement, du temps du repas, volumes et des textures alimentaires (par exemple, texture hachée-moulignée-mixée). Et consiste d'autre part à enseigner au patient des adaptations directes (comportement, postures, manœuvres spécifiques, telles que « avaler fort ») (54).

IX. Le Profil Evolutif De la maladie de parkinson :

1. Evolution naturelle :

L'évolution de la maladie de parkinson, est variable d'une personne à l'autre. Il n'existe pas d'évolution type, chaque patient est un cas unique. L'évolution peut être lente ; le patient tout en suivant un traitement anti parkinsonien ; ressent peu de gêne durant des années et maintient sa vie sociale et professionnelle sans grande difficulté ; alors que les complications motrices n'apparaissent que très tardivement. Au contraire, certaines formes ont une progression rapide avec réapparition précoce de la symptomatologie initiale et majoration rapide de l' handicap moteur.

L'histoire naturelle de la progression des troubles dans la maladie de Parkinson est divisée en cinq stades de gravité depuis la publication de HOEN et YAHR.

- **le stade I** se caractérise par l'unilatéralité des signes. Ce stade n'entraîne qu'une gêne fonctionnelle discrète, non invalidante, ne justifiant pas de thérapeutique curative. Il arrive souvent que le diagnostic ne soit pas fait à ce stade.
- **le stade II** se caractérise par un début de bilatéralisation des troubles. La posture axiale se fléchit légèrement, sans trouble de l'équilibre. Tous les symptômes classiques commencent à apparaître (hypophonie, ralentissement gestuel, réduction des mouvements associés).
- **le stade III**, considéré comme la phase d'état de la maladie, a pour caractéristique l'apparition d'une instabilité posturale (insécurité à la marche) et des symptômes beaucoup plus invalidants tels qu'une marche hésitante, des difficultés de démarrage avec une tendance au piétinement («freezing»). Le patient reste cependant autonome dans la vie quotidienne et peut garder une activité professionnelle selon la nature de celle-ci.

- **le stade IV** se traduit par une perte d'autonomie. Le malade garde la possibilité de se tenir debout et de se déplacer même si les chutes deviennent de plus en plus fréquentes. À ce stade, le patient a besoin d'aide pour la toilette, l'habillage et parfois même l'alimentation.
- **le stade V** correspond à la perte quasi-totale de l'autonomie. Les malades sont au lit ou en chaise roulante. D'éventuelles complications apparaissent telles que des complications de décubitus, un risque d'escarres, des épisodes de déshydratation et de surinfections, une dénutrition avec diminution de la masse musculaire, une gêne à certains mouvements, notamment respiratoires, entraînant des pneumopathies d'inhalation pouvant engager le pronostic vital.

2. Evolution sous traitement :

Après l'annonce du diagnostic de la MP, et après instauration du traitement antiparkinsonien, on distingue classiquement deux phases : la phase de la « lune de miel » et celle des « complications motrices liées au traitement dopaminergique ».

Les formes à début précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans, se caractérisent par l'apparition avancée de mouvements involontaires, des fluctuations des symptômes, sous dopathérapie, et par une apparition tardive des troubles posturaux, cognitifs et par peu de formes tremblantes pures.

Les formes à début tardif, après l'âge de 70 ans, ont une évolution plus sévère, avec une sensibilité à la lévodopa moins importante. Les signes moteurs axiaux, l'instabilité posturale, la détérioration intellectuelle et les épisodes de confusion mentale apparaissent plus précocement.

a) Lune de miel :

Correspond à la période où le traitement dopaminergique semble être le plus efficace, avec une réduction nette des troubles moteurs et un contrôle satisfaisant de la symptomatologie tout au long de la journée. Cette période peut aller jusqu'à 10 ans. Durant cette période, le patient est peu gêné par les troubles parkinsoniens et mène une vie pratiquement normale (stade I et II de HOEHN et YAHR). Malgré cette amélioration, l'évolution de la pathologie n'est pas figée et la maladie peut s'aggraver au détour de divers facteurs, notamment une infection ou un épisode de stress majeur.

b) Stade de complications motrices liées au traitement :

Durant cette phase de complications liées aux traitements antiparkinsoniens, les signes de la triade parkinsonienne réapparaissent et s'aggravent :

- le tremblement devient plus sévère. Le maintien d'attitude ou les mouvements volontaires ne le suppriment pas en totalité.
- La rigidité et l'akinésie engendrent des déformations posturales, des douleurs participant à la perturbation des mouvements, favorisent ainsi l'instabilité posturale.

L'émergence de signes axiaux, telle l'akinésie axiale, est également retrouvée à ce stade, le patient éprouve des difficultés à réaliser un certain type de gestes tels se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans son lit.

On différencie les fluctuations et les dyskinésies induites par L-dopa. Les deux s'associent précocement et sont presque constantes dans l'évolution de la maladie de Parkinson. L'efficacité du traitement devient fluctuante et présente chez 50 % des patients après 5 ans de dopathérapie (55). Les fluctuations se subdivisent elles-mêmes en fluctuations motrices, et en fluctuations non motrices.

Les fluctuations motrices :

Les fluctuations motrices **prévisibles** sont rythmées par des prises médicamenteuses fixes ou des horaires invariables. L'exemple le plus classique de ces fluctuations motrices est **l'akinésie de fin de dose**, Celle-ci correspond à la réapparition d'un syndrome extrapyramidal avant la prise suivante de médicament. Au début de la maladie, le syndrome extrapyramidal est contrôlé par la prise régulière de 3 ou 4 doses quotidiennes de L-dopa régulièrement espacées durant la journée. Avec le temps, cette akinésie de fin de dose devient plus brutale, et apparaît soudainement, elle est souvent majorée par le stress ou l'effort physique, alors qu'elle est atténuée par le repos. A coté de l'akinésie de fin de dose, d'autres fluctuations motrices prévisibles sont retrouvées telles l'akinésie matinale (au réveil) ou l'akinésie nocturne.

Les fluctuations motrices **imprévisibles** sont plus tardives dans l'évolution de la maladie et sont, quant à elles, sans rapport avec la prise de médicament. Citons ainsi : **l'akinésie nycthémérale**, **l'akinésie paradoxale**. Dans certains cas, des akinésies peuvent se révéler peu sensibles voir résistantes aux traitements dopaminergiques.

Au cours de la journée, on peut observer une variation des réponses thérapeutiques avec alternance des périodes « On » caractérisée par la bonne mobilité du patient, et des périodes « Off » où le patient souffre de mobilité réduite. Ces effets « On » ou « Off » sont aussi imprévisibles et le passage de l'un à l'autre peut se faire en quelques minutes, voire quelques secondes.

L'explication des effets « On / Off » serait une sensibilité accrue et exacerbée des récepteurs dopaminergiques aux variations de concentration en dopamine.

Les fluctuations non motrices : Ces fluctuations non motrices sont corrélées à la durée de la maladie, au degré de l'handicap moteur, et à l'importance de la dopathérapie (dose et durée). Un quart des patients estiment que les fluctuations non motrices se révèlent plus gênantes que les fluctuations motrices (56).

Elles peuvent être d'ordre **dysautonomiques** et **neurovégétative** (Nausées – Douleurs ou ballonnement abdominaux – Dysphagie – Pâleur de la face – Flush au visage – Accès de transpiration – Troubles vasomoteurs : hyper ou hypotension artérielle – Sensation de faim – Stridor– Eructations – Hypersialorhée – Sécheresse buccale – Troubles sphinctériens (Pollakiurie Mictions impérieuses – Dysurie) – Troubles visuels – Bouffée de chaleur – Dyspnée – Constipation – Accès de toux – dèmes), **sensitive** (Palpitation – Paresthésie – Pyrosis), **psychique** (Idée de mort imminente – Désinhibition – Euphorie – Etat hypomaniaque – Hallucination) ou **cognitive**(Modification de la vigilance) observées plus souvent au cours de périodes Off que On.

Il est difficile d'établir un lien entre ces différents symptômes et les variations de concentration en dopamine. Ces symptômes peuvent se révéler prépondérantes sur les manifestations motrices. Seules les hallucinations en période Off (par différence de stimulation des récepteurs dopaminergiques cérébraux (57) et la dépression, en période Off, (par défaut d'activation des voies méso-limbiques et / ou méso-corticale (58) peuvent être corrélées à une perturbation des transmissions dopaminergiques.

Les dyskinésies induites par L-dopa : Les dyskinésies sont des mouvements anormaux, involontaires du visage, du tronc ou des membres. Elles peuvent être contemporaines des fluctuations motrices ou apparaître quelques mois plus tard. Trois formes sont décrites : les dyskinésies de milieu de dose, les dyskinésies de début et de fin de dose et les dystonies (figure 38) :

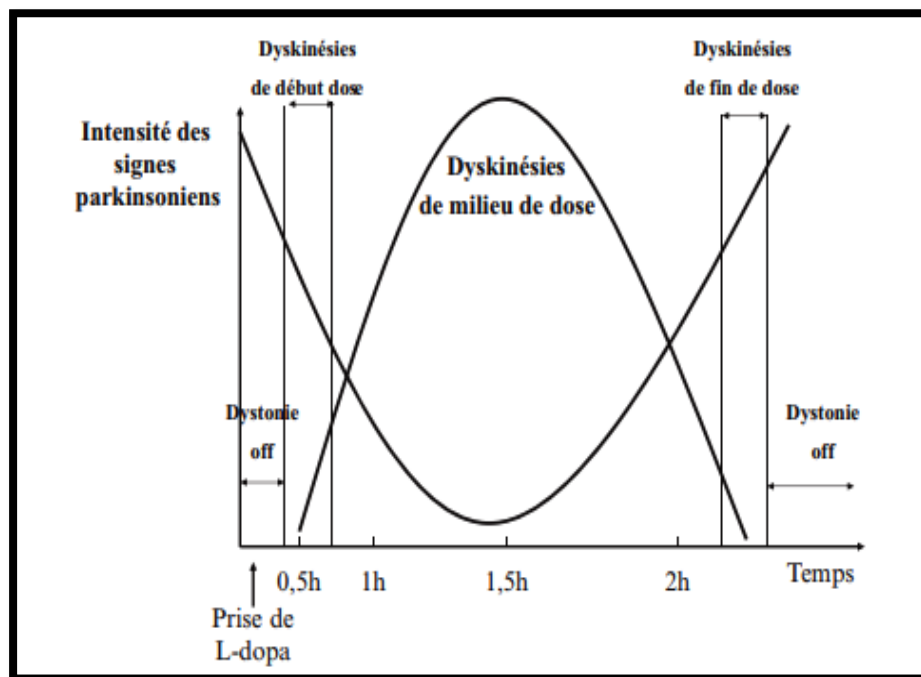


Figure 38 : Classification des dyskinésies établies par rapport à l'administration d'une prise unique de L-dopa.

Les dyskinésies de début et de fin de dose : En **début de dose**, elles sont brèves et annoncent l'efficacité thérapeutique, caractérisées par des mouvements alternatifs répétitifs des membres inférieurs. En **fin de dose**, elles sont plus prolongées et annoncent le retour à l'état parkinsonien. Il s'agit alors de postures dystoniques des membres inférieurs, douloureuses et handicapantes.

Les dyskinésies de milieu de dose : Elles sont de type choréique et touchent la face (dyskinésies bucco-linguofaciales), les membres, le cou ou le tronc. Elles sont contemporaines de taux élevés de Dopamine et surviennent à une période de « déblockage » optimal du patient. Souvent bien tolérées par le patient.

Les dystonies de phase « Off » : La forme la plus classique est la dystonie du petit matin. Elle est caractérisée, selon les cas, dès le réveil ou dès le lever par une posture dystonique du

pied en varus équin et par une extension spontanée du gros orteil. Cette dystonie est très douloureuse et disparaît soit spontanément, soit après la prise de lévodopa.

3. Stade avancées de la maladie de parkinson :

L'aggravation des symptômes se poursuit de façon inexorable. Cette phase est caractérisée par une fragilité croissante, une autonomie réduite et à un épuisement des moyens thérapeutiques.

L'évolution de la maladie, liée à la destruction croissante du système dopaminergique, mais aussi à l'atteinte des autres systèmes non dopaminergiques, amène le patient vers un état grabataire.

Le patient peut souffrir de troubles axiaux non dopa sensibles, aggravation des troubles de la posture et de la marche, d'une dysphonie associée à une dysarthrie avec de nombreux enrayages par perturbations des différents effecteurs de la parole : respiration, phonation, résonance (nasalisation), articulation labio-linguo-vélo-pharyngée, chaque système étant affecté à des degrés divers, de troubles croissants de la déglutition, qui sont souvent concomitants de ceux de la parole et marquent un tournant dans l'évolution de la pathologie vers le déclin par l'augmentation du risque de pneumopathies obstructives, de déshydratation, de dénutrition qu'ils engendrent, de périodes On de plus en plus rares et d'une baisse de réponse à la L-dopa. Des manifestations psychologiques font leur apparition : dépression, pertes de mémoire, confusion voire démence.

A ce stade, la prise en charge thérapeutique se complique et devient très délicate pour faire appel à toutes les ressources disponibles. La fragilité du patient vient compliquer aussi la prise en charge thérapeutique avec la survenue croissante d'infections intercurrentes, d'un amaigrissement (secondaire aux troubles de la déglutition). Les mesures sociales deviennent une étape obligatoire avec l'intervention d'une aide à domicile

APPROCHES NEUROCHIRURGICALES:

I. Histoire de la Stimulation Cérébrale Profonde :

Dans les années 1950, Les lésions des noyaux gris centraux (pallidotomies, thalamotomies) furent les premiers traitements de la maladie de parkinson, au cours de ces interventions lésionnelle, la stimulation électrique était un moyen permettant d'identifier la cible stéréotaxique, elle était utilisée chez un patient sous anesthésie locale afin de rechercher un effet indésirable, la thermolésion n'étant alors effectuée qu'en son absence. Progressivement, cette stimulation électrique fut utilisée pendant des jours ou des semaines, afin de sélectionner les électrodes les plus efficaces parmi plusieurs implantées, avant de procéder à la chirurgie lésionnelle. Cette stimulation électrique était effectuée à diverses fréquences mais le plus souvent à 50 Hz, elle pouvait modifier le tremblement d'un patient éveillé, soit l'aggraver, soit l'améliorer (59). Ce n'est qu'en 1987 que Benabid (5) a pu montrer que, seule une fréquence de stimulation du thalamus supérieure à 100 Hz, dite à haute fréquence, permettait de supprimer le tremblement, mimant ainsi l'effet d'une lésion dans le même site, mais avec l'avantage crucial de la réversibilité et de l'adaptabilité des paramètres électriques.

Une thérapeutique lésionnelle ; avec une efficacité aléatoire et limitée, des complications motrices et neuropsychologiques (particulièrement lors de lésions bilatérales) ainsi que l'irréversible des nombreux effets secondaires ; était donc remplacée par une autre fonctionnelle dont l'avantage initial est l'amélioration de la morbidité des traitements lésionnels.

Au début, la SCP était le traitement chirurgical des tremblements résistant aux autres thérapeutiques, elle a concerné le noyau Vim du thalamus (5), utilisé jusqu'alors pour effectuer des lésions.

Avec les progrès de la neuroscience, vers la fin des années 80, on propose que l'absence de dopamine nigro-striatale, marqueur de la maladie de Parkinson, entraînait une hyperactivité des structures de sortie des ganglions de la base, à savoir le pallidum interne (GPi) et surtout le noyau subthalamique (NST) suite à la mise en évidence de son rôle central dans la Maladie de Parkinson (60).

En 1990, Bergman (61) a effectué des lésions des NST sur des singes rendus parkinsoniens à l'aide d'une neurotoxine (1-méthyl-4-phenyl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine) (MPTP), il a observé une nette amélioration des troubles moteurs notamment l'akinésie et la rigidité. En 1992, Benazzouz (62) a reproduit ce bénéfice sans causer d'hémiballisme ou de dyskinésie, tout en appliquant une stimulation électrique à haute fréquence du NST.

Les publications de 1995 et surtout 1998 (63) ont initié une profusion de travaux sur la SCP dans le monde entier. Ainsi, le prix Albert- Lasker (2014) de la recherche médicale clinique et fondamentale, revient au neurochirurgien français Alim-Louis Benabid et le neurologue américain Mahlon DeLong pour leur mise au point de la technique de stimulation cérébrale profonde.

II. Domaines d'application de la SCP :

La stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence constitue une thérapeutique efficace pour les formes avancées de la Maladie de Parkinson (64), le tremblement essentiel (TE) et les dystonies. Les nouvelles indications sont souvent issues de découvertes fortuites lors de SCP de cibles classiques, et les progrès dans les connaissances en neurophysiologie de la maladie de parkinson ; la liste des indications de cette thérapie commence à s'élargir ces dernières années, allant du domaine des mouvements anormaux vers d'autres pathologies neuropsychiatriques notamment, **la dépression, les troubles bipolaires, l'autisme, les troubles de mémoire, l'Alzheimer, l'addiction (alcool, Nicotine, substances), les troubles alimentaires, et la douleur chronique** ; mais seulement Deux pathologies sont en voie

d'obtenir une indication formelle pour la SCP ; c'est le **trouble obsessionnel compulsif et le syndrome de Gilles de la Tourette** (65).

Pour le **Trouble obsessionnel compulsif(TOC)** : différentes cibles ont été utilisées, le bras antérieur de la capsule interne, cible choisie suivant l'expérience thérapeutique des capsulotomies; la tête du noyau caudé; le noyau accumbens (ou striatum ventral), suivant un modèle physiopathologique considérant un dysfonctionnement du système de récompense dans le TOC; le noyau subthalamique, cible choisie après constatation fortuite d'une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs chez deux patients souffrant d'une maladie de Parkinson avec un TOC associé; et le pédoncule thalamique inférieur, cible pertinente car elle connecte le cortex orbitofrontal et le thalamus, sièges d'altérations anatomiques et fonctionnelles au cours du TOC (66).

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) : c'est une affection nerveuse sévère caractérisée par une incoordination motrice, accompagnée d'écholalie et de coprolalie, elle apparaît le plus souvent dans l'enfance, évolue souvent par vagues, et peut avoir des répercussions dramatiques sur les parcours social et professionnel d'un individu atteint. Il est fréquemment associé à d'autres troubles comportementaux tels que le TOC et le déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH). Le SGT peut être résistant aux traitements pharmacologiques, nécessitant une prise en charge invasive par SCP. Cette dernière émerge de la chirurgie lésionnelle stéréotaxique pratiquée depuis les années 1970 dans le thalamus pour soulager le SGT. En 1999, la première SCP pour SGT est publiée dans The Lancet, (67) et l'on dénombre aujourd'hui presque une centaine de cas opérés, dans plusieurs cibles différentes, avec deux cibles nettement majoritaires: le GPi et le thalamus.

Des dépressions sévères réfractaires aux thérapeutiques usuelles : L'avancée des connaissances scientifiques des réseaux neuronaux impliqués dans l'humeur et dans le système de récompense, notamment la boucle cortico–limbique–thalamo–striatale, permet une nouvelle conceptualisation physiopathologique de la dépression, ouvrant les portes à

l'approche thérapeutique par SCP. Jusqu'à présent, différentes cibles ont été essayées: le cortex cingulaire antérieur, le bras antérieur de la capsule interne, au vu de l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez des patients bénéficiant d'une SCP pour TOC, le noyau accumbens, selon un modèle de dysfonctionnement du système de récompense; le faisceau médian du télencéphale, liant d'importantes structures du cerveau fronto-basal au tronc cérébral, le pédoncule thalamique inférieur, cible choisie selon l'hypothèse que l'interférence avec ce système de connexion thalamo-orbitofrontal, hyperactif dans la dépression, entraînerait une diminution de l'intensité des symptômes dépressifs (68),(69).

Épilepsie pharmaco-résistante : Différentes approches existent, visant soit directement le foyer épileptique, soit un nœud important du réseau épileptique. La stimulation amygdalo-hippocampique dans l'épilepsie du lobe temporal est décrite depuis plus de dix ans, il s'agit de stimuler directement le foyer épileptique avec un effet probablement inhibiteur de la stimulation à haute fréquence (130 Hz). Dans une des premières études, sept patients sur dix ont bénéficié d'une réduction d'au moins 50% des crises, et aucun effet neurologique ou cognitif indésirable n'a été rapporté (70). En 2010, une étude multicentrique randomisée en double aveugle (stimulation ON versus OFF) a montré que la SCP bilatérale du noyau antérieur du thalamus, était efficace sur un groupe de 110 patients avec épilepsie focale (foyer mésiotemporal ou néocortical) (71). L'effet était progressif avec la durée de stimulation et après deux ans, la réduction médiane des crises était de 56%, avec six patients libres de crises. L'effet était plus favorable encore chez les malades avec épilepsie temporale. Suite à cette étude, la SCP du noyau antérieur du thalamus a obtenu la certification aux Etats-Unis et en Europe comme traitement de l'épilepsie focale pharmaco résistante.

III. Principe et Mécanisme d'action

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence a connu beaucoup de progrès et suscite un immense espoir ; même en l'absence d'une compréhension claire et universellement admise de ses principes et ses mécanismes d'action, qui font même encore l'objet de controverse.

La stimulation ayant un effet thérapeutique similaire à celui de la lésion de la structure cible, la première hypothèse envisagée fut que cette dernière produise une « inhibition » de la structure par bloc de dépolarisation des neurones stimulés. En outre, l'application d'un courant électrique a toujours été utilisée pour exciter des membranes neuronales. Cette question a été à l'origine d'un grand nombre de travaux scientifiques, dont les résultats sont souvent discordants, et n'ont pas encore réussi à produire une théorie universellement admise.

Une meilleure compréhension des mécanismes va permettre d'améliorer les techniques de neuromodulation et ainsi se traduire par un meilleur bénéfice thérapeutique pour les patients.

Des angles d'approche différents et complémentaires ont été utilisés pour comprendre les mécanismes de la SCP :

1. Les données de l'électrophysiologie :

Les nombreuses études d'électrophysiologie ont pu montrer que l'activité des corps cellulaires de la structure cible est inhibée en termes de fréquence de décharge pendant la stimulation ou juste après la fin de celle-ci. (72, 73, 74, 75,76) ; La plupart de ces travaux ont conclu à une inhibition de l'activité des structures stimulées.

Le mécanisme de cette inhibition n'est pas clair mais il est possible qu'il traduise, au moins en partie, la propagation antidromique de potentiels d'action induits par la stimulation sur les axones efférents de cette structure qui collisionnent avec les potentiels orthodromiques spontanés (Figure 39) Lorsque la fréquence de stimulation est très supérieure à la fréquence de décharge spontanée du neurone (cas de la haute fréquence), son activité intrinsèque se trouverait effacée (77).

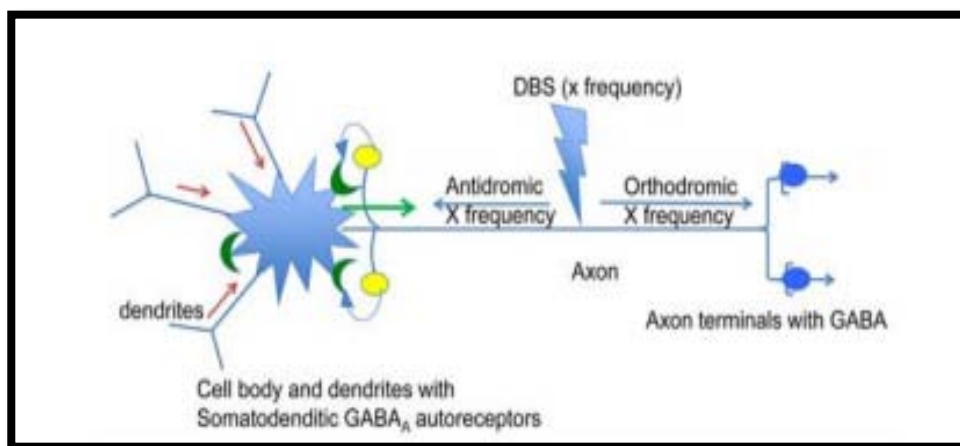


Figure 39 : Effet de la SCP sur le trajet du potentiel d'action au sein d'un axone.

La lésion ou la Stimulation à haute fréquence (à une intensité supérieure à 300 μ A) du NST entraîne, chez le rat rendu parkinsonien, une diminution de l'activité basale du noyau entopédoculopontin et une augmentation de l'activité du pallidum (72).

Une diminution de l'activité pallidale a également été observée suite à la lésion du NST chez des singes MPTP (78). D'autres études confirment ces résultats au niveau du NST et du GPi (73,79).

Par contre, en 2003, Hashimoto (80) a montré une activation des fibres efférentes du NST vers le GPe et le GPi chez le singe MPTP lors de stimulations supérieures à 2V.

D'autres études montrent une étonnante association entre activation et inhibition (81) Cette étude a été réalisée sur tranche de tissu déplétée en dopamine. La stimulation provoque un double résultat : premièrement une inhibition de l'activité spontanée du NST puis l'apparition d'une activité induite par la stimulation constituée de bouffées de potentiels d'action (PA) d'une fréquence de 64 à 84 Hz.

2. Modulation de la transmission synaptique

La SCP aurait un effet au niveau de la production et le relâchement des neurotransmetteurs. D'une part, elle permettrait d'activer les fibres nerveuses nigrostriatal et pallidonigral, ce qui augmenterait le relâchement de la dopamine. Toutefois, la SCP du NST augmenterait seulement la concentration de dopamine extracellulaire et non pas le nombre de cellules dopaminergiques. Les études ayant explicité ce mécanisme d'action ont été réalisées chez des animaux et aucune étude sur des sujets humains atteints de la maladie de Parkinson n'a prouvé l'existence de ce mécanisme (82).

D'autre part, il y aurait un accroissement de la libération d'ATP et une plus grande concentration de GABA dans les ganglions de la base, en réponse à la stimulation. En effet, la stimulation du GPi induirait une amplification de la libération de ce neurotransmetteur ce qui augmenterait l'activité des neurones GABAergique (82).

Dans la littérature, un effet neuroprotecteur a été observé au niveau de la SNr suite à la lésion ou à la stimulation du NST (83, 84, 85,86). L'hypothèse est qu'il est dû à la suppression des efférences glutamatergiques du NST vers la SNr qui auraient un effet excito-toxique sur cette dernière.

3. Modulation de la plasticité corticale :

La SCP renverse les effets de la maladie de Parkinson qui empêchent les Patients atteints de choisir la voie cérébrale appropriée pour effectuer une tâche motrice, en induisant une normalisation des circuits corticaux ainsi qu'en modulant la plasticité du cortex moteur. Les changements au niveau de l'activité des réseaux neuronaux sont corrélés avec l'apprentissage moteur et ils permettent de démontrer qu'il y aurait une modulation qui s'effectue à l'aide de la SCP. L'apprentissage d'une séquence motrice serait ainsi facilité par la SCP. (82)

4. Autres hypothèses de mécanismes d'action :

Plusieurs autres hypothèses de mécanisme d'action ont été présentées dans la littérature, notamment celle d'une augmentation de la concentration des ions K⁺ suite à la SCP (82, 87), et que la stimulation engendrerait potentiellement une neurogenèse avec une genèse synaptique. Toutefois, d'autres études sur ces phénomènes seront nécessaires puisque les résultats présentés dans la littérature sont encore divergents.

IV. Anesthésie:

1. Evaluation préopératoire :

La consultation pré anesthésique est une étape fondamentale permettant l'organisation de la prise en charge Péri opératoire des patients parkinsoniens candidats pour la chirurgie. Cette consultation est souvent longue, du faite que les patients avec maladie de Parkinson au stade chirurgical présentent souvent une akinésie majeure, avec des troubles de la marche, de l'équilibre et de la posture, des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies) qui sont souvent majorés par l'émotion provoquée par la consultation ainsi qu'une dysarthrie avec hypophonie entraînant des difficultés à se mouvoir, se dévêtir ou à s'exprimer.

- Une anamnèse bien ciblée permet de rechercher les signes d'une dysautonomie notamment:

L'hypotension orthostatique : Elle peut être asymptomatique et se traduire par une accélération du rythme cardiaque, ou se manifester par des phénomènes lipothymiques (troubles visuels transitoires), asthénie ou sensation vertigineuse responsable d'une instabilité posturale, voire rarement une syncope.

La gastroparésie : responsable d'une symptomatologie variable à type de gêne épigastrique postprandiale, de sensation de réplétion gastrique, de nausées ou de vomissements. Ce dysfonctionnement peut être source d'un reflux gastro-œsophagien (brûlures et régurgitations acides).

Les troubles de la déglutition et l'hypersialorhée : source de dénutrition de déshydratation et de pneumopathie d'inhalation ; ils sont à rechercher soigneusement (toux pendant les repas, durée des repas supérieure à une heure, pneumopathie infectieuse à répétition).

Les patients présentant une dysautonomie ont un risque accru d'instabilité hémodynamique peropératoire, d'où un contrôle précautionneux de la volémie de ces patients souvent déshydratés.

- L'examen clinique doit rechercher une atteinte respiratoire, cardiovasculaire, urologique et digestive.

En cas d'anomalie à l'examen clinique, l'évaluation de la fonction respiratoire du patient sera complétée par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires. En effet, un syndrome respiratoire obstructif a été décrit chez les patients parkinsoniens, en raison de leur difficulté à coordonner leurs muscles respiratoires (88). Cette incoordination est surtout manifeste au niveau des muscles des voies aériennes supérieures, et peut entraîner une limitation du débit

inspiratoire (89). Par conséquent, il faudra dépister un ronflement sévère, des pauses respiratoires nocturnes, et rechercher des critères d'intubation difficile.

Il faudra également évaluer la sévérité des troubles cognitifs et comportementaux (démence, syndrome dépressif), à l'aide des échelles de mesure. Leur existence a de lourdes conséquences en post opératoire du fait de risque de décompensation de l'humeur, mais aussi sur le plan cognitif. Les risques de confusion mentale, d'hallucinations, d'agitation, sont d'autant plus importants chez un parkinsonien dément.

La gestion préopératoire des traitements médicamenteux, notamment les antiparkinsoniens, a fait l'objet de recommandations issues d'une conférence d'experts organisée par la Société française d'anesthésie et de réanimation en 2009. (90). La décision de poursuivre le traitement en continu ou de l'arrêter progressivement dépendra des thérapeutiques utilisées. En effet, il faut toujours rappeler au patient sous L-dopa de ne pas interrompre son traitement en aucun moment sous peine d'exacerber la bradykinésie et la rigidité musculaire, sans oublier le risque de développement de complications respiratoires, dysautonomiques et neurologiques, pouvant parfois mimer un syndrome malin des neuroleptiques (91) qu'il faut distinguer d'un surdosage en anticholinergiques, il faut aussi lui expliquer qu'il en sera besoin même en peropératoire (Forme dispersible du Modopar administrée par sonde gastrique). Pour les patient sous Agonistes dopaminergiques, le traitement sera progressivement diminué sur une semaine puis arrêté la veille de l'intervention avant d'être repris à dose croissante dans la semaine suivant l'intervention compte tenu du risque théorique d'hypotension periopératoire et du syndrome confusionnel ou délirant en postopératoire(92.)

En préopératoire, les thérapeutiques antiparkinsoniennes seront arrêtés 12 heures avant, afin d'obtenir un état « off », avec les signes parkinsoniens à l'état basal, ce qui est nécessaire pour l'évaluation peropératoire du patient et de l'efficacité de la stimulation.

En fin, le geste chirurgical et ses différentes étapes doivent être détaillées à nouveau au patient, en insistant sur la phase d'implantation des électrodes qui va durer plusieurs heures. Sans oublier de lui expliquer les bénéfices de cette procédure mais aussi de mettre en lumière les principaux risques associés.

2. Période Peropératoire :

Selon les équipes, l'implantation des électrodes se déroule sous anesthésie générale ou locorégionale, Le protocole d'anesthésie générale est à discuter cas par cas notamment pour l'induction en séquence rapide en raison de la présence du risque de gastroparésie et de pneumopathie d'inhalation.

La solution intermédiaire de proposer une sédation au patient, notamment au Propofol, est discutable pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'hypersialorhée et les troubles de la coordination des muscles respiratoires exposent le patient parkinsonien au risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'inhalation bronchique au cours de la sédation (89), Par ailleurs, le Propofol à doses sédatives peut entraîner ou aggraver des dyskinésies chez des patients parkinsoniens ayant interrompu leur traitement (93), à coté de ces effets indésirables, une disparition transitoire des tremblements était retrouvée lors de l'institution d'une sédation au Propofol pour procédure stéréotaxique(94) ainsi un arrêt du tremblement avec le Propofol était rapporté dans deux autres cas cliniques(95).

Le choix des produits pour une anesthésie générale d'un patient parkinsonien est large. Les autres hypnotiques intraveineux comme le thiopental ou la kétamine (96), ainsi que les gaz halogénés (isoflurane, desflurane, sévoflurane) n'ont pas fait la preuve d'une interaction avec la maladie de Parkinson et ses traitements. Leur utilisation est donc possible dans ce contexte(97). L'utilisation de la kétamine peut théoriquement aggraver les complications psychiques de la maladie de Parkinson. Des cas de rigidité musculaire et de mouvements anormaux ont été décrits avec des morphiniques (alfentanil, fentanyl, morphine) (66).

Le choix doit s'orienter sur des agents d'élimination rapide par exemple Propofol ou sévoflurane, dans la mesure où une réversibilité rapide et complète de l'anesthésie est attendue pour la reprise précoce du traitement médical.

La plupart du temps, l'implantation des électrodes s'effectue sous anesthésie loco régionale (ALR), Toutefois, il arrive que la chirurgie s'effectue sous anesthésie générale surtout lorsque le patient possède plus de douleur, de stress ou des dystonies sévères. (98), (99).

En effet, l'anesthésie loco régionale permet au neurologue de tester l'efficacité de la stimulation sur les différents symptômes, le patient étant éveillé, participe bien à l'évaluation neurologique lors des stimulations d'essai, afin d'optimiser la position définitives des électrodes. L'état de conscience et la communication avec le patient permet aussi de détecter certains effets indésirable notamment la dysarthrie. Néanmoins, l'ALR requiert des conditions spécifiques, notamment un patient compliant pendant le geste chirurgical ce qui la contre-indique chez tout patient agité.

3. Période Post opératoire :

La nécessité de reprendre le traitement médical en postopératoire immédiat objective un réveil rapide et complet, la conséquence d'une interruption prolongée des traitements dopaminergiques est la réapparition des signes moteurs parkinsoniens, tout d'abord l'akinésie, Une hypertonie généralisée, une rigidité thoracique pouvant entraver la respiration, et surtout l'hypersialorhée et les troubles de déglutition responsables de pneumopathies d'inhalation. (100), (101).

Par ailleurs, des épisodes de confusion et d'hallucination postopératoires peuvent survenir après implantation des électrodes. Leur fréquence de survenue est plus élevée par rapport aux sujets indemnes de même âge(102). L'origine de ces troubles neuropsychiques est multifactorielle, et leurs évolution le plus souvent favorable, En revanche certaines

complications psychiques postopératoires, de type hallucinations ou agitation pourront éventuellement avoir recours à la clozapine dont l'action antidopaminergique est plus sélective(101).

La thromboprophylaxie doit être précoce. Elle est objectivée devant l'immobilisation de plusieurs heures, dans un contexte chirurgicale, devant une possible akinésie avec un lever et une reprise de la marche tardive (102). Des techniques de compression pneumatique intermittente pourraient ainsi être utilisées en peropératoire pour les procédures longues afin de limiter la formation d'une thrombose veineuse profonde.

Quoique la SCP demeure une procédure peu douloureuse, elle nécessite habituellement le recours au paracétamol seul ou associé à la nalbuphine. Pour plus de bénéfices, Ces analgésique sont à administrer précocement en postopératoire.

Certains médicaments peuvent favoriser un syndrome parkinsonien : Le metoclopropamide ou le dropéridol, ils sont formellement contre-indiqués chez ces patients. En cas de nausées-vomissements, vaut mieux avoir recours à la dexaméthasone ou les sétrons (103).

V. Les complications de la SCP :

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

1. Complications liées à la l'implantation de matériel étranger :

La stimulation cérébrale profonde est une chirurgie fonctionnelle qui reste généralement bien tolérée par les patients. Les complications associées à celle-ci sont acceptables considérant le niveau de complexité de cette dernière (87).

a. L'infection :

Dans la littérature, l'infection est la complication chirurgicale la plus fréquemment rencontrée avec un taux d'incidence maximal de 15,2 %, cette infection siège souvent au site d'implantation du stimulateur et se manifestent dans les trois mois suivants la chirurgie (87, 106), justifiant parfois le retrait du matériel jusqu'à la guérison.

- Dans notre série, on note la survenue d'un cas d'infection cutanée en regard du site d'implantation du stimulateur, survenant dans les sept mois suivant l'intervention, celle-ci a bien évolué sous antibiothérapie à large spectre, et n'a pas nécessité le retrait du matériels.

b. L'hématome intracérébral :

La survenue d'un hématome intracérébral peut entraîner un déficit neurologique variable selon sa topographie et sa taille, nécessitant parfois une évacuation chirurgicale en urgence. Dans la littérature, le taux d'hémorragie intracrânienne est inférieur à 2 % (107,108) en général, le saignement est cortical, au point d'entrée de l'électrode. Il peut être minimisé en évitant les vaisseaux repérés sur l'IRM préopératoire, et en travaillant à dure mère fermée,

sans déplacement du parenchyme cérébral, ni baisse des pressions intra crâniennes. La technique de repérage électrophysiologique peropératoire des différentes structures anatomiques, à l'aide de plusieurs microélectrodes, a été mise en cause par certains auteurs dans l'augmentation du risque de survenue de complications hémorragiques (109).

- Parmi les six patients de l'étude, On note la survenue en postopératoire, d'un hématome intracérébrale spontanément résolutif, chez un seul patient de la série.

c. Autres complications :

Dans 5% des cas, l'électrode de la SCP se déplace de son lieu d'implantation (87). Par ailleurs, le neurostimulateur doit être fixé à l'aponévrose pour limiter le risque de migration et de tension sur les câbles prolongateurs. 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, mais ça reste une complication de survenue exceptionnelle (110).

En outre, le risque de décès à la suite de la chirurgie varie de 0% à 4,4% et celui-ci peut facilement être limité par une bonne sélection des patients qui vont bénéficier de cette procédure, la mortalité découle souvent de complications secondaires à la chirurgie ou des comorbidités présentes chez ces patients et non de l'intervention elle-même (111).

- Dans notre série, aucun cas de décès n'a été enregistré.

2. Complications liées à la stimulation :

Les effets secondaires provoqués par la stimulation sont réversibles à l'arrêt de celle-ci, et peuvent être généralement évités par l'ajustement des paramètres de stimulation. Ces complications sont soit d'ordre moteur ou bien psycho cognitif.

2.1 Les Problèmes moteurs :

a) Troubles de la marche :

La stimulation du noyau sous-thalamique (NST) est un traitement efficace des signes moteurs de la maladie de Parkinson. Les effets de la SCP sur la marche et l'équilibre sont variables, les troubles de la marche et de l'équilibre **dopasensibles** sont améliorés par la SCP, toutefois, les troubles de la marche seront parfois directement induits par la SCP et seraient dus à la diffusion du courant aux fibres pallidothalamiques, à l'effet négatif de la stimulation à haute fréquence ou à l'effet suboptimal de la SCP augmentant l'asymétrie de l'akinésie aux deux membres (112).

- Les résultats préliminaires de notre étude objectivent, chez un seul patient de l'étude, des troubles de la marche et de l'équilibre, comme complication apparue à court terme.

b) Troubles de la parole :

Bien que l'hypophonie et la dysarthrie puissent être améliorées par la stimulation du NST, l'aggravation de ces troubles est un effet indésirable fréquent (9%) (112) Ce phénomène est multifactoriel, probablement lié à la diffusion du courant aux faisceaux corticobulbaire ou cérébellothalamique, et/ou à l'évolution de la maladie.

La dysarthrie exige un compromis entre l'effet optimal sur les symptômes moteurs cardinaux et l'effet délétère minimal sur la dysarthrie. Lorsqu'elle est due à la SCP, elle s'améliore par la réduction de l'amplitude de stimulation ou par le recours à une stimulation plus focale.

- La dysarthrie a été objectivée comme complication, chez un seul patient de la série.

c) Dyskinésies :

La survenue de dyskinésie lors de l'augmentation de l'intensité de stimulation du NST n'est pas rare en période postopératoire immédiate (2,6%) C'est le signe d'un positionnement optimal des électrodes. La survenue de dyskinésie implique une augmentation prudente des paramètres de stimulation et un ajustement rapide du traitement dopaminergique (112).

- Une dyskinésie légère des membres inférieurs a été objectivée chez deux patients de l'étude.

2.2 Les Problèmes cognitives et neuropsychologiques :

a) La Dépression

La dépression survient souvent de manière différée, 6% des cas, dans les trois à six mois suivant l'intervention (112) En effet, le suicide est le risque de mortalité prévisible le plus élevé dans les premières années suivant la SCP du NST, avec un pourcentage variant de 0,4 à 4,3 % des patients passant à l'acte (113), (114). 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 prémorbide, ce qui suggère une conjonction entre vulnérabilité personnelle et stimulation.

➤ Les états maniaques ou hypomaniaques

Des états hypomaniaques ou maniaques postopératoires ont été rapportés chez 4 à 15 % des patients, habituellement dans les trois mois qui suivent l'opération (115), Chez un même patient, il est possible d'observer selon l'intensité appliquée au stimulateur un état allant de la simple euphorie (116,117) à l'hypomanie, voire la manie avec hypersexualité ou agressivité (118). Ces effets opposés peuvent être expliqués par les différences de localisation des électrodes, de dénervation mésolimbique et de prise en charge médicamenteuse, En effet, la diminution de l'intensité du stimulateur et/ou des doses de traitement concomitamment

administrés avec la stimulation ont permis l'amélioration des patients hypomaniaques ou maniaques soulignant le rôle crucial de l'expertise médicale dans les réglages du stimulateur et l'adaptation des traitements en postopératoire (119).

b) Les troubles cognitifs :

Un déclin de la mémoire de travail et du fonctionnement cognitif global peut être observé avec la SCP du NST. Il n'est cependant pas lié à cette dernière, mais à la lésion de la tête du noyau caudé lors de la chirurgie, une trajectoire via le noyau caudé doit donc être évitée(120)

Une étude prospective contrôlée (121), a montré, après six mois de la SCP du NST, une baisse de la fluence verbale, des difficultés d'attention sélective et une baisse des capacités différées de récupération d'un matériel verbal. Il s'y associait une baisse de l'humeur, une augmentation des plaintes dans le domaine cognitif, une irritabilité et une labilité émotionnelle rapportées par les proches.

c) L'apathie :

L'apathie ou manque de motivation et d'initiative est fréquemment rencontrée dans la MP. Après SCP du NST, elle peut apparaître ou s'aggraver dans 12 à 24% des cas (122). Elle résulterait non seulement de la réduction postopératoire des traitements dopaminergiques mais serait aussi en lien avec un profil dégénératif dopaminergique prédominant à l'aire tegmentale ventrale, induisant une plus grande déplétion dopaminergique mésocorticolimbique chez certains patients. La réintroduction ou l'augmentation d'un traitement par agoniste dopaminergique permet d'améliorer l'apathie.

Ces changements cognitifs et psychiatriques qui se manifestent dans les suites de la SCP du NST sont multifactorielles (115) et sont liés ; au statut préopératoire du patient, sa personnalité, sa vulnérabilité prémorbide, et ils peuvent être attribués en partie au rôle de la chirurgie (durée, nombre de trajectoires, complications opératoires), à l'effet de la stimulation

(placement, paramètres, effets transitoires liés au positionnement), et finalement à la progression de la Maladie de Parkinson.

2.3 Autres Problèmes :

Le Syndrome des jambes sans repos (RLS) peut apparaître après la chirurgie. Il est en rapport avec la réduction rapide et importante de la dose du traitement dopaminergique en période postopératoire.

Une légère augmentation de la SCP peut être tentée, car ce syndrome réagit parfois à la stimulation du NST (112).

La prise de poids est une complication fréquente (8,4%) Elle est généralement comprise entre 4 et 10 kg. Cette prise de poids peut être expliquée en partie par la réduction des dyskinésies et de la rigidité, l'augmentation des apports alimentaires liée à une plus grande facilité à s'alimenter. Le développement de tendance boulimique ou bien des modifications du métabolisme peuvent être liées à l'influence de la SCP sur l'hypothalamus(112).

VI. Description des Techniques chirurgicales.

1. Techniques de Repérage anatomique et neurophysiologique:

La stimulation cérébrale profonde est une procédure longue et délicate, et nécessite une équipe pluridisciplinaire, regroupant neurochirurgiens, neurologues, radiologues et réanimateurs. Elle s'appuie sur plusieurs phases distinctes réalisées en un ou plusieurs temps, l'étape initiale restant toujours le repérage anatomique. En fait, 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. Ceci est possible grâce à une méthodologie stéréotaxique précise permettant ainsi une définition des repères intracérébraux à partir des structures invariables quelque soit l'âge.

En 1947, Spiegel et Wycis (121) furent les premiers à réaliser chez l'homme une méthode stéréotaxique, en définissant des repères à partir des structures de la ligne médiane intracérébraux, tels que la limite postérieure du 3ème ventricule, la commissure postérieure, la calcification de l'épiphyse.

Par la suite, plusieurs atlas stéréotaxiques ont été réalisés notamment par Talairach en 1957, qui a défini l'intérêt de la ligne bicommissurale dans le repérage indirect des noyaux gris centraux, des régions mésencéphalique sous-optiques et hypothalamiques, aussi l'atlas Schaltenbrand et Baily en 1959, qui a simplifié le système d'axes par l'utilisation du plan des médiatrices du segment commissure antérieure (CA), commissure postérieure (CP), permettant de définir un seul point « zéro » comme origine du système de coordonnées cérébrales : le milieu de la ligne CA - CP (122).

1.1 Le repérage anatomique de la cible :

Le repérage anatomique de la cible s'effectue à l'aide d'une ou plusieurs techniques, principalement l'IRM encéphalique en conditions stéréotaxiques, utilisée individuellement ou couplée à la tomодensitométrie cérébrale.

La ventriculographie est une méthode classique, invasive et généralement laissée de côté, et tend à être remplacée progressivement par l'IRM en dépit des problèmes de déformation d'image et du fait qu'il ne s'agit plus de projections contrairement aux radiographies.

Les progrès de l'IRM permettent de visualiser directement et en détail les ganglions de la base du crâne, Ceci est obtenu par une imagerie, le plus souvent pondérée en T2 avec un temps de relaxation plus long qu'en T1, plus sensible aux déformations du champ magnétique et de mise en œuvre moins courante dans le domaine de l'imagerie stéréotaxique.

Les images pondérées T1, de pratique courante et sont peu sensible aux déformations du champ magnétique, et offre une parfaite visualisation des ventricules ; l'image est obtenue directement dans les plans frontal et sagittal, ou à partir d'acquisition en 3D, facilitant ainsi la détermination de repères stéréotaxiques. Les séquences en T1 injectées permettant la visualisation des vaisseaux afin d'éviter l'implantation des électrodes dans le trajet d'un vaisseau.

L'IRM cérébrale permet le repérage du point d'entrée mais elle doit être couplée à la TDM avec fusion des images grâce à un logiciel spécifique, pour s'amender des phénomènes de distorsion, qui constituent la principale limite de l'IRM.

1.2 Le repérage neurophysiologique :

Le repérage neurophysiologique repose sur la réalisation des enregistrements, à l'aide de cinq microélectrodes qui descendent selon une trajectoire définie permettant de détecter des signaux électriques spécifique des différentes structures traversées.

Par exemple, lorsque la microélectrode passe dans la substance blanche (prolongements cellulaires myélinisés) elle n'enregistre pas de signal, le niveau de bruit de fond est augmenté au niveau du Vim, et au niveau du NST, l'activité électrique est caractéristique avec un tracé en bouffées irrégulières.

2. Localisation du noyau sous thalamique (NST):

Le repérage anatomique du NST repose essentiellement sur La stéréotaxie guidée par l'IRM. L'utilisation de différentes séquences combinée permettra d'optimiser le repérage du NST, après avoir défini un certain nombre de repères anatomiques, qui sont confrontés à ceux de l'Atlas de Talairach.

- **Les coupes sagittales médianes en SpT1** : permettent de localiser les commissures antérieure et postérieure, et définissent ainsi la ligne bicommissurale CA-CP.

Résultats : le NST se situe ainsi à :

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

En 2005, Une étude a été réalisée en post-mortem par den Dunnen et Staal(123) qui 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.

_ **Les coupes coronales en SpT2 (1er, 2è écho)** : doivent être parfaitement symétriques, elles permettent de localiser aisément les deux noyaux rouges ainsi que la substantia nigra.

Résultats : le NST est :

- à 1 à 2 mm en avant du noyau rouge.
- à 2 à 3 mm au dessus et légèrement latéral à la substance noire réticulée.
- grossièrement ovale, bien limité, en hyposignal T2.
- Limité en dehors par la capsule interne et en arrière par le corps mamillaires(124,125).

Sur les enregistrements électrophysiologique, la présence d'une activité rapide, en bouffées irrégulières de potentiels d'action dites spikes ; traduit que l'électrode se trouve bien dans le NST. Les enregistrements unitaires et multi unitaires permettent d'observer une augmentation de l'activité cellulaire du NST qui est parallèle à l'amélioration de la rigidité et l'akinésie (126).

3. Chirurgie stéréotaxique et mise en place des électrodes :

La procédure stéréotaxique commence le matin tôt, par la mise en place du cadre de stéréotaxie, avec une anesthésie locale des points de fixation, le cadre est vissé sur la table externe du crâne. Ceci permet de fixer sa tête qui doit être dans des conditions optimales d'immobilité, et de la rendre solidaire aux modalités d'imagerie permettant de localiser la cible, ainsi qu'avec les instruments chirurgicaux qui permettront d'agir sur cette cible.

Une fois l'imagerie stéréotaxique acquise, on en vient à l'étape du ciblage. Le ciblage est dit «direct» quand on voit le noyau à l'imagerie et qu'on peut le cibler directement. Le ciblage est dit «indirect» quand la cible n'est pas visible et qu'on déduit sa position à partir d'autres structures, qui sont visibles à l'imagerie (en particulier les commissures cérébrales).

Après mise en place du cadre de stéréotaxie qui a servi pour le repérage et le calcul de la cible, le Patient est ensuite acheminé vers le bloc opératoire et sera installé avec le cadre sur la table opératoire. L'intervention est longue et laborieuse pour le patient, qui passera des heures en décubitus dorsal, avec une tête fixée, ce qui lui occasionne un inconfort grandissant au fil de la procédure, qui peut être amélioré en partie par une protection des points d'appui, porte-bras, coussins sous genoux ou bien une kinésithérapie peropératoire.

L'acte chirurgical est alors débuté, Désinfection, champtage, réalisation d'un trou de trépan sous anesthésie locale, en regard de la grande circonvolution frontale permettant l'introduction de cinq microélectrodes grâce à l'utilisation d'un Microdescendeur d'électrodes (figure 40) 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.



Figure 40 : Microdescendeur des électrodes.

Les Test neuro-psycho-moteur avec réajustement de la position de l'électrode, permet de définir la position optimale de l'électrode qui correspond à l'endroit où était obtenu le meilleur effet clinique avec la plus faible intensité de stimulation, et offrant la plus grande amplitude d'intensité avant l'apparition des effets indésirables.

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. L'effet de la stimulation sur le tremblement est quantifié par un accéléromètre attaché aux doigts du patient.

Le second signe dont on recherche la disparition est la rigidité qui est évaluée en mobilisant les articulations du patient. L'évaluation du degré d'amélioration de l'akinésie nécessite la collaboration du patient (marionnettes, affrontement du pouce et de l'index).

Une meilleure évaluation de l'efficacité de la stimulation nécessite un état « off », avec des signes parkinsoniens à l'état basal, d'où l'intérêt de l'arrêt de toute thérapeutique dopaminergique l'avant-veille de l'intervention.

La microélectrode d'essai est ensuite remplacée par une électrode de stimulation définitive comprenant quatre plots de stimulation de 1,5mm de longueur et espacés de 1,5mm (modèle 3387) ou 0,5mm (modèle 3389) les uns des autres (figure 41). 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 ou bi canal, fixé dans la région sous-claviculaire par l'intermédiaire d'un connecteur.

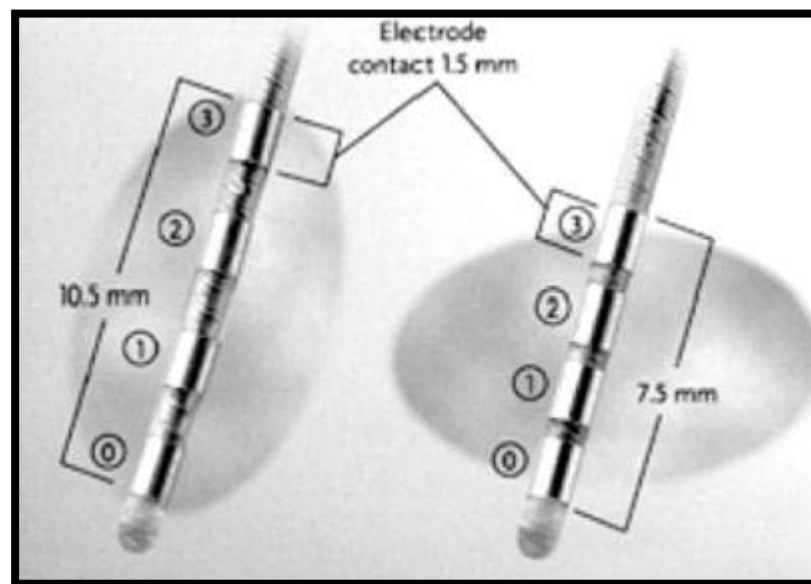


Figure 41 : Les Deux types d'électrode définitive de stimulation cérébrale.

L'implantation du neurostimulateur est douloureuse et se déroule sous anesthésie général, elle peut être effectuée en un seul temps avec celle des électrodes ou bien différées quelques jours plus tard (1 à 5 jours selon les équipes).

Le contrôle radiologique postopératoire est nécessaire, et devra vérifier le bon emplacement des électrodes. Ceci implique donc une fusion des images pré et postopératoires.

Deux cas peuvent se présenter :

IRM postopératoire si le boîtier (métallique) n'est pas encore placé, et fusion avec les images IRM préopératoires. Sinon, TDM postopératoire, et fusion avec les images TDM-IRM pré- opératoires.

L'imagerie postopératoire recherchera également d'éventuelles complications du geste d'implantation, qui surviennent dans 1 à 3 % des cas, à type d'hémorragie ou d'infection.
(127)

VII. Résultats de la Stimulation cérébrale profonde:

1. Effet de la SCP sur le noyau sous thalamique (NST) :

La SCP au niveau du NST améliore largement la qualité de vie des patients puisqu'elle agit sur tous les aspects de la triade parkinsonienne. Les premiers effets bénéfiques surviennent dans les minutes qui suivent le début de la stimulation (128). La SCP du NST permet de réduire **les scores moteurs de l'échelle UPDRS** de l'ordre de **60 %**. **La durée des phases Off** est réduite de plus de **90 %** et s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie.

- Dans notre étude, les résultats préliminaires ont objectivé une amélioration moyenne de l'ordre de 63.5% des scores moteurs de l'échelle UPDRSIII. On note également une réduction moyenne de l'ordre de 64.7% de la durée des fluctuations motrices (durée des périodes Off).

L'amélioration de l'état moteur permet de **réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements** à visée dopaminergique de l'ordre de 50 %. Contribuant ainsi à la réduction, au long cours, des dyskinésies liées à la Lévodopa après stimulation bilatérale du NST (129), (130). La SCP du NST peut également diminuer directement les dyskinésies lorsque les surfaces de contact supérieures de l'électrode sont localisées dans le diencephale (131).

- Les résultats préliminaires de notre étude, objectivent une réduction moyenne de l'ordre de 32.2%. des doses journalières en dopamine.
- Dans notre étude, on note une amélioration moyenne de la durée des dyskinésies de l'ordre de 59%, au cours de l'évaluation à court et à moyen terme des six patients.

Dans la Littérature, Les effets de la SCP du NST sur l'équilibre et la marche sont contradictoires, en effet, Une métaanalyse étudiant les effets à long terme de la SCP sur les symptômes moteurs a démontré que **l'instabilité posturale et les difficultés à la marche étaient rapidement augmentées** suite à l'implantation de la SCP du NST (131, 132, 133).

- Dans notre étude, parmi les six patients de la série, cinq ont pu voir leur troubles de la marche et de l'équilibre s'améliorer avec la SCP, tandis qu'on note une aggravation de ces trouble chez un seul patient.

Avec la SCP du NST, l'anxiété est réduite, le temps et la qualité de sommeil seraient augmentés et améliorés, étant donné que les dyskinésies nocturnes ainsi que le syndrome des jambes sans repos seraient atténués avec la stimulation du NST. De plus, la SCP du NST réduirait les incontinences urinaires qui sont souvent associées avec la maladie de Parkinson en modulant le cortex cingulaire antérieur ainsi que le cortex frontal latéral impliqués dans le contrôle de la vessie. Cependant, seulement quelques études ont été réalisées sur le sujet et il est difficile de conclure à un effet réel (132).

- Dans notre étude, l'évolution à court et à moyen terme est marquée par une amélioration des troubles dysautonomiques (incontinence urinaire, hypersudation), rapportés par tous les trois patients qui en souffrent en préopératoire.
- Une amélioration de la qualité de vie, suite à l'amélioration des troubles de sommeil (insomnie), ainsi qu'à la réduction de l'anxiété a été rapporté par le seul patient de la série qui était concerné par ces troubles en préopératoire.

En outre, 4 à 15 % des patients parkinsoniens présenteraient de l'euphorie, des hypomanies et de la dépression dans les trois premiers mois post-implantation. Ces effets négatifs s'expliqueraient par la stimulation des régions corticales impliquées dans le contrôle émotionnel par la SCP du territoire antéro-médian du NST. Des gains de poids et de l'apraxie de l'ouverture des paupières seraient également observés (131, 132).

- Dans notre étude, les résultats sont plutôt favorables quand à l'effet de la SCP sur l'humeur. Dans les trois mois suivant l'intervention, un seul patient de l'étude a développé une dépression, alors qu'on note une amélioration de l'humeur à court et à moyen terme, pour les autres patients de la série.

2. Effet de la SCP sur les autres cibles :

Aujourd'hui, trois cibles différentes font l'objet d'un traitement chirurgical dans le cadre de la maladie de parkinson ; le noyau sous-thalamique (NST), le pallidum interne (GPi) et le noyau intermédiaire du thalamus (Vim). Les indications respectives des différentes cibles gagneraient à être mieux précisées, de même que les critères cliniques et paracliniques prédictifs de bons résultats (Tableau IV).

2.1 Effet de la SCP sur le Globulus pallidus interne(GPi) :

Les effets produits par la SCP du GPi dépendent directement de l'emplacement de l'électrode sur le noyau, des effets moteurs contradictoires ont été rapportés en fonction de la localisation du plot de stimulation dans le GPi ; la stimulation de la portion ventrale du GPi améliore les dyskinésies et la rigidité alors que la stimulation de la portion dorsale du GPi améliore l'akinésie mais aggrave les dyskinésies (134,135).

L'effet le plus constant est une réduction des dyskinésies contralatérales liées à la lévodopa, de l'ordre de 40 à 80 %. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés de 20 à 30 % avec une stimulation unilatérale et de 30 à 50 % pour une stimulation pallidale bilatérale. (136).

Les effets positifs sur la marche seraient détériorés à long terme puisque certains patients développeraient un blocage à la marche quatre ans post-implantation. Ce blocage serait attribuable à une position ventrale de l'électrode au sein du GPi et à des intensités de stimulation trop élevées (137).

L'amélioration motrice modérée et variable liée à la stimulation pallidale ne permet généralement pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa, L'amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa est maintenue au long cours alors que l'effet bénéfique initial sur les symptômes moteurs de la phase «off» et le retentissement sur les activités de la vie quotidienne s'atténue après quelques années (138).

À long terme, il y aurait un déclin de la fluidité verbale, le dosage de Lévodopa serait augmenté avec la SCP du GPi et le langage serait détérioré. En outre, la qualité de vie serait améliorée avec la SCP du GPi, mais elle serait diminuée à long terme soit environ trois ans postchirurgie, des problèmes de comportement seraient également présents en postchirurgie et un léger gain de poids serait observé, mais celui-ci serait beaucoup moins important que celui provoqué par la SCP du NST (139).

2.2 Effet de la SCP sur le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) :

La stimulation du Vim permet de contrôler le tremblement de repos contralatéral avec une réduction de sa sévérité de 80 % et de réduire, parallèlement, le traitement médicamenteux de 30 % en moyenne. L'amélioration du tremblement de repos après stimulation est comparable à celle rapportée après thalamotomies, avec un risque de survenue d'effets indésirables moindre et un meilleur bénéfice fonctionnel un an après la chirurgie (140).

Au long cours, un échappement du tremblement est noté. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel, l'akinésie et la marche ne sont pas améliorées alors qu'ils font partie des symptômes moteurs les plus invalidants. Une amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa est observée lorsque l'électrode est plus profonde, postérieure et médiane, probablement, dans le centre médian ou dans la région postérieure thalamique. (6)

Les effets bénéfiques limités de la stimulation du noyau Vim du thalamus, ont restreint ses indications au tremblement essentiel et symptomatique, au profit de la stimulation du GPi et du NST. En fait, la stimulation du **Vim** permet l'amélioration du tremblement mais pas de l'akinésie et de la rigidité, ce type de chirurgie est par contre bien toléré. Ainsi, cette cible peut être indiquée chez des patients âgés, présentant une MP dont le tremblement est le principal facteur invalidant (109).

Tableau IV : Effets et indications de la stimulation du NST, du GPI et du thalamus dans la maladie de Parkinson (6)

	NST	GPI	Thalamus
Tremblement :			
– court terme	++	++	+++
– long terme	+++	++	++
Akinésie	+++	++	0/-
Rigidité	+++	++	+
Marche	+++	++/-	0/-
Dystonie de « off »	+++	++	0/-
Dyskinésies liées à la L-dopa :			
– court terme	++	+++	+ / ++
– long terme	+++	+++	+ / ++
Difficultés de prise en charge postopératoire	Grande	Moyenne	Moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction postopératoire traitement médicamenteux	+++	+ / 0	+ / 0

NST: noyau subthalamique ; GPI : Globus pallidum interne.

+++ : Efficacité importante, indication préférentielle.

++ : Efficacité moyenne, indication possible.

+ : faible efficacité, indication discutable.

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

– : aggravation possible, pas d'indication.

VIII. Prise en charge du patient bénéficiant d'une SCP :

La stimulation du NST représente à l'heure actuelle le traitement chirurgical de référence des formes avancées de la maladie de parkinson, Le succès et les effets bénéfiques cliniques de cette approche dépendent de trois facteurs essentiels :

- Une bonne sélection des patients;
- Le positionnement optimal des électrodes de stimulation;
- La qualité de la prise en charge postopératoire.

Le suivi à court et à long terme est effectué idéalement en collaboration avec le neurologue traitant, dont le rôle consiste non seulement à ajuster les traitements médicamenteux, mais aussi à dispenser les conseils pratiques dont les patients peuvent avoir besoin, et à détecter les troubles moteurs et comportementaux qui pourraient nécessiter une prise en charge spécialisée.

Après l'intervention et avant leur retour à domicile, les moyens de vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur, à l'aide d'un programmeur patient (Activa Patient Programmer™), sont enseignés au patient. De même, les conseils concernant les risques liés à l'exposition à des ondes électromagnétiques sont prodigués. L'utilisation d'appareils de physiothérapie entraînant un échauffement des tissus, tels les appareils de diathermie, sont formellement contre-indiqués, en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et fatales. En fin la réalisation d'une IRM chez des sujets porteurs de matériel de neurostimulation est contre-indiquée, sauf exception et sous certaines conditions (6).

1. Suivi à court terme :

1.1 Programmation du neurostimulateur et choix des paramètres initiaux :

Selon les équipes, la programmation du neurostimulateur peut être réalisée le lendemain de l'intervention ou dans les jours qui suivent, dans la plupart du temps elle s'effectue la semaine suivant l'implantation.

Le jour de la programmation, le patient se retrouve une nouvelle fois à jeun de tout traitement dopaminergique, il doit être éveillé et cohérent afin de pouvoir tester les effets de la stimulation au cours d'un état moteur *off* stable, ainsi le patient pourra participer au réglage des différents paramètres électrique. La programmation des paramètres électriques s'effectue par télémétrie à l'aide d'un programmeur.

Les paramètres électriques de la SCP sont en général (141) :

- **Type de stimulation** : cathodique monopolaire : Ce mode de stimulation est le plus fréquemment utilisé, il permet globalement d'obtenir un espace sphérique de diffusion du courant électrique autour de la cathode. Une stimulation bipolaire peut être également utilisée, mais la stimulation monopolaire est souvent favorisée puisqu'elle requiert une moins grande intensité pour obtenir les mêmes effets cliniques.
- **Fréquence des impulsions** : L'efficacité de la stimulation sur le tremblement de repos mais également sur la rigidité et l'akinésie apparaît au-delà de 50 Hz pour être optimale à 130 Hz, selon l'effet clinique recherché la fréquence peut même varier entre 130Hz et 185Hz.
- **Durée des impulsions** : La largeur d'impulsion programmée en première intention est de 60µsec, et peut varier entre 60 et 120 microsecondes (µs), l'amplitude nécessaire pour obtenir un effet clinique stable est d'autant plus faible que la largeur d'impulsion est élevée.

- **Tension ou amplitude** : L'amplitude de la stimulation cérébrale profonde ayant un effet thérapeutique varie entre de 1 à 3,5 volts pour une largeur d'amplitude comprise entre 60 et 210 μ s et une impédance tissulaire de l'ordre de 1000 Ohms Ω .

La sélection des paramètres électriques initiaux, repose essentiellement sur la détermination des effets cliniques et du seuil de survenue des effets indésirables pour chacun des quatre contacts de chaque électrode, Plusieurs sessions de paramétrage sont réalisé avant d'opter pour le contact (plots), choisi pour la stimulation chronique, et qui aura la fenêtre thérapeutique la plus grande avec le seuil d'effet clinique bénéfique le plus bas et le seuil d'effet indésirables le plus élevé possible.

Au cours des premiers essais du paramétrage, La largeur d'impulsion électrique et la fréquence de stimulation restent constantes et sont programmées respectivement à 60 μ sec et à 130 Hz. Ensuite L'évaluation clinique qui s'effectue chez un sujet en phase *off* cherche à déterminer les effets cliniques bénéfiques et indésirables pour chaque contact en augmentant l'amplitude de stimulation par pas de 0,2 à 0,5V en mode monopolaire et en maintenant l'amplitude de stimulation constante pendant trente secondes en moyenne.

Le délai de survenue des effets cliniques est de l'ordre de quelques secondes pour la rigidité, symptôme sur le quel sont basés les choix initiaux des paramètres électriques. Les effets de la stimulation sur le tremblement et l'akinésie peuvent se développer en quelques secondes, heures, jours ou mois et ne constituent donc que des critères complémentaires pour le choix des paramètres de stimulation lors des premiers réglages.

A trois mois postopératoires, un réglage complet du neurostimulateur (test clinique systématique de chaque plot) est réalisé. En fonction du résultat, les paramètres de stimulation peuvent être modifiés. Certains patients habitant loin d'un centre de SCP et sans trouble cognitif peuvent apprendre à modifier eux-mêmes l'intensité de leur stimulateur,

grâce à un programmeur dédié au patient, entre des valeurs prédéterminées par le neurologue (142)

1.2 Adaptation du traitement médicamenteux :

L'augmentation progressive de l'intensité de stimulation permet en parallèle de réduire les doses unitaires de lévodopa et d'augmenter l'intervalle entre les prises. Cette réduction est toujours faite de façon très progressive, une réduction initiale trop rapide ou trop importante de la dopathérapie peut engendrer une aggravation motrice avec récurrence de la symptomatologie parkinsonienne. Une réduction initiale insuffisante peut se solder par la persistance ou la survenue de dyskinésies.

Finalement, la dose des médicaments peut être réduite de 50 à 80%, au bout de quelques semaines, mais leur arrêt total n'est pas un objectif en soi.

2. Suivi à moyen et long terme :

Le rythme d'évaluations est variable d'une équipe à l'autre mais ils interviennent souvent 3,6 et 12 mois après la chirurgie. Un examen radiologique de l'implant est souvent réalisé à 12 mois postopératoire pour vérifier l'absence de dommage du système.

Le suivi neurologique des patients stimulés est donc régulier avec un rythme habituel d'une visite tous les 3 à 6 mois, parfois de manière plus rapprochée en phase d'adaptation thérapeutique. Un bilan clinique évaluant l'efficacité de la neurostimulation est effectué.

Chez les patients parkinsoniens, un test dit des « quatre combinaisons » est réalisé : la sévérité des symptômes parkinsoniens est évaluée sur la même échelle (MDS-UPDRS) qu'en préopératoire, sans et avec la lévodopa, et sans et avec la stimulation (quatre combinaisons). Ce test permet d'estimer l'efficacité de la stimulation et sa contribution dans le bénéfice thérapeutique comparée à celle du traitement dopaminergique. Un an après

l'intervention, la SCP du NST améliore la qualité de vie des patients parkinsoniens pour 51% d'entre eux, la maintient à l'identique pour 47% et l'aggrave pour 2% (143).

Le suivi neuropsychologique des patients neurosimulés a pour but d'évaluer les comportements hyper- ou hypo-dopaminergiques, d'écarter un trouble psychiatrique grave ou un risque de suicide. Les facteurs préopératoires prédisant une amélioration de la qualité de vie sont ; de bonnes performances cognitives et des scores faibles aux échelles de dépression et d'apathie. (144) Ce suivi consistera à réaliser des évaluations comparatives en utilisant les mêmes outils qu'en préopératoire.

La dépression est généralement évaluée grâce à la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) qui présente l'intérêt d'investiguer les aspects cognitifs plutôt que somatiques, Concernant l'apathie, l'Apathy Evaluation Scale (AES) est couramment utilisée car sa validité et sa sensibilité ont été clairement établies dans ce cadre. (145).



CONCLUSION



La maladie de parkinson est une affection neurodégénérative d'étiologie mal connue, qui résulte d'une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale. Sa prise en charge initiale est pharmacologique, visant à compenser le déficit en dopamine, et n'est envisagée qu'en cas de gêne fonctionnel et non pas systématiquement à l'annonce du diagnostic.

Elle permet un bon contrôle de la symptomatologie pendant des années. Progressivement, elle commence à perdre son efficacité, au profit de nombreux effets secondaires, notamment les fluctuations motrices et les dyskinésies.

A ce stade, et chez des patients sélectionnés selon des critères bien définis, une prise en charge chirurgicale peut être proposée Via la stimulation cérébrale profonde des Noyau sous thalamique.

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique de neurochirurgie fonctionnelle qui représente à l'heure actuelle, un traitement efficace de nombreuses pathologies de mouvement telles que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et les dystonies.

La liste des indications de cette thérapie ne cesse de s'élargir ces dernières années, allant du domaine des mouvements anormaux vers d'autres pathologies neuropsychiatriques comme le trouble obsessionnel compulsif, le syndrome de Gilles de la Tourette, et la dépression.

Néanmoins, il s'agit toujours d'une procédure chirurgicale longue, délicate, qui n'est pas indemne de risque et qui n'est envisagée qu'en cas de symptômes invalidants malgré une pharmacothérapie optimisée. Les complications de la SCP sont soit liées à l'implantation de matériels étrangers (surviennent dans 1 à 3 % des cas, à type d'hémorragie ou d'infection) soit

liée à la stimulation ; ces derniers sont réversibles à son arrêt. La mortalité qui en découle reste en fait très faible avec un taux inférieur à 1%.

Le succès et les effets bénéfiques cliniques de la stimulation cérébrale profonde de dépendent de trois facteurs essentiels :

- _ Une bonne sélection des patients
- _ Le positionnement optimal des électrodes de stimulation
- _ La qualité de la prise en charge postopératoire

Finalement, Seulement 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient candidats à la SCP, en répondant aux critères de sélection bien définis, l'indication chirurgicale est alors retenue en concertation multidisciplinaire (neurologue, neurochirurgien, psychiatre et neuropsychologue), après une appréciation du rapport bénéfice–risque pour chaque patient.



ANNEXES



Annexe 1:

Fiche d'exploitation:

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA MALADIE DE PARKINSON

Expérience préliminaire et revue de littérature au CHU Mohammed VI à Marrakech.

1. Identité :

- Nom :
- Age :
- Sexe : F ☐ M ☐
- N° d'entrée :
- Adresse :

2. ATCD du malade :

- Maladie de parkinson dans la famille : oui ☐ non ☐
- Prise de médicaments neuroleptiques ou de drogues : oui ☐ non ☐ si oui le quel :
- Exposition a des toxiques : oui ☐ non ☐
- Traumatisme crâniens a répétition : oui ☐ non ☐
- Facteurs de risques cardiovasculaires : oui ☐ non ☐ si oui le quel :
- Antécédent d'AVC : oui ☐ non ☐
- Démence connue : oui ☐ non ☐
- Syphilis : oui ☐ non ☐
- Antécédents de Chirurgie intracrânienne préalable :
- Autres :

3. Durée d'évolution :

4. Données clinique : (Préopératoire) :

- Signes pré moteurs : oui ☐ non ☐
- Si oui le quel : troubles de sommeil ☐ Constipation ☐ hyposomnie ☐
- micrographie ☐
- Mode d'installation :
- Présence d'un tremblement de repos : oui ☐ non ☐
- Si oui : Unilatéral ☐ Bilatéral ☐

: Permanent ☐ Intermittent ☐

– Evolution des symptômes : Progressif ☐ Aggravation rapide ☐

– Signes fonctionnels :

- Lenteur et difficulté de la marche et/ou à exécuter les tâches quotidiennes : oui ☐ non ☐
- Lenteur de la parole : oui ☐ non ☐
- Sensation de corps raide : oui ☐ non ☐
- Troubles de l'équilibre avec chute : oui ☐ non ☐
- Humeur dépressif : oui ☐ non ☐
- Troubles de la mémoire : oui ☐ non ☐

– Signes physique :

- Bradykinésie : oui ☐ non ☐
- Tremblement de repos : oui ☐ non ☐
- Rigidité musculaire : oui ☐ non ☐
- Instabilité posturale : oui ☐ non ☐
- Hypotension Orthostatique : oui ☐ non ☐

– Examen général :

5. Le traitement médical reçu :

– la L-dopa (en mg/j) :

– Agoniste dopaminergique :

– Autres :

6. Complication motrices du traitement :

Fluctuations motrices : oui ☐ non ☐ ; prévisibles ☐ imprévisibles ☐

Si oui : de début de dose ☐ de fin de dose ☐ de milieu de dose ☐

Dyskinésies : oui ☐ non ☐ ;

Si oui : de début de dose ☐ de fin de dose ☐ de milieu de dose ☐

7. Echelle d'évaluation :

– Evaluation motrice (échelle UPDRS III) :

OFF :

ON :

Test de Sensibilité à la L-dopa :

– Evaluation des complications Motrices (UPDRS IV items 32,39)

Durées de dyskinésie :

Durées des OFF :

– Stade de Hoehn Yahr :

OFF :

ON :

-Evaluation de la dépression :

échelle de MADRS :

échelle de BDI :

-Evaluation de la démence (échelle de Mattis) :

8. Les examens par accliniques :

-Imagerie :

IRM cérébrale :

TDM cérébrale :

Rx thorax :

-Biologie :

-Autres :

9. La procédure chirurgicale :

Date d'intervention :

Anesthésie : Locale ☐ Générale ☐ Locale ensuite Générale Pour l'implantation du neurostimulateur ☐

Stimulation cérébrale profonde (NST) : Unilatérale ☐ Bilatérale ☐

Incidents peropératoire :

10. Suite postopératoire:

Confusion et hallucination postopératoires : oui ☐ non ☐

Complications du décubitus : oui ☐ non ☐

11. Complications Liés à la chirurgie :

Hémorragie intracérébrale : oui ☐ non ☐

Infection : oui ☐ non ☐

Décès : oui ☐ non ☐

Autres :

12. Complications Liés à la Stimulation :

- les Dyskinésies : oui ☐ non ☐
- La dysarthrie : oui ☐ non ☐
- Les troubles de la marche et de la posture : oui ☐ non ☐
- Le Syndrome des jambes sans repos : oui ☐ non ☐
- troubles neuropsychiatrique : oui ☐ non ☐
- Autres :

13. Evolution postopératoire à court et à moyen terme :

- Evaluation motrice (échelle UPDRS III) :
 - Dopa Off Stim Off :
 - Dopa Off Stimulation On :
 - Pourcentage d'amélioration :
- Réduction de la dose du L-dopa : oui ☐ non ☐ si oui : Taux de réduction :
- Evaluation des complications Motrices (UPDRS IV items 32, 39)
 - Durées de dyskinésie :
 - Durées des OFF :
- Stade de Hoehn et Yahr :
 - Off :
 - On :
- Les troubles dysautonomiques :
- Les troubles Neuropsychiatriques :

Annexe 2 :

Echelle MADRS : Montgomery Asberg Depression rating Scale

1. Tristesse apparente :

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider :

- ☐ 0 Pas de tristesse
- ☐ 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté
- ☐ 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps
- ☐ 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé

2. Tristesse exprimée :

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements :

- ☐ 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances
- ☐ 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté
- ☐ 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression
- ☐ 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation

3. Tension intérieure :

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire :

- ☐ 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère
- ☐ 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini
- ☐ 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté
- ☐ 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante

4. Réduction du sommeil :

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- ☐ 0 Dort comme d'habitude
- ☐ 2 Légères difficultés à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
- ☐ 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures
- ☐ 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil

5. Réduction de l'appétit :

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- ☐0 Appétit normal ou augmenté
- ☐2 Appétit légèrement réduit
- ☐4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût
- ☐6 Ne mange que si on le persuade

6. Difficultés de concentration :

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter

l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité :

- ☐0 Pas de difficulté de concentration
- ☐2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées
- ☐4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation
- ☐6 Grandes lassitudes. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

7. Lassitude :

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- ☐0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur
- ☐2 Difficultés à commencer des activités
- ☐4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort
- ☐6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

8. Incapacité à ressentir :

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- ☐0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens
- ☐2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels
- ☐4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances
- ☐6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9. Pensées pessimistes :

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

- ☐ 0 Pas de pensées pessimistes
- ☐ 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'auto dépréciation
- ☐ 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles.

Pessimisme croissant à propos du futur

- ☐ 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables

10. Idées de suicide :

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la

bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles mêmes, influencer la cotation.

- ☐ 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient
- ☐ 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères
- ☐ 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.
- ☐ 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide

Résultats :

De 0 à 14 points : le seuil de dépression n'est pas atteint

15 points et plus : le seuil de dépression est atteint et le score maximal est de 60 points

Annexe 3 :

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

A

0 Je ne me sens pas triste

1 Je me sens cafardeux ou triste

2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir

3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir

1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir

2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer

3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie

1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens

2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs

3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait

1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances

2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit

3 Je suis mécontent de tout

E

0 Je ne me sens pas coupable

1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps

2 Je me sens coupable

3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

0 Je ne suis pas déçu par moi-même

1 Je suis déçu par moi-même

2 Je me dégoûte moi-même

3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 2 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

0 Mon appétit est toujours aussi bon

1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude

2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant

3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.f

0 à 3 : pas de dépression

4 à 7 : dépression légère

8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée

16 et plus : dépression sévère.

Annexe : 4

LES NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MOVEMENT DISORDER SOCIETY(MDR) :

I. Les principales catégories de critères diagnostiques de la maladie de Parkinson :

Le critère essentiel est la bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS.

Critères de diagnostic établi : au moins deux critères positifs ; absence de critère d'exclusion ; absence de drapeaux rouges.

Critères de diagnostic probable : absence de critère d'exclusion ; présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs : si un drapeau rouge est présent, présence nécessaire d'au moins un critère positif, si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires, pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés.

II. Les critères positifs :

Présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique.

A l'initiation du traitement le patient doit revenir à un état neurologique normal. En l'absence de documentation de cette réponse initiale significative un bénéfice du traitement dopaminergique sera défini selon les critères suivants :

- amélioration marquée lorsque les doses de traitement sont augmentées ou nette aggravation lorsque les doses sont diminuées. Un changement minime ne peut pas être considéré. L'amélioration doit être de plus de 30 % sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS ou une évaluation subjective sera clairement documentée par l'histoire du patient ou par une amélioration très significative mentionnée par le patient ou son aidant
- présence de fluctuations significatives ou marquées (phénomène on/off) qui doivent inclure également des fluctuations prévisibles (phénomène de fin de dose). Présence de dyskinésies induites par la L-dopa. Tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen clinique (dossier du malade ou à l'examen). Présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIB.

III. Les critères d'exclusion :

La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de maladie de Parkinson :

- Syndrome cérébelleux (ataxie, syndrome cérébelleux cinétique ou trouble oculomoteur : nystagmus, saccades hypermétriques, ondes carrées).
- Ophtalmoplégie supra nucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas
- Diagnostic de démence frontotemporale probable ou d'aphasie progressive primaire selon les critères de consensus, dans les 5 premières années d'évolution

- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans,
- Traitement neuroleptique ou antagoniste dopaminergique avec une évolution compatible avec le diagnostic de syndrome parkinsonien iatrogène
- Absence de réponse du syndrome parkinsonien pour de fortes doses de L-dopa malgré une sévérité modérée de la maladie
- Atteinte corticale (trouble de la graphesthésie, astéréognosie, apraxie idéo-motrice)
- Imagerie fonctionnelle des marqueurs pré synaptiques normale
- Document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif évalué par un expert.

IV. Les drapeaux rouges :

- Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5^{er} années d'évolution.
- Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus, sauf si la stabilité de la symptomatologie est liée à l'adaptation du traitement.
- Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie sévère (voix peu compréhensible) ou dysphagie sévère justifiant une alimentation mixée, une nutrition entérale les 5^{er} années d'évolution.
- Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soupirs inspiratoires fréquents.
- Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant :
 - hypotension orthostatique, chute de 3 points de la systolique ou de 15 points sur la diastolique après 3 minutes de position debout en l'absence de déshydratation, de traitement ou de pathologie susceptible d'expliquer cette dysautonomie
 - rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire dans les 5 premières années d'évolution (excluant l'incontinence urinaire d'effort chez la femme). Chez l'homme la rétention urinaire ne doit pas être en lien avec une pathologie prostatique et doit être associée à une dysfonction érectile
- Plus d'une chute par an en lien avec une instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution.
- Antécolis ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les 10^{er} années d'évolution.
- Absence d'un syndrome non moteur classique de la MP dans la 5^e année d'évolution :
 - troubles du sommeil (insomnie, SDE, TCSP)
 - dysautonomie (constipation, urgenturie, hypotension orthostatique)
 - hyposmie
 - troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucination)

- Syndrome pyramidal inexpliqué :
 - déficit et asymétrie des réflexes
 - syndrome pyramidal
 - signe de Babinski.
 - Syndrome parkinsonien bilatéral :
 - Le patient ou l'aidant rapporte une symptomatologie bilatérale d'emblée et aucune asymétrie n'est décelée à un examen neurologique.
-

Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease. Mov Disord 2015;30:1591-9.

Annexe 5:

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

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

I) Etat mental, comportementale, thymique :

1. affaiblissement intellectuel 0 1 2 3 4
2. trouble de la pensée 0 1 2 3 4
3. dépression 0 1 2 3 4
4. motivation-initiative 0 1 2 3 4

II) Activité dans la vie quotidienne :

5. parole 0 1 2 3 4
6. salivation 0 1 2 3 4
7. déglutition 0 1 2 3 4
8. écriture 0 1 2 3 4
9. s'alimenter 0 1 2 3 4
10. habillage 0 1 2 3 4
11. hygiène 0 1 2 3 4
12. se retourner dans le lit 0 1 2 3 4
13. chutes non liées au piétinement 0 1 2 3 4
14. piétinement 0 1 2 3 4
15. marche 0 1 2 3 4
16. tremblement 0 1 2 3 4
17. douleurs 0 1 2 3 4

III) Examen moteur :

18. parole 0 1 2 3 4
19. expression faciale 0 1 2 3 4
20. tremblement de repos 0 1 2 3 4
21. tremblement d'action 0 1 2 3 4
22. rigidité 0 1 2 3 4
23. tapotement des doigts 0 1 2 3 4
24. mouvements des mains 0 1 2 3 4
25. mouvements alternatifs 0 1 2 3 4
26. agilité de la jambe 0 1 2 3 4
27. se lever d'une chaise 0 1 2 3 4
28. posture 0 1 2 3 4
29. stabilité posturale 0 1 2 3 4
30. démarche 0 1 2 3 4
31. bradykinésie 0 1 2 3 4

IV) Complications du traitement :

A) DYSKINESIES :

32. durée 0 1 2 3 4
33. incapacité 0 1 2 3 4
34. dysk. douloureuses 0 1 2 3 4
35. dysk. Matinale précoce Oui = 1 Non = 2

B) FLUCTUATIONS MOTRICES :

36. périodes off prédictives Oui=1 Non=2
37. périodes off non prédictives Oui=1 Non=2
38. périodes off brutales Oui=1 Non=2
39. proportion d'off 0 1 2 3 4

C) AUTRES COMPLICATIONS

40. anorexie, nausée Oui=1 Non=2
41. insomnies, somnolence Oui=1 Non=2
42. hypotension orthostatique Oui=1 Non=2

STADES DE HOEHN ET YAHR :

Stade 1 = maladie unilatérale.
 Stade 1,5 = maladie unilatérale+ atteinte axiale.
 Stade 2 = bilatérale sans trouble de l'équilibre.
 Stade 2,5 = bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.
 Stade 3 = bilatérale légère à modérée, 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, n'est plus autonome.

AVQ-SCHWALB et ENGLAND :

100% -totalement indépendant
 90% - indépendant mais plut lent
 80% - indépendant conscient de sa lenteur
 70% -pas tout à fait indépendant
 60% -partiellement indépendant
 50% -aide dans 50% des activités
 40% -très dépendant
 30% -peu d'activités effectuées seul
 20% -ne fait rien seul- aide légèrement
 10% -alité- totalement dépendant
 0% -alité- troubles végétatifs



RESUMES



La stimulation cérébrale profonde est une technique de neurochirurgie fonctionnelle reconnue actuellement comme traitement de référence de la maladie de parkinson idiopathique au stade avancée, avec des complications motrices.

Durant la période allant d'Avril 2017 à Février 2018, six patients ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde au service de Neurochirurgie du CHU Mohammed VI à Marrakech.

L'objectif de notre travail est d'étudier les données cliniques, la technique du repérage du Noyau sous thalamique, détailler la technique chirurgicale, étudier les paramètres électrique de stimulation, et comparer nos résultats préliminaires à ceux de la littérature.

Nos étude a concerné **6** patients, **3** femmes et **3** hommes avec un sexe ratio égale à **1**, l'âge moyen est de **55.5 ans**, la durée moyenne d'évolution est de **6 ans**. Les six patients avaient en absence de traitement dopaminergique (DOPA OFF) un score moyen sur l'échelle UPDRS de **68.5/100** et sous traitement dopaminergique ce score était de **11.75/100** temoignat d'une bonne dopasensibilité. avec une moyenne d'amélioration de **81.1%**. En état **OFF**, le stade moyen de Hoehn et Yahr était de de **3.5/5** en état **ON** il était de **2.41/5**.

Les patients recevaient en préopératoire ; en moyenne **1125 mg** de L-dopa ou équivalent par jour, avec une durée moyenne d'efficacité ne dépassant pas **2h50min**. Tous les six patients présentaient des complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies), présentes en moyenne dans **50%** de la journée.

La procédure chirurgicale consiste en l'implantation stéréotaxique d'électrodes de stimulation dans le noyau sous thalamique, elle comprend schématiquement trois temps essentiel: le repérage de la cible, l'implantation des deux électrodes de stimulation et la neurostimulation. L'IRM cérébrale était la technique de choix pour le repérage de la cible, réalisée la veille de l'intervention.

L'évolution à court et à moyen terme est marquée par une amélioration clinique significative directement attribuée à la stimulation électrique à haute fréquence et qui se traduit par une amélioration de tous les scores UPDRS **chez cinq** patients de la série, lors du passage de l'état (DOPA Off/ Stim Off) à l'état (DOPA Off/Stim On) ; tandis qu'on note une aggravation de la symptomatologie chez **un seul** patient de la série. Le taux moyen d'amélioration (Dopa Off; Stim Off/On) est de **62.3%** avec des extrêmes allant de **0% à 90%**.

Nos résultats préliminaires avaient objectivé une diminution significative des doses journalières (les patients reçoivent en moyenne **744.83 mg** de L-dopa ou d'équivalent par jour) associée a une amélioration des fluctuations motrices et de dyskinésies chez **cinq** patient avec une moyenne d'amélioration de **59%** pour les dyskinésies et de **64,7%** pour les fluctuations.

On note comme complications liées à l'implantation de matériel étrangers ; la survenue d'un cas d'hématome postopératoire spontanément résolutif, et d'un cas d'infection cutanée en regard du site d'implantation du stimulateur qui n'a pas objectivée le retrait de matériel.

ABSTRACT :

Deep brain stimulation is a functional neurosurgical technique, currently recognized as a reference treatment of advanced idiopathic Parkinson's disease with motor complications.

Between April 2017 and February 2018, six patients have benefited from deep brain stimulation, at the neurosurgery department of Mohammed VI University Hospital in Marrakech.

The aim of our work is to study the clinical aspect; the technique of locating the sub-thalamic nucleus, detailing the surgical technique, study the electrical parameters of stimulation, and compare Our preliminary results with the literature data.

Our series included **6** patients **3** women and **3** men with a sex ratio man/woman of 1, and an average age of **55.5** years, the average duration of evolution is **6** years, The six Parkinsonian patients had in the absence of dopamine treatment (Dopa OFF state) , an average score on the UPDRS motor scale of **68.5/100**. Under dopaminergic therapy (Dopa ON state), the average score was **11.75 / 100** , revealing a good dopa sensitivity with an average of **81.1%** improvement .The average stage of Hoehn and Yahr in the OFF state was **3.5 / 5**, while in ON state, it was **2.41 / 5**.

Before the surgery, the patients were receiving on average : **1125** mg/day of dopamine treatment, the average duration of effectiveness do not exceed **2h50min**. All the six patients had motor complications (motor fluctuations and dyskinesias), present **50%** of the day.

The surgical procedure consists in the stereotaxic implantation of stimulation electrodes in the subthalamic nucleus, schematically it comprises three stages: target determination, placement of the two stimulation electrodes and the stimulation. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, was the technique of choice, for locating the target carried out the day before the intervention.

The evolution in the short and medium term is marked by a significant clinical improvement which is directly attributed to high frequency electrical stimulation, there is a significant improvement of all scores UPDRS, in the transition from (DOPA Off/ Stim Off) state to the(DOPA Off/Stim On) state, noted **for five** patients, while there is an aggravation of the symptomatology in a single patient of the series. The average improvement rate (Dopa Off, Stim Off / On) is **62.3%** with extremes ranging from **0% to 90%**. Our preliminary results showed a significant decrease in daily doses of dopaminergic treatment (patients receive an average of **744.83** mg of L-dopa or equivalent per day) associated with an improvement in motor fluctuations and dyskinesia in five patients with a mean improvement of **59%** for dyskinesia and **64.7%** for fluctuations.

We note as complications related to the implantation of foreign material; a case of spontaneously resolving postoperative hematoma, a cutaneous infection next to the implantation site of the neurostimulator who did not require the remove of the material.

ملخص

التحفيز العميق للمخ هو جراحة وظيفية معترف بها حالياً كعلاج مرجعي لمرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة في مرحلة متقدمة مع وجود مضاعفات حركية .

خلال الفترة الممتدة بين ابريل 2017 و فبراير 2018، استفاد ستة مرضى من تحفيز عميق للدماغ بقسم جراحة الأعصاب في المركز الإستشفائي الجامعي بمراكش.

الهدف من من عملنا هو دراسة البيانات السريرية ، تقنية تحديد مكان وجود نواة تحت مهد وصف تفاصيل التقنية الجراحية دراسة البرامترات الكهربائية ومقارنة تطور الحالة السريرية لهؤلاء المرضى.

شملت دراستنا ستة مرضى ثلاث نسات وثلاثة رجال نسبة الجنس ذكور/اناث يساوي 1 و متوسط الأعمار 55.5 سنة. متوسط مدة تطور المرض هو 6 سنوات في حالة عدم اخذ دواء الدوبامين، كان المرضى يتوفرون على متوسط درجة على مقياس UPDRS 68.5/100 و بعد اخذ الدواء، كان متوسط الدرجة 11.75/100 مما يدل على استجابة جيدة لدواء دوبامين بمتوسط تحسن 81.1 % كان متوسط درجة « Yahr and Hoehn » في حالة 3.5/5 (Dopa OFF) و في حالة 2.41/5 (Dopa ON)

قبل العملية الجراحية كان المرضى يتناولون معدل 1125 مغ في اليوم من دواء الدوبامين، مع متوسط مدة فعالية لا يتجاوز ساعتان و 50 دقيقة. جميع المرضى كانوا يعانون من مضاعفات حركية (خلل وتذبذب الحركة) و التي كانت حاضرة بمعدل 50% في اليوم.

العملية الجراحية تتمثل في الغرز التجسيمي للأقطاب التحفيز في النواة تحت المهادية و تمر عبر ثلاث مراحل : تحديد الهدف ، تثبيت قطبين للتحفيز ثم التحفيز العصبي. شكل التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ الأسلوب المعتمد لتحديد الهدف، وأجرى يوماً قبل الجراحة.

على المدى القصير والمتوسط، تميزت حالة المرضى بتحسن سريري ملحوظ و الذي يعزى مباشرة إلى التحفيز الكهربائي عالية التردد و يترجم بتحسن جميع درجات UPDRS لدى 5 مرضى عند المرور من الحالة : (DOPA OFF/STIM OFF) الى الحالة (DOPA OFF/STIM ON)، كما تم تسجيل تدهور حالة واحدة. متوسط معدل التحسن يقدر ب 62.3% بحد أقصى يتراوح من 0% إلى 90 % .

أظهرت نتائجنا الأولية انخفاضاً ملحوظاً في الجرعات اليومية (يتلقى المرضى في المتوسط 744.83 ملغ من ألدوبا أو ما يعادلها في اليوم). مصحوباً بتحسن المضاعفات الحركية لدى خمسة مرضى مع تحسن متوسط من 59 % لخلل الحركة و 64.7 % للتقلبات.

كمضاعفات ناتجة عن غرز مواد غريبة نسجل حدوث حالة نزيف في الدماغ و الذي توقف بشكل تلقائي، وحالة تعفن جلدي بالقرب من مكان غرز جهاز التنبيه العصبي، و التي لم تستدعي إزالة الجهاز.

RESUME :



BIBLIOGRAPHIE



1. DORSEY ER, CONSTANTINESCU R, THOMPSON JP, BIGLAN KM, HOLLOWAY RG, KIEBURTZK ;
Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007;68:384-6.
2. GINETTE MAYRAND;
La Maladie de Parkinson surtout pas que du tremblement
Société Parkinson Rive-Sud 24 octobre 2017.
3. ANTOINE FLAVIENEGER, CHRISTOPHEGAUDET-BLAVIGNAC, ARTHURHAMMER
La Maladie de Parkinson. Université de Genève 26/06/2009
4. OLANOW, C. W. "
Surgical therapy for Parkinson's disease."
European Journal of Neurology (2002). 9(Suppl 3): 31-9.
5. BENABID AL, POLLAK P, LOUVEAU A, HENRY S, DE ROUGEMONT J. COMBINED
(Thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 1987; 50: 344-6.
6. DEFEBVRE L., VERIN M., VIDAILHET M., FUMAT C.
La maladie de Parkinson
Elsevier, Masson; 2015.
7. CASLAKE R, TAYLOR K, SCOTT N
Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in north east Scotland: The PINE study.
Parkinsonism Rel Disord 2013; 19: 515-21
8. TWELVES D, PERKINS KSM, COUNSELL C.
Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 19-31.
9. IBANEZ P, BONNET AM, DEBARGES B.
Alphasynuclein gene duplication is responsible for familial Parkinson's disease. Lancet 2004; 364: 1169-71
10. M. C. DE RIJK, L. J. LAUNER, K. BERGER, M. M. BRETELER, J. F. DARTIGUES, M. BALDERESCHI, L. FRATIGLIONI, A. LOBO, J. MARTINEZ-LAGE, C. TRENKWALDER ET A. HOFMAN
"Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." Neurology 54, (2000) (11 Suppl 5).

11. ELBAZ, J. H. BOWER, D. M. MARAGANORE, S. K. MCDONNELL, B. J. PETERSON, J. E. AHLISKOG, D. J. SCHAIDET W. A. ROCCA.
"Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease." Journal of Clinical Epidemiology 55(1) (2002): 25-31.
12. BALDERESCHI M, DI CARLO A, ROCCA WA,
Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study : Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging». Neurology 2000; 55: 1358-63.
13. WOOTEN GF, CURRIE LJ, BOVBJERG VE. «
Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?». J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(4) : 637-9
14. JAFARI S, ETMINAN M, AMINZADEH F.
Head injury and risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2013; 28(9) : 1222-9.
15. LAI BCL, MARION SA, TESCHKE K.
Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Rel Disord 2002; 8 : 297-309.
16. HERNAN MA, TAKKOUCHE B, CAAMANO-ISORNA F,
A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 52 : 276-84.
17. WHITLOCK CM JR, AMUSO SJ, BITTENBENDER JB.
Chronic neurological disease in two manganese steel workers. Am Ind Hyg Assoc J 1966;27:454-9.
18. M. ZIEGLER, J. DE RECONDO, A. RICHER.
Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-062-A-10, 1994 : 1-23.
19. SCHALTENBRAND G., WAHREN W.
Atlas for stereotaxy of human brain, Thieme 1977.

20. JONES E.

Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. Stereotactfuncneurosurg 1990; 54+55: 207-211.

21. JULES BERNARD LUYSS,

Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies, Paris, Baillière, 1865.

22. PARENT A, HAZRATI L.

Functional anatomy of the basal ganglia .Brain ResRev 1995; 20:91-127.

23. AIZMAN OI, BRISMAR H, UHLEN P, ZETTERGREN E, LEVEY AI, FORSSBERG H, GREENGARD P, APERIA A.

Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons, Nat Neurosci. 2000 Mar;3(3):226-30

24. ALEXANDER GE, DELONG MR, STRICK PL.

Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci. 1986;9:357-81.

25. FRANÇOIS C, GRABLI D, MCCAIRN K, JAN C, KARACHI C, HIRSCH EC,.

Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. Brain. 2004;127:2055-2070.

26. MINK J. W.

The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog. Neurobiol. (1996). 50, 381-425 10.1016/S0301-0082(96)00042-1.

27. NAMBU A., TOKUNO H., TAKADA M.

Functional significance of the cortico-subthalamic-pallidal "hyperdirect" pathway". Neurosci.Res. (2002).

28. OLANOW CW1, MCNAUGHT K.

Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones, Mov Disord. 2011 May; 26(6):1056-71.

29. T. ZIEMSEN AND H. REICHMANN,

Non-motor dysfunction in Parkinson's disease, Parkinsonism and Related Disorders2007.

30. CLAIRE DELAVILLE,

Implication des systèmes monoaminergiques dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson : étude comportementale et électrophysiologique in vivo ; Université Victor Segalen Bordeaux 2, 30 septembre 2011.

31. L. DEFEBVRE,

La définition de la maladie de Parkinson est-elle clinique ? La maladie de Parkinson en 2014-Pratique Neurologique ; Elsevier Masson. Journées de Neurologie de Langue Française - Strasbourg 2014.

32. DOTY RL.,

Olfaction in Parkinson's disease, Parkinsonism RelatDisord. 2007; 13 Suppl 3:S225-8. Review.

33. BRAAK H,

Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003 Mar-Apr; 24(2):197-211.

34. ANNE-MARIE BONNET,

Symptômes de la maladie de Parkinson, Gériatologie et société 2001/2 (vol. 24 / n° 97), p. 129-138.

35. RODRIGUEZ-OROZ, M. C., M. JAHANSHAH

Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol (2009).

36. OBESO JA, RODRIGUEZ-OROZ MC, GOETZ CG, MARIN C, KORDOWER JH, RODRIGUEZ M, HIRSCH EC, FARRER M, SCHAPIRA AH, HALLIDAY G

Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle, Nat Med. 2010 Jun.

37. AARSLAND D, ZACCAI J, BRAYNE C,

A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease, Mov Disord. 2005 Oct; 20(10):1255-63.

38. AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, LOK A, KRAGH-SORENSEN P.

Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study". Arch Neurol. 2003;60:387-92.

39. AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, LOK A, NIEMAN H, KRAGH-SORENSEN P.

"Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study". Neurology. 2001;56:730-6.

40. HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ.

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55 (3):181-4.

41. HUGHES AJ, DANIEL SE, LEES AJ.

Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001;57 (8):1497-9.

42. L. DEFEBVRE,

Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson , Pratique Neurologique - FMC 2017;8:3-7 :2017 Elsevier Masson.

43. LAURENCE CHATON ;

Connectivité fonctionnelle en électroencéphalogramme haute résolution dans différents phénotypes cognitifs de maladie de Parkinson, UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2 FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG, 21 novembre 2016.

44. BRIEL RC, MCKEIT IG, BARKER WA, HEWITT Y.

EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999; 66: 401-403.

45. MARIE-PIERRE THIBODEAU, M.D, HOWARDCHERTKOW, M.D, FRPCETGABRIELC.LEGER, MDCM FRCPC.

La Revue Canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences. Une évolution des critères diagnostiques des tuaupathies, 4.Volume12, numéro2, juin 2009.

46. CONFERENCE DE CONSENSUS LA MALADIE DE PARKINSON

« critères diagnostiques et thérapeutiques ». Textes des experts, Textes du groupe bibliographique et recommandations du jury. Amphithéâtre Charcot - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris3 mars 2000.

47. CATHERINE THOMAS-ANTERION, PIERRE KROLAK-SALMON.

L'évaluation des fonctions exécutives en pratique courante dans la maladie de Parkinson et les syndromes apparentés, Revue de neuropsychologie 2010/5 (Volume 2), p. 7-11.

48. SOPHIE FILLOUX,

« La maladie de Parkinson et les effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques : évaluation des troubles du comportement à partir d'un groupe de patients », Thèse doctorats en pharmacie, UNIVERSITÉ DE LIMOGES, 29 janvier 2016.

49. DEFEBVRE L, MOREAU C.

*Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson
Elsevier Masson 2017.*

50. KURTH MC, ADLER CH, HILAIRE MS.

Tolcapone improved motor function and reduces lévodopa requirement in patients with Parkinson s disease experiencing motor fluctuation : a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. Neurology 1997 ; 48 : 81-87

51. MOREAU C. DELVAL A., DEFEBVRE L.

Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. juill 2012; 11(7) : 589-96.

52. SCHWERIN, MM, SKOLNICK, P, RAFFERTY, MF, RICE, KC, JANOWSKY, AJ, AND PAUL, SM.

[³H]Threo-)-methylphenidate binding (o 3,4-dihydroxyphenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. /Neurmhem. 1985; 45: 1062-1070.

53. HAUTE AUTORITE DE SANTE,

*Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson,
Septembre 2016.*

54. MELANIE ARS

« Outil d'information sur la prise en charge orthophonique dans la maladie de Parkinson : pertinence et élaboration », Université Bordeaux-Segalen Département d'Orthophonie. Année 2011.

55. MARSDEN CD, PARKES J,

Fluctuations of disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In MARSDEN CD, FAHN S. Movement Disorders, Neurology 2. Butterworth, London, 1982 : 96-122.

56. DIMITRI GATEFF,

FACULTE DE PHARMACIE, Les thérapies cellulaires dans la maladie de parkinson vers une nouvelle ère thérapeutique. Thèse doctorats en pharmacie. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I Le 24 juin 2009.

57. FERNANDEZ W, STERN G.

*Hallucinations in Parkinsonian motor fluctuations.
Behav Neurol 1992 ; 5 : 83– 86.*

58. GIROTTI F, CARELLA F, GRASSI MP .

Motor and cognitive performance of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1986 ; 49 : 657–660.

59. P. POLLAK. BURKHARD F. VINGERHOETS,

Stimulation cérébrale profonde: passé, présent et avenir » Rev Med Suisse 2015; 11 : 958–61.

60. LIMOUSIN , POLLAK P, BENAZZOUZ A, HOFFMANN D, LE BAS JF, BROUSSOLLE E, PERRET JE, BENABID

“Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation”. Lancet. 1995 Jan 14; 345(8942):91–5.

61. BERGMAN H, WICHMANN T, DELONG MR.

Reversal of experimental Parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 1990; 249:1436–8.

62. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B.

*Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys.
Eur J Neurosci 1993; 5:382–9.*

63. LIMOUSIN P, KRACK P, POLLAK P, BENARROUZ A, ARDOUIN C, HOFFMAN D, BENABID,

Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson’s disease.” N Engl J Med 1998; 339:1105–11.

64. BENABID

*“Deep brain stimulation for Parkinson's disease” Curr Opin Neurobiol.
2003 Dec; 13(6):696–706.*

65. J. BALLY C. LÜSCHER A. BERNEY L. MALLET P. POLLAK J. SANTOS,
Stimulation cérébrale profonde: nouvelles cibles et nouvelles indications, *Rev Med Suisse* 2015; 11 : 977-82.
66. FLORES ALVES DOS SANTOS J, MALLET L.
« *The obsessive compulsive disorder* ». *Med Sci (Paris)* 2013; 29:1111-6.
67. VANDEWALLE V, VAN DER LINDEN C, GROENEWEGEN H, CAEMAERT J.
Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999; 353:724.
68. SCHLAEPFER TE, BEWERNICK BH.
“*Deep brain stimulation for major depression*”. *Handb Clin Neurol* 2013; 116:235-43.
69. MORISHITA T, FAYAD SM, HIGUCHI MA, NESTOR KA, FOOTE KD.
“*Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Systematic review of clinical outcomes*”. *Neurotherapeutics* 2014;11:475-84.
70. FISHER R, SALANOVA V, WITT T,
“*Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy*”. *Epilepsia* 2010; 51:899-908
71. VONCK K, BOON P, ACHTEN E, DE REUCK J, CAEMAERT J.
“*Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy*”. *Ann Neurol* 2002;52: 556-65.
72. LIMOUSIN, POLLAK P, BENAZZOUZ A, HOFFMANN D, BROUSSOLLE E, PERRET JE, BENABID ,
“*Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease*”. *Mov Disord.* 1995 Sep;10(5):672-4.
73. DOSTROVSKY, J.O., LEVY, R., WU, J.P., HUTCHISON, W.D., TASKER, R.R., LOZANO, A.M.,
“*Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus*”. *J. Neurophysiol.* 2000. 84, 570-574.
74. FILALI, M., HUTCHISON, W.D., PALTER, V.N., LOZANO, A.M., DOSTROVSKY, J.O.,
“*Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus*”. *Exp. Brain Res.* 2004. 156, 274-281

75. BEURRIER, C., BIOULAC, B., AUDIN, J., HAMMOND, C.,
"High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons". J. Neurophysiol. 2001.
76. GARCIA, L., D'ALESSANDRO, G., FERNAGUT, P.O., BIOULAC, B., HAMMOND, C.
Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons". J. Neurophysiol. 2005, 94, 3662-3669.
77. R. CARRON, S. CHABARDES, C. HAMMOND.
Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale à haute fréquence. Revue de la littérature et concepts actuels. Revue générale, Neurochirurgie 58(2012) 209-217.
78. HAMADA I., DELONG M. R.
"Lesions of the primate subthalamic nucleus (STN) reduce tonic and phasic neural activity in globus pallidus". Soc. Neurosci. Abstr. (1988). 14:719.
79. MAGARINOS-ASCONE, C., PAZO, J.H., MACADAR, O., BUNO, W.
High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. Neuroscience 2002. 115, 1109-1117.
80. HASHIMOTO, T., ELDER, C.M., OKUN, M.S., PATRICK, S.K., VITEK, J.L.,
Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J. Neurosci. 2003.
81. GARCIA, L., AUDIN, J., D'ALESSANDRO, G., BIOULAC, B., HAMMOND, C.,
"Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity". J. Neurosci. 2003. 23, 8743-8751.
82. UDUPA K, CHEN R.
The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. Prog Neurobiol. 2015; 133:27-49.
83. CARVALHO, G. A. ET G. NIKKHAH
"Subthalamic nucleus lesions are neuroprotective against terminal 6-OHDA-induced striatal lesions and restore postural balancing reactions." Experimental Neurology (2001).
84. WALLACE B. A.
"The neuroprotective effects of subthalamic nucleus (STN) suppression." Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier Grenoble 1, juin 2004.

85. N AKAO, N., E. NAKAI,
"Ablation of the subthalamic nucleus supports the survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid." *Ann.Neurol.* (1999). 45(5): 640–651.
86. PIALLAT, B., BENAZZOUZ A. ET A. L. BENABID,
Subthalamic nucleus lesion in rats prevents dopaminergic nigral neuron degeneration after striatal 6-OHDA injection: behavioural and immunohistochemical studies" *European Journal of Neuroscience* (1996).
87. MARTINEZ-RAMIREZ D, HU W, BONA AR, OKUN MS, SHUKLA AW.
"Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease". Translational Neurodegeneration. 2015;4(1) .
88. POLATLI M, AKYOL A, CILDAG O, BAYULKEM K.
Pulmonary function tests in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2001 ; 8 : 341–5.
89. VINCKEN WG, GAUTHIER SG, DOLLFUSS RE, HANSON RE, DARAUAY CM, COSIO MG.
Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation. N Engl J Med 1984 ; 311 : 438–42.
90. SOCIETE FRANÇAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION.
Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Préambule. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:1035–6.
91. GILLMAN PK.
Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. Mov Disord 2010; 25:1780–90.
92. V. CHHORA, C. KARACHI B , A.-M. BONNET C , L. PUYBASSET A , T. LESCOT,
Anesthésie et maladie de Parkinson , Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 559–568.
93. KRAUSS JK, AKEYSON EW, GIAM P, JANKOVIC J.
Propofol-induced dyskinesias in Parkinson's disease. AnesthAnalg 1996; 83:420–2
94. FUKUDA M, KAMEYAMA S, KAWAGUCHI T, YAMASHITA S, TANAKA R.
Stereotaxy during intravenous anesthesia with propofol. No Shinkei Geka 1998;26:709–15.

95. ANDERSON BJ, MARKS PV, FUTTER ME.
Propofol: contrasting effects in movement disorders. Br J Neurosurg 1994; 8:387-8.
96. HETHERINGTON A, ROSENBLATT RM.
Ketamine and paralysis agitans. Anesthesiology 1980; 52:527.
97. NICHOLSON G, PEREIRAAC, HALL GM.
Parkinson's disease and anaesthesia. Br J Anaesth 2002.
98. KERN DS, KUMAR.
Deep brain stimulation. Neurolog. 2007;13(5):237-52.
99. BENABID AL, CHABARDES S, MITROFANIS J, POLLAK P
Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet neurol. 2009;8(1):67-81.
100. FURUYA R, HIRAI A, ANDOH T, KUDOH I, OKUMURA F.
Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia". Anesthesiology 1998 ; 89 :261-3.
101. EASDOWN LJ, TESSLER MJ, MINUK J.
Upper airway involvement in Parkinson's disease resulting in postoperative respiratory failure. Can J Anaesth 1995; 42 : 344-7.
102. GOLDEN WE, LAVENDER RC, METZER WS.
Acute postoperative confusion and hallucinations in Parkinson disease. Ann Intern Med 1989; 111 : 218-22.
103. THOMAS AA, FRIEDMAN JH.
Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. ClinNeuropharmacol 2010; 33:14-6.
104. ZIBETTI M, ROSSO M, CINQUEPALMI A, LANOTTE M, ANGRISANO S, RABBIA C.
Asymptomatic deep venous thrombosis after deep brain stimulation for Parkinson disease. Stereotact Funct Neurosurg 2010;88:94-7.

105. DIEMUNSCH P.
Conférence d'experts – texte court. Prise en charge des nausées vomissements post-opératoires. Société française d'anesthésie-réanimation. Ann Fr AnesthReanim 2008;27:866-78.
106. KERN DS, KUMAR R.
Deep brain stimulation. Neurolog. 2007;13(5):237-52.
107. 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 (4), 612-616.
108. UMEMURA, A., JAGGI, J.L., HURTIG, H.I., SIDEROWF, A.D., COLCHER, A., STERN, M.B., BALTUCH, G.H.,
« Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients ». J. Neurosurg 2003. 98 (4), 779-784.
109. LUC DEFEVRE, CAROLINE MOREAU,
Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson ; Presse Med. 2017; 46: 218-224.
110. V. MENDES MARTINS, COSTEA, D, P. DEROST B, M. ULLA B, J. GABRILLARGUESC,D, F. DURIF B, J. CHAZALA,D, J.-J. LEMAIRE,
Complications chirurgicales de la stimulation cérébrale profonde : expérience clinique à propos de 184 cas , Neurochirurgie 58 (2012) 219-22477.
111. PANDEY S, SARMA N.
Deep brain stimulation: current status. Neurol India. 2015;63(1):9- 18.
112. V. FLEURY F. VINGERHOETS J. HORVATH P. POLLAK P. BURKHARD,
Stimulation cérébrale profonde lors de maladie de Parkinson et autres troubles du mouvement: indications, résultats et complications », Rev Med Suisse 2015; 11 : 962-7.
113. VOON V, KRACK P, LANG AE.
A multicentre study on suicide outcomes following sub-thalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain 2008; 13: 2720-8.

114. BURKHARD PR, VINGERHOETS FJ, BERNEY A, BOGOUSLAVSKY J, VILLEMURE JC, GHICA J.
Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. Neurology 2005.
115. VONN V, KUBU C, KRACK P, HOUETO JL, TRÖSTER,
Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Mov Disord 2006; 21 (Suppl. 14): S305–27.
116. FUNKIEWIEZ A, ARDOUIN C, KRACK P, FRAIX V, VAN BLERCOM N, XIE J,
Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18:524–30.
117. FUNKIEWIEZ A, ARDOUIN C, COOLS R, KRACK P, FRAIX V, and BATIRA.
Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21:1656–6.
118. ROMITO LM, RAJA M, DANIELE A, CONTARINO MF, BENTIVOGLIO AR, BARBIER .
Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:1371–4.
119. NEMATOLLAH JAAFARI, PAULINE GIRE , JEAN-LUC HOUETO,
Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson et complications neuropsychiatriques , Presse Med. 2009.
120. WITT K, GRANERT O, DANIELS C,
Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: Results from a randomized trial. Brain 2013;136:2109–19.
121. SPIEGEL E, WYCIS H. MARKS M,
Stereotaxis apparatus for operation on the human brain. Science 1947 ; 106: 349–350.
122. G. SCHALTENBRAND, W. WAHREN.
Atlas for Stereotaxy of the Human Brain 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1977.
123. DEN DUNNEN WFA, STAAL MJ.
Anatomical alterations of the subthalamic nucleus in relation to age : a post-mortem study. MovDisord 2005; 20:893–8.

124. EGIDI M, RAMPINI P, LOCATELLI M.
Visualisation of the STN : a multiple sequential image fusion technique for direct stereotactic localisation and postoperative control. Neurol Sci 2002 ; 23 : 71-72.
125. RICHTER EO, HOQUE T, HALIDAY W.
Determining the position and size of the STN on MRI results in patients with advanced Parkinson's disease. J Neurosurg 2004; 100 : 541-546.
126. YELNIK J, DAMIER P, DEMERET S.
Localization of stimulating electrodes in patients with advanced parkinson's disease by using a three-dimentional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method. J Neurosurg 2003 ; 99 : 89-99.
127. RODRIGUEZ-OROZ MC, OBEZO JA, LANG AE, HOUETO JL, POLLAK P, REHNCRONA S,
Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease : a multicentre study with 4 years follow-up. Brain 2005;128:2240-9.
128. BENABID, POLLAK P, GROSS C, HOFFMANN D, BENAZZOZ A, GAO DM, LAURENT A, GENTIL M, PERRET ,
cute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease". Stereotact Funct Neurosurg. 1994; 62(1-4):76-84.
129. KRACK P, BATIR A, VAN BLERCOM N ET COLL.
Five year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease, N Engl J Med 2003; 349: 1925-1934.
130. BORDINI BJ, GARG A, GALLAGHER CL, BELL B, GARELL PC.
Neuropsychological effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 2007;85(2-3):113-20.
131. DEUSCHL G, PASCHEN S, WITT K.
Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Handb Clin Neurol. 2013; 116:107-28.
132. GRIMES D, GORDON J, SNELGROVE B, LIM-CARTER I, FON E, MARTIN W.
Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson . Canadian Journal of Neurological Sciences. 2012;39(4):S1-S30.

133. ST. GEORGE RJ, NUTT JG, BURCHIEL KJ, HORAK FB.
"A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD". Neurology. 2010;75(14):1292-9.
134. KRACK P., POLLAK P., LIMOUSIN P., HOFFMANN D., XIE J., BENAZZOUZ A,
Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain(1998)121:451-457.
135. BEJJANI B, DAMIER P, ARNULF I, BONNET AM, VIDAILHET M, DORMONT D,
Pallidal stimulation for Parkinson's disease: two targets? Neurology 1997; 49: 1564-9.
136. ANDRADE P, CARRILLO-RUIZ JD, JIMENEZ F.
"A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease". J Clin Neurosci 2009.
137. FERRAYE MU, DEBU B, POLLAK P.
Deep brain stimulation and gait disorders in Parkinson disease]. Rev Neurol (Paris). 2010; 166(2):178-87.
138. MORO E, LOZANO AM, POLLAK P.
Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2010.
139. LIU Y, LI W, TAN C, LIU X, WANG X, GUI Y,
Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. J Neurosurg. 2014;121(3):709-18.
140. SCHUURMAN PR, BOSCH DA, MERKUS MP.
Long term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov Disord 2008; 23 : 1146-53.
141. VOLKMANN J, HERZOG J, KOPPER F, DEUSCHL G.
Introduction to the programming of deep brain stimulators. Mov Disord. 2002 ; 17 : 181-187.
142. J. HORVATH S. CATALANOCHIUVE A. GRONCHI-PERRIN A. ZACHARIA C. WIDER V. FLEURY
Stimulation cérébrale profonde: trajectoire du patient . Rev Med Suisse 2015.
143. FLODEN D, COOPER SE, GRIFFITH SD, MACHADO AG.
Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 2014; 83:1627-33.

144. MAIER F, LEWIS CJ, HORSTKOETTER N,

Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: A mixed-method approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84: 1273-81.

145. MARIN RS, BIEDRZYCKI RC, FIRINCIOGULLARI S.

Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res 1991; 38: 143-62.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مَهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي انْقِاضِهَا

مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ

لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ اخْتِئًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي

الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا

يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



العلاج الجراحي لمرض الشلل الرعاش الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 29/05/2018
من طرف

الآنسة : الشرعي إسمهان .

المزودة في 09/07/ 1990 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الشلل الرعاشي – جراحة الأعصاب – التحفيز العميق للدماغ – التسجيل الكهروفيزيولوجي
نواة تحت مهاد – تطور

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



س.أيت بن علي

السيد

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب .

ح.غنان

السيد

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب.

ن.شريف ادريسي الكانوني

السيدة

أستاذة في التشخيص بالأشعة .

م.المجاوي

السيدة

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب.

م.الشرع

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ و الأعصاب.

م.الغماري

السيد

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب