



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 043/16

CHIRURGIE DES MOUVEMENTS ANORMAUX EXPERIENCE DU CHU HASSAN II DE FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/02/2016

PAR

MR. SQALLI HOUSSAINI MOHAMMED

Né le 18/10/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Parkinson - Dystonie - SCP - NST - GPi

JURY

M. CHAKOUR KHALID.....
Professeur d'Anatomie

PRESIDENT

M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED.....
Professeur de Neurochirurgie

RAPPORTEUR

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....
Professeur de Neurologie

JUGES

M. AGGOURI MOHAMED.....
Professeur agrégé de Neurochirurgie

PLAN

Introduction	6
Rappels.....	8
I- Maladie de parkinson	9
I-1- Introduction	9
I-2- Organisation anatomique des ganglions de base.....	9
I-3- Anatomie pathologique	12
I-4- Etiologie – Facteurs de risques – Génétique	13
I-5- Manifestations cliniques	16
I-6- les principales échelles d'évaluation	22
I-7- Les différents aspects thérapeutiques	24
I-7-1- Traitement médical :	25
I-7-2- Traitement chirurgical :	29
II- Les troubles dystoniques.....	32
II-1- Définition	32
II-2- Classification des troubles dystoniques.....	33
II-3- Les dystonies les plus fréquentes.....	34
II-3-1- La dystonie primaire.....	34
II-3-2- Les dystonies syndromiques "plus".....	36
II-3-3- La dystonie secondaire	38
II-3-4- Les dystonies hérédo-dégénérative.....	39
II-4- Traitement.....	41
III- La neurostimulation cérébrale profonde	43
III-1- Définition	43
III-2- Mécanisme d'action	44
III-3- Technique chirurgicale.....	45
III-3-1- Repérage anatomique.....	46

III-3-2- Acte chirurgical	47
III-4- Sélection des malades	50
Matériels et méthodes.....	54
Résultats	57
I- Epidémiologie	58
II- Données cliniques	60
III- Intervention chirurgicales	67
IV- Evolution post opératoires des patients parkinsoniens	78
V- Evolution post opératoires des patients dystoniques	84
Discussion	85
I- Données épidémiologiques	86
II- Démarches diagnostiques :	90
II-1- Diagnostic positif de la maladie de parkinson idiopathique	90
II-2- Axe d'investigation des troubles dystoniques	92
III- Stratégie thérapeutique médicamenteuse	95
IV- Stratégie thérapeutique chirurgicale : stimulation cérébrale profonde	99
IV-1- indications de la SCP :	100
IV-2- choix de la cible.....	101
IV-3- Effet de la stimulation cérébral sur les différentes cibles	103
V- Complications postopératoires de la SCP	107
Conclusion	113
Annexe	115
Résumé.....	127
Bibliographie	134

LISTE DES ABREVIATIONS

AL	: Anesthésie locale
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARR	: Aire rétro-rubrale
ATV	: Aire tegmentale ventrale
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CA	: Commissure Antérieure
CAPIT	: Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations
CAPSIT-PD	: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease
COMT	: Catechol-O-Méthyl-Transférase
CP	: Commissure Postérieure
Cp/j	: Comprimés par jour.
DYT1	: Dystonia 1 protein
DEL	: Dose en mg de L-Dopa ou équivalent par jour
Dopa OFF	: Absence de traitement dopaminergique ou équivalent.
Dopa ON	: Sous traitement dopaminergique optimal
GABA	: γ -aminobutyrique Acide
GPe	: Globus Pallidus externe
GPI	: Globus Pallidus interne
GTPCH1	: GTP de cyclohydroLase 1
ICOMT	: inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl transférase
IMAO B	: Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LAT	: Latéral

MADRS	: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Echelle de dépression de Montgomery-Asberg)
MAI	: Mouvements anormaux involontaires
MAOB	: Mono Amine Oxydase B
MMS	: Mini Mental State
MP	: Maladie de Parkinson
MPI	: Maladie de Parkinson idiopathique
MPP+	: 1-méthyl-4-phenyl-pyrimidium
MPTP	: 1 - méthyl - 4 - phényl 1, 2, 3, 6 - tétrahydropyridine
N/D	: Non disponible
NGC	: Noyaux Gris Centraux
NST/SNT	: Noyau sous-thalamique
PPN	: Noyau Pédiculopontin
PVL	: Pallidum ventral segment latéral
PVm	: Pallidum ventral segment médian
RDP	: La dystonie-parkinsonisme à début rapide
RMN	: résonance magnétique nucléaire
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
SCP	: Stimulation Cérébrale Profonde
SHF	: Stimulation Haute Fréquence
SNc	: Substance Noire compacte
SNr	: Substance Noire réticulée
Stim OFF	: Sans stimulation
Stim ON	: Avec stimulation
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
- Vop : Noyau ventro-oral-postérieur du thalamus

INTRODUCTION

Les mouvements involontaires ou mouvements anormaux ou dyskinésies correspondent à un trouble de la programmation et/ou de l'exécution du mouvement. Ils ne sont pas contrôlés par la volonté et surviennent en l'absence de paralysie.

Les mouvements anormaux sont divisés actuellement en deux grands groupes, l'un comprenant les syndromes akinétiques et les parkinsonismes, caractérisés par la pauvreté et la lenteur des mouvements et l'autre comprenant l'ensemble des syndromes hyperkinétiques, caractérisés par un excès de mouvement¹.

Depuis une dizaine d'années, le traitement des patients atteints de mouvements anormaux involontaires (MAI) s'est enrichi d'une nouvelle option, la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, alternative fonctionnelle à la chirurgie lésionnelle. Une ou deux électrodes sont implantées dans des noyaux cibles du cerveau, et interfèrent par des impulsions électriques avec les séquences de signaux électriques anormaux. Pour le moment, cette chirurgie s'adresse à une population restreinte de patients : la maladie de Parkinson idiopathique en échec thérapeutique médical et la dystonie primaire généralisée font partie de cette indication.

L'objectif de notre étude sera de déterminer la place du traitement chirurgical par stimulation profonde dans le cadre de la maladie de Parkinson idiopathique et de la dystonie primaire généralisée, en déterminant les principales indications, la technique, les complications ainsi que l'efficacité de ce traitement, et ce grâce tout d'abord à un rappel concernant : la maladie de Parkinson, les troubles dystoniques, et la stimulation cérébrale profonde tel qu'elle est décrite dans les ouvrages de la littérature, pour ensuite finir par la présentation de notre étude pratique avec ses résultats et sa discussion.

RAPPELS

I- Maladie de parkinson

I-1- Introduction

La maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois en 1817, par James Parkinson qui l'a défini à l'époque comme une « paralysie agitante ». Cette maladie neurodégénérative chronique du système nerveux central, caractérisée par l'atteinte spécifique des cellules dopaminergiques du locus Nigro, est la plus fréquente après le groupe des démences. Elle combine des atteintes motrices, cognitives et psychiatriques dans sa phase la plus avancée.

Elle est la conséquence directe de la diminution en concentration dopaminergique du striatum (ensemble noyau caudé et putamen), lieu de projection de la voie nigrostriée, les premiers symptômes apparaissant lorsque la concentration chute à moins de 20% de l'initiale.

D'étiologie encore inconnue à ce jour, elle débute généralement entre 55 et 65 ans, faisant suite à une période « silencieuse » correspondant à la phase asymptomatique de la maladie. Toutefois, des formes précoces de la maladie affectant des individus âgés de 30 à 55 ans ont été décrites, et sont pour la plupart sous-tendues par des mutations génétiques donnant naissance à des formes familiales de la maladie.

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

I-2- Organisation anatomique des ganglions de base :

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. Ils sont un élément clef de la motricité et permettent de

moduler le mouvement, en particulier les mouvements appris et exécutés de façon automatique. Ils étaient appelés autrefois « noyaux gris centraux » ou « noyaux basaux », mais ces termes incluaient aux ganglions de la base d'autres structures grises sous-corticales disparates que l'anatomie mettra longtemps à distinguer.

Anatomiquement, les ganglions de la base se composent d'un ensemble de structures sous-corticales. Ils regroupent schématiquement le corps strié (Noyau caudé, putamen, pallidum) et le complexe amygdalien.

On distingue ainsi :

- Le noyau caudé ;
- Le noyau lenticulaire, de forme pyramidale, est séparé en deux parties :
 - Le putamen sur la face externe, étroitement lié au noyau caudé par de nombreux ponts ;
 - Le pallidum sur la face interne, lui-même divisé en divers sous-noyaux : les globulus pallidus interne et externe et le pallidum ventral avec son segment latéral (PVL) et son segment médian (Pvm).
- Le noyau sous thalamique (ou corps de Luys) ;
- Le locus Niger, qui est une masse volumineuse de neurones située au milieu de chacun des deux pédoncules cérébraux et il est constitué de deux régions :
 - La pars compacta du locus Niger, dorsale et riche en neurones dopaminergiques. La pigmentation noire est due à la présence de mélanine, produit de la dégradation de la dopamine. Elle 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. Malgré la perte neuronale,

les patients ne consultent que tardivement, tant les systèmes de compensation dont bénéficie le cerveau sont énormes (la destruction des neurones peut débuter des décennies, 20 voire 30 ans, avant l'apparition des premiers symptômes, qui se manifestent généralement quand plus de 80 % de cette population cellulaire est détruite). Avant l'apparition des signes de la maladie, le cerveau compense par lui-même la perte neuronale et préserve le patient de la symptomatologie. Ceci traduit les extraordinaires ressources de cet organe. L'étape comprise entre le début de la perte neuronale et apparition des symptômes correspond à la phase préclinique de la maladie ;

- La pars reticulata, ventrale et riche en neurones GABAergiques. Elle est liée fonctionnellement et cytologiquement au pallidum interne avec qui elle peut être quasiment considérée comme une même structure que la capsule interne couperait en deux.
- Le noyau rouge qui joue un rôle dans la synergie des mouvements du corps, l'attitude, la posture et les réflexes labyrinthiques ;
- Aire tegmentale ventrale (ATV) ;
- Aire rétro-rubrale (ARR) ;
- Noyau pédonculo-pontin (NPP) avec pars dissipata et compacta ;
- Le thalamus situé de part et d'autre du troisième ventricule est, selon certains auteurs, exclu des ganglions de la base à l'inverse du noyau sous thalamique. Chaque thalamus, de forme ovoïde, est divisé par de minces cloisons en trois masses : les noyaux antérieurs, postérieurs et latéraux. C'est le noyau ventro-latéral qui entre dans l'organisation motrice en activant le programme moteur. On distingue aussi le complexe central du thalamus incluant le centre médian (CM) et le noyau parafasciculaire (Pf) ².

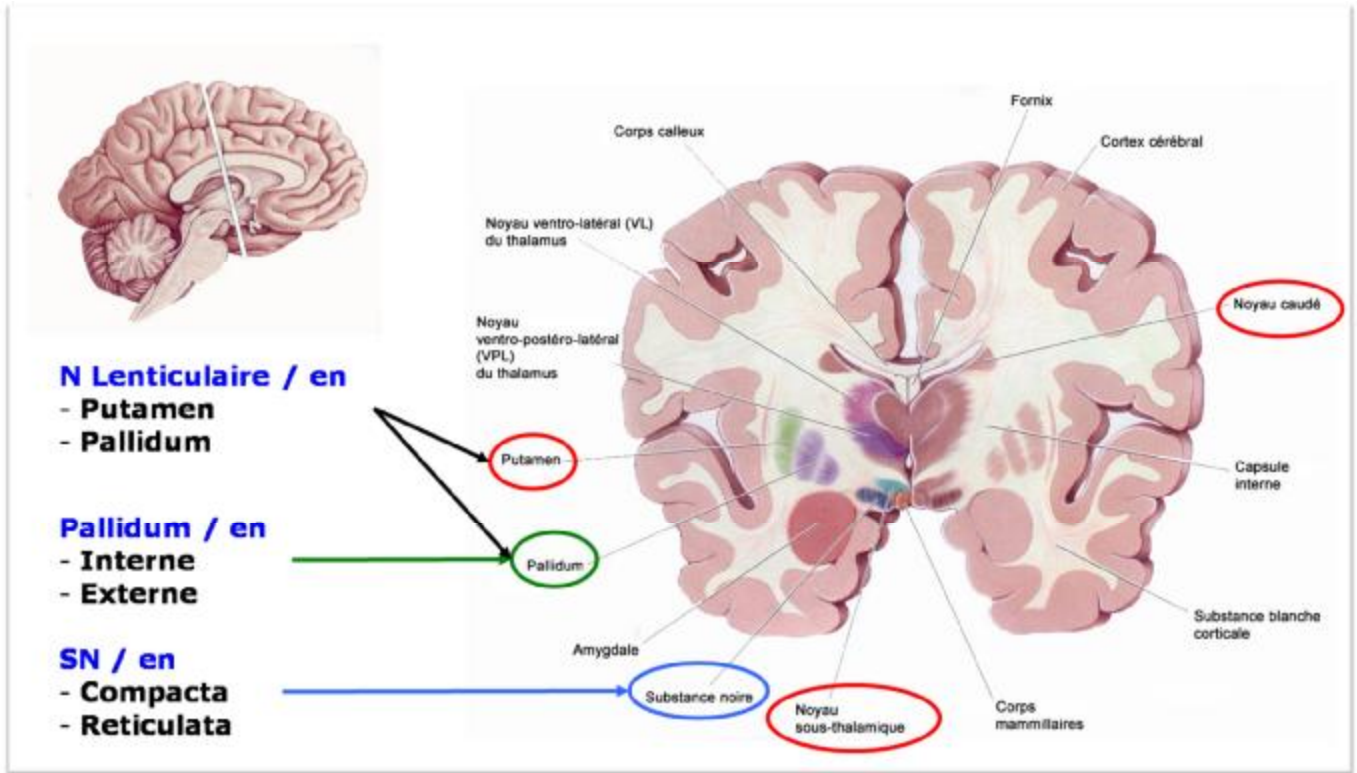


Figure 1 : Organisation anatomique des noyaux gris centraux³

I-3- Anatomopathologie :

La maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus niger) pars compacta, dans le mésencéphale. Le degré de sévérité des symptômes moteurs corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses dans cette région, mais également dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus. Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

Macroscopiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus niger, mais aussi d'autres régions (locus ceruleus, noyau dorsal du vague...).

Microscopiquement, la quantité de neurones dopaminergiques est fortement diminuée, et de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine sont relâchés par les

neurones apoptotiques. Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des inclusions cytoplasmiques circulaires appelées corps de Lewy. Un certain degré de gliose peut également être observé.

Les corps de Lewy résultent en grande partie d'agrégations intracellulaires composées de la protéine α -synucléine, présente dans ce cas sous forme insoluble et dans une conformation anormale, mais également de neurofilaments, de parkine et d'ubiquitine. Ces inclusions intracellulaires éosinophiles et sphériques sont souvent remarquables grâce à leur centre dense entouré d'un fin halo plus pâle. Les corps de Lewy s'accumulent progressivement dans les neurones, aboutissant lentement à la dégénérescence de ces derniers.

Par la suite, on assiste à une dissémination des corps de Lewy dans diverses régions du cerveau, dont le noyau basal de Meynert, 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 Lewy⁴.

I-4- Etiologie – Facteurs de risques – Génétique :

L'étiologie exacte de la maladie reste encore inconnue. Diverses hypothèses se dégagent en dehors des aspects génétiques de la transmission.

a)Facteurs environnementaux.

Divers toxiques sont suspectés d'intervenir dans la genèse de la maladie de Parkinson. Ceci a été plus largement étudié depuis la description de syndromes parkinsoniens chez des sujets toxicomanes après injection accidentelle d'un dérivé toxique de l'héroïne la 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine ou MPTP⁵. Le MPTP n'est pas directement l'agent responsable des dégâts neuronaux. C'est son métabolite, l'ion 1-méthyl-4-phenyl-pyrimidium (MPP⁺), issu de la biotoxification du MPTP par la MAO B, qui est responsable d'un blocage du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries. A la suite à ces observations, ont suivi des

publications faisant état de syndromes parkinsoniens après expositions plus ou moins prolongées à des dérivés du MPTP comme le diquat, le paraquat ou d'insecticides organophosphorés^{6,7}.

Les pesticides sont aussi suspectés d'intervenir dans la genèse de la maladie de Parkinson, la relation existant entre les pesticides et la Maladie de Parkinson peut être expliquée par plusieurs mécanismes d'action neurotoxique directe :

- Perturbation du transport de la dopamine par certains organophosphorés ;
- Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (dithiocarbamate inhibant le complexe III mitochondrial, roténone inhibant le complexe I) ;
- Stress oxydant entraînant des perturbations enzymatiques plus diffuses (paraquat) ;
- Une susceptibilité individuelle aux substances neurotoxiques environnementales, expliquée par un polymorphisme particulier de certaines isoenzymes des cytochromes P450 (CYP2D6) impliquées dans la détoxification des xénobiotiques environnementaux.

D'autres toxiques sont aussi suspectés, comme les isoquinoléines et leurs dérivés. Ces derniers sont un groupe de neurotoxines homologues de la MPTP qui sont eux aussi substrats de la MAO. La famille comporte de nombreux dérivés, mais les tétrahydroisoquinoléines et les dihydroisoquinoléines inhibent plus le complexe I de la chaîne respiratoire que le MPP+.

b) Tabac.

Les études épidémiologiques montrent que les parkinsoniens seraient plutôt retrouvés parmi la population non fumeuse. Afin d'expliquer ce fait, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle « protecteur » que pouvait avoir le tabac vis-à-vis de la maladie de Parkinson.

Les arguments biologiques portent sur :

- L'augmentation de la synthèse de dopamine par la nicotine ;

- La diminution de production de radicaux libres par la nicotine ;
- Une action IMAO B like de la nicotine ;
- L'action antioxydante du monoxyde de carbone dans le système nerveux.

L'argument épidémiologique porte sur le fait que les parkinsoniens fumeurs décéderaient plus précocement que les parkinsoniens non fumeurs, ce qui abaisserait la prévalence de la maladie dans leur population.

L'argument neuropsychiatrique porte sur le fait que dans la personnalité prémorbide attachée à la maladie, la caractéristique est plutôt d'être non fumeur.

Des études plus larges et plus fines, comme l'étude européenne Euro-Parkinson réalisée de 1993 à 1995, montrent qu'en fonction de la strate d'âge considérée, le risque n'est pas le même. Avant 75 ans, le tabac apparaît comme plutôt protecteur, après 75 ans comme un facteur de risque par le biais des lésions vasculaires qu'il entraîne.

c) Génétique.

Bien que dans la plus part des cas la maladie de Parkinson soit sporadique, Growers en 1900 montrait déjà que 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. Les données ont pu être établies après l'étude de famille souffrant de formes familiales de maladie de Parkinson. Une dizaine de loci liés à des formes monogéniques de la maladie ont été mis au jour. Les arguments sont clairs en faveur de l'implication de cinq gènes (α -synucléine, dardarine ou LRRK2, parkine, PINK1 et DJ-1), ils le sont moins pour deux autres gènes, ceux de

l'ubiquitine carboxyterminal hydrolase-L1 (UCH-L1) et Nurr-1. Les loci les plus étudiés sont notés Park 1 à Park 11, chacun étant responsable de syndromes parkinsoniens avec des caractéristiques propres⁸.

I-5- Manifestations cliniques :

La pratique neurologique actuelle conduit à distinguer trois étapes évolutives principales au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et la prise en charge seront différents. Ces étapes d'une évolution qui reste progressive et dont les frontières gardent une définition nécessairement floue, correspondent d'abord à la période de début, dite « de novo » (qui va se prolonger insensiblement en période dite « de lune de miel »), puis à la période de maladie installée (qui va se caractériser par le développement progressif de signes axiaux d'une part et de symptômes liés au traitement d'autre part), et enfin à la période de maladie avancée, dite de « déclin » (qui correspond à une perte d'autonomie et à l'émergence de complications invalidantes)⁹.

I-5-1- Symptômes de la maladie au début :

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

Le diagnostic initialement évoqué se trouve progressivement confirmé dès la bonne réponse des symptômes au traitement médical, correspondant à la « lune de miel » thérapeutique.

I-5-1-1- Signes moteurs:

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

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

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

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

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

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

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

Sa répartition topographique initiale la plus typique est unilatérale, ou du moins asymétrique.

I-5-1-2. Signes non moteurs :

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

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

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

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

La marche peut être marquée par quelques perturbations : hésitation au démarrage et au demi-tour «freezing», réduction modérée de l'amplitude du pas¹⁰.

D'autres signes peuvent être présents dès le début de la maladie :

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, rendant le diagnostic plus difficile à évoquer.

L'état dépressif : présent chez 40 % des parkinsoniens. Parfois inaugural, associé au repli moteur, il peut faire conclure à tort à une affection purement psychiatrique. Il est mal corrélé au degré du handicap. L'anxiété est au premier plan, se manifestant par épisodes, avec attaques de panique.

Les troubles vésico-sphinctériens: pollakiurie par hyperactivité détrusorienne, volontiers nocturne, elle touche plus d'un parkinsonien sur deux.

La constipation : résulte de la diminution de la motilité intestinale et du ralentissement des activités motrices

L'hypotension orthostatique (rarement symptomatique), hypersécrétion sébacée du visage¹¹.

I-5-2- Symptômes de la maladie avancée :

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

I-5-2-1- Signes spécifiques à la maladie :

Les plus souvent rencontrés sont :

Troubles cognitifs : initialement révélés uniquement par des tests neuropsychologiques (mémoire, organisation visuo-spatiale, difficulté à l'élaboration de stratégies nouvelles), ils peuvent évoluer avec le temps (20 % des parkinsoniens au total) vers un véritable tableau de démence sous-corticale, dominés par les troubles de la mémoire et le ralentissement idéatoire (absence d'aphasie et d'apraxie, ce qui la distingue de la maladie d'Alzheimer).

Hallucinations : essentiellement visuelles, elles sont souvent liées à la thérapeutique.

Troubles de la déglutition.

Chutes : lorsqu'elles ne sont pas accidentelles et se répètent, elles signent l'aggravation de la maladie et sont dues à la majoration combinée des troubles posturaux et du freezing (signes axiaux). Elles peuvent se compliquer de fractures, d'hématome sous-dural... ¹¹.

I-5-2-2- Signes liés au traitement :

On note après la fin de la « lune de miel », l'apparition de signes cliniques dus au traitement médical. Ceux-ci peuvent être divisés en :

- Signes moteurs : Ils regroupent 2 grands symptômes :

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

Les mouvements anormaux involontaires: Appelés de façon plus courante dyskinésies, ils peuvent avoir tous les aspects cliniques des mouvements anormaux, allant de postures dystoniques jusqu'à des mouvements très violents pseudo-balliques, en passant par des mouvements choréiformes. Ils peuvent toucher toutes les parties du corps, mais prédominent surtout au niveau de la région où la maladie a commencé. Selon le niveau de la stimulation dopaminergique, on distingue 2 types de dyskinésies :

- Les dyskinésies de milieu de dose, correspondant à un niveau supraliminaire, sont discrètes et bien tolérées par le patient. Elles peuvent apparaître précocement, et sont relativement stable chez un même patient.

- Les dyskinésies de fin et de début de dose, correspondant à un niveau infraliminaire, sont au contraire plus violentes, d'apparition plus tardive et mal tolérées¹².

- Signes non moteurs :

Les signes non moteurs comprennent :

Les troubles neurovégétatifs : comprenant classiquement :

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

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

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

I-5-3- Phase de « déclin » :

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

troubles les plus invalidants sont les troubles de l'équilibre et de la posture, ainsi que les troubles de la marche.

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

Les complications les plus fréquentes sont :

- Les chutes qui aggravent le pronostic en raison de leurs conséquences traumatiques et psychologiques.
- Les complications viscérales, à type de broncho-pneumopathies secondaires, de fausses routes alimentaires avec surinfection, d'épisodes subocclusifs et d'infections urinaires liés à l'alitement, représentent potentiellement la menace la plus directe pour le pronostic vital⁹.

I-6- LES PRINCIPALES ÉCHELLES D'ÉVALUATION:

L'évaluation dans le cadre de la MPI est essentiellement le fait d'échelles cliniques. Ces échelles doivent répondre aux préoccupations du praticien. Elles visent une évaluation objective de la sévérité, de la fluctuation, de la progression des symptômes cliniques ainsi que de leur retentissement sur la vie quotidienne, pour une maladie chronique et évolutive. Elles ne sont pas indispensables au diagnostic et au suivi mais peuvent être utiles et même nécessaires, lors de certaines décisions thérapeutiques notamment chirurgicales¹³.

Elles comprennent principalement l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), l'échelle de Schwab et England et les stades de Hoehn et Yahr. D'autres échelles sont disponibles intervenant en complément de l'UPDRS, en fonction des insuffisances essentiellement dans le cadre de protocoles d'études.

I-6-1- L'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson

(UPDRS) :

Cette échelle représente actuellement le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson et des problèmes liés à son traitement¹⁴.

Elle comporte six sections utilisables séparément (voir annexe) :

- La partie I évalue les troubles mentaux à l'aide de 04 items.
- La partie II représente l'handicap dans l'activité quotidienne selon 13 items.
- La partie III décrit les symptômes moteurs à l'examen sur la base de 27 items.
- La partie IV établit les complications liées au traitement.
- Les parties V et VI correspondent à l'incorporation du stade évolutif selon Hoehn et Yahr et du score global d'autonomie dans la vie quotidienne de Schwab et England.

L'utilisation de l'UPDRS permet :

- Dans le cadre d'une MPI débutante :
 - de quantifier une amélioration thérapeutique qui peut aussi participer au diagnostic (section III) ;
 - de juger du retentissement sur la vie quotidienne (section II) ;
 - d'avoir une vision globale du malade (section V) ;
 - de juger de son état cognitif et thymique (section I) avant les choix médicamenteux.
- Dans le suivi du patient : elle pourra être utilisée de façon partielle ou globale, en particulier par sa section III, motrice.
- 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 d'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.

I-6-2- Les autres échelles :

Leur principal intérêt est de compléter les lacunes de l'UPDRS.

- Sur le plan cognitif : L'UPDRS est trop succincte dans sa partie I sur ce plan, en complément le MMS (Mini Mental State) est simple, fiable et reproductible, ainsi que le Mattis qui est préféré au MMS ; son intérêt réside dans sa sensibilité reconnue aux déficits sous-cortico-frontaux ;
- Sur le plan thymique : la MADRS (Mongomery and Asberg Depression Rating Scale) est la mieux adaptée car elle est peu contaminée par les items moteurs. Elle définit un seuil et non un diagnostic de dépression, et oriente vers un avis complémentaire.
- L'évaluation des fluctuations motrices et des dyskinésies est parfois complétée par :
 - le carnet d'auto-évaluation journalier rempli la semaine avant la consultation. La limite de ce carnet est de l'accord avec le patient sur la définition précise des états ON et OFF ;
 - par l'échelle de Goetz et la CAPSIT (Core Assessment Program for Surgical International Therapies) qui restent réservées aux centres spécialisés¹³.

I-7- Les différents aspects thérapeutiques :

Les différentes options thérapeutiques s'offrant au patient parkinsonien, en pratique courante, s'axent sur un traitement symptomatologique des déficits

cérébraux. Le traitement proposé est médicamenteux et dans certains cas une chirurgie peut être effectuée, dans le cadre d'une stimulation cérébrale profonde.

La thérapeutique, quelle soit médicamenteuse ou chirurgicale, cherche à contenir la symptomatologie motrice pour permettre au parkinsonien de mener une vie moins handicapante, à défaut de maîtriser totalement les signes cliniques dont il est frappé. Ces deux approches sont totalement inefficaces sur l'évolution et sur la guérison de la maladie de Parkinson.

A côté des thérapeutiques usuelles, de nouvelles voies de recherches sont explorées. Elles peuvent être à but symptomatique, régénératif ou neuroprotecteur. A ce jour aucune thérapeutique neuroprotectrice n'a encore été mise au point en raison de la méconnaissance persistante des mécanismes physiopathologiques moléculaires de la maladie de Parkinson. Parmi les approches en cours de développement deux voies suscitent tous les espoirs : les thérapies géniques et les thérapies cellulaires.

I-7-1- Traitements médicamenteux^{15,16}:

I-7-1-1 Médicaments dopaminergiques :

a- L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation

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.

La L-dopa est absorbée majoritairement au niveau du duodénum en compétition avec d'autres acides aminés neutres telle l'alanine. La teneur en protéine du bol alimentaire réduit l'absorption de la L-dopa, tout comme le ralentissement de la vidange gastrique fréquent chez le parkinsonien. De nombreux effets secondaires résultent d'une production périphérique de dopamine par

décarboxylation de la L-dopa sous l'effet de dopacarboxylases périphériques. Afin de limiter les effets secondaires périphériques et de diminuer par quatre les doses de L- dopa administrées, des inhibiteurs de la dopacarboxylase (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.

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.

La L-dopa administrée augmente le tonus dopaminergique striatal avec en conséquence une amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne (akinésie et rigidité majoritairement, tremblement de façon plus tardive). Toutefois le système mésocorticolimbique est aussi stimulé ce qui expliquerait certains effets adverses sur la sphère comportementale.

Actuellement trois associations disponibles sont:

- L-dopa et Bensérazide.
- L-dopa et Carbidopa.
- L-dopa + Carbidopa + Entacapone.

b- Agonistes dopaminergiques

Ils se subdivisent en deux groupes : les agonistes dopaminergiques ergotés et les agonistes dopaminergiques non ergotés.

Ce sont tous des analogues structuraux de la dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques et ont à ce titre les mêmes effets cliniques que la L-dopa sans partager les mêmes caractéristiques. 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.

Néanmoins, l'effet moteur des agonistes dopaminergiques apparaît comme étant moindre dans toutes les études comparatives par rapport à celui de la L-dopa. De plus ils provoquent les mêmes effets secondaires que la L-dopa, avec une plus grande fréquence et une plus grande intensité, du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leurs demi-vies plus longues.

c- Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine

i- Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B centrale. Ils passent la BHE et diminuent le catabolisme de la dopamine par cette enzyme et augmentent par conséquent le tonus dopaminergique striatal en début d'évolution de la maladie, l'effet étant lié à la production endogène de dopamine. Ajoutés à la L-dopa, ils augmentent de 10 % son efficacité. Le blocage de l'enzyme étant irréversible, le traitement est efficace jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

ii- Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT).

La Catéchol-O-Méthyl transférase (COMT) du fait de son action 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 : 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. Son action étant réversible, son administration est conjointe à celle de la L-dopa dont elle augmente de 10 à 60% l'efficacité motrice chez le patient.

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.

d- L'amantadine :

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A, son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard. Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la L-dopa, mais elle présente d'intéressants effets antidyskinétiques.

L'amantadine bénéficie de propriétés pharmacologiques diverses parmi celles-ci citons :

- Agoniste dopaminergique ;
- Effet amphétamine like (libération de catécholamines) ;
- Faible action anticholinergique ;
- Antagoniste des récepteurs NMDA glutaminergiques.

I-7-1-2- Médicaments non dopaminergiques

i- Les anticholinergiques :

Ces médicaments n'ont qu'un usage restreint en raison des nombreux effets secondaires atropiniques dose-dépendant, ainsi que les troubles de la mémoire (oubli à mesure et délire avec confusion chez les sujets âgés) qu'ils engendrent.

Ils agissent par blocage des récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils ont une action importante sur le tremblement extrapyramidal, moindre sur l'hypertonie, et quasi nulle sur l'akinésie extrapyramidale. En association avec les psychotropes on remarque l'apparition de phénomènes confusionnels.

ii- La clozapine (Léponex) :

La clozapine est un neuroleptique atypique de la classe des dibenzodiazépines. Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones méso-limbiques sans affecter les neurones nigro-striés.

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), ainsi que pour son effet anti dykinésique (indication hors AMM).

I-7-2- traitement chirurgical^{16,17,18}:

- Les techniques chirurgicales se sont beaucoup développées ces dernières années grâce au développement des approches stéréotaxiques, permettant de concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale.
- Le traitement chirurgical comporte essentiellement deux volets : les techniques lésionnelles classique par électrocoagulation et les techniques de stimulation à haute fréquence ; la transplantation de cellules embryonnaires restant au stade expérimental.
- La technique lésionnelle classique par électrocoagulation comporte l'avantage d'un geste opératoire unique sans implantation de matériel, ce qui réduit le coût immédiat de l'intervention; les inconvénients résident dans son caractère irréversible et nécessairement unilatéral avec la difficulté de définir l'étendue de la lésion utile.

Les lésions sont pratiquées par une thermocoagulation de 60 à 90 secondes par radio fréquence ou, plus rarement, par radiochirurgie avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gy. Elle est faite sous contrôle clinique via la manœuvre de Barré ou le contrôle du langage. Les nécroses thermiques engendrées autour de l'extrémité active de l'électrode sont définitives, non

modulables et impossible à bilatéraliser (sauf pour le NST) sous peine de créer de graves troubles cognitifs ou du langage.

- La thalamothomie, pratiquée dès 1955, n'est faite aujourd'hui que sur le complexe Vim-Vop du thalamus moteur avec une efficacité réelle uniquement sur les tremblements. Elle doit être uniquement unilatérale en raison des risques encourus en cas de lésions bilatérales. Elle n'est actuellement plus vraiment utilisée, ses objectifs se révélant trop limités au vu du risque de développement ultérieur d'un syndrome akinétohypertonique majeur.
- La pallidotomie. C'est la seule technique lésionnelle couramment pratiquée, surtout aux Etats-Unis. Elle fut proposée dès 1956 par Leskell et permet une amélioration significative en phase Off des scores moteurs. Réalisable uni ou bilatéralement, elle est efficace sur les dyskinésies dopa-induites. Elle ne modifie pas la posologie de la L-dopa. Elle comporte un risque d'effets secondaires durables présents dans 3 à 15 % des cas.
- La subthalamotomie. Elle est restée à un stade préliminaire depuis 1997 en raison de son risque propre de syndrome choréo-athétosique.
- La technique de neurostimulation à haute fréquence, malgré le coût immédiat du matériel implantable, a les avantages de la réversibilité, de l'adaptabilité par le réglage des paramètres de stimulation et de la bonne tolérance d'une action bilatérale. Les aspects techniques de la stimulation seront plus amplement détaillés dans le chapitre III.
- Le traitement cellulaire : Face aux approches chirurgicales ou médicamenteuses « classiques », un nouveau concept thérapeutique, encore au stade du développement, tend à prendre place dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson : la thérapie cellulaire.

La thérapie cellulaire peut être définie comme l'ensemble des techniques visant à restaurer les fonctions d'un organe défaillant par le biais de la greffe et de l'usage de cellules modifiées ou non. Contrairement aux greffes classiques, où des organes entiers ou des tissus sont transplantés, la thérapie cellulaire ne s'intéresse qu'à la transplantation d'un ou de deux types cellulaires bien définis en fonction de la pathologie cible. Les cellules peuvent être utilisées de trois manières légèrement différentes :

- Soit dans un but de remplacement : les cellules greffées doivent remplacer une structure lésée ou non fonctionnelle après une intégration dans les structures physiologiques cibles. Cela demande une certaine plasticité cellulaire ;
- Soit dans un but de régénération : les cellules greffées remplacent une structure défaillante et se développent pour former une néo structure fonctionnelle. C'est dans ce cas que sont utilisées les cellules souches ;
- Soit dans un but de stimulation trophique des populations cellulaires voisines, qui seront à la base des gains thérapeutiques.

II- Les troubles dystoniques

II-1- Définition :

La dystonie, se définit comme la survenue de contractures musculaires anormales, involontaires et prolongées. Celle-ci, souvent douloureuses et responsables de postures anormales, tendent volontiers vers l'opisthotonos en cas de dystonie axiale, et de mouvements lents, répétitifs à type de torsion en cas d'atteinte des membres.

Ces mouvements sont prévisibles, reproductibles, quoique parfois difficilement imitables, et intéressent toujours les mêmes groupes musculaires. Le tonus musculaire de base est souvent accru.

Ces contractures anormales atteignent également la musculature pharyngée, buccale et faciale, sans jamais aucune systématisation fonctionnelle. Elles peuvent être partiellement contrôlées par la volonté, mais au prix d'un effort qui ne peut être longtemps maintenu.

On distingue les dystonies «fixes» des dystonies «mouvantes» par le fait que, dans les premières, n'existe qu'une posture anormale, vicieuse, alors que dans les secondes vient se greffer en plus un mouvement parasite, déclenché souvent (mais pas toujours) par un mouvement volontaire.

Certains accès dystonique sont déclenchés par des positions anormales (crampes du violoniste ou de l'écrivain) des gestes, la percussion ou l'effleurement de certaines zones, ou encore certains excitants. A l'inverse, l'accès dystonique peut être calmé par un «geste antagoniste» particulier et bien précis, impliquant des groupes musculaires non touchés par la dystonie. Ce geste est généralement connu du patient affecté. Il est parfois possible de faire céder la dystonie par une stimulation cutanée, de nouveau bien précise.

La posture dystonique cède assez facilement à la mobilisation passive, tout au moins au début, mais une fois lâché, le membre regagne lentement et inexorablement sa position vicieuse¹⁹.

II-2- Classification des troubles dystoniques :

La dystonie peut être classée selon différents critères (Tableau I), mais sur le plan clinique la classification la plus utile est la classification étiologique. Cela divise la dystonie en six catégories principales : la dystonie primaire, la dystonie syndromique « plus », la dystonie secondaire, la dystonie hérédo-dégénératives, la dystonie paroxystique et la dystonie psychogène²⁰.

Tableau I : différent méthodes de classification de la dystonie.

Selon l'âge de début	Selon la distribution	Selon l'étiologie
Dystonie de début à l'âge jeune (< 28 ans)	Focale	Dystonie idiopathique ou primaire
	Segmentaire	Dystonie syndromique ou dystonie « plus »
	Multifocale	Dystonie paroxystique
	Généralisé	Dystonie secondaire
Dystonie de début à l'âge adulte (>28ans)	Hémi-dystonie	Dystonie hérédo-dégénérative
		Dystonie psychogène

II-3- Les dystonies les plus fréquentes²⁰:

II-3-1- La dystonie primaire :

Chez les patients atteints de la dystonie primaire, la seule caractéristique clinique est la dystonie, cette dernière peut être associée ou non à un tremblement.

Pour retenir le diagnostic il ne devrait y avoir aucune cause secondaire évidente, et l'imagerie cérébrale doit être normale.

Au moment de décider si un patient a une dystonie primaire, il est important de garder à l'esprit que de nombreux patients atteints de dystonie secondaire et dégénérative peuvent présenter en début de la maladie une dystonie isolée sur le plan clinique, et en effet on pourrait avoir une imagerie cérébrale normale initialement.

Pour faire la part des choses il faut penser à la distribution anatomique normale de la dystonie primaire, et de se demander si le patient est inscrit dans ces derniers. La distribution anatomique dépend beaucoup de l'âge d'apparition, par conséquent, les patients atteints de dystonie d'apparition jeune (<28 ans) ont tendance à avoir une dystonie qui commence dans un membre, puis se généralise, ce type de dystonie n'affecte presque jamais le visage et les muscles bulbaires. Ceux qui développent la dystonie entre l'âge de 30 et 40 ans ont tendance à développer des dystonies focales de la main (crampe de l'écrivain) ou d'autres dystonies spécifiques (la dystonie de musicien par exemple). Et ceux qui développent une dystonie à un âge supérieur à 40 ans ont tendance à développer une dystonie focale des muscles crano-cervical.

Outre une distribution inhabituelle de la dystonie selon l'âge d'apparition, il y a d'autres «drapeaux rouges» qui devraient faire preuve de prudence sur le diagnostic d'une dystonie primaire, et ceux-ci sont listés dans le Tableau 2.

La dystonie primaire d'apparition jeune est souvent causée par des mutations du gène DYT1²¹. Chez ces patients, une unique délétion GAG (mutation de novo) dans le gène DYT1 provoque l'apparition de la dystonie²².

Un certain nombre de phénotypes atypiques ont également été décrits. Le gène est hérité dans un mode autosomique dominant, mais avec une pénétrance clinique très réduites, de sorte que seulement environ 30% des porteurs de la mutation vont développer la dystonie. En outre, cette pénétrance est en fonction de l'âge, de sorte que ceux qui passent l'âge de 30 ans sans développer la maladie, ne vont presque jamais la développer plus tard dans la vie²².

Les dystonies focales d'apparition à l'âge adulte (crampe de l'écrivain, dystonies cranio-cervicales...) sont courantes, et bien que les formes familiales existent, aucun gène n'est encore identifié.

Tableau II : « drapeaux rouges » devant une dystonie primaire

Souffrance périnatale
Retard de développement
Convulsion
Exposition médicamenteuse
Progression continue des symptômes
Atteinte bulbaire par la dystonie
Distribution inhabituelle de la dystonie selon l'âge d'apparition
Nature inhabituelle de la dystonie (par exemple postures dystoniques fixes)
Hémi-dystonie
Présence d'un autre mouvement anormal
Symptômes neurologiques additionnels (signes pyramidaux, déclin cognitif...)
Autres systèmes touchés (par exemple organomégalie)

II-3-2- Les dystonies syndromiques:

Les dystonies syndromiques ou 'Dystonie-plus' sont un groupe de trois syndromes où la dystonie se produit avec d'autres symptômes et signes, mais sans neurodégénérescence, ce qui la différencie des troubles secondaires / dégénératives.

La dystonie dopa-sensible

C'est une affection autosomique dominante causée dans environ 80% des cas par des mutations du GTP de cyclohydroLase 1 (GTPCH1)²³.

Les patients atteints de cette maladie présentent généralement dès l'enfance une dystonie des membres qui progresse graduellement. Il peut y avoir un parkinsonisme supplémentaires, et même une spasticité légère et d'autres signes pyramidaux. Beaucoup de patients présentent des fluctuations diurnes où les symptômes s'aggravent en fin de journée. Il ya eu beaucoup d'autres patients présentant des signes atypiques par exemple crampe de l'écrivain, tremblements de repos et bradykinésie, chez des patients dans leurs vingtaine. Tous les patients présentent une réponse considérable et durable à la levodopa, sans le développement de bradykinésie ou de fluctuations observées dans la maladie de Parkinson.

La dystonie dopa-sensible est assez complexe à diagnostiquer surtout que le gène GTPCH1 est large, et un grand nombre de mutations ont été rapportés, Ce qui rend les tests génétiques difficile.

Un essai de levodopa est un outil diagnostique pragmatique, du fait que les patients atteints de dystonie dopa-sensible par mutations de GTPCH1 vont tous bien répondre au traitement. Cependant, il faut être prudent vu que les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition jeune, particulièrement en raison de

mutations du gène Parkine, peuvent présenter la dystonie et le parkinsonisme, et auraient également une excellente réponse initiale à la levodopa. Pour cela un DAT-scan peut être un outil utile, vu qu'il sera anormal dans la maladie de Parkinson d'apparition jeune et normale dans la dystonie Dopa-sensible.

Comme la dystonie dopa-sensible est traitable, et que le tableau clinique peut être si variable, tous les patients atteints de dystonie jeune apparition (< 30 ans), pour lesquels aucune cause n'a été identifiée, devraient avoir un essai de la levodopa.

La dystonie myoclonique

C'est une maladie autosomique dominante caractérisée par l'apparition dès l'enfance des myoclonies et de la dystonie. La myoclonie est généralement la caractéristique clinique dominante, et la dystonie peut être très minime (lorsque la dystonie est absente, ces patients sont souvent classés comme myoclonie «essentiels»). La myoclonie et la dystonie affectent principalement le visage, le cou et les bras, bien que l'atteinte de la jambe peut se produire également. Les secousses myocloniques sont généralement très brève - parfois appelé "tic-tac" ou "coups de foudre".

Chez de nombreux patients, les mutations sont trouvées dans le gène epsilon-sarcoglycane²⁴.

La dystonie-parkinsonisme à début rapide

La dystonie-parkinsonisme à début rapide (RDP ou DYT12) est caractérisée par l'installation brusque d'une dystonie et d'un syndrome parkinsonien chez des adultes jeunes.

Sa prévalence exacte est inconnue. À ce jour, seules quelques familles ont été rapportées dans le monde.

Les principaux signes cliniques sont une dystonie orofaciale subite, une dysarthrie, une dysphagie, des spasmes dystoniques (prédominants aux membres supérieurs) et un syndrome parkinsonien (bradykinésie, rigidité et instabilité posturale). L'évolution clinique est stationnaire ou modérément progressive, mais la maladie peut entraîner une invalidité sévère.

Cette maladie est due à des mutations du gène *ATP1A3* et est transmise sur un mode autosomique dominant²⁵.

II-3-3- La dystonie secondaire:

La dystonie secondaire peut se produire suite à des lésions du cerveau, dont la plupart se trouvent dans le putamen, le développement se fait en quelques mois, voire des années, à la suite de la lésion. La symptomatologie dans de tels cas a tendance à être héli-dystonique, et donc tout patient présentant une héli-dystonie, même si c'est la seule constatation clinique, devrait avoir recours à une imagerie cérébrale.

En cas d'une dystonie aiguë, une réaction secondaire à une prise médicamenteuse est évoquée, plusieurs variétés de médicaments peuvent être la cause. Typiquement, la réaction se produit dans les 48 heures après l'exposition au médicament, et se caractérise par un spasme affectant le visage et le larynx, une crise d'oculogyre, et une détresse psychologique souvent extrêmes. Les patients doivent être gérés comme une urgence médicale, tant que des problèmes respiratoires dus à la dystonie bulbaire, peuvent en résulter. Le médicament incriminé devrait être retirée, et les patients doivent recevoir des médicaments anti-cholinergiques par voie intraveineuse pour tenter d'inverser la dystonie.

La dystonie peut également être secondaire à des infections (par exemple dans le cadre de la chorée de Sydenham, et après l'encéphalite japonaise), ainsi que d'autres causes, qui sont résumés dans le tableau III.

Tableau III. Les causes classiques de dystonie secondaire²⁶

Les principales causes secondaires des troubles dystoniques
<ul style="list-style-type: none">- AVC (noyaux de la base, thalamus, noyaux rouges)- Antécédent d'anoxie néonatale ou d'hémorragie péri-ventriculaire- Prise de neuroleptique y compris les neuroleptique cachés (metoclopramide).- Ictère nucléaire- Chorée de Sydenham- Syndrome des anticoagulants lupiques- Hydrocéphalie a pression normale- Sclérose en plaque- Processus expansif intracrânien- Traumatisme cérébral- Malformation artério-veineuse- Thyrotoxicose- Thrombophlébite cérébral- Intoxications diverses notamment aux pesticides et a certains champignon.

II-3-4- Les dystonies hérédo-dégénérative :

Un grand nombre de troubles neurologiques dégénératives provoque la dystonie dans le cadre d'un phénotype plus large de la dysfonction neurologique.

Beaucoup de ces troubles sont rares et le test de chacun d'eux est laborieux, coûteux et parfois invasive. La clé ici est de chercher des «associations syndromiques», qui aident à réduire considérablement les possibilités diagnostic (Tableau IV).

Tableau IV. Liste des diagnostiques qui causent une dystonie hérédo-dégénérative, et qui sont divisés selon les associations syndromiques communes²⁷.

Dystonie et parkinsonisme	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Parkinson - La paralysie supra nucléaire progressive - Dégénérescence cortico-basale - Maladie de Wilson - Maladie de Huntington - Ataxie spino-cérébelleuse - La dystonie-parkinsonisme à début rapide - atrophie multi systématisée - Dystonie parkinsonisme liée à l'X - La gangliosidose a GM1 - Neuro-dégénérescence avec surcharge cérébrale en fer
Dystonie et trouble du mouvement oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - maladie de Niemann pick type C - Ataxie télangiectasie - Maladie de Wilson - Maladie de Huntington - Ataxie spino-cérébelleuse - La paralysie supra nucléaire progressive
Dystonie avec atteinte bulbaire	<ul style="list-style-type: none"> - Neuro-acanthocytose - Maladie de Wilson - Neuro-dégénérescence avec surcharge cérébrale en fer
Dystonie avec ataxie	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson - Maladie de Huntington - Ataxie spino-cérébelleuse - DRPLA - atrophie multi systématisée - La gangliosidose a GM2 - Neuro-acanthocytose - Dystonie cervicale et ataxie
Dystonie avec neuropathie périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - La gangliosidose a GM2 - Neuro-acanthocytose - Ataxie spino-cérébelleuse - leucodystrophie métachromatique
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Mohr-Tranebjaerg syndrome (dystonie et surdité) - Aminoacidémie

II-4- Traitement:

Actuellement, il n'y a pas de moyens pour prévenir la survenue de la dystonie ou pour ralentir sa progression, cependant, il y'a plusieurs options thérapeutiques qui peuvent soulager certains symptômes de dystonie, dont le choix varie selon chaque individu.

Parmi les différentes possibilités thérapeutiques, on cite :

- La toxine botulique :

L'injection de toxine botulique est souvent le traitement le plus efficace pour la dystonie focale. L'injection de petites quantités de ce produit chimique dans les muscles atteints empêche les contractions musculaires, en bloquant la libération de l'acétylcholine, et peuvent apporter une amélioration temporaire dans les postures et les mouvements anormaux qui caractérisent la dystonie. D'abord utilisé pour traiter le blépharospasme, ces injections sont maintenant largement utilisées pour traiter d'autres dystonies focales. L'effet est généralement vu quelques jours après l'injection, et peut durer plusieurs mois.

- Les médicaments :

Plusieurs classes médicamenteuses peuvent être efficaces sur les différentes formes de dystonie, mais la réponse à ces médicaments varie selon les individus et même chez la même personne au fil du temps. Ces médicaments comprennent:

- Les agents anticholinergiques : Ils bloquent les effets de l'acétylcholine, et comprennent le trihexyphénidyle et le bengtropine. Parfois, ces médicaments peuvent être sédatifs ou causent des problèmes de mémoire, en particulier en cas de doses élevées ou chez les personnes âgées, ce qui peut limiter leur utilité. D'autres effets secondaires tels que la bouche sèche et la constipation peuvent être rencontrés.

- Les agents GABAergiques : Ils sont des médicaments qui régulent le neurotransmetteur GABA, ces médicaments incluent les benzodiazépines comme le diazépam, le lorazépam, le clonazépam, et le baclofène.
- Les agents dopaminergiques : Ils agissent sur le système dopaminergique et sur le neurotransmetteur de la dopamine, ce qui permet un contrôle du mouvement musculaire. Il convient de tenter un traitement de substitution dopaminergique devant toutes les dystonies hémicorporelles, la plupart des dystonies généralisées et certaines dystonies segmentaires et multifocales.
- La stimulation cérébrale profonde (SCP)

Elle peut être recommandée chez certaines personnes souffrant de la dystonie, surtout lorsque les médicaments ne soulagent pas suffisamment les symptômes ou lorsque les effets secondaires sont trop sévères. La SCP consiste à implanter de petites électrodes, qui sont connectées à un générateur d'impulsions, dans des régions spécifiques du cerveau qui contrôlent le mouvement.

La SCP devrait être menée par une équipe interdisciplinaire impliquant les neurologues, les neurochirurgiens, les psychiatres et les neuropsychologues, car il ya un suivi intensif et des ajustements pour optimiser les paramètres de la stimulation.

- Les thérapies physiques et autres thérapies :

Ils peuvent être utiles chez certains malades et peuvent être un complément à d'autres approches thérapeutiques.

L'orthophonie peut être très utile pour certains malades affectés par la dysphonie spasmodique. La physiothérapie, l'utilisation des attelles, la gestion du stress, et le biofeedback peuvent également aider les personnes souffrant de certaines formes de dystonie²⁸.

III- La neurostimulation cérébrale profonde

III-1 - Introduction:

L'application de la stimulation cérébrale profonde (SCP) au traitement des mouvements anormaux s'est développée à la suite des indications portées dans le domaine de la psychochirurgie et du traitement de la douleur. Les structures cibles de stimulation ont été identifiées sur la base des connaissances développées en chirurgie ablativité stéréotaxique au niveau des structures profondes à partir des années 1950 (pallidotomies, thalamotomies). Au cours des interventions de chirurgie lésionnelle, la stimulation électrique était un moyen permettant d'identifier la cible stéréotaxique. Progressivement, le traitement de stimulation fut utilisé d'une façon chronique pendant des jours ou de semaines afin de sélectionner les électrodes les plus efficaces parmi plusieurs implantées avant de procéder à la chirurgie lésionnelle.

L'utilisation du traitement par SCP en continu a évolué d'une façon parallèle à l'apparition de neurostimulateurs. Les premières observations rapportant une stimulation chronique intermittente utilisée dans le traitement de différents mouvements anormaux furent réalisées par Mundingen en 1977 (au niveau thalamique dans la dystonie cervicale) et par Cooper en 1980 (au niveau thalamique ou de la capsule interne). L'introduction de la SCP thalamique à haute fréquence pour le traitement du tremblement par l'équipe du CHU de Grenoble (Benabid et al., en 1987), suivie quelques années plus tard de la stimulation du noyau sous-thalamique (NST) dans la maladie de Parkinson (MP), ont eu un impact majeur dans le développement de la neurochirurgie fonctionnelle moderne. Les indications de cette thérapie vivent une nouvelle expansion ces dernières années, allant du domaine des mouvements anormaux (MP, dystonie, tremblement) vers d'autres

pathologies neuropsychiatriques (syndrome de Gilles de la Tourette, trouble obsessionnel compulsif, dépression, la douleur, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, l'obésité. . .) qui sont encore en cours de validation²⁹.

III-2- Mode d'action de la stimulation cérébrale profonde:

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

Il peut s'agir soit de l'injection d'un signal régulier dans le circuit des Noyaux Gris Centraux (NGC), soit d'une mise au repos du circuit par blocage synaptique (épuisement des neurotransmetteurs). Une équipe japonaise, a démontrée que la stimulation du NST à haute fréquence mettait en jeu préférentiellement un circuit disynaptique inhibiteur NST-GPe-GPi, qui explique l'effet thérapeutique en mettant au repos les noyaux de sortie des NGC³⁰.

Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés à l'aide de microélectrodes au cours des thalamotomies pour tremblement parkinsonien, avaient permis de mettre en évidence que de nombreuses cellules localisées au niveau des noyaux Vim et ventro-oral postérieur (Vop) du thalamus, avaient un pattern de décharge en bouffées dont la fréquence était égale à celle du tremblement présenté par le patient³¹. Les lésions et les stimulations peropératoires de ces régions permettent de contrôler le tremblement de la MP mais aussi des tremblements d'autre origine. La SCP du Vim pourrait contrôler le tremblement soit en bloquant les signaux oscillatoires anormaux soit en les maintenant à une fréquence constante. Un même mécanisme de blocage des bouffées oscillatoires peut aussi concerner le GPi et le NST³².

Quelque soit le mécanisme d'action, il est actuellement possible de visualiser, les modifications métaboliques cérébrales entraînées par la SCP. En effet,

plusieurs études ont permis de démontrer par TEP que la SCP du NST augmentait le débit sanguin régional dans le cortex de l'aire motrice supplémentaire, le cingulum antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral, sites de projection des boucles des ganglions de la base.

III-3- Technique chirurgicale :

La procédure chirurgicale de stimulation cérébrale profonde est codifiée et maîtrisée par les équipes qui la pratiquent, mais reste cependant une procédure longue et délicate, variant essentiellement en durée et dans le choix de la cible d'un centre à l'autre. Les principales cibles concernées par la SCP sont: le Vim, le GPi et le NST. L'approche neurochirurgicale thalamique ventral intermédiaire permettait, dans les formes essentiellement trémulantes, un contrôle d'un tremblement résistant à la médication, mais n'affectait que modérément les autres signes.

Les autres cibles neurochirurgicales actuelles montrent aussi une efficacité dans l'amélioration de ce signe. C'est pourquoi la cible thalamique ventrale intermédiaire a été progressivement abandonnée au profit des deux autres cibles.

Par ailleurs, cette procédure chirurgicale nécessite une équipe pluridisciplinaire, regroupant neurochirurgiens, neurologues, neuroradiologues et neurophysiologues. Elle s'appuie sur plusieurs phases distinctes réalisées en un ou plusieurs temps, l'étape initiale restant toujours le repérage anatomique.

III-3-1 Repérage anatomique :

Le repérage anatomique est l'étape essentielle de la procédure chirurgicale. 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.

La modification du fonctionnement par stimulation d'une structure intracérébrale parfaitement reconnue et identifiée au sein d'un circuit neurofonctionnel complexe, suppose le recours à une méthodologie stéréotaxique précise, grâce à une définition des repères intracérébraux à partir des structures invariables quelque soit l'âge.

Plusieurs travaux ont été réalisés définissant des repères à partir de la structure de la ligne médiane tels que la limite postérieure du 3^{ème} ventricule, la commissure postérieure, la calcification de l'épiphyse..., améliorés en suite par l'atlas stéréotaxiques, notamment l'atlas anatomique de *Talairach* qui a défini l'intérêt de la ligne bi-commissurale dans le repérage indirect des noyaux gris centraux, des régions mésencéphaliques sous-optiques et hypothalamiques.

L'atlas de *Bailey et Schaltenbrand*, publié deux ans plus tard, s'inspire du principe de *Talairach* en reprenant la ligne CA-CP mais en simplifiant le système d'axes par l'utilisation du plan des médiatrices du segment CA-CP, permettant de définir un seul point « zéro » comme origine du système de coordonnées cérébrales : le milieu de la ligne CA – CP^{33,34}.

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

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

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

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

Ce repérage est effectué dans la mesure du possible sous anesthésie générale avec mise en place d'un cadre stéréotaxique permettant de fixer la tête, qui doit être dans des conditions optimales d'immobilité, et de la rendre solidaire aux modalités d'imagerie permettant de localiser la cible, et avec les instruments chirurgicaux qui permettront d'agir sur cette cible.

III-3-2- Acte chirurgical :

Une fois la trajectoire choisie, le cadre étant toujours en place, le patient est acheminé vers le bloc opératoire et l'acte chirurgical est alors débuté sous anesthésie locale ou générale, anesthésie par injection de propofol, recommandé du fait de sa réversibilité à tout moment permettant la participation du patient à son contrôle clinique durant l'intervention. En effet, tout aussi précis qu'il soit, le repérage anatomique seul reste insuffisant et l'évaluation peropératoire est donc déterminante pour placer les électrodes de façon optimale et mettre en évidence

d'éventuels effets indésirables en cas de mauvais positionnement (déviation oculaire, diplopie, parésie faciale...).

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

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

L'électrode d'exploration peut aussi servir à stimuler les neurones et la réponse clinique indique au neurologue la meilleure position à l'intérieur du

noyau : c'est la cible fonctionnelle. A cet endroit les symptômes pathologiques disparaissent avec le courant le plus faible.

Par exemple en cas de maladie de Parkinson, l'effet le plus facile à observer est l'arrêt du tremblement : On augmente progressivement le courant de stimulation tous les millimètres par palier de 1mA sans dépasser 5mA (au-delà le courant diffuse plus à distance) à différents niveaux sur toutes les électrodes. Le stimulateur délivre des impulsions négatives de 60-90 microsecondes à la fréquence de 130 Hz. Le second signe dont on recherche la disparition est la rigidité qui est évaluée en mobilisant les articulations du patient. L'amélioration de l'akinésie nécessite la collaboration du patient, c'est pourquoi celui-ci est réveillé pendant cette phase de l'intervention chirurgicale. On lui demande d'effectuer des mouvements des mains : marionnettes, ouverture-fermeture, affrontement du pouce et de l'index. Le neurologue évalue le degré d'akinésie par la rapidité et l'amplitude de ces mouvements. Une fois ces manœuvres effectuées, le neurologue cote la rigidité, le tremblement et l'akinésie grâce à la section III de l'UPDRS.

Si l'électrode de stimulation est mal placée, des effets secondaires peuvent apparaître, et ces signes « secondaires » sont également indicateurs de la position relative par rapport à la cible et aux structures de voisinage.

Le site optimal de stimulation 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.

La microélectrode est ensuite remplacée par une électrode de stimulation chronique comportant quatre contacts de 1,5 mm de long et séparés chacun de 0,5 ou 1,5 mm selon le modèle utilisé. Cette électrode est fixée au crâne de façon variable selon l'équipe neurochirurgicale, par exemple à l'aide de ciment dentaire

ou d'un capuchon spécial, et reliée à un neurostimulateur monocanal ou bicanal, fixé dans la région sous-claviculaire par l'intermédiaire d'un connecteur sous-cutané, mis en place quelques jours plus tard (1 à 5 jours selon les équipes) sous anesthésie général au niveau d'une poche sous-cutané sous-claviculaire.

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

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

Par la suite, en fonction des effets cliniques postopératoires, les doses médicamenteuses seront réajustées.

III-4- Sélection des malades

L'inclusion à un protocole de stimulation doit répondre à des critères de sélection définis (programme d'évaluation CAPSIT adapté à tous les types de traitement chirurgicaux), qui sont une étape essentielle à double titre. D'une part, permet de recruter au mieux les patients susceptibles d'avoir un résultat positif dans de bonnes conditions, et d'autre part, permet à l'équipe chirurgicale d'expliquer au patient et à leur entourage pourquoi cette intervention n'est pas souhaitable ou réalisable, dans le cas échéant.

III-4-1- Sélection des patients Parkinsoniens :

Le traitement chirurgical ne concerne qu'un nombre restreint de patients (5 à 10 %) au sein de la population parkinsonienne, principalement ceux conservant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimisé et une bonne dopa-sensibilité (amélioration de 50 % à l'UPDRS lors du test à la L-dopa). Tous les patients atteints de maladie de Parkinson ne peuvent être inclus à un protocole chirurgical même si leur traitement médical a échoué, les deux alternatives thérapeutiques étant totalement considérées de façon séparée.

Le patient est évalué par une équipe médicochirurgicale avec confirmation du diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique, évaluation de la sévérité des symptômes et de la résistance aux traitements.

La chirurgie s'intéresse aux patients avec une maladie invalidante (score de Hoehn et Yahr ≥ 3 et échelle de Schwab et England ≤ 60 % en phase Off) malgré une observance optimum. Durant les dernières années, d'autres indications sont peu à peu apparues pour inclure des sujets jeunes en activité avec un handicap moteur moindre afin de limiter le risque de retentissement socioprofessionnel péjoratif lorsque la maladie évolue. Cette alternative, outre le bénéfice que retire le patient sur un plan clinique, a été évaluée en termes de bénéfices médico-économiques.

L'état cognitif du patient est aussi un critère majeur d'opérabilité. Cet aspect du patient est évalué via un avis psychiatrique et un ensemble de tests (MATTIS, Evaluation cognitive globale supérieure à 130/134, échelle de Grober et Buschke (mémoire) supérieure à 40/48, BEC, MADRS (évaluation de la dépression)...). L'aspect dépressif ou le refus de la maladie par le patient est aussi à prendre en compte. En effet un tel type de patient peut avoir eu une mal-observance du traitement médicamenteux qui aurait fait échouer ce traitement.

Si l'âge n'est pas un critère, les pathologies associées (neurologiques ou non) peuvent en être un. Celles-ci peuvent en effet fragiliser le patient, rendant la prise en charge ou le risque opératoire plus lourd et limitant les effets bénéfiques attendus (qualité, durée) et ce, même si une amélioration du syndrome de dysrégulation dopaminergique (addiction à la dopamine, aux jeux, psychoses maniaques, hypersexualité, modification brutale de l'humeur) a pu être observée.

Dans tous les cas, les critères de sélections orientent le choix d'une technique au profit d'une autre. Néanmoins, la SCP a supplanté les techniques lésionnelles par thermocoagulation en raison de son avantage d'être une technique conservatrice et potentiellement réversible³⁵.

III-4-2- Sélection des patients dystoniques :

La SCP a montré une efficacité certaine pour différentes formes de dystonie, avec un effet maintenu à long terme³⁶. La réponse au traitement dépend de la présentation clinique (si le syndrome dystono-dyskinétique est associé ou non à un syndrome pyramidal ou à d'autres signes neurologiques) et radiologique (la présence ou l'absence d'anomalies structurales macroscopiques).

La stimulation cérébrale profonde est particulièrement efficace dans le cadre des syndromes dystoniques primaires: DYT-1, DYT-6, dystonie cervicale idiopathique.

L'analyse des résultats dans le cadre des dystonies primaires généralisées a permis d'identifier plusieurs facteurs associées à un meilleur pronostic du traitement par SCP : une moindre durée de l'évolution de la maladie ; un score initial préopératoire plus faible aux échelles en vigueur, ou une génétique DYT-1 positive³⁷.

La réponse est plus favorable pour les présentations cliniques hyperkinétiques que pour les formes dystoniques hypokinétiques³⁸.

Parmi les syndromes 'dystonie-plus', la dystonie myoclonique (DYT-11) a un pronostic excellent en réponse au traitement par stimulation. Par contre, la dystonie-parkinsonisme à début rapide DYT-12 est réfractaire à la stimulation pallidale.

Les résultats de la stimulation cérébrale sont plus variables pour les formes de dystonie secondaire (pathologies d'étiologie acquise) qui ont pour la plupart une présentation clinique mixte associant une composante extrapyramidale et pyramidale, et des lésions radiologiques. La préservation relative de la voie pyramidale est alors un critère déterminant du pronostic dans le cadre de ces syndromes mixtes. Dans ce groupe, la dystonie-dyskinésie tardive post-neuroleptiques fait exception du fait de sa proximité avec la présentation clinique des dystonies primaires (atteinte dystonique-dyskinétique isolée), et de l'absence d'anomalies radiologiques : les résultats de la SCP pallidale dans ce type de pathologie sont très favorables.

Comme les dystonies secondaires, les syndromes hérédodégénératifs nécessitent une évaluation clinique, neurophysiologique et radiologique détaillée qui sont nécessaire avant de retenir l'indication chirurgicale. Le pronostic sous SCP dans les syndromes mixtes est moins bon que dans les syndromes primaires.

Un autre facteur associé à un bon pronostic est celui du volume anatomique pallidal et du volume stimulé. La présence de difformités squelettiques est en revanche un facteur de mauvais pronostic. La durée de la maladie et la gravité de la situation préopératoire conditionnent aussi le pronostic des tableaux de dystonies tardives³⁹.

MATERIELS

ET METHODES

I- Objectif de l'étude :

Le but de ce travail est d'étudier :

- les données épidémiologiques et cliniques ;
- la technique du repérage et du choix de la cible,
- la technique chirurgicale, ainsi que les paramètres électrique de stimulation,
- l'évolution clinique des patients ayant des mouvements anormaux (parkinsoniens et dystoniques), opérés au service de neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès.

II- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans le service de neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès.

III- Durée d'étude :

Cette étude est étalée sur une période allant de mars 2011 à mai 2015. Au cours de cette période, quinze patients Parkinsoniens ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde et trois patients dystonique.

IV- Population étudiée :

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

- Pour les patients parkinsoniens :
 - ü Critères d'inclusion :
 - Maladie de Parkinson idiopathique au stade de complications motrices et fluctuations d'efficacité invalidantes malgré un traitement dopaminergique (ou équivalent) optimal.
 - 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 (échelle de Mattis \geq 120).
- Absence d'antécédent psychiatrique sévère.
- IRM cérébrale normale.

ü Critères d'exclusion :

- Présence de signes axiaux sévères (dysarthrie, dysphagie, troubles de l'équilibre)
- Troubles psychiatriques sévères
- 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

- Pour les patients dystoniques :

ü Critères d'inclusion : les patients présentant une dystonie primaire généralisée.

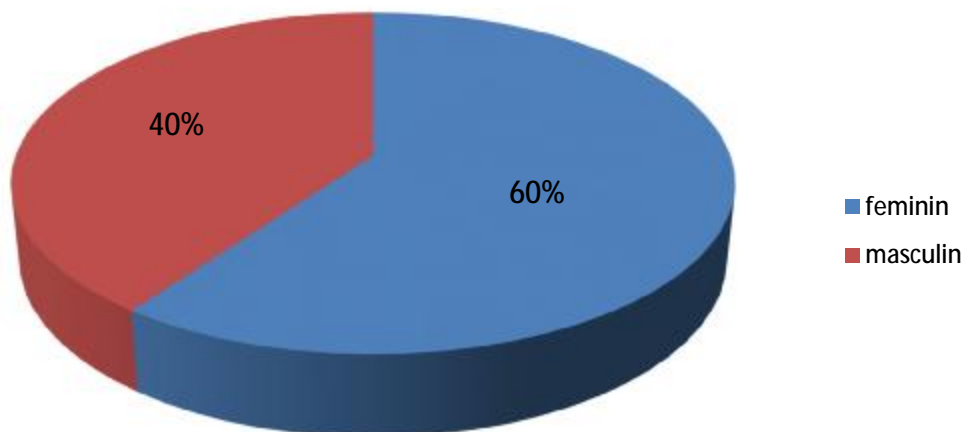
ü Critères d'exclusion : Sont exclus de cette étude, tous les patients admis pour un trouble dystonique autre que la dystonie primaire généralisée.

RESULTATS

I- Données épidémiologiques :

I-1- Répartition selon le sexe :

- La maladie de Parkinson idiopathique:
 - Notre étude comprend 9 femmes, 6 hommes Parkinsoniens.



- Sexe ratio homme/femme : 0.66.
- La Dystonie généralisée primaire:
 - Les 3 patients dystoniques de notre étude sont de sexe masculin (100%).

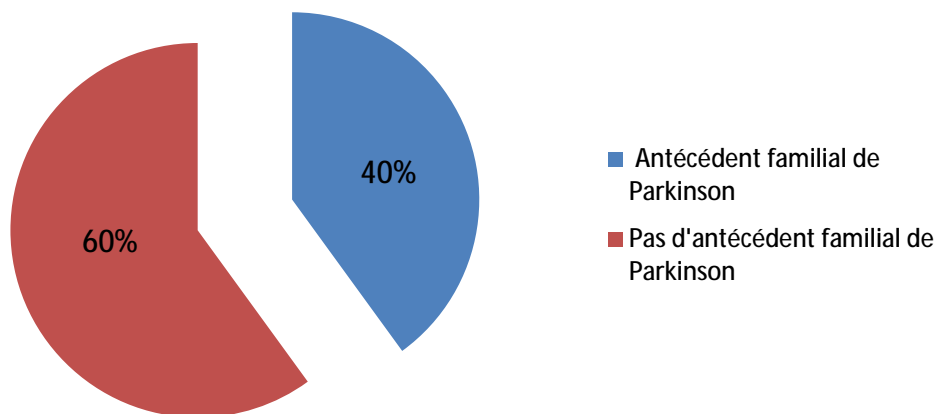
I-2- Age :

- Patients Parkinsoniens :
 - L'âge moyen : 49,5 ans
 - Extrêmes : 34 et 65 ans
- Patients dystoniques :
 - L'âge moyen : 22,3 ans
 - Extrêmes : 21 et 26 ans

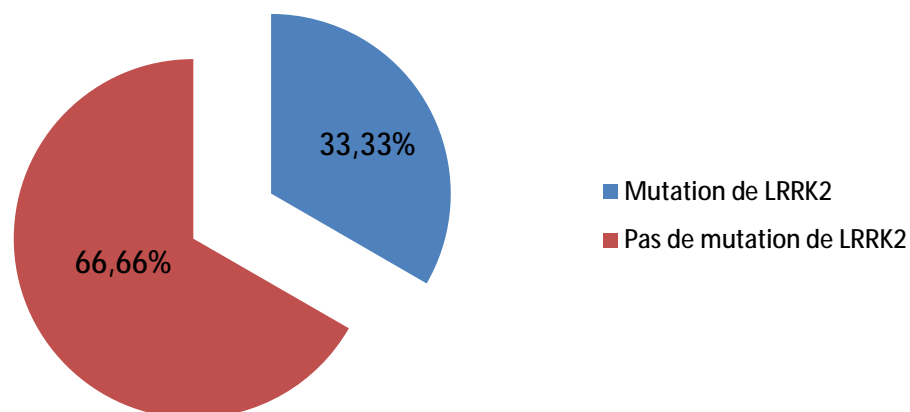
I-3- Antécédents :

- Patients Parkinsoniens :

- ATCD familial de maladie de parkinson : 6 cas.



- Mutation du LRRK2 chez 5/15.



- Ostéoporose et HTA chez un cas

- Patients dystoniques :

- un patient avait comme antécédent un ictère à J+6 de vie.

II- Données cliniques préopératoires:

II-1- Chez les patients dystoniques :

Observation n° 1:

Il s'agit de Mr M.J, âgé de 26 ans, célibataire, habitant et originaire de Fès, hospitalisé en décembre 2013 pour la prise en charge d'une dystonie généralisée primaire par SCP.

Dans ses antécédents, on retrouve un ictère néonatal à J+6 de vie.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 5 ans, par l'installation de torsions douloureuses persistantes au niveau des deux membres inférieurs puis au niveau du cou, par ailleurs le patient ne présente aucune autre symptomatologie associée. Le patient a été mis sous L-Dopa puis sous clonazépame.

Malgré le traitement médical, la symptomatologie clinique s'est aggravée, devenant invalidante.

L'examen clinique du patient avait objectivé :

- une station debout et marche impossible.
- des contractions musculaires involontaires au niveau du membre inférieur.
- un torticolis spasmodique.
- absence de trouble sensitif.
- absence d'atteintes des nerfs crâniens.

Examens complémentaires : une IRM cérébrale et un bilan biologique ont été réalisés sans aucune anomalie objectivée.

Au total : il s'agit d'un patient âgé de 26 ans, ayant comme antécédent un ictère néonatal à J+6 de vie, suivi pour une dystonie isolée du cou et du membre inférieur, évoluant depuis 21 ans, actuellement au stade d'invalidité motrice avec échec du traitement médicamenteux.

Observation n° 2:

Il s'agit de Mr O.B, âgé de 20 ans, célibataire, hospitalisé en décembre 2013 pour la prise en charge d'une dystonie généralisée primaire par SCP.

Sans antécédents pathologiques notable.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 8 ans, par l'installation de torsions douloureuses au niveau du membre inférieur gauche initialement, puis progression en un an vers le membre inférieur droit, les deux membres supérieurs et le cou, par ailleurs le patient ne présente aucune autre symptomatologie associée.

Le patient a été mis sous L-Dopa puis sous anticholinergique et benzodiazépine.

L'examen clinique du patient avait objectivé :

- une station debout possible sans aide.
- marche possible sans aide mais difficile.
- des contractions musculaires involontaires au niveau des quatre membres.
- un torticolis spasmodique.
- une dysarthrie.
- absence de trouble sensitif.
- absence d'atteintes des nerfs crâniens.

Examens complémentaires : une IRM cérébrale et un bilan biologique ont été réalisés sans aucune anomalie objectivée.

Au total : il s'agit d'un patient âgé de 20 ans, sans antécédent pathologique notable, suivi pour une dystonie généralisée isolée, évoluant depuis 12 ans, et chez qui l'examen actuel objective une difficulté à la marche, des contractures musculaires généralisées ainsi qu'une dysarthrie, entraînant une altération de la qualité de vie.

Observation n° 3:

Il s'agit de Mr A.B, âgé de 21 ans, célibataire, habitant et originaire de Fès, hospitalisé en décembre 2013 pour la prise en charge d'une dystonie généralisée primaire par SCP.

Sans antécédents pathologiques notable.

Histoire de la maladie : Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 17 ans, par l'installation de torsions douloureuses persistantes au niveau du membre inférieur gauche, progressant rapidement vers l'autre membre inférieur, les deux membres supérieurs, le cou et le dos, par ailleurs le patient ne présente aucune autre symptomatologie associée.

Le patient a été mis sous anticholinergique et benzodiazépine.

L'examen clinique du patient avait objectivé :

- une station debout et marche impossible.
- des contractions musculaires involontaires au niveau des quatre membres.
- un torticolis spasmodique.
- un opisthotonos.
- une dysarthrie.
- absence de trouble sensitif.
- absence d'atteintes des nerfs crâniens.

Examens complémentaires : une IRM cérébrale et un bilan biologique ont été réalisés sans aucune anomalie objectivée.

Au total : il s'agit d'un patient âgé de 21 ans, sans antécédent pathologique notable, suivi pour une dystonie généralisée isolée, évoluant depuis 4 ans, et chez qui l'examen actuel objective une difficulté à la marche, des contractures musculaires généralisées ainsi qu'un opisthotonos et une dysarthrie, entraînant une invalidité motrice avec altération de la qualité de vie.

II-2-Chez les patients parkinsoniens :Tableau V : données clinique préopératoire des patients Parkinsoniens

Période préopératoire													
P	Age	sexe	Durée MP (ans)	UPDRS III pré op			Hoehn et Yahr		Schwab & England %		Durée de dyskinésie Item 32 UPDRS IV	Durée des off Item39 UPDRS IV	L-dopa mg/j
				OFF	ON	Amélioration %	OFF	ON	OFF	ON			
1	65	M	27	54	22	59.3	3	1	70	90	3	2	1125
2	64	F	8	53	23	56.7	4	3	60	70	2	2	875
3	51	M	10	54	25	53.7	3	2	60	80	2	2	575
4	34	M	16	56	28	50	3	2.5	40	80	2	3	1125
5	47	M	20	53	26	51	4	2.5	40	80	3	2	875
6	48	M	14	45	20	55.5	5	3	50	70	2	2	875
7	54	F	15	38	17	55.3	3	2	20	70	2	2	1150
8	60	M	25	48	24	50	3	2	40	40	2	2	450
9	65	F	20	50	25	50	3	0	50	60	2	2	875
10	49	F	14	55	7	87,2	3	2,5	50	70	3	2	1225
11	40	F	9	64	8	87.5	4	3	40	70	4	4	950
12	48	F	12	40	16	60	4	2,5	60	70	2	1	950
13	46	F	20	54	23	60	4	3	40	80	3	2	1125
14	67	F	13	54	22	59,3	4	3	60	80	2	3	1800
15	65	F	10	45	20	55	3	1	50	60	2	3	1600

- Les patients avaient une maladie de Parkinson idiopathique au stade de fluctuations motrices invalidantes malgré un traitement dopaminergique ou équivalent, optimal.
- La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 15,53 ans, avec des extrêmes à 08 et 27 ans.
- L'âge de début moyen est de 38 ans avec des extrêmes à 18 et 56 ans.
- Les patients ont été évalués par l'équipe de neurologie du CHU Hassan II de Fès avant l'intervention chirurgicale. Le bilan préopératoire adapté du « Core Assessment program for intracerebral transplantations » comportait l'échelle complète de l'United Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), le stade de Hoehn

et Yahr, l'échelle de Schwab et England, 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 suivant :

II-2-1- 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, (UPDRS III) à 50.8/100 avec des extrêmes à 38 et 64.
- Sous traitement dopaminergique optimal (état Dopa ON), ce score était de 20.4/100 avec des extrêmes à 7 et 28) révélant une bonne dopa sensibilité.
- Amélioration du score moteur UPDRS III après un traitement dopaminergique chez tous les patients de la série avec une moyenne d'amélioration de 59.8% avec des extrêmes à 50 et 87.5%.

II-2-2- Le stade de Hoehn et Yahr :

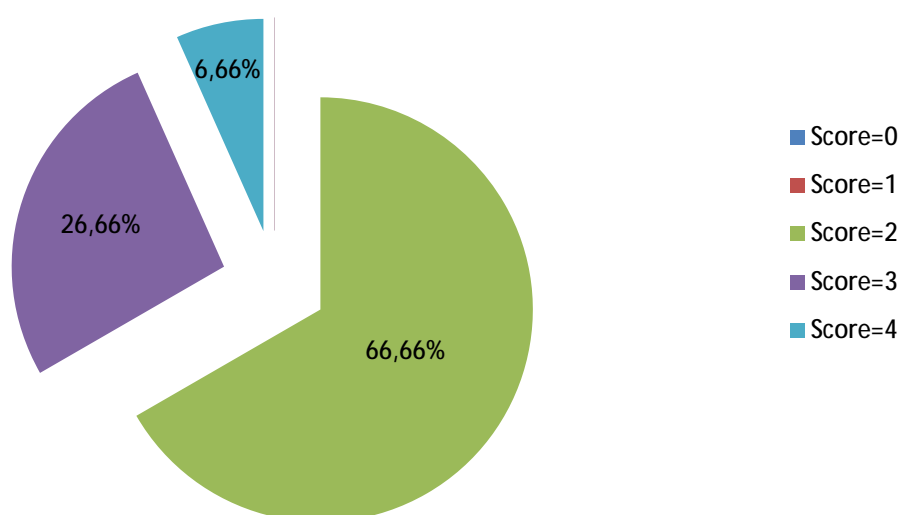
- Pour le stade de Hoehn et Yahr, l'état OFF correspondait à la plus mauvaise période de la journée avec blocage pour le patient tandis que l'état ON correspondait à la meilleure période de la journée sans signe de maladie pour le patient.
- Ces états OFF et ON pour le stade de Hoehn et Yahr ont été établis indépendamment de la prise de L-dopa ou équivalent.
- Les quinze patients avaient en état OFF un stade moyen de Hoehn et Yahr de 3.53/5 avec des extrêmes à 3 et 5 et en état ON un stade moyen de 2.2/5 avec des extrêmes à 0 et 3.
- Amélioration du score de Hoehn et Yahr chez tous les patients de la série en état ON.

II-2-3- L'échelle de Schwab et England :

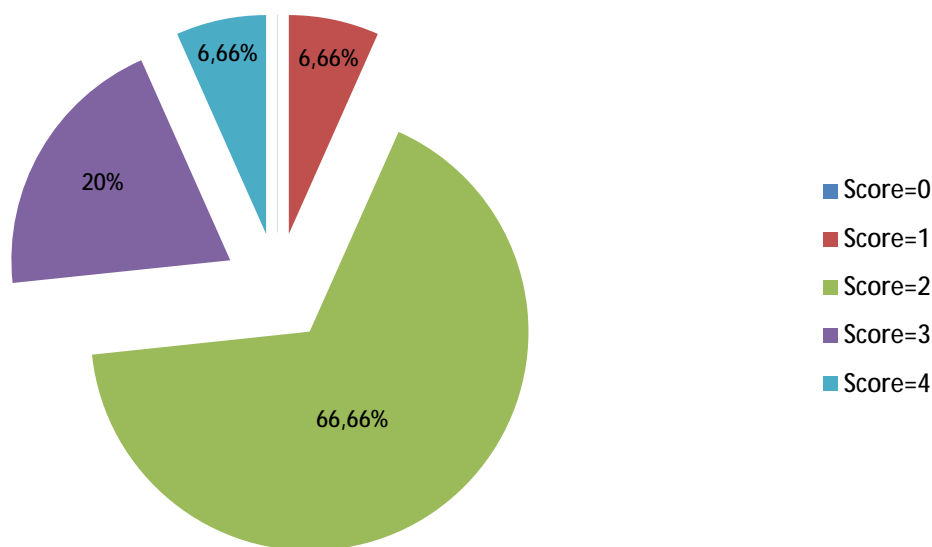
- Les quinze patients avaient en état OFF un score de Schwab et England moyen de 48.66% (extrêmes à 20 et 70%) et en état ON un score moyen de 71.33% (extrêmes à 40 et 90%).
- Amélioration du score de Schwab et England après traitement dopaminergique chez tous les patients de la série.

II-2-4- les complications liés au traitement:

- La durée de la dyskinésie, évaluée par l'item 32 de l'UPDRS IV : avait objectivé un score moyen de 2,4 (extrêmes à 2 et 4).



- La durée des fluctuations cliniques, évaluée par l'item 39 de l'UPDRS IV : avait objectivé un score moyen de 2,26 (extrêmes à 1 et 4).



II-2-5- Le reste du bilan :

- L'examen psychiatrique réalisé par l'équipe de psychiatrie du CHU Hassan II n'a objectivé aucun trouble majeur chez les quinze patients, notamment pas de syndrome dépressif majeur.
- Les examens biologiques et les IRM cérébrales étaient sans particularité chez l'ensemble des patients, sauf un malade qui avait une hypodensité thalamique en rapport avec une tumeur traitée par radiochirurgie par gamma knife.

II-2-6- Le traitement antiparkinsonien reçu (exprimé en dose équivalente de L- dopa) :

Les patients recevaient en moyenne 1038,33 mg de L-dopa ou équivalent par jour, avec des extrêmes à 450 et 1800 mg en préopératoire.

III- intervention chirurgicale : SCP

- Les interventions chirurgicales ont été réalisées au service de neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès.
- L'intervention se déroulait 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- Jour de l'intervention :
 - Mise en place d'un cadre de stéréotaxie (AL).
 - Réalisation d'une TDM cérébrale C+ en condition stéréotaxique.
 - Fusion des données de l'IRM de pré-planification et du scanner au cadre.
 - Report des coordonnées de la cible droite et gauche, puis acheminement au bloc opératoire.
 - 3- Postopératoire : stimulation et réglage.

III-1 - Le repérage de la cible :

- Dans notre étude deux cibles sont concernées par la SCP :

A- Le NST :

- L'IRM constitue la technique de choix du repérage pré thérapeutique de ce noyau, dont le volume ne dépasse pas 30 mm³. Un repérage très précis est donc seul garant de l'efficacité de ce traitement, d'où la nécessité d'utiliser les repères anatomiques appropriés sur des séquences IRM adaptées.
- Il nécessite la réalisation de coupe IRM axiale en T1 permettant de repérer les commissures antérieure et postérieure (et donc la ligne bi-commissurale) et coronales en T2 qui doivent être parfaitement symétriques, repérant les noyaux rouges et la capsule interne. L'utilisation combinée de ces 2 coupes permettra d'optimiser le repérage du NST, après confrontation avec l'atlas anatomique de *Schaltenbrand*.

ü Sur la coupe axiale :

- 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 :

§ 4mm en bas.

§ 3mm en arrière.

§ Et 12mm en dehors du point médio-commissural

ü Sur la coupe coronale T2, passant par la partie antérieure des noyaux rouges :

- Le NST est bien limité, grossièrement ovalaire, et en hypo-signal.
- Il siège immédiatement en dehors de la partie antérieure du noyau rouge et en dedans de la capsule interne.



Figure 1 : Pré-planification des deux NST sur IRM sans cadre par Surgiplan

B- Le GPI :

- Il est localisé grâce aux séquences spin-echo en IRM, et ses coordonnées sont :
 - 2mm en avant du milieu de la ligne de base CA-CP,
 - 3mm en dessous
 - et 18 à 22 mm latéralement à la ligne médiane

III-2- Mise en place du cadre de stéréotaxie :

- Le jour de l'intervention chirurgicale un cadre de stéréotaxie type LEKSELL est fixé sous anesthésie locale et une TDM cérébrale est réalisée dans des conditions stéréotaxiques.

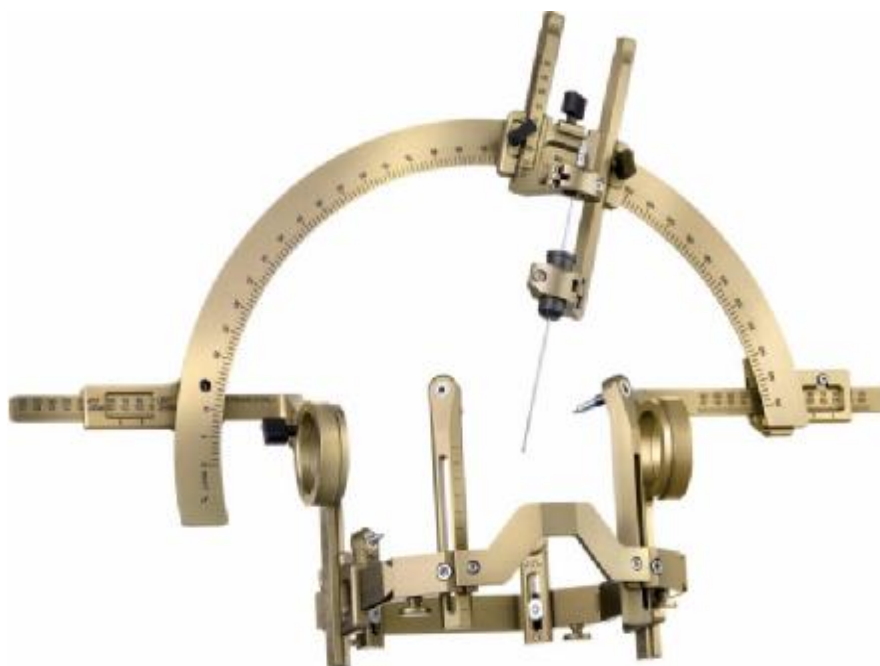


Figure 1: cadre de stéréotaxie type LEKSELL

- 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 (Logiciel de planification Surgiplan®).



Figure 2 : Logiciel de planification Surgiplan®

- Ce logiciel permet une fusion des séquences IRM et TDM réalisées en condition stéréotaxique et dévoile les repère 3D précise des deux NST ou des deux GPI.

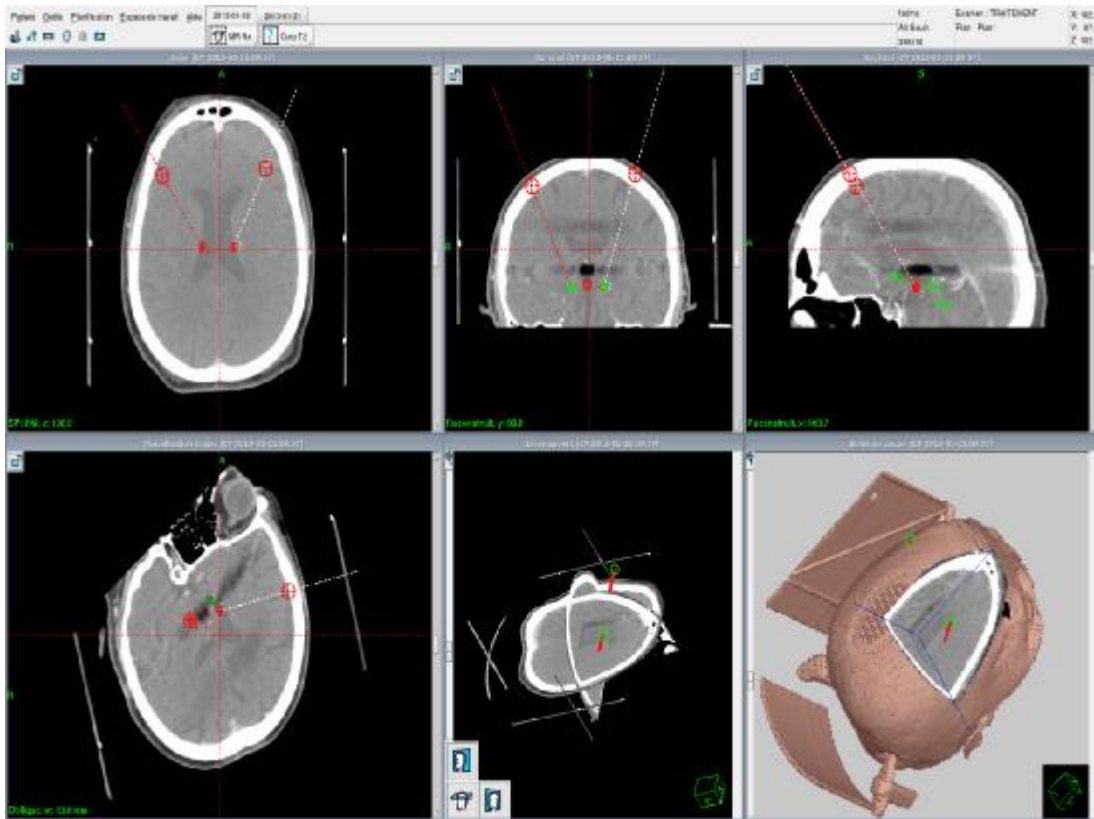


Figure 3 : Fusion des données de l'IRM de pré-planification et du TDM le jour de l'intervention

III-3-L'implantation des deux électrodes de stimulation :

- Le patient doit être sevré de son traitement depuis plus de 12h.
- Si possible l'intervention se déroule sous anesthésie locale car elle nécessite la coopération du patient. Toute fois si la suppression du traitement entraine un blocage douloureux ou des dystonies importantes, L'intervention se déroulera sous anesthésie générale, le repérage sera sous la seule conduite de l'électrophysiologie. En effet si l'intervention se déroule sous anesthésie locale, cela permet de juger l'efficacité clinique et l'absence d'effet secondaire.
- L'implantation des électrodes était effectuée sous anesthésie locale et sédation. Après ouverture cutanée, trépanation et ouverture de la dure-mère, trois à cinq microélectrodes étaient introduites selon des trajets parallèles de manière à recueillir l'activité électrique unitaire neuronale. L'exploration électro-physiologique 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. Le recueil de l'activité en bouffées, permettait de localiser précisément la cible, ainsi que sa traversée. (Figure: 5)



Figure 4: Activité rapide, en bouffées irrégulières (tracé vert) de potentiels d'action caractéristique d'un neurone du noyau subthalamique chez un patient ayant une maladie de Parkinson

- Des stimulations tests étaient réalisées par pallier de 0,5 ou 1mm, sur les trajets sur lesquels avait été recueillie une telle activité, de manière à évaluer les éventuels effets secondaires et apprécier l'amélioration induite par la stimulation sur les symptômes.

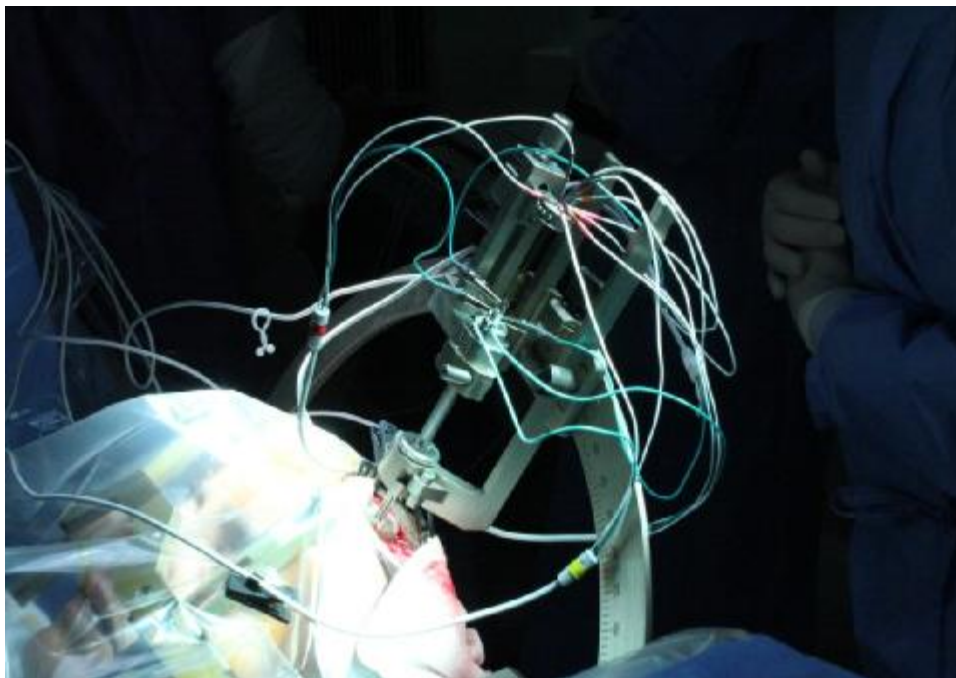


Figure 5 : implantation des microélectrodes d'exploration avec enregistrement du signal

- Le site choisi pour l'implantation de l'électrode définitive était celui pour lequel la stimulation test avait induit le meilleur effet et le moins d'effets secondaires.
- Après l'implantation de l'électrode quadripolaire définitive (DBS Medtronic), celui-ci était fixé par capuchon spécial et mis en sous-cutané. Le stimulateur (Kinetra, Medtronic ou Activa) était connecté et implanté en fin d'intervention sous anesthésie générale.



Figure 6 : poche sous claviculaire avec stimulateur en place

III-4-Neurostimulation :

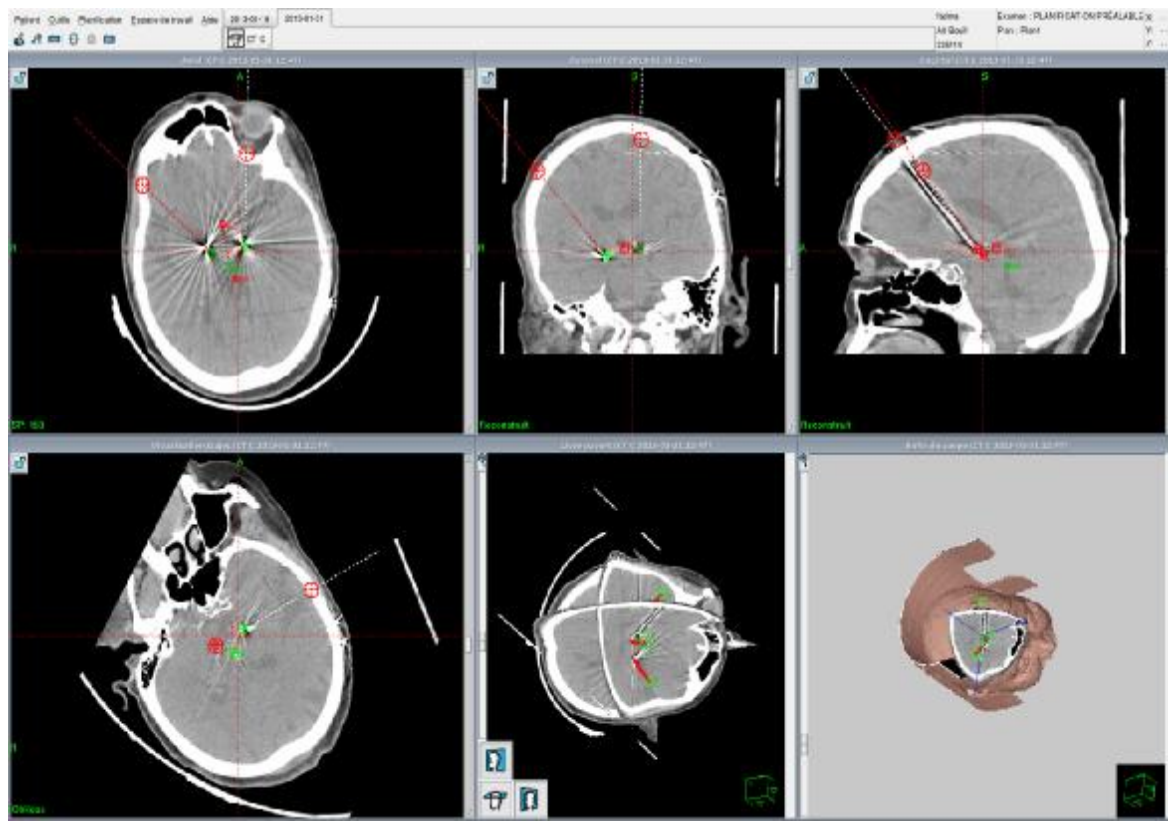


Figure 7 : Fusion de la TDM postopératoire et TDM du planning chirurgicale

- Quarante huit heures 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 électroniques du système est faite à l'aide d'une télécommande et s'effectue par le neurologue responsable du suivi.



Figure 8 : Stimulateur et programmeur de type Medtronic

- L'optimisation du réglage se fait 1 à 3 mois après 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.

III-5- Paramètres électriques de stimulation dans la série :

Tableau VI: paramètres électriques de stimulation des quinze patients parkinsoniens de la série.

Paramètres électriques de stimulation

Patient N°	Electrode droite					Electrode gauche				
	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq. (Hz)	Cible F (mm)	Eléc def	Voltage (V)	LgImpl (ms)	Fréq. (Hz)	Cible F (mm)	Eléc def
1	2.8	60	130	+2	C	2.5	60	130	+2	C
2	1.2	60	130	+3	P M	2	60	130	+4	P M
3	2.2	60	130	+3	C	2.5	60	130	+3	C
4	2.1	60	130	+3	AM	2.1	60	130	+5	AL
5	1.5	60	130	0	C	2.5	60	130	+3	C
6	1.5	60	130	+1	AL	1.5	60	130	+1	C
7	2.5	60	180	+5	C	3	60	180	+4	C
8	3	60	130	+5	PL	3.1	60	130	+3	C
9	3	60	150	+1	C	2.4	60	150	+1	AL
10	3	60	150	+2,5	C	3	60	150	+4	AM
11	2,4	60	160	+2,5	AM	2,4	60	160	+3	AL
12	1,9	60	130	+4	C	1,9	60	130	0	PM
13	2,5	60	130	+2,5	PM	2,5	60	130	+3,5	AM
14	1,4	60	160	+2	C	1,8	60	160	3	AM
15	2	60	130	+3	PM	2	60	130	3	AM
M.J	2,2	60	130	N/D	N/D	2,4	60	130	N/D	N/D
O.B	3	60	160	N/D	N/D	3	60	160	N/D	N/D
A.B	2,5	60	130	N/D	N/D	2,1	60	130	N/D	N/D

- Electrode droite:
 - La moyenne du voltage utilisée est de 2.3V avec des extrêmes de 1.2 V et 3V.
 - La durée d'impulsion est de 60 ms.
 - La fréquence moyenne utilisée est de 140 Hertz avec des extrêmes de 130 et 180 Hertz.
 - La cible fonctionnelle est située à une moyenne de 1.6 mm au-dessous de la cible anatomique
 - Huit fois l'électrode définitive était la centrale; trois fois la postéro-médiale; deux fois l'antéro-médiale; et une fois pour la postéro-latérale et l'antérolatérale.
- L'électrode gauche :
 - La moyenne du voltage utilisée est de 2.4V avec des extrêmes de 1.5 V et 3.1V.
 - La durée d'impulsion est de 60 ms.
 - La fréquence moyenne utilisée est de 140 Hertz.
 - La cible fonctionnelle est située à une moyenne 2.83 mm au dessous de la cible anatomique.
 - six fois l'électrode définitive était la centrale; quatre fois l'antéromediale; trois fois l'antérolatérale; et deux fois la postéro médiale.

IV- Evolution postopératoire des patients parkinsoniens:

IV-1- Données cliniques post opératoires :

Tableau VII : données clinique postopératoire des patients Parkinsoniens

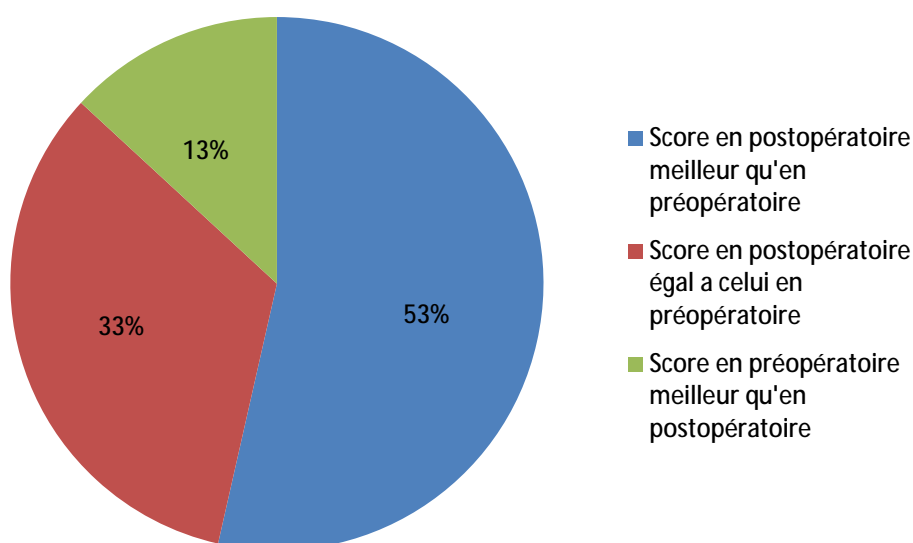
Patient N°	UPDRS III			Amélioration Dopa off Stim Of/On %	Hoehn et Yahr		Schwab England	
	TTT Off Stim Off	TTT Off Stim On	TTT On Stim On		Off	On	Off	On
1	54	18	9	66.7	2	0	80	90
2	53	17	12	67	3.5	2.5	60	80
3	54	25	16	60	2.5	2	70	80
4	56	26	22	53	3	2	50	90
5	53	24	20	54.7	3.5	2	50	80
6	45	18	17	60	4	2.5	60	80
7	38	17	14	55.2	3	2	20	80
8	48	20	14	58.3	3	2	40	60
9	50	18	10	64	2	0	60	80
10	75	50	25	66	4	3	60	80
11	79	40	32	59,5	3	2	10	100
12	55	25	11	80	2,5	2	50	70
13	64	15	8	87,5	4	2,5	50	90
14	40	25	16	60	4	2	60	98
15	60	25	14	79	4	2	40	80

- Après l'intervention, en état Dopa OFF et sans stimulation (Stim OFF), les patients avaient un score moyen d'UPDRS III à 54.93 (extrêmes à 38 et 79).
- En état Dopa OFF et avec stimulation (Stim ON), le score moyen était de 24.2 (extrêmes à 15 et 50).
- En état Dopa ON et Stim ON, le score moyen était de 16/100 (extrêmes à 8 et 32).
- Le score moyen postopératoire de Hoehn et Yahr était de 2.93/5 (extrêmes à 2 et 4) en état OFF et de 1.9/5 (extrêmes 0 à 2.5) en état ON.

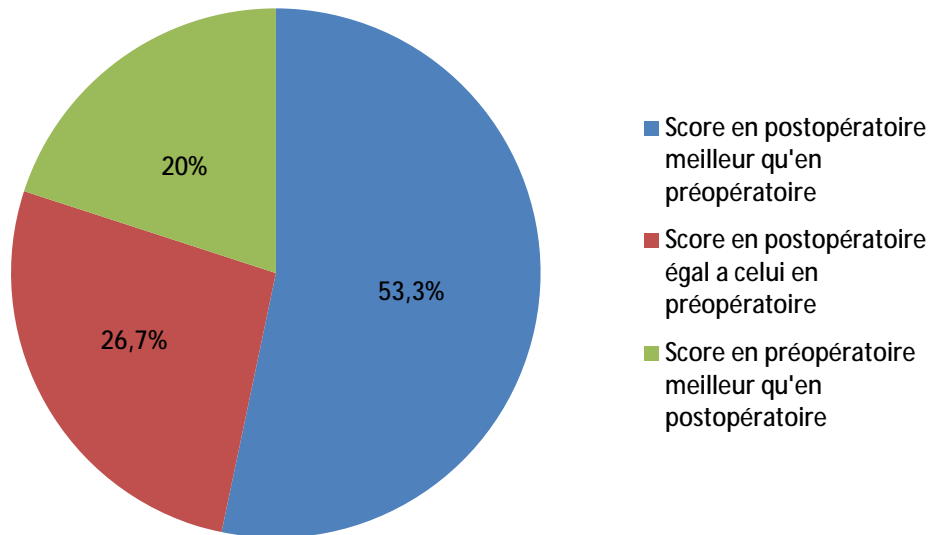
- Le score moyen postopératoire de Schwab et England était de 50.66 (extrêmes à 10 et 80) en état OFF et de 82 (extrêmes à 60 et 100) en état ON.
- Dans l'état postopératoire, on note une amélioration significative de tous les scores, chez tous les patients, lors du passage de l'état OFF à l'état ON.

VI-2- Comparaison clinique pré- et postopératoires:

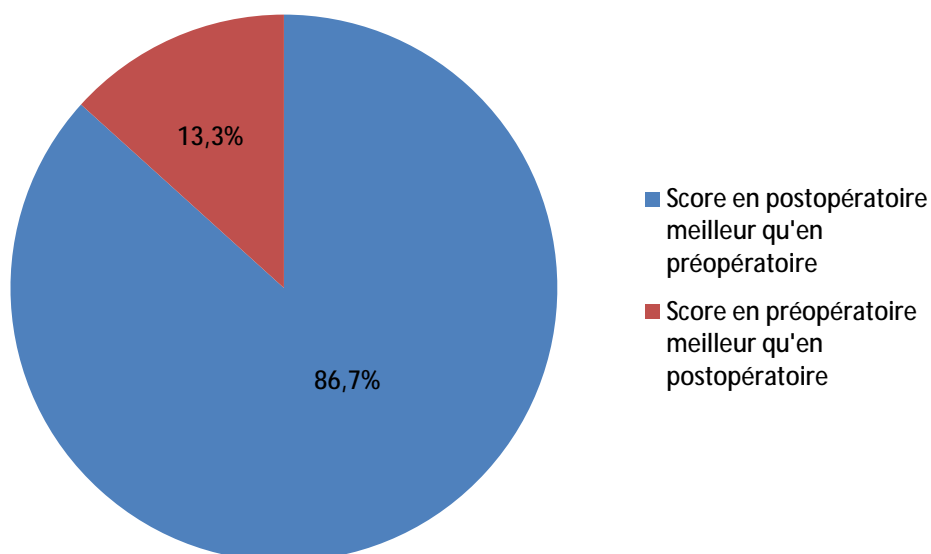
- La comparaison des scores cliniques pré- et postopératoires a montré des différences significatives entre:
 - L'état préopératoire Dopa OFF et l'état postopératoire Dopa OFF/Stim ON:
 - Score UPDRS III : On note une amélioration clinique directement imputable à la stimulation électrique à haute fréquence chez tous les patients; avec une moyenne d'amélioration de 52.2% et des extrêmes à 9 et 72%.
 - Score de Hoehn et Yahr : Amélioration clinique chez 8 patients, alors que 5 patients avaient le même score en préopératoire et 2 patients avaient un score meilleur en préopératoire.



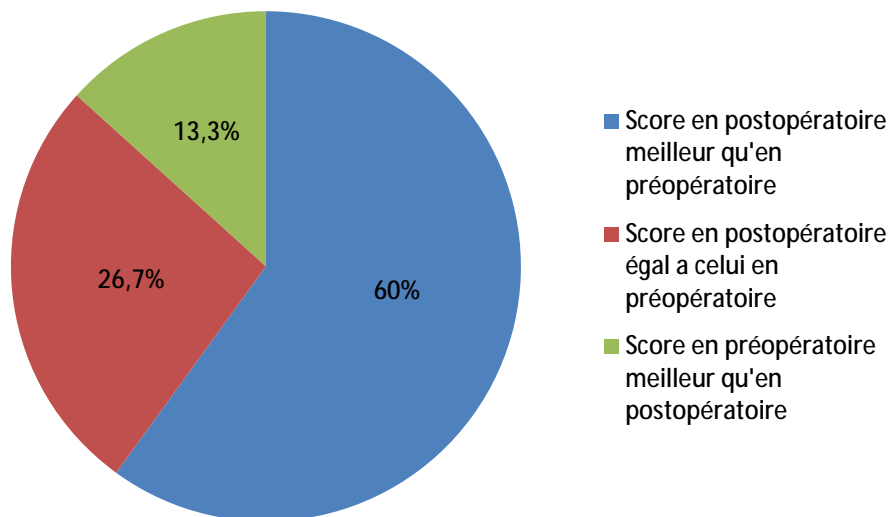
- Score de Schwab et England : Amélioration clinique chez 8 patients, alors que 4 patients avaient le même score en préopératoire et 3 patients avaient un score meilleur en préopératoire.



- L'état préopératoire Dopa ON et l'état postopératoire Dopa ON/Stim ON :
 - Score UPDRS III: Amélioration clinique chez 13 patients, alors que 2 patients avaient un score meilleur en préopératoire.



- Score de Hoehn et Yahr : Amélioration clinique chez 9 patients, alors que 4 patients avaient le même score en préopératoire et 2 patients avaient un score meilleur en préopératoire.



- Score de Schwab et England : Amélioration clinique chez 11 patients, alors que 4 patients avaient le même score en en préopératoire.

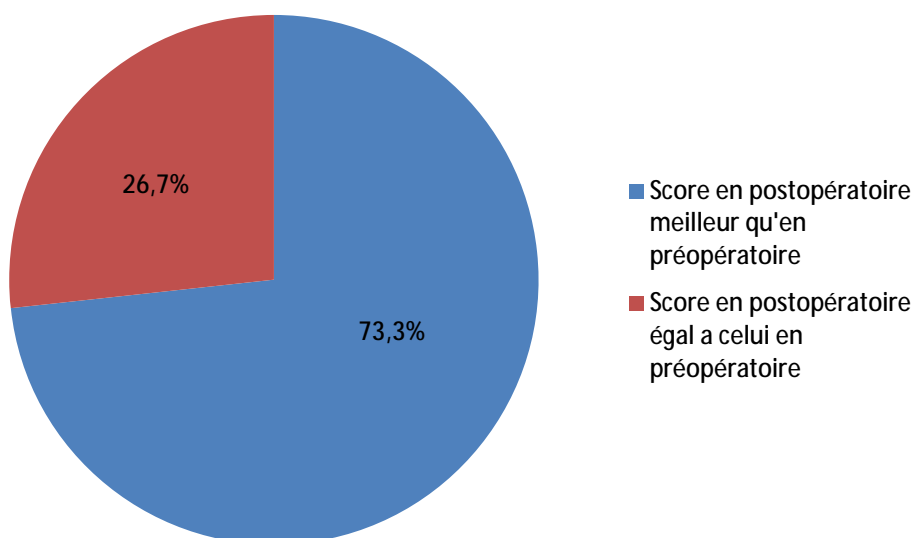


Tableau VIII : comparaison de la posologie de la L-Dopa et des complications liés au traitement en pré- et postopératoires.

Patient	DOPA /J en mg			Durée de dyskinésie Item 32 UPDRS IV			Durée des off Item39 UPDRS IV		
	Pré op	Post op	% d'amélioration	Pré op	Post op	% d'amélioration	Pré op	Post op	% d'amélioration
1	1125	562.5	50%	3	1	66,6%	2	0	100%
2	875	750	14,2%	2	0	100%	2	1	50%
3	575	500	13%	2	0	100%	2	1	50%
4	1125	1000	11,1%	2	1	50%	3	1	66,6%
5	875	700	20%	3	1	66,6%	2	0	100%
6	875	875	0%	2	0	100%	2	0	100%
7	1150	1000	13%	2	1	50%	2	1	50%
8	450	400	11,1%	2	0	100%	2	0	100%
9	875	375	57,1%	2	1	50%	2	1	50%
10	1225	400	67,3%	3	0	100%	2	1	50%
11	950	260	72,6%	4	1	75%	4	1	75%
12	950	400	57,9%	2	0	100%	1	1	0%
13	1125	200	82,2%	3	1	66,6%	2	1	50%
14	1800	600	66,6%	2	0	100%	3	1	66,6%
15	1600	600	62,5%	2	1	50%	3	1	66,6%
Moy.	1038,3	574,8	44,6%	2,4	0,53	77,9%	2,26	0,73	67,7%

- La comparaison des complications liés au traitement en pré- et postopératoires a montré:

- Amélioration du score de l'item 32 de l'UPDRS IV, permettant d'évaluer la durée de la dyskinésie, chez tous les patients de notre série, avec un score moyen passant de 2,4 en préopératoire à 0,53 en postopératoire soit une amélioration moyenne de 77,9%.

- Amélioration du score de l'item 39 de l'UPDRS IV, permettant d'évaluer la durée des fluctuations cliniques, chez tous les patients de notre série, avec un score moyen passant de 2,26 en préopératoire à 0,73 en postopératoire soit une amélioration moyenne de 67,7%.
- En postopératoire, les patients recevaient en moyenne 574,83 mg d'équivalent de L-dopa par jour avec des extrêmes à 260 et 1000 mg, soit une diminution significative de 44,6%.

VI-3- Complications post opératoire:

On n'a noté la survenue d'une seule complication infectieuse dans notre série, alors qu'aucune complication hémorragique n'a été objectivée.



VI-4- Effet indésirable :

En ce qui concerne les effets indésirables 2 patients avaient des troubles de concentrations, un patient avait une hallucination visuelle, 3 patients présentaient un syndrome dépressif, alors qu'une insomnie est survenue chez 3 patients.

V- Evolution postopératoire des patients dystoniques:

L'évolution postopératoire de Mr M.J :

- Aucune amélioration sur le plan moteur n'a été objectivée chez ce patient, avec notamment la persistance des contractions musculaire et de l'impossibilité de la marche.
- Persistance de la dysarthrie.
- Par ailleurs aucune complication ni effet secondaire n'ont été objectivés.

L'évolution postopératoire de Mr O.B :

- On a noté une bonne amélioration des signes cliniques chez ce patient.
- Sur le plan moteur : diminution de l'intensité et de la fréquence des contractions musculaires, amélioration de la qualité de la marche devenant moins difficile, et l'amélioration de la mobilité du pouce gauche qui était en flexion continu en préopératoire.
- Amélioration de la déglutition.
- Par ailleurs aucune complication postopératoire n'a été objectivée, mais par contre le patient rapporte la notion d'une insomnie.

L'évolution postopératoire de Mr A.B :

- On a noté une bonne amélioration des signes cliniques chez ce patient.
- Sur le plan moteur : diminution de l'intensité des contractions musculaires avec notamment une amélioration de l'opisthotonos et du torticolis, possibilité de la marche sans aide.
- Amélioration de la dysarthrie.
- Réduction de la dose du traitement.
- Par ailleurs aucune complication postopératoire ni effet secondaire n'ont été objectivés.

DISCUSSION

I- Données épidémiologiques

I-1- Epidémiologie de la maladie de parkinson :

Les données issues des analyses épidémiologiques de la MP peuvent sembler incohérentes au premier regard du fait de leur hétérogénéité. Il apparaît en effet d'assez grandes différences selon les origines géographiques, ethniques ou environnementales dans lesquelles ont été recrutés les sujets de l'expérience.

Mais si les études ne sont pas en accord sur certains points, elles tendent toutes à démontrer que la MP est une maladie liée à l'âge. Par contre il est difficile de trancher quand à l'influence du sexe. Alors qu'Elbaz trouve une incidence cumulative supérieure chez l'homme (ratio 1,5)³⁴, et Baldereschi une incidence deux fois supérieure par rapport aux femmes⁴⁰, de Rijk n'observe pas de différence de prévalence entre hommes et femmes⁴¹. Cette différence pourrait être due à une mortalité supérieure chez l'homme observée dans certaines études^{34, 42}, mais qui n'est pas toujours constatée⁴³.

Dans notre étude, il y a une prédominance féminine avec un ratio à 0,66, alors que l'âge moyen de notre série est de 49,5 ans.

Prévalence :

Toutes les études montrent que la prévalence de la MP augmente avec l'âge.

Elle est de 0,6 % de la population pour la tranche d'âge 65-69 ans et augmente jusqu'à 2,6 % pour la tranche 85-89 ans⁴¹. Globalement cela représente 1,8 % de la population de plus de 65 ans, ce qui correspondait à 3 765 000 personnes à travers le monde en 1997⁴².

Incidence :

Environ 305 000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an à travers le monde⁴². Toutes les études s'accordent également pour constater que l'incidence augmente avec l'âge. Selon les études, l'incidence annuelle varie de 110 à 330 pour 100 000 personnes au-delà de l'âge de 50 ans, puis augmente jusqu'à 400-500 pour 100 000 après 80 ans. Au niveau de la population générale l'incidence annuelle observée pour 100 000 habitants va de 10,8 pour le Minnesota « USA » à 17,2 en Finlande⁴⁴. Malgré cette variabilité importante selon les régions du monde, les incidences généralement observées en Europe et aux USA vont de 8 à 13 pour 100 000 habitants⁴².

I-2- Epidémiologie de la dystonie généralisée primaire :

Peu d'étude traitant l'épidémiologie de la dystonie sont disponible. Cela est expliqué par la rareté de la maladie, qui est perçue comme ayant une faible morbidité, et qui est généralement non mortelle. En outre, l'un des problèmes majeurs dans les enquêtes épidémiologiques est le sous diagnostique de la maladie, à cause de l'absence de critères cliniques valides et de test spécifique du diagnostic.

Prévalence :

Les études disponibles estiment que la prévalence de la dystonie primaire est de 2 à 50 cas par million pour la dystonie d'apparition précoce (tableau IX) et de 30 à 7320 cas par million pour la dystonie d'apparition tardive (tableau X).

Sur la base d'études fondées sur des services méthodologiquement plus robustes et sur le pourcentage probable de sous-diagnostic dans une zone donnée, l'estimation de la prévalence précises peuvent être de 111 cas par million pour la dystonie précoce chez les Juifs ashkénazes de la région de New York , 600 cas par

million pour la dystonie d'apparition tardive dans le nord de l'Angleterre, et de 3000 cas par million pour la dystonie d'apparition tardive chez la population italienne âgée de plus de 50 ans.

Ces différentes études montrent des variations d'estimations de la prévalence de la dystonie primaire, cela est dû à la différence des types études, y compris la source des cas et la définition des cas définitifs⁴⁵.

Tableau IX. Prévalence par million de la dystonie primaire d'apparition précoce selon les différentes études.

Etude	Région, années d'études	Echantillon	Age	cas	prévalence
Li et al ⁴⁶	Chine, 1983	63 195	Tous les âges	3	50
Nutt et al ⁴⁷	USA, 1952-80	406 976	Tous les âges	2	34
Nakashima et al ⁴⁸	Japon, 1988-93	245 000	Tous les âges	1	4
Risch et al ⁴⁹	USA, 1990	1 466 800	<28 ans	73	50
Castelon-konkiewitz et al ⁵⁰	Allemagne, 1996-97	1 807 000	Tous les âges	4	3
Matsumoto et al ⁵¹	Japon, 2000	1 459 130	Tous les âges	1	0.7
Butler et al ⁵²	Angleterre, 1993-2002	101 766	Tous les âges	4	40

Tableau X. Prévalence par million de la dystonie primaire d'apparition tardive selon les différentes études.

Etude	Région, années d'études	Echantillon	Age	Distribution de la dystonie	cas	Prévalence
Li et al ⁴⁶	Chine, 1983	63 195	Tous les âges	Focale	2	30
Nutt et al ⁴⁷	USA, 1952-80	406 976	Tous les âges	Focale	17	295
Nakashima et al ⁴⁸	Japon, 1988-93	245 000	Tous les âges	Focale	15	61
Kandil et al ⁵³	Egypt, 1988-90	42 000	Tous les âges	Focale	4	100
ESDE ⁵⁴	8 pays européens 1996-97	5 792 937	>20 ans	Focale	677	117
Defazio et al ⁵⁵	Italie, 1987-99	67 606	Tous les âges	Focal/segmentaire	9	133
Castelon-konkiewitz et al ⁵⁰	Allemagne, 1996-97	1 807 000	Tous les âges	Focal/segmentaire	182	101
Muller et al ⁵⁶	Italie, 2000	707	>50 ans	Focal/segmentaire	6	7320
Matsumoto et al ⁵¹	Japon, 2000	1 459 130	Tous les âges	Focal/segmentaire	146	101
Dung Le et al ⁵⁷	Norvège, 1999-2002	508 726	Tous les âges	Focal/segmentaire	129	254
Pekmezovic et al ⁵⁸	Serbie, 2001	1 602 226	Tous les âges	Focal/segmentaire	165	136
Butler et al ⁵²	Angleterre, 1993-2002	101 766	Tous les âges	Focal/segmentaire	43	430

Incidence :

L'incidence de la dystonie primaire a été jusqu'à 2010 examiné par deux études seulement. L'étude la plus ancienne « the Rochester Epidemiology Project », a

trouvé que la dystonie d'apparition précoce se produit chez 2 personnes par million par an, et la dystonie d'apparition tardive chez 24 personnes par million par an.

L'étude récente réalisée dans une population multiethnique de Californie du Nord a donné une estimation d'incidence de 11 personnes par million par an pour la dystonie cervicale seulement, avec une incidence plus élevées dans la population blanche⁵⁹.

II- Démarches diagnostiques :

II-1- Diagnostic positif de la maladie de parkinson idiopathique :

Pour définir la maladie de Parkinson, il faut un certain nombre de critères diagnostiques cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Il existe 2 critères diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique que nous allons citer rapidement :

- les critères de l'UKPDSBB (voir tableau XI).
- Et ceux du CAPSIT-PD et du CAPIT très similaires qui comprennent :
 - L'existence d'au moins deux signes parmi les suivants: rigidité, bradykinésie, tremblement de repos, trouble postural, l'un d'entre eux au moins devant être le tremblement de repos ou l'akinésie.
 - Absence de traumatisme, tumeur, infection, pathologie cérébro-vasculaire ou autre maladie neurologique connue.
 - Absence d'anomalie IRM.
 - Absence de prise de drogues, de toxiques, ou de médicaments.
 - Elimination des diagnostics différentiels suivants : paralysie supra-nucléaire progressive, atrophie multi-systématisée, maladie des corps de Lewy, et atrophie cortico-basale.
 - Une réponse dopaminergique significative.

Tableau XI: Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB)

(d'après Hugues et al)⁶⁰

Première étape : Diagnostic d'un syndrome parkinsonien
Bradykinésie + au moins l'un des symptômes suivants : Rigidité, tremblement de repos (4 à 6 Hz), instabilité posturale non ataxique
Deuxième étape : Exclusion des diagnostics autre que la MPi
<p><u>Absence de symptômes atypiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Crise oculogyre • Rémission prolongée • Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution • Paralyse supranucléaire du regard • Signes cérébelleux • Dysautonomie sévère précoce • Démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie • Signe de Babinski • Réponse négative à une posologie suffisante de L-Dopa <p><u>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en « marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes répétés, d'encéphalite certaine • Traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes • Existence de plus d'un autre cas dans la famille proche • Existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante sur la scannographie cérébrale • Exposition au MPTP

Troisième étape : Critères de diagnostic de la MPi (trois ou plus, sont

- Début unilatéral
- Présence d'un tremblement de repos
- Aggravation progressive
- Asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 à 100%)
- Mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère
- Réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus
- Evolution clinique sur 10 ans ou plus

MPTP : Méthylphényl-tétrahydropyridine

L'ensemble de nos patients répondaient à ces critères et présentaient une maladie de parkinson idiopathique.

II-2- démarche diagnostique devant les troubles dystoniques :

Pour parvenir à déterminer dans quelle catégorie devront être classés les troubles mis en évidence, outre l'impression clinique, il convient de suivre quatre grands axes d'investigation, à savoir l'âge de survenue, la présence ou non de signes cliniques et d'éléments anamnestiques évocateurs d'une cause particulière ou d'une dystonie secondaire, la topographie de la dystonie et enfin, les données de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

- ÂGE DE SURVENUE :

Les dystonies graves se rencontrent plus volontiers aux deux extrêmes âges de la vie. Les dystonies survenant avant trente ans ont souvent un caractère plus évolutif, elles débutent souvent aux membres inférieurs pour s'étendre au tronc et aux membres supérieurs.

- Avant trois ans, les dystonies hérédo-dégénératives prédominent.

- Entre trois et vingt-cinq ans, ce sont les dystonies primaires que l'on rencontre le plus souvent, notamment le groupe des dystonies idiopathiques de torsion (DYT-11). La survenue de dystonies secondaires ne doit pas être négligée, en effet, les accidents neurologiques survenant avant trois ans (anoxie néonatale, hémorragie péri-ventriculaire ou sous-durale) ne se manifestent souvent que plus tardivement, sous forme de dystonie, dans cette tranche d'âge. La plupart des autres dystonies secondaires peuvent également être retrouvées.
- - Après vingt-cinq ans, les dystonies idiopathiques focales dominent. Les dystonies secondaires sont toutefois fréquemment découvertes, par exemple chez les patients psychiatriques. Et certaines affections hérédo-dégénératives peuvent se manifester, notamment la chorée de Huntington.
- Les personnes âgées sont surtout frappées par les maladies hérédo-dégénératives liées à l'âge comme la maladie de Parkinson, la dégénérescence corticobasale, l'atrophie multisystémique ou le syndrome de Steel-Richardson-Olszewski (paralysie supranucléaire progressive) mais également par les dystonies focales et secondaires (en particulier post-AVC).

- CONTEXTE CLINIQUE :

Certaines anomalies associées, reprises dans le tableau IV (rappels chapitre II) peuvent orienter le diagnostic.

Il faut penser aussi éliminer une dystonie secondaire, Leurs principales causes sont reprises dans tableau III (rappels chapitre II).

- TOPOGRAPHIE :

Suivant la distribution corporelle de la dystonie, il est possible de récolter des informations précieuses pour l'orientation diagnostique. On distingue les dystonies focales où une seule partie du corps est touchée (ex : crampe de l'écrivain), les dystonies segmentaires où une région du corps toute entière est coupable (ex : dystonies crânio-cervicales, cervico-brachiales), les dystonies multifocales regroupant en fait différentes dystonies focales non contigues (ex : blépharospasme et crampe de l'écrivain) et enfin, les dystonies généralisées qui touchent le corps entier (en pratique au moins, les deux membres inférieurs et une autre partie du corps, ex: dystonie musculaire déformante) ou hémicorporelles (ex : dystonie secondaire à la destruction des noyaux gris hétérolatéraux) .

- DONNÉES DE L'IMAGERIE :

Les données iconographiques pertinentes, consistant idéalement en clichés RMN éventuellement complétés par une étude fonctionnelle de médecine nucléaire, peuvent être divisées en quatre catégories.

1. Examen protocolé comme normal, évocateur d'une dystonie primaire.
2. Examen montrant des lésions systématisées, bilatérales, plaidant pour une dystonie hérédo-dégénérative, comme le célèbre «œil de tigre» considéré comme pathognomonique de la dystonie progressive PKAN2 (anciennement maladie de Hallervorden et Spatz).
3. Examen montrant des lésions diffuses témoignant soit d'une maladie dégénérative avancée soit de séquelles diverses.
4. Enfin, l'imagerie peut démasquer une lésion focale, isolée, évocatrice d'une dystonie secondaire séquellaire.

Rappelons qu'une RMN normale avant l'âge de deux ans, doit être répétée une fois la myélinisation terminée⁶¹.

- Dans notre étude les 3 patients dystoniques avaient un début de la dystonie avant l'âge de 20 ans, de topographie généralisée et sans aucune pathologie associée ou anomalie à l'imagerie, ce qui évoquait une dystonie généralisée primaire.

III- Stratégie thérapeutique médicamenteuse :

III-1- Dans le cadre de la maladie de parkinson :

La mise en place de consensus de stratégies thérapeutiques à appliquer dans le cadre de la maladie de Parkinson, n'a pu se faire qu'après l'étude des résultats donnés par des études randomisées portant sur le stade initial de la maladie. Régulièrement de nouvelles études à la méthodologie sérieuse permettent d'affiner les connaissances cliniques des réponses thérapeutiques et de mettre au point de nouveaux schémas thérapeutiques.

Autant la démarche thérapeutique est bien établie pour les formes initiales de la maladie, autant les phases avancées ne bénéficient pas de protocoles standardisés du fait des diverses évolutions possibles et de la multitude des présentations cliniques possibles et du manque de recul ou d'études sur les avancées récentes en matière thérapeutiques.

III-1-a- La phase initiale de la maladie :

- Avant toute décision de mise en route d'un traitement, il est impératif d'apporter une information claire et exhaustive au patient : La bonne adhésion au traitement est la seule garante d'un résultat thérapeutique optimal. Ainsi, le praticien doit expliquer au patient et ce de façon systématique :

- Qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie ;
 - Qu'il s agit d'un traitement à long terme, à vie;
 - Que la mise en route du traitement sera très progressive afin d'améliorer la tolérance clinique;
 - Que les objectifs ne sont ni la guérison ni la disparition de tous les symptômes, mais plutôt de rendre compatible les symptômes avec la vie quotidienne du patient ;
 - Que les posologies élevées provoquent de nombreux effets indésirables, c'est pourquoi on travaille aux plus faibles posologies possibles;
 - Que la mise en route du traitement doit être suivie d'une évaluation de l'efficacité, objectivée par l'utilisation d'une échelle ou à défaut par l'impression clinique globale d'amélioration en pourcentage.
- Le choix de l'instauration du traitement en début de maladie dépend de la gêne fonctionnelle qui affecte le patient. Trois cas sont ainsi distingués :
- Aucune gêne fonctionnelle;
 - Gêne fonctionnelle minime;
 - Gêne fonctionnelle certaine;

i. Si le patient n'a aucune gêne fonctionnelle.

Dans ce cas aucun traitement n'est donné au patient. L'objectif est de retarder au maximum le recours à des traitements lourds et non exempts de conséquences (apparition de dyskinésies...).

ii. Si le patient a une gêne fonctionnelle minime.

On apportera un traitement d'appoint par sélégiline, amantadine ou anticholinergiques en fonction de l'âge et des signes du patient.

Par exemple : des anticholinergiques seront donnés chez un « jeune » patient n'ayant aucun trouble cognitif mais des tremblements prédominants.

iii. Si le patient à une gêne fonctionnelle certaine.

Dans ce cas, tout dépend de l'âge du patient :

- Avant 70 ans :

On utilise systématiquement des agonistes dopaminergiques afin de diminuer le risque d'akinésie dopa-induites. Aucune étude ne conclut à la supériorité de l'une ou l'autre molécule. Le choix de celle-ci dépend de la tolérance du patient (avec la possibilité d'effectuer des changements au besoin) et des habitudes de prescriptions du médecin. Il n'y a aucun intérêt à associer deux molécules de cette classe sauf dans le cas d'une substitution d'une molécule à la faveur d'une autre, suivant les équivalences de dose.

Plus tard lors de l'évolution de la maladie, les agonistes dopaminergiques sont associés avec la L-dopa (environ 3 ans après début du traitement). L'objectif est toujours de minimaliser la posologie de la L-dopa.

- Après 70 ans.

Ici le dogme « agoniste tôt ; L-dopa tard » ne tient pas. Le patient commence d'emblée par une dopathérapie isolée malgré les risques de dysautonomie encourus, les agonistes dopaminergiques entraînant trop d'effets indésirables chez cette catégorie de patient.

En ce qui concerne le choix d'une forme LP ou standard, aucune différence d'efficacité n'a été mise en avant.

Dans tous les cas, on évitera un sevrage brutal sous peine d'induire un syndrome malin des neuroleptiques par déficit en dopamine.

III-1-b- La phase évoluée de la maladie :

Ici aucune mesure consensuelle n'est retenue. La stratégie à mettre en œuvre dépend de l'état du patient. La détermination précise des troubles l'affectant est d'une importance primordiale. Le médecin et le patient doivent en conséquent être d'accord sur la signification des termes employés par les deux parties (dyskinésies, fluctuations...) afin de cerner le plus précisément possible la situation. Les traitements enclenchés seront ainsi les plus adaptés à la situation. Les affections parallèles peuvent rendre plus difficile le déroulement du traitement et le choix des alternatives thérapeutiques⁶².

III-2- Dans le cadre des troubles dystoniques :

Bien que le traitement soit idéalement étiologique, ceci reste peu applicable en pratique. C'est pourquoi la prise en charge des dystonies reste souvent peu spécifique.

Il convient de souligner le caractère nécessairement multidisciplinaire de la prise en charge de ces patients, avec la nécessité de séances de kinésithérapie, de physiothérapie et de relaxation, souvent très efficaces sur le plan symptomatique.

Ajoutons que l'usage d'antalgiques purs, quelle que soit leur puissance et même s'il s'agit d'opiacés, s'avère souvent très décevant pour contrôler la douleur.

Il convient de tenter un traitement de substitution dopaminergique devant toutes les dystonies hémi-corporelles, la plupart des dystonies généralisées et certaines dystonies segmentaires et multifocales.

Nonobstant le fait que les dystonies véritablement dopasensibles soient en fait exceptionnelles, le bénéfice majeur qu'apporte une éventuelle dopasensibilité ne saurait être négligé.

Ensuite, en cas de doparésistance, toute une série de molécules très diverses se disputent l'indication, sans qu'il existe de véritable consensus en la matière, principalement en raison du peu d'efficacité du traitement médicamenteux.

L'attitude la plus souvent admise consiste à élaborer une thérapeutique personnalisée, au cas par cas. Les molécules les plus utilisées sont reprises dans le chapitre rappels II-4.

Enfin, dans les cas rebelles, la possibilité de traitements plus invasifs doit être envisagée. Une stimulation intrapallidale peut être discutée, en fonction de la clinique, de l'âge et de l'état général du patient. On peut également proposer la mise en place d'une pompe délivrant du baclofène en intrathécal, en particulier pour les dystonies généralisées secondaires s'accompagnant de phénomènes spastiques. D'autres techniques efficaces existent, telles la myectomie des muscles coupables et les dénervations sélectives (qui sont réservées aux dystonies cervicales) ⁶³.

IV- Stratégie thérapeutique chirurgicale : stimulation cérébrale profonde

C'est depuis la fin des années 1980 début des années 1990 que le traitement par stimulation cérébrale profonde connaît un nouvel essor avec pour principe général le blocage de l'une des structures du circuit nigro-strio-pallido-thalamique dont l'hyperactivité se trouve être responsable des mouvements anormaux.

Ce sont généralement les symptômes qui orientent le choix de la structure cérébrale ciblée.

IV-1-indications de la SCP :

Maladie de Parkinson :

Le traitement par SCP a une indication dans la MP idiopathique dans le contexte de fluctuations motrices (dyskinésies, akinésie) ou de tremblement sévère avec un déclin fonctionnel, malgré le traitement pharmacologique antiparkinsonien.

Les critères de sélection pour cette pathologie ont été détaillé dans le rappel chapitre III-4.

Dystonie-dyskinésies :

La SCP a montré une efficacité certaine pour différentes formes de dystonie, avec un effet maintenu à long terme. La réponse au traitement dépend de la présentation clinique (si le syndrome dystono-dyskinétique est associé ou non à un syndrome pyramidal ou à d'autres signes neurologiques) et radiologique (la présence ou l'absence d'anomalies structurales macroscopiques).

Les critères de sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une SCP ont été aussi détaillé dans le rappel chapitre III-4.

Tremblement essentiel :

La SCP a une indication en cas d'un tremblement réfractaire aux traitements médicamenteux (incluant du propranolol et/ou de la primidone), et qui entraîne une perte fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne⁶⁴.

Les nouvelles indications de la SCP :

Depuis la réémergence de la stimulation cérébrale profonde en 1987 avec l'équipe de Grenoble qui a développé la SCP à haute fréquence, et depuis l'avènement de trois pathologies : maladie de Parkinson (MP), tremblement essentiel (TE) et dystonie, comme indications reconnues, nous assistons actuellement à un

foisonnement captivant des nouvelles indications de la SCP. Pas moins d'une vingtaine d'indications uniquement dans les champs de la neurologie et de la psychiatrie sont décrites.

Les principales nouvelles indications de la SCP sont : le syndrome de Gilles de la Tourette, le trouble obsessionnel compulsif, la dépression, les troubles de mémoire, la maladie d'Alzheimer, les troubles du comportement alimentaire, et les addictions aux substances (alcool, cocaïne, héroïne....) ⁶⁵.

IV-2- choix de la cible

IV-2-1- Dans le cadre de la maladie de parkinson idiopathique :

Trois cibles différentes peuvent être proposées lors de la MPI⁶⁶:

- le noyau sous-thalamique (NST);
- le pallidum interne (GPi);
- le noyau intermédiaire du thalamus (Vim).

Grâce aux travaux de Benabid en 1993, confirmés ensuite par de nombreuses études^{67, 68}, il a été démontré que la stimulation du NST était efficace sur tous les symptômes de la maladie de Parkinson, y compris le tremblement, et permettait de décroître de façon considérable les doses de L-dopa et d'agonistes dopaminergiques dès les premiers jours ou premières semaines suivant l'intervention. La réduction de la durée des phases « *off* » est significative, et est associée à une réduction du score de Hoehn et Yahr de près de 50% selon les études. Cependant cette intervention est délicate (petites dimensions de la cible) et nécessite un suivi neurologique postopératoire rapproché (ajustement fin des paramètres de stimulation et du traitement médicamenteux).

La stimulation du GPi est efficace sur les symptômes moteurs mais ne permet pas de baisser la dose de traitement dopaminergique. Elle peut être préférée en cas de suivi neurologique postopératoire réduit^{69, 70}.

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 les patients âgés présentant une MP dont le tremblement est le principal facteur invalidant⁷¹.

Dans notre étude, la cible chez les 15 patients parkinsoniens était le NST.

IV-2-2- Dans le cadre de la dystonie généralisée primaire :

La SCP a montré une efficacité certaine pour les différentes formes de dystonie, avec un effet maintenu à long terme⁷².

Les cibles utilisées dans le traitement des syndromes dystoniques par SCP sont le GPi, la cible la plus utilisée, et le thalamus. Néanmoins les résultats obtenus par la stimulation des noyaux thalamiques sont inférieurs aux résultats de la stimulation pallidale, à l'exception du traitement de la crampe de l'écrivain, ce qui pourrait s'expliquer par des mécanismes physiopathologiques différents des autres syndromes dystoniques. L'utilisation du NST dans le traitement de ces troubles reste extrêmement rare⁶⁴.

La stimulation de la partie postéro-ventrale (secteur sensorimoteur) du GPi est particulièrement efficace dans le cadre des syndromes dystoniques primaires. Cela a été prouvé pour la première fois, à la fin des années 1990, par l'équipe de Montpellier⁷³ qui a montré l'efficacité majeure de la stimulation pallidale dans les dystonies généralisées primaires de l'enfant et de l'adulte.

L'étude SPIDY (stimulation du pallidum interne dans la dystonie généralisée) dans le cadre d'une étude multicentrique (Lille, Grenoble et Paris) ⁷⁴ a démontré l'efficacité de la stimulation bipallidale dans les dystonies généralisées primaires, avec une amélioration de la sévérité de la dystonie en moyenne de 50 % dès 3 mois et une stabilité du résultat à un an. Cet effet positif était corrélé à l'amélioration du handicap et de la qualité de vie, ce qui confirme la pertinence du traitement pour les patients. L'arrêt du stimulateur se traduit par une aggravation de la dystonie sans retour au niveau préopératoire, ce qui suggère l'existence d'un post-effet. Enfin, la morbidité est faible, sans effets indésirables pérennes ni retentissement psychique ou intellectuel.

Dans notre étude la cible chez les 3 patients dystoniques était le GPi.

IV-3-Effet de la stimulation cérébrale sur les différentes cibles :

Comme nous l'avons vu, le choix de la cible en SCP est dicté par l'effet de la stimulation sur la symptomatologie du patient.

Le tableau 10 résume l'effet de la stimulation selon la symptomatologie et la cible.

Tableau XII: effets et indication du choix des cibles chirurgicales selon la symptomatologie⁷⁵.

	NST	GPI	Thalamus (VIM)
Tremblement :			
- Court terme	++	++	+++
- Long terme	+++	++	+++
Akinésie	+++	++	0/-
Marche	+++	++/-	0/-
Rigidité	+++	++	+
Dystonie de période OFF	+++	++	0/-
Dyskinésies liées à la L-Dopa :			
- Court terme	++	+++	+ / ++
- Long terme	+++	+++	+ / ++
Difficulté de la prise en charge post opératoire	Grande	Moyenne	Moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction post opératoire du traitement médicamenteux	+++	+ / 0	+ / 0

+++ : Efficacité importante, indication préférentielle

++ : Efficacité moyenne, indication possible

+ : Efficacité faible, indication discutable

0: Pas d'effet, pas d'indication

- : Aggravation, pas d'indication

a) Thalamus.

Les enregistrements électro-physiologiques d'Albe-Fessard de 1967 par microélectrodes ont mis en évidence la présence de cellules ayant une activité synchrone du tremblement de repos du parkinsonien au sein du thalamus moteur, plus précisément au niveau du noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus qui reçoit des afférences cérébelleuses et du noyau ventro-oral postérieur.

La SCP du VIM supprime les tremblements de façon spectaculaire (entre 80 et 90 % des cas) et permet une diminution du traitement médicamenteux de 30 %. Néanmoins, on observe au long cours un échappement fréquent du tremblement aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel. Il n'y a aucun effet sur l'akinésie et la marche. De rares effets secondaires peuvent apparaître tels des dystonies, mais ils sont réversibles à l'arrêt du traitement ou au réglage des paramètres de stimulation ce qui en fait une technique préférée à la thalatomie. L'apparition d'un syndrome cérébelleux est aussi possible. Toutefois, les effets secondaires persistants sont plutôt rares (0 à 3 %) ⁷⁶.

Lorsque l'électrode est placée plus profondément, de façon postérieure et médiane à la cible théorique au niveau du centre médian, on note une amélioration des dyskinésies liées à la L-dopa.

Notons que les formes purement tremblantes de la maladie de Parkinson sont rares et que leur évolution est souvent marquée par le passage à une forme mixte tremblante et akinéto-rigide avec des complications motrices de L-dopa.

Globalement la stimulation du noyau VIM ne permet pas au long cours un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs invalidants.

b) Pallidum.

Apparu en 1994, ce site est de moins en moins utilisé comme cible de la neurostimulation dans le cadre de la maladie de Parkinson. Une stimulation chronique du GPi est, tout comme la pallidotomie, très efficace sur les effets de types « On - Off » et les dyskinésies iatrogènes. D'autant plus lorsqu'elles surviennent pour de faibles posologies de L-dopa. L'effet sur la rigidité est immédiat et très important, le tremblement est généralement amélioré dans 80 % des cas, l'akinésie n'est que très peu modifiée ou même accentuée dans les territoires touchés par des dyskinésies. L'amélioration du syndrome parkinsonien est controlatérale mais aussi partiellement homolatérale. Elle est affectée d'une morbidité importante suivant les résultats publiés sur des séries très courtes de patients. Les effets secondaires sont de types flashes visuels lors des stimulations à forte intensité ou plus rarement amputation du champ visuel, des dystonies, des paresthésies, des états confusionnels. Ils sont réversibles dans 3 à 15 % des cas⁷⁷.

c) NST.

Les effets de la SCP au niveau du NST sont très nets sur les symptômes constituant la triade parkinsonienne. Une amélioration du score moteur de l'UPDRS III de 50 à 60 % est observée en phase « Off ». Cette amélioration est corrélée à la réponse préopératoire du test à la L-dopa. L'évolution des symptômes n'est cependant pas la même. La rigidité et les tremblements sont améliorés en quelques secondes, ce qui autorise une évaluation per-opératoire. En ce qui concerne l'akinésie, l'amélioration est plus lente et moins complète. Dans tous les cas, l'amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne est

plus marquée pour la phase « Off » alors qu'elle reste limitée pour la phase « On ».

La SCP du NST est aussi marquée par une amélioration rapide et franche des dystonies de phase « Off » avec diminution du phénomène douloureux qui l'accompagne.

L'effet sur les dyskinésies est probablement plus dû à la réduction de posologie de la L-dopa.

On a remarqué aussi que la SCP du NST a de nombreux effets bénéfiques dans différentes manifestations secondaires de la maladie de Parkinson (sommeil, douleur, troubles obsessionnels compulsifs, rapidité psychomotrice, bien être, anxiété et humeur). Une étude récente a évalué à 28 % l'amélioration de la qualité de vie, malgré une morbidité associée de 8%⁷⁸.

V- Complications de la SCP

La stimulation cérébrale profonde est une procédure chirurgicale longue, délicate et comme tout acte chirurgical, elle est susceptible d'entraîner des complications plus ou moins graves, à court et à long terme.

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

V-1- Complications liées à la chirurgie :

V-1-1- Complications liées à l'implantation des électrodes de stimulation :

Le risque de complications après implantation d'électrodes cérébrales profondes entraînant une morbidité avec retentissement sur la qualité de vie est de l'ordre de 2 à 4%⁷⁹. Ces complications comprennent principalement les

hématomes intracérébraux de localisation et de taille variables, pouvant laisser un déficit neurologique. Ce risque est présent dans moins de 2%⁸⁰ des cas et ce grâce à l'amélioration de l'IRM et du repérage anatomique en condition stéréotaxique permettant de visualiser les vaisseaux et de les éviter lors du choix des trajectoires utilisées, c'est pourquoi dans la majorité des cas, le saignement est cortical, au point d'entrée de l'électrode, et cette suffusion hémorragique et/ou les contusions entraînées par les électrodes observées sur la TDM et/ou l'IRM en postopératoire ont une évolution favorable en quelques semaines. Ils peuvent être évités en évitant les vaisseaux, mais aussi en travaillant à dure-mère fermée, sans déplacement du parenchyme cérébral ni baisse des pressions intracrâniennes, et en limitant le nombre d'électrodes d'exploration électrophysiologique.

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

Enfin peuvent apparaître en per-opératoire des confusions, des dyspnées, des crises épileptiques tonico-cloniques lors de l'enregistrement électrophysiologique généralisées dans de rares cas, mais sans anomalie tomodensitométrie⁸¹.

V-1-2- Complications liées à l'implantation du neurostimulateur :

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

chirurgie. Il est cependant réduit par l'utilisation d'une antibioprophylaxie per-opératoire et postopératoire.

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

A ces complications s'ajoute un faible risque de lésion de la veine jugulaire externe, la tunnélisation des prolongateurs se faisant à l'aveugle au niveau cervical, complication de survenue exceptionnelle⁸¹.

V-2- Complications liées à la stimulation : Les complications neuropsychiatriques :

Au delà des résultats favorables de la SCP et des complications liées à la chirurgie, se sont révélées des complications psychiatriques d'importance variable, surtout lors du choix du NST comme cible de stimulation⁸². Il s'agit principalement de troubles de l'humeur, de troubles anxieux et de troubles du comportement. Bien que ces complications soient connues, elles ne sont cependant acceptables que si la SCP entraîne une amélioration prévisible majeure des conséquences personnelles, familiales, sociales et professionnelles.

Celles-ci ont cependant l'inconvénient de se confondre dans certains cas avec les troubles psychiatriques pouvant être observés lors de l'évolution de la maladie, en dehors de toute stimulation cérébrale.

VI-2-1- La dépression :

Des épisodes dépressifs postopératoires ont été rapportés dans 1,5 à 25% des séries, les données de littérature sont cependant limitées, souvent par l'absence d'analyse psychiatrique préopératoire et de corrélations anatomo-cliniques précises⁸³. Cependant, l'expérience croissante des investigateurs suggèrent que le principal facteur de risque de décompensation dépressive, associée au risque suicidaire, est l'existence d'une dépression pré-morbide, ce qui suggère une conjonction entre vulnérabilité personnelle et stimulation.

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

Les traitements antidépresseurs ne sont pas efficaces, seule la réintroduction ou l'augmentation du traitement à visée dopaminergique permet d'améliorer l'apathie. Dans la mesure où les patients ont été opérés en raison de complications motrices sévères, il est préférable de privilégier un traitement agoniste dopaminergique plutôt que la lévodopa⁸⁴.

VI-2-2- Les états maniaques ou hypomaniaques :

Ils ont été rapportés chez 4 à 15% des patients, et sont décrits habituellement dans les trois mois qui suivent l'opération⁸⁵. Chez un même patient, il est même possible d'observer selon l'intensité appliquée au stimulateur, un état allant de la simple euphorie, à l'hypomanie, voire la manie avec hypersexualité ou agressivité⁸⁶. Des états similaires ont pu être observés en cas de surdosage des traitements dopaminergiques. L'ensemble de ces données a permis

de suggérer le rôle direct d'un effet cumulé de la stimulation et du traitement dopaminergique dans l'apparition de cette complication, puis par la suite grâce à d'autres études⁸⁷, la responsabilité de la modulation de circuits limbiques dans les affects.

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

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

VI-2-3- Les troubles anxieux :

Les troubles anxieux, anxiété généralisée, attaque de panique et phobie sociale sont présents à un degré variable chez près de 60% des parkinsoniens⁸⁸. Une aggravation postopératoire de l'anxiété généralisée a été notée chez 75% d'une série rétrospective, mais certains de ces patients avaient des antécédents psychiatriques et des difficultés d'adaptation sociale.

En fait, d'autres études prospectives ont montré une amélioration des troubles anxieux de 30 à 65% selon les études et les outils utilisés⁸⁹, laissant alors le rôle de la SCP sur les troubles anxieux relativement variables en fonction des patients.

VI-2-4- Les troubles du comportement :

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

Soulignons simplement que l'amélioration de ces troubles n'est obtenue que s'il est possible de diminuer les doses des traitements dopaminergiques en

postopératoires. Dans le cas contraire, la SCP peut aggraver, et non engendrer, les troubles du comportement.

Ces troubles sont à type de jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsifs, consommation compulsive d'aliments et à l'extrême, le syndrome de dysrégulation dopaminergique⁹⁰.

CONCLUSION

La stimulation cérébrale profonde des structures sous-corticales est un traitement efficace dans plusieurs maladies associées à des mouvements anormaux (MP, syndromes de dystono-dyskinétiques, tremblement essentiel).

Les indications de cette thérapie ont vécu une expansion importante ces dernières années du tremblement essentiel et la maladie de Parkinson initialement, à la dystonie, et d'autres maladies neuro-psychiatriques (syndrome de Gilles de la Tourette, trouble obsessionnel compulsif, dépression...).

Notre étude rapporte les résultats de la SCP chez 15 patients ayant une maladie de parkinson idiopathique sévère au stade de fluctuations motrices invalidantes, et chez 3 patients ayant une dystonie primaire généralisée.

La cible de stimulation était le NST chez les patients parkinsoniens et le GPI chez les patients dystoniques, et leur repérage était réalisé la veille de l'intervention chirurgicale grâce à une IRM de planification.

Le jour de l'intervention : un cadre de stéréotaxie est mis en place, une TDM cérébrale C+ en condition stéréotaxique est réalisée, et on procède ensuite à la fusion des données de l'IRM de pré-planification et du scanner sur le cadre grâce au logiciel de planification Surgiplan.

Le geste opératoire consiste à l'implantation de deux électrodes de stimulation qui seront connectés à un stimulateur, et qui seront mis en route 48h après la stimulation.

L'évaluation des patients opérés prenait en considération la réponse des symptômes moteurs, mais aussi les effets indésirables potentiels sur la cognition, le comportement et les complications éventuelles liées à la chirurgie et à la présence du matériel de stimulation.

Enfin, la stimulation cérébrale profonde, bien qu'apportant des résultats spectaculaires, ne reste qu'un traitement symptomatique, et la maladie continue sa progression naturelle avec apparition de signes non contrôlés par celle-là, nous mettant ainsi devant de nouvelles difficultés.

ANNEXE

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

I - Etat mental, comportemental et thymique

1 - Affaiblissement intellectuel

0 = absent

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelles de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace.

Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2 - Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun

1 = rêves animés

2 = hallucinations bénignes critiquées

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes

4 = hallucinations continuelles, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3 - Dépression

0 = absente

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines

2 = dépression durable (une semaine ou plus)

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4- Motivation - initiative

0 = normale

1 = moins franche que d'habitudes, plus passif

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières

3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

II - Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période ON et en période OFF)

5 - Parole

0 = normale

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter,

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = incompréhensible la plupart du temps.

6 - Salivation

0 = normale

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7 - Déglutition

0 = normale

1 = s'étrangle rarement

2 = s'étrangle occasionnellement

3 = nécessite une alimentation semi-liquide

4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

8 - Ecriture

0 = normale

1 = légèrement ralentie ou micrographique

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles

4 = la majorité des mots est illisible.

9- S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement

4 = on doit lui donner à manger.

10 - Habillage

0 = normal

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul

4 = totalement dépendant.

11 - Hygiène

0 = normale

1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12 - Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

0 = normal

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé

2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté

3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul

4 = dépendant.

13 - Chute non liée au piétinement

0 = aucune

1 = chutes rares

2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour

3 = en moyenne une chute par jour

4 = chutes pluriquotidiennes

14 - Piétinement lors de la marche

0 = aucun

1 = rare, peut avoir une hésitation au départ

2 = piétinement occasionnel lors de la marche

3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes

4 = chutes fréquentes dues au piétinement

15 - Marche

0 = normale

1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds

2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide

3 = difficultés importantes nécessitant une aide

4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16 - Tremblement

- 0 = absent
- 1 = léger et rarement présent
- 2 = modéré, gênant le patient
- 3 = important gênant certaines activités
- 4 = marqué, gênant la plupart des activités

17 - Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

- 0 = aucun
- 1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères
- 2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant
- 3 = sensations douloureuses fréquentes
- 4 = douleurs très vives

III- Examen moteur

18 - Parole

- 0 = normale
- 1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal
- 2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée
- 3 = altération marquée, difficile à comprendre
- 4 = incompréhensible

19 - Expression faciale

- 0 = Normale
- 1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
- 2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
- 3 = Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes
- 4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

20 - Tremblement de repos

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

21 - Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent

1 = Léger : présent lors de l'action

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action

4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

22 - Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absent

1 = Minimale ou apparaissant lors des manoeuvres de sensibilisation

2 = Légère à modérée

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

23 - Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement

4 = Peut à peine effectuer le mouvement

24 - Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

25 - Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

26 - Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied; l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm) (en position assise)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

27 - Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

0 = Normal

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai

2 = Se pousse sur les bras du siège

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide

4 = Incapable de se lever sans aide.

28 - Posture

0 = Normalement droite

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté

3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté

4 = Flexion marquée avec posture très anormale

29 - Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu).

0 = Normale

1 = Rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide

2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4 = Incapable de se tenir debout sans aide

30 - Démarche

1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion

3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide

4 = Ne peut marcher du tout, même avec aide

31 - Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = Aucune

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

IV - Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A - Dyskinésies

32 - Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ?
(information tenue par l'interrogatoire)

0 = aucune

1 = 1 à 25% de la journée

2 = 26 à 50% de la journée

3 = 51 à 75% de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

33 - Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

34 - Douleur: les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

35 - Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

0 = oui

1 = non

B - Fluctuations cliniques

36- Y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse?

0 = oui

1 = non

37 - Y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse?

0 = oui

1 = non

38 - Est-ce que certaines des périodes offs viennent soudainement, c'est à dire en quelques secondes?

0 = oui

1 = non

39 - Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?

0 = aucune

1 = 1 à 25% de la journée

2 = 26 à 50% de la journée

3 = 51 à 75% de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

C- Autres complications

40 - Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = oui

1 = non

41 - Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence) ?

0 = oui

1 = non

42 - Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = oui

1 = non

V – Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 stades :

Stade 1 = maladie unilatérale.

Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.

Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.

Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.

Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome.

Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.

Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI – L'échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient:

- 100 % : totalement indépendant,
- 90 % : indépendant mais plus lent,
- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur,
- 70 % : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent,
- 60 % : partiellement dépendant,
- 50 % : aidé 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

RESUME

RESUME

Notre étude est rétrospective portant sur 18 patients, bénéficiant d'une stimulation chronique bilatérale du noyau sous thalamique ou du GPi, pour une maladie de parkinson idiopathique sévère au stade de fluctuations motrices invalidantes chez 15 patients et pour une dystonie primaire généralisée chez 3 patients, au service de neurochirurgie du CHU HASSAN II de Fès entre Mars 2011 et Mai 2015.

Le but de ce travail est d'étudier les données cliniques ; la technique du repérage du Noyau sous thalamique ainsi que celle du GPi, détailler la technique chirurgicale, étudier les paramètres électrique de stimulation, et comparer l'évolution clinique de ces patients.

Notre série comprend 15 patients parkinsoniens (neuf femmes 60% et six hommes 40% avec un sexe ratio homme/femme de 0,66 et un âge moyen de 49,5 ans) et 3 patients dystoniques (100% hommes, avec une moyenne d'âge de 22,3 ans).

En ce qui concerne la présentation clinique préopératoire, les patients Parkinsoniens avaient, en l'absence d'un traitement dopaminergique ou équivalent (état Dopa OFF), un score moyen sur l'échelle motrice de l'UPDRS de 50.8/100, alors que sous traitement dopaminergique (état Dopa ON), le score moyen était de 20.4/100, révélant ainsi une bonne dopa sensibilité avec une moyenne d'amélioration de 59,8%. Le stade moyen de Hoehn et Yahr en état OFF était de 3.53/5, alors qu'en état ON, il était de 2,2/5. Enfin le score moyen de Schwab et England était de 48,66% en état OFF et de 71,33% en état ON.

Chez les patients dystoniques, la durée d'évolution de la maladie était de 12,33 ans en moyenne, deux patients étaient au stade de contraction douloureuse invalidante, alors qu'un patient pouvait marcher sans aide.

La procédure chirurgicale comprend schématiquement trois étapes: le repérage de la cible, l'implantation des deux électrodes de stimulation et la neurostimulation.

Dans l'état postopératoire, on note une amélioration significative de tous les scores, lors du passage de l'état OFF à l'état ON, chez tous nos patients.

La comparaison des scores cliniques préopératoires (Dopa ON) et postopératoire (Dopa ON/stim ON) a montré des différences significatives, avec une amélioration de tout les scores chez la majorité des patients.

On n'a noté la survenue d'une seule complication infectieuse dans notre série, alors qu'aucune complication hémorragique n'a été objectivée.

Les résultats très satisfaisants de notre série, encourage à poursuivre l'utilisation de cette technique chirurgicale.

ABSTRACT

Our retrospective study include 18 patients receiving chronic stimulation of the bilateral sub-thalamic nucleus or GPi, 15 patients had an advanced idiopathic Parkinson's disease with disabling motor fluctuations and 3 patients had a widespread primary dystonia, followed in the neurosurgery department of the CHU Hassan II of Fez between March 2011 and May 2015.

The aim of this work is to study the clinical aspect; the technique of locating the sub-thalamic nucleus and the GPi, detailing the surgical technique, study the electrical parameters of stimulation, and compare the clinical course of these patients.

Our series included 15 PD patients (nine women 60% and six men 40%, with a sex ratio man/woman of 0.66, and an average age of 49.5 years) and 3 dystonic patients (100% men, with an average age of 22.3 years).

Regarding the preoperative clinical presentation, Parkinsonian patients had in the absence of dopamine or equivalent treatment (Dopa OFF state) , an average score on the UPDRS motor scale of 50.8 / 100 , then under dopaminergic therapy (Dopa ON state), the average score was 20.4 / 100 , revealing a good dopa sensitivity with an average of 59.8% improvement . The average stage of Hoehn and Yahr in the OFF state was 3.53 / 5, while in ON state, it was 2.2 / 5. Finally, the average score of Schwab and England was 48.66 % in OFF condition and 71.33 % in the ON state.

Dystonic patients had an average of disease evolution of 12.33 years; two patients had a disabling painful contraction, while a patient could walk without assistance.

The surgical procedure schematically comprises three stages: the target determination, the placement of the two stimulation electrodes and the stimulation. In the postoperative state, there is a significant improvement of all scores, in the transition from the OFF state to the ON state, for all our patients.

Scores comparison between preoperative (Dopa ON) and postoperative (Dopa ON / stim ON) states, showed significant differences , with an improvement in all scores in the majority of patients.

The satisfactory results of our series, encourages further use of this surgical technique.

مقدمة

عملنا هذا هو دراسة استرجاعية تشمل 18 مريضاً تلقوا فيزياء عميقة ثنائية تحت مهلا أو الجسم المشاحبي داخل، لمؤثر المشال الرعش المجهول المسبب في مرحلة متقدمة عد 15 مريضاً، و خلال التوتير الأسلي على طفل وسبع عد تلك مريض في قنجر احه المخ و الأعصاب للمشفى الجامعي الحسن الثاني بغفس بين ملى 2011 و مايو 2015 .

و الهدف من هذا العمل هو دراسة لبيانات السريرية، تقنية تحديد مكان وجود مهلا و الجسم المشاحبي داخل، تفصيل عن التقنية لجر احية ، دراللبار امتر لتكهر بائيفلاد فيزي ، ومقارنة ظورا لحالة السريرية لهؤلاء المرضى .

درستنا تشمل 15 مريضاً بالمشال الرعش (شعبة نساء 60 % بومدة رجال 40 % مع شعبة الجنس ذكور / إناث 0.66 و متوسط أعمار 49.5 سنة) و 3 مريضاً لتوتير الأسلي (100 % ذكور ، بمتوسط سن 22.3 سنة).

و فيما يتعلق بالبيانات السريرية قبل الجراحة ، كان المرضى بالمشال الارتعاشي ، في غياب المو بامين أو ما يلا له (Dopa OFF) يتوفرون على متوسط درجة على مقياس UPDRS 100 / 50.8 ، ثم بوجود علاج المو بامين (Dopa ON) ، كان متوسط الدرجة هو 100 / 20.4 ، وهذا يدل عن حسليدو باجدة بمتوسط تعنى 59.8 % . و كان متوسط درجة « Hoehn and Yahr » في حالة (Dopa OFF) هو 3.53 / 5 ، بينما في حالة (Dopa ON) كان 2.2 / 5 .

أخيراً ، كان متوسط درجة « Schwab and England » هو 48.66 % في حالة OFF و 71.33 % في حالة ON .

أما المرضى الذين يعانون من خلال التوتير الأسلي ، كان متوسط ظهور المرض هو 12.33 سنة ، و كان اثنين من المرضى في مرحلة توتير مؤلم معجز ، في حين أن المريض لكخر كان يستطيع المشي من دون مساعدة .

العملية لجر احية تمر عبر ثلاث مراحل : تحديد الهدف ، تثبيت قطبين للتدفيز ثلث فيزي الصبي .

ما لجر احية ، كان هناك تعنى ملحوظ في جميع المرحلت ، فيالانتقال من حالة OFF للحالة ON ، لدى جميع المرضى .

وأظهرت المقارنة السريرية ما قبل العملية لجر احيه (Dopa ON) و ما بها (DopaON/stim) (ON) اختلافاً كبيراً ، مع تحسن في جميع المرحلت لكفالية المرضى .
ولقد لاحظنا حدوث مضاعفة تقنية واحدة في سلسلتنا ، في حين لم تكن هناك أي مضاعفات
نزيفية .

النتائج المرضية لها ته السلسلة ، شجع على الزيادة في سلسلتنا هذه لتقنية لجر احيه.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- F. Vingerhoets, H. Russmann, A. Carruzzo, P. Combremont, J. Ghika.
Mouvements anormaux (dystonie, athétose, chorée, ballisme) EMC-
Neurologie 1 (2004) 3-41
- 2- D. Gateff.
Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson. 2009; p:
32-34.
- 3- E. Kandel, J Schwartz et T Jessel.
Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York, United States, 4e édition,
2000
- 4- F. GRAY
Neuropathologie des syndromes parkinsoniens. Rev Neurol 1988; 144 : 229-
248.
- 5- GC. DAVIES , AC. WILLIAMS , SP. MARKEY
Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine
analogues. Psychiatry Res 1979; 1: 249-254
- 6- GB. SECHI, V. AGNETTI, M. PIREDDA et coll.
Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. Neurology 1992; 42:
261
- 7- MH. BHATT, MA. ELIAS, AK. Mankodi.
Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide
intoxication - five cases. Neurology 1999; 52 : 1467-1471
- 8- L. DEFEBVRE, K. DUJARDIN.
Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés.
Paris, Monographie du neurologue Masson 2006.
- 9- 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
- 10- M ZUBER.
Maladie de Parkinson. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique
de Médecine, 5-0950, 1998, 5 p

- 11- F. VIALLET, D. GAYRAUD, B. BONNEFOI, L. RENI, R. AURENTY.
Maladie de Parkinson idiopathique : Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Neurologie, 17-060-A-50, 2010.
- 12- F. VIALLET.
Fluctuations et dyskinésies lors de la maladie de Parkinson. Neurologie 1998 ;
6 : 21-24.
- 13- J. PERRET, JC. BOURRIN, F. CHEDRU, F. CARPENTIER, P. DAVOUS, P. HINAULT,
JM. WARTER.
La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Fédération
française de neurologie ; conférence de consensus 3 Mars 2012 page 10-15
- 14- F. VIALLET, Y. MEYNADIER, B. LAGRUE, P. MIGNARD, R. GANTCHEVA.
The reductions of tonal range and of average pitch during speech production
in "off" Mov Disord parkinsonians are restored by L-DOPA. Rev Neurol (Paris)
2000; 15 (suppl 3): 131
- 15- P. Dorosz.
Antiparkinsoniens. In : Guide pratique des médicaments. 24e ed. Paris :
Maloine, 2004.-1876 p-, 1072-1089.
- 16- L. Defebvre, M. Verin.
La Maladie de Parkinson. Monographies de neurologie. Paris : Masson, 2006.-
220 p.
- 17- F. Zagnoli, F. Rouhart.
Maladie de Parkinson. 2e éd. Rueil Malmaison : Doin, 2006, 209 p (Collection
conduites).
- 18- RWIJEYEKOON, RA BACKER.
Cell replacement therapy for Parkinson's disease. Biochim. Biophys Acta
(2008).
- 19- A. Albanese et al.
Dystonia: Clinical Approach. Parkinsonism and related disorders. 2007; 13 :
11 : 356-361.
- 20- Mark J Edwards.
Dystonia: a Clinical Approach. Acta neurol Taiwan 2008: 17: 219-227

- 21- LJ. Ozelius, JW. Hewett, CE. Page, et al.
The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat genet* 1997; 17: 40-8.
- 22- SB. Bressman, C. Sabatti, D. Raymond, et al.
The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54:1746-52.
- 23- M. Segawa, Y. Nomura, N. Nishiyama.
Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003; 54:S32-S45.
- 24- EM. Valente, MJ. Edwards, P. Mir, et al.
The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64:737-9.
- 25- P. Aquiar, KJ. Sweadner, JT. Penniston, et al.
Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia Parkinsonism. *Neuron* 2004; 43:169-75.
- 26- Z. Jedidi et al.
Comment j'explore les troubles dystoniques : un guide simple et pratique. *Rev Med Liege* 2009; 64: 11: 592-597
- 27- MJ. Edwards, NP. Quinn, KP. Bhatia.
Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. Oxford: Oxford University Press, 2008.
- 28- National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
The dystonias. NIH Publication 2012 No. 12-717
- 29- V. Gonzalez et al.
Le rôle de la neurochirurgie fonctionnelle dans le traitement des mouvements anormaux. *Pratique neurologique*. *FMC* 2013; 4 :102-107
- 30- R. CARRON et al.
Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale à haute fréquence. *Revue de littérature et concepts actuels*. *Neurochirurgie* 2012.
- 31- A.L. BENABID, S. CHABARDES, J. MITROFANIS, P. POLLAK.
Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 67 - 81.

- 32- D. DEVOS et coll.
Mécanismes physiopathologiques de la stimulation à haute fréquence dans la maladie de Parkinson : restauration des systèmes oscillatoires de haute et basse fréquences. Rev Neurol (Paris) 2005 ; 161 : 11, 1029-1043.
- 33- G. SCHALTENBRAND, W. WAHREN.
Atlas for Stereotaxy of the Human Brain 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1977.
- 34- A. Elbaz, J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell, B. J. Peterson, J. E. Ahlskog, D. J. Schaid et W. A. Rocca.
"Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease." Journal of Clinical Epidemiology 55(1) (2002).: 25-31.
- 35- D. Gateff.
Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson. 2009; p: 192-195
- 36- L. Cif, V. Gonzalez-Martinez, X. Vasques, A. Corlobé, AM. Moura, A Bonafé, et al.
Staged implantation of multiple electrodes in the internal globus pallidus in the treatment of primary generalized dystonia. J Neurosurg 2012; 116(5):114-452.
- 37- C. Andrews, I. Aviles-Olmos, M. Hariz, T. Foltynie.
Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of Individual patient outcomes J Neurol Neurosurg Psychiatr 2010; 81(12):1383-9.
- 38- M. Vidailhet, J. Yelnik, C. Lagrange, V. Fraix, D. Grabli, S. Thobois, et al.
Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol 2009; 8 (8):709-17.
- 39- V. Gonzalez, L. Cif, E. Sanrey, P. Coubes.
Le rôle de la neurochirurgie fonctionnelle dans le traitement des mouvements anormaux. Pratique neurologique FMC 2013 ; 4 ; 102-107

- 40- M. Baldereschi, A. Di Carlo, W. A. Rocca, P. Vanni, S. Maggi, E. Perissinotto, F. Grigoletto, L. Amaducci et D. Inzitari (2000).
"Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging." *Neurology* 55(9): 1358-63.
- 41- 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 (2000).
"Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." *Neurology* 54 (11 Suppl 5).
- 42- N. Kontakos et J. Stokes (1999).
"Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: XII. Maladie de Parkinson Percées récentes et nouvelles orientations." *Maladies chroniques au Canada* 20(2): 65-85.
- 43- M. A. Hely, J. G. Morris, R. Traficante, W. G. Reid, D. J. O'Sullivan et P. M. Williamson (1999).
"The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 67(3): 300-7.
- 44- CM. Tanner et DA. Aston (2000).
"Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes." *Current Opinion in Neurology* 13(4): 427- 30.
- 45- G. Defazio, G. Abbruzzese, P. Livrea, and A. Berardelli
Epidemiology of primary dystonia. *The lancet neurology* vol 3 November 2004
- 46- S. Li, B. Schoenberg, CC. Wang, et al.
A prevalence survey of Parkinson's diseases and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985; 42:655-57.
- 47- JG. Nutt, MD. Muenter, A. Aronson, et al.
Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3:188-94.
- 48- K. Nakashima, M. Kusumi, Y. Inoue, K. Takahashi.
Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10:440-43

- 49- N. Risch, D. de Leon, L. Ozelius et al.
Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Gen* 1995; 9:152–59.
- 50- E. Castelon Konkiewitz, I. Trender-Gerhard, C. Kamm et al.
Service-based survey of dystonia in Munich. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 202–06.
- 51- S. Matsumoto, M. Nishimura, H. Shibasaki, R. Kaji.
Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with western countries. *Mov Disord* 2003; 18:1196–98.
- 52- AG. Butler, PO. Duffey, MR. Hawthorne, MP. Barnes.
An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of Northeast England over the past nine years. *Dystonia* 4, *Adv Neurol*, vol 94. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004: 95–99.
- 53- M. Kandil, SA. Tohgamy, MA. Fattah et al.
Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1994; 13:202–10.
- 54- The ESDE (Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group.
A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247:787–92.
- 55- G. Defazio, P. Livrea, R. De Salvia et al.
Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 2001; 56:1579–81.
- 56- J. Muller, S. Kiechl, GK. Wenning et al.
The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* 2002; 59:941–43.
- 57- K. Dung Le, B. Niulsen, E. Dietrichs.
Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61:1294–96.
- 58- T. Pekmezovic, N. Ivanovic, M. Svetel et al.
Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord* 2003; 18:1389–92.
- 59- G. Defazio et al.
The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *European Journal of Neurology* 2010, 17 (Suppl. 1): 9–14

- 60- AJ. HUGHES, SE. DANIEL, L. KIFFORD, AJ. LEES.
Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1992; 55: 181-184
- 61- A. Albanes, MP. Barnes, KP. Bhatia et al.
A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes. Report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J neurol*, 2006, 13, 433-444.
- 62- D. Gateff
Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson. 2009;p 188-191
- 63- Thomas T. Warner, Susan B. Bressman.
Clinical Diagnosis and Management of Dystonia. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 2007.
- 64- V. Gonzalez, L. Cif, E. Sanrey, P. Coubes.
Le rôle de la neurochirurgie fonctionnelle dans le traitement des mouvements anormaux. *Pratique neurologique FMC* 2013 ; 4 ; 102-107
- 65- J. Bally, C. Luscher, A. Berney, L. Mallet, P. Pollak, J. Santos.
Stimulation cérébrale profonde: nouvelles cibles et nouvelles indications. *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 : 977-82
- 66- V. FRAIX, P. POLLAK, S. CHABARDES, C. ARDOUIN, A. KOUDSIE, A. BENAZZOUZ, P. KRACK, A. BATIR, J.F. LE BAS, A-L. BENABID.
La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 5, 511-521.
- 67- P. LIMOUSIN, P. POLLAK, A. BENAZZOUZ et al.
Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation.
Lancet, 1995, 345: 91-95.
- 68- P. POLLAK, V. FRAIX, P. KRACK et al.
Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord* , 2002a, 17: S75-83.
- 69- KA. Follett, FM. Weaver, M. Stern et al.
Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077-91.

- 70- VJJ. Odekerken, T. van Laar, MJ. Staal et al.
Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAP study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37-44.
- 71- AL. Benabid, P. Pollak, E. Seigneuret et al.
Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:39-44
- 72- J. Volkmann, A. Wolters, A. Kupsch, J. Müller, AA. Kühn, GH. Schneider et al.
Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012;11(12):1029-38.
- 73- P. Coubes, A. Roubertie, N. Vayssiere, S. Hemm, B. Echenne.
Treatment of DYT1-generalised Dystonia by bilateral electrical stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000, 355: 2220-2221
- 74- L.Vercueil, M. Vidailhet, et le groupe SPIDY.
Stimulation pallidale dans la dystonie généralisée primaire. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 4, 381-383.
- 75- L. Defebvre, M. Verin.
La Maladie de Parkinson. Monographies de neurologie. Paris : Masson, 2006 . p 181
- 76- PR. SCHUURMAN, DA. BOSCH, PM. BOSSUYT and coll.
A comparison of continuous thalamic stimulation and thalatomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 342 : 461-468.
- 77- P. Coubes, A. Roubertie, N. Vayssiere, S. Hemm, B. Echenne.
Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *The lancet* Volume 355, Issue 9222, Jun 2000, Pages 2220-2221
- 78- G. KLEINER-FISMAN, J. HERZOG, DN. FISMAN, F. TAMMA, KE. LYONS, R. PAHWA, et al.
Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006 Jun; 21 (Suppl. 14): S290e304
- 79- BRUDER et al.
Complications post-opératoires en chirurgie réglée. La réanimation chirurgicale. S. Verlag ; Paris, 2007 ; pp. 301 - 316.

- 80- UMEMORA et al.
Deep brain stimulation for movement disorders : morbidity and mortality in 109 patients. *Neurosurg*; 2003 ; 98 : 779 – 784.
- 81- V. MENDES MARTINS, et al.
Complications chirurgicales de la stimulation cérébrale profonde : expérience clinique à propos de 184 cas. *Neurochirurgie*, 2012.
- 82- JL. HOUETO, V. MESNAGE, L. MALLETT et al.
Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 ; 72: 701-707.
- 83- C. ARDOUIN, V. VOON, Y. WORBE, N. ABOUZAR, V. CZERNECKI, H. HOSSEINI et al.
Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*; 2006 ; 21 : 1941 – 6.
- 84- N. Jaafari, P. Giré, J.L. Houeto.
Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson et complications neuropsychiatriques. *Presse Med*. 2009 ; 38 : 1335-1342.
- 85- V. VOON, C. KUBU, P. KRACK, JL. HOUETO, AI. TROSTER.
Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006 ; 21 : S305 – 27.
- 86- LM. ROMITO, M. RAJA, A. DANIELE, MF. CONTARINO, AR. BENTIVOGLIO, A. BARBIER et al.
Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 ; 17 : 1371 – 4.
- 87- M. TRILLET, A. VIGHETTO, B. CROISILE, N. CHARLES, G. AIMARD.
Hémiballisme avec libération thymo-affective et logorrhée par hématoème du noyau sous- thalamique gauche. *Rev Neurol (Paris)*; 1995 ; 151 : 416 – 9.
- 88- D. AARSLAND, JP. LARSEN, NG. LIM, C. JANVIN, K. KARLSEN, E. TANDBERG et al.
Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492-6.

- 89- JL. HOUETO, L. MALLET, V. MESNAGE, S. TEZENAS DU MONTCEL, C. BEHAR, M. GARGIULO et al.
Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation.
Arch Neurol 2006; 63: 1090 – 5.
- 90- AH. EVANS, R. KATZENSCHLAGER, D.PAVIOUR, JD. O’SULLIVAN, S. APPEL, AD. LAWRENCE et al.
Punding in Parkinson’s disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. Mov Disord 2004; 19: 397 – 405