



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 246

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2022

PAR

Mlle. Salma BELLASRI

Née le 10 Mars 1995 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Maladie de Parkinson – Neurochirurgie – Neurologie – Stimulation cérébrale profonde
Noyausousthalamique – Thalamus.

JURY

Mme. M. OUALI IDRISSE

PRESIDENTE

Professeur de Radiologie.

Mr. M. MEJJATI

RAPPORTEUR

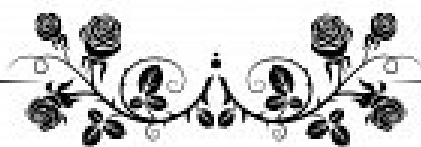
Professeur de Neurochirurgie.

Mr. M. CHRAA

JUGE

Professeur agrégé de Neurologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*Liste
des professeurs*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie- réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie- virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI	Chirurgie générale

		Abdelouahed	
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation

CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino- laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI MahmoudAmine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physiqueet réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAHA Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation

Amine			
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie

CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOU Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.



C'est avec amour, respect et gratitude que

✿ Je dédie cette thèse....



Le Tout puissant, le Miséricordieux, Seigneur de l'univers, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin. Je te dois ce que je suis, Louanges et remerciements, Pour ta clémence et miséricorde.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens à dire profondément et sincèrement merci.

*A ma très chère et douce maman Madame SABIR Latífa
À toi la plus douce et la plus merveilleuse des mamans,
Tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'immense amour
que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour
tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de
consentir pour mon éducation, la construction de ma
personnalité et mon bien-être. Tu as cru en moi quand je n'y
croyais plus.*

*Tu as toujours été la source de ma force et de ma confiance en
moi. Quand je me sentais un peu perdue, je retrouvais élan et
rassurance dans tes bras. Aucun hommage ne saurait
transmettre à sa juste valeur : l'amour, le dévouement et le
respect que je porte pour toi.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton
amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont
fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de
mes études.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un
témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon
profond respect. Dieu tout puissant te protège du mal, te
procure longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te
rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime maman

À mon très cher papa Monsieur Bellasri abdellah

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu es mon père exemplaire, mon ami intime et mon confident, l'homme de ma vie. On dit un papa est le premier amour de sa fille ; tu l'es et tu resteras mon amour éternel. Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout. Tu étais là, présent à chaque pas dans ma vie. Tu es mon assurance et mon guide partout où je vais. Tu as toujours été un exemple à suivre. Ton honnêteté, ta droiture, ton ardeur au travail n'ont pas d'égal. Je suis très fière de t'avoir comme père et de dire que je suis ta fille et j'espère à moi tour d'être à la hauteur de tes espérances et fierté. En ce jour, ta petite fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir. Que dieu le tout puissant te garde et te donne longue vie, santé et prospérité pour que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime papa

À mes adorables sœurs Hasnaa et Sanaa

La joie de ma vie. Je me rappelle de notre enfance joyeuse, de nos folies et nos délires, nos rêves qu'on a bâti ensemble, nos projections et projets d'avenir. Vous m'avez épaulé tout au long de mon chemin, vous étiez mes confidentes, mon soutien et ma source d'inspiration. Vous aviez toujours su comment faire de mes moments de doute et de découragement des anecdotes à en mourir de rire. Vous avez toujours réussi à me pousser vers l'avant. Merci. Merci d'être toujours là, de me supporter et de m'accompagner dans tous mes choix et décisions.

Que ce travail soit témoignage de mon amour, mes sentiments les plus sincères et ma reconnaissance. Je vous aime.

À mon très cher époux Abdoulhamid

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi.

Je te remercie mon amour de m'avoir procuré tout le soutien et la tendresse dont j'avais besoin tout au long de ce travail.

Tu as toujours été présent, depuis mon enfance, à mes côtés, avec ton soutien tes encouragements et ta foi en moi. Tu m'as accompagné durant toutes mes expériences et tu as cru en moi aux moments où j'en avais le plus besoin.

Merci d'avoir donné un sens à ma vie, merci pour ton amour sincère. Merci de m'avoir suivi et de m'avoir encouragé dans mes projets et dans mes rêves les plus fous, de m'inciter à faire de mon mieux pour atteindre mes objectifs.

Je te dédie ce modeste travail qui est aussi le témoignage de mon amour inconditionnel, estime et respect que j'ai pour toi ; en implorant DIEU le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité, de santé et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.

Tu es la joie de ma vie, je t'aime

*À mes grands parents Mr Sabir Mohamed et Mme Ayoubi
Fatima*

Vos âmes m'arrosent de bénédictions. Voir la joie briller dans vos yeux n'a pas de prix. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements, votre amour qui ne connaît pas de limites. Vous m'avez toujours poussé à être juste, correcte et reconnaissante. Vous m'avez appris les bonnes manières, et que le bonheur réside dans les choses les plus simples de la vie. Vous êtes la lumière qui illumine nos chemins, que cette lumière ne cesse de perdurer.

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Pour tout ce que vous avez fait pour moi, que Dieu vous guérisse et vous procure longue vie, santé et bonheur.

Je ne vous le dis peut être pas assez, mais je vous aime du plus profond de mon cœur.

À la mémoire de ma grande mère Aïcha

Tu es toujours avec moi, dans mon cœur et dans mon esprit. Tant de souvenirs me passent par la tête, je n'en garde que les bons. Ton sourire et ton sens d'humour me manquent tellement. J'aurais aimé que tu sois présente en ce jour, de voir ta petite fille réaliser un de ses projets les plus grands.

Je te dédie ce modeste travail et puisse DIEU tout puissant, avoir ton âme dans sa sainte miséricorde.

À toute la famille

*À mes chers oncles, à mes chères tantes, à mes cousins, à mes
cousines, à ma belle-famille*

*J'aurai aimé citer chacun de vous par son nom, mais même
mille pages ne sauraient suffire pour vous témoigner toute mon
affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à
votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours
de vous honorer.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé

À ma chère amie Soukaina Aabbar

*Le hasard fait bien les choses. On ne s'est connues que quelques
années maintenant mais elles étaient suffisantes pour créer
une amitié aussi solide et sincère. Tu es l'un des plus beaux
cadeaux que mes années d'internat m'ont offerts. Tu étais
toujours présente dans les bons et mauvais moments. Ensemble
on a pu dépasser tant d'obstacles, on a vécu beaucoup de belles
expériences dont je garderai toujours souvenir. À chaque fois
que me sentais perdue tu étais là, la réponse en main. Merci
pour m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail,
merci pour ton soutien et encouragements qui m'aidaient à
tenir le coup.*

*Que ce travail soit l'expression de mes sincères sentiments, mon
amour et ma reconnaissance à ton égard.*

*Je prie Dieu de garder cette belle amitié pour le restant de nos
jours.*

À mes chères amies

Fatimazahra Elouïhen, Salima Elbannouni, Sara Tíbel
Cela fait combien déjà ? Je ne compte plus les années, vous avez toujours été là, m'épaulant, me soutenant et me poussant toujours vers l'avant.

À fatimazahra, ce qu'on a vécu ensemble est juste exceptionnel. De l'école à l'université, on a entamé cette aventure ensemble avec ses meilleurs et pires moments. Tu as toujours soutenu mes choix et décisions, tu as toujours été là quand j'en avais besoin. Tu as été une véritable sœur. Merci. Je n'oublierai jamais ces belles et folles années passées ensemble. À salima, je ne me rappelle même pas de l'époque où on ne se connaissait pas encore. Tant de moments partagés ! Tout a commencé par les longues journées passées au parc à jouer ensemble à la crèche, ce fut un temps simple, innocent et plein d'insouciance qui a fait naître une aussi belle et pure amitié. Je te remercie pour ta constante présence, ton soutien et tes précieux conseils.

À sara, aux fous rires qu'on se tapait en classe, aux interminables discussions nocturnes, à nos premières virées, à nos après-midi d'ados, à toi ! Merci de m'avoir accompagnée dans cette belle aventure et de m'avoir soutenue comme tu pouvais.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, vous êtes ma seconde famille et je souhaite vous avoir toujours à mes côtés. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon grand amour et je vous souhaite une vie pleine de santé, de succès et de bonheur.

À mes chers amis

À Sofia Leknizi, à Sahar Aoummane, à Soumia Bekkar, à Soukaina Faik, à Ayoub Slam, à Khalil Mellali, à Mohammed Boualaane, à Sofia Boulaadam, à Fatima Kichti, à Walid Benfaddoul, à Hassari Jawad, à Fatimasahra Elhyani, à Sara Mouhmouh, à Soukaina Noubail... la liste est longue

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Que notre fraternité reste éternelle.

À mes collègues

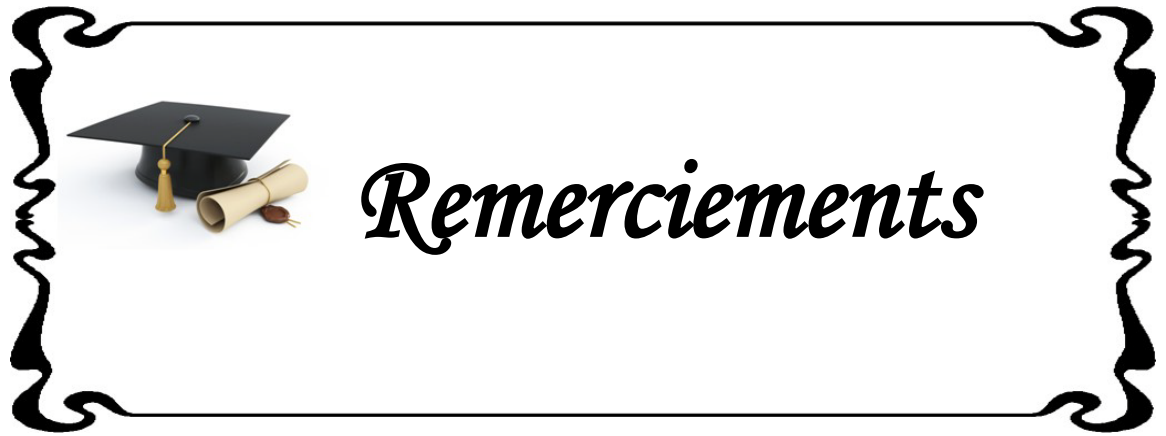
À Fatima Amaoune, à Imane Lakhal, à Sara Ait Oussous, à Fatimazahra El Alaoui, à Soukaina Mhaïmer, à Hiba Kherbach

Vous êtes plus que de simples collègues pour moi, vous êtes une seconde famille. Je suis chanceuse de passer mes années de résidanat avec une si belle équipe pleine d'amour. Merci pour votre sens de partage et de fraternité. Merci pour votre présence et vos encouragements. Merci pour les moments de joie et de folies qui font de mon résidanat une si merveilleuse expérience.

Je vous dédie ce modeste travail en l'expression de mon amour et de ma reconnaissance, et j'espère qu'on formera ensemble une team soudée à l'avenir.

*À l'AMIAG, à tous mes amis et collègues de la FMPM
Merci pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble. Je
saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect
et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.*

*A tous les patients que j'ai rencontrés lors de mon cursus,
A tous mes professeurs et médecins qui m'ont formé,
A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation
de ce travail A ceux que je n'ai pas cités,*



*À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE
Madame le professeur OUALI IDRISSE MARIEM
Professeur de radiologie
CHU MOHAMMED VI - MARRAKECH*

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité et modestie avec lesquelles vous m'avez accueillie. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.

*A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
Monsieur le professeur MEJJATI Mohammed
Professeur de Neurochirurgie
CHU SOUSS MASSA - AGADIR*

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de me confier ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension m'ont profondément marquée. J'ai pris beaucoup de plaisir à réaliser ce travail avec vous. Votre disponibilité est juste admirable. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude.

*A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur le professeur CHRAA MOHAMED
Professeur de Neurologie
CHU MOHAMMED VI - MARRAKECH*

Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Votre bienveillance et modestie m'ont profondément marquée.

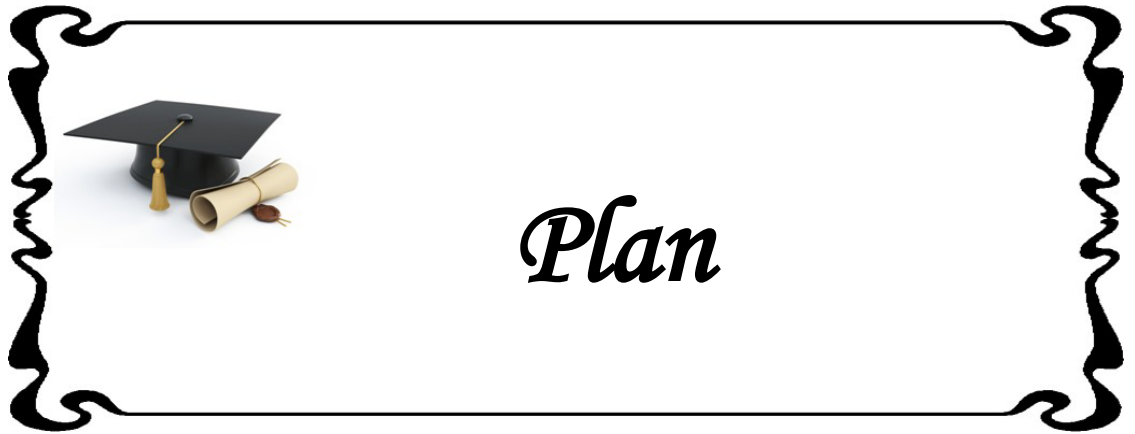
Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mes sentiments respectueux et dévoués.



Liste des abréviations

MPI	: Maladie de parkinson idiopathique
MP	: Maladie de parkinson
NGC	: Noyaux gris centraux
NST	: Noyau sous thalamique
Vim	: Noyau ventral intermediaire
Gpe	: Globuspallidus externe
Gpi	: Globuspallidus interne
Gpm	: Globuspallidusmedian
SNr	: Substance noire réticulée
SNC	: Substance noire compacte
Vop	: Noyau ventro oral postérieur
Voa	: Noyau ventro oral antérieur
UPDRS	: Unifiedparkinson'sdisease rating scale
BDI	: Beck depression inventory
HAM-A	: Hamilton anxiety rating scale
UKPDSBB	: L'united kingdom parkinson's disease society brain bank
AMS	: Atrophie multi systématisée
PSP	: Paralysie supra nucléaire progressive
MDS	: Movement disorder society
MDS-UPDRS	: Movement disorder society – unified parkinson's disease rating scale
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
EEG	: Électroencéphalogramme
EMG	: Électromyographie
MADRS	: Montgomery and asberg depression rating scale

MMS	: Mini mental state
DRS	: Mattis dementia rating scale
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
ICOMT	: Catéchole-méthyltransférase
IMAO-B	: Inhibiteur de monoamine oxydase b
GAF	: Glaucome aigu à angle fermé
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
NFS	: Numération formule sanguine
GB	: Ganglions de base
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
SCP	: Stimulation cérébrale profonde
AVQ	: Activités de la vie quotidienne
DBS	: Deepbrain stimulation
PPN	: Noyau pédonculopontin
TH	: Tyrosine hydroxylase
AADC	: Acide L-amino-aromatique décarboxylase
GTPCH	: Guanosine triphosphate cyclohydrolase/cyclohydrolase I
GAD	: Décarboxylase de l'acide glutamique
GDNF	: Glial cell-derived neurotrophic factor

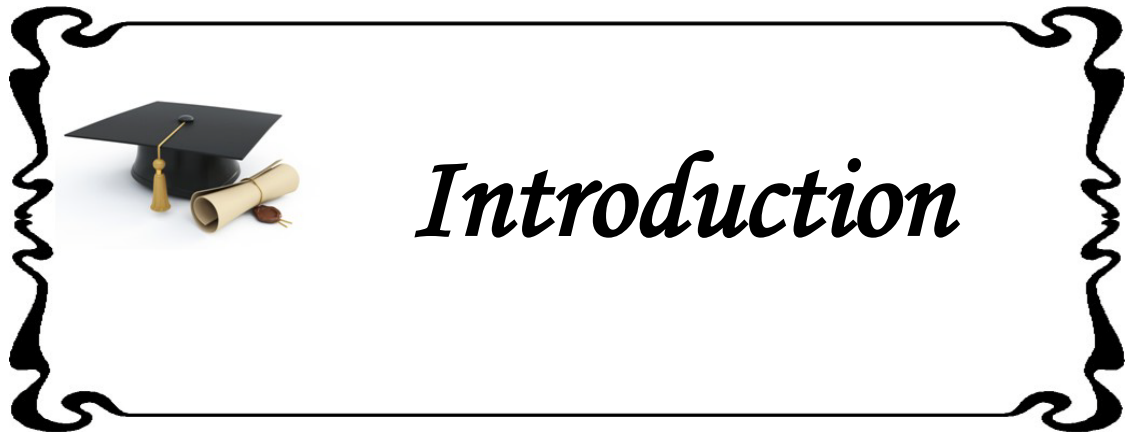


INTRODUCTION	01
MATÉRIELS & MÉTHODES	04
I. Stratégie de recherche	05
II. Critères de sélection des articles	05
DONNÉES FONDAMENTALES	06
I. Anatomie :	07
1. Représentation anatomique des ganglions de base	07
1.1. Le noyau caudé	08
1.2. Le noyau lenticulaire	08
1.3. Le thalamus	10
1.4. Le noyau sous thalamique	12
1.5. Le noyau rouge	13
1.6. La substance noire	14
II. Histologie et neurochimie	15
1. Le striatum :	16
2. Le pallidum et la substance noire	15
3. Le noyau sous thalamique	15
III. Organisation anatomique des NGC	16
IV. Physiologie	19
V. Histoire de la maladie de parkinson	24
VI. Épidémiologie	24
1. Prévalence	24
2. Incidence	25
3. Sexe ratio	25
4. Facteurs de risque	26
4.1. Facteurs génétique	26
4.2. Facteurs environnementaux	26
4.3. Facteurs protecteurs	27
VII. Anatomopathologie	27
VIII. Physiopathologie	29
IX. Présentation clinique	31
1. Les signes pré moteurs	31

2.	La triade classique du sd parkinsonien	32
2.1.	Le tremblement au repos	32
2.2.	La bradykinésie–Akinésie	33
2.3.	La rigidité	34
3.	Les autres signes cliniques	34
3.1.	L’instabilité posturale	34
3.2.	Les signes dysautonomiques	34
3.3.	Les signes douloureux	35
3.4.	Les signes psychiatriques	35
3.5.	Les signes cognitifs	35
3.6.	Les troubles de sommeil	35
X.	Les critères diagnostiques	36
XI.	Les examens complémentaires	37
1.	Biologie	38
2.	Imagerie morphologique	38
3.	L’électrophysiologie	39
XII.	L’évaluation clinique	40
1.	L’échelle UPDRS	40
2.	L’échelle MDS–UPDRS	41
3.	Autres échelles d’évaluation	42
XIII.	Les aspects thérapeutiques :	44
1.	Le traitement médicamenteux	46
1.1.	Mé dicaments dopaminergiques	46
1.2.	Mé dicaments non dopaminergiques	54
2.	La stratégie thérapeutique	55
2.1.	Au stade initial	55
2.2.	Au stade des fluctuations motrices	57
2.3.	Au stade de déclin	58
3.	Place de la rééducation dans la prise en charge	58
XIV.	L’évolution de la maladie de Parkinson	62
1.	Phase diagnostique	62
2.	Phase du bon contrôle des signes sous traitement, qualifiée parfois de «lune de miel»	62
3.	Phase des complications motrices du traitement dopaminergique	62

4. Phase du déclin moteur et du déclin cognitif	64
APPROCHES NEUROCHIRURGICALES	66
I. Critères de sélection	68
II. Bilan de présélection	71
III. Indications	72
IV. Bases anatomo-fonctionnelles	43
V. Aspects techniques chirurgicaux	76
1. Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible	76
2. Évaluation clinique peropératoire	80
3. Techniques lésionnelles et matériel de stimulation à haute fréquence	80
VI. Étapes illustrées de l'acte chirurgical	83
1. Mise en place du cadre de stéréotaxie et acquisition des images	83
2. Planifications des trajectoires	85
3. Installation du malade	87
4. Descente des Electrodes d'enregistrement et enregistrements électrophysiologiques	92
5. Examen clinique neurologique peropératoire	93
6. Mise en place de l'électrode définitive	93
7. Deuxième étape opératoire	96
VII. Complications	100
1. Complications liées à la procédure chirurgicale	100
2. Complications liées au matériel implanté	102
3. Complications liées à la stimulation cérébrale profonde	102
RÉSULTS ET DISCUSSION	104
I. Principaux résultats de la SCP-NST dans la maladie de Parkinson	106
II. Principaux résultats de la SCP-Vim dans la maladie de Parkinson	108
III. Principaux résultats de la SCP-GP dans la maladie de Parkinson	108
IV. Résultats de la SCP sur les symptômes non moteurs	109
1. Douleurs, signes végétatifs	109
2. Symptômes comportementaux	109
V. Conclusion	112

SUIVIE POST OPÉRATOIRE	113
I. Suivi à court terme	114
1. Programmation du neurostimulateur et choix des paramètres initiaux	114
2. Adaptation du traitement médicamenteux	116
II. Suivi à moyen et long terme	117
PERSPECTIVES D'AVENIR	118
I. Transplantations et thérapie cellulaire : (figure 46)	120
II. Greffes neuronales	122
III. Cellules souches	123
IV. Thérapie génique	124
CONCLUSION	129
ANNEXES	129
RESUMES	149
BIBLIOGRAPHIE	153



Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neuro dégénérative chronique lentement évolutive qui touche les neurones dopaminergiques de la substance noire. À l'heure actuelle, l'étiologie exacte de cette maladie reste mal connue.

C'est l'une des pathologies les plus fréquentes chez le sujet âgé, touchant 4 et 5% des individus après 70 ans. Elle se situe en deuxième position des maladies neurodégénératives chez le sujet âgé après la maladie d'Alzheimer.

Les symptômes de la maladie, s'échelonnant entre des formes légères ou parfois beaucoup plus sévères, peuvent devenir extrêmement handicapants pour les patients qui en sont atteints.

En témoignent l'arsenal thérapeutique, tant médical que paramédical, nécessaire à la prise en charge d'une telle affection.

Avant l'avènement de la lévodopa à la fin des années 1960, le traitement de la maladie de Parkinson était neurochirurgical utilisant des lésions du faisceau corticospinal pour provoquer une parésie traitant ainsi le tremblement de repos.

Cette chirurgie lésionnelle a connu un déclin après l'introduction de la lévodopa ne laissant place qu'aux thalamotomies focalisées au noyau ventral intermédiaire du thalamus qui sont restées pratiquées dans quelques centres pour traiter les formes tremblantes sévères résistantes au traitement médicamenteux.

Toutefois, la dopa thérapie a démontré des complications motrices au long cours difficile à gérer donnant ainsi un regain d'intérêt au traitement neurochirurgical d'autant plus qu'il a connu de grands progrès dans les domaines anatomofonctionnel des ganglions de base et physiopathologique de la maladie de parkinson, de la neuro-imagerie et des techniques de chirurgie stéréotaxique.

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

Actuellement, le traitement de la maladie de Parkinson reste symptomatique et médicamenteux de première intention, le recours à la chirurgie ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection définis.

Le but de ce travail est l'étude de l'anatomophysiologie du thalamus et de mettre en évidence, à travers une revue de littérature, la place du traitement neurochirurgical dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson.



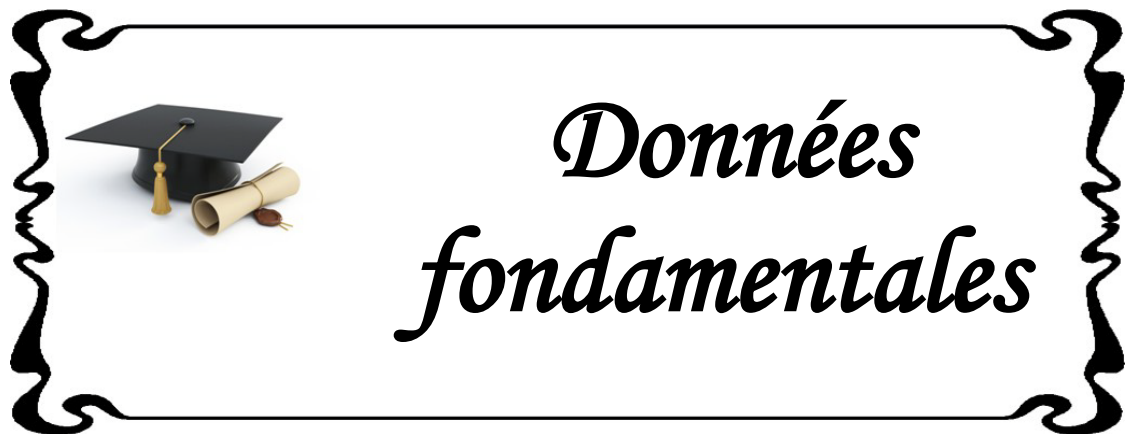
*Matériels
& Méthodes*

I. Stratégie de recherche :

- Une analyse critique de la littérature de langue française et anglaise a été faite
- La recherche bibliographique a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques PubMed et Science directe.
- La recherche bibliographique a été complétée par la consultation des sites Internet des agences d'évaluation en santé et des sociétés savantes
- L'étude a concerné 86 articles.

II. Critères de sélection des articles :

- Les études cliniques répondant aux critères suivants ont été retenues :
 - Seules les publications de langue française et anglaise ont été retenues ;
 - Méthodologie pré-cisée: étude randomisée, étude comparative et séries de cas ;
 - Étude prospective et rétrospectives ;
 - Diagnostic de maladie de Parkinson confirmé par un médecin avec des critères de jugement définis
 - Études rapportant des résultats cliniques sur l'un des signes ou la totalité de la triade symptomatique de la MP.
 - L'analyse des études a été réalisée en utilisant le guide méthodologique « Analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES » (1)



I. Anatomie :

1. Représentation anatomique des ganglions de base :

Les ganglions de base sont un ensemble de structures de substance grise sous corticale, regroupés en noyaux localisés dans le télencéphale, le diencephale et le mésencéphale. Ils font partie du système extra pyramidale qui représente un élément clé de la motricité permettant la programmation et l'exécution des mouvements, notamment les mouvements sur-appris dits automatiques.

Ils comprennent **le striatum** (dorsal) divisé en noyau caudé et putamen, **le noyau lenticulaire** composé du putamen et du pallidum interne et externe, **le noyau sous thalamique** la **substance noire** et **le thalamus**. Le tout schématisé comme suit (figure1) :

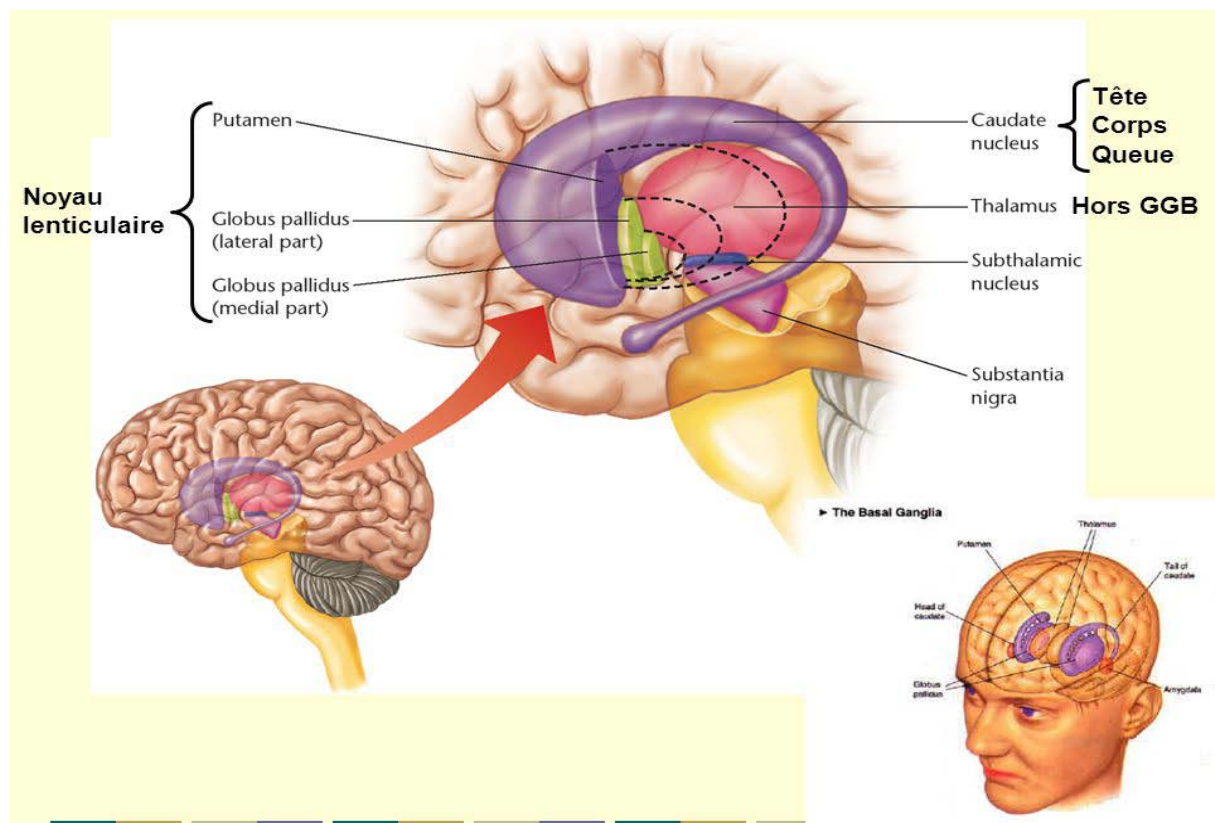


figure1 : Organisation anatomique des Noyaux gris centraux (NGC)

1.1. Le noyau caudé :

En forme de C, il s'inscrit dans la concavité du ventricule latéral et circonscrit le bord supérolatéral du thalamus. Il se constitue de trois parties : la tête, le corps et la queue très effilée et reliée au bord postérieure du putamen par le pédoncule du noyau lenticulaire.

1.2. Le noyau lenticulaire :

Apparaît sous la forme d'une lentille biconvexe ou d'une pyramide triangulaire (figure 2). Sa base latérale est séparée du lobe de l'insula par la capsule externe, le claustrum et la capsule extrême. Sa face inférieure, en rapport avec la région sous - lenticulaire est traversée par la commissure antérieure. Sa face antéromédiale est séparée de la tête du noyau caudé par le bras antérieur de la capsule interne. Sa face postéro médiale est séparée du thalamus par le bras postérieur de la capsule interne (figure 3).

La lame médullaire latérale sépare le noyau lenticulaire en putamen latéralement et pallidum médialement, lui-même subdivisé par la lame médullaire médiale en globuspallidus externe

(Gpe) et globuspallidus interne (Gpi).

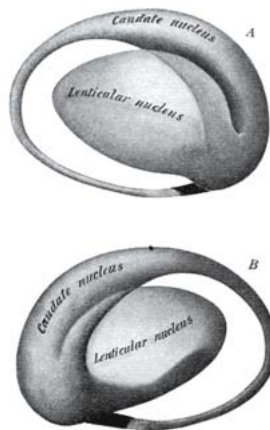
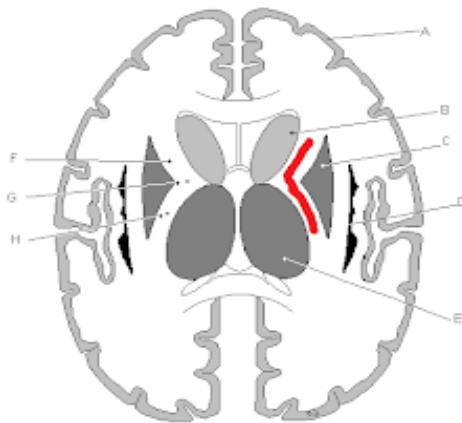


Figure 3 : Coupe horizontale du cerveau avec positionnement du noyau lenticulaire au sein des

NGC



Légende :

- A : Cortex
- B : Noyau caudé
- C : Noyau lenticulaire
- D : Claustrum
- E : Thalamus
- F : Capsule interne
- G : Genou de la capsule interne
- H : Bras postérieur de la capsule interne

Cerveau : Coupe horizontale

Du point de vue embryologique, le noyau lenticulaire a une double origine : diencephalique (globus pallidus), et télencéphalique (putamen). Il correspond ainsi à un centre des voies motrices hétérogène en raison de la double origine embryologique.

Le globus pallidus du latin : *globus* qui veut dire globe, boule, sphère, et *pallidus*, -a, -um qui veut dire pâle. il correspond à la partie médiale du noyau lenticulaire, située en dedans de la lame médullaire latérale, et donc en dedans du putamen ; de coloration plus pâle que le putamen (d'où sa dénomination) en raison d'une plus grande densité en fibres myélinisées.

De point de vue embryologique, le globus pallidus étant d'origine diencephalique le développement des fibres corticospinales de la capsule interne vient fragmenter les noyaux diencephaliques et sépare ainsi le globus pallidus du diencephale, puis s'accroche secondairement au putamen pour former le noyau lenticulaire définitif.

Il constitue un centre des voies motrices extrapyramidales (pouvant être considéré comme rattaché au subthalamus) ; structure cérébrale la plus riche en terminaisons nerveuses gabaergiques.

Sa richesse en fer lui confère un signal caractéristique en IRM (en particulier en T2).

Globuspallidus interne (GPi) : Correspond à la partie médiale du globuspallidus, situé en dedans de la lame médullaire médiale ; formant le sommet du noyau lenticulaire.

Globuspallidus externe (GPe) : Correspond à la partie latérale du globuspallidus, situé entre la lame médullaire médiale et la lame médullaire latérale, juste en dedans du putamen.

1.3. Le thalamus :

Le thalamus est un noyau ovoïde à grand axe oblique (30° du plan ventriculaire médian), en avant et en dedans, situé sur la face latérale du troisième ventricule dans chaque hémisphère (figure). Le thalamus droit et gauche sont reliés entre eux par l'adhésion interthalamica, point de contact composé de substance grise exclusivement.

L'organisation nucléaire du thalamus est complexe et il n'y a pas, aujourd'hui encore, de consensus sur la nomenclature, voire sur l'organisation et la systématisation de ce dernier. La classification de Hassler, base de l'atlas de Schaltenbrand(2) paru en 1977 et celles de Jones(3) proposée en 1989 sont les plus fréquemment retenues. Il a essentiellement une fonction de relais dans la projection corticale des messages sensitifs et sensoriels. Mais certains noyaux ont des fonctions motrices extrapyramidales, le noyau antérieur et le noyau ventrolatéral

Une version synthétique de l'organisation nucléaire du thalamus est présentée comme suit (figure 4):

La lame médullaire interne (lmi) se divise en Y à la partie antérieure pour délimiter le groupe nucléaire antérieur (NA). Le groupe nucléaire médial se place en dedans de la lame médullaire interne. Il est représenté par le volumineux noyau médio-dorsal (MD) et par les noyaux de la ligne médiane (LM). En dehors de la lame médullaire interne, se placent les groupes nucléaires ventral, latéral et postérieur. Le groupe ventral associe les noyaux ventral antérieur (VA), ventral latéral (VL), dont la partie postérieure est individualisée sous le terme de noyau ventral intermédiaire (Vi), et ventral postérieur subdivisé en ventro-postéro-latéral (VPL) et ventro-postéro-médial (VPM). Le groupe latéral est essentiellement représenté par les noyaux

latéro-dorsal (LD) et latéro-postérieur (LP). Les noyaux postérieurs du thalamus constituent le pulvinar (P) auquel sont rattachés les corps géniculés médial (M) et latéral (L).

Le noyau réticulaire (R), supposé transparent sur la figure 4, vient recouvrir la face latérale du thalamus. A l'intérieur de la lame médullaire interne se placent les noyaux intralaminaires (i), dont le plus volumineux correspond au centre médian (CM).

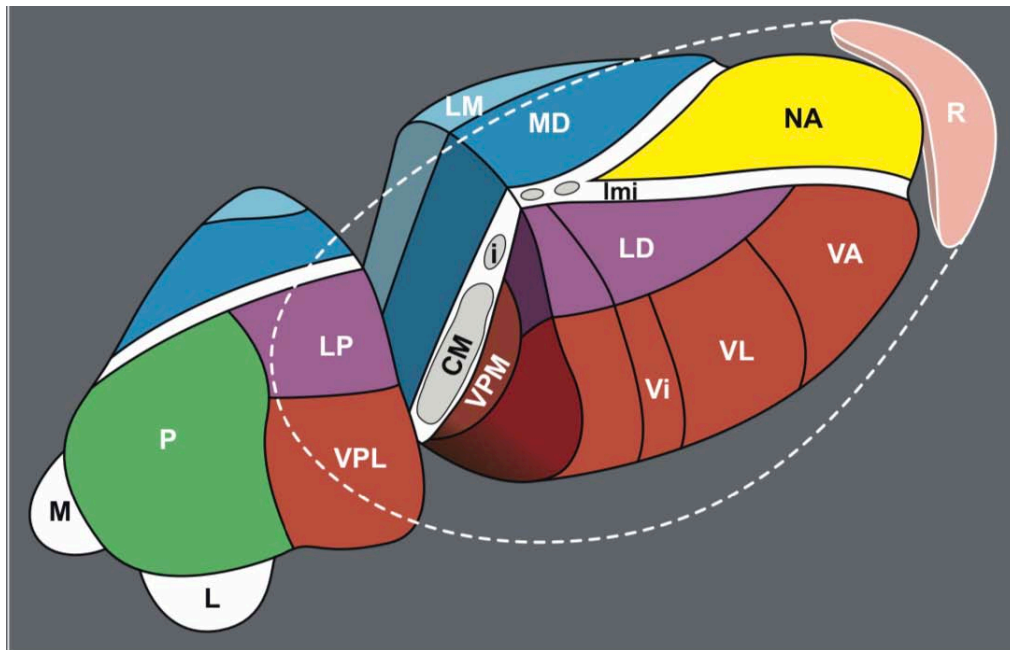


Figure 4 : Schéma représentant l'organisation nucléaire du thalamus.

Sur une coupe d'IRM horizontale réalisée dans le plan de coupe centro-bicommissural (figure 5), la face latérale du thalamus est en rapport, par l'intermédiaire du bras postérieur de la capsule interne (ip), avec le globus pallidus (gp) et le putamen (p). Le pôle postérieur du thalamus, appelé pulvinar (pu), est au contact de la queue du noyau caudé (q). Le pôle antérieur est en rapport avec le genou (g) et le bras antérieur de la capsule interne (ia). La face médiale du thalamus appartient à la paroi latérale du troisième ventricule cérébral (V). La strie médullaire (S) se plaque sur cette face médiale. Il est possible de situer globalement les groupes nucléaires thalamiques antérieur (a), médial (m), latéral (l) et postérieur (pu).

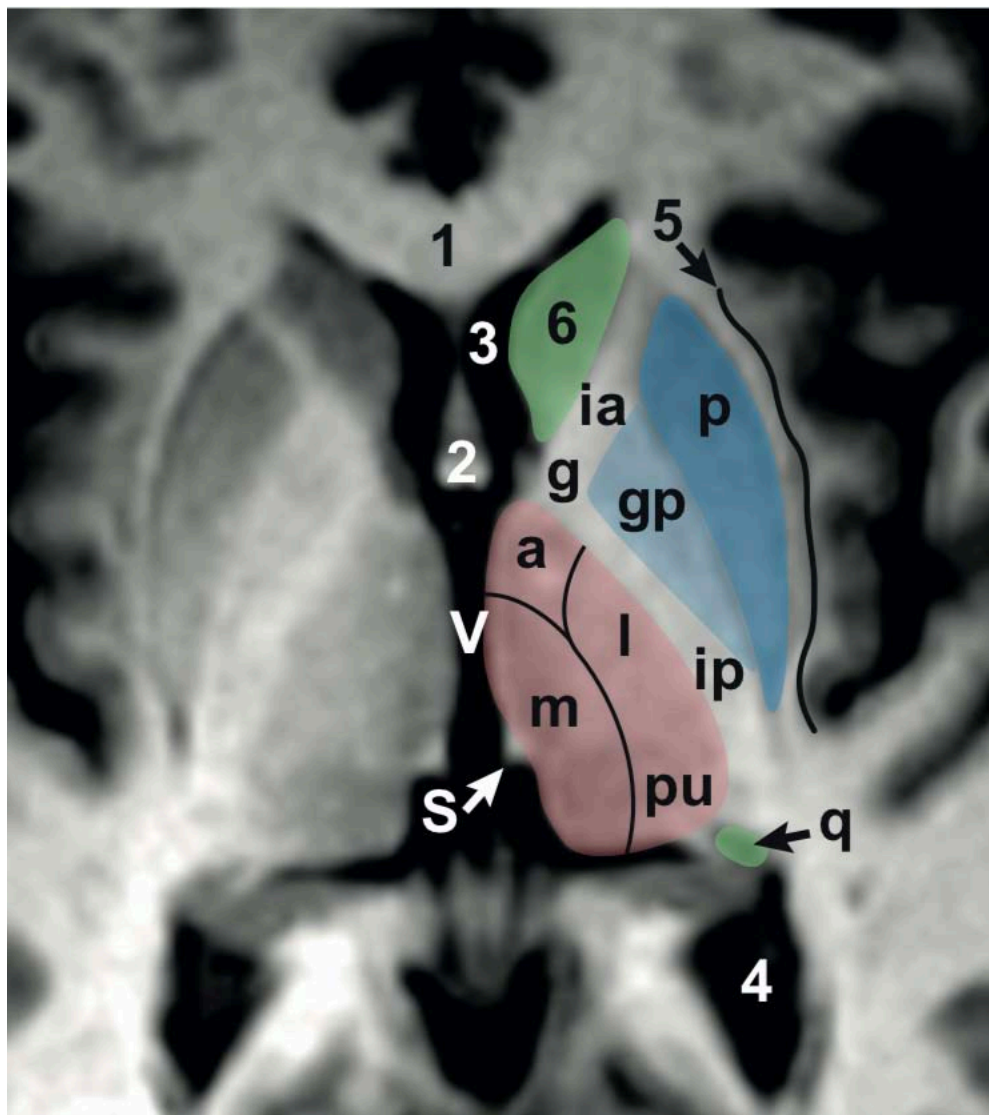


Figure 5 : le thalamus sur une coupe d'IRM horizontale

1. Corps calleux ; 2. Fornix ; 3. Corne frontale du ventricule latéral ; 4. Corne occipitale du ventricule latéral ; 5. Claustrum ; 6. Tête du noyau caudé

1.4. Le noyau sous thalamique :

Le noyau sous thalamique ou subthalamique (nucleus subthalamicus) encore appelé corps de Luys (Jules Bernard Luys 1865) appartient à la région sous thalamique avec le groupe

Anatomophysiology of the thalamus and its implication in the neurosurgical treatment of Parkinson's disease

nucléaire du subthalamus comprenant le noyau réticulaire, la zona incerta, le noyau pré géniculé et les noyaux du champ de Forel.

Il apparaît dense, richement vascularisé et de petite taille. Localisé bilatéralement dans le diencephale, il est intercalé entre la zona incerta dorsalement et la portion diencephalique de la locus Niger et entre en contact de la capsule interne en dehors, et de l'anse lenticulaire en bas et en dedans (figure6).

Il est divisé en trois régions sensori-motrice, limbique et associative.

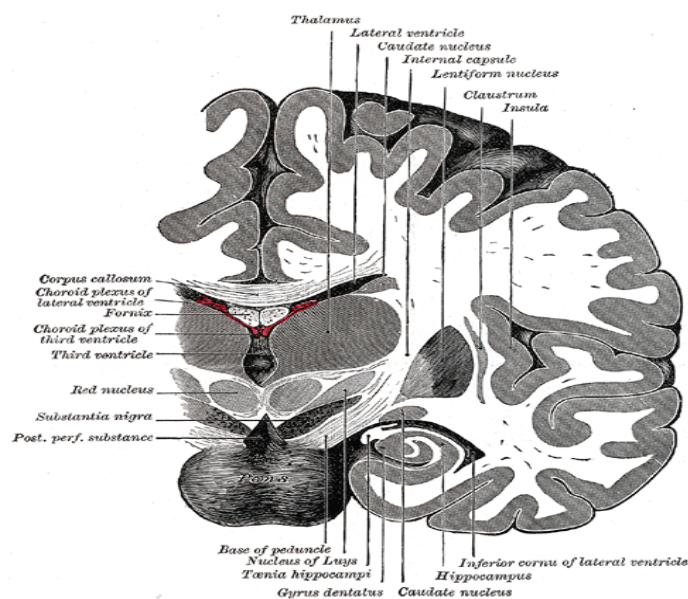


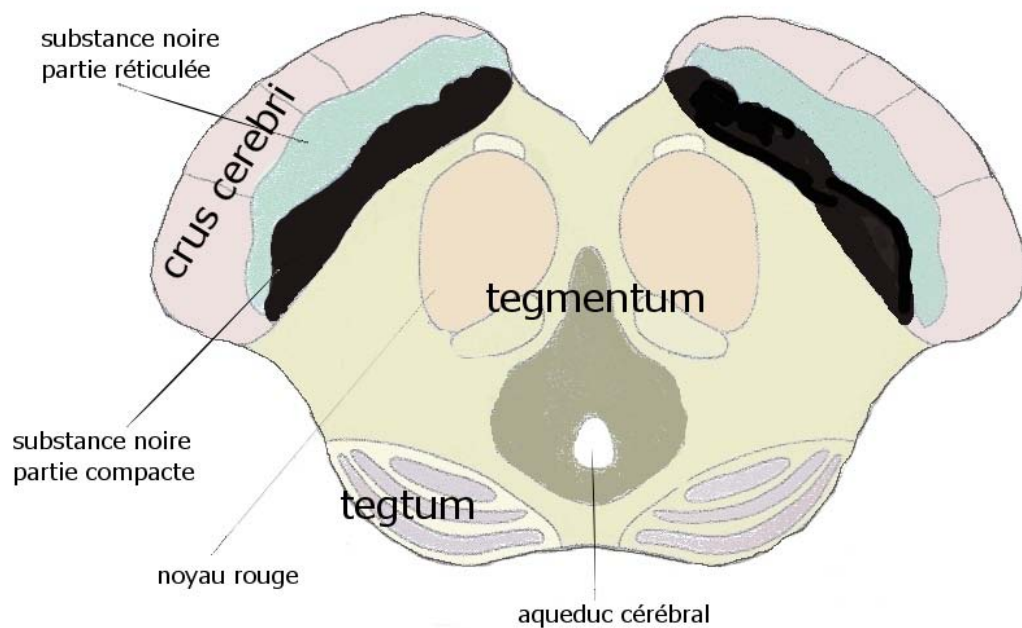
Figure 6 : coupe coronale du cerveau passant par le noyau sous thalamique

1.5. Le noyau rouge :

Le noyau rouge est une structure paire située dans le tegmentum mésencéphalique, à la limite du mésencéphale et de la région sous optique (figure 7). Il est impliqué dans le contrôle du tonus de posture et dans la coordination des muscles distaux des membres supérieurs et proximaux des membres inférieurs.

1.6. La substance noire :

Appelée encore Locus de Niger, c'est un noyau falciforme situé en plein pédoncule cérébral entre le noyau rouge en arrière et la voie pyramidale en avant. Elle est formée de deux parties : la pars compacta et la pars reticularis. La concentration en dopamine est plus importante dans la pars compacta.



**Figure 7 : Schématisation du noyau rouge et de la substance noire par rapport au tegmentum
mésencéphalique**

II. Histologie et neurochimie

La majorité des neurones des NGC libèrent un neurotransmetteur inhibiteur GABA, ils sont dits gabaergiques.

Par ailleurs, d'autres neurotransmetteurs spécifiques sont libérés par certains types de neurones de certaines régions.

1. Le striatum :

Des neurones épineux représentent 90% des neurones striés, ils contiennent du GABA, de la taurine et des neuropeptides à noter la substance P, la dynorphine et les enképhalines. À la base ils sont silencieux, une fois excités ils inhibent leurs cibles.

Des interneurones non épineux, les plus grands sont cholinergiques, ceux de taille intermédiaire sont dotés de dendrites lisses et peu ramifiées qui libèrent un neurotransmetteur excitateur qui est le glutamate, et les plus petits sont GABAergiques.

2. Le pallidum et la substance noire :

Plus précisément le GPM et la SNr qui se ressemblent beaucoup sur le plan histochimique et fonctionnel, ils contiennent des grands neurones multipolaires GABAergiques. Ils sont 100 fois moins nombreux que les neurones striataux.

La SNC à son tour libère de la dopamine.

3. Le noyau sous thalamique :

Il est excitateur et libère du glutamate.

III. Organisation anatomique des NGC :

Les noyaux gris centraux sont interconnectés par un réseau complexe de voies afférentes et efférentes, excitatrices ou inhibitrices qui leur confèrent une fonction essentielle au sein d'activités cérébrales variées. Ces noyaux fonctionnent via un système de boucles cortico-sous cortico-corticales, dont le rôle est d'intégrer les informations corticales et de les relayer vers le cortex via le thalamus ou vers le tronc cérébral.

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

Les multiples afférences des noyaux gris centraux convergent vers le striatum et le noyau subthalamique. À l'exception du cortex visuel primaire, la totalité de cortex envoie des axones au striatum. Les fibres cortico-striées sont des voies excitatrices glutaminergiques.

Le striatum reçoit aussi des projections dopaminergiques excitatrices et inhibitrices provenant de la pars compacta de la substance noire, ainsi que des afférences excitatrices du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale.

Quant au noyau sous thalamique, les afférences sont limitées au cortex frontal, au noyau para fasciculaire du thalamus et au noyau pédonculo-pontin.

Les efférences des NGC sont issues du pallidum interne et de la pars reticulata de la substance noire. Ces structures exercent une inhibition tonique GABAergique sur les noyaux ventral antérieur et ventral latéral du thalamus qui, à leur tour, projettent vers le cortex cérébral, essentiellement le cortex frontal.

Entre ces pôles d'entrée et de sortie, on distingue *trois principaux circuits* de traitement de l'information: un circuit trans-striatal direct et deux circuits trans-subthalamiques, direct et indirect (Fig. 9). Les réponses électro physiologiques obtenues après stimulation corticale chez le rongeur et chez le primate au niveau des neurones du GPi et de la SNr confirment la réalité fonctionnelle de ces trois circuits. On enregistre une activation à courte latence suivie d'une inhibition puis d'une activation tardive selon une séquence tri phasique correspondant aux transmissions successives des circuits Trans-subthalamique direct (voie hyper directe), trans-striatal (voie directe) et Trans-subthalamique indirect (voie indirecte, Trans-striato- pallido-subthalamique).(4)

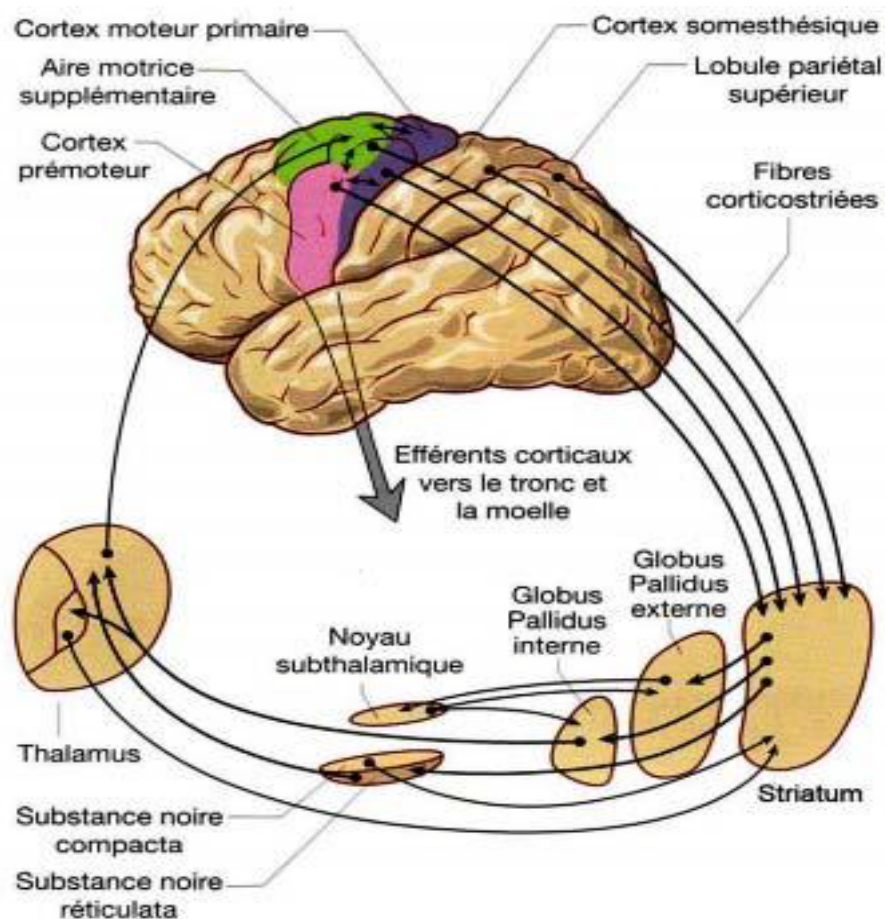


Figure 8 : Schéma représentant la boucle cortico sous corticale du circuit moteur faisant intervenir les noyaux gris centraux

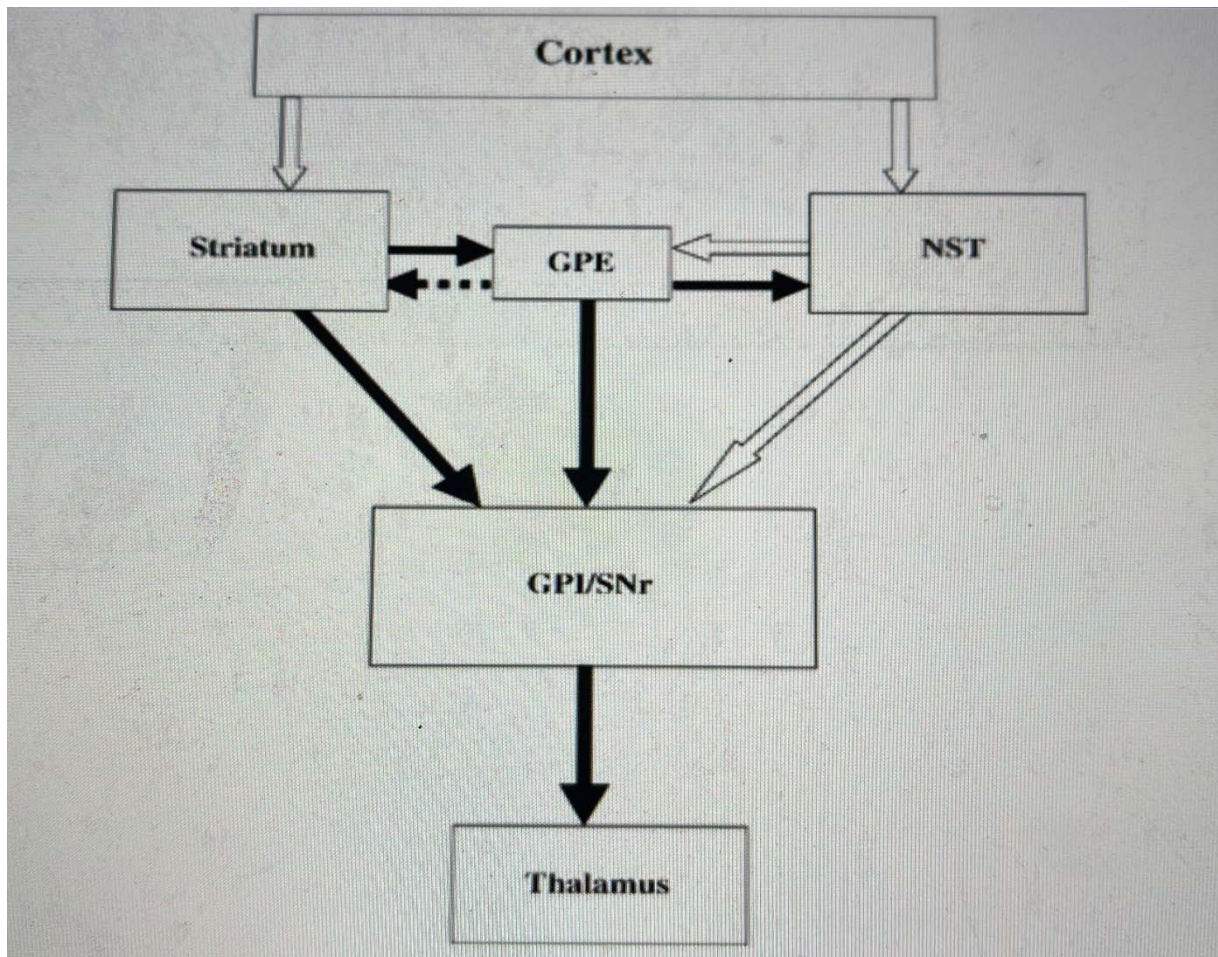


Figure 9 : Pôles d'entrée et de sortie au sein des noyaux gris centraux.

GPE: globuspallidus externe, GPI: globuspallidus interne, NST: noyau subthalamique, SNr: substantianigra pars reticulata Les flèches blanches indiquent des voies excitatrices, les flèches noires des voies inhibitrices.

IV. Physiologie

Les noyaux gris centraux participent en premier lieu à la programmation et au contrôle des mouvements. Leur dysfonctionnement résulte de différents troubles moteurs, soit une production excessive de mouvements anormaux (hyper kinésie) soit une pauvreté (akinésie) et ralentissement de ceux-ci (bradykinésie), soit des tremblements comme dans la maladie de Parkinson qui nous intéresse dans ce travail.

En deuxième lieu, les NGC jouent un rôle dans la cognition, l'humeur et les comportements non moteurs. On a pu mettre en évidence, à l'aide de techniques de marquage et de traçage histologique, deux territoires fonctionnels dans le striatum selon les aires corticales d'origine : le territoire somatomoteur et le territoire associatif. Le territoire somatomoteur est principalement localisé au niveau du putamen et reçoit des projections bilatérales des deux cortex moteurs. Il est organisé somatotiquement avec trois bandes qui correspondent dans le sens médio latéral à la représentation de la jambe, du bras et de la face.

Le territoire associatif est principalement localisé au Noyau Caudé et reçoit des projections homolatérales du cortex frontal, pariétal, temporal et occipital.

Le striatum ventral est un territoire limbique.

Les NGC échangent de nombreuses connexions souvent réciproques. En 1966 Nauta et

Mehler ont décrit un circuit en forme de boucle entre le thalamus et les NGC : le GPi projette sur le Centre Médian du thalamus qui projette en retour sur le putamen somatomoteur. De même la SNr projette sur le noyau Para fasciculaire du thalamus qui projette en retour sur le Noyau Caudé.

Albin, Alexander et DeLong ont étudié l'anatomie des NGC et proposé dans les années 1980s un modèle de fonctionnement des NGC. Ce modèle rend compte du fonctionnement normal du système dans la régulation des mouvements, mais aussi du fonctionnement

pathologique dans les syndromes hyper – et hypo –kiné tiques Ces auteurs ont décrit un réseau comportant plusieurs circuits en parallèles qui impliquent les NGC et les voies thalamo corticales. Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier, **moteur**, **associatif** ou **limbique** (figure10).(5)

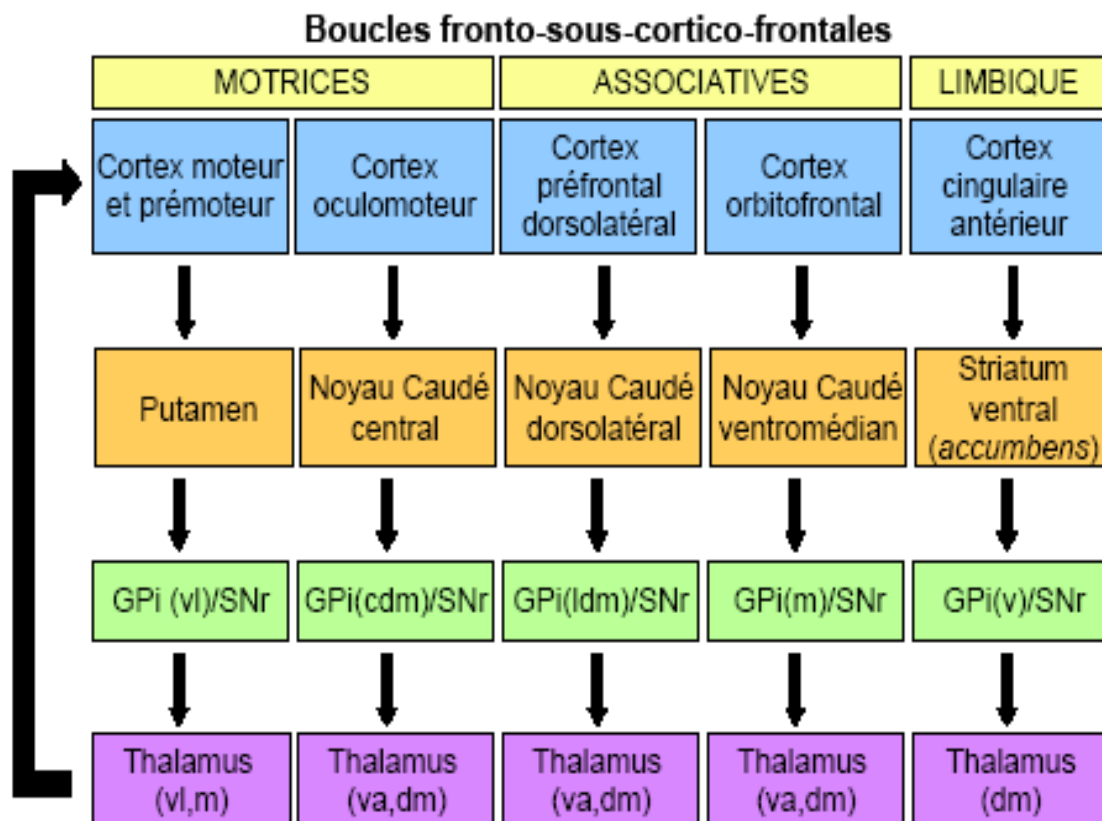


Figure 10 : circuits cortico sous cortico corticales, adapté Alexander et al. (1986)

Gpi : globuspallidus interne, SNr : substance noire pars reticulata

Le circuit moteur squelettique implique le cortex moteur précentral (les aires 4 et 6 de Brodmann) et le cortex somatosensoriel post central qui projettent sur le putamen. Le putamen projette à son tour sur les structures efférentes du GPi ventral et la SNr. Ces noyaux projettent respectivement sur les noyaux Vop (VLa) et Voa (VA) du thalamus.

A l'intérieur de cette boucle motrice les auteurs distinguent deux voies sur la base de l'existence de deux sous populations de neurones du Striatum selon leurs cibles et leur sensibilité à la dopamine(5), ce sont la voie directe et la voie indirecte.

La voie directe :

Les neurones du striatum libérant du GABA et de la substance P se projettent sur les neurones du GPi et SNrgabaergiques inhibiteurs, ces derniers se projettent sur les noyaux de relais moteurs du thalamus glutamatergiques excitateurs qui se projettent à leur tour sur le cortex moteur fait de l'aire primaire, l'aire pré motrice et l'aire motrice supplémentaire. (Figure 11) À noter que les neurones inhibiteurs du striatum qui se projettent sur les neurones du Gpi SNr sont silencieux, alors que les neurones du Gpi et SNrinhibiteurs qui se projettent sur le thalamus ont une activité inhibitrice continue. Ceci dit, les efférences thalamiques excitatrices du cortex moteur ne sont pas activés au repos vu qu'ils sont soumis à l'inhibition du GPM et SNr.

À l'activation du striatum, suite à sa stimulation par les afférences corticales en cas d'initiation d'un mouvement, on aura une action inhibitrice sur le GPM et SNr, donc on aura une inhibition de l'inhibition du GPM et SNr sur les noyaux thalamiques (l'inhibition tonique du GPM et SNr sur le thalamus du repos est levée), ce qui donne une excitation des efférences thalamiques qui se projettent sur le cortex moteur. Autrement dit, les neurones thalamiques excitateurs inhibés au repos sont désinhibés lors d'une stimulation. Cette voie est alors dite facilitatrice du mouvement.

La voie indirecte :

Les neurones du striatum dans cette voie qui libèrent du GABA et des enképhalines de projettent sur les neurones du Gpegabaergiques inhibiteurs, ces derniers se projettent sur les neurones du noyau subthalamiqueglutamatergiques excitateurs qui vont se projeterà leur tour sur les neurones GPi et SNr inhibiteurs.(Figure 11) Lors de la stimulation du striatum par les afférences corticales, l'inhibition de l'inhibition des neurones du GPe donne une activation des

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

neurones du noyau sous thalamique excitateurs et donc un renforcement de l'inhibition du GPM et SNr qui s'exerce sur les neurones thalamiques, ces derniers deviennent alors inactifs.

Autrement dit, les inhibitions successives désinhibent le noyau sous thalamique et qui excite alors le GPM et SNr, ce qui est exactement l'inverse de la voie directe. La voie indirecte est dite alors frénatrice du mouvement.

La ségrégation entre ces deux voies antagonistes par leurs effets sur le thalamus provient en grande partie de la présence, au sein de chacune de ces voies, de différents récepteurs de la dopamine. Les effets de la dopamine varient selon le type de récepteurs présents au niveau du neurone post-synaptique. Au sein des ganglions de la base, les récepteurs D1 sont exprimés en grande quantité par les neurones striataux de la voie directe. A l'inverse, les récepteurs D2 sont exprimés par les neurones striataux impliqués dans la voie indirecte. (Figure 11)

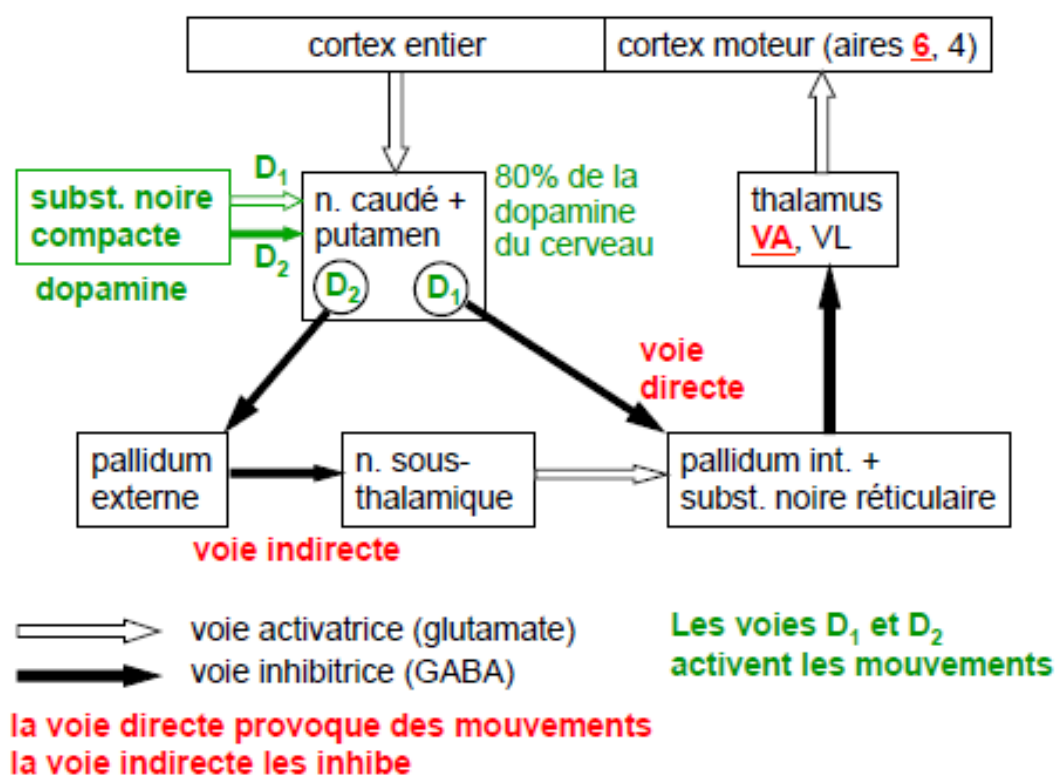


Figure 11 : L'organisation fonctionnelle des ganglions de base selon le modèle classique

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

La dopamine joue donc un rôle crucial dans la mise en place et le maintien d'un équilibre entre la voie directe et la voie indirecte et donc entre inhibition et activation du thalamus. Au cours de la Maladie de Parkinson, la dénervation dopaminergique aboutit à un manque d'activation de la voie directe et à une sur activation de la voie indirecte. Ce déséquilibre se traduit par une inhibition excessive du thalamus et du cortex entraînant une perte progressive des fonctions motrices. Par ailleurs, différents modèles du fonctionnement des ganglions de la base et du traitement de l'information au sein de ces structures ont été proposés. On en cite le modèle de MINK (1996)(6)et NAMBU (2002)(7)qui ont été élaborés en prenant compte de l'existence de la voie hyper directe qui relie le cortex moteur directement au noyau sous thalamique qui, une fois activé, va stimuler les noyaux de sortie des ganglions de base. L'activation de cette voie entraîne alors une inhibition généralisée du réseau. (Figure 12)

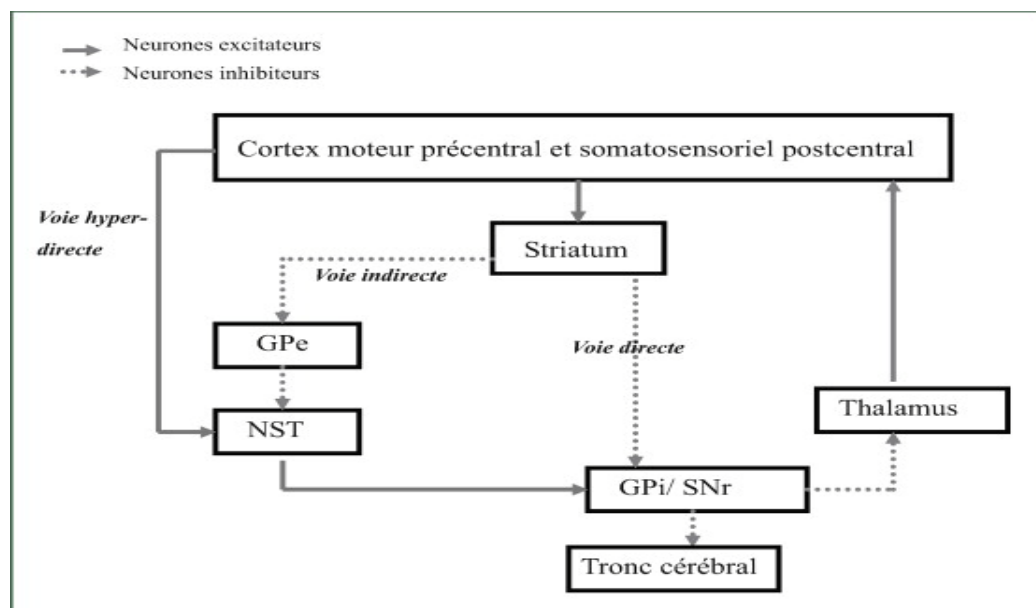


Figure 12 : Représentation schématique anatomo fonctionnelle des ganglions de base impliquant la voie hyper directe

Gpe et Gpi : Globuspallidus externe et interne

NST : Noyau sous thalamique

SNr : Substance noire réticulée

V. Histoire de la maladie de parkinson :

La maladie de parkinson et ses manifestations sont connues depuis très longtemps. Elle était référée au système médical indien antique de l'Ayurvéda sous le nom de Kampavata. ; elle était alors traitée par une plante, la mucunapruriens, qui demeure aujourd'hui une source de L-Dopa (8)

Concernant la littérature occidentale, la maladie de Parkinson a été décrite la première fois par le physicien Galen dans des écrits sur ce qu'il appela 'la paralysie agitante' (shakingpalsy) en l'an 175 après J-C. En 1817, le médecin londonien James Parkinson publia un essai médical détaillé sur la dite paralysie agitante, qu'il nomma ' an essay on the shakingpalsy'. Ce n'est que soixante ans plus tard qu'un neurologue français, Jean Martin Charcot, reconnut l'importance des travaux de James Parkinson et nomma l'affection ainsi : Maladie de Parkinson.

VI. Épidémiologie :

1. Prévalence :

La maladie de Parkinson représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens.

C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, avec une augmentation constante et importante du nombre de cas dans le monde. Elle existe dans tous les pays et toutes les ethnies avec une prévalence très variable ; le valeurs rapportées s'étalent en effet de 1% à environ 2.5% dans les études en population générale même après standardisation des résultats.(9). Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique.

2. Incidence :

L'incidence de la maladie de Parkinson est difficile à apprécier. Les variations observées dans la prévalence et les taux d'incidence pouvaient résulter de facteurs environnementaux ou génétiques, mais pouvaient aussi être une conséquence des différences de méthodes de détermination des cas, de critères diagnostiques, ou de répartition par âge des populations étudiées.

L'âge moyen d'apparition de la maladie se situe entre 58 et 62 ans.

Elle est estimée à environ 14/100000 habitants de la population générale d'âge moyen dans les pays développés, et 160/100000 habitants chez les personnes âgées de plus de 65 ans.(9)

L'incidence de la maladie de Parkinson est faible avant l'âge de 50 ans, mais augmente rapidement avec l'âge atteignant son pic autour de 80 ans.(10)

La chute de son incidence après 80 ans est due à l'augmentation de la prévalence de démence à cet âge accompagnée de troubles moteurs représente un critère d'exclusion du diagnostic de la maladie de Parkinson.(10)

Par ailleurs 10 % des formes précoces de la maladie sont présentes chez des personnes âgées de moins de 40 ans. Avant 20 ans (parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit systématiquement faire rechercher une forme génétique (10)

3. Sexe ratio :

Le sexe ratio homme/femme de l'incidence de la maladie de Parkinson varie entre 1,3 et 2% dans la majorité des études, néanmoins un sexe ratio de 0,95 a été observé en Asie (10).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces différences de prévalence entre hommes et femmes et entre populations, on en cite l'exposition différentielle aux facteurs de risque entre les deux sexes entrant dans le cadre de comportements culturellement définis.

4. Facteurs de risque :

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson reste imprécise, mais l'incrimination de plusieurs facteurs de risque, génétiques et environnementaux, a été prouvée dans différentes études.

4.1. Facteurs génétique :

Bien que la maladie de Parkinson soit sporadique dans la plupart des cas, 10% de patients ont 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. A l'heure actuelle, plusieurs gènes ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson, à noter PARK1, PARK2, GBA, SNCA. (11)

4.2. Facteurs environnementaux :

Un autre terrain de recherche prometteur est celui des causes toxiques de la maladie. En effet, de nombreux composés environnementaux se sont révélés impliqués dans la pathogenèse de la maladie. Notamment, les pyridines N-méthylés comme le MPP⁺ (1-méthyl-4-phenylpyridinium) ont des effets toxiques bien documentés sur les neurones dopaminergiques. Ceci a été largement exploité depuis une étude menée par Davies GC et al.

En 1979, décrivant des cas de parkinsonisme chez de jeunes héroïnomanes causés par une intoxication au MPTP (1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine), un agent N-méthylé de la classe des pyridines(12).

D'autres toxiques sont suspectés d'intervenir dans le développement de la maladie de Parkinson, en particulier des substances utilisées comme herbicides, pesticides et insecticides.

4.3. Facteurs protecteurs :

Tabac : plusieurs études prospectives ont mis en évidence la diminution du risque relatif de la maladie de Parkinson chez les fumeurs. Ces études montrent que le risque de développement de la MP diminue de 70% avec l'augmentation de la durée de tabagisme, d'une autre part, il augmente de 70% avec l'augmentation de la durée de sevrage chez les anciens tabagiques. (10)

Caféine : la consommation de la caféine semble impliquée aussi dans la diminution du risque de genèse de la maladie de Parkinson. Selon plusieurs études cohortes prospectives, ce risque varie entre 0.18 et 0.85 chez les hommes, et entre 0.39 et 1,49 chez les femmes.(10)

VII. Anatomopathologie :

La maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la pars compacta de la substance noire (locus Niger) dans le mésencéphale. Le degré de sévérité des symptômes moteurs corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses dans cette région, mais aussi 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 du locus Niger principalement, du noyau dorsal du vague et du locus ceruleus. En effet, les neurones producteurs de dopamine dans ces régions contiennent un pigment, la neuromélanine, qui leur confère la coloration sombre.

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

Les neurones qui restent sont atrophiques, contenant des inclusions cytoplasmiques circulaires dites corps de Lewy. On peut également observer un certain degré de gliose.

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

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. (figure 13)

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, de manière importante – aboutissant finalement à un syndrome démentiel caractérisé par la perte de diverses fonctions cognitives. Ce type de déficit est appelé *démence à corps de Lewy* ou *maladie à corps de Lewy*.

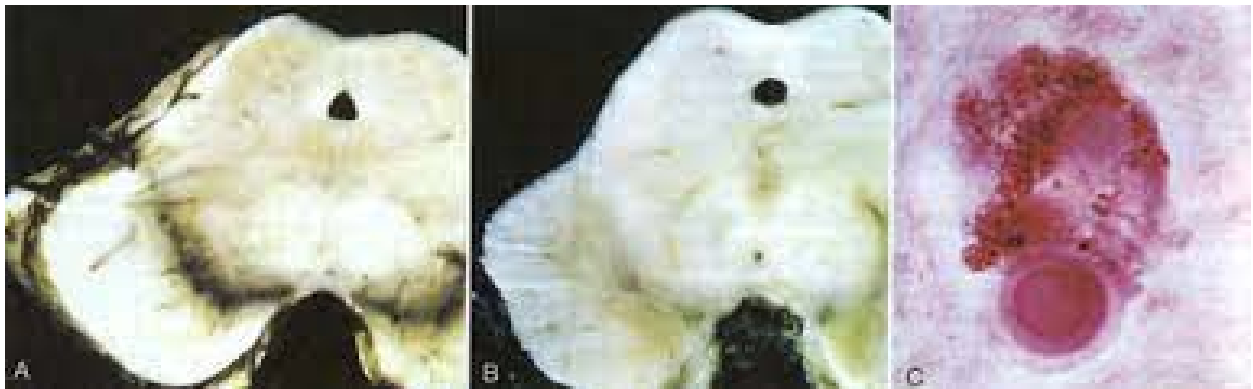


Figure 13 : illustration de l'atteinte de la substance noire au cours de la maladie de Parkinson

A : Coupe transversale de la substance noire normale

B : Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson

C : Corps de Lewy dans un neurone du Locus Niger

(Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 7th ed., 2004.)

VIII. Physiopathologie :

La maladie de Parkinson est la conséquence clinique d'une destruction sélective du système dopaminergique nigrostriatal, accompagnée de l'atteinte d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques dans une moindre mesure. Ceci permet d'expliquer les résistances rencontrées durant le traitement dopaminergique et vient à pousser les efforts de recherche vers le développement de traitements neuroprotecteurs capables de ralentir les processus neurodégénératifs.

Dans la maladie de Parkinson, les troubles moteurs proviennent du déficit dopaminergique de la substance noire sur les récepteurs du putamen. L'absence de dopamine provoque une inhibition renforcée du thalamus sur le cortex frontal qui est responsable de la réalisation du mouvement, résultant d'une hausse du tonus inhibiteur du Gpi, elle même résultat conjoint de la sur stimulation du noyau sous thalamique (voie indirecte) et une absence d'inhibition du Gpe (voie directe). En suivant les circuits neuronaux, on voit comment le déficit en dopamine et les différents récepteurs dopaminergiques (D1 pour la voie directe et D2 pour la voie indirecte) sont responsables de la symptomatologie. Les perturbations de la voie indirecte sont responsables de l'incapacité d'adapter la programmation à l'exécution des mouvements, résultant ainsi à un effet hypo kinésique inhibant le mouvement. Les perturbations de la voie directe quant à elles, facilitent le mouvement. (Figure 14).

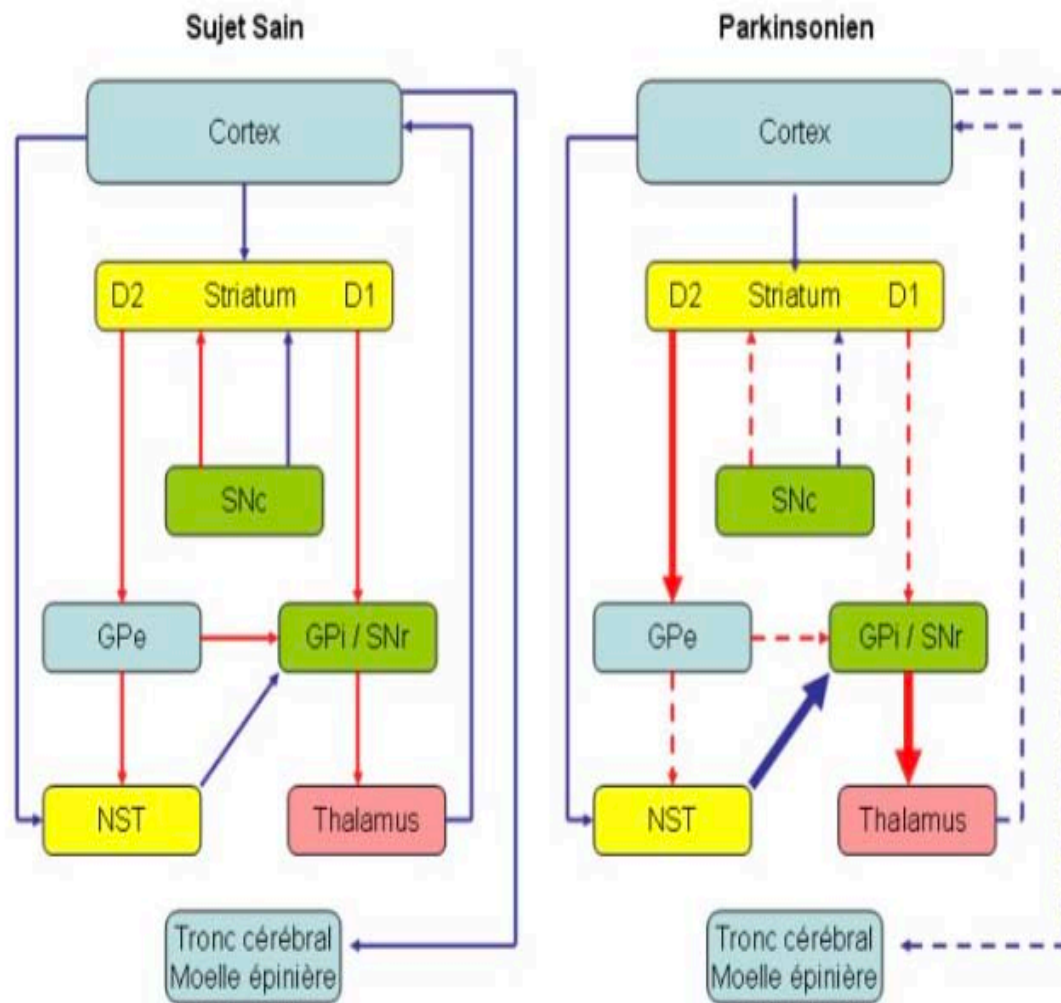


Figure 14 : comparaison entre les circuits neuronaux chez un sujet sain et un sujet parkinsonien

Flèche bleue : activation

Flèche en pointillée : désactivation

SNc : substance noire pars compacta

SNr : substance noire pars reticulata

Gpe : globuspallidus externe

Gpi : globuspallidus interne

NST : noyau sous thalamique

Flèche rouge : inhibition

Flèche en gras : hyper activation

Néanmoins, Il paraît que la pathologie de la maladie de Parkinson ne se résume pas à l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal seul, ainsi, d'autres systèmes dopaminergiques peuvent être touchés avec une sévérité généralement moindre, ainsi que d'autres systèmes non dopaminergiques tels des systèmes noradrénergiques, cholinergiques et d'autres sérotoninergiques ce qui explique les troubles non moteurs rencontrés au cours de la maladie de Parkinson notamment les troubles psychique telle la dépression, l'apathie, l'anxiété, etc..

IX. Présentation clinique :

La maladie de Parkinson est une pathologie dont les symptômes et les signes cliniques apparaissent de manière insidieuse, le patient parkinsonien voit ainsi son affection évoluer durant des années.

Classiquement, la maladie débute par des signes inauguraux légers et intermittents qui évoluent avec le temps vers des complications, alors que les signes tardifs ne se manifestent qu'après des années d'évolution.

1. Les signes pré moteurs :

La maladie de Parkinson est classiquement considérée comme une pathologie de mouvement.

Les signes moteurs n'apparaissent qu'après la disparition d'environ 50 à 60 % des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte (SNc) et de 70 à 80 % de leurs terminaisons dans le striatum. Selon les résultats d'études anatomopathologiques et d'imagerie, la période entre le début de la dénervation dopaminergique et l'apparition des signes moteurs, considérée comme la phase pré motrice ou prodromique, précède l'apparition des signes moteurs de cinq à 20 ans. Selon l'hypothèse de Braak, basée sur l'analyse post-mortem de cerveaux de patients parkinsoniens et témoins, les signes moteurs apparaissent seulement au stade III de la maladie, la dégénérescence débutant dans les parties caudales du tronc cérébral et

du bulbe olfactif. Au cours de l'évolution, le processus neurodégénératif diffuse vers les hémisphères et aires corticales, et est responsable de l'apparition de troubles cognitifs et psycho-comportementaux. Au cours des dernières années, des signes non-moteurs prodromaux ou précoces ont été identifiés chez les patients parkinsoniens.(13)

Les prodromes les plus souvent rencontrés sont :

- L'hyposmie
- La constipation
- Troubles de l'écriture (micrographie)
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) : il s'agit de rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice et des propos incohérents.

L'association de plusieurs de ces signes a une meilleure sensibilité pour évoquer un début de Maladie de Parkinson Idiopathique.

2. La triade classique du sd parkinsonien :

2.1. Le tremblement au repos :

Il est le plus fréquent des signes révélateurs, décrit dans 60 à 70 % des cas, initialement ressenti comme une vibration interne, il devient visible et manifeste par la suite. Il peut apparaître ou être majoré en cas de stress, de fatigue ou d'une concentration mentale forte tel le calcul mental. Les tremblements sont unilatéraux au départ, ou très asymétriques s'ils sont bilatéraux. Le plus souvent, il apparaît au niveau des extrémités, les mains et les pieds. À la main, le patient donne l'impression de rouler la cigarette, d'émietter du pain ou encore de compter la monnaie. Il peut intéresser aussi les lèvres, la mâchoire et la langue mais l'extrémité céphalique est en général épargnée. Il s'agit d'oscillations rythmiques régulières lentes et de faible amplitude ayant un rythme de 4 à 8 cycles par seconde. Il disparaît pendant le sommeil et lors de l'exécution des mouvements volontaires et réapparaît quelques secondes à la

fin de ceux-ci. Dans certains cas, un tremblement postural est aussi présent. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, il est nécessaire de suivre l'évolution des tremblements afin d'évaluer l'efficacité des traitements ou l'avancée de l'atteinte par des échelles de références.

On en cite celle de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), quottée de 0 à 4 selon le degré du tremblement (14) :

- 0 : Absent
- 1 : Tremblement minime ne gênant pas les activités quotidiennes
- 2 : Tremblement léger et inconstant
- 3 : Modéré, gênant de nombreuses activités quotidiennes
- 4 : Sévère, gênant toutes les activités quotidiennes

2.2. La bradykinésie-Akinésie :

Correspond à une diminution et une lenteur de l'amplitude et de la vitesse des mouvements volontaires et des mouvements automatiques pouvant évoluer vers l'incapacité totale de les réaliser. Le temps de réaction à l'initiation du mouvement s'allonge. La marche est hypokinétique avec une diminution du ballant des bras et une réduction de la longueur des pas (marche à petit pas). Elle peut être marquée par des perturbations comme une hésitation au franchissement du pas, une akathisie (piétinement sur place) ou encore un freezing.

Le ralentissement peut atteindre les mouvements des muscles de la face aussi, il se manifeste par une amimie (altération des expressions faciales, aspect figé de la face, diminution du clignement oculaire) et une dysarthrie (voix assourdie et faible, blocage dans la fluidité de la parole).

D'autres signes évocateurs mais inconstants peuvent être trouvés, notamment la micrographie qui caractérise l'écriture du parkinsonien, elle s'accroît en fonction du tracé donnant un aspect d'entonnoir à la ligne écrite.

2.3. La rigidité :

Elle correspond à une hypertonie extrapyramidale dite plastique 'en tuyau de plomb' ou 'en roue dentée' traduisant une résistance au mouvement passif sollicité par l'examineur et cédant par à-coups. Elle résulte d'une augmentation du tonus musculaire, d'abord asymétrique, prédominant aux extrémités, qui se traduit par des fasciculations des muscles au repos.

La rigidité est augmentée par la mobilisation du membre controlatéral (signe de Froment) et reste identique quelle que soit la vitesse imposé pour le mouvement.

3. Les autres signes cliniques :

3.1. L'instabilité posturale :

Elle apparaît après plusieurs années d'évolution de la maladie et résulte essentiellement de l'hypertonie. Au fur des années, le patient parkinsonien voit sa posture se modifier : en position debout, une nette tendance à l'antéflexion s'observe, la tête et le tronc sont inclinés vers l'avant, les bras sont collés au corps et les avant-bras sont en demi-flexion.

3.2. Les signes dysautonomiques :

L'hypotension orthostatique : assez fréquente, à rechercher systématiquement en consultation, elle concernerait 31,1 à 65,4% des patients(15), avec une incidence croissante au cours de l'évolution de la maladie. Elle se manifeste de plusieurs manières : malaises, vertiges, céphalées, chutes, asthénie...

Les troubles génito urinaires : très fréquents, ils concerneraient jusqu'à 63,9% des patients (15) et ont un grand impact sur leur qualité de vie. On en cite : nycturie, urgenturie, pollakiurie, incontinence urinaire, vaginisme, troubles de l'érection, dyspareunie...

Autres signes dysautonomiques : hyper sialorrhée, constipation, gastroparésie, troubles de sudation et de thermorégulation, troubles de déglutition. La prise en charge de ces troubles est primordiale afin d'éviter l'installation de pneumopathies d'inhalation qui peuvent aggraver le pronostic de la maladie.

3.3. Les signes douloureux :

Présents dans la majorité des cas, ils concernent 76 à 100% des patients(15). On peut les diviser en quatre types : les douleurs neurogènes centrales, les douleurs neurogènes périphériques, les douleurs musculo squelettiques et enfin les douleurs dites ‘en dystonie OFF’ secondaires à des contractures musculaires anormales survenant le matin au réveil.

3.4. Les signes psychiatriques :

Symptômes anxio-dépressifs : présents chez 30 à 50% des patients parkinsoniens(15), ils sont dus aux dérèglements des neurotransmetteurs et aux complications motrices et non motrices de la maladie. Plusieurs échelles sont utilisées pour leur dépistage comme le Beck Depression Inventory (BDI) pour les symptômes dépressifs ou la Hamilton Anxiety Rating

Scale (HAM-A) pour l’anxiété. La psychose parkinsonienne : dite aussi psychose dopaminergique, affecte au moins 50% des patients au cours de la maladie(15), son incidence augmente avec l’évolution. Elle apparaît généralement à un stade avancé de la maladie et se présente sous forme d’hallucinations visuelles, auditives et kinesthésiques, ainsi que des épisodes délirants.

3.5. Les signes cognitifs :

Ces troubles sont souvent sous-estimés au stade précoce de la maladie car ils n’affectent que peu l’autonomie du patient au début, mais leur impact se majore progressivement avec le temps. Après 20 ans d’évolution, 80% des patients parkinsoniens atteindraient le stade de démence.(15)

3.6. Les troubles de sommeil:

Très fréquents, touchent plus de 80% des patients(15). Ils se présentent sous forme d’insomnies et d’hypersomnies diurnes. On trouve également des troubles du comportement en sommeil paradoxal qui se manifestent par un vécu onirique des rêves, une agitation nocturne intense et souvent violente principalement décrite par les conjoints. Ces derniers peuvent

apparaître jusqu'à 10 ans avant les signes moteurs(15) et s'accroissent progressivement au cours de l'évolution de la maladie.

X. Les critères diagnostiques :

Depuis 20 ans, les critères les plus utilisés pour établir le diagnostic de la maladie de Parkinson étaient ceux de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank(UKPDSBB). Ils proposaient un diagnostic clinique fait de trois étapes : la présence du syndrome parkinsonien, la recherche de critères d'exclusion et la mise en évidence des critères évolutifs positifs.

Dans une étude clinicopathologique faite en 1992 sur 100 patients, la valeur prédictive positive de ces critères était estimée à 76%. (16). En 2001, dans les mêmes conditions méthodologiques, la valeur prédictive positive s'est améliorée pour atteindre 90% avec une sensibilité de 90%. (16). Pour les 10 faux positifs, les auteurs ont identifié 6 cas d'atrophie multi systématisée (AMS), 2 cas de paralysie supra nucléaire progressive (PSP), 1 cas de syndrome parkinsonien vasculaire et 1 cas de syndrome parkinsonien post encéphalitique probable.

Par ailleurs, certains items des critères de l'UKPDSBB posaient problème. En effet, l'instabilité posturale qui rentre dans la définition du syndrome parkinsonien est considérée comme symptôme d'apparition tardif dans la maladie de parkinson idiopathique, en revanche il peut apparaître précocement dans d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, la PSP et l'AMS. De même, ces critères incluent la notion de plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien dans la liste d'exclusion alors que les formes génétiques de la maladie sont actuellement clairement prouvées. Par conséquent, de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés par la Movement Disorder Society (MDS). On distingue les critères de diagnostic établi avec une spécificité maximale aux dépens d'une sensibilité plus limitée, et les critères de diagnostic probable retenus avec un équilibre entre spécificité et sensibilité. Ces diagnostics sont retenus sur la présence de critères positifs, l'absence de critères d'exclusion et l'évaluation de la présence des drapeaux rouges.

Pour les critères de diagnostic établi, l'élément essentiel est la mise en évidence d'une bradykinésie associée soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale). (16). Le diagnostic établi est retenu s'il y a existence d'au moins deux critères positifs avec absence de critères d'exclusion et absence de drapeaux rouges.

Pour retenir un diagnostic probable de la maladie de Parkinson, il doit y avoir absence de critères d'exclusion. La présence d'un maximum de deux drapeaux rouges est tolérée mais doit être compensée par la présence de critères positifs. (16)

XI. Les examens complémentaires :

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

Cependant, à côté de leur contribution essentielle au diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson idiopathique, notamment les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs et les syndromes parkinsoniens secondaires, les examens complémentaires peuvent participer à une description plus précise des symptômes cliniques et de leurs conséquences ainsi qu'à une meilleure évaluation de la pathologie.

En effet, certains examens sont actuellement pris en compte dans les nouveaux critères diagnostiques de la (MDS) sans pour autant être systématiquement réalisés (16), à noter :

L'imagerie fonctionnelle des transporteurs de la Dopamine (DaTscan) ou de la Dopa (PET ou FluoroDopa) La scintigraphie au metaiodobenzylguanidine (MIBG) Les tests olfactifs

1. Biologie :

Dosage de L-Dopa plasmatique par méthode de chromatographie liquide à haute performance qui permet de mettre en évidence la cinétique plasmatique de l'absorption digestive de L- Dopa et de son élimination progressive du milieu sanguin.

Les bilans biologiques suivants trouvent leurs indications chez les patients débutant un syndrome parkinsonien avant l'âge de 40 ans :

- Bilan cuprique (plasmatique et urinaire) et le dosage de la coeruléoplasmine plasmatique afin d'éliminer une maladie de Wilson
- Test de Ham-Dacie à la recherche d'hématies déformées afin d'écartier une neuroacanthocytose de présentation atypique
- Bilan phosphocalcique à la recherche d'une hypoparathyroïdie en faveur d'un syndrome de Fahr.

2. Imagerie morphologique :

Les techniques d'imagerie médicale, scanner et IRM cérébrale peuvent être envisagées afin d'éliminer des lésions focales, tumorales et infectieuses ou des lésions plus diffuses, traumatiques et vasculaires dont le développement progressif peut prendre une allure pseudo parkinsonienne. Ils permettent ainsi d'exclure un infarctus lacunaire localisé dans les noyaux gris centraux, une hydrocéphalie ou certaines tumeurs. La contribution de l'imagerie par résonance magnétique encéphalique au diagnostic des sd parkinsoniens atypiques est de plus en plus reconnue (17). En effet, des aspects évocateurs ont été décrits pour les atrophies multi systématisées (AMS) de forme cérébelleuse montrant une atrophie du pont et du cervelet avec signal hyper intense linéaire bordant le putamen sur un fond hypo intense du putamen postérolatéral en séquence T2, pour la paralysie supra nucléaire progressive (PSP), l'IRM décèle une atrophie à prédominance mésencéphalique de la région tectale périaqueducale avec signal hyper intense en T2, et pour la dégénérescence corticobasale on trouve une atrophie corticale frontopariétale asymétrique aux dépens du coté controlatéral à celui de l'atteinte clinique.

3. L'électrophysiologie :

Les **mesures quantitatives de l'EEG** reflétant le ralentissement de ce dernier, en particulier la diminution de la fréquence dominante et l'augmentation de la puissance θ , sont en corrélation avec les troubles cognitifs et permettent de prédire une détérioration cognitive future. De plus, l'EEG quantitatif pourrait fournir des biomarqueurs fiables et largement disponibles pour la gravité et la progression des signes non moteurs de la maladie de Parkinson permettant ainsi un diagnostic précoce et un suivi objectif de l'évolution.(18)

L'électroencéphalogramme peut aussi contribuer au diagnostic différentiel avec une démence à corps de Lewy diffus dans laquelle est souvent observé un ralentissement diffus de l'activité de fond avec des ondes lentes frontotemporales.

Les enregistrements **EMG** montrent l'amplitude insuffisante de la bouffée initiale du muscle agoniste avec déficit du réglage de la force musculaire et perte des ajustements posturaux anticipés, ce qui explique le ralentissement de la vitesse d'exécution du mouvement.

D'autre part, **l'électromyographie**, notamment périnéale, couplée à l'urodynamique participe au diagnostic différentiel avec les atrophies multi systématisées (AMS), caractérisées par une hypoactivité du détrusor et une dénervation marquée des sphincters urétral et anal.

L'électroculographie reste un examen très utile dans le cas de la paralysie supranucléaire progressive (PSP), elle permet de mettre en évidence des anomalies de réalisations des saccades, notamment verticales, voire une paralysie du regard verticale vers le bas qui est l'anomalie la plus caractéristique de la PSP.

La **polysomnographie** est l'examen de référence pour l'étude et le diagnostic des pathologies du sommeil, quoique le trouble du comportement en sommeil paradoxal reste le trouble pré moteur ayant la meilleure valeur prédictive de survenue d'une maladie de Parkinson parmi les autres signes pré moteurs.

XII. L'évaluation clinique :

L'évaluation des symptômes de la maladie de Parkinson constitue un enjeu quotidien afin d'identifier l'ensemble des symptômes moteurs et non moteurs de façon optimale. Elle doit tenir compte de l'avis du patient et de son accompagnant en se basant sur l'interrogatoire, un auto-questionnaire et l'examen clinique. Plusieurs questionnaires et échelles sont à la disposition des cliniciens pour suivre leurs patients parkinsoniens aussi bien en consultation que dans un but de recherche clinique. Ceux-ci concernent l'évaluation de nombreux domaines tels que la qualité de vie, les signes non moteurs, les activités de la vie quotidienne, les différents aspects du syndrome parkinsonien, les fluctuations et les dyskinésies induites par la dopathérapie. Certaines échelles évaluent des symptômes plus spécifiques tels que le sommeil, la dysarthrie ou les troubles de la marche.

1. L'échelle UPDRS :

Parmi toutes ces échelles, l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) version 3.0 a été pour de nombreuses années une référence permettant de quantifier la progression de la maladie et l'efficacité du traitement. Son emploi a été largement diffusé dans la pratique courante en consultation et en hospitalisation et aussi en recherche clinique. L'UPDRS est une échelle composite subdivisée en 6 sections :

- Section I : état mental, comportemental et thymique (4 items) ;
- Section II : activités de la vie quotidienne (13 items) ;
- Section III : examen moteur (14 items) ;
- Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items en 3 parties : fluctuations motrices, dyskinésies, autres complications) ;
- Section V : stade de Hoehn et Yahr ;
- Section VI : échelle d'activités de la vie quotidienne de Schwab et England.

Cette échelle multidimensionnelle reste imparfaite malgré son utilité au quotidien(19). En effet elle couvre peu de symptômes non moteurs (uniquement 4 items sur l'état mental, comportemental et thymique) alors que ces derniers sont nombreux et constants. De plus, certains signes tels que le tremblement sont évalués de façon trop globale sans distinguer séparément les composantes de repos, posturale et cinétique. À ajouter qu'il n'y a pas d'item freezing dans la section 3 alors que c'est un signe fréquent dans le cours évolutif de la maladie. Par ailleurs les consignes d'évaluation ne sont pas toujours assez précises (nombre de mouvements à effectuer par exemple à l'épreuve du tapping).

2. L'échelle MDS-UPDRS :

Pour compenser les limites de la première version, la Movement Disorder Society (MDS) a édité l'échelle MDS-UPDRS afin d'améliorer la qualité de la cotation, en assurant une meilleure prise en compte des aspects non moteurs de la maladie, et en proposant une définition plus claire des instructions de cotation pour chaque item pour l'investigateur mais aussi pour le patient et son aidant.(19)

La MDS-UPDRS comporte quatre parties.

- Partie 1 : expériences non motrices de la vie quotidienne
- Partie 2 : expériences motrices de la vie quotidienne
- Partie 3 : examen moteur
- Partie 4 : complications motrices

Tous les items sont cotés de 0 à 4 et sont clairement définis :

0 : normal, 1 = minime, 2 = léger,

3 = modéré, 4 = sévère.

La MDS-UPDRS permet de:

Au stade débutant de la maladie de Parkinson :

- Évaluer les différents symptômes moteurs et non moteurs.

Au cours de l'évolution :

- Mesurer l'évolution des symptômes d'une manière régulière et adapter le traitement surtout en cas de fluctuations motrices et de dyskinésies invalidantes.
- Évaluer l'impact de la maladie sur la qualité de vie
- Corréler et mieux distinguer certains symptômes non moteurs tels les troubles cognitifs, la fatigue et la somnolence diurne excessive.

La partie 3 sera réalisée constamment au cours d'un test aigu à la L-dopa par exemple pour poser l'indication d'une stimulation cérébrale profonde. Ce test permet de connaître l'état basal du malade en OFF à distance de la prise des traitements et sa réactivité à la L-dopa, en calculant le pourcentage d'amélioration au maximum de l'action d'une dose supra liminale de lévodopa prise le matin à jeun (au moins 1,5 fois la dose de L-dopa matinale). Le délai et la durée d'action de cette dose ainsi que les différents types de dyskinésies peuvent aussi être déterminés.

La prépondérance de certains symptômes identifiés par cette échelle permet dans certains cas d'évoquer un diagnostic de syndrome parkinsonien plus, on en cite une atrophie multi-systématisée en cas de dysautonomie précoce ou marquée, ou une paralysie supranucléaire progressive en cas d'instabilité posturale précoce.

3. Autres échelles d'évaluation :

MADRS (Mongomery and Asberg Depression Rating Scale):

Elle est considérée comme la mieux adaptée pour l'évaluation de la dépression car elle reste la moins faussée par les symptômes parkinsoniens. Elle est fiable, validée et sensible. Elle comprend 10 items cotés de 0 (normal) à 6 (perturbations maximales). Elle évalue la gravité des

symptômes dans de différents domaines tels que l'humeur, le sommeil, l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées suicidaires.

Échelle d'apathie de Lille :

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

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

Le MMS (Mini Mental State) et le MattisDementia Rating Scale (DRS) :

En complément de l'UPDRS, le MMS permet d'évaluer les fonctions cognitives. Il est simple, fiable et reproductible. Par ailleurs, le Mattis est préféré au MMS pour l'exploration des déficits cognitifs sous cortico-frontaux. Le MattisDementia Rating Scale (DRS) comprend 36 épreuves regroupées pour la présentation des résultats, en 5 sous-échelles: l'attention- l'initiation et persévération- la construction- la conceptualisation- la mémoire.. A l'intérieur de chaque sous échelle, les tâches les plus difficiles sont présentées en premier. Si ces épreuves sont exécutées correctement, les épreuves suivantes ne seront pas proposées.

XIII. Les 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 , qu'elle 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 atteint. Ces deux approches sont totalement inefficaces sur l'évolution de la maladie et ne permette pas une guérison de la maladie de Parkinson.

À l'heure actuelle, on ne connaît pas d'options thérapeutiques permettant de stopper radicalement l'évolution de la pathologie . Ce point doit absolument être expliqué au patient lors de l'annonce du diagnostic de la maladie

La prise en charge doit être adaptée à chaque patient et doit être soigneusement suivi aussi bien en termes d'adhésion au traitement que d'observance de ce dernier . Un traitement mal ou non suivi peut entraîner une dégradation précoce ou plus rapide de l'état de santé ou le développement d'iatrogénie.

A côté des thérapeutiques usuelles , de nouvelles voies de recherches sont explorées . Elles peuvent être à but symptomatique, régénératif ou neuroprotecteur.

Parmi les approches en cours de développement deux voies suscitent tous les espoirs : les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Les premières visent soit la production de facteurs trophiques aptes à ralentir/stopper les processus dégénératifs, soit à la sauvegarde ou au rétablissement de la production de dopamine. Les thérapies cellulaires ont des objectifs similaires avec la régénération de populations cellulaires déficientes , ou la mise en place de cellules stimulant la croissance de cellules déficitaires.

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

Les cibles des traitements en cours d'utilisation ou en développement ne sont pas les mêmes (Figure 15). Chaque traitement agissant sur une cible particulière dans le but de restaurer une activité cérébrale la plus normale possible.

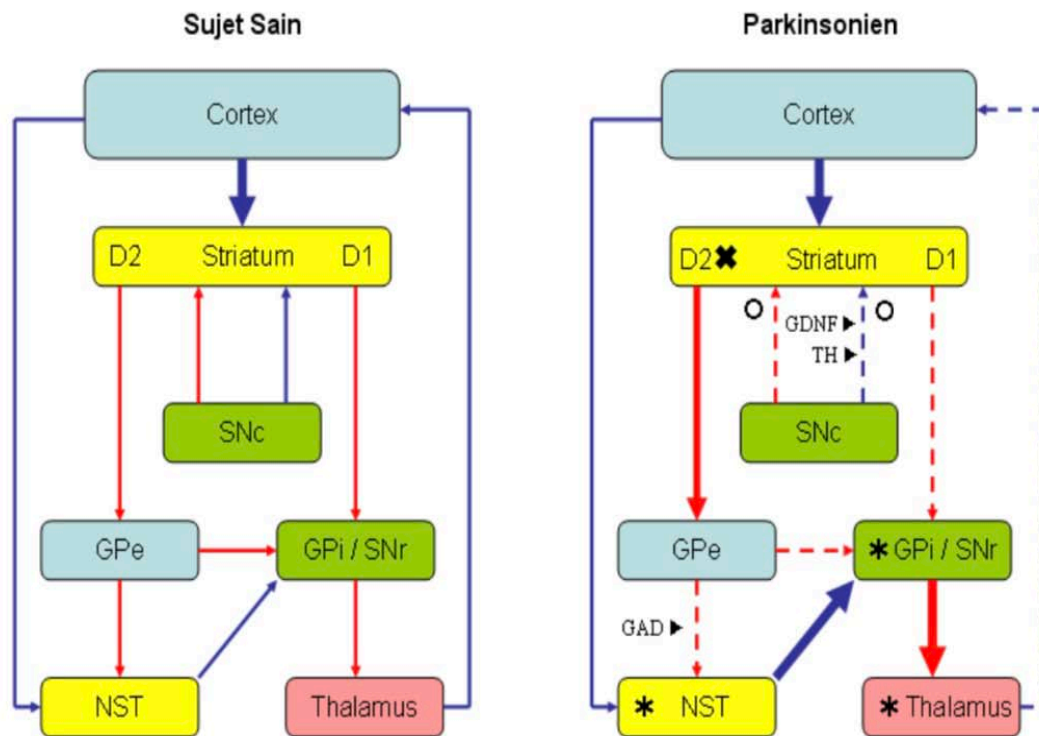


Figure 15 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base chez le sujet sain et le parkinsonien et cibles des différents traitements

Flèche bleue : activation
 Flèche rouge inhibition.
 Flèche pointillée : désactivation.
 Flèche plus grosse : hyperactivation
 ✖ : Cible des greffes neuronales
 * : Cibles de la chirurgie lésionnelle ou de la SCP
 ► : Cibles des thérapies géniques.
 SNc : Substance noire pars compacta.

SNr : Substance noire pars reticulata.
 GPi : Globus pallidus interne.
 Gpe : Globus pallidus externe.
 NST : Noyau sous thalamique
 TH : Thyrosine hydroxylase
 GDNF : Glial cell-derived Neurotrophic factor
 GAD : Glutamic Acid Decarboxylase

1. Le traitement médicamenteux :

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson a permis le développement d'une stratégie médicamenteuse ciblée se limitant à l'approche symptomatologique et ne s'adresse essentiellement qu'aux symptômes dopa sensibles. Même si les troubles de la maladie ne peuvent être résumés par l'unique dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, le traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique.

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

Afin de restaurer la transmission dopaminergique striatale différentes options, agissant selon trois modes sont proposées :

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

1.1. Médicaments dopaminergiques :

a. La L-Dopa associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique :

La dopamine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Pour compenser le déficit dopaminergique cérébral, il est dès lors indispensable d'utiliser un précurseur de la dopamine qui sera transporté activement à travers les barrières digestive et hémato-encéphalique : la L-dopa qui est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase. Pour éviter le catabolisme périphérique de la L-dopa et les effets indésirables périphériques de la dopamine,

on l'associe à un inhibiteur de la dopadé carbolysase qui ne passe pas la BHE tel que le bense razide ou le carbidopa

Lalé vodopa reste le traitement le plus efficace pour atténuer les symptômes moteurs malgré que le tremblement de repos s'améliore peu ou pas chez certains patients et que l'instabilité posturale est généralement résistante au traitement. La supériorité de lalé vodopa sur un placebo a été démontrée dès la fin des années soixante et confirmée en 2004 dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle. L'étude ELLDOPA (20) a comparé trois posologies de lalé vodopa (150, 300 ou 600 mg par jour) au placebo chez 361 patients parkinsoniens débutants, traités durant 40 semaines. Les investigateurs ont démontré une efficacité dose-dépendante sur une échelle clinique globale mesurant la fonction motrice et l'autonomie.

L'usage de lalé vodopa a été remis en question en raison des craintes d'un hypothétique effet neurotoxique induit par la production de radicaux libres qui accélérerait l'évolution de la maladie. Cela a conduit à tester de nouvelles classes thérapeutiques destinées à retarder l'instauration de lalé vodopa comme les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B). Néanmoins, la neurotoxicité de lalé vodopa chez les patients parkinsoniens n'a jamais été démontrée. Dans l'étude ELLDOPA, après 42 semaines de suivi et deux semaines après l'arrêt complet du traitement, l'état clinique des patients ayant reçu le traitement actif était meilleur que ceux ayant reçu le placebo. Ces données cliniques suggèrent soit un effet neuroprotecteur de lalé vodopa, soit un effet symptomatique persistant après deux semaines. Paradoxalement, au sein de cette même étude, dans un sous-groupe de patients évalués par scintigraphie cérébrale au moyen d'un traceur marquant les neurones dopaminergiques en se fixant sur le site pré-synaptique de recapture de la dopamine, les patients traités par lalé vodopa avaient une fixation moindre du traceur suggérant soit une perte plus importante des neurones dopaminergiques et donc un effet neurotoxique, soit une modification de l'affinité du transporteur dopaminergique pré-synaptique pour le ligand sans

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

conséquence pathologique. Afin de déterminer si la lévodopa peut ou non modifier l'évolution naturelle de la maladie, une étude récente basée sur un autre design a été menée chez 445 patients débutants (21). Elle a comparé les patients traités d'emblée par 3 x 100 mg de lévodopa par jour pendant 80 semaines aux patients traités initialement par placebo pendant 40 semaines ensuite par la même posologie de lévodopa (3 x 100 mg/jour) pendant 40 semaines. Au final, à 80 semaines, il n'y avait pas de différence en termes de sévérité des symptômes, d'autonomie, de fluctuations motrices, de dyskinésies ou de qualité de vie entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu que la lévodopa ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson.

Malheureusement, après une période dite de « la lune de miel » de durée variable, l'efficacité de la lévodopa décline au bout d'un certain nombre d'années. D'une part, l'évolution inéluctable du processus neurodégénératif conduit à l'apparition de nouveaux symptômes et à une relative résistance au traitement de certains symptômes initialement bien contrôlés. D'autre part, des modifications d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique engendrent des complications motrices spécifiques au traitement dopaminergique. Après cinq ans, environ 50 % des patients traités par lévodopa développent des fluctuations motrices ou des dyskinésies ou les deux. Avec l'évolution de la maladie et la disparition progressive des neurones dopaminergiques, la capacité de stockage de la dopamine diminue. L'effet clinique de la lévodopa devient de plus en plus tributaire de sa concentration plasmatique. Il faut noter que la demi-vie de la lévodopa se situe entre une et trois heures, ceci explique les fluctuations de type akinésies de fin de dose et la diminution progressive de la durée d'action d'une prise de lévodopa. Le patient passe ainsi d'un état où ses symptômes sont contrôlés de façon acceptable (phase « on ») à un état où les symptômes sont insuffisamment contrôlés et où il est plus ou moins « bloqué » (phase « off »). Sans autre traitement, l'intervalle entre les prises de lévodopa doit alors être raccourci et le nombre de prises quotidiennes augmenté afin de maintenir une efficacité satisfaisante tout au long de la journée. Les formes de lévodopa à libération prolongée comme le Prolopa HBS ont une biodisponibilité nettement inférieure à la forme standard. Leur

effet est plus aléatoire . Elles ne permettent généralement pas un meilleur contrôle des fluctuations diurnes et sont surtout utilisées au coucher pour atténuer l'akinésie nocturne.

Le caractère pulsatile de la stimulation dopaminergique obtenue grâce à la levodopa per os n'est pas physiologique et est ainsi responsable de modifications post-synaptiques qui semblent conduire à une hypersensibilité des récepteurs , cette dernière est responsable de l'apparition de dyskinésies. Ces dernières sont de topographie et d'amplitude variables, parfois très invalidantes, généralement de type choréique lors du pic plasmatique de levodopa et plutôt de type dystonique en début et fin de dose . Un âge de début précoce, la durée d'évolution de la maladie et une posologie élevée de levodopa augmentent le risque de développer ces dyskinésies. Ceci explique pourquoi il peut être théoriquement utile de retarder l'instauration de la levodopa chez certains patients « jeunes ».

La levodopa peut être administrée sous forme de gel (associée à du carbidopa) via une jéjunostomie directement au niveau de son site d'absorption et de façon continue au moyen d'une pompe . Elle est commercialisée sous cette forme sous le nom de Duodopa . Ce mode d'administration est indiqué au stade avancé de la maladie de Parkinson chez les patients présentant des fluctuations motrices sévères et des dyskinésies malgré un traitement oral optimal(22). Il faut bien sûr que les symptômes les plus invalidants soient encore dopa-sensibles. Le traitement est contre-indiqué en cas de démence , présente chez 50% des parkinsoniens après 10 ans d'évolution. Chez des patients bien sélectionnés, le Duodopa permet d'augmenter le temps passé en phase « on », d'améliorer l'autonomie et la qualité de vie.

b. Agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques stimulent directement les récepteurs sans passer par la synthèse de dopamine . Les dérivés de l'ergot de seigle (pergolide, bromocriptine) ont été abandonnés en raison du risque de complications graves telles que pleurésie , fibrose rétro-péritonéale, péricardite, valvulopathie. Les dérivés non-ergotés sont disponibles sous forme orale à libération immédiate ou prolongée (ropinirole ou pramipexole), sous forme transdermique

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

(rotigotine) ou sous forme parentérale (apomorphine pour injection sous-cutanée). Hormis l'apomorphine, leur demi-vie est nettement plus longue que celle de la lévodopa. Ils réduisent la rigidité, l'akinésie et le tremblement.

Ils constituent une alternative à la lévodopa en monothérapie au stade précoce de la maladie, comme on peut les y associer pour diminuer les fluctuations motrices de type akinésie de fin de dose(23). Ils peuvent retarder l'instauration de la lévodopa de quelques années. Cependant, leur efficacité et leur tolérance y sont inférieures.

Pour ce qui est des effets indésirables, ils sont de même nature (nausées, vomissement, somnolence, hypotension orthostatique, confusion, hallucinations, œdème des membres inférieurs...) mais plus fréquents et plus sévères.

Il faut être particulièrement attentif à l'hypersomnie diurne qui peut induire des accès de sommeil dangereux chez les conducteurs de véhicule et aux troubles du contrôle des impulsions. En effet, en moyenne 17 % des patients traités par agoniste développent ce type de trouble du comportement pouvant se manifester par des achats compulsifs, une addiction aux jeux de hasard, une hypersexualité, un collectionnisme pathologique, un « bingeeating » (24). Les hommes jeunes avec des antécédents personnels ou familiaux d'addiction, de troubles de l'humeur et de troubles du contrôle des impulsions sont particulièrement à risque. De plus, le suivi à long terme montre que l'incidence des dyskinésies induites par la lévodopa est similaire chez les patients traités initialement par agoniste et ceux traités d'emblée par la lévodopa si on ajuste pour la durée d'évolution de la maladie et la dose de la lévodopa. Les agonistes n'ont donc pas d'effet protecteur et ne retardent l'apparition des dyskinésies que s'ils retardent l'instauration de la lévodopa(22).

L'apomorphine occupe une place particulière. Il s'agit d'un puissant agoniste des récepteurs D1 et D2 dont la biodisponibilité par voie orale est médiocre. Mais son administration sous-cutanée permet une amélioration très rapide des principaux symptômes d'environ 4 à 12 minutes. Malheureusement, sa demi-vie est courte et sa durée d'action limitée, d'environ une

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

heure. La posologie doit être redéfinie individuellement lors d'une titration sous contrôle médical. En raison de son caractère rétro-sémétisant, une pré-médication par dompéridone est indispensable au début du traitement. Elle peut être administrée ponctuellement au moyen d'un stylo injecteur (figure 16) comparable aux stylos à insuline. Elle constitue un traitement d'appoint pour soulager rapidement et transitoirement le patient durant les périodes « off » de blocages sévères, qu'ils s'agissent de fluctuations on-off imprévisibles, de l'absence de réponse à une dose de lévodopa consécutive à un retard de la vidange gastrique, d'une dystonie ou d'une akinésie au réveil. Elle peut être utile chez le patient à jeun. L'apomorphine est parfois administrée de façon continue au moyen d'une pompe (figure 17) chez des patients présentant des fluctuations sévères selon des critères stricts.



Figure 16 : Stylo à apomorphine

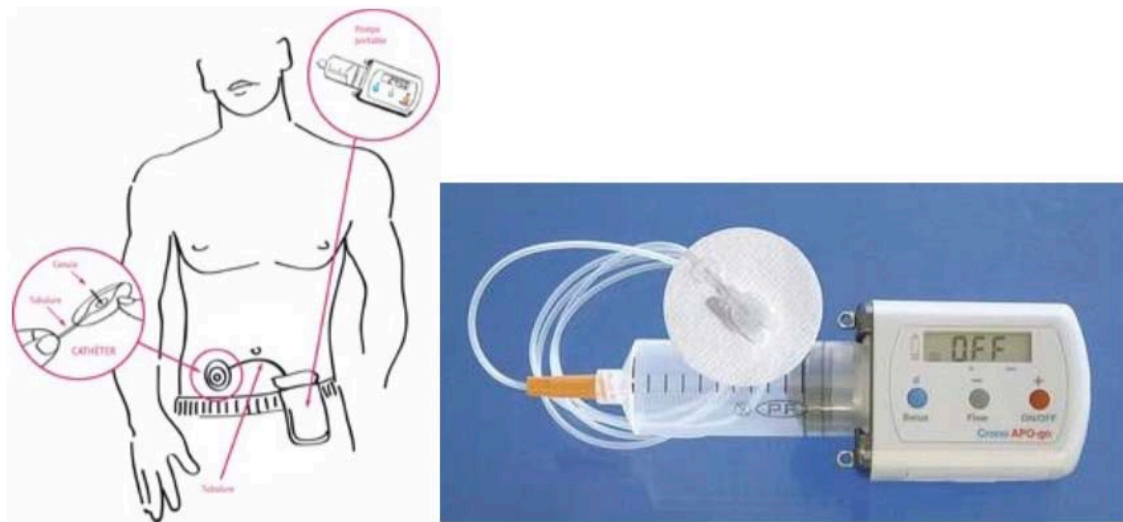


Figure 17 : pompe à apomorphine

c. Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine :

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

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase type B (MAO B) centrale ; enzyme impliquée dans le ralentissement du catabolisme de la dopamine au niveau des neurones dopaminergiques. On en cite la sé légiline, la rasagiline et le safinamide. Ils passent la BHE et inhibe le catabolisme de la dopamine par cette enzyme Ils peuvent amplifier l'action de la dopamine résiduelle et prolonger l'effet de la lévodopa.

La sé légiline et la rasagiline ont un effet symptomatique modeste en monothérapie au stade précoce. L'étude DATATOP a ainsi démontré qu'un traitement quotidien par 10 mg de sé légiline permet de retarder en moyenne de 9 mois l'apparition d'une invalidité nécessitant l'instauration du traitement par la lévodopa chez des patients à un stade débutant et naïfs de tout traitement(25). Dans l'étude TEMPO, la rasagiline (1 ou 2 mg/jour durant 26 semaines) s'est montrée supérieure au placebo pour diminuer les symptômes moteurs et la sévérité globale de la maladie avec une excellente tolérance (26). En pratique, cet effet symptomatique est toutefois nettement inférieur à celui de la lévodopa. Les IMAO -B diminuent également les fluctuations motrices de type akinésie de fin de dose.

- **Les inhibiteurs de la Caté chol-O-Mé thyletransférase (COMT) :**

Les inhibiteurs de la caté chol -O-mé thyltransférase (COMT) ralentissent le catabolisme périphérique de la levodopa et prolongent son effet clinique. Seuls, ils n'ont donc aucun effet. Ils sont indiqués dans le traitement des fluctuations motrices. Actuellement deux molécules sont disponibles sur le marché : l'entacapone et la tolcapone.

L'entacapone est utilisée à dose fixe de 200 mg associée à chaque prise de levodopa. Comparée au placebo, comme les IMAO-B, elle permet en moyenne de diminuer le temps quotidien passé en phase off d'environ une heure (27). Elle nécessite parfois de réduire la posologie de la levodopa car elle peut majorer les dyskinésies.

La tolcapone est encore disponible sur le marché. Mais vu le risque d'hépatite fulminante, elle n'est quasi jamais utilisée (22).

- **Amantadine :**

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

Sa contre-indication principale reste la grossesse du fait de ses effets tératogènes. En cas d'antécédents psychiatriques on évitera de l'employer notamment après 17h (risque d'insomnies) du fait de ses effets amphétaminiques.

Au final, L'amantadine a pour effets secondaires possibles une hypotension orthostatique, des nausées, des effets atropiniques, des hallucinations, voire des confusions avec une excitation psychomotrice.

1.2. Médicaments non dopaminergiques :

a. Les Anticholinergiques :

Ces anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux . Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques engendrée par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique.

Les anticholinergiques à action centrale (trihexyphénidyle, biperidène, procyclidine) sont parfois utilisés pour diminuer le tremblement de repos , soit seuls , surtout en début de traitement, soit associés à la levodopa. Leur effet sur l'akinésie et la rigidité est minime.

Les études cliniques sont anciennes et de qualité limitée . Les preuves scientifiques de l'efficacité des anticholinergiques sont donc faibles (23). Les effets indésirables sont nombreux et leur tolérance souvent médiocre . On en cite la sécheresse buccale , tachycardie, constipation, trouble de l'accommodation , élévation de la pression intraoculaire avec risque de glaucome aigu à angle fermé (GAF) et de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro prostatique.

Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients âgés ou souffrant de troubles cognitifs. En pratique , ils sont parfois utilisés chez les patients jeunes qui gardent un tremblement invalidant malgré le traitement dopaminergique . Il n'y a aucune étude évaluant la supériorité d'une molécule par rapport à l'autre. (22)

b. Clozapine :

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

Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones mésolimbiques sans affecter les neurones nigro-striés. Sa prescription initiale est hospitalière et doit faire l'objet d'une surveillance codifiée. L'effet secondaire majeur est une sédation excessive.

2. La stratégie thérapeutique :

2.1. Au stade initial :

L'objectif est de réduire les symptômes gênants, de préserver l'autonomie et la meilleure qualité de vie possible. Comme souvent, il faudra trouver un compromis entre l'efficacité et la tolérance. La lévodopa est incontestablement plus efficace et mieux tolérée que les agonistes dopaminergiques. Il faut également tenir compte des avantages et inconvénients des différentes options à court et à long terme.

Vu le risque de développer des dyskinésies invalidantes, il est légitime de chercher à retarder l'instauration de la lévodopa chez les patients jeunes pour autant que les alternatives permettent une amélioration optimale de l'état clinique. Cette notion même de patient jeune est difficile à déterminer. Outre l'âge chronologique, il faut tenir compte des comorbidités.

Au final, définir une limite entre un sujet « jeune » et un sujet âgé reste arbitraire. En pratique, il est raisonnable de considérer un âge de 60 ans comme une limite acceptable entre ces deux catégories (22)

- **Patients jeunes (inférieure à 60 ans) :**

Chez les patients jeunes avec des symptômes légers, sans répercussion fonctionnelle, les inhibiteurs de monoamine oxydase B, à savoir la rasagiline 1 mg ou la sélégiline 10 mg sont une

option possible avec un faible risque d'effets indésirables. Si les symptômes sont modérés, un agoniste dopaminergique en monothérapie peut être proposé après discussion des avantages et inconvénients et en informant le patient du risque d'effets indésirables, notamment sur le plan comportemental(22). On choisira un agoniste non-ergoté à libération prolongée comme le ropinirole (2 mg/jour, à augmenter de 2 mg par semaine, maximum 24 mg) ou le pramipexole (0,26 mg/jour, à augmenter de 0,26 mg par semaine, maximum 3,15 mg). La posologie sera adaptée individuellement et titrée de façon lente et progressive jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec une tolérance acceptable. Les agonistes sont à éviter chez les patients présentant des troubles cognitifs, des antécédents de symptômes psychotiques ou un profil à risque de développer un trouble du contrôle des impulsions. Le risque de devoir arrêter le traitement en raison d'une intolérance est plus élevé avec les agonistes qu'avec les IMAO-B ou la lédopâ(28). Si le handicap est d'emblée important, si la qualité de vie est significativement altérée ou si les agonistes ou les IMAO-B sont contre-indiqués ou insuffisamment efficaces ou mal tolérés, il ne faut hésiter à débiter la lédopâ. Certains patients ou cliniciens craignant tellement le développement de dyskinésies, commettent l'erreur de retarder trop longtemps l'instauration de la lédopâ, privant ainsi le patient de l'opportunité de bénéficier des meilleures années de contrôle optimal des symptômes que la lédopâ peut lui offrir. Si le tremblement de repos est le seul symptôme, ce qui est rarement le cas, les anticholinergiques peuvent être envisagés en l'absence de troubles cognitifs, de comorbidité psychiatrique ou d'autres contre-indications.

- **Patients âgés (supérieur à 60 ans) :**

La lédopâ constitue le traitement de premier choix. On débute généralement avec trois prises de 50 mg, 1/2 heure avant le repas pour améliorer la biodisponibilité. La posologie est majorée progressivement jusqu'à 3 x 100 mg/jour. On évaluera l'état clinique du patient et la réponse au traitement après un ou deux mois. En cas de réponse insuffisante, la posologie peut être majorée jusqu'à 800 mg/jour. En cas d'absence d'amélioration de l'akinésie et de la rigidité à

une posologie est levée, le diagnostic de maladie de Parkinson devra être remis en question. En cas de nausées, la lévodopa peut être prise durant les repas et associée à 10 ou 20 mg de dompéridone.

2.2. Au stade des fluctuations motrices :

Les fluctuations de type akinésie de fin de dose peuvent être traitées en diminuant l'intervalle entre les prises de lévodopa et en augmentant le nombre de prises quotidiennes. On peut également ajouter un IMAO-B (safinamide 50 à 100 mg ou rasagiline 1 mg), un agoniste dopaminergique ou un COMT (entacapone 200 mg). L'akinésie nocturne peut être traitée par une forme de lévodopa à libération prolongée (Prolopa HBS 125 mg 1 à 2 gélules au coucher) ou par un agoniste (23)29/09/2022 10:17:00. Lorsque l'effet de la lévodopa est retardé ou absent en raison de la compétition avec les acides aminés d'origine alimentaire ou du retard de la vidange gastrique, il peut être utile d'adapter l'horaire de prise du traitement et des repas. Il est alors conseillé de prendre la lévodopa à jeun une heure avant le repas ou au moins une heure après. Les repas peuvent être fractionnés et l'apport protéique principal administré le soir (22). Une injection sous-cutanée d'apomorphine peut contrecarrer les fluctuations de type on-off imprévisibles ou les périodes off persistantes malgré l'optimisation du traitement oral. Les dyskinésies de pic de dose invalidantes peuvent être atténuées en réduisant la posologie de la lévodopa ou en supprimant les COMT au risque d'aggraver le temps passé en phase « off ». Cela peut être compensé par l'augmentation du nombre de prises ou l'ajout d'un agoniste. L'amantadine (100 mg trois à quatre fois par jour) diminue les dyskinésies de plus de 50% tout en diminuant le temps passé en phase « off ». Ce bénéfice se maintient à un an (29). Si aucune de ces adaptations ne permet une autonomie et une qualité de vie satisfaisantes, des traitements plus invasifs doivent être envisagés tels que l'infusion jéjunale continue de Duodopa, la stimulation cérébrale profonde ou la pompe à apomorphine.

2.3. Au stade de déclin :

Les signes cliniques sont peu dopasensibles au cours du stade de déclin de la maladie et justifient l'adaptation des séances de kinésithérapie (travail de la marche, et de l'équilibre et de la posture). La dysarthrie et les troubles de déglutition quant à eux, seront pris en charge par orthophonie le plus tôt possible afin de prévenir la dénutrition, la déshydratation, et le risque de pneumopathies d'inhalation.

Par ailleurs, les troubles psychiques telle que la confusion, hallucinations, délire nécessiteront l'arrêt des agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs enzymatiques et le maintien d'une monothérapie par L-dopa à posologie réduite, afin d'éviter la majoration du handicap moteur engendré par cette réduction. Un neuroleptique atypique (la clozapine) peut être utilisé avec surveillance régulière de la NFS. La dépression, les troubles du sommeil et les troubles sphinctériens à type de constipation et mictions impérieuses justifieront un traitement symptomatique adapté au cas par cas.

L'hypotension orthostatique est souvent iatrogène causée ou aggravée par les traitements antiparkinsoniens. Des mesures simples peuvent être initiées avec des bas de contention, une adaptation d'un traitement antihypertenseur déjà suivi.

En cas d'hypotension orthostatique symptomatiques, des traitements correcteurs comme la midodrine et la fludrocortisone peuvent être prescrits.

3. Place de la rééducation dans la prise en charge :

Au-delà du traitement médicamenteux, les armes thérapeutiques sont multiples pour lutter contre la maladie de Parkinson et le traitement va s'organiser en fonction des spécificités de la maladie de chacun. La kinésithérapie figure parmi les plus utiles et importantes. Elle doit être entreprise dès que le diagnostic est posé pour aider le malade à conserver son autonomie.

Le maintien des activités physiques, le travail sur la motricité (kinésithérapie, ergothérapie), sur la voix et l'écriture (orthophonie) viennent compléter et renforcer l'effet de la

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

kinésithérapie. Le travail de la motricité doit débuter très tôt, dès le diagnostic posé et être poursuivi régulièrement pendant toute la durée de la maladie.

La rééducation permet d'éviter les raideurs, les mauvaises positions, les contractures, elle permet aussi de garder une musculature correcte grâce aux exercices physiques adaptés. Elle agit surtout sur les conséquences motrices de la maladie de Parkinson, et apporte ainsi des solutions pour améliorer la vie quotidienne du patient.

L'objectif majeur est de préserver la motricité, la marche et l'autonomie dans les déplacements, le maintien de la station droite, des gestes rapides et souples. La rééducation s'applique aussi à certains troubles non moteurs comme les douleurs ou qui affectent la déglutition, la miction ou la respiration.

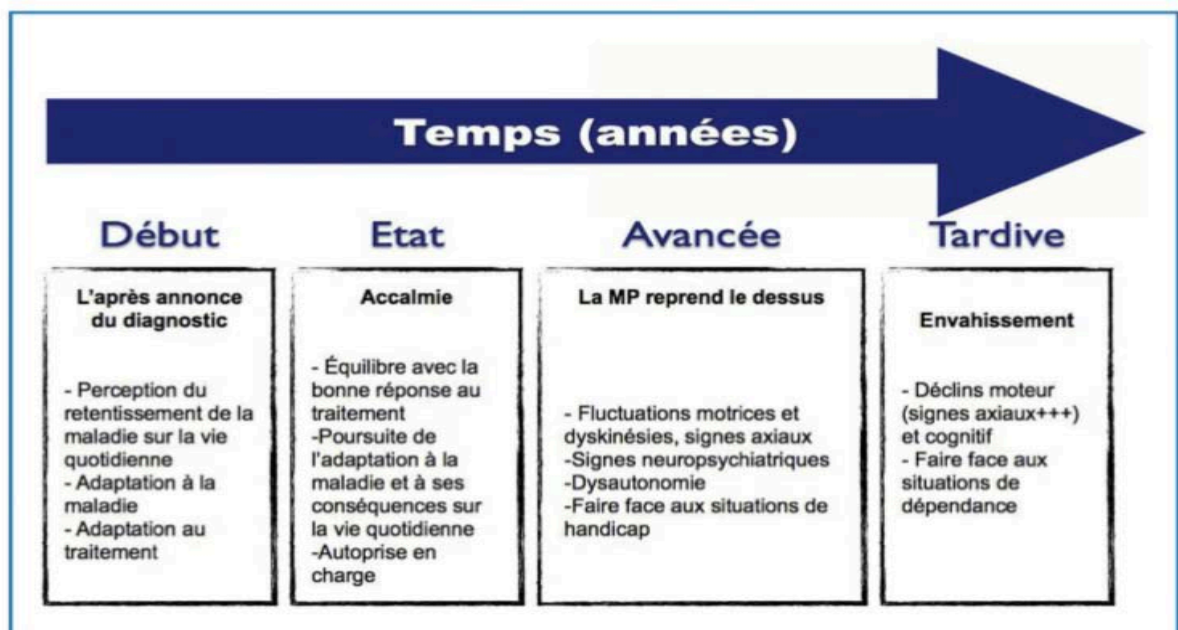


Figure 18 : Les quatre phases d'évolution de la maladie de Parkinson selon la Haute société de santé

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

SUIVI	Phase de début	Phase d'état	Phase avancée	Phase de déclin
Médecin généraliste	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 3 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP, et au besoin de coordination des soins)			
Neurologue	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 6 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP)		En cas de SCP : suivi conjoint par le neurologue référent (3-4 fois par an en dehors de complication, plus souvent en cas de problème) et par le centre spécialisé	Prise en charge neurologique organisée en réseau ville/hôpital de proximité/centre hospitalier universitaire
Masseur-kinésithérapeute	8 à 10 séances - 1 par semaine si éducation ou suivi* - groupées sur 1 mois si traitement d'un symptôme particulier À renouveler si besoin	Séries intensives de 15 à 20 séances 2 ou 3 fois par an pour les sujets jeunes et/ou actifs avec pratique gymnique personnelle. Séances continues 2 fois par semaine pour autres PcP	Séances 3 puis 4 fois par semaine partagées progressivement entre le cabinet et le domicile de la PcP	Séances à domicile 3 fois par semaine habituellement Séance quotidienne à domicile si problème aigu (encombrement bronchique par exemple...)
Chaque cas est particulier. La progressivité et l'adaptation des soins de kinésithérapie et d'orthophonie sont calées sur l'évolution de la maladie. Possibilité d'intensifier sur un objectif précis mais également d'indiquer une fenêtre thérapeutique sans rompre le lien.				
Orthophoniste	Rééducation de la micrographie - si demande explicite : 1 session de 4 semaines tous les 12 à 18 mois. Rééducation de la parole si troubles repérés, même légers : session de LSVT® sur un rythme intensif (4 séances d'une heure par semaine durant 4 semaines) tous les 12 à 18 mois	Session de rééducation de l'écriture 1 fois par an Rééducation de la parole : session LSVT tous les 8 à 14 mois Prise en charge des troubles de la déglutition	Rééducation systématique de la parole : session LSVT tous les 6 à 10 mois Prise en charge au cabinet puis à domicile selon l'évolution 3 ou 4 fois par semaine	Prise en charge à domicile, 2 ou 3 fois par semaine
Infirmière	En fonction des besoins tous les 6 mois puis tous les 3 mois	En fonction des besoins tous les 3 mois puis tous les mois puis 1 fois par semaine	En fonction des besoins jusqu'à 4 passages par jour	En fonction des besoins autant de passages que nécessaire
Psychologue	En fonction des besoins de la PcP et de sa famille (conjoint aidant +++) Après l'annonce diagnostique	À la fin de la période d'équilibre	Lors de la perte d'autonomie	Lorsqu'une institutionnalisation est envisagée
Pharmacien	En fonction des besoins			
Assistant de service social	En fonction des besoins			

Figure 19 : Caractère quantitatif de la PEC de la MPI par les différents intervenants d'après la

HAS

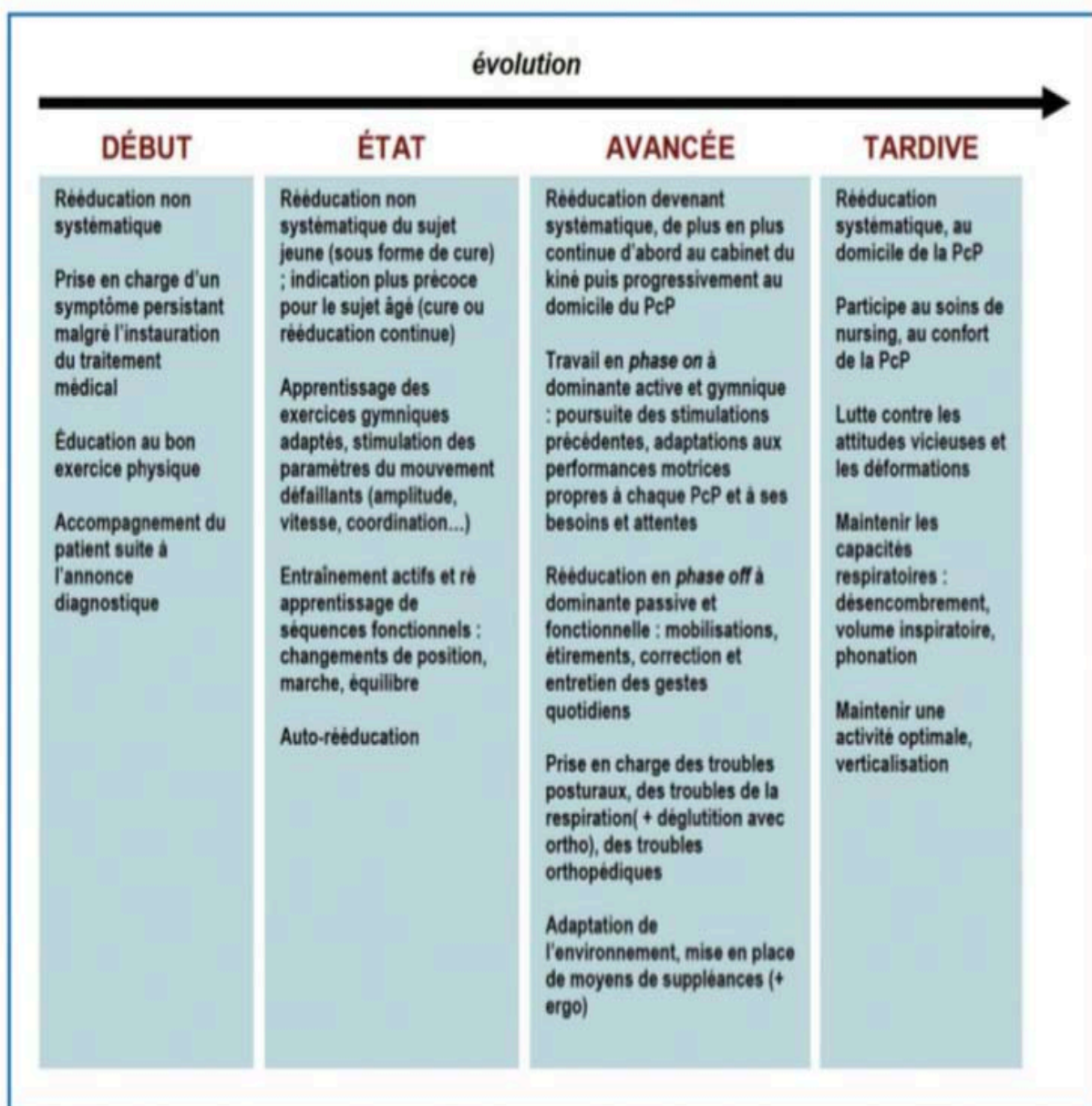


Figure 20 : Indications de la kiné sithérapie lors des différents stades de la MPI d'après la HAS

XIV. L'évolution de la maladie de Parkinson :

Comme dans toute affection neurodégénérative, dans la maladie de Parkinson les lésions progressent, traduisant une majoration des signes cliniques.

On distingue les phases suivantes :

1. Phase diagnostique :

Cette phase de la pathologie correspond à la survenue des premiers symptômes. Elle dure environ 5 à 10 ans et se caractérise surtout par la bradykinésie et l'unilatéralité des signes. Ce stade n'entraîne qu'une gêne fonctionnelle discrète, non invalidante.

2. Phase du bon contrôle des signes sous traitement, qualifiée parfois de «lune de miel» :

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

3. Phase des complications motrices du traitement dopaminergique :

Les complications motrices apparaissent en moyenne 4 à 5 ans après le début de la maladie. L'âge jeune du début de la maladie, la durée d'évolution, la dose de L-dopa sont des facteurs de risque pour l'apparition précoce des complications motrices.

On distingue les fluctuations et les dyskinésies. Les deux s'associent précocement et sont presque constantes dans l'évolution de la maladie de Parkinson. L'efficacité du traitement devient fluctuante et présente chez 50 % des patients après 5 ans de dopathérapie.

- **Les fluctuations:**

Sont représentées par des fluctuations d'abord prévisibles, souvent isolées et liées au traitement dopaminergique :

- L'akinésie de fin de dose (wearing-off) : apparition des signes parkinsoniens avant la prise suivante du traitement dopaminergique.
- L'akinésie du réveil due à l'absence de prise depuis la veille, elle se traduit, en plus de la lenteur, par des crampes des mollets et orteils et des difficultés pour se tourner dans le lit.

Les fluctuations imprévisibles sont d'apparition plus tardives et sans relation avec l'administration médicamenteuse : il s'agit d'une akinésie post prandiale ou de fin d'après-midi, qui survient souvent à horaire fixe dans la journée.

Enfin, les fluctuations imprévisibles soudaines dues à l'effet on-off sont plus rares et plus tardives, elles s'observent en fin de dose de la dopathérapie. La période <on>, ou période de bien-être, alterne avec la période <off> de blocage ou de mouvements involontaires.

- **Les mouvements anormaux involontaires ou dyskinésies :**

Elles sont très variables en nature et en intensité selon le niveau de la stimulation dopaminergique ; les dyskinésies de milieu de dose sont mieux tolérées que celles de début ou de fin de dose

Les dyskinésies de milieu de dose ou de pic de dose sont caractérisées par des mouvements involontaires, notamment choériques, des membres et du tronc, survenant lors de la phase d'efficacité maximale du traitement dopaminergique.

Les dyskinésies de début ou de fin de dose se manifestent par des mouvements involontaires, plutôt dystoniques, des membres inférieurs, souvent douloureux, survenant lors de la transition entre l'état parkinsonien et l'état non parkinsonien.

Dans les stades avancés, le patient oscille entre un état parkinsonien sévère et des phases de symptomatologie parkinsonienne corrigée mais compliquée par la présence de dyskinésies.

4. Phase du déclin moteur et du déclin cognitif :

Lors de la période d'avancement de la maladie s'ajoutent, et se confondent, les troubles liés à la pathologie et les effets indésirables induits par le traitement médicamenteux. Le handicap du patient se traduit par une perte d'autonomie. Le déclin concerne à la fois les activités motrices et cognitives, ainsi que les fonctions neurovégétatives. L'ensemble entraîne des complications diverses.

Ces déclin ne sont pas ou peu sensibles aux traitements dopaminergiques. On cite :

- **Les signes moteurs axiaux :**
 - Dysarthrie (et dysphagie), hypersialorrhée en raison de la diminution de la déglutition spontanée avec risque de fausses routes et de pneumopathie.
 - Troubles de la marche avec risque de chutes vers l'avant :
 - Enrayement cinétique (freezing) : les pieds restent « collés au sol » à l'initiation de la marche ou au demi-tour.
 - Festination : brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable.
 - Troubles de la posture : triple flexion, camptocormie (flexion du tronc en avant), syndrome de pise (flexion latérale du tronc).
 - Troubles de l'équilibre postural avec chutes en arrière.
- **Les troubles cognitifs et comportementaux :**
 - Syndrome dysexécutif, évoluant vers une démence (30 % des patients, 80 % après 15 à 20 ans d'évolution)

**Anatomophysiologie du thalamus et son implication
dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson**

- Le traitement dopaminergique peut provoquer des hallucinations, voire un véritable délire (notamment paranoïaque). La survenue de ces troubles peut être indicatrice d'une évolution de la maladie vers un état démentiel.
- **Les troubles dysautonomiques :**

Ils s'accroissent avec le temps, associant selon les cas : constipation, hypotension artérielle orthostatique, troubles vésico-sphinctériens (impériosités mictionnelles).



*Approches
neurochirurgicales*

Avant l'avènement de la lévodopa à la fin des années 1960, le traitement de la maladie de Parkinson (MP) était neurochirurgical. Ainsi, au début du 20^{ème} siècle, le tremblement de repos était traité en provoquant une parésie par des lésions du faisceau corticospinal.

Dans les années 1950, des lésions ciblées du noyau ventrolatéral du thalamus, de l'anse lenticulaire et du globus pallidum (GP) ont démontré leur efficacité sur les symptômes moteurs de la maladie tels le tremblement de repos et la rigidité.

Cette chirurgie lésionnelle a connu un déclin à la fin des années 1960 avec l'introduction de la lévodopa. Seules les thalamotomies focalisées au noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, étaient encore pratiquées pour traiter les formes tremblantes sévères de maladie de Parkinson, résistantes au traitement médicamenteux.

Au milieu des années 1980, le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson a connu un regain d'intérêt, consécutif aux difficultés de prise en charge médicale des complications motrices de la dopathérapie. Le renouveau du traitement neurochirurgical a été facilité par les progrès réalisés dans les domaines anatomo-fonctionnels des ganglions de la base (GB) et physiopathologique de la MP, de la neuro-imagerie et des techniques de chirurgie stéréotaxique. Alors que Laitinen démontrait l'efficacité des pallidotomies postérolatérales selon Leksell sur les dyskinésies liées à la lévodopa, Benabid et Pollak développèrent en 1987 la technique de stimulation cérébrale profonde, mettant en évidence l'efficacité d'une stimulation à haute fréquence du noyau Vim du thalamus sur les tremblements.

Depuis les années 1990, cette technique a connu un essor considérable avec son application au noyau sub-thalamique (NST) et ses effets spectaculaires sur les symptômes moteurs de la MP, ouvrant l'ère moderne de la stimulation cérébrale profonde. Cette technique, appliquée à différentes structures anatomiques, est également indiquée pour traiter d'autres affections neurologiques et neuropsychiatriques.

Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection définis. Le choix de la technique doit concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale. La mise en œuvre de ces techniques par des équipes multidisciplinaires hautement qualifiées est nécessaire pour assurer des résultats de qualité.

I. Critères de sélection :

La définition de critères de sélection rigoureux permet d'établir les caractéristiques des patients pour lesquels le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson procurera un bénéfice clinique satisfaisant et prolongé, et d'identifier les patients ne relevant pas d'une indication chirurgicale, afin de leur proposer une prise en charge médicale optimisée.

Les patients candidats à une intervention neurochirurgicale doivent répondre à plusieurs critères :

- Les patients doivent présenter une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de la UKPDSBB (United kingdom parkinson's disease Brain Bank).
- La durée d'évolution de la maladie de Parkinson doit être supérieure à cinq ans. Cela permet de limiter le risque d'erreur diagnostique vis-à-vis des syndromes parkinsoniens atypiques, notamment les atrophies multi systématisées. Ainsi, l'absence d'atypie clinique après une durée d'évolution supérieure à cinq ans limite le risque d'évolution vers un syndrome parkinsonien atypique.

Le syndrome parkinsonien doit être dopa sensible. La dopasensibilité est définie par une amélioration d'au moins 30 % du score moteur de l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) lors d'un test pharmacologique à la lévodopa. L'indication chirurgicale requiert une amélioration d'au moins 50% du score moteur de l'UPDRS après une dose supraliminaire de lévodopa. La qualité de la réponse motrice lors du test est prédictive des résultats de la prise en charge chirurgicale, notamment dans la stimulation du noyau subthalamique. La dopasensibilité

du syndrome parkinsonien ne concerne pas le tremblement de repos qui peut résister à des doses élevées de lévodopa.

L'état général ou physiologique doit être satisfaisant. L'absence de maladie générale évolutive, cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse est un préalable indispensable à l'indication neurochirurgicale. Un traitement anticoagulant par antivitamine K ou antiagrégant plaquettaire par aspirine ou anti inflammatoire non stéroïdien ne pouvant être interrompu constitue une contre-indication à un traitement neurochirurgical.

La personne doit être âgée de moins de 70 ans. Il s'agit d'une limite arbitraire, retenue pour la stimulation des noyaux subthalamiques, au-delà de laquelle le risque de complication peropératoire augmente (complication hémorragique intracérébrale, troubles cognitifs et comportementaux). Ce critère de sélection est relatif et doit être évalué individuellement. Le jeune âge des patients est un facteur prédictif d'amélioration motrice, notamment après stimulation des noyaux subthalamiques.

Les fonctions cognitives globales doivent être préservées. Les conséquences de la chirurgie sur le statut cognitif, notamment avec la technique de stimulation cérébrale profonde, sont limitées en l'absence de trouble préalable de la mémoire ou d'altération des fonctions exécutives. La présence d'un syndrome démentiel ou d'un syndrome dysexécutif sévère constitue un critère d'exclusion à un traitement neurochirurgical en raison du risque d'aggravation postopératoire l'humeur et le comportement doivent être stabilisés. Des troubles comportementaux peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, propres à celle-ci ou associés aux traitements dopaminergiques. Des troubles souvent transitoires, mais parfois permanents, en particulier sous la forme d'une apathie, surtout après stimulation des noyaux subthalamiques, ont été rapportés au cours des dernières années. (30) Ces modifications psycho comportementales justifient l'intégration des critères comportementaux aux critères de sélection. Un syndrome dépressif sévère évolutif ou des troubles comportementaux non stabilisés constituent des contre-indications au moins temporaires à la chirurgie.

La survenue d'une psychose ou d'hallucinations iatrogènes, médicamenteuses, nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique, au besoin à l'aide de clozapine, préalablement à toute prise en charge chirurgicale. Un comportement addictif vis-à-vis des traitements dopaminergiques rend difficile la prise en charge postopératoire mais ne constitue pas une contre-indication à une intervention neurochirurgicale, et tend à devenir une indication de stimulation cérébrale profonde.

Le contexte social et personnel doit être pris en considération dans la décision finale d'intervention chirurgicale. L'amélioration motrice souvent rapide après traitement neurochirurgical, notamment après stimulation cérébrale profonde, permet au patient de retrouver une autonomie dans la vie quotidienne qui peut bouleverser l'équilibre personnel et familial qui s'était établi autour de la maladie, rompant les processus d'adaptation au handicap. Les patients présentant les formes les plus graves de maladie de Parkinson sont souvent exclus socialement précocement, et l'amélioration du handicap moteur après chirurgie ne facilite pas toujours à elle seule la réintégration sociale, même chez les patients les plus jeunes. Une intervention neurochirurgicale plus précoce dans l'évolution de la maladie, dès le début des fluctuations motrices et avant que le retentissement socioprofessionnel et familial de la maladie ne soit trop important, peut être recommandée mais doit être contrebalancée avec le risque chirurgical.

La réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique permet au préalable d'éliminer une cause lésionnelle ou de détecter des anomalies pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien atypique. Lors du bilan d'opérabilité, elle permet de s'assurer de l'absence d'atrophie sévère, d'hypersignaux diffus en pondération T2 ou de malformation sur le trajet théorique d'accès à la cible anatomique choisie, pour limiter le risque de complication chirurgicale.

La prise en considération des attentes des patients, de leur entourage et l'évaluation de leur capacité à tolérer à la fois sur le plan physique, émotionnel et comportemental une chirurgie

difficile et une prise en charge contraignante au long cours sont indispensables pour garantir la réussite du traitement neurochirurgical.

II. Bilan de présélection :

Le bilan de présélection recommandé comporte :

- Au Mieux Une Échelle d'efficience Cognitive Globale Telle l'échelle De Démence De Mattis,
- Une Étude Détaillée Des Fonctions Exécutives, Dont Les Différents Aspects Peuvent Être Évalués À l'aide d'une Échelle Composite,
- La Recherche Systématique De Troubles Anxiodépressifs Au Cours d'un Entretien Pouvant Être Évalués Formellement À l'aide De l'échelle De Dépression De Beck (BDI) Ou De Montgomery Et Asberg (MADRS),
- La Recherche d'un Syndrome De Dysrégulation Dopaminergique.

La présence d'un syndrome démentiel, défini par un score à l'échelle de Mattis inférieur à 130/144 ou d'un syndrome dysexécutif sévère, constitue un critère d'exclusion à un traitement neurochirurgical en raison du risque d'aggravation postopératoire. L'indication neurochirurgicale peut toutefois être discutée, au cas par cas, lorsque des patients ayant un score à l'échelle de Mattis compris entre 120 et 130/144 ont un profil évolutif stable sur au moins 12 mois et remplissent par ailleurs l'ensemble des autres critères de sélection.

III. Indications :

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne s'appliquait qu'à un nombre restreint de patients, 5 à 15 %, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante, évoluant en moyenne depuis 14 ans pour les patients candidats à une stimulation cérébrale profonde.(31)(32)

Ce caractère invalidant pouvait être lié soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, des fluctuations et dyskinésies, et ce malgré un traitement optimal (score de Hoehn et Yahr ≥ 3 et échelle de Schwab et England ≤ 60 % en phase «off»). De nouvelles indications de stimulation cérébrale profonde émergent et concernent les sujets jeunes en activité, dont le handicap moteur est moindre, et les sujets développant des effets secondaires psycho comportementaux des traitements dopaminergiques, notamment un syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Chez les sujets jeunes en activité, une intervention chirurgicale plus précoce permet d'améliorer la qualité de vie et de préserver les compétences psychosociales des patients. Lorsque les patients développent des complications comportementales liées aux traitements dopaminergiques, la stimulation cérébrale profonde améliore non seulement les complications motrices mais aussi les complications non motrices de la maladie de Parkinson,

L'augmentation de l'espérance de vie peut justifier de reconsidérer l'indication de traitement chirurgical pour des sujets plus âgés ou présentant des troubles cognitifs légers. Pour ces patients, le traitement chirurgical doit privilégier les techniques ou les cibles anatomiques exposant à un risque limité de complications et permettre une prise en charge postopératoire et un suivi simplifiés. (34)

IV. Bases anatomo-fonctionnelles :

La réalisation des premières lésions chirurgicales pour le traitement de la maladie de Parkinson était basée sur des données empiriques et sur les constatations anatomiques faites après lésion vasculaire de ces structures. Le développement des techniques lésionnelles et de la stimulation cérébrale profonde est basé sur le modèle initial d'organisation fonctionnelle des GB, établi par Albin (1989). Ce modèle postule que l'exécution motrice résulte d'une opposition entre la voie directe et la voie indirecte. L'équilibre entre les deux voies est maintenu par l'intermédiaire du contrôle dopaminergique «excitateur » sur la voie directe et «inhibiteur» sur la voie indirecte. (Fig. 21). L'étude des modèles animaux de maladie de Parkinson (singes MPTP [1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine], rats traités par 6-OHDA [6-hydroxydopamine]) a permis de démontrer qu'une lésion des structures anatomiques impliquées dans l'une ou l'autre voie permettait d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens.

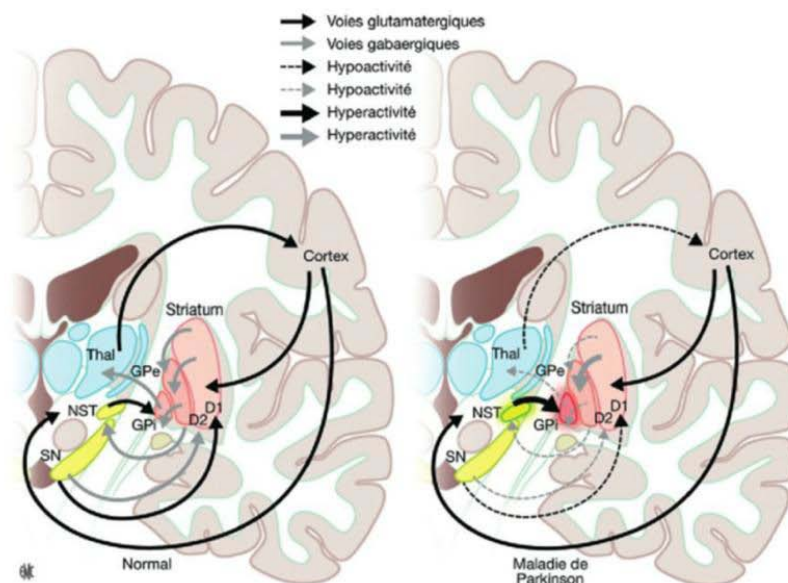


Figure 21: Organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base (situation normale et pathologique dans la maladie de Parkinson). NST : noyau subthalamique, Gpe : globus pallidum externe, Gpi : globus pallidum interne, Thal : thalamus, SN : substantianigra, D1, D2 :récepteurs dopaminergiques D1 et D2

- **Mécanismes d'action :**

Au cours de la maladie de Parkinson et dans les modèles animaux de la maladie, la réalisation d'une lésion des noyaux ventrolatéraux du thalamus (Vim, ventro-oral antérieur et postérieur [Voa/Vop]), du globus pallidum interne ou du NST, ou l'application d'une stimulation à haute fréquence d'au moins 50 Hz, généralement 130 Hz, améliorent la symptomatologie parkinsonienne. D'après les données anatomopathologiques, cet effet n'est pas lié à un effet lésionnel direct. L'organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base laisse supposer que les effets cliniques de la stimulation cérébrale profonde pourraient être liés à la modulation de l'hyperactivité des voies de sortie et des aires de projection corticales des ganglions de la base.

Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus. Les effets cliniques similaires à ceux d'une lésion avaient conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle la stimulation aurait un effet inhibiteur, soit en inactivant des populations neuronales par l'intermédiaire de la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur, ou par blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques.(35)

Cependant, un blocage au long cours de la dépolarisation cellulaire paraît peu probable, alors que les effets cliniques de la stimulation sont permanents.

Les données biochimiques, métaboliques et électrophysiologiques des modèles animaux de maladie de Parkinson et recueillies chez les patients traités par stimulation cérébrale profonde plaident en faveur d'une activation. Plusieurs hypothèses sont émises.

La stimulation cérébrale profonde pourrait influencer indirectement le fonctionnement des ganglions de la base au travers d'une activation ou une inhibition des axones efférents du noyau cible, projetant sur d'autres noyaux ou via une activation antidromique des neurones afférents de la cible stimulée, influençant de façon rétrograde les circuits corticaux. Ainsi, à l'échelon synaptique et métabolique, la stimulation du NST:

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

- Régularise le pattern de décharge des noyaux thalamiques en inhibant l'activité des neurones recevant des afférences pallidales et en activant ceux recevant des afférences cérébelleuses; module l'activité spontanée des neurones du pallidum externe et du pallidum interne;
- Réduit l'activité neuronale de SNr par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité GABAergique (gamma-aminobutyrique) en provenance des fibres pallidonigrales. Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés par Albe-Fessard en 1967 à l'aide de microélectrodes ont permis de mettre en évidence la présence de cellules dont l'activité est synchrone du tremblement de repos parkinsonien au sein du thalamus moteur, et plus particulièrement au niveau du noyau Vim qui reçoit des afférences cérébelleuses, et du noyau ventro-oral postérieur. Les lésions et la stimulation à haute fréquence pourraient agir en bloquant ces signaux oscillatoires anormaux par l'intermédiaire d'une modification de leur fréquence de décharge. La stimulation cérébrale profonde, lorsqu'elle est appliquée à une fréquence élevée et de façon synchrone à une large population neuronale pourrait :
 - brouiller le pattern d'activité pathologique des populations neuronales observé au cours de la maladie de Parkinson; ou
 - alimenter artificiellement le circuit des ganglions de la base avec une activité gamma à haute fréquence, contrebalançant la synchronisation anormale dans la bande de fréquence bêta (12 à 30 Hz) présente au sein des ganglions de la base et de leurs projections corticales au cours de la maladie de Parkinson et corrélée aux symptômes moteurs parkinsoniens.

À ce jour, aucun effet neuroprotecteur de la stimulation cérébrale profonde n'a été mis en évidence.¹

¹EMC neurologie « Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. ».

V. Aspects techniques chirurgicaux

1. Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible :

L'étape initiale est le repérage anatomique de la cible. Celui-ci était initialement réalisé à l'aide d'une ventriculographie. Cette technique est actuellement réservée quasiment exclusivement au repérage anatomique du thalamus, peu visible avec les techniques d'imagerie anatomique. L'IRM encéphalique en conditions stéréotaxiques, utilisée individuellement ou couplée à la tomodensitométrie cérébrale, est la technique la plus fréquemment utilisée désormais pour le repérage de la cible anatomique (Fig. 22.23).

L'étape suivante consiste à implanter la ou les électrodes dans la cible choisie en vue de la réalisation d'une lésion ou pour une stimulation cérébrale profonde.

Cette étape ne concerne pas la technique lésionnelle par radio-chirurgie. Cette étape peut être réalisée à l'aide d'électrodes de taille variable (microélectrodes, semi-microélectrodes, macro-électrodes) munies d'un système d'enregistrement électro physiologique uni- ou multicellulaire, ou des potentiels de champs locaux, permettant d'identifier par leurs caractéristiques électrophysiologiques les différentes structures anatomiques traversées (Figure. 24). La progression des électrodes jusqu'à la cible est contrôlée par téléradiographie. Les enregistrements électrophysiologiques réalisés à l'aide de microélectrodes permettent l'étude de trajectoires multiples parallèles (Figure.25) mais exposent à un risque hémorragique un peu plus important qu'en l'absence d'étude électrophysiologique.



Figure 22 : Repérage par imagerie par résonance magnétique du noyau subthalamique.

1 : Noyau rouge 2 : Noyau subthalamique 3 : Substancianigra pars reticulata

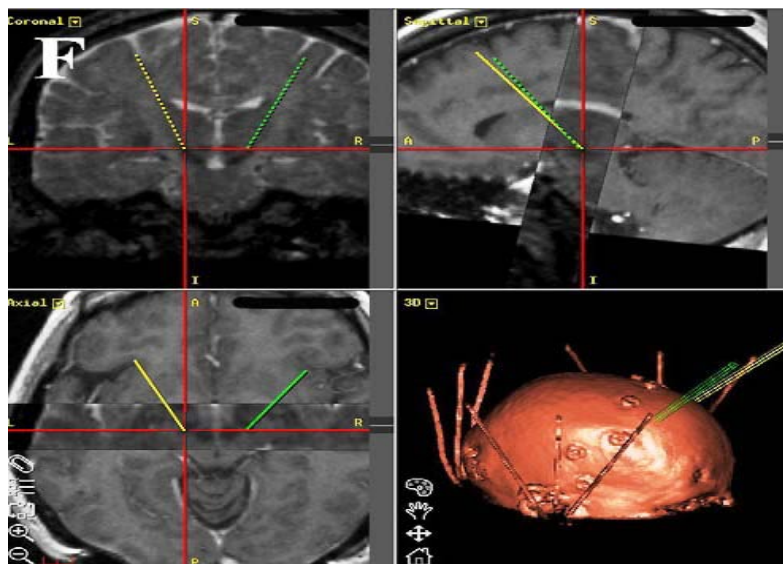


Figure 23 : Coupe IRM avec analyse tridimensionnelle et inté grationinformatisée des données

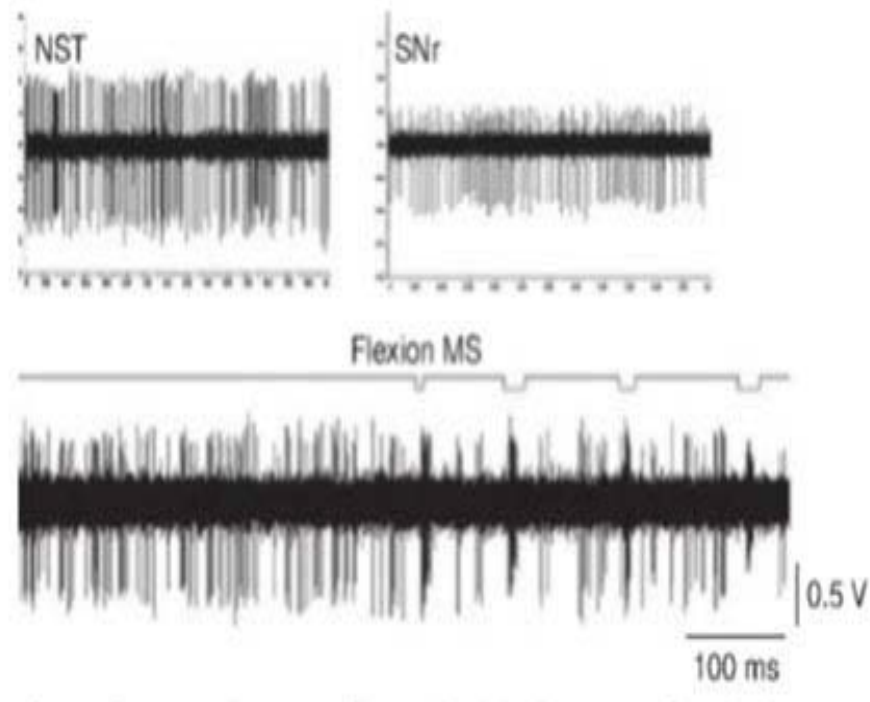


Figure 24 : enregistrement électro physiologique peropératoire du noyau subthalamique et de la substance noire au cours de la maladie de Parkinson. Enregistrement à partir de microélectrodes au repos et lors de mouvements passifs de flexion du membre supérieur. NST : noyau subthalamique, SNr : substancianigra pars reticulata, MS : membre supérieur.

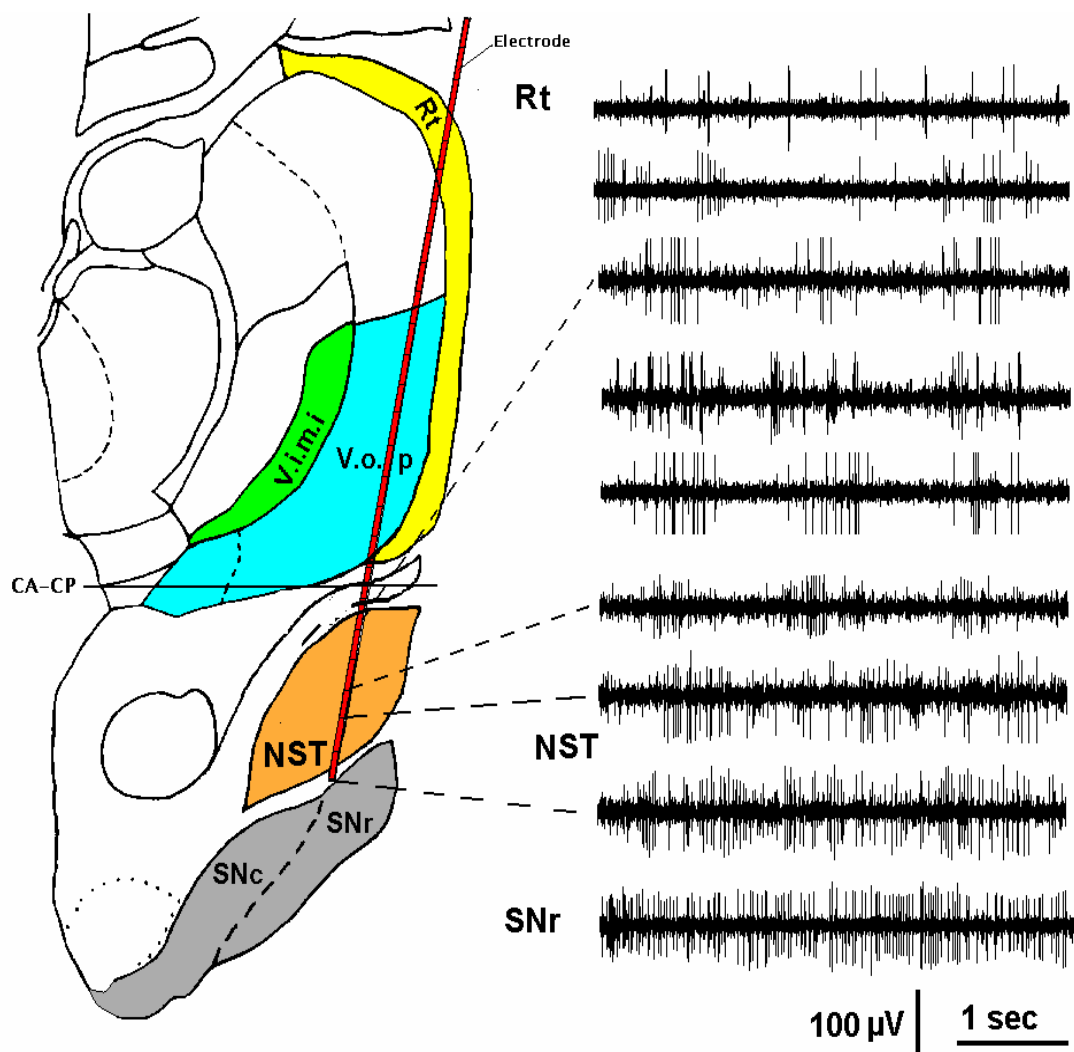


Figure 25 : schématisation de structures traversées par une des cinq micro électrodes d'enregistrement avec illustration des activités cellulaires détectées dans les différentes structures.

NST : Noyau subthalamique, Rt : noyau réticulaire du Thalamus

SNc : Substance noire, pars compacta,

SNr : Substance noire, pars reticulata, Vim : noyau Ventral intermédiaire du Thalamus,
Vop : noyau Ventro Oral du Thalamus,

CA-CP : plan intercommissural.

2. Évaluation clinique peropératoire :

Une évaluation clinique des effets bénéfiques et secondaires de la stimulation à haute fréquence permet de déterminer la trajectoire idéale d'implantation de l'électrode chronique de stimulation ou le site de la lésion à pratiquer. Elle nécessite de réaliser l'intervention neurochirurgicale sous anesthésie locale, alors que le patient est à jeun de tout traitement antiparkinsonien.

La cible définitive est choisie en fonction de la qualité des enregistrements électro physiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation clinique peropératoire.

3. Techniques lésionnelles et matériel de stimulation à haute fréquence :

Les lésions sont pratiquées selon la technique de thermocoagulation par radiofréquence ou par radiochirurgie Gamma Knife® avec une irradiation ciblée de l'ordre de 140 à 160Gy. La technique de stimulation à haute fréquence implique l'implantation d'une électrode de stimulation chronique dans la trajectoire choisie pour atteindre la cible définitive. Les électrodes utilisées comportent une extrémité constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés de 0,5 à 1,5 mm selon le modèle choisi (modèles Medtronic 3389® ou 3387®) (Fig. 26). Une fois fixée au crâne, à l'aide de capuchons ou de méthylmétacrylate (ciment dentaire), l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur mono- ou bicanal (Activa PC®), implanté dans la région sous-claviculaire ou dans la paroi abdominale, généralement au cours d'un autre temps opératoire.

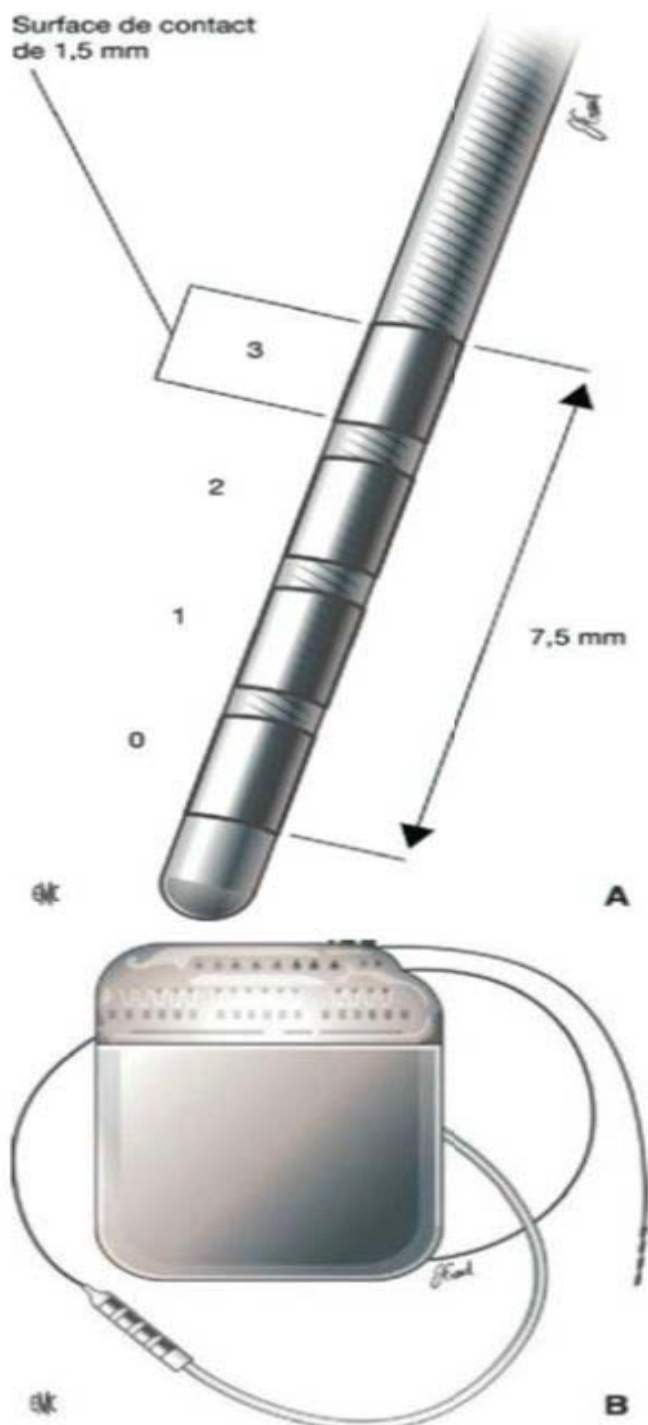


Figure 26 : A : électrode quadripolaire. B : neurostimulateurbicanal.

Des électrodes constituées de plots multiples et orientables sont en cours de développement.

Des neurostimulateurs rechargeables, de taille réduite, existent mais ne sont actuellement indiqués que dans le traitement de la dystonie. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation (N'vision modèle 8840°) permettant de choisir les différents paramètres de la stimulation électrique: le mode de stimulation, mono- ou bipolaire, le ou les contacts ayant la plus grande fenêtre thérapeutique et qui seront stimulés de façon chronique, l'intensité de la stimulation (0 à 10,5V), la largeur de l'impulsion électrique (60 à 450us) et la fréquence de stimulation (2 à 250Hz selon le modèle).

Des ajustements répétés des paramètres de stimulation et une adaptation parallèle du traitement médicamenteux sont nécessaires, principalement au cours de la première année post-opératoire pour obtenir un état moteur stable. Les paramètres électriques chroniques utilisés pour la stimulation du noyau sub-thalamique, technique et cible les plus couramment utilisées pour le traitement de la MP, sont habituellement compris entre 2,5 et 3,5 V pour l'intensité, 60 et 90 us pour la largeur d'impulsion électrique et 130 et 185Hz pour la fréquence de la stimulation.

La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur dépend des paramètres électriques chroniques. Elle est de l'ordre de cinq à sept ans dans le cas d'une stimulation bilatérale du noyau subthalamique.

VI. Étapes illustrées de l'acte chirurgical :

La chirurgie peut se réaliser sous anesthésie locale, à l'aide d'un protocole spécifique de type « anesthésie générale, réveil per opératoire, suivi d'une sédation sous masque » en fin d'intervention dit « asleep, awake, asleep » afin d'améliorer le confort du patient ou encore sous anesthésie générale. Ce dernier protocole anesthésique rendant l'examen neurologique peropératoire servant à déterminer les effets bénéfiques de la chirurgie impossible.

Le premier temps opératoire va consister à l'implantation des électrodes. Il se décompose en plusieurs étapes :

1. Mise en place du cadre de stéréotaxie et acquisition des images :

La mise en place du cadre de stéréotaxie est réalisée sous anesthésie locale. Il est parfois mis en place la veille de la chirurgie. Le cadre de stéréotaxie sert à la fois de référence lors de la réalisation de l'espace stéréotaxique (coordonnées des structures cérébrales du patient connues en x,y,z en fonction du cadre) mais également de moyen de contention permettant d'éviter les mouvements de la tête lors de l'acquisition des images et de la réalisation de la chirurgie. Le positionnement du cadre doit être réalisé de manière rigoureuse afin de permettre la visualisation des cibles. Le patient bénéficiera d'un scanner et/ou d'une IRM stéréotaxique, c'est-à-dire avec cadre et boîte fiduciaire permettant de voir à l'imagerie les repères du cadre. Cette imagerie permettra d'être capable de déterminer dans les 3 plans de l'espace les coordonnées de chaque structure.

Le cadre doit être mis le plus possible suivant la ligne médiane et en respectant le plan Ca-Cp (un tilt important entraînera une asymétrie de l'image empêchant un calcul manuel de la position de la cible mais sera également préjudiciable lors des calculs à l'aide des navigateurs car le reformage de l'imagerie selon ces deux plans entraînera de facto une perte de résolution de contraste au niveau de l'imagerie).

**Anatomophysiologie du thalamus et son implication
dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson**

Certaines équipes réalisent encore une ventriculographie, tandis que d'autres réalisent l'IRM sous anesthésie générale sans cadre et fusionnent cette image avec le scanner stéréotaxique.

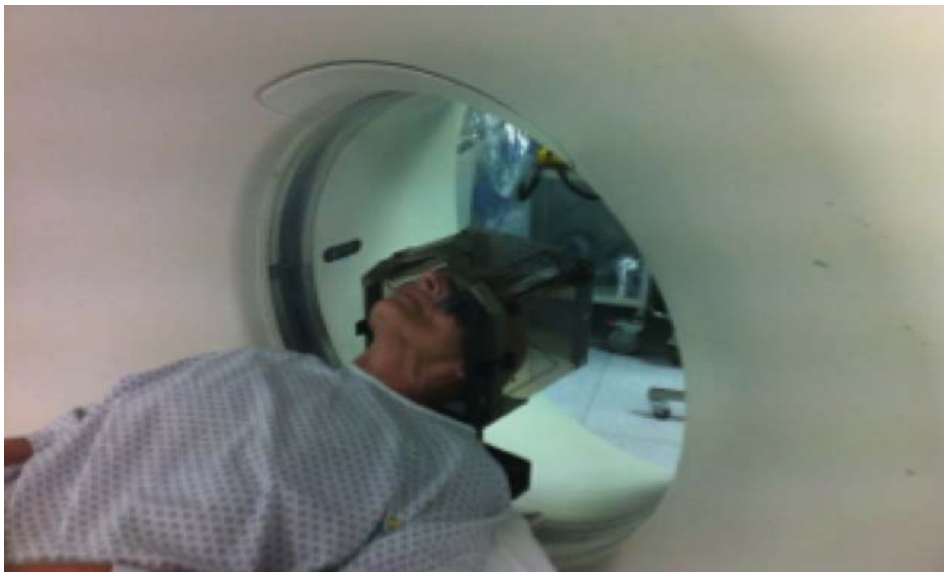


Figure 27 et 28 : Le cadre de Leksell® en place et est imagé avec sa boîte fiduciaire lors de la réalisation des images (ici au scanner)

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

2. Planifications des trajectoires :

Différentes modalités d'imagerie peuvent être utilisées afin de déterminer au mieux la cible stéréotaxique et les trajets pour atteindre cette cible.

Historiquement, les cibles étaient déterminées de manière déjà très précise à partir de données statistiques fournies par différents atlas stéréotaxiques (Atlas de Talairach, Atlas de Schaltenbrand, ect.)(36). Ces atlas permettent à partir de repères intracrâniens (la ligne bi-commissurale passant par la commissure blanche antérieure et commissure blanche postérieure formant la ligne dite Ca-Cp). A titre d'exemple, les coordonnées classiques du NST sont 12,5mm de latéralité / cette ligne, 4mm sous cette ligne et 11 mm en avant de CP. De plus en plus souvent ces repères sont utilisés pour se rapprocher de la cible et la visée se fera sur les données propres du patient à partir de séquences spécifiques en particulier IRM. Ces coordonnées sont encore utilisées lorsque la cible n'est pas visible en imagerie 3D IRM.

L'IRM permettra grâce aux séquences avec injection de gadolinium de voir les vaisseaux, sillons corticaux à éviter pour limiter le risque de saignements tandis que des séquences spécifiques (T2*, 3D Swan HR ...) permettront de voir directement la cible.

L'avantage de l'IRM est ainsi la possibilité de s'adapter à l'anatomie propre du patient (obliquité, taille et latéralité du NST). L'imagerie IRM (si elle permet une bonne visualisation de la cible) permettra de planifier non pas un point mais bien une structure présentant un volume et des rapports spécifiques avec les autres tissus environnants. Il est alors possible de planifier la position au sein du noyau d'un ou plusieurs contacts de l'électrode définitive, de prendre en compte le volume et le positionnement de l'électrode / noyau.

Cependant cette technique d'imagerie reste soumise à des distorsions géométriques : l'objet (ou plus souvent la référence utilisée pour créer son espace stéréotaxique) n'est forcément pas vue à l'endroit exact où il se trouve ce qui peut impliquer une imprécision géométrique et un mauvais positionnement de l'électrode. C'est la raison pour laquelle le plus

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

souvent les équipes utilisent d'autres protocoles d'imagerie non soumises à ces erreurs géométriques (scanner le plus souvent ou ventriculographie). Les données de l'IRM seront fusionnées avec les données du scanner ce qui permettra de limiter des erreurs de visée. Des techniques pour limiter des distorsions en IRM sont également disponibles et permettent dans certains cas sur des IRM 1.5T l'utilisation de l'IRM seule.(1)

Plus que la simple détermination d'une cible, la trajectoire planifiée a également une importance cruciale. Il sera nécessaire d'éviter vaisseaux, fonds de sillons épendyme pour limiter le risque hémorragique. Un trajet évitant de passer à travers les ventricules est indispensable car le shift entraîné par la perte de LCR sera tel que les repères déterminés en pré opératoire sur l'imagerie rendra l'information caduque. De même, Il apparaît nécessaire de planifier une trajectoire à distance des structures les plus fonctionnelles tels que la voie cortico-spinale etc.

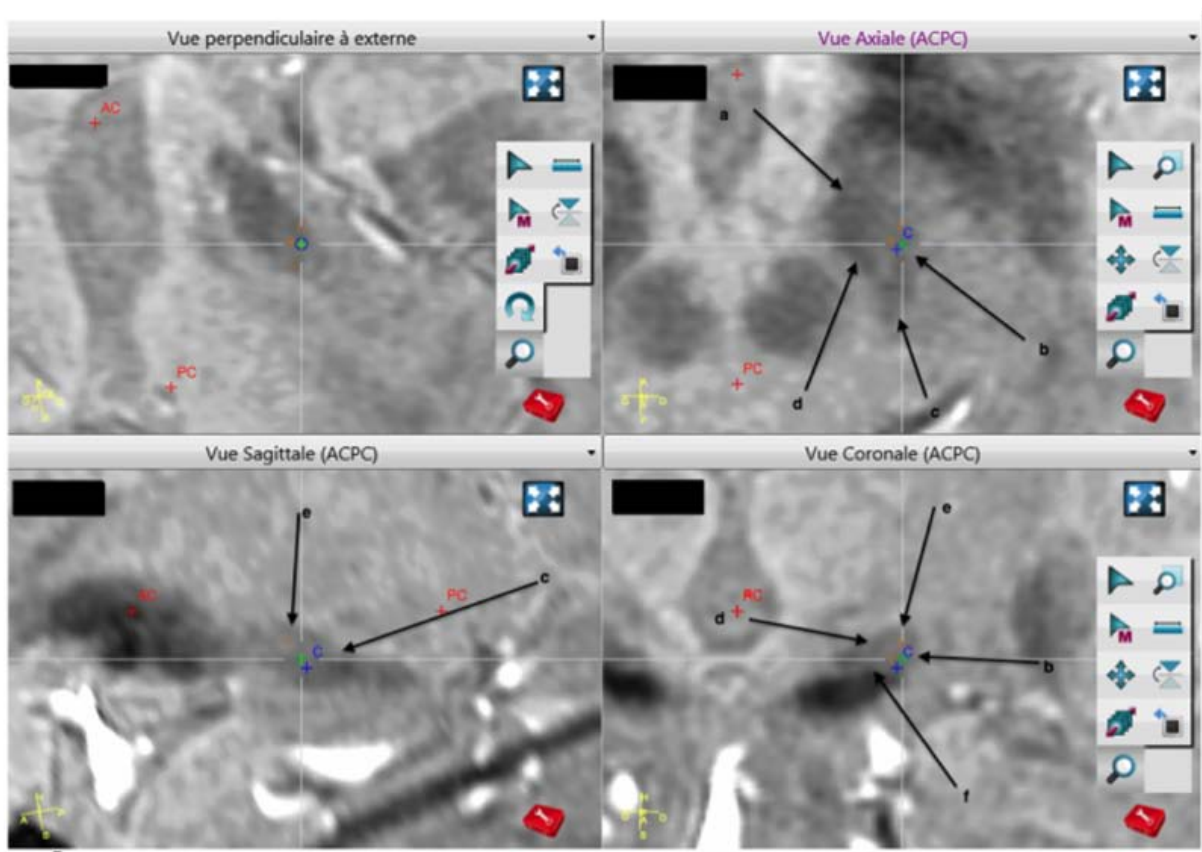


Figure 29 : Séquence IRM 3D Swan dédiée visualisant la cible (NST)

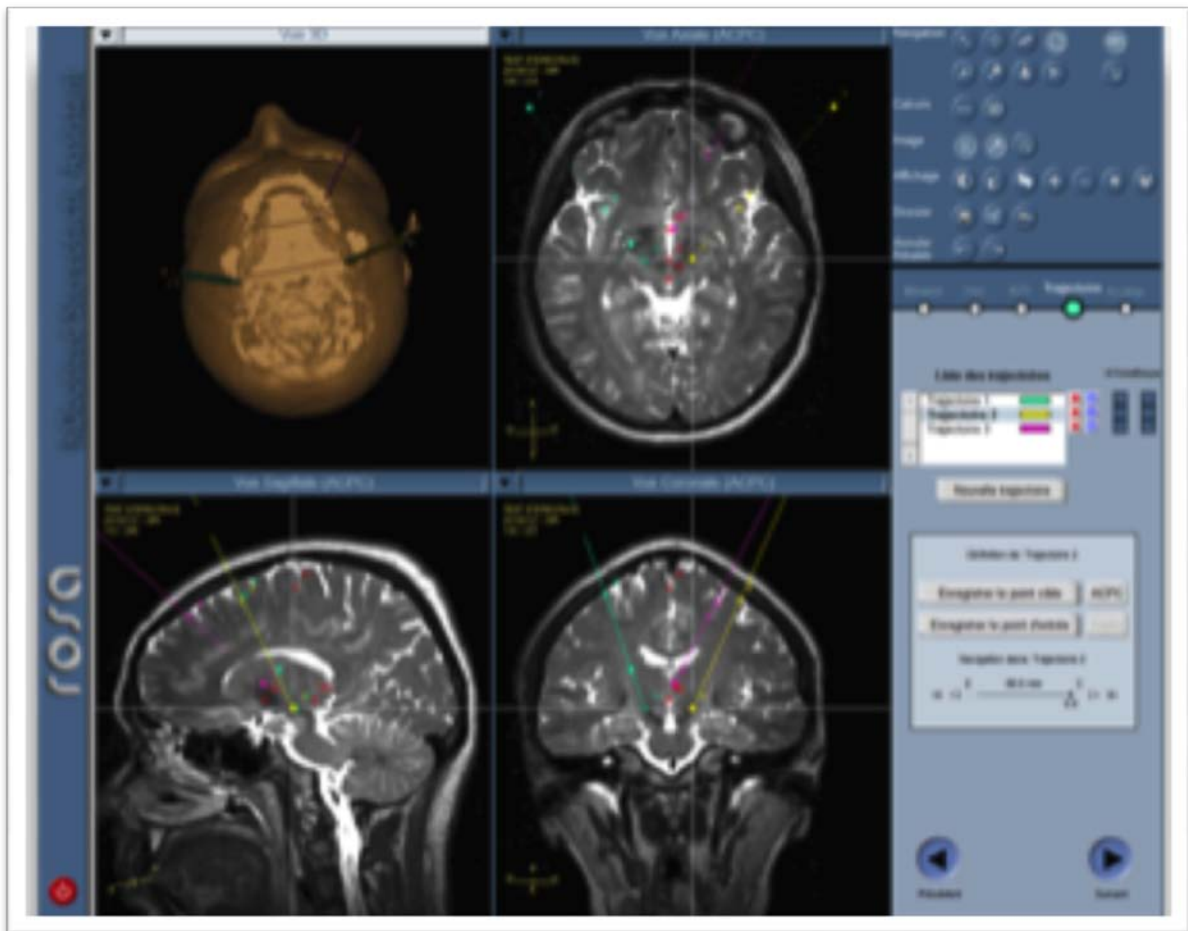


Figure 30 : Exemple de planification de trajectoires pour une SCP-NST

3. Installation du malade :

Après détermination de la cible finale, le patient est installé en décubitus dorsal, tête fixée par le cadre en position neutre ou discrètement surélevée par rapport au tronc. Une position trop proclive de la tête est déconseillée afin de limiter le risque de pneumocéphalie. En cas d'utilisation d'un robot stéréotaxique, tout mouvement du cadre / robot doit pouvoir être proscrit. Les arcs utilisés communément avec les cadres de stéréotaxie ne présentent pas cette limite.

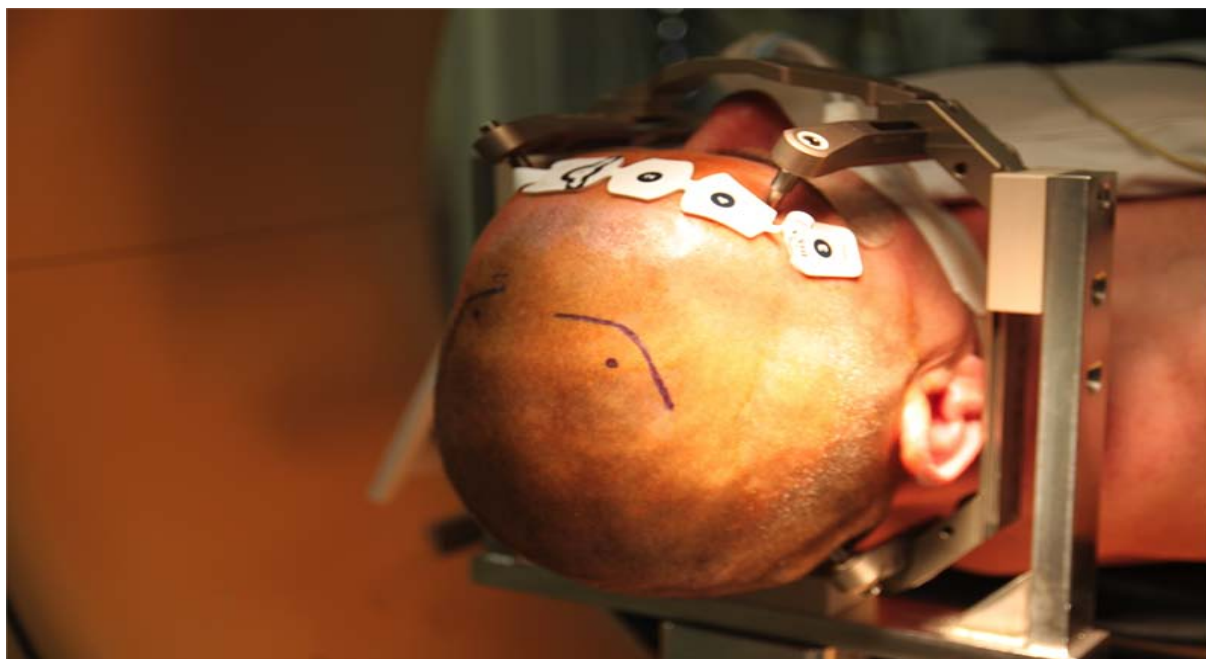


Figure 31 et 32 : Exemple d'installation du patient lors d'une utilisation du cadre, d'un robot et scanner peropératoire

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

On réalise alors les 2 scalps, les 2 trous de trépan en fonction de la planification du point d'entrée, coagulation de la dure mère permettant de l'affiner sans pour autant occasionner la perte du LCR (toute perte massive de ce dernier sera responsable d'un important schift ne rendant plus adéquate le ciblage réalisé sur les données d'imagerie. Une perte importante de LCR pourra en outre être responsable d'une confusion post opératoire).

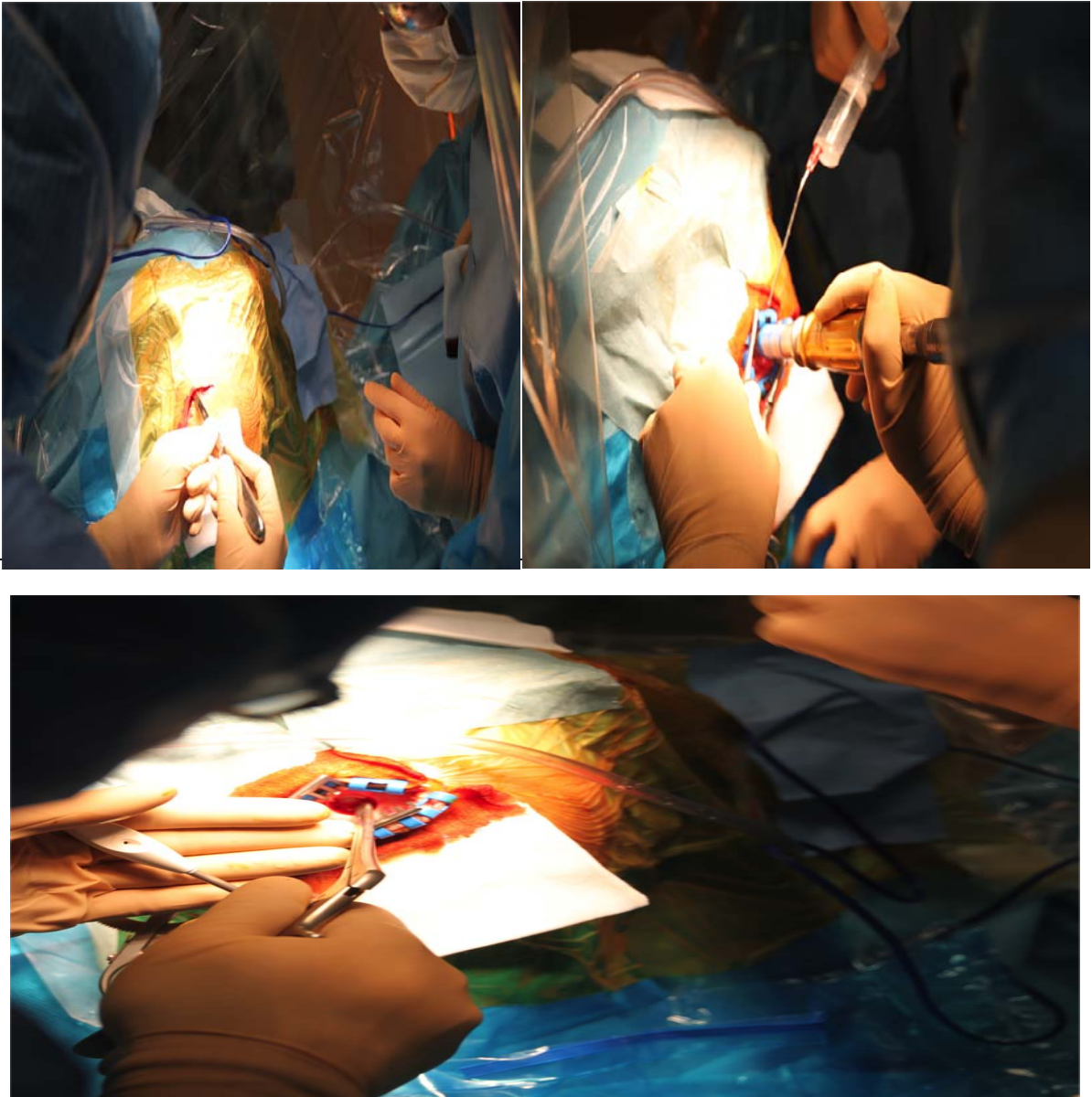


Figure 33,34 et 35 : Illustration des 2 scalps, du trou de trépan. La dure mère peut être affinée grâce à une pince bipolaire afin d'éviter la perte de LCR et la déviation des électrodes. Lorsque que l'on utilise des bouchons de fixations des électrodes dédiées (ex : stimlock®) la première partie du bouchon est posée à cette étape.

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

Mise en place du micro descendeur et des électrodes d'enregistrement. À noter que des contrôles scanner per opératoires (téléradiographie / scanner / fpCT) permettront d'affirmer que ce qui a été planifié est bien ce qui est réalisé, et potentiellement de corriger les erreurs de positions des électrodes.

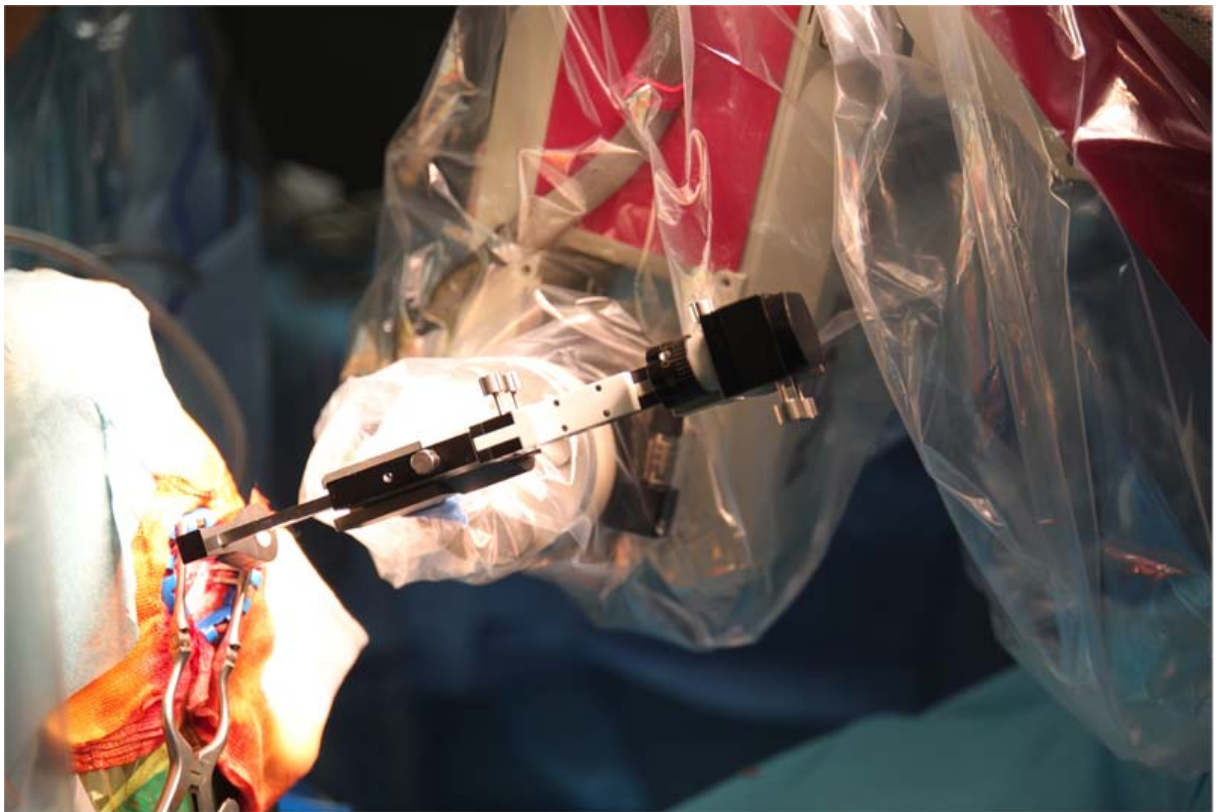


Figure 36 :Le microdescendeur est en position, un tube guide en place. Une imagerie sera réalisée pour permettre de vérifier le bon positionnement de ce dernier par rapport à la trajectoire planifiée. Le robot stéréotaxique présentera alors l'avantage d'une correction facile du positionnement du micro-descendeur.

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

4. Descente des Electrodes d'enregistrement et enregistrements électrophysiologiques :

Pour que la descente des électrodes puisse être réalisée, le patient doit être réveillé ou au minimum les agents anesthésiques diminués au maximum afin d'obtenir un enregistrement de qualité. Souvent 3 à 5 micro-électrodes sont descendues à l'aide d'un micro descendeur selon la trajectoire préalablement définie d'après les données anatomiques. Chaque structure encéphalique présente une signature électrique propre permettant de la différencier par son analyse fine.

Typiquement le NST (cible la plus utilisée) se caractérise par une activité de burst irrégulière (décharges toniques irrégulières) associée à un élargissement de la ligne de base.

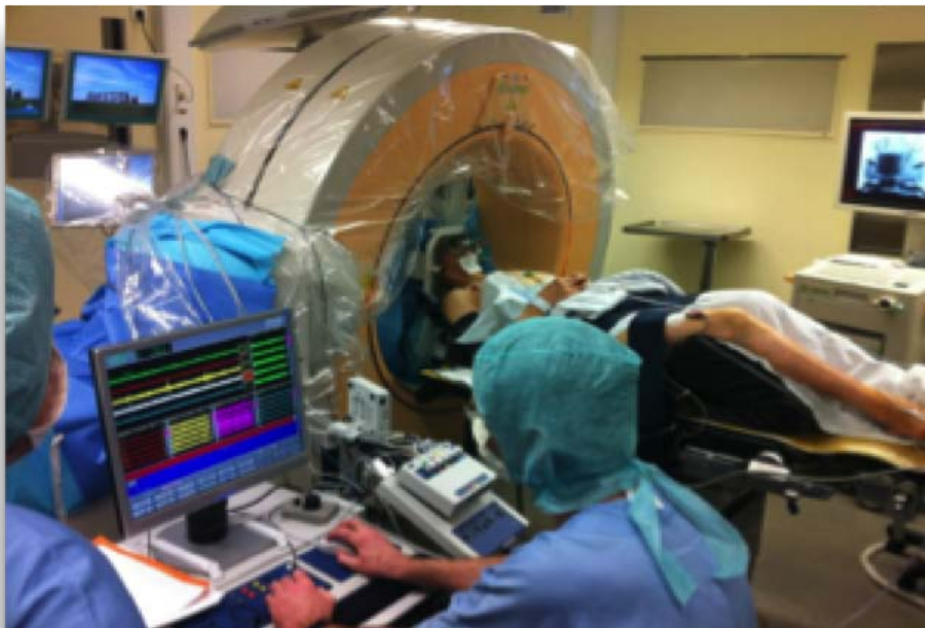


Figure 37 : L'enregistrement per opératoire

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

5. Examen clinique neurologique peropératoire :

En fonction des données anatomiques et électrophysiologiques, les 2 ou 3 meilleures électrodes au sein du noyau sont déterminées. Un examen clinique est alors réalisé en peropératoire à l'aide des électrodes de stimulation dont le but est de reproduire les effets de la stimulation à haute fréquence.

Le but est de déterminer la meilleure électrode en évaluant le meilleur effet clinique sur la triade parkinsonienne, mais également de déterminer et d'éviter les effets indésirables liés au mauvais positionnement de l'électrode définitive(37) : (trop latérale en regard du faisceau cortico-spinal la stimulation sera responsable d'une contracture et ou d'une dysarthrie, trop postérieure responsable de paresthésies, trop médiale responsable de troubles oculomoteurs (fibre du III), ect.

Si le patient est opéré sous anesthésie générale seul le seuil de complications avec le faisceau cortico-spinal et la stimulation des fibres de la troisième paire crânienne sont déterminables (contracture tonique / déviation oculaire).

6. Mise en place de l'électrode définitive :

Le choix de l'électrode définitive est le résultat d'une concertation pluridisciplinaire dans le but d'obtenir le meilleur résultat clinique post opératoire.

Une fois ce choix réalisé, l'implantation de l'électrode définitive selon les coordonnées déterminées précédemment est réalisée. Les électrodes de détection/stimulation sont retirées. On implante alors l'électrode définitive selon les coordonnées décidées préalablement. L'imagerie peropératoire permet de vérifier le bon positionnement de l'électrode définitive.

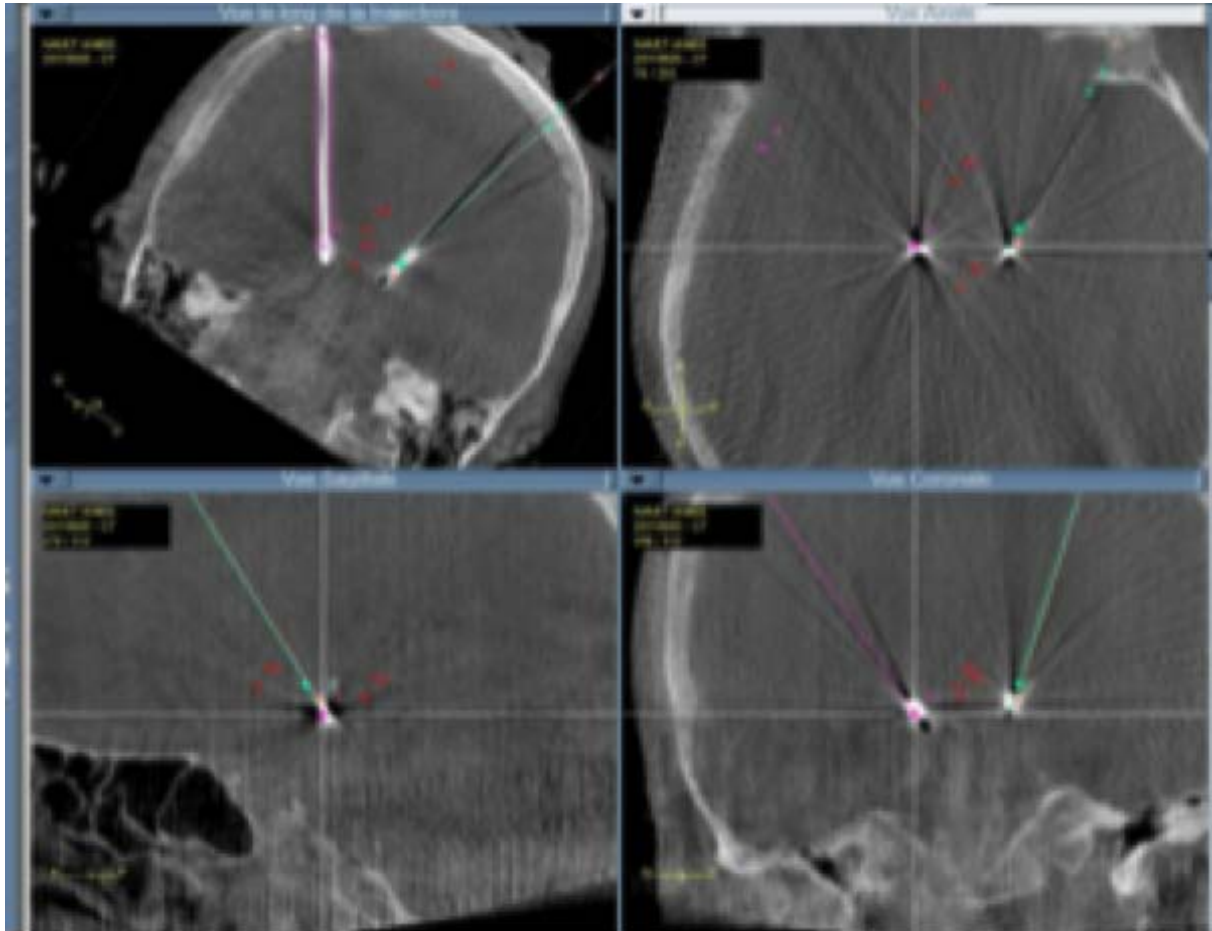


Figure 38 : Illustration du contrôle per opératoire définitif par un scanner en per opératoire permettant une vision 3D des électrodes et de leur position par rapport au NST.

Après fermeture des scalpels, le patient sera adressé pour 24 heures en surveillance continue neurochirurgicale. On reprendra l'ensemble des médications anti parkinsoniennes le soir même.

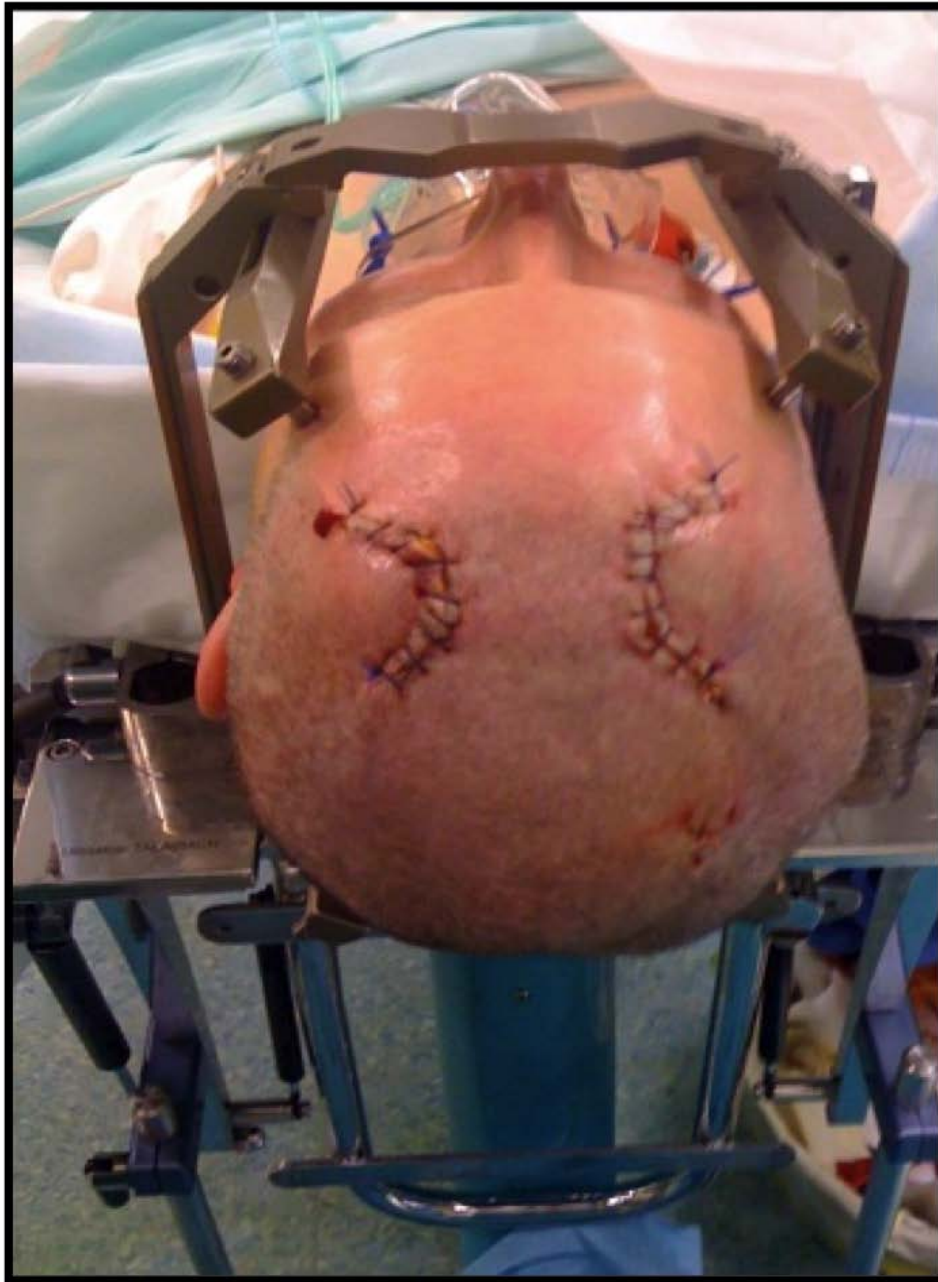


Figure 39 : Fermeture des 2 scalps.

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

7. Deuxième étape opératoire :

Ce temps consiste à relier les deux électrodes tunellisées sous le scalp et la peau au pacemaker par l'intermédiaire d'un prolongateur.

Si le patient est opéré sous anesthésie générale, ce temps peut être fait immédiatement à la suite de l'implantation des électrodes. Lorsque le patient a été opéré éveillé, l'acte opératoire sera réalisé quelques jours après le premier temps.

L'opération se fait sous anesthésie générale. Le patient est en décubitus dorsal tête latéro déviée vers la droite fixée sur têtère en fer à cheval ou simplement posée sur un rond de tête. On fera attention à dégager le pavillon de l'oreille et de mettre le rachis cervical en discrète extension afin de faciliter la tunnellisation.



Figure 40 : Installation du patient pour le second temps.

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

Dans un premier temps on réalise une poche sous claviculaire de taille suffisante pour y implanter le boîtier de stimulation (neuro-pacemaker). Il est à noter que l'on peut réaliser la poche également dans la région abdominale.



Figure 41 : Poche sous claviculaire de taille suffisante pour recevoir le neuropacemaker

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie

Puis est réalisée une contre incision rétro et supra auriculaire en regard du lieu où avaient été tunnélisées les électrodes à la fin du premier temps. Une tunnélisation des deux connecteurs est alors réalisée. Ces derniers permettent aux électrodes d'être reliées au neuropacemaker.

On réalisera ensuite l'implantation définitive du pacemaker et la fixation de celui-ci à l'aponévrose sur pectorale.

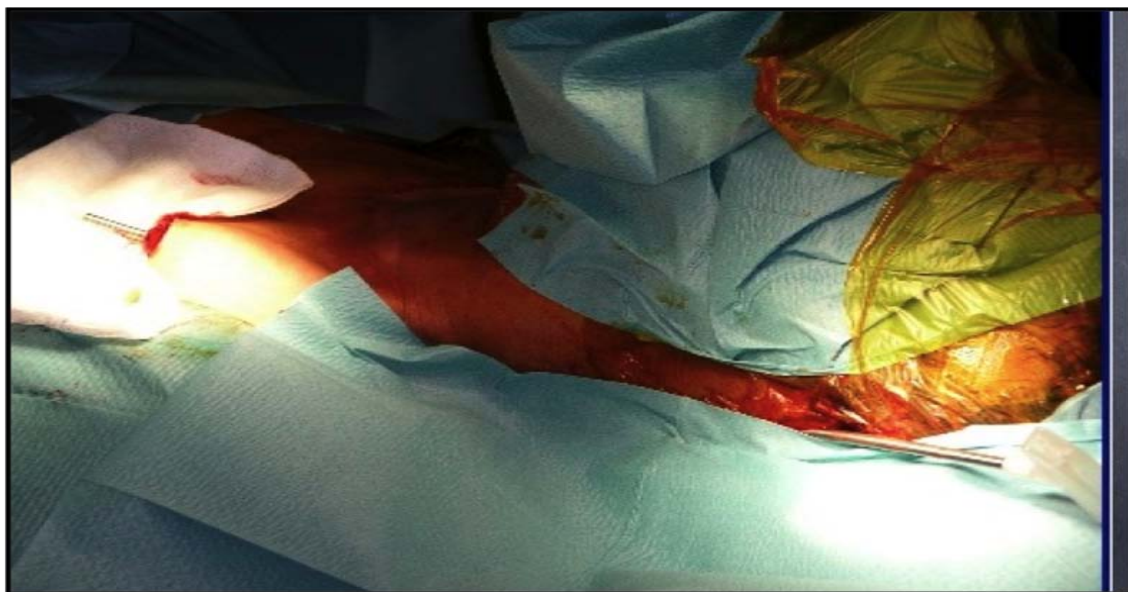


Figure 42 et 43 : Mise en place et connections des deux électrodes aux connecteurs puis les connecteurs au neuropacemaker.

Michel Lefranc, CHU Amiens, service de neurochirurgie



Figure 45 : Contrôle radiologique après mise en place de stimulateur.

Le patient bénéficiera dans les suites d'une surveillance de 24h en soins intensifs et on reprendra l'ensemble des médicaments anti parkinsoniennes le soir même.

VII. Complications :

1. Complications liées à la procédure chirurgicale :

La chirurgie lésionnelle par thermo coagulation provoque des effets secondaires chez près de 18 % des patients après la réalisation de lésions unilatérales, la plupart du temps transitoires.

Les complications observées après chirurgie lésionnelle bilatérale ont une incidence élevée et sont fréquemment définitives. Les thalamotomies bilatérales sont associées à une dysarthrie, une dysphagie ou des troubles cognitifs. Les pallidotomies bilatérales peuvent provoquer une amputation du champ visuel, un déficit moteur, un trouble de la stabilité posturale ou des troubles cognitifs. Les lésions bilatérales par thermo coagulation ne sont plus pratiquées actuellement.(38)29/09/2022 10:17:00La chirurgie lésionnelle par radiochirurgie Gamma Knife® devrait permettre un meilleur contrôle du volume lésionnel(39). Ainsi, avec cette procédure, en utilisant un isocentre de 4 mm et une dose de 130 Gy, la lésion radiologique obtenue est limitée à un volume de 200 à 500mm³.

La procédure d'implantation d'électrodes intracérébrales est à l'origine de complications chez 2 à 4% des patients. La survenue d'un hématome intracérébral peut être associée à un déficit neurologique dont l'expression varie selon la topographie et la taille de la lésion (Fig 41 et 42). Le repérage électrophysiologique peropératoire des différentes structures anatomiques, à l'aide de microélectrodes, a été mis en cause dans l'augmentation du risque de survenue de complications hémorragiques. L'IRM encéphalique postopératoire peut révéler une collection, une contusion ou une suffusion hémorragique le long du trajet de l'électrode, symptomatique ou non, régressive en quelques semaines.

Anatomophysiology of the thalamus and its implication in the neurosurgical treatment of Parkinson's disease

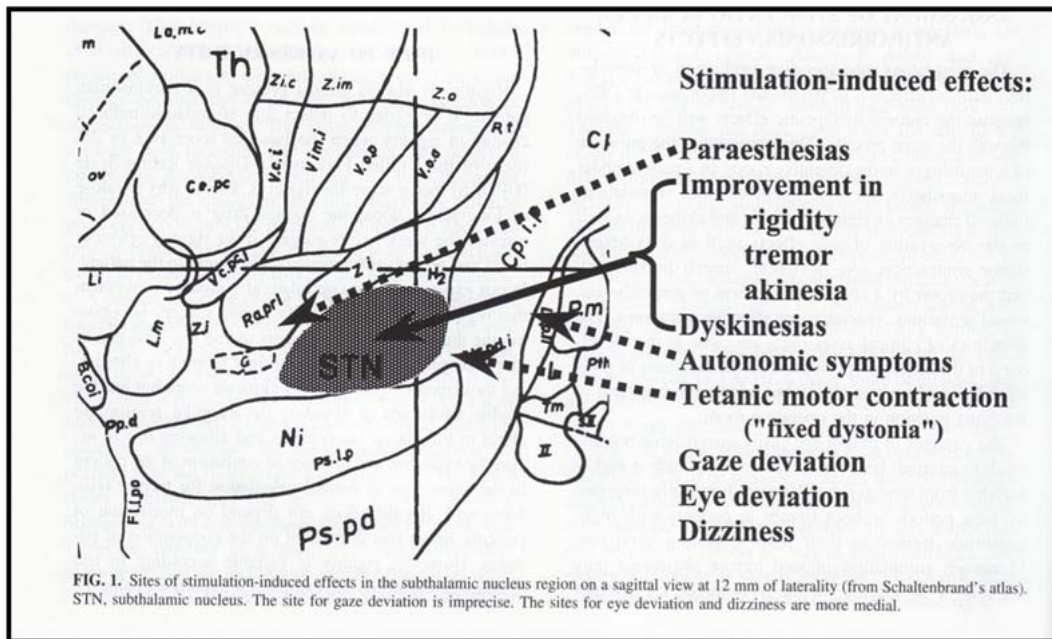
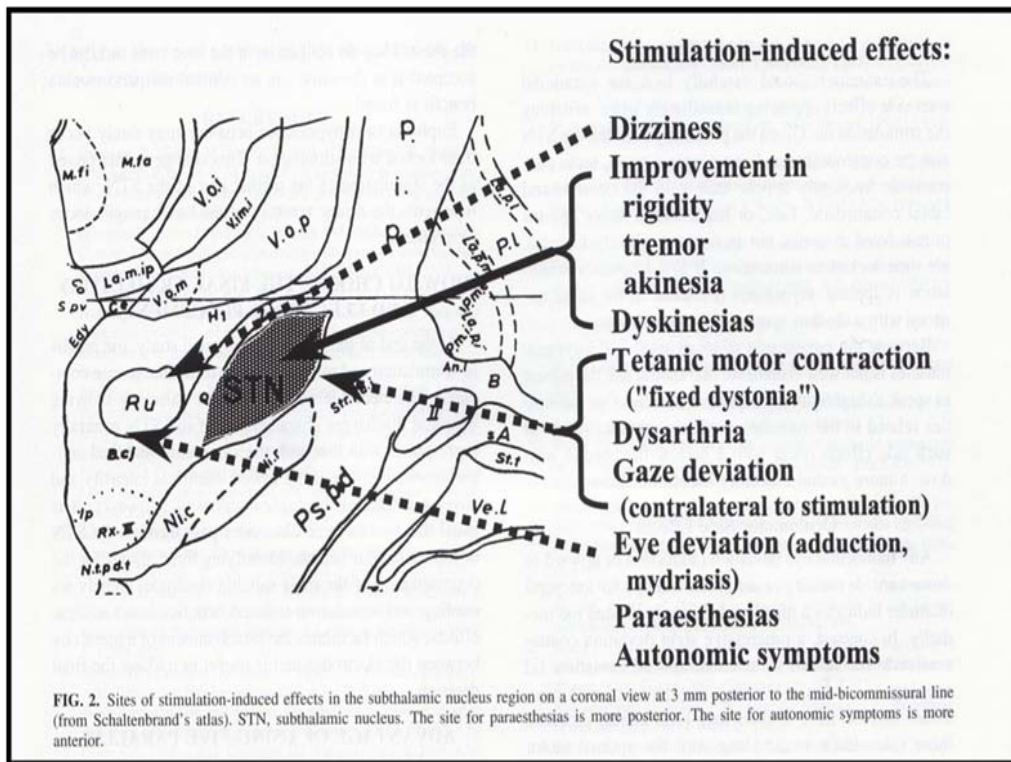


Figure 44 et 45 : Schéma illustrant les effets indésirables induits en fonction du site anatomique de stimulation lors d'une SCP-NST (d'après Krach et al.)

2. Complications liées au matériel implanté :

Le risque de survenue de complications liées au matériel implanté est très variable d'une équipe à l'autre. Les complications infectieuses secondaires à l'implantation de matériel étranger sont les plus fréquentes et surviennent dans 1,7 % des cas en moyenne (0 à 15 % selon les séries).(40) Leur évolution est en général favorable après retrait du matériel jusqu'à la guérison et avant toute réimplantation.

D'autres complications relatives à l'implantation du matériel ont été décrites, incluant des cas de fracture du câble de connexion, fracture ou déplacement d'électrode, des cas de dysfonctionnement du neurostimulateur, des cas d'érosion cutanée en regard du matériel implanté, qu'il s'agisse du connecteur, du câble de connexion ou du neurostimulateur(41).

3. Complications liées à la stimulation cérébrale profonde :

Les effets secondaires provoqués par la stimulation dépendent de la cible. Leur survenue peut être favorisée par un positionnement non optimal des électrodes. La stimulation du Vim peut provoquer des paresthésies controlatérales à la stimulation, souvent transitoires à la mise en route du neurostimulateur et une dysarthrie qui reste cependant moins fréquente qu'après lésion thalamique. L'augmentation de l'intensité de la stimulation peut provoquer un syndrome cérébelleux, le Vim recevant des afférences cérébelleuses. Les effets secondaires pouvant être observés lors de la stimulation du GPi consistent essentiellement en troubles visuels, souvent sous la forme de flashes transitoires ou plus rarement sous la forme d'une amputation du champ visuel si l'intensité de la stimulation est trop élevée, et ce en raison d'une diffusion au tractus optique situé à proximité.

De nombreux effets secondaires ont été rapportés avec la stimulation du NST. Une contraction d'un membre, de type dystonique, peut-être une conséquence de la diffusion de la stimulation au faisceau pyramidal et peut être favorisée par un positionnement trop latéral de l'électrode par rapport à la partie sensorimotrice du NST.(42) Des effets similaires ont été

également observés lors de la stimulation du noyau Vim et du GPi. Des paresthésies, une dysarthrie, une aggravation de la stabilité posturale, des déviations monoculaires, des phénomènes végétatifs à type de nausées, chaleur, sueurs, malaise ont été rapportés lors des réglages des paramètres de stimulation. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la stimulation et ils peuvent être limités par le maintien d'une intensité de stimulation inférieure au seuil de survenue de l'effet secondaire ou par une modification des paramètres de stimulation ou des contacts stimulés. Parfois, l'amélioration de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier des formes sévères de tremblement, ne peut pas être obtenue sans la persistance d'effets secondaires liés à la stimulation et un compromis est nécessaire dans le choix des paramètres chroniques de stimulation afin d'obtenir une amélioration motrice satisfaisante au prix d'une tolérance correcte.

Les neurostimulateurs sont équipés de fonctionnalités nouvelles, permettant au patient d'avoir recours à des « groupes » de stimulation, selon l'effet recherché. Ces « groupes » sont caractérisés par des paramètres de stimulation différents, préprogrammés par le neurologue.



La stimulation cérébrale profonde (SCP) est utilisée depuis au moins 60 ans maintenant et, avec le temps, des améliorations majeures ont été apportées aux techniques chirurgicales, au matériel de stimulation et à la précision de l'identification des cibles dans le cerveau. Cela se reflète dans le fait qu'au cours des dernières années, la SCP a été utilisée avec succès pour traiter des patients souffrant d'autres troubles du mouvement que la maladie de Parkinson (MP), tels que le tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, la dystonie et le syndrome de Tourette.

En 1948, lorsque Pool a implanté pour la première fois une électrode SCP chez un patient parkinsonien, sa cible était le noyau caudé du cerveau et, étonnamment, l'indication de traitement n'était pas le dysfonctionnement moteur du patient, mais la dépression et l'anorexie. À cette époque, Pool considérait la SCP comme une alternative aux procédures chirurgicales courantes pour la comorbidité psychiatrique de la MP.⁽⁴³⁾ Cependant, depuis lors, la SCP est devenue un traitement bien accepté pour les patients présentant des fluctuations motrices pharmaco-résistantes dans la MP et a presque complètement remplacé la chirurgie ablatrice dans le traitement de la MP avancée à l'époque moderne, avec de meilleurs résultats, plus de flexibilité, réversibilité potentielle, moins de morbidité et moins de mortalité. Alors que Pool a peut-être implanté les premières électrodes SCP, la SCP moderne pour la MP doit beaucoup au travail de pionnier de Benabid *et coll.*

La décision et la responsabilité de sélectionner des candidats parkinsoniens appropriés pour la thérapie SCP est une approche multidisciplinaire avec la contribution du neurologue des troubles du mouvement, du neurochirurgien, des infirmières spécialisées et parfois d'un neuropsychologue. Le suivi et les soins post-implantation sont généralement assurés par le neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement avec son équipe qui peut comprendre une infirmière spécialisée qualifiée pour interroger périodiquement le dispositif et s'assurer qu'il fonctionne de manière optimale. Le neurologue peut également être amené à ajuster les paramètres de thérapie de l'appareil pour adapter la thérapie aux symptômes moteurs des

patients, dépanner l'appareil en cas de dysfonctionnement et détecter une défaillance de la batterie lorsqu'un patient signale un manque d'efficacité.

La naissance de la stimulation cérébrale profonde moderne dans la maladie de Parkinson a commencé avec la démonstration de l'efficacité de cette modalité de traitement chez les patients atteints de thalamotomie VIM d'un côté, et de stimulation VIM à l'aide d'électrodes implantées par stéréotaxie connectées à des neurostimulateurs sous-cutanés de l'autre côté. La stimulation VIM à 130 Hz a fortement diminué le tremblement mais n'a pas réussi à le supprimer aussi complètement que la thalamotomie. Alors que la stimulation VIM pour le traitement de la MP est tombée en disgrâce, le NST est devenu la cible privilégiée devant la stimulation GPi, bien que les deux (NST et GPi) aient des effets bénéfiques sur les symptômes parkinsoniens de bradykinésie et de rigidité par opposition à la stimulation VIM qui ne fait qu'améliorer le tremblement.

I. Principaux résultats de la SCP-NST dans la maladie de Parkinson :

C'est avec cette cible que le résultat moteur est optimal, elle est donc retenue dans la plus part des cas. La stimulation cérébrale profonde permet la diminution de l'ensemble des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson(44)(45)(36) (Akinésie, rigidité, tremblements). L'amélioration globale de l'ensemble des symptômes est d'environ 60% à 70% et permet dans le même temps une diminution d'environ 70% en moyenne de la médication antiparkinsonienne.

La SCP-NST permet de corriger de manière significative les signes parkinsoniens de 80% pour le tremblement, 62% pour la rigidité, 58% pour l'akinésie et 55% pour la marche (comparé au score UPDRS de la période pré opératoire et sans médication). La durée des blocages journaliers est diminuée de 72%. On retrouve une diminution voire une disparition des fluctuations motrices avec amélioration du score UPDRS lors de périodes off de 40 à 70% avec un effet particulier sur les dystonies douloureuses du « off ». L'amélioration (diminution) des

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

dyskinésies du « on » est en moyenne de 75%. La SCP permet également une diminution de la prise médicamenteuse en particulier des doses de L-dopa entre 50 et 70% et une amélioration des scores d'activité de la vie quotidienne (UPDRS 2) de 58 à 64%. La très bonne dopasensibilité du syndrome parkinsonien reste un facteur essentiel de bonne réponse à la stimulation du NST. La stimulation du NST n'altère pas les fonctions cognitives si celles-ci n'étaient pas altérées avant l'intervention ; on peut cependant observer parfois un discret syndrome dysexécutif qui peut s'accroître progressivement.(46) Ces troubles sont probablement multifactoriels, impliquant un effet direct possible de la stimulation du NST, une conséquence de la réduction du traitement dopaminergique et une progression de la maladie de Parkinson. Des effets comportementaux sont possibles, notamment une apathie favorisée par la réduction du traitement antiparkinsonien. Des cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate et sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes. Outre les changements de traitement d'autres facteurs interviennent dans la survenue des troubles comportementaux : la personnalité du patient, le stress opératoire et les conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale.(47) Sur le long terme, l'effet de la SCP reste hautement significative avec une amélioration sous SCP / état de base pré opératoire de 75% pour le tremblement, 71% pour la rigidité et 49% pour l'akinésie, mais la survenue de symptômes axiaux doparésitants limite le bénéfice fonctionnel de la stimulation. À un stade avancé, les facteurs prédictifs d'un moins bon pronostic fonctionnel de la stimulation du NST incluent un âge de début de maladie de Parkinson tardif, un sous-score de symptômes axiaux en condition off élevé, la présence d'un trouble comportemental du sommeil paradoxal.(48)

II. Principaux résultats de la SCP-Vim dans la maladie de Parkinson :

L'effet de la SCP-Vim sur le tremblement essentiel est majeur avec une amélioration de 80% à 100% des tremblements et permet de réduire un peu le traitement. Cet effet diminuerait dans le temps.(49)(50)(51)L'effet sur la rigidité est plus limité et les autres symptômes ne sont pas modifiés sauf parfois les dyskinésies.

Finalement, cette cible n'est retenue que dans quelques cas chez des patients très trembleurs (stimulation unilatérale) pour lesquels il existe une contre-indication à la stimulation du NST (discret déclin cognitif ou faible dopasensibilité par exemple).

III. Principaux résultats de la SCP-GP dans la maladie de Parkinson :

L'effet le plus constant de la stimulation pallidale se traduit par une réduction des dyskinésies controlatérales (de 40 à 80 %). La stimulation est effectuée de façon bilatérale. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés mais de façon plus minime et de ce fait les traitements antiparkinsoniens sont maintenus voire un peu augmentés. L'amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa se maintient au long cours alors que l'effet bénéfique initial sur les symptômes moteurs s'atténue après quelques années. (52)

L'amélioration rapportée des scores de performance des activités de la vie quotidienne AVQ varie de 22 % à 1 an à 21 % à 3 ans de suivi.(1)

L'amélioration rapportée des scores de qualité de vie QoL varie de 12 % à 1 an à 10 % à 2 ans.(53) Le choix de cette cible est privilégié chez les patients très dyskinétiques et plus âgés avec éventuellement un discret déclin cognitif incitant à éviter de recourir à une stimulation du NST.(54)

IV. Résultats de la SCP sur les symptômes non moteurs :

1. Douleurs, signes végétatifs :

La dysautonomie cardiovasculaire, les dysfonctions vésicosphinctérienne et érectile, et les troubles de la thermorégulation sont des signes non moteurs fréquents au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Les effets de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus et peu étudiés. (31) La stimulation du NST a peu d'effets sur la dysautonomie cardiovasculaire mais pourrait limiter indirectement le risque d'hypotension artérielle orthostatique par l'intermédiaire d'une réduction du traitement dopaminergique permise par l'amélioration de la motricité associée à la stimulation cérébrale profonde. Les troubles vésicosphinctériens peuvent être améliorés possiblement grâce à une augmentation de la capacité vésicale et du volume réflexe, modulant la boucle réflexe mictionnelle. La sudation excessive est atténuée après stimulation du NST, sans modification du réflexe cutané sympathique.

Les troubles sensitifs, douleurs et paresthésies, liés à la maladie de Parkinson, peuvent être améliorés par la stimulation du NST, surtout lorsqu'ils sont associés à des phases « off ». La stimulation du NST ne modifie cependant pas objectivement la nociception.

2. Symptômes comportementaux :

Des modifications comportementales peuvent survenir après stimulation cérébrale profonde. Lorsqu'elles surviennent précocement, elles sont généralement transitoires, liées à la procédure chirurgicale. Les patients peuvent développer un syndrome confusionnel, favorisé par un âge élevé ou des doses quotidiennes importantes de traitement dopaminergique, non réduites avant l'intervention chirurgicale. Plusieurs cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, principalement après stimulation du NST, et sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes. Les modifications comportementales observées dans les semaines ou mois suivant l'intervention chirurgicale ont été essentiellement rapportées après stimulation du NST. La

prévalence des troubles comportementaux et psychiatriques après stimulation cérébrale profonde est difficile à estimer en raison de la taille relativement réduite des séries publiées. (55) Ces modifications ont été imputées à un effet direct possible de la stimulation du NST, mais sont très vraisemblablement multifactorielles, dépendantes de la personnalité du patient, du stress opératoire, de l'effet des changements de traitement, des conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale.(56)

Généralement l'amélioration de l'état moteur est associée à une amélioration de l'anxiété. Les troubles de l'humeur à type de dépression, lorsqu'ils préexistaient à l'intervention, peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation du NST, aboutissant dans de rares cas à une tentative de suicide. Une apathie peut survenir ou s'aggraver dans les trois à 12 mois suivant l'intervention, associée ou non à un syndrome dépressif. Elle peut être précipitée par la réduction parfois drastique du traitement antiparkinsonien, permise par l'amélioration motrice liée à la stimulation cérébrale profonde.(57) Elle peut devenir parfois permanente et ne pas être améliorée par le traitement dopaminergique. Au long cours, elle peut limiter l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les mécanismes de survenue d'une apathie postopératoire sont discutés: un effet direct sur les structures limbiques du NST, lorsqu'il est stimulé, ou un effet indirect en relation avec un syndrome de sevrage consécutif à la réduction postopératoire du traitement dopaminergique. ⁹⁵

Une dénervation dopaminergique des structures mésocortico-limbiques pourrait favoriser la survenue d'une apathie. (58) La stimulation subthalamique peut moduler les troubles du contrôle des impulsions qui concernent près de 14 % des patients parkinsoniens. Dans la majorité des cas, les troubles préexistants et associés au traitement dopaminergique sont améliorés par la stimulation subthalamique grâce à la réduction du traitement médicamenteux. Parfois, la stimulation subthalamique pourrait mimer les effets comportementaux des traitements dopaminergiques et faciliter la survenue d'une impulsivité par l'intermédiaire d'un effet direct sur les voies mésocorticolimbiques.

Plusieurs études ont été faites dans le but de déterminer quel le meilleur délai pour opérer. Earlystim, qui a étudié la SCP du NST à un stade précoce de la maladie, a montré une amélioration significative de la qualité de vie à deux ans chez les patients ayant bénéficié de la chirurgie par rapport à ceux traités par traitement médicamenteux (>26%). (59) L'un des points importants relevé dans les derniers travaux est qu'il existe une corrélation positive entre le score de qualité de vie initial et son amélioration au décours de la chirurgie. (60)

Les résultats de l'essai EARLYSTIM suggèrent que la DBS peut être supérieure à la thérapie médicale, même chez les patients atteints de MP qui ont des complications motrices précoces. (61) Dans la MP avancée, le NST et le GPi DBS restent efficaces pour améliorer les scores moteurs UPDRS après 5 à 6 ans de traitement.(62) Dans un suivi de 15 ans après une chirurgie STN SCP chez des patients atteints de MP avancée, le bénéfice soutenu (impliquant une stimulation active au dernier suivi) a été maintenu à 83 %. Cependant, au fil du temps, tous les patients se sont détériorés lentement et une majorité a développé des symptômes non moteurs et axiaux graves tels que la démence, l'incapacité de parler, d'avalier et de marcher, l'incontinence urinaire, la psychose et le besoin de soins en maison de retraite.(63) Cela reflète l'incapacité de la stimulation cérébrale profonde à arrêter la progression du processus neurodégénératif sous-jacent dans le cerveau des patients atteints de MP.

Certains facteurs de mauvais pronostic doivent être pris en compte lors de la décision collégiale. L'instabilité posturale et/ou le freezing ne répondent pas à un traitement dopaminergique et ne seront pas améliorés par la SCP. L'hypophonie est également un signe non moteur peu amélioré par la chirurgie. L'hypophonie préopératoire peut donc être aggravée à la suite de la décroissance des traitements dopaminergiques chez les patients neurostimulés. (64)

V. Conclusion :

Le NST reste la cible de choix chez le patient dont la maladie se situe au stade de fluctuations motrices répondant à toutes les indications citées précédemment. Néanmoins, certains individus présentent des contreindications (état cognitif limite, âge avancé, dépression) et d'autres cibles peuvent être envisagées au cas par cas. La SCP du GPi sera préférée à celle du NST chez des patients très dopa-sensibles présentant des dyskinésies invalidantes, une atteinte cognitive légère (échelle de Mattis < 130) ou des éléments dépressifs. La stimulation du GPi entraînerait moins d'effets secondaires sur le plan cognitif et émotionnel.(65)(62) La SCP du Vim sera réservée aux malades plus âgés (jusqu'à 80 ans) atteints d'une forme tremblante d'évolution lente. À long terme, la stimulation du Vim offre un bénéfice considérable chez les patients parkinsoniens dont la symptomatologie est dominée par un tremblement invalidant ne répondant pas à de fortes doses de L-dopa comme cité plus haut. Ainsi, si les autres symptômes parkinsoniens du patient constituent une source d'invalidité au moment de la chirurgie, l'équipe chirurgicale pluridisciplinaire devra envisager dès le départ une autre cible : NST ou GPi.

Une prise en charge multidisciplinaire rigoureuse, impliquant neurochirurgiens stéréotacticiens, neurologues, neuropsychologues, neurophysiologistes, neuroradiologues, kinésithérapeutes et soignants, est le gage de bons résultats à long terme. Les processus d'adaptation sociale et personnelle après stimulation cérébrale profonde restent méconnus et encore peu étudiés. Il apparaît indispensable de maintenir un suivi au long cours de ces patients tant en termes de suivi médical que psychologique.



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

Après l'intervention et avant leur retour à domicile, les moyens de vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur, à l'aide d'un programmeur patient (Activa Patient Programmer™), sont enseignés au patient. De même, les conseils concernant les risques liés à l'exposition à des ondes électromagnétiques sont prodigués. L'utilisation d'appareils de physiothérapie entraînant un échauffement des tissus, tels les appareils de diathermie, sont formellement contre-indiqués en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et fatales. Enfin la réalisation d'une IRM chez des sujets porteurs de matériel de neurostimulation est contre-indiquée sauf exception et sous certaines conditions (6) (66).

I. Suivi à court terme

1. Programmation du neurostimulateur et choix des paramètres initiaux

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

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

Les paramètres électriques de la SCP sont en général(67):

Type de stimulation : cathodique monopolaire : Ce mode de stimulation est le plus fréquemment utilisé, il permet globalement d'obtenir un espace sphérique de diffusion du courant électrique autour de la cathode. Une stimulation bipolaire peut être également utilisée, mais la stimulation monopolaire est souvent favorisée puisqu'elle requiert une moins grande intensité pour obtenir les mêmes effets cliniques.

Fréquence des impulsions : L'efficacité de la stimulation sur le tremblement de repos mais également sur la rigidité et l'akinésie apparaît au-delà de 50 Hz pour être optimale à 130 Hz, selon l'effet clinique recherché la fréquence peut même varier entre 130Hz et 185Hz.

Durée des impulsions: La largeur d'impulsion programmée en première intention est de 60microsecondes (μ s), et peut varier entre 60 et 120 (μ s), l'amplitude nécessaire pour obtenir un effet clinique stable est d'autant plus faible que la largeur d'impulsion est élevée.

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

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

Au cours des premiers essais du paramétrage, la largeur d'impulsion électrique et la fréquence de stimulation restent constantes et sont programmées respectivement à 60 μ sec et à 130 Hz. Ensuite l'évaluation clinique qui s'effectue chez un sujet en phase off cherche à déterminer les effets cliniques bénéfiques et indésirables pour chaque contact en augmentant

l'amplitude de stimulation par pas de 0,2 à 0,5V en mode monopolaire et en maintenant l'amplitude de stimulation constante pendant trente secondes en moyenne.

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

A trois mois postopératoires, un réglage complet du neurostimulateur (test clinique systématique de chaque plot) est réalisé. En fonction du résultat, les paramètres de stimulation peuvent être modifiés. Certains patients habitant loin d'un centre de SCP et sans trouble cognitif peuvent apprendre à modifier eux-mêmes l'intensité de leur stimulateur grâce à un programmeur dédié au patient, entre des valeurs prédéterminées par le neurologue (68).

2. Adaptation du traitement médicamenteux

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

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

II. Suivi à moyen et long terme

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

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

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

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



De nouvelles cibles pour la SCP dans la MP émergent, notamment le noyau pédonculopontin (PPN) (69) pour tenter de traiter des symptômes tels que l'instabilité posturale et la difficulté de marche (PIGD) qui ne répondent pas à la stimulation du NST. Une méta-analyse de six études a montré que le SCP PPN améliorait significativement l'instabilité posturale et la difficulté de marche ainsi que le gel de la marche et les chutes chez les patients atteints de MP. (70)

La SCPNST guidée par IRM sans enregistrements de microélectrodes est utilisée depuis un certain temps, mais une meilleure confirmation peropératoire du placement de la sonde avec l'imagerie peropératoire par opposition à l'imagerie postopératoire est utilisée dans certains centres. (71) Une méthodologie guidée par IRM interventionnelle en temps réel pour le placement des sondes de stimulation cérébrale profonde a été utilisée et permet une implantation très précise sous anesthésie générale avec des résultats assez similaires aux approches stéréotaxiques basées sur des cadres. (72)

Des appareils rechargeables pour la SCP sont disponibles et cette technologie va s'améliorer. À l'heure actuelle, ceux-ci conviennent mieux aux patients atteints de MP qui sont motivés pour recharger la batterie du générateur d'impulsions, qui ont une certaine compréhension technique du système de recharge et qui n'ont aucune déficience cognitive. (73)

Par ailleurs et jusqu'à présent, les sondes utilisées étaient principalement non directionnelles. De plus en plus de centres recourent aujourd'hui à des sondes directionnelles à huit contacts permettant à la stimulation d'être délivrée de manière axialement asymétrique, créant de nouvelles approches de programmation et améliorant la flexibilité thérapeutique. L'avantage de cette approche réside en partie dans le fait qu'elle présenterait des résultats globalement comparables à ceux obtenus avec les électrodes non directionnelles mais avec un seuil de courant inférieur, favorisant une plus longue longévité de la batterie. (74) Cependant, bien que de nombreux paramètres de stimulation puissent être ajustés, la SCP conventionnelle délivre une stimulation continue et non adaptative. En théorie, elle pourrait présenter moins

d'effets secondaires et être plus efficace s'il était possible de déclencher une stimulation en fonction du besoin. Cette approche, appelée SCP adaptative, devrait se développer dans les années futures. (75)

En d'autres parts, beaucoup de progrès scientifiques ont été faits par rapport aux thérapies de réparation cellulaire, en effet, la dégénérescence relativement sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire et le déficit des enzymes impliquées dans la synthèse de dopamine au cours de la maladie de Parkinson ont poussé le développement précoce de ces thérapies. L'objectif de ces dernières est de restaurer un fonctionnement normal des voies dopaminergiques intracérébrales. Le concept de restauration cellulaire est d'effet, non seulement symptomatique, mais également potentiellement neuroprotecteur, le rendant sujet à de grandes attentes et un grand espoir pour les patients malgré leur caractère encore expérimental pour la plupart.

I. Transplantations et thérapie cellulaire : (figure 46)

L'objectif des greffes neuronales est d'implanter des neurones dopaminergiques pour pallier le déficit striatal survenant au cours de la maladie de Parkinson. Les premières greffes réalisées chez l'homme étaient soit des greffes autologues de cellules dopaminergiques médullosurréaliennes, transplantées au sein du noyau caudé, soit des xéno greffes de cellules porcines. Ces transplantations avaient un effet symptomatique moteur modéré.

Ces techniques sont actuellement abandonnées en raison de l'importante morbidité liée aux autogreffes et du risque de zoonose et de rejet lié aux xéno greffes.

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

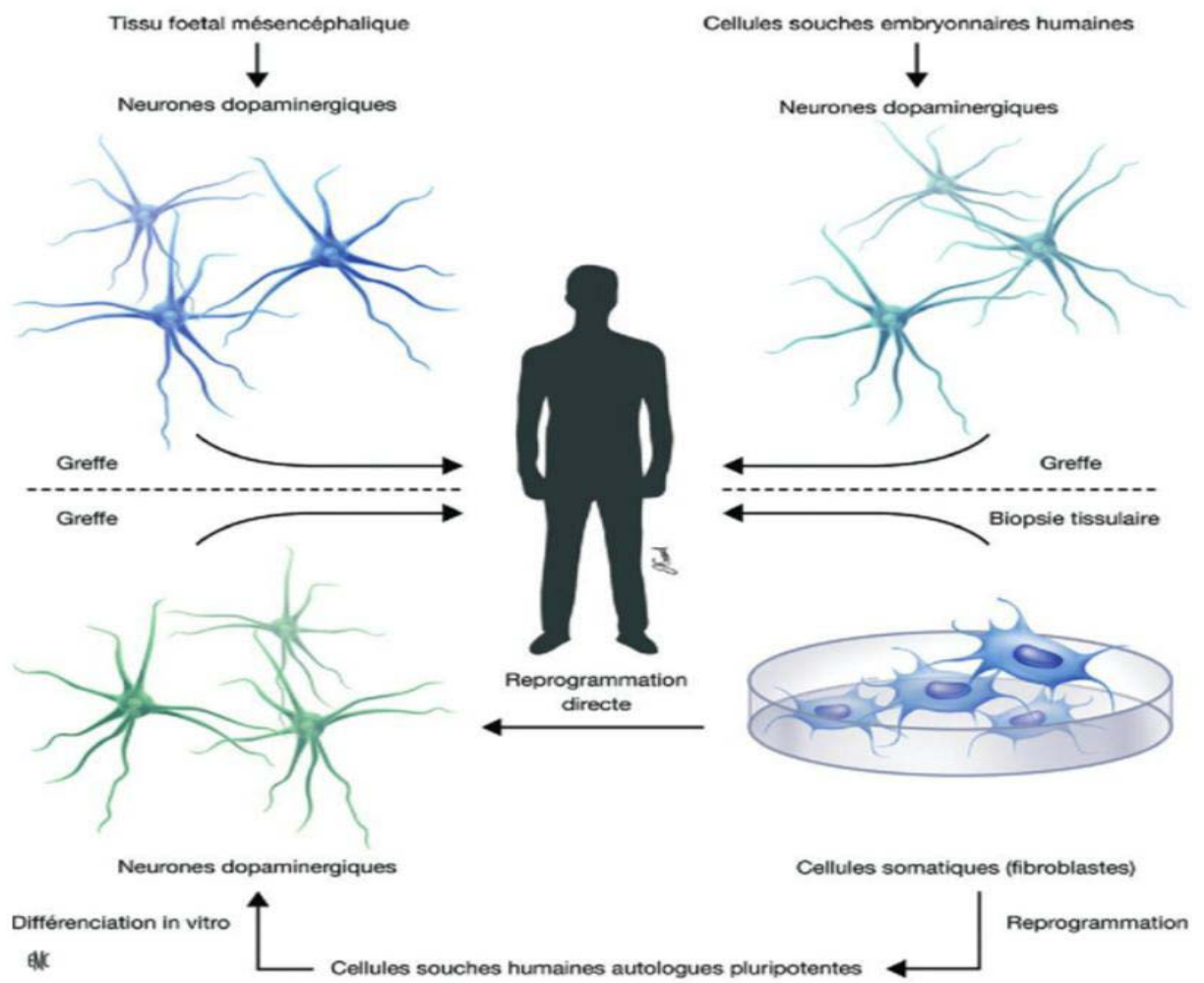


Figure 46 : Principes des transplantations et thérapie cellulaire.

II. Greffes neuronales :

De nombreuses études réalisées sur des modèles animaux de maladie de Parkinson ont permis de démontrer la capacité de survie des greffes de cellules fœtales mésencéphaliques ainsi que la réversibilité du déficit dopaminergique. Chez l'homme, les transplantations de cellules fœtales ont fait l'objet d'un grand nombre d'études pilotes ouvertes dès 1987. (76) La technique consiste à implanter au niveau de chaque striatum des cellules dopaminergiques issues de un à quatre fœtus dont l'âge gestationnel varie entre six et neuf semaines, et vise à rétablir les connexions dopaminergiques et à compenser la dégénérescence des voies dopaminergiques nigrostriées. L'intervention a lieu sous anesthésie locale ou générale, de façon uni- ou bilatérale, après repérage de la cible de la greffe par IRM. Les premiers résultats des greffes ont permis de confirmer leur faisabilité, et une efficacité clinique motrice parfois spectaculaire. Les techniques d'imagerie fonctionnelle, notamment la tomographie par émission de positons, révèlent une augmentation de la captation de fluorodopa de 60 à 70 % du côté du putamen greffé, témoignant de la viabilité des greffons, et de leur capacité de réinnervier le striatum lésé. Ces données ont été confirmées par les études anatomopathologiques qui mettent en évidence la présence de connexions synaptiques afférentes et efférentes entre les neurones greffés et les neurones du striatum hôte. Des survies prolongées du greffon au-delà de dix ans ont été observées. Cependant, l'apparition de corps de Lewy riches en alphasynucléine au sein des cellules greffées suggère que les cellules greffées ne sont pas épargnées par le processus pathologique. Sur le plan clinique, les études ouvertes, impliquant souvent un faible nombre de patients, ont des résultats globalement positifs, avec une amélioration du score moteur de l'UPDRS en phase «off», sans traitement médicamenteux de l'ordre de 30 à 40%, apparaissant progressivement à partir du deuxième mois postopératoire et pouvant se maintenir à moyen et long terme, sur dix à 24 mois. Deux essais cliniques contrôlés, prospectifs, randomisés, en double aveugle contre chirurgie placebo sans transplantation, incluant un total de 74 patients parkinsoniens avec un suivi évolutif sur deux ans pour 34 d'entre eux, ne démontrent pas

d'amélioration significative des scores moteurs en phase «off» ni de la qualité de vie, hormis pour les patients âgés de moins de 60 ans dont le score moteur était amélioré de 34 % et celui de l'échelle d'autonomie de Schwab et England de 31 % en phase « Off»(77). Après 18 mois de suivi, 15% des patients ont développé des dyskinésies invalidantes et persistantes malgré l'interruption des traitements dopaminergiques, nécessitant parfois la mise en place d'une stimulation du GPi. La qualité de la réponse à la lévodopa avant l'intervention est prédictive du résultat moteur. Les conditions de conservation des cellules avant l'intervention, la quantité de neurones dopaminergiques viables après transplantation et l'utilisation ou non d'immunosuppresseurs après la transplantation pourraient être des facteurs déterminants de l'amplitude de l'amélioration motrice postopératoire et influencer les résultats finaux(78). Le risque de survenue de dyskinésies ne semble pas lié à la quantité de neurones dopaminergiques greffés et reste mal compris (79)(80). Les difficultés d'application technique de cette méthode, les considérations éthiques qui en découlent et les récents résultats des essais cliniques contrôlés rendent difficile l'application de cette thérapeutique à un grand nombre de patients.

III. Cellules souches :

Les cellules souches sont des cellules ayant une capacité prolongée d'autorenouvellement et sont capables, selon leur origine, de se différencier en de multiples types cellulaires. L'utilisation de cellules souches comme source de neurones dopaminergiques est un principe thérapeutique attrayant. Le développement de techniques permettant d'obtenir des lignées renouvelables de neurones dopaminergiques à partir de cellules souches pluripotentes constitue un défi pour les années futures. Les sources de cellules souches sont multiples. Elles peuvent être issues de tissus neuroectodermiques ou non, provenant du mésencéphale de fœtus ou d'adultes humains, de la moelle osseuse ou du derme, du sang de cordon ombilical. La différenciation des cellules souches en neurones dopaminergiques fait appel à des techniques de prédifférenciation in vitro. Les cellules souches embryonnaires peuvent se différencier in vitro en neurones mésencéphaliques dopaminergiques, grâce à des facteurs de croissance et de

transcription. Leur transplantation chez des rats, modèles animaux de MP, a permis d'obtenir une amélioration fonctionnelle franche. La différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en neurones dopaminergiques est limitée par une survie très courte. Les mécanismes de différenciation des cellules souches mésencéphaliques fœtales ou adultes sont connus mais leur transformation en neurones dopaminergiques fonctionnels est également limitée car elles perdent leur capacité à se différencier en neurones dopaminergiques après une culture prolongée et ont une survie limitée. Les cellules souches issues de la moelle osseuse peuvent se différencier en cellules exprimant la tyrosine hydroxylase (TH) mais leur capacité de transformation en neurones dopaminergiques reste inconnue. Récemment, il a été démontré que des cellules souches pluripotentes humaines prélevées chez des patients parkinsoniens, différenciées in vitro en neurones dopaminergiques et implantées dans le striatum de rats adultes, ne dégénèrent pas. Ces données pourraient ouvrir la voie aux greffes autologues de cellules souches pluripotentes humaines, reprogrammées pour se transformer en neurones dopaminergiques sains, limitant ainsi les risques immunitaires, de zoonose, cancérigènes, et les problèmes éthiques(81).

IV. Thérapie génique :

De nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur la neuroprotection des neurones dopaminergiques ou la restauration d'un fonctionnement normal de la voie nigrostriée sont en cours de développement. Elles font appel à des techniques de transfert de gènes par l'intermédiaire de vecteurs viraux et ont pour objectifs de remplacer les enzymes de biosynthèse de la dopamine, de moduler in situ la neuromédiation ou à administrer des facteurs neurotrophiquesneuroprotecteurs. Différents gènes transfectés dans différentes cibles anatomiques ont fait l'objet d'études préliminaires, mettant en évidence un effet clinique symptomatique et/ou neuroprotecteur potentiel.

- **Transfert des gènes codant pour les enzymes de biosynthèse de la dopamine (TH, acide L –amino–aromatique décarboxylase [AADC], GTP [guanosine triphosphate cyclohydrolase] cyclohydrolase1 [CH]) :**

Au cours de l'évolution de la MP, l'expression de ces enzymes est diminuée. Le transfert de gènes codant pour ces enzymes vise à améliorer la transformation de la dopamine exogène.

Les techniques de transfert du gène codant la TH ou d'autres enzymes du métabolisme de la dopamine appliquées à des modèles animaux de maladie de Parkinson, rongeurs ou primates, au sein du striatum, permettent d'améliorer les symptômes moteurs en augmentant le taux intrastriatal de dopamine mais ne protègent pas de la perte neuronale dopaminergique progressive. Un essai préclinique de transfert au niveau du putamen, de l'ensemble des gènes des enzymes de la TH, de l'AADC, et de la GTPCH à l'aide d'un nouveau vecteur viral a démontré son innocuité et une augmentation de la production de dopamine au niveau du site d'injection(82). Une seconde phase randomisée de l'étude permettra de déterminer la dose optimale. Des essais de phase I de transfert du gène de l'AADC au sein du striatum ont mis en évidence un effet clinique bénéfique sur l'état moteur à six mois et une augmentation persistante de l'activité de l'AADC en imagerie fonctionnelle au sein du putamen à 96 semaines (83).

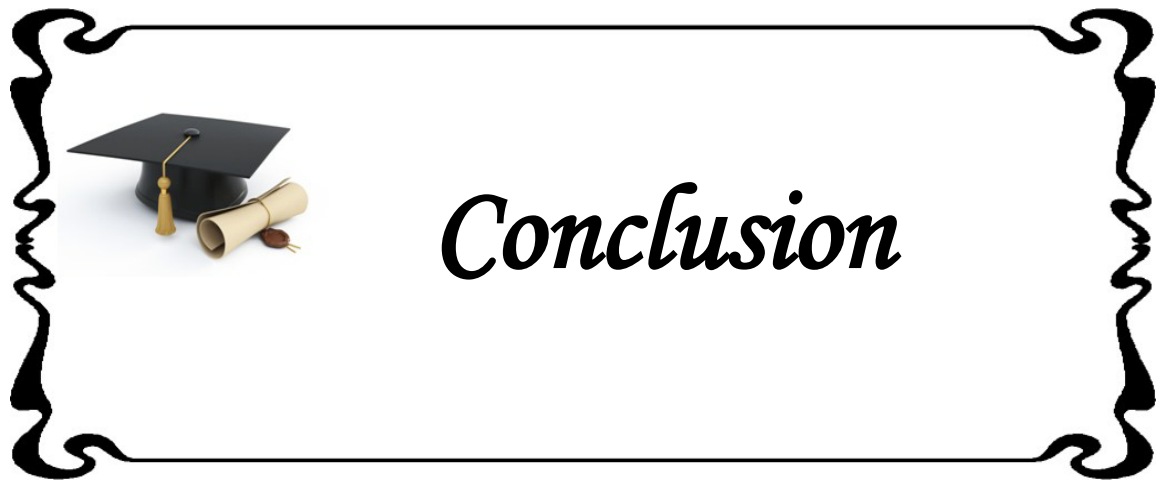
- **Transfert du gène codant la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) :**

Le transfert du gène du GAD, enzyme clé de la biosynthèse de l'acide GABA au sein du noyau subthalamique permettrait, en augmentant son expression, d'inhiber l'hyperactivité du NST observée au cours de la MP. Un essai clinique de phase I, dont l'objectif principal est l'étude de la tolérance et de l'efficacité de l'administration de doses croissantes de GAD dans le NST de patients parkinsoniens, confirme la faisabilité, la tolérance et l'efficacité clinique évaluée avec la partie motrice de l'UPDRS, Une étude randomisée infusion de GAD versus chirurgie placebo, incluant 45 patients, confirme l'amélioration motrice à six mois dans le groupe traité par transfert du GAD(84)(85).

- **Transfert des gènes codant pour le GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) et la neurturine :**

Le facteur neurotrophique glial GDNF a un effet neuroprotecteur in vitro sur les neurones dopaminergiques mésencéphaliques. Il permet de prévenir la perte neuronale dopaminergique dans la substance noire et de préserver l'innervation dopaminergique au sein du striatum lorsque son gène est transfecté dans le striatum de modèles animaux de MP. L'application clinique de cette technique a fait l'objet de deux études de phase I et I-II chez l'homme. Les résultats préliminaires révèlent que l'administration de GDNF recombinant dans le système ventriculaire de patients parkinsoniens est source d'effets secondaires multiples et variés et que l'administration intrastriatale, associée à une amélioration clinique précoce dans un essai ouvert, mais non confirmée dans l'essai réalisé en double aveugle, peut entraîner le développement secondaire d'anticorps anti-GDNF dont le rôle pathogène chez l'homme n'est pas connu. La neurturine est un analogue naturel du GDNF. CERE-120 est une forme modifiée de neurturine humaine. Les études de phase I de transfert intrastriatal de neurturine confirment sa faisabilité, sa tolérance, alors qu'il n'y a pas de modification de la capture le lévodopa au niveau du site transfecté. Un effet bénéfique moteur est observé au-delà de 18 mois post-injection intraputaminale. Cependant, la neurturine n'agit pas sur les neurones dopaminergiques de la substance noire et un essai associant une injection intraputaminale et une injection nigrale, avec une durée de suivi prolongée, est en cours (86).

À l'avenir, d'autres essais pourraient avoir pour objectifs de limiter la surexpression de protéines pathogènes, telles l'alphasynucléine ou celle de gènes dominants tels LRRK2.



Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson touche aujourd'hui 1 % de la population de plus de 60 ans et sa prévalence augmente avec le vieillissement . Cette maladie neurodégénérative reste incurable . Aucun traitement neuroprotecteur n'a démontré son efficacité . La perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée est un des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'une symptomatologie variée . Les symptômes moteurs cardinaux sont l'akinésie, la rigidité, le tremblement de repos, associé ultérieurement à des troubles de la marche, de l'équilibre et de l'adaptation posturale . Malgré des décennies de recherche, le traitement actuel de la maladie de Parkinson reste purement symptomatique, et la lévodopa en constitue le pilier fondamental depuis plus de 50 ans. Malgré ses limites et le développement de complications motrices, elle est incontournable pour la très grande majorité des patients et présente la balance bénéfice/risque la plus avantageuse.

La stimulation cérébrale profonde constitue le traitement chirurgical de référence des formes sévères de maladie de Parkinson, non contrôlées par un traitement médicamenteux optimal. Néanmoins, il s'agit toujours d'une procédure chirurgicale longue et délicate qui n'est pas indemne de risque . Seulement 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient candidats à la SCP, en répondant aux critères de sélection bien définis . L'indication chirurgicale est alors retenue en concertation multidisciplinaire (neurologue, neurochirurgien, psychiatre et neuropsychologue), après une appréciation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

La stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique reste la cible de choix, cependant il s'agit d'un traitement purement symptomatique, ne modifiant pas le cours évolutif naturel de la maladie et la survenue des symptômes axiaux invalidants, troubles dysautonomiques, troubles de la stabilité posturale et troubles cognitifs vraisemblablement liés à la dégénérescence d'autres systèmes que le système dopaminergique. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques devrait se concentrer sur les moyens de stopper la progression.



Annexe 1 :

Échelle de valuation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS) :

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

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

Annexe 2 :

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

A

1. 0 Je ne me sens pas triste
2. 1 Je me sens cafardeux ou triste
3. 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
4. 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

1. 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
2. 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
3. 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
4. 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

1. 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
2. 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
3. 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
4. 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

1. 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
2. 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
3. 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
4. 3 Je suis mécontent de tout

E

1. 0 Je ne me sens pas coupable
2. 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
3. 2 Je me sens coupable
4. 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

**Anatomophysiologie du thalamus et son implication
dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson**

F

1. 0 Je ne suis pas déc u par moi-même
2. 1 Je suis déc u par moi-même
3. 2 Je me dégoû temoi-même
4. 3 Je me hais

G

1. 0 Je ne pense pas à me faire du mal
2. 1 Je pense que la mort me libérerait
3. 2 J'ai des plans précis pour me suicider
4. 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

1. 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
2. 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
3. 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
4. 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

1. 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
2. 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
3. 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
4. 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

1. 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
2. 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
3. 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
4. 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

1. 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
2. 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
3. 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
4. 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

**Anatomophysiologie du thalamus et son implication
dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson**

L

1. 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
2. 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
3. 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
4. 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

0 Mon appétit est toujours aussi bon

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

2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

0 à 3 : pas de dépression

4 à 7 : dépression légère

8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée 16 et plus : dépression sévère.

Annexe 3 :

Echelle d'hamilton d'evaluation de l'anxiete

1. Humeur anxieuse

Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.

0 - Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude. 1 - Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de

2 - Le/la patient(e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 - Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).
lui/d'elle que d'habitude est peu clair.

4 - Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

2. Tension nerveuse

Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.

0 - Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude.

1 - Le/la patient(e) semble quelque peu plus nerveux (nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.

2 - Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est rempli(e) d'agitation intense qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.

**Anatomophysiologie du thalamus et son implication
dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson**

3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

3. Craintes

Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.

0 – Absentes

1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.

2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter contre.

3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.

4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4. Insomnie

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

0 – Durée et profondeur du sommeil habituelle

1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légers problèmes d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.

2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil est tant plus superficiel. L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.

3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérées de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.

4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

5. Troubles de la concentration et de la mémoire

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire

2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail quotidien de routine.

3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin

4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions

6. Humeur dépressive

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

0 – Absente

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattu(e) ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus désagréables, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.

3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.

4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes non-verbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état

7. Symptôme mes somatiques généraux musculaires

Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situés de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux (se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.

1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.

2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.

3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).

4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

8. Symptôme mes somatiques généraux sensoriels

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.

2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.

3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

9. Symptômes cardio-vasculaires

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail

4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

10. Symptômes respiratoires

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et respiration soupirante

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail

4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

11. Symptômes gastro-intestinaux

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'oesophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

12. Symptômes urinaires et génitaux

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

13. Autres symptômes du SNA

Cet item inclut la sécheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges.

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

14. Comportement pendant l'entretien

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux (se), agité(e), inquiet et tremblant(e), pâle en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien. Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux (se).

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux (se).

2 – Le/la patiente est modérément anxieux (se).

3 – Le/la patient(e) est anxieux (se) de façon marquée

4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété par exemple : il/elle tremble de tout son corps

<17: légère

18 – 24: légère à modérée

25 – 30: modérée à grave

Annexe 4 :

Critères de diagnostic de la banque de cerveaux de la UK Parkinson's Disease Society

ÉTAPE 1. Diagnostic du syndrome parkinsonien

Bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des actions répétitives).

Et au moins un des éléments suivants :

Rigidité musculaire

Tremblement de repos de 4 à 6 Hz

Instabilité posturale non causée par un dysfonctionnement primaire visuel, vestibulaire, cérébelleux ou proprioceptif.

ÉTAPE 2. Critères d'exclusion pour la maladie de Parkinson

Antécédents d'AVC répétés avec progression progressive des caractéristiques parkinsoniennes.

Antécédents de blessures à la tête répétées.

Antécédents d'encéphalite certaine.

Crises oculogyres.

Traitement neuroleptique dès l'apparition des symptômes.

Plus d'un parent affecté.

Rémission prolongée.

Caractéristiques strictement unilatérales après trois ans.

Paralysie supranucléaire du regard.

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

Signes cérébelleux.

Atteinte végétative sévère précoce.

Démence précoce sévère avec troubles de la mémoire, du langage et de la praxis.

Signe de Babinsky.

Présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante au scanner.

Réponse négative à de fortes doses de lévodopa (si malabsorption exclue).

Exposition MPTP.

ÉTAPE 3. Critères positifs prospectifs de soutien pour la maladie de Parkinson. Trois ou plus requis pour le diagnostic de la maladie de Parkinson définitive

Apparition unilatérale.

Tremblement de repos présent.

Trouble progressif.

Asymétrie persistante affectant le plus le côté d'apparition.

Excellente réponse (70 à 100 %) à la lévodopa.

Chorée sévère induite par la lévodopa.

Réponse à la lévodopa pendant 5 ans ou plus.

Cours clinique de 10 ans ou plus.

Annexe 5 :

Les nouveaux critères diagnostiques de la movement disorder society (MDR) :

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

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

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

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

II. Les critères positifs:

Présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique.

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

♣ Amélioration marquée lorsque les doses de traitement sont augmentées ou nette aggravation lorsque les doses sont diminuées. Un changement mineur ne peut pas être reconsidéré. L'amélioration doit être de plus de 30 % sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS ou une évaluation subjective sera clairement documentée par l'histoire du patient ou par une amélioration très significative mentionnée par le patient ou son aidant.

♣ Présence de fluctuations significatives ou marquées (phénomène on/off) qui doivent inclure également des fluctuations prévisibles (phénomène de fin de dose). Présence de dyskinésies induites par la L-dopa. Tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen clinique (dossier du malade ou à l'examen). Présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIB.

III. Les critères d'exclusion :

- La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de maladie de Parkinson :
Syndrome cérébelleux (ataxie, syndrome cérébelleux cinétique ou trouble oculomoteur :
nyctagmus, saccades hypermétriques, ondes carrées).
- Ophthalmoplogie supra nucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas
- Diagnostic de démence frontotemporale probable ou d'aphasie progressive primaire selon les critères de consensus dans les 5 premières années d'évolution
- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans,
- Traitement neuroleptique ou antagoniste dopaminergique avec une évolution compatible avec le diagnostic de syndrome parkinsonien iatrogène
- Absence de réponse du syndrome parkinsonien pour de fortes doses de L-dopa malgré une sévérité modérée de la maladie
- Atteinte corticale (trouble de la graphesthésie, astérognosie, apraxie idéomotrice)
- Imagerie fonctionnelle des marqueurs présynaptiques normale
- Document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien déjà génériquement évalué par un expert

IV. Les drapeaux rouges :

- Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5 premières années d'évolution
- Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus sauf si la stabilité de la symptomatologie est liée à l'adaptation du traitement.
- Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie sévère (voix peu compréhensible) ou dysphagie sévère justifiant une alimentation mixée, une nutrition entérale les 5 premières années d'évolution
- Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soupirs inspiratoires fréquents
- Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant:
 - hypotension orthostatique, chute de 3 points de la systolique ou de 15 points sur la diastolique après 3 minutes de position debout en l'absence de déshydratation, de traitement ou de pathologie susceptible d'expliquer cette dysautonomie
 - rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire dans les 5 premières années d'évolution (excluant l'incontinence urinaire d'effort chez la femme). Chez l'homme la rétention urinaire ne doit pas être en lien avec une pathologie prostatique et doit être associée à une dysfonction érectile

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

- Plus d'une chute par an en lien avec une instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution
- Antécolis ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les 10 premières années d'évolution
- Absence d'un syndrome non moteur classique de la MP dans la 5^e année d'évolution:
 - troubles du sommeil (insomnie, SDE, TCSP)
 - dysautonomie (constipation, urgences urinaires, hypotension orthostatique)
 - hyposmie
 - troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucinations)
- Syndrome pyramidal inexplicable :
 - déficit et asymétrie des réflexes
 - syndrome pyramidal
 - signe de Babinski.

Syndrome parkinsonien bilatéral : Le patient ou l'aidant rapporte une symptomatologie bilatérale d'emblée et aucune asymétrie n'est décelée à un examen neurologique.

(Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *MovDisord* 2015;30:1591-9.)

Annexe 6 :

Echelle MADRS : Montgomery Asberg Depression rating Scale

1. Tristesse apparente :

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

- 0 Pas de tristesse
- 2 Semble dé couragé mais peut se déridier sans difficulté
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrême ment découragé

2. Tristesse exprimée :

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

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

3. Tension intérieure :

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

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

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

4. Réduction du sommeil :

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

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

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

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

6. Difficultés de concentration :

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

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

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

7. Lassitude :

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

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

Anatomophysiologie du thalamus et son implication dans le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

8. Incapacité à ressentir :

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

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

9. Pensées pessimistes :

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

- 0 Pas de pensées pessimistes
- 2 Idées intermittentes de culpabilité, d'auto-accusation et d'auto-dépréciation
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et irréalisables

10. Idées de suicide :

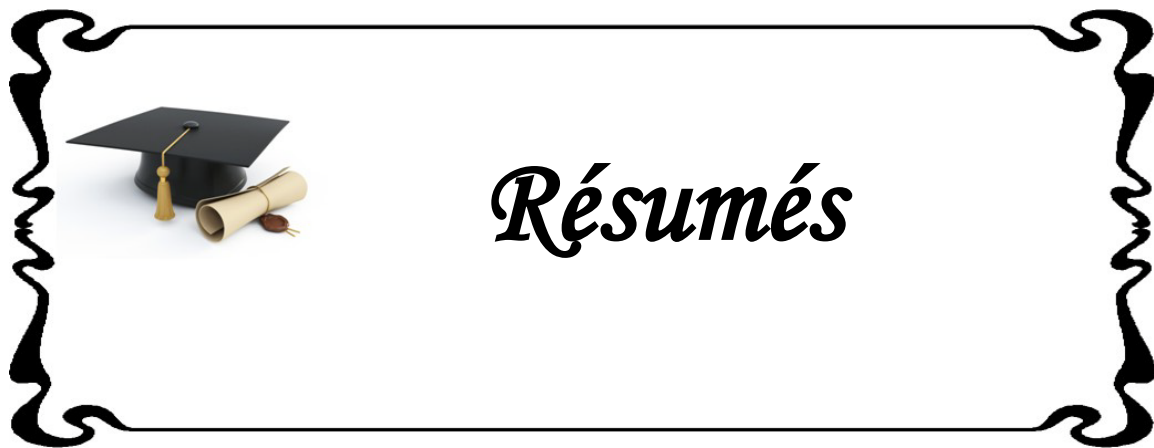
Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la notation.

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

Résultats :

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

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



Resumé

Face aux limites des traitements à visée dopaminergique dans le contrôle de la maladie de Parkinson, le recours à la stimulation cérébrale profonde (SCP) gagne de plus en plus de la place dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie . L'objectif est d'étudier l'anatomophysiologie du thalamus et d'évaluer son implication dans les résultats de cette chirurgie. Une analyse critique de la littérature de langue française et anglaise a été faite . La recherche a été réalisée par interrogation des bases de données bibliographiques Pubmed et Sciencedirect et par la consultation des sites Internet des agences d'évaluations en santé et des sociétés savantes Les études retenues pour l'analyse ont été méthodologiquement précisées.

L'ensemble des études suggère que la stimulation du noyau Vim permet une amélioration de 80% à 100% des tremblements et permet une réduction du traitement. Son effet sur l'amélioration des autres signes reste limité ; ce qui fait de lui une alternative devant la contre-indication de la stimulation du noyau sous thalamique (NST) et du globus pallidus (GPI). La stimulation du Gpi est privilégiée chez les patients très dyskinétiques et plus âgés avec éventuellement un discret déclin cognitif, l'amélioration des dyskinésies est de l'ordre de 40% à 80% au long terme. La cible de choix reste tout de même la stimulation du noyau sous thalamique (NST) qui permet l'amélioration globale sur le long terme de l'ensemble des symptômes d'environ 60% à 70% et permet dans le même temps une diminution d'environ 70% en moyenne de la médication antiparkinsonienne.

Néanmoins il s'agit toujours d'une procédure chirurgicale longue et délicate qui n'est pas indemne de risque. Seulement 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient candidats à la SCP, en répondant aux critères de sélection bien définis. Un suivi à court et long terme s'impose afin de déceler les éventuelles complications de cette procédure. Cependant il s'agit d'un traitement purement symptomatique, ne modifiant pas le cours évolutif naturel de la maladie. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques devrait se concentrer sur les moyens de stopper la progression.

Abstract

Given the limitations of dopaminergic treatments in the control of Parkinson's disease, the use of deep brain stimulation (DBS) is gaining more and more importance in the therapeutic management of this disease. The aim is to study the anatomophysiology of the thalamus and to evaluate its involvement in the outcome of this surgery. A critical analysis of the French and English literature was performed. The search was performed by searching the Pubmed and Sciencedirect bibliographic databases and by consulting the websites of health assessment agencies and learned societies. The studies selected for analysis were of specified methodology.

The studies as a whole suggest that stimulating the Vim nucleus leads to an 80 to 100% improvement in tremor and a reduction in treatment. Its effect on the improvement of the other signs remains limited, which makes it an alternative to the contraindication of stimulation of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus (GPI). Stimulation of the GPI is favored in very dyskinetic and older patients with a possible discrete cognitive decline, the improvement of dyskinesias is of the order of 40 to 80% in the long term. The target of choice remains the stimulation of the sub-thalamic nucleus (STN) which allows an overall long-term improvement of all the symptoms of about 60 to 70% and at the same time allows a decrease of about 70% on average of the antiparkinsonian medication.

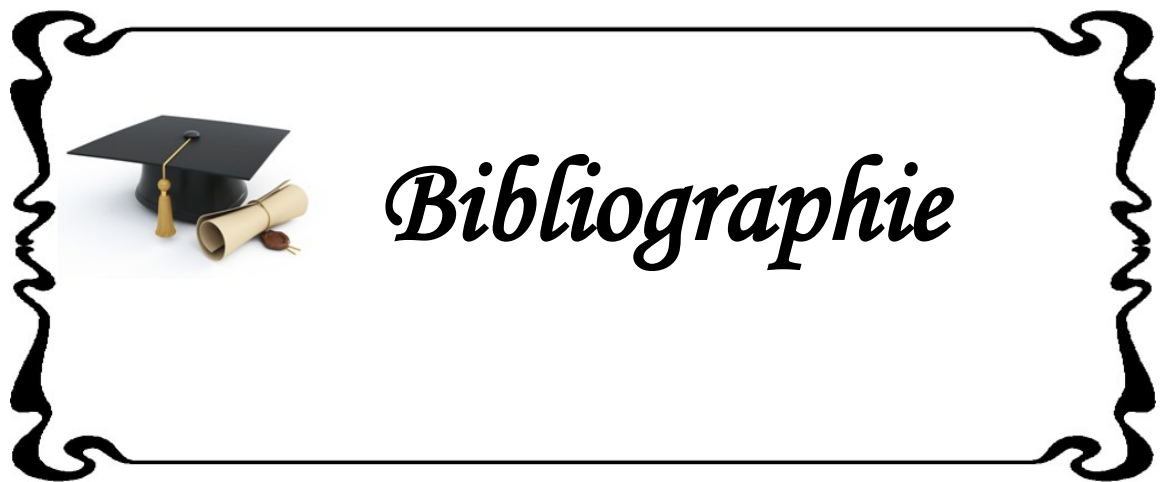
Nevertheless, it is still a long and delicate surgical procedure that is not without risk. Only 5 to 10% of Parkinson's patients would be candidates for DBS, meeting well-defined selection criteria. A short- and long-term follow-up is necessary to detect possible complications of this procedure. However, this is a purely symptomatic treatment, which does not alter the natural course of the disease. The development of new therapeutic strategies should focus on ways to stop the progression.

ملخص

في مواجهة حدود علاجات الدوبامين في السيطرة على مرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة، فإن استخدام التحفيز العميق للدماغ يكتسب مساحة أكبر و أكثر في الإدارة العلاجية لهذا المرض. الهدف من هذا البحث هو دراسة الفيزيولوجيا التشريحية للمهاد و تقييم تأثيرها في نتائج هذه الجراحة . تم إجراء تحليل نقدي للإصدارات العلمية باللغتين الفرنسية والإنجليزية . عبرمساءلة قواعد البيانات الببليوغرافية بوبميد و سيونس ديريك و من خلال استشارة مواقع الويب الخاصة بوكالات التقييم الصحي و الجمعيات العلمية .كانت الدراسات التي تم الاحتفاظ بها للتحليل ذات منهجية محددة.

تشير جميع الدراسات إلى أن تحفيز المهاد يسمح بتحسين بنسبة 80 إلى 100% في الرعاش و يسمح بتقليل العلاج. تأثيره على تحسين العلامات الأخرى لا يزال محدوداً، مما يجعله بديلاً في حال وجدت موانع تحفيز نواة تحت المهاد و تحفيز الكرة الشاحبة. يُفضل تحفيز الكرة الشاحبة في المرضى الذين يعانون من خلل الحركة الشديد و كبار السن مع احتمال حدوث تدهور إدراكي طفيف، و التحسن في خلل الحركة يتراوح بين 40 إلى 80% على المدى الطويل .لا يزال الهدف المختار هو تحفيز النواة تحت المهاد، مما يسمح بتحسين شامل طويل الأمد لجميع الأعراض بحوالي 60 إلى 70% وفي نفس الوقت يسمح بتخفيض 70% في المتوسط من الأدوية المضادة لمرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة.

ومع ذلك، فهي لا تزال عملية جراحية طويلة و حساسة و لا تخلو من المخاطر . فقط 5 إلى 10% من مرضى مرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة سيكونون مرشحين للعلاج الجراحي، مع تلبية معايير اختيار محددة جيداً .المتابعة قصيرة وطويلة الأجل ضرورية للكشف عن أي مضاعفات لهذا الإجراء .ومع ذلك، فهو علاج عرضي بحت، ولا يعدل المسار التطوري الطبيعي للمرض. يجب أن يركز تطوير استراتيجيات علاجية جديدة على طرق وقف التقدم.



Bibliographie

1. **Foltynie T, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tripoliti E, Petersen E, Holl E, et al.**
MRI-guided STN DBS in Parkinson's disease without microelectrode recording: efficacy and safety.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 2011;82(4):358-63.
2. **Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler RG.**
Atlas for stereotaxy of the human brain.
Stuttgart: Thieme; 1977.
3. **Jones EG.**
Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey.
StereotactFunctNeurosurg. 1990;54-55:1-20.
4. **Alain sebillé**
Le contrôle de la motricité volontaire par le cervelet et les noyaux gris centraux
UFO Themes; mai 2017
5. **Bernard Pidoux.**
Physiologie des Noyaux Gris Centraux.
Université Pierre et Marie Curie; mars 2011
6. **Mink JW.**
The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs.
Prog Neurobiol. nov 1996;50(4):381-425.
7. **Nambu A, Tokuno H, Takada M.**
Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal « hyperdirect » pathway.
Neurosci Res. juin 2002;43(2):111-7.
8. **Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H, et al.**
Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. déc 2004;75(12):1672-7.

9. **Luc Defebvre**
La maladie de Parkinson
Elsevier Masson; mai 2020

10. **Ascherio A, Schwarzschild MA.**
The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.
The Lancet Neurology. nov 2016;15(12):1257-72.

11. **Luc Defebvre**
La maladie de Parkinson
Elsevier Masson; mai 2020

12. **Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al.**
Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues.
Psychiatry Research. déc 1979;1(3):249-54.

13. **Meissner WG.**
When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs.
Revue Neurologique. nov 2012;168(11):809-14.

14. **Christopher G.Goetz**
La nouvelle version de l'UPDRS-MDS
International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS); février 2021

15. **Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P.**
Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce.
La Revue de Médecine Interne. avr 2021;42(4):251-7.

16. **Defebvre L.**
Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson.
Pratique Neurologique - FMC. févr 2017;8(1):3-7.

17. **Schrag A, Good CD, Miszkiewski K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al.**
Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.
Neurology. 8 févr 2000;54(3):697-697.

18. **Geraedts VJ, Boon LI, Marinus J, Gouw AA, van Hilten JJ, Stam CJ, et al.**
Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review.
Neurology. 6 nov 2018;91(19):871-83.

19. **Defebvre**
L. L'échelle MDS-UPDRS.
Pratique Neurologique – FMC. sept 2018;9(3):192-4.

20. **Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al.**
Levodopa and the progression of Parkinson's disease.
N Engl J Med. 9 déc 2004;351(24):2498-508.

21. **Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al.**
Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease.
N Engl J Med. 24 janv 2019;380(4):315-24.

22. **Mormont E.**
Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.
Louvain Med 2020 septembre; 139(07):411-417

23. **Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al.**
Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease.
Eur J Neurol. janv 2013;20(1):5-15.

24. **Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al.**
Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update.
Lancet Neurol. mars 2017;16(3):238-50.

25. **Parkinson Study Group.**
Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease.
N Engl J Med. 21 janv 1993;328(3):176-83.

26. **Parkinson Study Group.**
A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study.
Arch Neurol. déc 2002;59(12):1937-43.
27. **Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J.**
Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis.
Eur Neurol. 2017;78(3-4):143-53.
28. **de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE.**
Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how.
Lancet Neurol. mai 2020;19(5):452-61.
29. **Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN.**
Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study.
Arch Neurol. nov 1999;56(11):1383-6.
30. **Volkman J, Daniels C, Witt K.**
Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease.
Nat Rev Neurol. sept 2010;6(9):487-98.
31. **Fasano A, Daniele A, Albanese A.**
Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation.
The Lancet Neurology. 1 mai 2012;11(5):429-42.
32. **Romito LM, Albanese A.**
Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports.
J Neurol. 1 nov 2010;257(2):298-304.
33. **V.Fraix, A.Castrioto, E.Moro, P.Krack**
Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson
EMC Neurologie, octobre 2014

34. **Volkman J.**
Deep brain stimulation for Parkinson's disease.
Parkinsonism & Related Disorders. 1 janv 2007;13:S462-5.
35. **Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C.**
High-Frequency Stimulation Produces a Transient Blockade of Voltage-Gated Currents in Subthalamic Neurons.
Journal of Neurophysiology. avr 2001;85(4):1351-6.
36. **Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P.**
Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease.
Lancet Neurol. janv 2009;8(1):67-81.
37. **Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, et al.**
Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2002;17 Suppl 3:S155-161.
38. **Speelman JD, Schuurman R, de Bie RMA, Esselink RAJ, Bosch DA.**
Stereotactic neurosurgery for tremor.
Movement Disorders. 2002;17(S3):S84-8.
39. **Young RF.**
Gamma Knife Radiosurgery as an Alternative Form of Therapy for Movement Disorders.
Archives of Neurology. 1 oct 2002;59(10):1660-2.
40. **Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D.**
The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature.
British Journal of Neurosurgery. 1 oct 2011;25(5):625-31.
41. **Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE.**
Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature.
Acta Neurochir. 1 déc 2010;152(12):2053-62.

42. **Tommasi G, Krack P, Fraix V, Bas JFL, Chabardes S, Benabid AL, et al.**
Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1 juill 2008;79(7):813-9.
43. **Malek N.**
Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease.
Neurol India. août 2019;67(4):968-78.
44. **Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al.**
A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.
N Engl J Med. 31 août 2006;355(9):896-908.
45. **Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al.**
Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med. 13 nov 2003;349(20):1925-34.
46. **Oxford Academic**
Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants | *Brain* |
47. **Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P.**
Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease.
The Lancet Neurology. 1 mars 2014;13(3):287-305.
48. **Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al.**
Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease?
Parkinsonism & Related Disorders. 1 avr 2014;20(4):376-81.
49. **Barbe M, Liebhart L, Runge M, Pauls KAM, Wojtecki L, Schnitzler A, et al.**
Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: Habituation of tremor suppression.
Journal of neurology. 1 oct 2010;258:434-9.

50. **Berk C, Carr J, Sinden M, Martzke J, Honey CR.**
Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life.
J Neurosurg. oct 2002;97(4):815-20.
51. **Nazzaro JM, Lyons KE, Pahwa R.**
Management of Essential Tremor
Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.
52. **Moro E.**
Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease
2010 - Movement Disorders - Wiley Online Library
53. **Meoni S, Fraix V, Moro E.**
Quoi de neuf en stimulation cérébrale profonde en 2020 ?
Pratique Neurologique - FMC. avr 2020;11(2):122-8.
54. **Rouaud T, Dondaine T, Drapier S, Haegelen C, Lallement F, Péron J, et al.**
Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation.
Movement Disorders. 2010;25(12):1839-46.
55. **Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, et al.**
Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review.
Parkinsonism Relat Disord. janv 2012;18(1):10-6.
56. **Karsten Witt, Christine Daniels et al.**
Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study –
Lancet Neurol 2008;7:605-14
57. **Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J, et al.**
Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom.
Mov Disord. 15 mai 2008;23(7):964-9.

58. **Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al.**
Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation.
Brain. avr 2010;133(Pt 4):1111-27.
59. **Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al.**
Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial.
Neurology. 23 janv 2007;68(4):267-71.
60. **Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, et al.**
Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease.
Neurology. 5 mars 2019;92(10):e1109-20.
61. **Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al.**
Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications.
N Engl J Med. 14 févr 2013;368(7):610-22.
62. **Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al.**
Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease.
Mov Disord. 15 avr 2010;25(5):578-86.
63. **Constantinescu R, Eriksson B, Jansson Y, Johnels B, Holmberg B, Gudmundsdottir T, et al.**
Key clinical milestones 15 years and onwards after DBS-STN surgery—A retrospective analysis of patients that underwent surgery between 1993 and 2001.
Clinical Neurology and Neurosurgery. 1 mars 2017;154:43-8.
64. **Dupont G.**
La stimulation cérébrale profonde, une option thérapeutique.
Actualités Pharmaceutiques. avr 2020;59(595-596):29-31.
65. **Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al.**
Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial.
Ann Neurol. mai 2009;65(5):586-95.

66. **Defebvre L., Vérin M.**
La maladie de Parkinson.
Elsevier Masson (2015).
67. **Volkman J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G.**
Introduction to the programming of deep brain stimulators.
Mov Disord. 2002;17 Suppl 3:S181-187.
68. **Judit Horvath, Vanessa Fleury, André Zacharia et al.**
Stimulation cérébrale profonde : trajectoire du patient
Revue Medicale Suisse, Neurologie, avril 2015
69. **Tykocki T, Mandat T, Nauman P.**
Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease.
Arch Med Sci. août 2011;7(4):555-64.
70. **Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ.**
Deep Brain Stimulation of Pedunculopontine Nucleus for Postural Instability and Gait Disorder After Parkinson Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data.
World Neurosurgery. 1 juin 2017;102:72-8.
71. **Linsler S, Antes S, Senger S, Oertel J.**
The use of intraoperative computed tomography navigation in pituitary surgery promises a better intraoperative orientation in special cases.
J Neurosci Rural Pract. 2016;7(4):598-602.
72. **Ostrem JL, Ziman N, Galifianakis NB, Starr PA, Luciano MS, Katz M, et al.**
Clinical outcomes using ClearPoint interventional MRI for deep brain stimulation lead placement in Parkinson's disease.
J Neurosurg. avr 2016;124(4):908-16.
73. **Karger Publishers**
A New Rechargeable Device for Deep Brain Stimulation: A Prospective Patient Satisfaction Survey
European Neurology 2013, Vol. 69, No. 4

74. **Falconer RA, Rogers SL, Shenai M.**
Using Directional Deep Brain Stimulation to Co-activate the Subthalamic Nucleus and Zona Incerta for Overlapping Essential Tremor/Parkinson's Disease Symptoms.
Frontiers in Neurology. 2018
75. **Beudel M, Brown P.**
Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord. janv 2016;22 Suppl 1:S123-126.
76. **Björklund A, Dunnett SB, Brundin P, Stoessl AJ, Freed CR, Breeze RE, et al.**
Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease.
Lancet Neurol. juill 2003;2(7):437-45.
77. **Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al.**
A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease.
Ann Neurol. sept 2003;54(3):403-14.
78. **Freed CR, Breeze RE, Fahn S, Eidelberg D.**
Preoperative response to levodopa is the best predictor of transplant outcome.
Ann Neurol. juin 2004;55(6):896; author reply 896-897.
79. **Gaillard A, Jaber M.**
Rewiring the brain with cell transplantation in Parkinson's disease.
Trends Neurosci. mars 2011;34(3):124-33.
80. **Ma Y, Peng S, Dhawan V, Eidelberg D.**
Dopamine cell transplantation in Parkinson's disease: challenge and perspective.
Br Med Bull. déc 2011;100(1):173-89.
81. **Allan LE, Petit GH, Brundin P.**
Cell transplantation in Parkinson's disease: problems and perspectives.
Curr Opin Neurol. août 2010;23(4):426-32.

- 82. Palfi S.**
Towards gene therapy for Parkinson's disease.
Lancet Neurol. mai 2008;7(5):375-6.
- 83. Muramatsu S ichi, Fujimoto K ichi, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, et al.**
A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease.
Mol Ther. sept 2010;18(9):1731-5.
- 84. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al.**
Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial.
Lancet. 23 juin 2007;369(9579):2097-105.
- 85. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, et al.**
AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial.
Lancet Neurol. avr 2011;10(4):309-19.
- 86. Hickey P, Stacy M.**
Available and emerging treatments for Parkinson's disease: a review.
Drug Des Devel Ther. 2011;5:241-54.

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ
أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ
بِإِدْلَةٍ وَوُسْعِي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي
الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ
فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.
وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،
نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيدا

سنة 2022 أطروحة رقم 246
الفيزيولوجيا التشريحية للمهاد و دورها في العلاج الجراحي
لمرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/07/14
من طرف

الآنسة سلمى بلعسري

المزودة في 10 مارس 1995 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الشلل الرعاشي ذاتي العلة – جراحة الأعصاب – علم الأعصاب – التحفيز العميق
للدماغ – المهاد – النواة تحت المهاد

اللجنة

الرئيسة

السيدة م. والي إدريسي
أستاذة في الفحص بالأشعة

المشرف

السيد م. المجاطي
أستاذ في جراحة الأعصاب

الحكم

السيد م. شرع
أستاذ مبرز في علم الأعصاب

