



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : 2366

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**La place de la stimulation cérébrale profonde dans
le traitement de la maladie de Parkinson.**

Présenté par

Eloïse KEMPF

Soutenu le 15 mai 2023 devant le jury constitué de

Pr. Valérie SCHINI-KERTH, Président

Mr. Thierry CHATAIGNEAU, Directeur de thèse

Mme Fabienne OSTER, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe ANDRÉ	Bactériologie
Philippe BOUCHER	Physiologie
Line BOUDEL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Said ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe GEORGEL	Bactériologie, virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELV	Physique et Biophysique
Jean-Yves NABST	Droit Economie pharm.
Françoise POYS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDANNE	Biogalénique
Catherine VENTRON	Pharmacognosie
Pascal WENBLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline SOULAS-SPRAUEL	immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Mathieu FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NARDI	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WENBLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Aurèle BOURDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIFFER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Gratice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Céline JACQUEMARD	Chéminformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse MARCHING	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Charifa MENADJI	Chimie
Nathalie MIEDERHOFER	Pharmacologie
Sergio ORTUZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTTEY	Parasitologie
Romain PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Éléonore REAL	Biochimie
Andreas RESCH	Biophysique
Ludvine RIFFAULT-VALDIG	Analyse du médicament
Cécile BONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria SPAREDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TEBRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurèle URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Marla ZENOU	Chimioéconomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien BÉTA	Biophysique
-------------	-------------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Mr CHATAIGNEAU, pour m'avoir permis de réaliser ma thèse sur ce sujet qui me tenais à cœur. Merci de m'avoir guidé et conseillé pour cette grande épreuve. Merci à Mme SCHINI-KERTH ainsi qu'à Mme OSTER de m'avoir fait l'honneur de présider et d'être jury de ma soutenance de thèse.

Un énorme MERCI à ma famille. Mes parents, qui ont cru en moi avant même le début de mes études et qui ont su me soutenir malgré les difficultés. Ma grande sœur, Amélie, et mes deux petits frères, Gautier et Geoffroy, qui, sans forcément s'en rendre compte m'ont apporté le soutien et les encouragements dont j'avais besoin tout au long de mes études. Sans oublier mon grand frère de cœur, Florian, qui depuis plus de 10 ans maintenant, fait partie intégrante de ma famille. Qui m'a permis d'avancer et d'arriver là où j'en suis grâce à ses mots d'encouragement, sa capacité infaillible à croire en moi et sa présence dès que j'en avais besoin.

Merci Sysy, aka le dragon, pour ton écoute et ta patience mais surtout pour toutes les pâtisseries qui m'ont rempli le ventre après chaque weekend passé chez toi !

Merci à l'équipe de la pharmacie d'Ebersheim, de m'avoir fait découvrir et enseigné avec patience ce si beau métier depuis ma deuxième année. Un merci tout particulier à Marie-Andrée pour son soutien et son aide pour la relecture de ma thèse. Merci également à l'équipe de la pharmacie de la Niederbourg, d'avoir pris le relais et de m'avoir accompagné tout au long de ma 6^{ème} et dernière année d'étude en pharmacie. Merci à tous pour vos conseils et votre bienveillance.

Merci à mes plus vieux amis, Margot, Clotilde, Quentin, Mager et tous les autres qui ne m'ont pas quitté depuis des années, sans qui mes week-ends et mes vacances auraient été bien plus tristes, et surtout merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant toutes ces années.

Merci à ma Jojo, d'avoir été à mes côtés au lycée mais également en PACES et encore aujourd'hui !

Merci aux derniers arrivés dans ma vie. Arthur, mon binôme depuis la deuxième année, sans qui je n'aurai peut-être pas réussi toutes mes dilutions... Béné, Pauline, Léa et Eva, qui depuis la deuxième année me poussent à me surpasser et qui ont su me rassurer avant chaque oral... et enfin Charlotte et Delphine, avec qui j'ai passé cette dernière année.

Le meilleur pour la fin, bien qu'un simple remerciement ne sera pas suffisant, merci à Louis, de me supporter, me soutenir, de croire en moi, me motiver, m'écouter... merci d'avoir été là depuis 10 ans malgré mon caractère. Merci de ne pas m'avoir lâché dans les périodes compliquées et d'avoir été compréhensif. Merci pour tout.

Un grand merci à tous ceux que je n'ai pas cité, mais qui ont été là pour moi, qui m'ont soutenu et épaulé. Merci aux professeurs et à la faculté de pharmacie d'Illkirch de nous permettre de réaliser ces études.

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
INTRODUCTION.....	9
I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	9
I.A. ÉPIDEMIOLOGIE	9
I.A.1. <i>Description de la Maladie de Parkinson</i>	9
I.A.2. <i>Prévalence, incidence</i>	14
I.A.3. <i>Évolution</i>	14
I.B. SYMPTOMES	15
I.B.1. <i>Les symptômes cardinaux</i>	15
I.B.2. <i>Autres symptômes.....</i>	16
I.C. ÉCHELLES DE DIAGNOSTIQUES.....	17
I.D. LES TRAITEMENTS.....	19
I.D.1. <i>La DOPA-thérapie.....</i>	19
I.D.2. <i>Inhibiteurs de Monoamine Oxydase B (IMAO-B).....</i>	25
I.D.3. <i>Agonistes Dopaminergiques.....</i>	28
I.D.4. <i>Anticholinergiques muscariniques.....</i>	30
I.D.5. <i>Autres traitements</i>	31
II. LA STIMULATION CERVEBRALE PROFONDE.....	33
II.A. PRINCIPE.....	33
II.A.1. <i>Définition.....</i>	34
II.A.2. <i>Matériel.....</i>	37
II.A.3. <i>Fonctionnement</i>	40
II.B. MISE EN PLACE DE LA STIMULATION CERVEBRALE PROFONDE	46
II.B.1. <i>Critères d'inclusion/exclusion</i>	46
II.B.2. <i>Risques / complications.....</i>	50
II.B.3. <i>Bilan pré – opératoire.....</i>	52
II.B.4. <i>Déroulement de l'opération</i>	54
II.C. CARACTERISTIQUES POST-OPERATOIRE	57
II.C.1. <i>Mise en route de la Stimulation Cérébrale Profonde</i>	57
II.C.2. <i>Effets secondaires.....</i>	61
II.C.3. <i>Symptômes et traitements</i>	62
II.C.4. <i>Suivis et modification</i>	65
II.D. RAPPORT BENEFICES/RISQUES	67
II.D.1. <i>Inconvénients</i>	67
II.D.2. <i>Avantages</i>	68
III. EXPOSE D'UN CAS CLINIQUE.....	69

III.A.	HISTOIRE DE LA MALADIE	69
III.B.	BILAN PRE-OPERATOIRE.....	70
III.C.	OPERATION	73
III.D.	POSTOPERATOIRE	74
III.E.	CONCLUSION	75
IV.	LE ROLE DU PHARMACIEN.....	75
	CONCLUSION.....	77
	ANNEXES.....	79
	BIBLIOGRAPHIE	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

COMT : Catéchol-O-Méthyl Transférase

IMAO-B : Inhibiteurs de Monoamine Oxydase B

LP : Libération Prolongée

FDA : *Food and Drug Administration*

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

STN : Noyaux Sous Thalamiques

GPi : *Globulus Pallidus internus*

GPe : *Globulus Pallidus externus*

Vim : Noyau ventral intermédiaire

GII : Générateur d'Impulsion Implanté

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

VTA : Volume de Tissus Activé

DEL : Dose Équivalente en L-DOPA

BPM : Bilan Partagé de Médicament

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

APA : Activité Physique Adaptée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue macroscopique et histologique de la substantia nigra chez une personne saine (a,c) et une personne atteinte de la maladie de Parkinson (b,d)(5).....	10
Figure 2 : Corrélations potentielles entre les régions concernées par la pathologie de Lewy et les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. (6).....	11
Figure 3 : Ganglions de la base. (12).....	12
Figure 4 : Circuit ganglions de la base – thalamo – corticaux dans la Maladie de Parkinson. (11).....	13
Figure 5 : Synthèse de la Dopamine à partir de l'acide aminé L-Phénylalanine.	20
Figure 6 : Analogie de structure entre la Dopamine et les inhibiteurs de DOPA-décarboxylase, la Carbidopa et le Bensérazide. (30).....	21
Figure 7 : Structure des inhibiteurs de Catéchol-O-Méthyl Transférases. (34).....	22
Figure 8 : Métabolisme de la Dopamine par la monoamine oxydase (42).....	26
Figure 9 : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase. (34).....	27
Figure 10 : Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. (34).....	28
Figure 11 : Agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle. (34).....	30
Figure 12 : Anticholinergiques muscariniques. (34).....	31
Figure 13 : Structure de l'Amantadine. (34).....	32
Figure 14 : Modélisation des trois sites implantables pour la SCP. (11).....	35
Figure 15 : Stimulation cérébrale profonde dans la Maladie de Parkinson. (84).....	36
Figure 16 : Différentes électrodes utilisées actuellement. (73).....	38
Figure 17 : Générateur d'impulsions implantable relié aux électrodes. (80).....	39
Figure 18 : Matériel nécessaire au chargement de la batterie de la SCP. (80).....	40
Figure 19 : Effets locaux de la stimulation cérébrale profonde. (87).....	41
Figure 20 : Différentes méthodes de stimulation. (73).....	43
Figure 21 : Tableau comparatif des différentes méthodes de stimulation.(76)(89)(90).....	44
Figure 22 : Différents types d'ondes pouvant être utilisés avec la SCP. (73).....	46
Figure 23 : Tableau récapitulatif des différents critères d'inclusions et d'exclusions. (93).....	49
Figure 24 : Réaction inflammatoire aigue (A) et chronique (B) autour des électrodes de neurostimulation.(102).....	51
Figure 25 : Prédiction du volume tissulaire activé grâce au modèle informatique. (62).....	53
Figure 26 : Cadre de stéréotaxie. (114).....	54
Figure 27 : Boite de repérage du cadre de stéréotaxie et positionnement du système de coordonnées. (114).....	55
Figure 28 : Cadre de stéréotaxie avec arc ajustable. (114).....	55
Figure 29 : Aperçu du logiciel de programmation de la Stimulation Cérébrale Profonde. (80).....	60

Figure 30 : Score UPDRS-III en fonction du traitement chirurgical et/ou médicamenteux utilisé au cours des années. (125)	62
Figure 31 : Amélioration des symptômes de la Maladie de Parkinson 1, 5 et 9 ans après l'implantation de la Stimulation Cérébrale Profonde. (125)	63
Figure 32 : Frise chronologique de l'évolution de la Maladie de Parkinson chez Mr B.....	70
Figure 33 : Doses Équivalentes en L-DOPA (DEL).....	72

INTRODUCTION

Les avancées scientifiques et technologiques des dernières décennies ont révolutionné le traitement de maladies incurables, telles que la Maladie de Parkinson. Bien que des traitements efficaces pour contrôler les symptômes de la maladie existent depuis longtemps, ils sont souvent lourds, nécessitant de nombreuses prises quotidiennes. Malgré leur utilisation optimale, certains symptômes persistent ou réapparaissent avec le temps et d'autres peuvent se manifester suite à la prise de médicaments, affectant ainsi la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ainsi, le critère « qualité de vie » est devenu un critère clé dans le choix d'un traitement médicamenteux, parfois même avant le critère « guérison ». Pour cette raison, de nombreuses recherches ont été menées afin d'améliorer, à long terme, le confort de vie et le bien être des patients atteints de la maladie de Parkinson. C'est dans cette optique, que la **Stimulation Cérébrale Profonde** est actuellement utilisée. Cette option thérapeutique semble être très prometteuse et pourrait améliorer la qualité de vie de nombreux patients parkinsoniens. Nous allons donc voir les différentes caractéristiques de cette opération chirurgicale dans le traitement de la Maladie de Parkinson.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

I.A. Épidémiologie

I.A.1. Description de la Maladie de Parkinson

La Maladie de Parkinson, décrite pour la première fois en 1817 par le docteur James Parkinson sous le nom de « paralysie tremblante » est une affection neurologique dégénérative progressive, entraînant un **déficit local de la neurotransmission dopaminergique** et un excès relatif de la neurotransmission cholinergique. Elle est la deuxième affection neurodégénérative la plus courante après la Maladie d'Alzheimer, ainsi que la cause principale du syndrome parkinsonien (15 à 20%)(1).

La physiopathologie de la Maladie de Parkinson est complexe et encore imparfaitement connue. Cependant, les vingt dernières années, de belles avancées en génétique et biologie cellulaire ont permis de mettre en évidence certains gènes (5 à 10% des Maladie de Parkinson d'origine génétique) et facteurs environnementaux (exposition aux hydrocarbures, aux pesticides, au manganèse, la consommation de café et de cigarette, une activité physique réduite) en cause dans cette maladie. (3) Ces différentes étiologies ont un impact sur diverses voies cellulaires impliquées dans la physiopathologie de la maladie telles qu'un mauvais repliement des protéines et leur agrégation, une perturbation du catabolisme

autophagique, un stress du réticulum endoplasmique, un dysfonctionnement mitochondrial ou encore une perte de l'homéostasie calcique qui vont provoquer un dysfonctionnement et donc une mort des neurones dopaminergiques. (4) La présence de métabolites des catécholamines, notamment de la Dopamine, est visible dans la *substantia nigra* par une coloration noire chez les individus qui ne présentent pas de Maladie de Parkinson (cf Figure 1 a). En revanche chez les personnes atteintes de la Maladie de Parkinson (cf Figure 1 b), la dégénérescence neuronale dopaminergique entraîne une diminution voire une absence de ces métabolites du fait de l'absence de dopamine. De la même manière, l'histologie de la *substantia nigra* chez une personne sans maladie de Parkinson (cf Figure 1 c) montre un réseau dense de neurones dopaminergiques pigmentés à la neuromélanine tandis que la perte de neurones dopaminergiques chez une personne atteinte de Maladie de Parkinson (cf Figure 1 d) présente un agrégat protéique cytoplasmique appelé corps de Lewy (cellule dans le carré noir) (5,6).

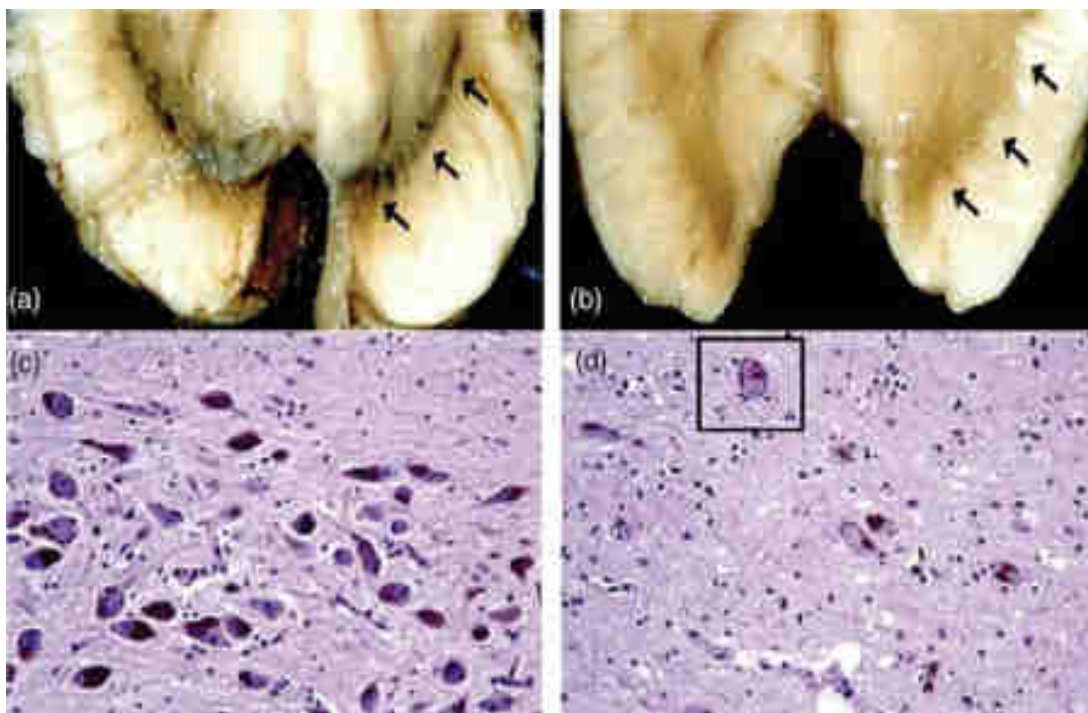


Figure 1: Vue macroscopique et histologique de la *substantia nigra* chez une personne saine (a,c) et une personne atteinte de la maladie de Parkinson (b,d)(5)

Dans la Maladie de Parkinson, on retrouve des inclusions intracytoplasmiques neuronales caractéristiques appelées corps et prolongements de Lewy. Ces structures cellulaires anormales sont constituées de plus de 90 molécules, dont l'alpha-synucléine, qui est l'un des composants protéiques majoritaires. (7) L'**alpha-synucléine** est une protéine neuronale physiologique, abondamment présente au niveau pré-synaptique. Les corps de Lewy contenant de l'alpha-synucléine sont une caractéristique neuropathologique de la Maladie de Parkinson et des mutations faux-sens de l' α -synucléine, ainsi que les duplications et triplifications du gène α -synucléine, semblent entraîner cette pathologie.

Cette structure tridimensionnelle anormale favorise un phénomène d'agrégation, néfaste pour le fonctionnement cellulaire. (8) L'alpha-synucléine est donc non seulement un marqueur, mais également un acteur de la Maladie de Parkinson. Cette accumulation n'est pas spécifique à la Maladie de Parkinson, et se retrouve également dans la démence à corps de Lewy, l'atrophie multi systématisée, la neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau de type I, la maladie à corps de Lewy diffuse, et variante à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer. (8) Cette protéine est capable d'être transmise de neurone à neurone par un mécanisme trans-synaptique responsable de la diffusion du processus pathologique et de la progression de la maladie. La présence d'inclusions d'alpha-synucléine dans de nombreuses structures en dehors de la *substantia nigra* pourrait fournir une explication neuropathologique aux signes non-moteurs de la maladie. (7,9)

Région anatomique	Corrélations cliniques putatives
Bulbe olfactif, noyaux olfactifs antérieurs	Hyposmie, anosmie
Noyau dorsal du vague, système nerveux entérique	Constipation, gastroparésie
Neurones sympathiques pré et post-ganglionnaires	Troubles génito-urinaires, hypotension orthostatique
Corne dorsale de la moelle épinière	Douleurs
Complexe coeruleus/subcoeruleus, noyaux réticulaires	Troubles du sommeil paradoxal, dépression
Substance noire	Akinésie, bradykinésie, rigidité
Noyau basal de Meynert	Troubles cognitifs
Mésocortex temporal	Syndrome dysexécutif, apathie, troubles mnésiques
Isocortex associatif multimodal (préfrontal notamment)	Agnosie, apraxie

Figure 2 : Corrélations potentielles entre les régions concernées par la pathologie de Lewy et les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. (6)

Cette hypothèse n'est toutefois pas complètement prouvée car elle repose essentiellement sur la distribution des inclusions d'alpha-synucléine et non sur l'existence d'une perte neuronale associée.

En somme, deux événements cellulaires sont systématiquement retrouvés chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson ; la perte de neurones dopaminergiques dans la région ventrale de la *substantia nigra* et les corps de Lewy dans le tronc cérébral (6,10).

La motricité est principalement régulée grâce aux **ganglions de la base** encore appelé noyaux gris centraux. Ils sont composés du corps strié ou striatum (constitué du noyau caudé et du putamen), du *globus pallidus* (interne GPi et externe GPe), du noyau sous thalamique (STN) et de la *substantia nigra* (ou substance noire). Ce sont des masses de substance grise, riches en corps cellulaires, qui effectuent des liaisons avec le cortex moteur, le diencephale, le cervelet ou encore les noyaux moteurs du tronc cérébral. Elles permettent ainsi de moduler et de rationaliser l'exécution des mouvements grâce à un équilibre entre les **voies inhibitrices gabaergiques et excitatrices glutamatergiques**. (11)

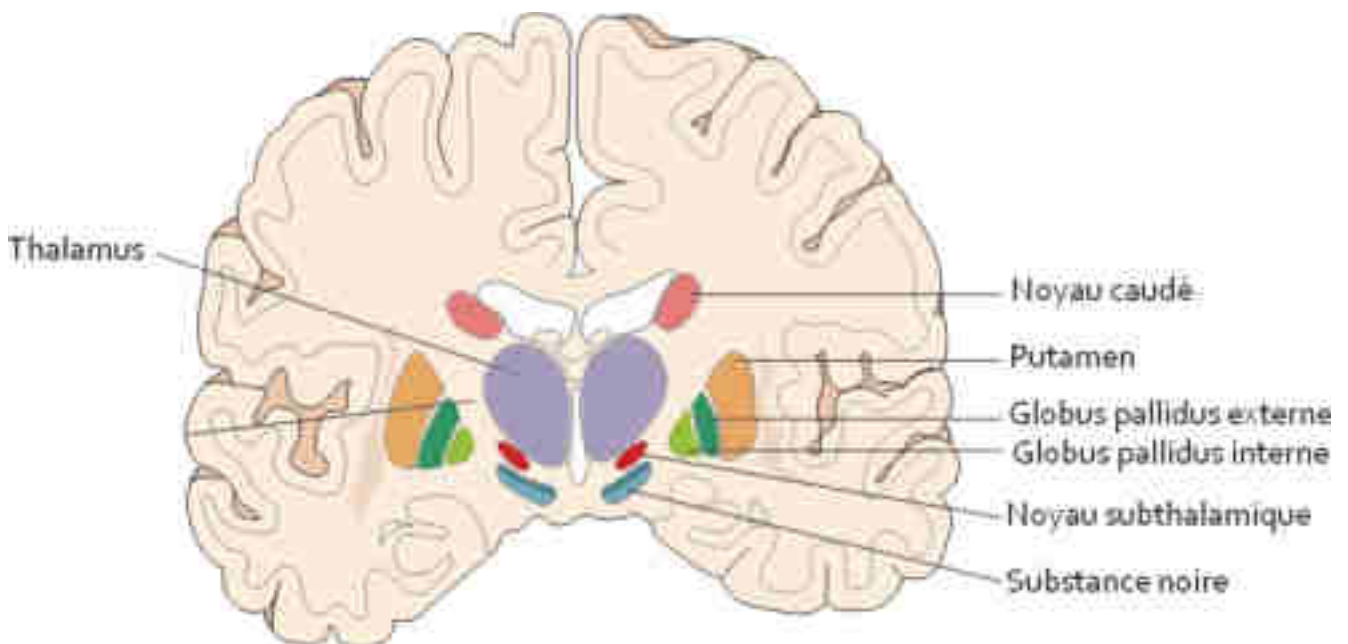


Figure 3 : Ganglions de la base. (12)

Les afférences neuronales codant pour un mouvement ou une tâche donnée se projettent vers le ganglion de la base par deux systèmes différents : les projections disynaptiques directes vers le GPi via le striatum et le STN et les projections trisynaptiques indirectes vers le GPi via le GPe. Le circuit moteur du ganglion de la base a deux points d'entrée : le striatum et le noyau sous-thalamique et une sortie, le GPi, qui se connecte au cortex via le thalamus. (12) La dopamine règle finement l'entrée au niveau du striatum ainsi que l'activité striatale neuronale. Produite principalement au niveau de la *substantia nigra*, mais également dans d'autres parties du cerveau telles que la région tegmentale ventrale et l'hypothalamus, la dopamine est une hormone cérébrale qui agit comme un **neurotransmetteur**. (4) Elle joue un rôle crucial dans la Maladie de Parkinson en modulant le GPe, le GPi, et l'activité du STN.

La déplétion dopaminergique dans la maladie de Parkinson perturbe l'équilibre entre les voies inhibitrices gabaergiques et les voies excitatrices glutamatergiques entraînant une activité accrue dans le circuit indirect et une activité réduite dans le circuit direct. (4,13) La chaîne précise d'événements conduisant à une activité accrue du STN n'est pas complètement comprise mais une régulation dopaminergique altérée du GPe, du GPi et du STN peut être impliquée. L'état parkinsonien se caractérise par une perturbation de l'équilibre interne du ganglion de la base conduisant à une **hyperactivité des deux principaux points d'entrée** du réseau (striatum et STN) et à une **production inhibitrice excessive du GPi**. (11,14). En effet, la mort des neurones dopaminergiques dans la *pars compacta de la substantia nigra* (SNc) entraîne une déplétion en dopamine dans le striatum. Cela entraîne, par la voie indirecte, une augmentation de l'inhibition du striatum sur le *globus pallidus externe* (GPe), qui à son tour diminue son inhibition sur le STN. Ce dernier devient alors hyperactif, ce qui lui permet d'exercer son excitation glutamatergique sur le GPi dont l'activité inhibitrice sur le thalamus est également augmentée, ainsi que sur la *substantia nigra reticulata* (SNr). Dans le même temps, la projection inhibitrice directe du striatum sur le GPi est diminuée, ce qui permet une activité inhibitrice encore accrue du GPi sur le thalamus. (4,11)

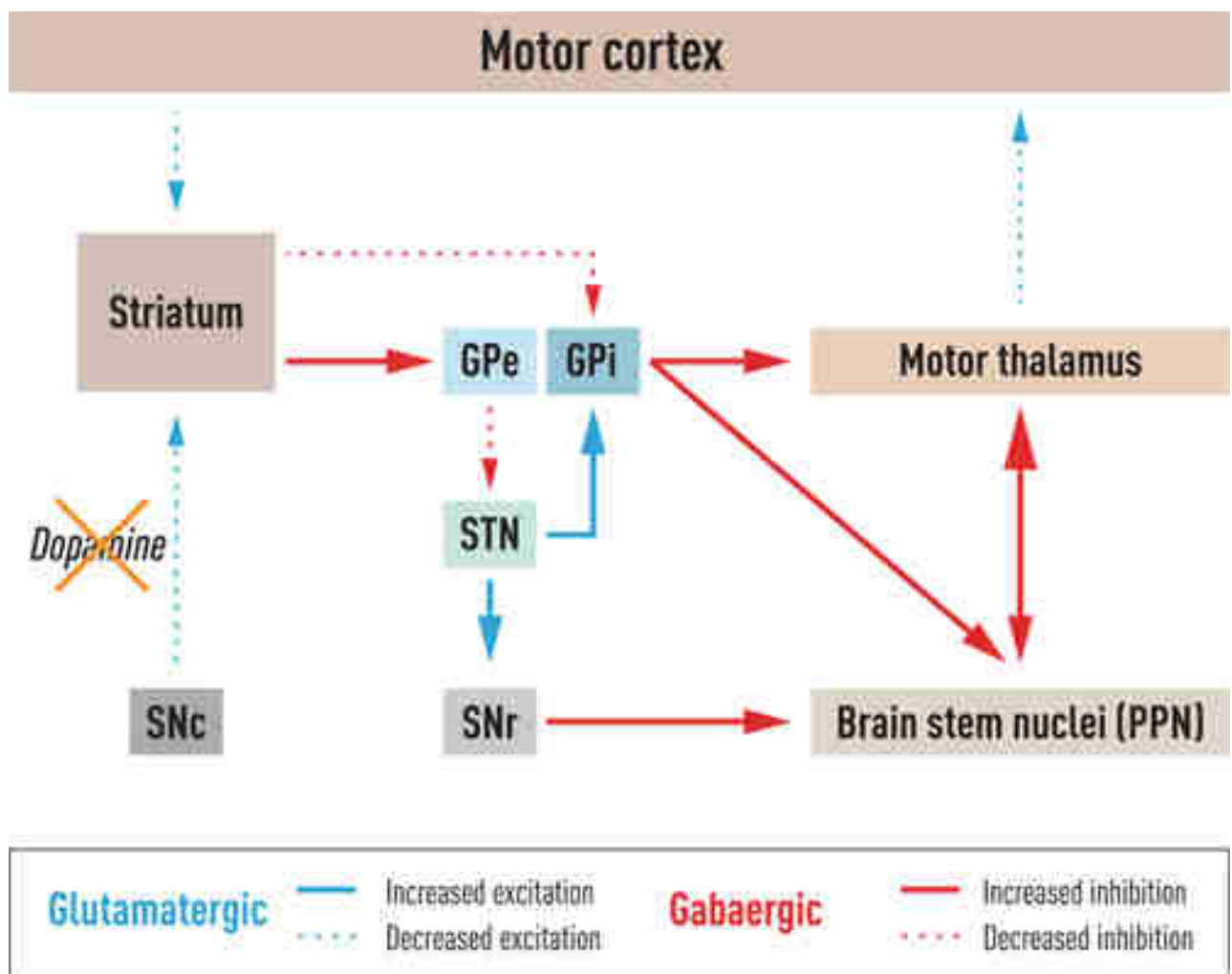


Figure 4 : Circuit ganglions de la base – thalamo – corticaux dans la Maladie de Parkinson. (11)

I.A.2. Prévalence, incidence

Dans le monde, plus de 6 millions d'individus sont touchés par la Maladie de Parkinson, dont **100 à 120 000 en France**, bien que le diagnostic précis de cette maladie reste difficile (1). Ce nombre de cas a plus que doublé de 1990 à 2015, selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire du 10 avril 2018, suite à l'amélioration des méthodes utilisées pour détecter et diagnostiquer cette maladie. (15) L'accroissement du nombre de cas est aussi étroitement lié à l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population.(16) En effet, **l'âge est le facteur de risque le plus important** de développer la Maladie de Parkinson. L'âge moyen de début se situe généralement entre 58 et 62 ans mais 80% des cas débutent entre 40 et 75 ans, avec une augmentation de 1,9% après 65 ans. La maladie est exceptionnelle avant 20 ans (forme génétique principalement) et rare avant 40 ans (début précoce qui représente environ 10% des cas). Le début est rare après 80 ans et exceptionnel après 90 ans (17). D'autres facteurs de risques peuvent augmenter l'incidence de cette maladie tels que le sexe ; les hommes sont plus susceptibles d'être atteints que les femmes avec un ratio de **3 hommes pour 2 femmes**. La composante génétique présente également une part importante dans les facteurs de risques. Enfin, on retrouve des **facteurs environnementaux** tels que les pesticides et polluants de l'eau par exemple et les facteurs comportementaux tels que la consommation de tabac, de café. (1)

I.A.3. Évolution

La Maladie de Parkinson présente une **évolution lente et progressive**. Une étude menée en Grande-Bretagne, entre 2009 et 2013, a montré que le risque d'hospitalisation chez les patients parkinsoniens est 1,5 à 2,6 fois plus élevé avec un risque doublé d'hospitalisation de longue durée (supérieure à 3 mois) et un risque de décès à l'hôpital multiplié par 2,5 par rapport aux patients non parkinsoniens. Il est difficile d'établir avec précision la survie liée à la Maladie de Parkinson du fait de son caractère chronique. En effet, l'apparition fréquente de comorbidités ainsi qu'un lien généralement indirect entre les causes de décès et la maladie compliquent les études. La médiane de survie chez ces patients se situe entre 6 à 22 ans après le diagnostic avec un taux de survie qui diminue en moyenne de 5% par année de survie (17). L'évolution de cette maladie dépend de chaque individu. La principale cause de mortalité, due à la maladie de Parkinson, est la pneumopathie par aspiration mais, bien souvent, les patients décèdent d'autres causes (16).

I.B. Symptômes

I.B.1. Les symptômes cardinaux

Les symptômes de la Maladie de Parkinson diffèrent d'une personne à l'autre selon le moment de la journée et peuvent varier en intensité. Les symptômes moteurs apparaissent généralement lorsque 80% des neurones dopaminergiques ont été détruits, le plus souvent de façon insidieuse et intermittente, ce qui peut entraîner des difficultés à dater précisément le début réel de la maladie. Trois signes cardinaux caractérisent le syndrome parkinsonien. (17)

La manifestation **la plus spécifique** et de ce fait nécessaire à la caractérisation de la Maladie de Parkinson est une **bradykinésie**. Cependant elle est la bien moins connue des patients. (18) Elle entraîne une diminution des mouvements automatiques pouvant aller jusqu'à la disparition totale appelée akinésie. La bradykinésie est caractérisée par une lenteur à l'exécution ainsi que par une réduction de l'amplitude des mouvements. Elle peut concerner différentes tâches telles que les mouvements de la main (pronation, supination), des doigts (tapotements), des pieds mais également de la voix, entraînant une monotonie et une diminution de son intensité, ou encore de la mimique. Le plus fréquemment, la bradykinésie impacte la marche conduisant à une perte du ballant du bras. (17) Les troubles moteurs liés à l'akinésie sont bien représentés par l'analyse de la marche : elle est lente, à petits pas traînants, le tronc penché en avant, avec diminution du ballant des bras, difficultés au démarrage et demi-tour décomposé. On retrouve également une festination, caractérisée par des pas de plus en plus courts et rapides, donnant l'impression que le patient « court après son centre de gravité ». L'akinésie se reflète également dans l'écriture du patient parkinsonien avec une diminution d'amplitude et de taille des caractères, une lenteur d'exécution, pouvant alterner avec des accélérations (qui rappellent la festination de la marche). (19)

On retrouve également **un tremblement**, signe le mieux connu qui lorsqu'il est présent, conduit facilement au diagnostic. Pourtant, il n'est pas systématique. Présent dans 60 à 70% des cas, les tremblements au repos, sont parfois perçus par le patient comme une vibration interne lorsqu'ils sont très discrets. (18) Ils sont unilatéraux et débutent au niveau distal (main et pieds). Ils peuvent également toucher les lèvres et la mâchoire. Ces tremblements sont des oscillations rythmiques et régulières de faible fréquence (4 à 6 Hz). Ils peuvent augmenter en fonction de l'activité (calculs mentaux, émotions comme le stress) et disparaissent durant le sommeil. (17)

Le troisième symptôme est la **rigidité musculaire** encore appelé **hypertonie**. Définie comme l'augmentation du tonus au niveau de contraction musculaire basale en l'absence de toute contraction volontaire, elle est prédominante sur les muscles fléchisseurs et elle s'accompagne d'une modification de la posture (flexion exagérée du cou, du tronc, des membres supérieurs ou inférieurs lors de la marche). Elle est évaluée sur des mouvements lents et passifs des principales articulations et caractérisée comme une résistance en tuyau de plomb ou encore de roue dentée (17,18).

La symptomatologie de la maladie de Parkinson est **évolutive** avec le temps, conduisant à un handicap moteur majeur. L'évolution de la symptomatologie chez le patient parkinsonien est suivie grâce à l'**échelle UPDRS** (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Elle permet une analyse générale de la situation du patient et de l'évolution de ses symptômes. Elle permet également d'ajuster les traitements et la prise en charge du patient. L'examen clinique proprement dit utilise les items de la partie III de l'échelle UPDRS, récemment révisée par la *Movement Disorders Society* (MDS-UPDRS) (Cf. *Annexe 1 : Échelle MDS-UPDRS simplifiée*). Cette échelle n'est en aucun cas un outil de diagnostic de la Maladie de Parkinson. (20)

I.B.2. Autres symptômes

A côté des symptômes de la triade qui sont essentiels pour le diagnostic de la maladie de Parkinson, il existe d'autres symptômes, plus ou moins fréquents qui peuvent également entrer dans ce diagnostic.

Principalement, on retrouve les **troubles de la marche**. Plutôt discrets au stade initial de la maladie, ils sont caractérisés par une diminution de l'amplitude du pas ainsi que d'une décomposition du demi-tour. (17) Au stades avancé de la Maladie de Parkinson, les difficultés de la marche se compliquent de blocages moteurs ou « freezing », qui contribuent aux chutes. Le « freezing » est un phénomène paroxystique caractérisé par une interruption brutale de l'automatisme de la locomotion, pouvant survenir au démarrage, au cours de la marche ou lors d'un demi-tour. Il est favorisé par le franchissement d'obstacles (passage d'une porte, du bord d'un tapis, changement d'éclairage) et les espaces réduits. Les troubles de l'équilibre causés par la perte des ajustements posturaux s'ajoutent au freezing dans le déclenchement des chutes. (18,19)

Des **symptômes non moteurs**, considérés comme des **signes précoces** et associés au stade 0 ou prodromal, peuvent apparaître plusieurs années avant les signes moteurs. Ces derniers ont longtemps été oubliés ou relégués au second plan dans la prise en charge de la Maladie de Parkinson. Néanmoins,

depuis quelques années, ils occupent le devant de la scène du fait de leur (re)découverte, d'avancées physiopathologiques importantes, de leur intérêt pour le diagnostic précoce et de leur impact négatif sur la qualité de vie. (21) Parmi ces symptômes on retrouve, la **micrographie** qui se traduit par la réduction de la taille des lettres lors de l'écriture et une agrégation des mots entre eux, des **troubles du comportement du sommeil paradoxal** (provoquant des rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice), des **troubles de l'odorat** (affectant tous les domaines de l'olfaction tels que l'identification et la discrimination des odeurs ainsi que le seuil de détection). On peut également retrouver un syndrome algique, un amaigrissement, une constipation, des modifications du comportement avec un syndrome dépressif, de l'anxiété, une apathie...

Les symptômes non moteurs n'apparaissent que lorsque 50 à 60% des neurones dopaminergiques sont déjà détruits. Cela signifie donc que, lorsque le diagnostic de Maladie de Parkinson est posé sur la base des signes moteurs, la maladie évolue déjà depuis plusieurs dizaines d'années au moins. Durant la phase initiale autrement appelée la phase « **lune de miel** », les symptômes sont contrôlés par le traitement et le patient n'est pas gêné par ces derniers. Au bout de 3 à 5 ans apparaissent les fluctuations motrices provoquées par le traitement, souvent associé à des mouvements involontaires. Ces fluctuations seront constituées par une alternance de périodes de bonne mobilité (« on ») et des périodes de mobilité réduites (« off ») (17,20).

I.C. Échelles de diagnostiques

La maladie de Parkinson aussi appelée « **idiopathique** » est le plus courant des syndromes parkinsoniens. En effet, il existe différents syndromes parkinsoniens caractérisés par une affection dont l'aspect clinique est similaire à celui de la Maladie de Parkinson mais dont l'étiologie est différente. (22) Actuellement, la seule approche diagnostique définitive est l'examen post-mortem du cerveau. Le diagnostic clinique de la maladie de Parkinson est basé sur l'identification d'une combinaison **des signes moteurs cardinaux** : la bradykinésie, la rigidité, les tremblements et l'instabilité posturale mais seuls 75 % environ des diagnostics cliniques de Maladie de Parkinson sont confirmés à l'autopsie. Cette différence est liée au fait que les signes cardinaux peuvent également se produire dans des conditions autres que la Maladie de Parkinson ; ils sont alors appelés "**signes extrapyramidaux**", "caractéristiques parkinsoniennes" ou "parkinsonisme". (23,24) Bien que les critères de diagnostic aient été conçus pour améliorer la précision du diagnostic de la Maladie de Parkinson, ce dernier reste un défi du fait de ce chevauchement avec d'autres événements neurodégénératifs. (25)

Bien souvent, la Maladie de Parkinson est diagnostiquée à un stade avancé car les symptômes moteurs apparaissent généralement lorsque plus de 80% des neurones dopaminergiques ont été détruits. Mais, selon le taux de mort des cellules dopaminergiques, la Maladie de Parkinson peut être diagnostiquée sur la base de symptômes non moteurs tels que l'anosmie, la dépression, le dysfonctionnement cognitif. Ces symptômes non moteurs sont généralement présents au stade précoce de la maladie également appelé **stade prodromal**. (22,25)

Pour améliorer la précision diagnostique de la maladie de Parkinson, l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) a proposé un ensemble de critères qui représentent essentiellement une version révisée des critères de la *Queens Square Brain Bank* (QSBB) qui ont été les plus couramment utilisés au cours des dernières décennies. (cf *Annexe 2 : Critères de diagnostic clinique du SMD pour la MP — Résumé/Formulaire à remplir*). (20) Ces critères reposent sur l'**examen clinique neurologique** expert, montrant un syndrome parkinsonien, défini par la présence d'une bradykinésie et d'au moins une caractéristique motrice cardinale supplémentaire (rigidité ou tremblement de repos asymétrique classique de 5 Hz), ainsi que l'application de caractéristiques de soutien et d'exclusion. Contrairement aux critères QSBB, les critères MDS énumèrent un certain nombre de caractéristiques cliniques non exclusifs qui sont inhabituelles dans la maladie de Parkinson et devraient faire suspecter d'autres diagnostics potentiels ("**drapeaux rouges**"). Sur la base de la présence de caractéristiques de soutien et de l'absence de caractéristiques d'exclusion, les critères du MDS mettent en avant deux niveaux de certitude diagnostique pour la maladie de Parkinson, à savoir « cliniquement établi » et « cliniquement probable ». (23) Trois niveaux de confiance du diagnostic sont différenciés : certain, probable et possible. Les diagnostics de Maladie de Parkinson possible et probable sont basés uniquement sur des critères cliniques. La confirmation neuropathologique est requise pour le diagnostic de Maladie de Parkinson définitive chez les patients présentant le diagnostic clinique de Maladie de Parkinson possible ou probable. (24)

La recherche de ces dernières années, inspirée par des données épidémiologiques sur les facteurs de risque et les biomarqueurs prodromiques, a proposé des critères de diagnostic basés sur la probabilité de maladie prodromique (avec une certitude de 80 %). (25) Les biomarqueurs sont « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (*Biomarkers Definitions Working Group* 2001). Dans la Maladie de Parkinson, les biomarqueurs pourraient, par exemple, être utilisés pour diagnostiquer la Maladie de Parkinson (marqueurs diagnostiques), prédire le risque de Maladie de Parkinson ou de progression de la maladie (marqueurs pronostiques), décrire la gravité de la maladie (marqueurs de stade) et soutenir le choix du traitement (marqueurs thérapeutiques).

Les **marqueurs diagnostiques** peuvent être utiles pour reconnaître la Maladie de Parkinson avant que les caractéristiques motrices ne deviennent évidentes ou lorsque les signes moteurs et/ou non moteurs sont encore insuffisants pour définir la maladie (phase prodromique) ou même pour détecter une population asymptomatique à risque chez qui la neurodégénérescence est attendue (phase préclinique). Les marqueurs diagnostiques pourraient également aider à différencier la Maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens, dans la mesure où les erreurs de diagnostic surviennent souvent au début de la maladie et la confirmation du diagnostic nécessite des rapports d'autopsie.(24,25) Bien que l'alpha-synucléine ait été identifiée comme l'une des cibles biologiques putatives pour le développement d'agents thérapeutiques et diagnostiques pour la Maladie de Parkinson, aucune de ces molécules ciblant l'alpha-synucléine n'a été développée. (22) De nombreux tests auxiliaires largement disponibles ont été établis pour soutenir la Maladie de Parkinson ou un diagnostic alternatif tel que le test de la fonction olfactive utilisant les tests UPSIT ou Sniffin Stick, l'imagerie, l'échographie ou encore la génétique. (cf *Annexe 3 : Tests diagnostiques utiles chez les patients présentant un syndrome parkinsonien*). (26)

I.D. Les traitements

Les stratégies thérapeutiques actuelles dans le traitement de la maladie de Parkinson visent à **traiter les symptômes** car il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement pour guérir de cette maladie. Ces traitements ne peuvent arrêter la progression de la maladie ; en revanche, les diverses approches peuvent nettement **améliorer la qualité de vie** des patients parkinsoniens pendant de nombreuses années. Actuellement, le traitement principal repose sur l'utilisation d'agents pharmacologiques dopaminergiques et non dopaminergiques pour le traitement des symptômes cliniques de la Maladie de Parkinson (26).

I.D.1. La DOPA-thérapie

C'est dans les années 1950 que le docteur Arvid Carlsson découvre que la dopamine est un **neurotransmetteur** important du cerveau et qu'elle joue un rôle majeur dans le traitement de la Maladie de Parkinson. Cette découverte lui a permis d'obtenir le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2000. La DOPA-thérapie est donc devenue le « gold standard » dans le traitement symptomatique de la Maladie de Parkinson et repose sur l'utilisation du précurseur de la dopamine, la 3,4-dihydroxy-L-phénylalanine encore appelé **L-DOPA** ou **Lévodopa** (27).

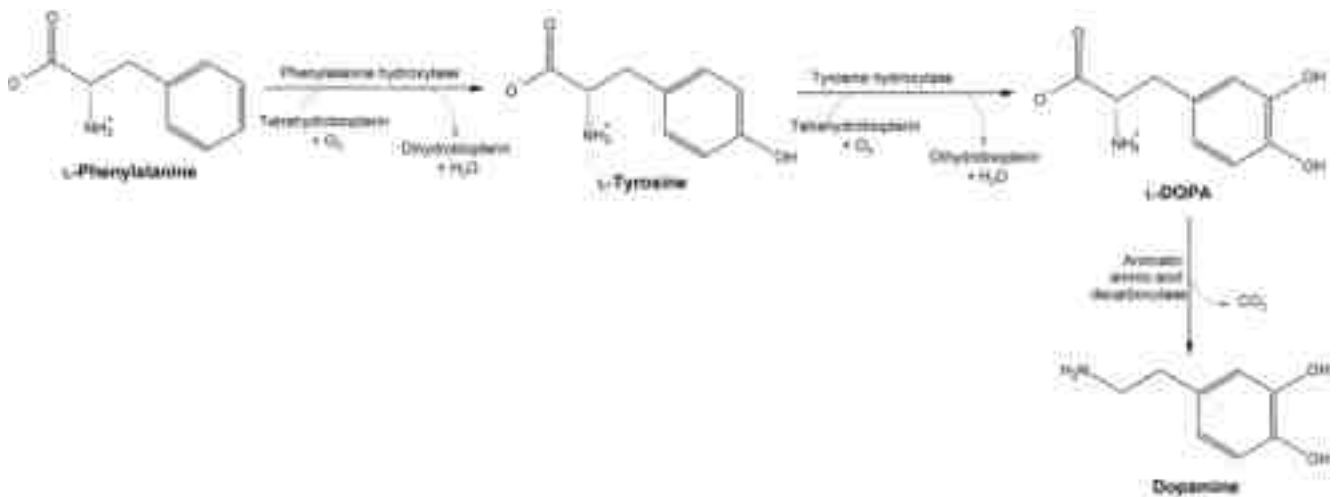


Figure 5 : Synthèse de la Dopamine à partir de l'acide aminé L-Phénylalanine.

L'objectif est d'augmenter les concentrations en dopamine au niveau du système nerveux central afin de **pallier le déficit local en dopamine** provoqué par la **neurodégénérescence**. Malheureusement, la dopamine en elle-même ne passe pas la barrière hémato-encéphalique qui entoure et protège le système nerveux central. C'est pourquoi, on utilise depuis les années 1960 son précurseur, la L-DOPA. Cette dernière sera transformée en dopamine par des DOPA-décarboxylases qui sont présentes au niveau central mais également en périphérie. (26,28) Bien que la L-DOPA passe la barrière hémato-encéphalique, contrairement à la dopamine, sa biodisponibilité reste faible du fait de la présence de DOPA-décarboxylases au niveau périphérique.

En effet, la L-DOPA sera transformée au niveau du tractus digestif mais également au niveau de la circulation sanguine. Une petite quantité de L-DOPA passera au niveau central. Cela entraîne une faible efficacité mais également de nombreux effets secondaires dus à la présence de dopamine au niveau périphérique tels que des vomissements ou une hypotension. (26) Du fait de cette faible biodisponibilité, il n'existe aucun médicament sur le marché contenant uniquement de la L-DOPA. En revanche, il existe différentes spécialités contenant de la L-DOPA associée à un inhibiteur périphérique de la DOPA-décarboxylase. Seule 40% de la L-DOPA sera transformée en dopamine au niveau du tractus digestif (contre 70% sans inhibiteur de dopa décarboxylase). Bien que 50% de L-DOPA sera tout de même transformée au niveau de la circulation sanguine, 10% de la L-DOPA passera la barrière hémato-encéphalique pour être transformé en dopamine au niveau central (contre 2% sans inhibiteur de dopa décarboxylase). Cette association permet donc une meilleure biodisponibilité mais également une diminution des doses de L-DOPA pour une même efficacité (26,29).

Cette stratégie repose sur une **analogie de structure** des inhibiteurs de la DOPA-décarboxylase avec la L-DOPA. Deux molécules sont actuellement utilisées : le **Bensérazide** dans la spécialité MODOPAR® en comprimés et gélules ainsi que la **Carbidopa** dans la spécialité SINEMET® pour les comprimés et DUODOPA® pour le gel intestinal. (30)

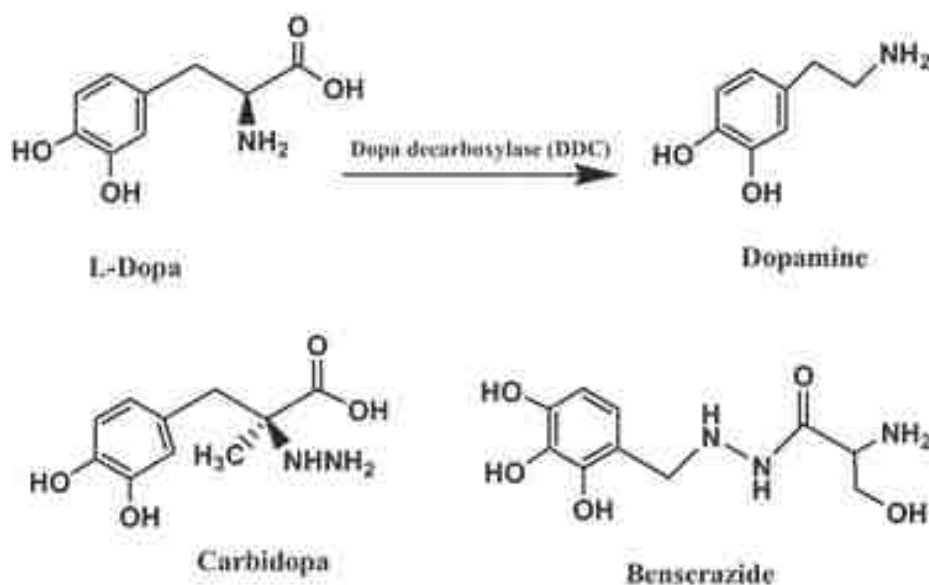


Figure 6 : Analogie de structure entre la Dopamine et les inhibiteurs de DOPA-décarboxylase, la Carbidopa et le Bensérazide. (30)

La spécialité DUODOPA® se présente sous forme de suspension dans un gel pour **administration intestinale continue**. Pour un traitement à long terme, ce gel doit être administré directement dans le duodénum ou dans la partie haute du jéjunum à l'aide d'une pompe portable, par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie. Elle est mise en place lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants ou lorsqu'il y a des troubles de la déglutition. (31)

Chez plus de 75% de parkinsoniens, les traitements associant la L-DOPA à un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase permettent une diminution de la bradykinésie, de la rigidité et, de façon moindre, des tremblements. (30) Cependant, la demi-vie de ces molécules n'est que de 3 heures ce qui contraint les patients à prendre ces médicaments plusieurs fois par jour. Lorsque la concentration du médicament atteindra son pic plasmatique maximal, on constatera un « **effet on** » provoquant principalement des dyskinésies et, entre chaque prise de médicament on pourra retrouver des « **effets off** », en début et fin de dose, provoquant une aggravation de l'akinésie et entraînant une pseudo paralysie (29). La stimulation des récepteurs dopaminergiques au niveau central et périphérique provoque également des effets indésirables tels que des hypotensions dues à la stimulation des récepteurs D2 présynaptiques des

neurones sympathiques centraux. Cela entraînent une inhibition du tonus sympathique qui elle-même peut conduire à une arythmie réflexe, une anorexie par stimulation des centres de satiété, des nausées, vomissements, des troubles psychotiques et affectifs, une dystonie à l'origine des crampes douloureuses au niveau des orteils principalement (29).

La L-DOPA est le médicament le mieux toléré et ne présente que **peu de contre-indications** à savoir les troubles du rythme cardiaque, l'association à des inhibiteurs des monoamine oxydases non sélectifs, l'association à des neuroleptiques autres que la clozapine, car seule cette dernière n'entraîne pas de trouble moteurs. L'association à la vitamine B6 est également contre indiquée. En effet, cette dernière est un cofacteur activateur de la DOPA-décarboxylase qui du fait de la dégradation de la L-DOPA, entraîne une diminution de 67% de la concentration de L-DOPA cérébrale et provoquant ainsi une aggravation des troubles moteurs. Avec la spécialité DUODOPA®, il existe un risque d'allongement de l'intervalle QT et donc de torsade de pointe ou d'arythmie lorsqu'elle est associée au dompéridone qui est le seul antiémétique pouvant être utilisé dans la Maladie de Parkinson. En effet, il est le seul à ne pas franchir la barrière hémato-encéphalique contrairement aux autres antiémétique ne provoquant donc pas de symptômes extrapyramidaux. (29)

Afin **d'optimiser au maximum la biodisponibilité** et donc l'efficacité de la L-DOPA, un inhibiteur de la dégradation de la L-DOPA peut être associé pour permettre de réduire de 10 à 30% la dose utile de L-DOPA et d'espacer l'administration des médicaments. L'Entacapone (COMPTAN®) ainsi que la Tolcapone (TASMAR®) et l'Opicapone (ONGENTYS®) sont des **inhibiteurs spécifiques et réversibles** des Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT) périphériques que l'on retrouve au niveau hépatique et érythrocytaire. (30) L'Opicapone (ONGENTYS®) ne nécessite qu'une seule prise contrairement au deux autres qui doivent être pris à chaque fois en même temps de l'association L-DOPA + IDDC et semblerait présenter une meilleure tolérance par les patients. (32,33)

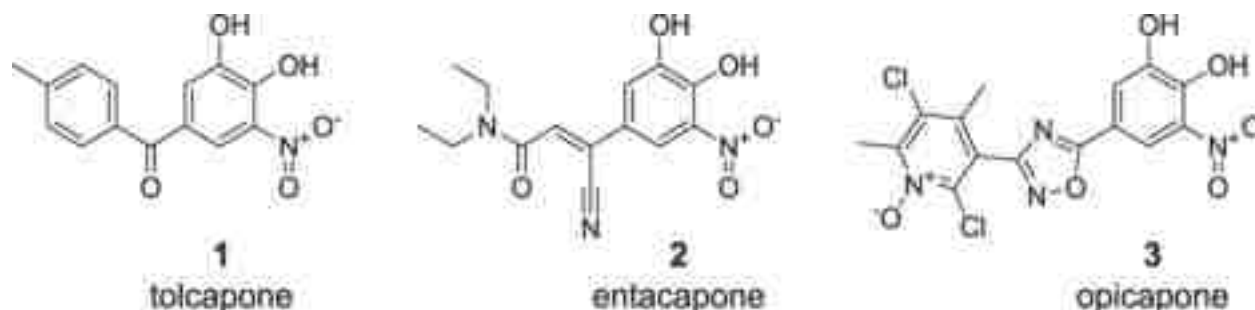


Figure 7 : Structure des inhibiteurs de Catéchol-O-Méthyl Transférases. (34)

Les COMT dégradent la L-DOPA en L-3-OMD ce qui **diminue la biodisponibilité** de la L-DOPA et engendre une compétition au niveau du passage de la barrière hématoencéphalique. Les inhibiteurs de COMT ne sont jamais utilisés seuls mais toujours en association avec la L-DOPA et un inhibiteur de dopa décarboxylase (comme Carbidopa dans la spécialité STALEVO® avec l'**Entacapone** par exemple). Les inhibiteurs de monoamine oxydase A et/ou B seront contre indiqué avec cette association du fait d'un risque de potentialisation considérable des transmissions catécholaminergiques (29).

En 2000, la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson a conduit à distinguer deux situations : chez les **patients de moins de 65 ans**, les agonistes dopaminergiques sont à privilégier mais **après 65 ans**, la L-DOPA sera préférée. Cette décision fait suite à la mise en évidence après la période « lune de miel », de complications motrices différées souvent sévères, notamment des fluctuations motrices et des dyskinésies induites par le traitement à la L-DOPA chez 86% des patients. Ces effets indésirables sont d'autant plus précoces que la L-DOPA a été donnée à fortes doses et tôt dans l'évolution (phénomène de "priming").(35)

La gestion des **complications motrices** associées au traitement chronique par L-DOPA représente un défi majeur dans le traitement des patients atteints de la Maladie de Parkinson. En effet, les premières années de traitement sont marquées par une réponse soutenue au traitement dopaminergique. Avec la progression de la maladie et une exposition plus longue à la L-DOPA, la majorité des patients, en particulier ceux dont la Maladie de Parkinson débute à un stade précoce, développent une gamme de **complications induites par la L-DOPA** qui incluent des symptômes moteurs tels que les dyskinésies mais également non moteurs après quelques années de traitement. L'évaluation de ces complications motrices est difficile en raison de la grande variabilité clinique entre et au sein des patients. (36,37) Les complications motrices comprennent les **fluctuations motrices** (périodes de moindre bénéfice du médicament) et la **dyskinésie** induite par la L-DOPA (apparition de mouvements involontaires hyperkinétiques). (37)

Tout d'abord, on retrouve les **fluctuations motrices** ou l'effet d'épuisement, caractérisés par une détérioration en fin de dose mais également une récurrence des symptômes parkinsoniens tels que la bradykinésie, les tremblements et la rigidité en raison d'une durée de bénéfice plus courte (parfois seulement 1 à 2 heures) après une dose donnée de L-DOPA. (36)

Les **dyskinésies** quant à elles, englobent une variété de phénomènes hyperkinétiques différents, en particulier la chorée, la dystonie, les stéréotypies et l'akathisie. La dyskinésie induite par la L-DOPA

est l'un des principaux types de dyskinésie induite par les médicaments, survenant chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités avec de la L-DOPA pendant une longue période, mais cet effet secondaire peut déjà survenir quelques semaines ou mois après le début du traitement. (38)

La dyskinésie induite par la L-DOPA peut être classée sur la base du schéma temporel en relation avec le dosage de la L-DOPA en « **dyskinésie à dose maximale** » se développant au milieu de la prise de la dose, « **dyskinésie diphasique** » de fin et début de dose et « **dystonie hors période** » pendant les périodes « off ». Certains patients présentent une combinaison de ces formes et d'autres formes de dyskinésie. (38,39)

La **dyskinésie à dose maximale** est la plus fréquente et se manifeste généralement par des mouvements stéréotypés du cou et de la tête (balancement de la tête), des mouvements de balancement (choréiformes) du tronc ou des mouvements balistiques des membres. Elles se manifestent par la séquence **troubles parkinsoniens – amélioration – dyskinésie – amélioration – troubles parkinsoniens**.

La **dyskinésie diphasique**, présente chez 15 à 20% des patients, est caractérisée par un schéma **troubles parkinsoniens – dyskinésie – amélioration – dyskinésie – troubles parkinsoniens**. (36) Elle se manifeste typiquement par l'apparition d'une stéréotypie unilatérale de la jambe suivie d'autres mouvements involontaires anormaux impliquant le corps ipsilatéral puis controlatéral dans les 10 à 15 minutes après l'ingestion de L-DOPA, durant environ 15 minutes. Suite à quoi, il y a une amélioration des symptômes parkinsoniens pendant plusieurs heures, suivie d'une récurrence de la dyskinésie transitoire à mesure que les concentrations de L-DOPA diminuent. (38)

La **dystonie**, caractérisée par la flexion des orteils, l'inversion du pied lors de la marche ou encore des spasmes musculaires douloureux, peut être le symptôme initial d'une Maladie de Parkinson non traitée et est particulièrement fréquente chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson à début précoce. Cependant les patients atteints de la Maladie de Parkinson développent également fréquemment une dystonie liée à la L-DOPA, généralement sous une forme de dystonie d'usure qui se produit principalement la nuit, tôt le matin ou pendant les périodes d'interdose. (36–39)

Ces complications motrices sont souvent associées à des **fluctuations des symptômes non moteurs**, en particulier des fluctuations des symptômes neuropsychiatriques, autonomes et sensoriels. (37) Les troubles sensoriels consistent généralement en des douleurs et des paresthésies, tandis que les troubles comportementaux comprennent généralement la dépression, l'anxiété, la dysphorie ou la

panique. L'akathisie, une combinaison de phénomènes sensoriels (agitation intérieure et envie de bouger) et de phénomènes moteurs (mouvements stéréotypés), est généralement présente pendant les périodes d'arrêt du traitement. Ces phénomènes sensoriels et comportementaux sont souvent plus gênants pour les patients que ne le sont les signes cardinaux, poussant le patient à augmenter la consommation de L-DOPA et conduisant parfois à un abus de L-DOPA. (36)

La stratégie de traitement comprend **l'identification du type de dyskinésie et l'adaptation du traitement** en conséquence. La dyskinésie à dose maximale est traitée principalement en réduisant les doses individuelles de L-DOPA et en ajoutant de l'amantadine et des agonistes dopaminergiques, tandis que la dystonie hors période répond souvent aux injections de baclofène et de toxine botulique. Les dyskinésies diphasiques, survenant particulièrement chez les patients atteints de Maladie de Parkinson à début précoce, sont les plus difficiles à traiter. Alors que le **fractionnement de la dose de L-DOPA** est la stratégie la plus fréquemment utilisée, de nombreux patients ont besoin d'une Stimulation Cérébrale Profonde pour contrôler leurs fluctuations motrices gênantes et leurs dyskinésies induites par L-DOPA. (38)

Reconnaître ces complications et comprendre leur relation avec le moment de prises des médicaments contenant de la L-DOPA est essentiel pour un diagnostic et une prise en charge adéquats. (36,37) Bien que ces mouvements involontaires puissent être assez violents et invalidants, de nombreux patients préfèrent être actifs avec une dyskinésie plutôt que d'être inactif sans dyskinésie. Des études sur l'impact des dyskinésies sur les mesures de la qualité de vie ont rapporté des résultats contradictoires, certains concluant que les patients atteints de dyskinésies ont des scores de qualité de vie inférieurs tandis que d'autres trouvent que les dyskinésies ont un impact relativement minime sur la qualité de vie. Plusieurs algorithmes (arbres de décision), soulignant la nécessité de stratégies d'épargne de la L-DOPA et d'une stimulation dopaminergique continue, ont été proposés comme lignes directrices thérapeutiques. (36)

I.D.2. Inhibiteurs de Monoamine Oxydase B (IMAO-B)

Couramment utilisés en **monothérapie pour le traitement symptomatique du stade précoce** de la Maladie de Parkinson mais également en association en tant que **médicament adjuvant à la L-DOPA pour les stades plus avancés**, les IMAO-B empêchent la dégradation de la dopamine au niveau périphérique et central. Ils permettent ainsi d'améliorer les symptômes moteurs et non moteurs et réduisent les temps « OFF » chez les patients parkinsoniens. (40)

La MonoAmine Oxydase (MAO) est une enzyme répartie sur la membrane externe des mitochondries qui catalyse la désamination oxydative des neurotransmetteurs tyramine et monoamine. (41) On distingue deux isoenzymes. La MAO-A présente principalement dans le tractus gastro-intestinal, les plaquettes et le cœur. Elle favorise le métabolisme des substances contenant de la tyramine dans les aliments et présente une plus grande affinité pour la sérotonine et la norépinéphrine. La MAO-B, qui elle, est principalement distribuée dans les plaquettes et les cellules gliales et possède en revanche une plus grande affinité pour la dopamine. (42) Ces deux isoenzymes sont présentes dans le cerveau à raison d'environ **20 % de MAO-A et de 80 % de MAO-B**.(40) A concentration élevée, la MAO-A métabolise la dopamine au niveau des neurones présynaptiques, mais c'est **principalement la MAO-B qui métabolise la dopamine** notamment celle libérée dans la fente synaptique et absorbée par les cellules gliales (40,43).

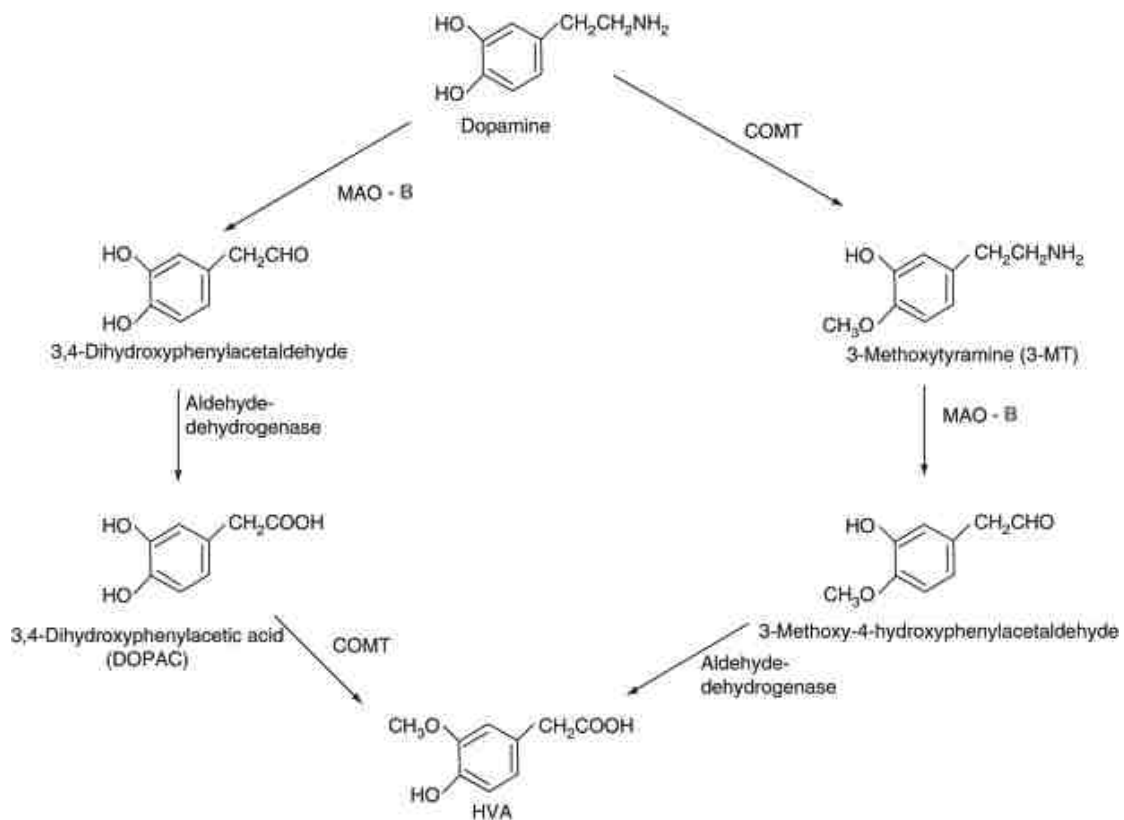


Figure 8 : Métabolisme de la Dopamine par la monoamine oxydase (42)

Deux voies peuvent être utilisées pour la dégradation de la Dopamine en acide homovanillique (HVA). Les inhibiteurs de la MAO-B bloquent le catabolisme de la dopamine, améliorent la signalisation de la dopamine et augmentent sélectivement les concentrations de dopamine au niveau de la fente synaptique (43). Actuellement, **trois molécules inhibitrices de la MAO de type B**, la Sélégiline, la Rasagiline et le Safinamide possèdent une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la Maladie de Parkinson en France. (44)

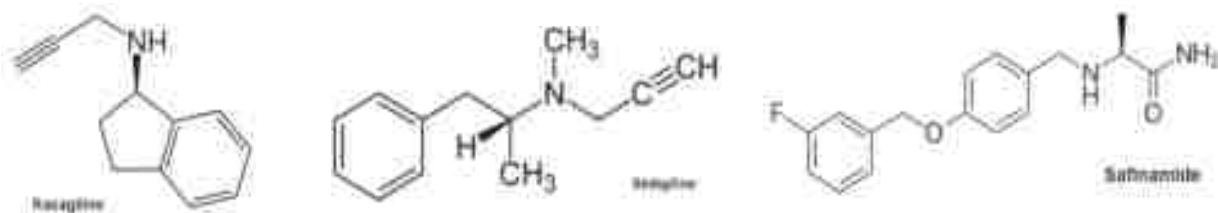


Figure 9 : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase. (34)

La **Sélégiline** (chlorhydrate de phénylisopropyl-méthylpropinylamine), première arrivée sur le marché, est un **inhibiteur suicide** de la MAO-B. Elle forme une liaison covalente avec le cofacteur flavine adénine dinucléotide de la MAO. Elle a été suivie par la **Rasagiline**, nouvelle propargylamine de deuxième génération, quinze ans plus tard. Ces deux médicaments sont des **inhibiteurs irréversibles** formant une liaison covalente au sein du site actif de MAO-B. Étant irréversibles, leur effet inhibiteur sur la MAO-B est considérablement plus long que la demi-vie d'élimination du médicament, et dépend de la resynthèse de la protéine enzymatique (43,45). D'après l'étude de « l'efficacité de la Rasagiline et de la Sélégiline dans la maladie de Parkinson : étude rétrospective cas-témoin sur 3 ans » (45), l'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la MAO-B a entraîné une réduction significative des besoins en L-DOPA et une fréquence plus faible des dyskinésies chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson. La Sélégiline et la Rasagiline présentent une efficacité égale dans le contrôle des symptômes moteurs chez les patients parkinsoniens sous traitement optimisé (40,45). Le **Safinamide** quant à lui, est un **inhibiteur réversible** de MAO-B multi-actif qui combine des actions dopaminergiques et non dopaminergiques telles que l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et la libération de glutamate. Ces différentes actions entraîneront donc une augmentation des concentrations de dopamine dans le cerveau mais également une inhibition de la libération excessive de glutamate (46).

L'inhibition du métabolisme de la dopamine médiée par la MAO-B explique en grande partie l'effet antiparkinsonien des trois médicaments. Le métabolisme de la dopamine par la MAO-B génère des **espèces réactives de l'oxygène** qui contribuent à la **dégénérescence nigrostriatale**. Parmi tous les agents antiparkinsoniens, les inhibiteurs de MAO-B sont ceux qui ont le plus grand potentiel **neuroprotecteur** en raison de l'inhibition du métabolisme de la dopamine, de l'induction de facteurs neurotrophiques et, dans le cas du safinamide, de l'inhibition de la libération de glutamate. Du fait de cet effet neuroprotecteur, la Rasagiline ainsi que la Sélégiline sont utilisées en monothérapie à la phase initiale de la maladie de Parkinson, lorsque la gêne n'est pas trop importante. Au stade des fluctuations, les IMAO-B seront alors adjoints à la L-DOPA. (44)(47)

I.D.3. Agonistes Dopaminergiques

Les complications motrices induites par la DOPA thérapie au long cours ont mené à rechercher d'autres thérapeutiques possibles pour améliorer la transmission dopaminergique. Les agonistes dopaminergiques utilisés pour le traitement symptomatique de la Maladie de Parkinson sont des **analogues structuraux de la dopamine** et agissent en stimulant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum, **principalement les récepteurs D2**. Ils présentent une demi-vie plus longue que celle de la L-DOPA ainsi qu'un risque moindre d'induire des dyskinésies à long terme. Cependant, leur tolérance est inférieure à la L-DOPA car ils présentent des effets indésirables de même nature (nausées, vomissements, somnolence, hypotension orthostatique, confusion, hallucinations, œdèmes des membres inférieurs, ...) mais plus fréquents et plus sévères (48). Il existe deux grandes familles : **les dérivés de l'ergot de seigle** et **les non-dérivés de l'ergot de seigle**. (17,49). Ils peuvent être utilisés en **monothérapie au début de la maladie** afin de réduire l'incidence des fluctuations motrices notamment des dyskinésies du fait du décalage d'instauration de la L-DOPA. Au stade des fluctuations motrices et des dyskinésies, l'intérêt principal des agonistes dopaminergiques associés à la L-DOPA est de réduire la sévérité et la durée des périodes off (49).

Ergot DA agonists

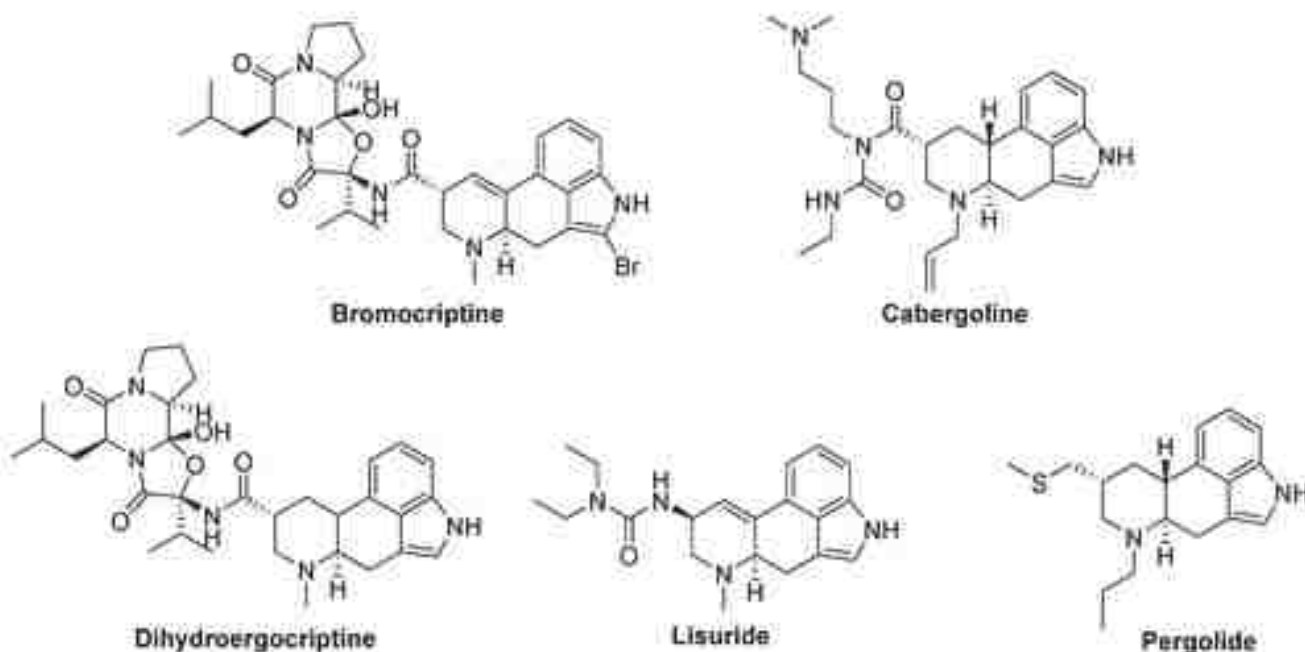


Figure 10 : Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. (34)

Sur le marché français actuel, on ne retrouve plus qu'un seul dérivé de l'ergot de seigle, la **Bromocriptine** (PARLODEL®), qui est également le plus ancien agoniste dopaminergique. (17) Cet agoniste D2 possède également une faible action antagoniste D1, des propriétés α -adréno-lytiques et agoniste sérotoninergique. Il stimule donc la locomotion et atténue les symptômes bradykinétiques causés par la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striés. Du fait de sa structure ergotée, il présente un risque d'induction de fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale dose-dépendant et de syndrome de Raynaud. C'est pourquoi, dans la pratique, ces médicaments ne sont plus prescrits. (17,50)

Les agonistes dopaminergiques non ergotés, quant à eux, présentent moins d'évènements indésirables, c'est pourquoi ils sont plus couramment utilisés. Le **Ropinirole**, **puissant agoniste sélectif** des récepteurs D2 a été le premier agoniste disponible et actif par voie orale sans ergoline. Il est efficace lorsqu'il est utilisé en monothérapie au début de la maladie de Parkinson, procurant un soulagement symptomatique jusqu'à 5 ans. Il s'en est suivi d'autres molécules telles que le **Pramipexole**, le **Piribédil** ou encore la **Rotigotine** disponible en comprimés à effet immédiat ou libération prolongée. (51,52).

Enfin, on retrouve l'**Apomorphine**, en solution pour injection sous-cutanée, **puissant agoniste** D1 et D2 d'efficacité comparable à celle de la L-DOPA mais dont la biodisponibilité par voie orale est médiocre. Cette dernière est principalement utilisée chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de la déglutition ou pour lesquels le traitement per os ne permet pas ou plus un contrôle suffisant des fluctuations motrices. (53) Elle soulage rapidement et transitoirement le patient durant la phase « off » de blocage sévère et peut être utilisée à jeun pour améliorer l'akinésie au réveil. L'absorption sous-cutanée est rapide et l'amélioration motrice apparaît en moyenne dans les dix minutes après l'injection. Néanmoins sa demi-vie et sa durée d'action sont courtes (environ une heure) ce qui nécessite des injections répétées à l'aide d'un stylo injecteur ou la mise en place d'une pompe permettant une administration continue. Les troubles psychiatriques sont moindres pour l'Apomorphine par rapport aux autres agonistes dopaminergiques ; en revanche, elle présente un caractère émétisant important ce qui nécessitera très souvent une prémédication à la dompéridone (17,48). Le dompéridone est le **seul antiémétique utilisable chez les patients parkinsoniens** du fait de son action sur les récepteurs dopaminergiques situés hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'*area postrema* contrairement aux autres antiémétiques présents sur le marché. En effet, cette dernière n'agit pas au niveau central et est incapable d'atteindre le *striatum* et n'induit donc pas de troubles extrapyramidaux. Cependant, le dompéridone présente un risque accru d'augmentation de l'intervalle QT et donc de torsades de pointe d'autant plus lorsqu'il est associé à l'apomorphine (53).

Non-ergot DA agonists

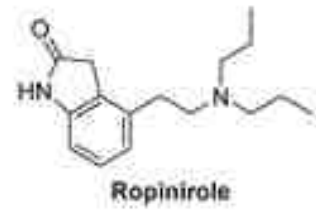
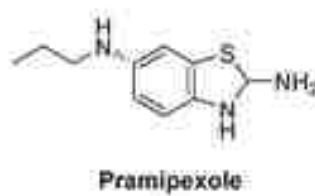
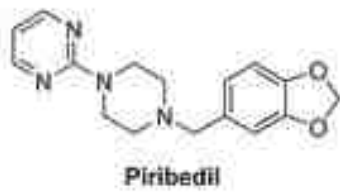


Figure 11 : Agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle. (34)

Chez plus de 40% des patients traités par des agonistes dopaminergiques oraux, notamment le Ropinirole et le Pramipexole, on retrouvera des **troubles du contrôle des impulsions** pouvant se caractériser par une addiction aux jeux, des dépenses compulsives, des comportements sexuels et alimentaires anormaux... Mais bien souvent, dans 15 à 20% des cas, l'arrêt de ces médicaments entraînent des symptômes de sevrage tels que l'anxiété, l'irritabilité, des douleurs... C'est pourquoi, la mise en place de ces traitements ainsi que leur arrêt doit nécessiter de nombreux contrôles au préalable notamment par la présence d'antécédant de troubles compulsifs par exemple. (16)

I.D.4. Anticholinergiques muscariniques

Les **dérivés de l'atropine** ont été utilisés depuis les années 1950 jusqu'à l'avènement de la dopathérapie comme traitement des tremblements dans la Maladie de Parkinson. L'examen de 2011 de la *Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine* a indiqué qu'ils sont « probablement efficaces » pour la monothérapie symptomatique ou comme complément à la L-DOPA. En revanche, il n'y a pas suffisamment de preuves sur leur efficacité dans la prévention de la progression clinique, la prévention ou le traitement des complications motrices (55). On retrouve le Trihexiphenyldile (Artane®, Parkinane® ou Trihexy®), le bipéridène (Akinéton®) ou encore la Tropatépine (Lepticur®). (17)

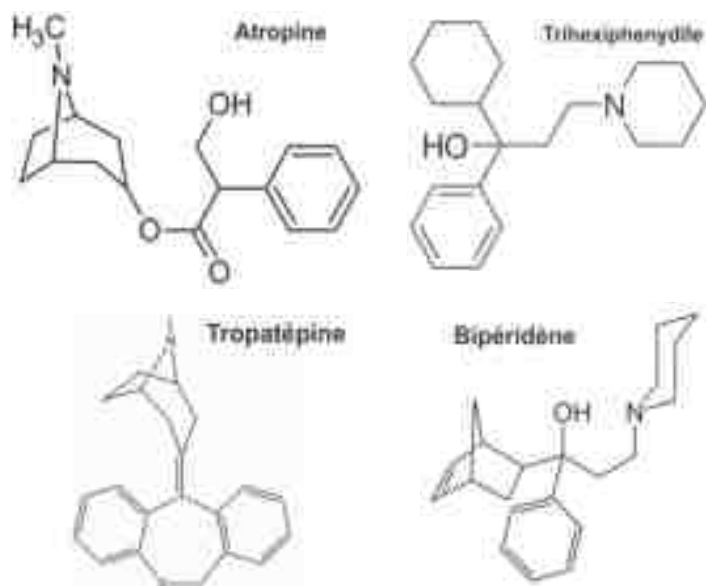


Figure 12 : Anticholinergiques muscariniques. (34)

Les anticholinergiques agissent comme **antagonistes compétitifs** en bloquant les récepteurs muscariniques centraux et périphériques et s'opposent à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques au niveau striatal. Néanmoins, les importants effets indésirables ont conduit à la restriction de leur utilisation. Du fait de leur **action atropinique périphérique**, on retrouve les effets indésirables tels que la sécheresse buccale, la constipation, des troubles de l'accommodation ou encore une incontinence urinaire. Leur action centrale, quant à elle, est responsable de troubles de la mémoire et de délires avec confusion particulièrement chez la personne âgée. C'est pourquoi ces médicaments sont contre-indiqués chez les personnes présentant un adénome prostatique, un glaucome par fermeture de l'angle, des troubles cognitifs ou encore chez les personnes de plus de 70 ans (17). Étant donné que les patients parkinsoniens sont particulièrement sensibles et vulnérables au risque de démence, il est nécessaire d'accroître la vigilance voire de déprescrire, les médicaments anticholinergiques qui provoquent ou exacerbent généralement la confusion et présentent un risque de démence future (56).

I.D.5. Autres traitements

L'**Amantadine** (Mantadix®) peut également être utilisée dans la Maladie de Parkinson du fait de nombreuses actions complexes. Initialement utilisée comme antiviral, son rôle antiparkinsonien a été découvert de manière fortuite. Elle présente un effet agoniste dopaminergique faible, permet la libération de catécholamines (effet amphétamine-like), a une faible action anticholinergique et est antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergiques, ce qui permet de s'opposer au phénomène d'excitotoxicité du glutamate, caractéristique des maladie neurodégénératives.

Du fait de son effet **amphétamine-like**, la dernière prise devra se faire avant 16 heures pour éviter une insomnie. Moins efficace que la L-DOPA, il a été démontré qu'elle possède un effet anti-dyskinétique intéressant se maintenant au long cours (demi-vie de 20 heures). Cependant, elle peut provoquer de l'hypotension orthostatique, des hallucinations, des nausées, des effets atropiniques et parfois des confusions avec excitation motrice. Elle ne peut être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante du fait de ses effets tératogènes (17).

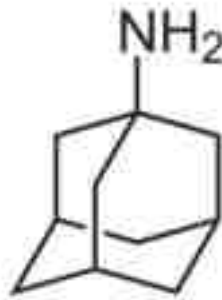


Figure 13 : Structure de l'Amantadine. (34)

Parmi les patients atteints de la Maladie de Parkinson, 60% développent une psychose avec des hallucinations et des idées délirantes. Celle-ci peut être due à la Maladie de Parkinson en elle-même ou peut être induite par la dopathérapie. (37) La **psychose** est considérée comme la principale cause de placement en maison de retraite des patients atteints de la Maladie de Parkinson mais, actuellement, aucun traitement efficace, toléré et sûr n'est disponible sur le marché pour cette pathologie. La majorité des traitements antipsychotiques bloque les récepteurs D2 cibles des médicaments utilisés pour le traitement symptomatique de la Maladie de Parkinson, aggravant donc les symptômes moteurs. (57) C'est pourquoi seule la **Clozapine** (Leponex®) est indiquée pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la Maladie de Parkinson car elle ne présente pas ces propriétés-là. Néanmoins, des effets indésirables graves de type agranulocytose ou myocardite ont été rapportés, nécessitant, avant chaque instauration, une **numération de la formule leucocytaire** (nombre de globules blancs 3500/mm³) ainsi qu'une numération du **nombre absolu de polynucléaires neutrophiles** (PNN 2000/mm³). Cette surveillance doit être réalisée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement puis au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt complet du traitement. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine ainsi qu'aux autres signes d'infection qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie (58).

Une molécule a été découverte dans les années 90 grâce à un criblage à haut débit ; la **Pimavansérine** (Nuplazid®). C'est un nouvel antipsychotique atypique approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*), entraînant son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en 2016 et disposant d'un **accès compassionnel** en France depuis février 2022 pour le **traitement de la psychose dans la Maladie de Parkinson**. (59) La Pimavansérine a démontré, dans plusieurs études, une diminution de la psychose dans la Maladie de Parkinson indiquant une efficacité significative avec des effets secondaires tolérables. Elle exerce une puissante action **agoniste inverse des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}** avec une sélectivité pour le 5-HT_{2A} **sans être antagoniste des récepteurs D2**. Elle représente une avancée thérapeutique importante et pourrait être une option de traitement viable pour les patients parkinsoniens atteints de psychose (60)(61).

II. LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE

II.A. Principe

Comme nous venons de le voir, plusieurs médicaments sont disponibles pour traiter efficacement les symptômes de la maladie mais la prise en charge médicale à long terme est souvent compliquée par l'apparition de complications motrices, généralement après une première période de « lune de miel », durant laquelle il y a une réponse soutenue au traitement dopaminergique. Les effets bénéfiques sont alors entravés par les **complications motrices induites par la L-DOPA**, entraînant des changements rapides entre les périodes d'akinésie sévère et les périodes de mobilité qui peuvent s'accompagner d'hyperkinésies gênantes. On retrouve notamment des dyskinésies et des fluctuations motrices qui compromettent progressivement la qualité de vie. (62) Les agonistes dopaminergiques, l'Amantadine, les inhibiteurs de la Catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et d'autres médicaments peuvent améliorer efficacement la mobilité et réduire les dyskinésies, initialement, mais échouent généralement après plusieurs années. (63) En somme, plus de 75% des personnes atteintes de la Maladie de Parkinson finiront par présenter une dyskinésie induite par la L-DOPA.

Les options les plus efficaces pour faire face à ces dyskinésies sont les thérapies chirurgicales avancées telles que la **Stimulation Cérébrale Profonde** (SCP) ciblant le noyau sous-thalamique ou le *globus pallidus interne* principalement.(64) La stimulation cérébrale profonde au niveau du noyau intermédiaire ventral améliore également le tremblement mais elle n'a aucun effet sur les autres symptômes. Même les patients parkinsoniens à dominance de tremblement, seront inévitablement gênés par l'akinésie à long terme. Par conséquent, la SCP du Noyau Ventral Intermédiaire (VIM) a été pratiquement abandonné comme cible du tremblement parkinsonien. (65)

Aujourd'hui, **60 000 patients** atteints de la Maladie de Parkinson ont déjà bénéficié de ce traitement dans le monde. En France, 25 centres réalisent régulièrement des implantations d'électrodes de stimulation cérébrale profonde. (66) Environ 400 patients ayant la Maladie de Parkinson sont implantés chaque année (sur près de 150 000 Français atteints de cette maladie). D'autres pathologies peuvent bénéficier de cette technologie comme les dystonies (spasmes musculaires), les tremblements essentiels ou encore les troubles obsessionnels compulsifs. (67,68)

II.A.1. Définition

Depuis les années 1980, la stimulation cérébrale profonde est devenue un outil thérapeutique majeur pour soulager les fluctuations motrices gênantes et les dyskinésies réfractaires aux meilleurs traitements médicamenteux chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson. (39,40) La SCP est un **traitement symptomatique neurochirurgical** sûr, établi pour des patients atteints d'une Maladie de Parkinson à un stade avancé, chez qui le traitement médical ne fournit pas un contrôle adéquat des symptômes ou chez les patients pour qui les médicaments dopaminergiques induisent des effets secondaires graves tels que les dyskinésies. (11)

L'idée initiale était de diminuer la lourdeur et les conséquences d'une chirurgie lésionnelle, la thalamotomie ou pallidomie, qui consiste en la destruction contrôlée de tissu cérébral dans la partie du cerveau responsable des tremblements. La neuromodulation ou SCP, plus moderne et plus répandue, permet de **délivrer un courant électrique de haute fréquence** à travers des électrodes implantées en permanence dans le cerveau. (68) C'est en 1987, à Grenoble, que le neurochirurgien Alim Louis Benabid et le neurologue Pierre Pollak ont mis en place la SCP pour le traitement des troubles du mouvement, en appliquant une stimulation à haute fréquence (100 – 130Hz) au niveau du Noyau Intermédiaire Ventral (VIM) du thalamus provoquant un arrêt du tremblement. L'effet de la SCP à haute fréquence imite celui d'une lésion mais sans réellement blesser le cerveau. (11) En plus d'être **non destructeur, réversible et ajustable**, la SCP peut s'effectuer en toute sécurité des deux côtés du cerveau contrairement à la thalamotomie qui ne peut être réalisée qu'unilatéralement sur un hémisphère cérébral car l'exécution de lésions bilatérales augmente les risques de dysarthrie, de dysphonie et de troubles de l'équilibre. (11,68) Comparablement à la SCP dans le **VIM du thalamus** pour les tremblements, la SCP dans le **Globus Pallidus interne postéoventral** (GPi) entraîne une amélioration équivalente de l'akinésie, des fluctuations de marche et des dyskinésies. La SCP dans le **Noyau Sous Thalamique** (STN), quant à elle, est efficace non seulement sur l'akinésie, la rigidité et les fluctuations motrices mais aussi sur les tremblements. (11,69)

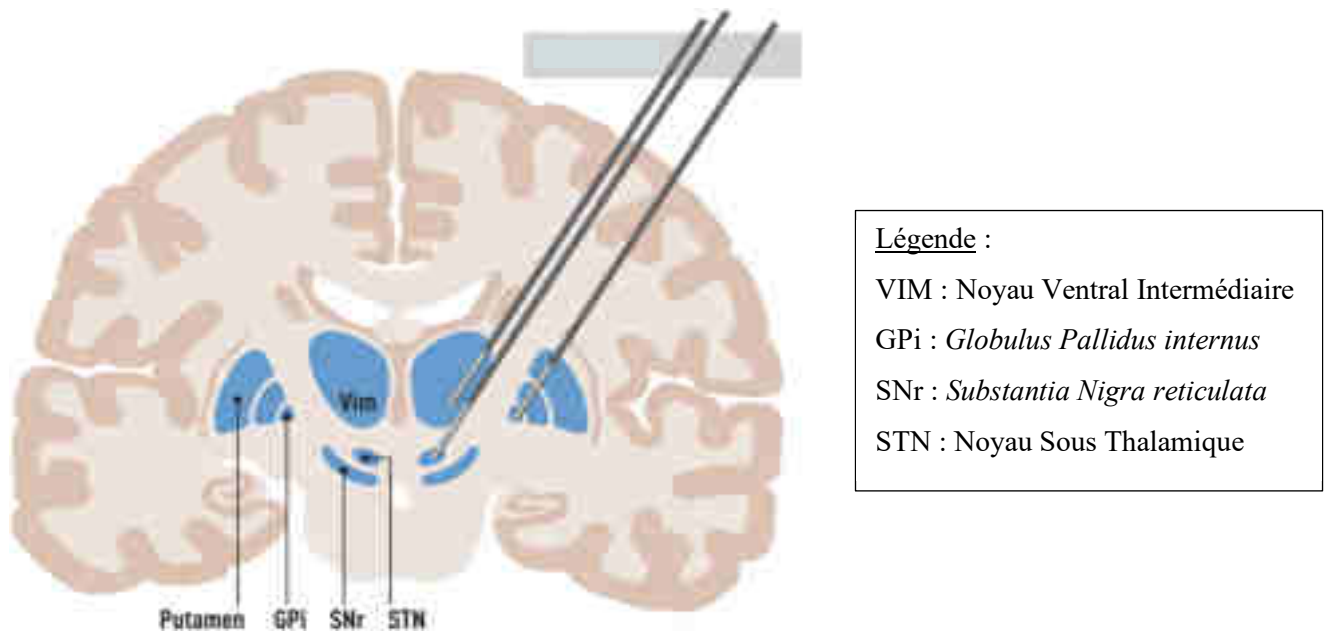


Figure 14 : Modélisation des trois sites implantables pour la SCP. (11)

Actuellement, la neurochirurgie permettant **l'implantation d'électrodes dans le cerveau**, est une procédure de routine, très sûre avec quasiment aucune mortalité et une morbidité chirurgicale très faible.(11,70) La SCP du noyau sous-thalamique est reconnue comme le **traitement neurochirurgical de référence pour la Maladie de Parkinson au stade des complications motrices** depuis les vingt dernières années. (71) Plusieurs études ont montré que la SCP du noyau sous-thalamique permet une amélioration des **symptômes moteurs** de la Maladie de Parkinson de 40 à 60% pouvant aller jusqu'à 10 ans après la chirurgie. (63,72) De plus, elle a également démontré son efficacité sur de nombreux **symptômes non moteurs** tels que les troubles du sommeil, cardiovasculaires, urinaires, gastro-intestinaux et sur la fatigue et les hallucinations. En somme, la SCP du noyau sous thalamique permet une amélioration des activités de la vie quotidienne et donc de la qualité de vie de ces patients. (71)

Du point de vue comportemental, les troubles du contrôle des impulsions liés à la quantité importante de dopamine délivrée par les traitements médicamenteux, peuvent être améliorés par la SCP grâce à la **réduction de ces traitements médicamenteux en postopératoire**. La diminution des traitements médicamenteux après la mise en place de la SCP peut également engendrer une apathie du fait d'une diminution des concentrations en dopamine. L'impact de la SCP sur les troubles de l'humeur tels que la dépression est variable : ils peuvent être améliorés, supprimés ou aggravés. Les tentatives de suicide et le suicide chez les patients stimulés sont rares mais possibles, avec un risque augmenté dans les trois ans suivant la chirurgie, c'est pourquoi un suivi au long cours est recommandé. (71,73)

Un **déclin cognitif** peut survenir chez 15 à 20% des patients, limitant considérablement le bénéfice de la SCP. Celui-ci peut provenir de dommages neuronaux pendant la chirurgie ou des effets de la stimulation après la chirurgie. Le déclin cognitif induit par la stimulation peut passer inaperçu car il peut apparaître lentement au fil du temps. S'il est reconnu, le déclin cognitif peut être **réversible** en modifiant les paramètres de la SCP. (74) Cependant, il n'existe actuellement aucun moyen efficace de prédire qui développera un déclin cognitif induit par la stimulation ou de sélectionner les paramètres de la SCP pour éviter cet effet secondaire. (75)

Le *globus pallidus* interne (GPi) postéoventral est également une cible intéressante dans la Maladie de Parkinson car sa stimulation permet une nette amélioration de la dystonie. Bien que la fréquence d'apparition des effets indésirables soit faible, l'apparition de bradykinésie et de troubles de la marche a été observée chez des patients. Ces effets indésirables peuvent généralement être gérés par l'adaptation des réglages de la SCP, aux dépens d'une réduction de l'efficacité sur la dystonie. Le choix entre la SCP du STN ou du GPi sera effectué à la suite de discussions au sein d'une **équipe pluridisciplinaire** et dicté par le profil clinique et les besoins du patient. (71)

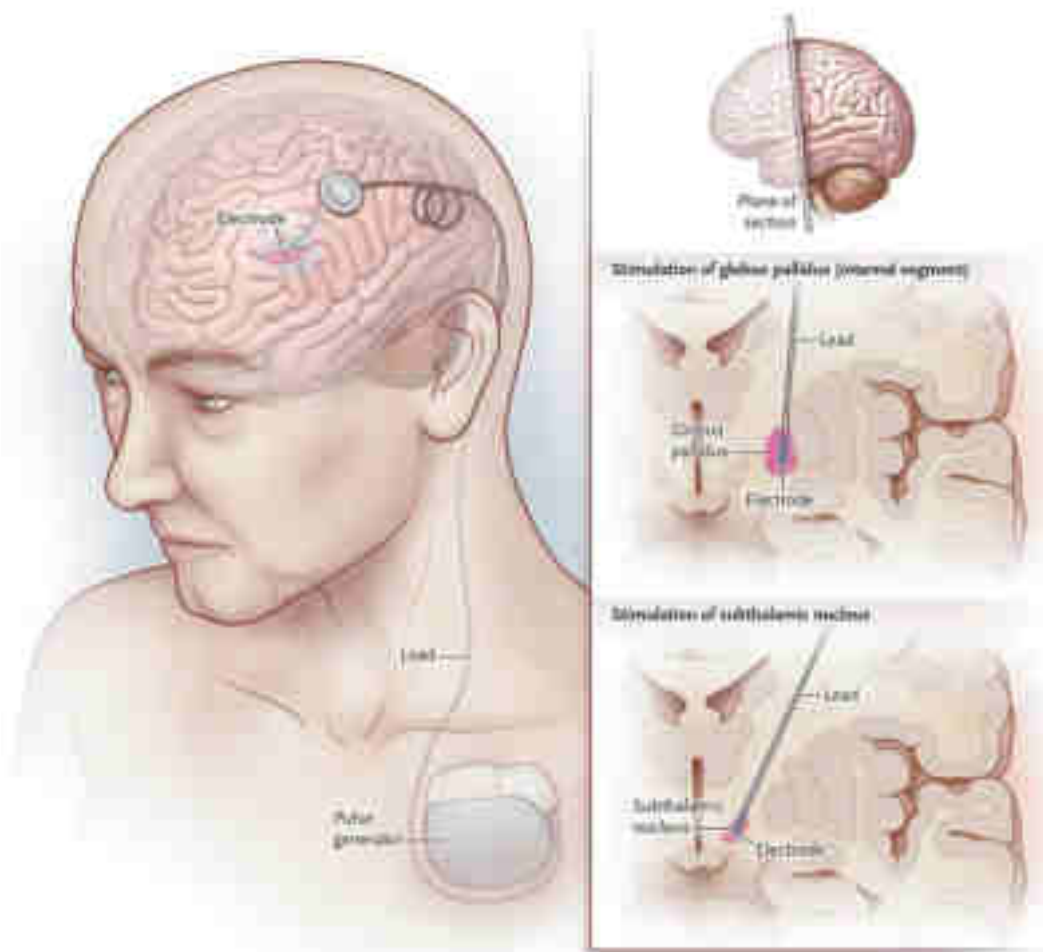


Figure 15 : Stimulation cérébrale profonde dans la Maladie de Parkinson. (84)

Pour rappel, la Maladie de Parkinson est caractérisée par une **activité accrue du GPi ainsi que du STN** du fait de la déplétion en dopamine qui perturbe l'équilibre entre les voies inhibitrices et excitatrices des ganglions de la base. En inhibant cette activité neuronale pathologique accrue du GPi ou du STN par lésion ou par SCP à haute fréquence de ces noyaux, l'akinésie, la rigidité et les tremblements sont diminués, ce qui conduit au **rétablissement d'un schéma de mouvement plus ou moins normal**. Par conséquent, le but du ciblage du GPi ou du STN par SCP à haute fréquence est de **diminuer leur hyperactivité pathologique**, ce qui contribuerait ainsi à restaurer des schémas de mouvements normaux chez les patients atteints de Maladie de Parkinson. (11)

Des comparaisons par paires ont montré que la neurostimulation, par rapport aux médicaments seuls, provoquait de plus grandes améliorations entre le moment de l'implantation et six mois. La neurostimulation a entraîné des améliorations de 24 à 38 % dans les sous-échelles d'évaluation de la qualité de vie lors de la maladie de Parkinson (PDQ-39) pour la mobilité, les activités de la vie quotidienne, le bien-être émotionnel, la stigmatisation et l'inconfort corporel. Les événements indésirables graves étaient plus fréquents avec la neurostimulation qu'avec les médicaments seuls (13 % contre 4 %, $P < 0,04$) et comprenaient une hémorragie intracérébrale fatale. La fréquence globale des événements indésirables était plus élevée dans le groupe médicamenteux (64 % contre 50 %, $P = 0,08$). (63)

II.A.2. Matériel

Actuellement, le matériel utilisé pour la SCP est composé d'une ou deux **électrodes reliées via un câble d'extension à un générateur d'impulsion implanté** (GII). Chaque fil d'électrode est un long tube d'environ 40 cm et pouvant avoir un diamètre allant de 1,27 mm à 1,50 mm, selon le fabricant. Elles sont constituées de fils de platine-iridium et de connecteurs en alliage de nickel enveloppés dans une gaine en polyuréthane. (cf *Annexe 4 : Composition d'une électrode*). Le platine-iridium est choisi en raison de sa toxicité minimale et de ses excellentes propriétés de conduction. (76) L'extrémité distale comprend des **anneaux métalliques appelés plots ou contacts** qui permettront de délivrer des impulsions électriques aux régions focales du cerveau. (77) Les électrodes utilisées initialement, lors de la première mise en place d'une SCP, n'avaient qu'un seul contact. Aujourd'hui, la configuration standard des électrodes est quadripolaire pouvant fournir une stimulation dans toutes les directions autour de la sonde. De nouvelles électrodes à huit plots permettent d'optimiser les réglages de la stimulation au niveau spatial en ciblant plusieurs structures anatomiques en même temps. (78)

Depuis 2015, l'utilisation d'**électrodes directionnelles**, permet une distribution plus précise du champ électrique améliorant ainsi la fenêtre thérapeutique et l'efficacité tout en réduisant les effets indésirables.(76) Sur ces dernières, deux des quatre contacts sont divisés en trois subdivisions radiales qui permettent d'**orienter le courant en direction des structures cibles visées**. Chaque plot ou contact peut être activé indépendamment des autres afin de concentrer et cibler plus précisément une zone et réduire théoriquement le courant nécessaire pour produire des effets thérapeutiques. (78) Cela permet également d'éviter une stimulation non souhaitée des structures adjacentes pouvant provoquer des effets secondaires. (79) Bien qu'elles offrent des capacités améliorées en raison d'un nombre accru de contacts disponibles, les électrodes directionnelles ajoutent de la complexité à l'implantation chirurgicale et créent des défis pour la programmation. (76)

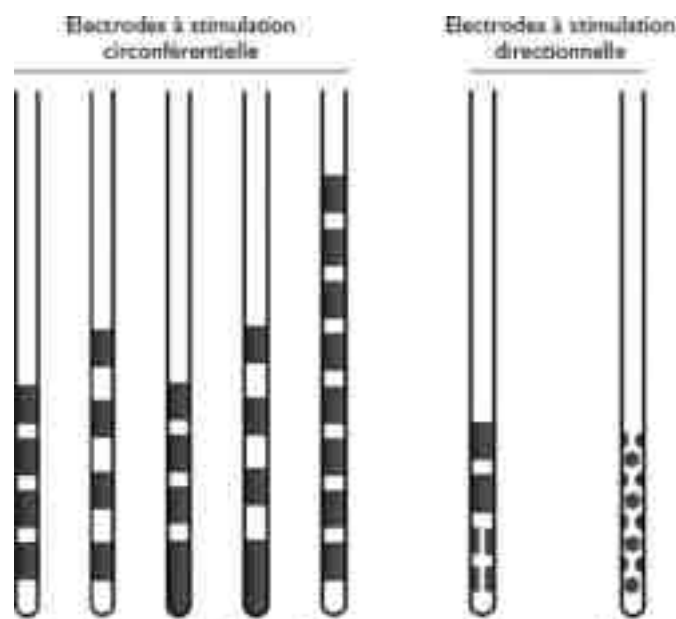


Figure 16 : Différentes électrodes utilisées actuellement. (73)

En fonction du fabricant, la conception des électrodes varie. En effet, l'espacement entre les plots de même que leur nombre et leur forme peuvent différer. Plus l'espacement entre les plots est grand, plus la gamme des cibles neurales est importante. Inversement, plus l'espacement est faible et plus un contrôle précis de la stimulation sera possible. (76)

Chaque électrode est reliée au générateur d'impulsions implanté grâce à une extension sous-cutanée qui passe du crâne à la région rétro-auriculaire jusqu'à la cage thoracique (où est généralement situé le Générateur d'Impulsions Implanté (GII)). (80) Le premier générateur à impulsion utilisé permettait uniquement une stimulation unilatérale de fréquence 130Hz. Bien que cette fréquence soit la plus utilisée dans la SCP actuellement, la mise à disposition de GII à double canal permet une SCP bilatérale, pouvant délivrer un courant d'une fréquence allant jusqu'à 250Hz. (79)

La conception des générateurs d'impulsions a également évolué du point de vue ergonomique. En effet, la taille a été réduite, le plus léger pèse 29,1 g, tandis que les dispositifs **GII standards vont de 40 g à 67 g**. Les bords sont plus arrondis limitant l'inconfort mais surtout les ruptures cutanées pouvant conduire à une infection. Actuellement, presque tous les GII sont **compatibles avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM)** ce qui apporte un avantage non négligeable. (76)

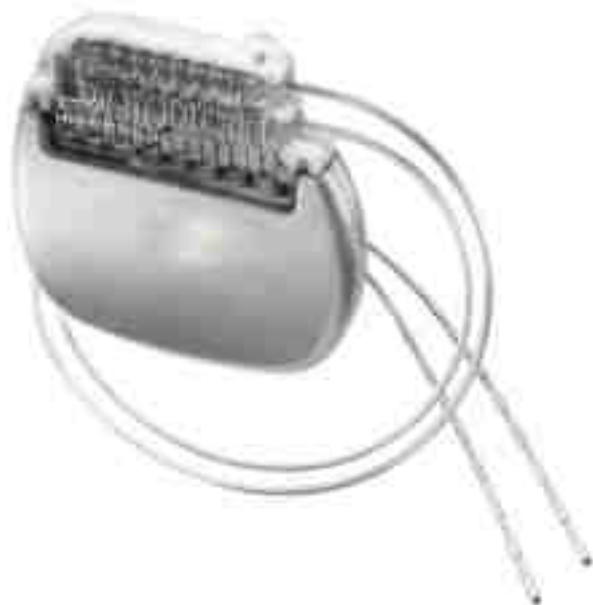


Figure 17 : Générateur d'impulsions implantable relié aux électrodes. (80)

Depuis les années 2008, les patients peuvent également décider d'avoir un **GII rechargeable** qui est plus petit et nécessite d'être rechargé à domicile à peu près une heure une fois par semaine ou un **GII non rechargeable**, légèrement plus grand et sans besoin de recharge, mais nécessitant un changement par opération chirurgicale tous les cinq ans. (76,79) Les patients avec un GII rechargeable nécessitent moins de chirurgie de remplacement, diminuant ainsi les risques liés à la chirurgie tels qu'une infection ou une mauvaise cicatrisation. (81) De plus, les batteries rechargeables sont moins susceptibles d'induire des changements cliniques inattendus tels qu'une aggravation des symptômes alors que le courant des batteries non rechargeables devient irrégulier à mesure que celles-ci s'épuisent. Les patients sont alors tenus de vérifier régulièrement l'état de la batterie et doivent la recharger régulièrement grâce à un appareil portatif. (82) Le patient dispose alors du matériel adapté chez lui comprenant un chargeur, une station de base et une alimentation. Le système de chargement inclut également un collier de recharge qui accueille le chargeur au-dessus du stimulateur. (83)



Figure 18 : Matériel nécessaire au chargement de la batterie de la SCP. (80)

A : collier de recharge / B : station de base / C : câble d'alimentation et adaptateur / D : contre poids du collier de recharge / E : chargeur / F : espaceur de chargement.

Le rechargement peut se faire **tous les jours pendant 5 à 30 minutes** ou pendant **30 minutes à 4 heures toutes les 1 à 2 semaines** en fonction des paramètres de stimulation et du mode de vie du patient. Il ne doit pas être réalisé la nuit car il y a un risque de surchauffe et donc de brûlure. Au fil du temps et des rechargements, il est possible que la batterie du stimulateur perde en capacité ce qui signifie qu'il faudra la recharger plus souvent. (83)

II.A.3. Fonctionnement

La stimulation cérébrale profonde est un dispositif médical qui permet de **moduler l'activité neuronale** au niveau des régions cérébrales pour y restaurer ces fonctions. (84) Pour rappel, la Maladie de Parkinson est le reflet d'un trouble de l'équilibre entre les voies indirectes (gabaergique) et directes (glutamatergique) entraînant une mauvaise régulation dopaminergique et donc une hyperactivité des deux principaux points d'entrée du réseau (striatum et STN) et à une production inhibitrice excessive du GPi. (4,13) Le mécanisme précis responsable des effets cliniques de la SCP sur les symptômes de la Maladie de Parkinson est encore discuté. (85)

Le générateur d'impulsions implantable (GII) également appelé batterie, agit comme un stimulateur en envoyant des **signaux électriques au niveau des électrodes**. Ces signaux électriques peuvent avoir différentes amplitudes, largeurs d'impulsion ou fréquences. Habituellement, l'**amplitude** est le critère le plus facile à manipuler et est réglable sur une plage de 1 à 5V. A noter qu'une amplitude

plus élevée n'entraîne pas de bénéfice clinique supérieur. La **largeur d'impulsion** est généralement maintenue à 60 microsecondes bien qu'elle puisse être augmentée jusqu'à 200 microsecondes grâce au GII les plus récents, mais cela nécessite d'utiliser des électrodes adaptées et compatibles. Enfin, la plage thérapeutique des **hautes fréquences** est comprise entre 100 et 200 Hz pour stimuler les zones cibles du cerveau.

Afin d'éviter les effets « hors cible », les extensions reliant le générateur d'impulsions implantable et les électrodes sont enveloppées dans du caoutchouc de silicone permettant d'isoler le courant tout en permettant une flexibilité, une forte résistance et une hydrophobicité de ce fil. (86) La nouvelle technologie de **contrôle du courant indépendant multiple** (MICC) permet de gérer séparément le courant envoyé à chaque contact de l'électrode, ouvrant ainsi la possibilité de faire varier le courant au sein d'une même électrode. La combinaison de cette nouvelle technologie associée aux électrodes directionnelles permet une **meilleure malléabilité** pour stimuler précisément la ou les zones souhaitées du cerveau et **réduire le risque d'effet indésirable** dû à la stimulation de zones non souhaitées. (79)

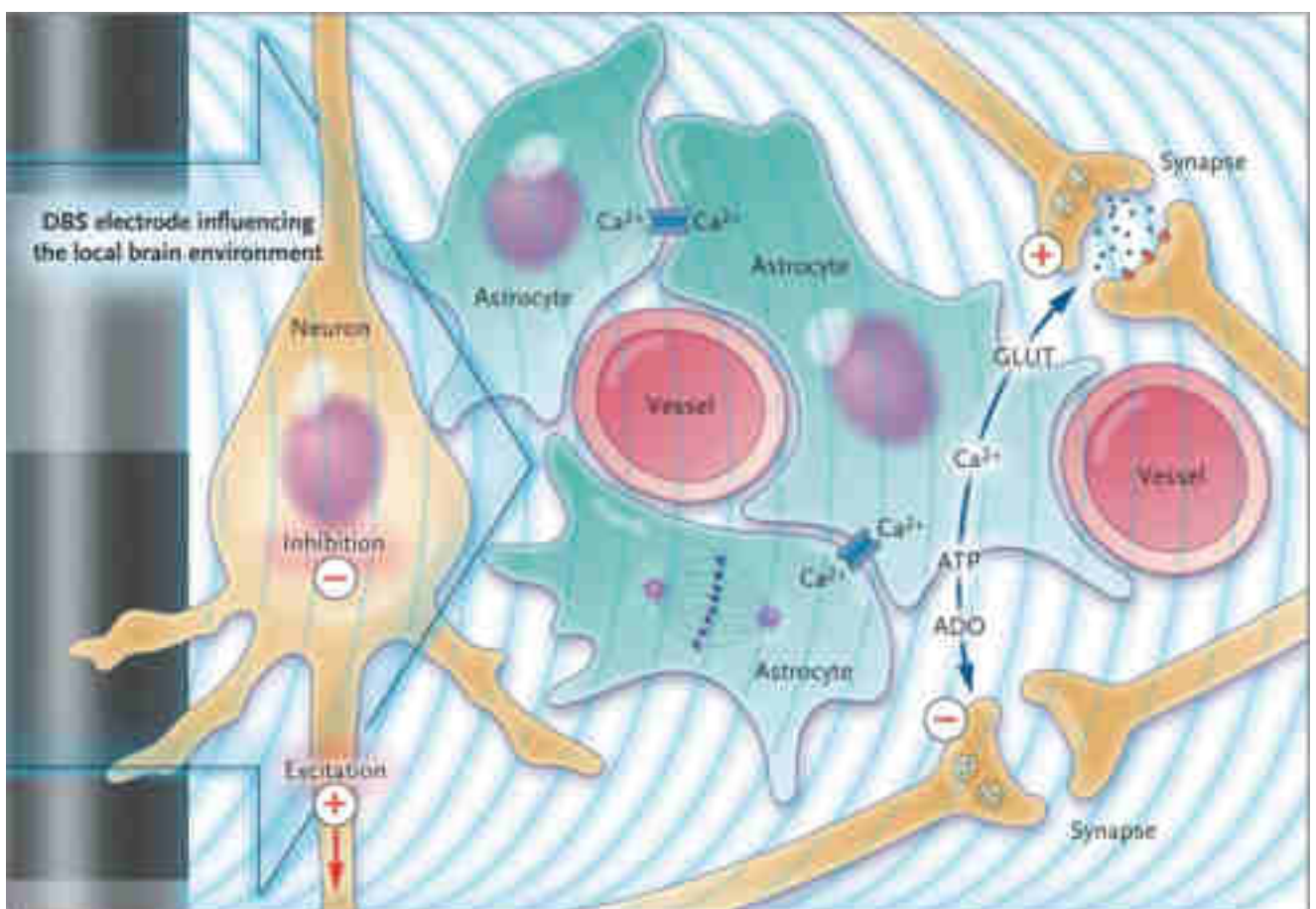


Figure 19 : Effets locaux de la stimulation cérébrale profonde. (87)

Au niveau local, le courant électrique produit par l'électrode à gauche sur le schéma ci-dessus, va **inhiber les corps cellulaires neuronaux gabaergique**, voisin à l'électrode, qui sont inhibiteur ce qui va entraîner une excitation les axones voisins et donc du STN. Le courant électrique va également agir au niveau des synapses et incite les astrocytes à libérer du calcium pour favoriser la libération locale de neurotransmetteurs tels que l'adénosine (ADO) ou le glutamate (GUT) qui **diminuerai l'activité oscillatoire anormale dans le thalamus** pouvant être responsable de tremblements. (88) Le courant électrique augmente aussi le flux sanguin qui va **stimuler la neurogenèse**. Ces différents effets vont se produire de manière cumulative au sein du réseau neuronal et au-delà. (87)

La SCP ne repose pas uniquement sur une bonne sélection des patients ou encore un bon positionnement des électrodes. Ce sont des critères primordiaux, en effet, mais la meilleure sélection couplée au meilleur positionnement peut s'avérer inefficace et entraîner des effets indésirables si la programmation n'est pas optimale. C'est pourquoi, le meilleur contact de l'électrode doit être identifié pour chaque hémisphère du cerveau. (79)

Différentes méthodes de stimulation peuvent être utilisées bien que la plupart des patients présenteront une amélioration avec une stimulation monopolaire dans laquelle **un contact de l'électrode est utilisé comme cathode tandis que le GII est utilisé comme anode**. Le courant est donc dirigé du GII vers l'électrode. C'est la méthode la plus économe tout en permettant d'explorer la cible dans sa totalité. La **stimulation monopolaire** assure une diffusion radiale du courant couvrant un espace plus ou moins sphérique autour du contact activé. (89)

Lorsque la zone à atteindre est plus grande (principalement dans la SCP du GPi mais pas dans le STN qui est plus petite), il est possible de déterminer deux contacts qui seront utilisés comme cathode c'est ce qu'on appelle la **stimulation monopolaire double**.

La **stimulation bipolaire**, quant à elle, peut être utilisée, notamment lorsque la cible à stimuler est petite, comme dans la SCP du STN ou lorsque la stimulation monopolaire a une fenêtre thérapeutique étroite. Cette méthode de stimulation utilise **un contact de l'électrode comme anode et un autre comme cathode**. Le courant circule alors entre deux contacts d'une électrode et crée un champ plus étroit et focalisé près de la cathode. (76)

Dans les cas les plus complexes, il est possible d'utiliser une **stimulation d'entrelacement** ou « multistim » qui permet d'alterner rapidement entre différents paramètres de la stimulation. Pour cela, il faut utiliser deux ou plusieurs contacts successivement afin de stimuler plusieurs cibles neuronales qui se trouvent le long de la trajectoire de l'électrode. Cette méthode peut être utilisée pour améliorer deux caractéristiques cliniques distincts comprenant des fenêtres thérapeutiques et des variables électriques différentes, pour éviter les effets secondaires de propagation du courant, pour augmenter les fréquences de stimulation ou encore pour atteindre une zone cible plus large sans risque d'effet indésirable que l'on retrouve dans les stimulations monopolaires. La programmation alternative nécessite plus d'énergie et **réduit donc la durée de vie de la batterie** par rapport à la stimulation monopolaire. (90)

Dans tous les cas, la stimulation monopolaire est la première à être testée car elle nécessite généralement une intensité de stimulation plus faible aux autre stimulation. (89) Pour chacune de ces méthode, il est possible d'établir une **stimulation directionnelle**, comme vue précédemment, qui permet de diriger le courant plus précisément d'un côté ou de l'autre de l'électrode afin de diminuer les effets secondaires dus à la stimulation d'une zone non souhaité. (76,79)

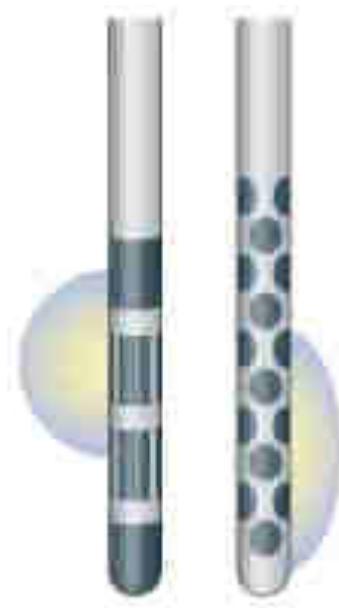


Figure 20 : *Différentes méthodes de stimulation.* (73)




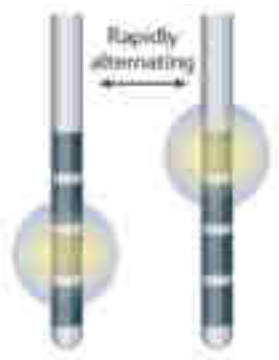
	Stimulation monopolaire	Stimulation monopolaire double	Stimulation bipolaire	Stimulation entrelacée
Représentation				
Cathode / anode	Un contact cathode GII anode	Deux contacts cathode GII anode	Un contact cathode Un contact anode	Plusieurs contacts cathode et anode successif
Caractéristiques	Diffusion radiale / sphérique autour du contact activé, exploite la totalité de la cible	Diffusion radiale / sphérique autour du contact activé, exploite la totalité de la cible	Champs électriques plus étroits, focalisés autour de la cathode	Alternance rapide entre différents paramètres, zone cible plus large
Localisation	STN	GPI	STN	GPI
Avantages	Économe pour les petites zones à stimuler	Économe pour les grandes zones à stimuler	Pour le petites cibles	Améliore deux caractéristiques cliniques distinctes, évite les effets secondaires de propagation
Inconvénients	/	/	Moins économe	Nécessite plus d'énergie et réduit la durée de vie de la batterie.

Figure 21 : Tableau comparatif des différentes méthodes de stimulation.(76)(89)(90)

Actuellement, les systèmes de SCP utilisés sont dits « **en boucle ouverte** », c'est-à-dire que l'ajustement des paramètres ne s'appuient pas sur l'évaluation directe de l'état du cerveau. En revanche, le système dit « **en boucle fermée** » quant à lui, à l'heure actuelle encore en étude, permettrait de régler un ou plusieurs paramètres de stimulation directement grâce à la réponse du cerveau ou du corps. La **SCP adaptative** permet donc l'ajustement des paramètres suivant l'évolution de l'état cérébral au cours du temps. Dans les études cliniques préliminaires, cette application a permis de **réduire les effets secondaires de la stimulation** tels que la dysarthrie et les dyskinésies. Pour l'instant, cette technologie n'est validée chez l'Homme que pour des prototypes externes non implantables mais des études plus larges à long terme pourraient permettre de valider cette technologie adaptée à des dispositifs implantables. (71,76,91)

Le fonctionnement de la stimulation est basé sur différents caractères qui modulent le courant envoyé tels que l'amplitude, la fréquence ou encore la largeur d'impulsion.

Tout d'abord, l'**amplitude** représente la hauteur maximum atteinte par l'onde par rapport à sa position de repos, contrôlant ainsi l'**intensité de la stimulation**. Les amplitudes thérapeutiques de la SCP varient généralement entre 1 et 3,5V.

La **fréquence** est la mesure du nombre de répétitions d'un phénomène par unité de temps. Actuellement, la fréquence des impulsions délivrées par les neurostimulateurs peut être réglée entre 2 et 250 Hz. Néanmoins, aux fréquences inférieures à 50Hz, aucun effet n'a été observé tandis qu'au delà de 50Hz, l'amplitude des tremblements, l'akinésie ou encore la rigidité peuvent être diminuées jusqu'à atteindre un plateau autour de 130Hz.

La **largeur d'impulsion** fait référence à la durée de chaque impulsion électrique délivrée et est couramment de 60 μ s bien que les valeurs peuvent varier de 60 μ s à 450 μ s car le courant nécessaire pour stimuler un élément neuronal diminue de manière non linéaire lorsque la largeur d'impulsion augmente. Ainsi, lorsqu'une fréquence fixe de 130Hz est utilisée, la largeur d'impulsion optimale est de 60 μ s c'est pourquoi ces deux paramètres sont généralement utilisés simultanément et ne sont pas modifiés. (89,92)

Enfin, la **forme d'onde** de stimulation c'est-à-dire la forme du courant en fonction du temps peut influencer le nombre et le type d'éléments neuronaux activés. Dans la SCP, les formes d'ondes sont répétées à des intervalles inter-pulsés pour créer un schéma de stimulation. La comparaison de différentes formes d'ondes suggère que les impulsions biphasiques symétriques produisent une plus

grande suppression des symptômes moteurs de la Maladie de Parkinson par rapport aux formes d'ondes symétriques conventionnelles mais entraînent une décharge de la batterie plus rapide. (76)

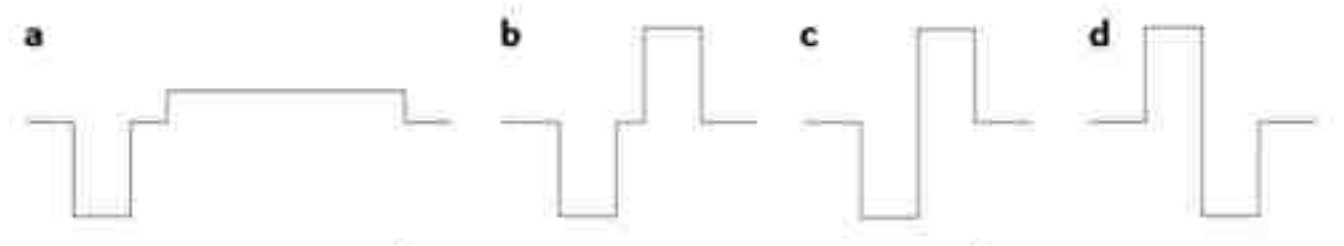


Figure 22 : Différents types d'ondes pouvant être utilisés avec la SCP. (73)

Le schéma (a) représente une **onde biphasique asymétrique** avec une phase cathodique de courte durée suivie d'un délai d'interphase retardé et une phase anodique ou de recharge de longue. Le schéma (b) représente une forme d'**onde biphasique symétrique** avec une phase cathodique et anodique égale tout comme le (c) et (d) mais ces dernières ont un délai d'interphase nul.(76)

II.B. Mise en place de la Stimulation Cérébrale Profonde

II.B.1. Critères d'inclusion/exclusion

La sélection des patients pouvant bénéficier de la mise en place de la SCP doit être **rigoureuse** afin de pouvoir caractériser avec succès les patients qui présenteront un bénéfice sur le long terme. Elle se fait par le biais d'une **équipe pluridisciplinaire** composée de neurologues, neurochirurgiens, psychiatres, neuropsychologues et infirmiers spécialisés dans la SCP. (93) Cette sélection est basée sur le **programme CAPSIT-PD** (*Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease*) qui a pour objectif principal de fournir une **échelle d'évaluation commune minimale** pour les patients atteints de la Maladie de Parkinson. (93)

Le programme comprend quatre sections :

- la première regroupe les **critères de sélection des patients**,
- la deuxième les **définitions des concepts et des termes**,
- la troisième les **recommandations sur les fréquences et les périodes d'évaluation**
- la dernière partie rassemble les **discussions détaillées sur les tests à utiliser pour la quantification des symptômes**. (94)

Cependant, ces critères élaborés en 1999 sont aujourd'hui **restrictifs et dépassés** du fait de l'évolution des connaissances sur la maladie de Parkinson. Selon le CPASIT-PD, 1,6% des patients seraient éligibles à la SCP, tandis que 4,5% des patients seraient éligibles en appliquant des critères plus souples. (95)

Le premier critère de sélection repose sur la durée du diagnostic de la Maladie de Parkinson. En effet, lors des premières années, il y a un risque plus élevé de faux diagnostic car la Maladie de Parkinson peut être confondue avec d'autres pathologies à symptomatologie semblable mais bien souvent évoluant plus rapidement. (79) C'est donc dans le but de laisser aux formes atypiques de parkinsonisme le temps de devenir évidentes que le **diagnostic de Maladie de Parkinson idiopathique doit être posé depuis au moins 5 ans**, en gardant toujours à l'esprit le risque d'erreur de diagnostic. Les progrès pour le diagnostic des dernières années permettraient de réduire cette durée à 4 ans. (96) Dans la même optique, des critères de diagnostic consensuels qui permettent de diagnostiquer l'atrophie multi systématisée, la paralysie supra nucléaire progressive ou encore la démence à corps de Lewy, sont des critères d'exclusion à la SCP. (93)

Le second critère, qui plus est, est considéré comme le **meilleur prédicteur de résultat** pour la réponse postopératoire, est la **réponse au test de provocation à la L-DOPA entraînant une diminution d'au moins 33% du score MDS-UPDRS**. (97) Le principe de ce test est de déterminer la **Dopa-sensibilité** et donc l'amélioration due au traitement à la L-DOPA, suite à un arrêt complet de ce dernier. Pour ce faire, la L-DOPA doit être arrêtée 12 heures avant le test de même que les agonistes dopaminergiques doivent être arrêtés 72 heures avant le test. Une fois ces temps écoulés, une mesure du score MDS-UPDRS III sera effectuée une première fois « **OFF-med** » puis le patient recevra 1,5 fois la dose équivalente de L-DOPA qui est prise habituellement chaque matin. (97) Une seconde mesure du score MDS-UPDRS III sera alors effectuée « **ON-med** » lors du pic plasmatique après la prise de L-DOPA. (79) Cette corrélation entre l'amélioration du test de provocation à la L-DOPA et l'amélioration après la mise en place de la SCP est non seulement quantitative mais également qualitative. En effet, si le test de provocation à la L-DOPA permet une amélioration des troubles de la marche, il est fort probable que la SCP améliore elle aussi les troubles de la marche. Tout comme si les symptômes les plus gênants ne répondent pas à la L-DOPA, le patient a de fortes chances de ne pas répondre à la SCP. (79)

La possibilité d'un déclin cognitif suite à l'implantation d'une SCP nécessite au préalable la **sélection de patients sans démence** avant l'opération ou **sans maladie neuropsychiatrique non contrôlée**. Ces critères sont évalués à l'aide de différents tests et échelles neuropsychologiques et neuropsychiatriques comme l'échelle d'évaluation de la démence de Mattis ou la MoCA (*Montreal*

Cognitif Assessment) (Cf. *Annexe 5 : Échelle d'évaluation neurocognitive MOCA*) qui est une version simplifiée, ou encore l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg. (98,94,79)

En ce qui concerne l'âge du patient, il n'y a **pas de limite définie**. Néanmoins, dans la plupart des études, un âge supérieur à 70 ans est un critère d'exclusion du fait du risque plus important de comorbidité, de déclin cognitif ou encore de complications globales à la chirurgie. Des preuves récentes montrent que la SCP est sûre dans le suivi à court terme des patients de plus de 75 ans mais les résultats sur le long terme font défaut. (99)

Certains critères sont des **contre-indications absolues** à la chirurgie tels que la présence d'une **affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme** comme un cancer ou un diabète sévère, une insuffisance cardiaque, respiratoire ou encore la prise d'un traitement anticoagulant augmentant le risque opératoire. (100) De même, une imagerie préopératoire, l'IRM, est obligatoire avant toute chirurgie afin de déceler ou non une atrophie corticale sévère, par exemple, qui augmenterait le risque hémorragique durant l'opération mais également le risque d'hématomes sous-duraux postopératoires. (99)

Comme indiqué ci-dessus, les troubles psychiatriques non contrôlés comme un syndrome dépressif doivent être corrigés avant l'opération sinon ils seront considérés comme une contre-indication à l'implantation. En revanche, des hallucinations ou une psychose secondaire à de fortes doses de traitement dopaminergique ne contre-indiquent pas formellement la SCP. En cas de démence débutante, une réévaluation au minimum six mois plus tard doit être réalisée afin de constater ou non une évolution progressive.

Enfin, les **signes axiaux** tels que la dysarthrie, les troubles de l'équilibre, les troubles de la marche (freezing et chutes) résistant au traitement dopaminergique sont une contre-indication à la chirurgie. En effet, s'ils ne sont pas améliorés par la dopathérapie, ils ne seront pas non plus améliorés par la chirurgie. (101)

En résumé, la **SCP du NST** concerne principalement les patients âgées de 65 à 70 ans présentant une Maladie de Parkinson évoluant depuis au moins 5 ans, au stade de fluctuations motrices sévères et ayant des dyskinésies invalidantes malgré un traitement médicamenteux optimal. L'indication opératoire est retenue selon le retentissement fonctionnel de la maladie, c'est-à-dire, l'impact familial, social et/ou professionnel que celle-ci peut avoir sur le patient ainsi qu'en l'absence d'amélioration possible sous traitements médicamenteux. En revanche, elle est exclue chez les patients présentant des signes axiaux

trop importants et non améliorés par la prise de L-DOPA, des troubles psychiatriques passés ou actuels importants ou encore la présence d'une affection médicale grave ou une pathologie associée.

La **SCP du GPi**, quant à elle, est principalement indiquée chez les patients souffrant d'importantes dyskinésies car elle permet leur réduction drastique voire leur suppression. Elle est réalisable jusqu'à l'âge de 75 ans sous réserve d'un état général satisfaisant et de l'absence de contre-indications.

Enfin, la **SCP du VIM** est réservée aux patients dont la maladie présente principalement un tremblement et est réalisable jusqu'à 75 ans sous réserve d'un état général satisfaisant et également de l'absence de contre-indications. Il est primordial de prendre en considération le contexte social et personnel du patient avant de prendre une décision finale et de tenir compte de ses attentes ainsi que de sa capacité à tolérer une intervention neurochirurgicales longue et à accepter des contraintes liées au suivi ultérieur. (102)

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Diagnostique de la Maladie de Parkinson idiopathique depuis au moins 5 ans.	Parkinsonisme, atrophie multi systématisé, paralysie supra nucléaire progressive, démence à corps de Lewy.
Diminution d'au moins 33% du score MDS-UPDRS suite au test de provocation à la L-DOPA.	Pas ou peu de diminution du score MDS-UPDRS après le test de provocation à la L-DOPA. Signes axiaux résistants au traitement dopaminergique
Absence de démence ou de maladie neuropsychiatrique non contrôlé.	Déclin cognitif, syndrome dépressif non contrôlé
Age < 70 ans	Age > 70 ans
État général bon	Comorbidités, affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme (cancer, diabète sévère...)
IRM cérébrale sans anomalie.	IRM cérébrale présentant une anomalie (atrophie corticale sévère)
Bon environnement socio-familiale et motivation	Manque de soutien, manque de motivation

Figure 23 : Tableau récapitulatif des différents critères d'inclusions et d'exclusions. (93)

II.B.2. Risques / complications

Les principaux risques, bien qu'ils soient **rare**s, sont ceux **liés à la chirurgie**. En effet, une **hémorragie intracrânienne** est retrouvée dans 4,4% des cas pouvant entraîner des déficits permanents. Le **risque d'infection du matériel** est la complication la plus fréquente et est non négligeable, car elle représente 5,1% des cas et peut causer de lourdes séquelles voire le retrait du matériel. (79)(87) Des **séquelles neuropsychologiques et/ou neurocomportementales** ont été rapportées chez 15 à 21% des patients après la mise en place de la SCP. Plusieurs facteurs indépendants du patient peuvent être mis en cause tels qu'un âge avancé, une altération de l'attention, des doses élevées de médicaments antiparkinsoniens... De même que la mise en place d'une SCP permet une diminution souvent drastique des doses de médicaments, celle-ci peut entraîner des phénomènes de sevrage médicamenteux. (103)

D'autres complications concernant les électrodes et extensions de la SCP peuvent également avoir lieu. On retrouve principalement la fracture de l'électrode, un dysfonctionnement, une migration ou encore des réactions de rejet immunitaire.

Tout d'abord, le bon placement des électrodes est primordial pour un fonctionnement optimal. (86) C'est pourquoi des **imageries pré-, per- et post- opératoires sont inéluctables**. Ces imageries peuvent montrer un déplacement (jusqu'à 5 mm) des électrodes qui peut s'expliquer par le fait que durant l'opération, l'air envahit l'espace sous-dural entraînant la perte du liquide céphalo-rachidien mais également par le fait que le cerveau bouge au cours du temps. (104) Le déplacement des électrodes, même de quelques millimètres peut entraîner un changement de zone de stimulation et donc la SCP pourrait ne plus être efficace. Ces déplacements peuvent également être dus à une erreur technique, une mauvaise fixation de l'électrode ou encore une pneumocéphalie. Des IRM ou tomodensitogrammes seront donc effectués régulièrement pendant et après l'opération pour visualiser un déplacement ou non, bien qu'une chirurgie secondaire pour remettre les électrodes en place est rare du fait des risques encourus (86)

Une autre complication est la **réponse du système immunitaire à un corps étranger**. En effet, lors de l'introduction de l'électrode dans le cerveau, cette dernière déclenche une cascade inflammatoire. Cette réaction inflammatoire des tissus environnants peut entraîner l'adsorption de protéines, le recrutement et l'activation des cellules microgliales (cellules inflammatoires résiduelles du SNC), la libération de cytokines, la formation de cicatrices gliales autour de l'électrode et de ce fait, l'échec de l'implant au fil du temps. En effet, la **cicatrice gliale**, principalement composé d'astrocytes, se forme au niveau de la lésion créée lors de l'implantation de l'électrode et constitue une véritable barrière physique

et biochimique à la régénération des axones lésés. (105) Cette réaction joue un rôle primordial dans la protection contre les agents infectieux et la réparation des tissus endommagés. Néanmoins, à long terme, elle est défavorable car elle entraîne souvent des dommages aux neurones et aux microélectrodes conduisant à la prolifération d'une cicatrice gliale autour des sondes implantées qui empêche les neurones d'être stimulés. (106) Lors de la mise en place des électrodes dans le cerveau, une couche de **protéines sériques** composés de fibrinogène et d'albumine est adsorbée à la surface de l'électrode activant les microglies et macrophages et permettant l'initiation de la réponse tissulaire aigüe. Lorsque celle-ci diminue, la réponse tissulaire chronique débute et les microglies autour des électrodes sécrètent des enzymes lytiques et espèces réactives de l'oxygène afin d'éliminer le corps étranger. De plus, la microglie libère des **cytokines pro-inflammatoires** telles que l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), qui activent ensuite les astrocytes. Ces astrocytes activés prolifèrent et finissent par former une cicatrice gliale dense autour des électrodes réduisant la transmission du signal en augmentant l'impédance de l'interface tissu – électrode mais également en augmentant la distance électrode-neurones cibles. (107,108)

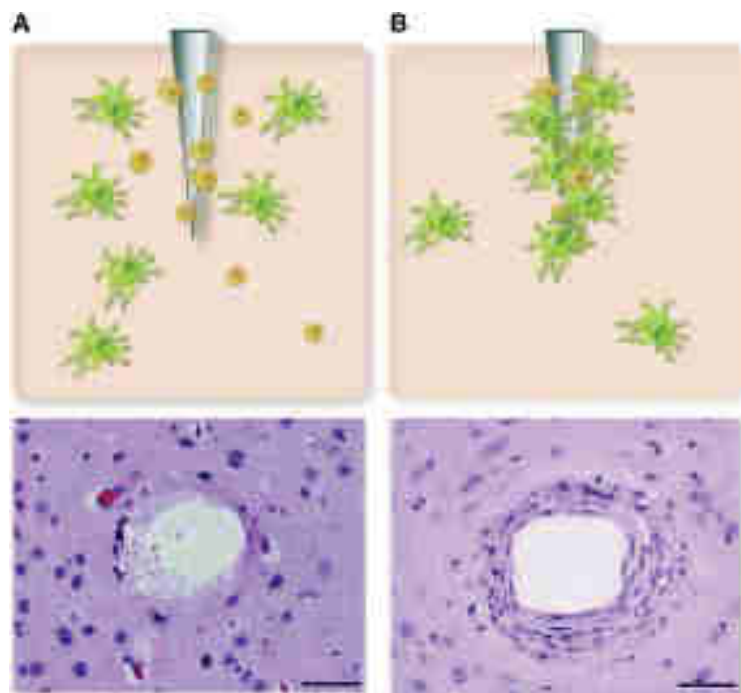


Figure 24 : Réaction inflammatoire aigüe (A) et chronique (B) autour des électrodes de neurostimulation.(102)

Pour limiter et contrôler cette réponse, certains matériaux peuvent être utilisés pour recouvrir l'électrode. Le contact entre l'électrode et les neurones est primordiale pour le bon fonctionnement de la SCP de même que l'adsorption des protéines et l'adhérence des fibroblastes à la surface du matériau pour l'incorporation dans le tissu. En revanche, l'activation et l'adhésion des fibroblaste et les réactions des macrophages doivent être évitées. (86)

Il existe également un **risque de détérioration des électrodes** provoqué par la charge d'électricité envoyée dans ces dernières. En effet, après chaque impulsion de stimulation, le courant doit être dissipé afin d'éviter que la charge par unité de surface soit trop importante. Lorsque le potentiel dépasse la limite maximale, le risque est qu'une hydrolyse se produise et que l'électrode se corrode entraînant la dissolution des matériaux de l'électrode. L'hydrolyse va également permettre la production de gaz tel que l'oxygène et des espèces réactives d'oxygène et d'azote engendrant un stress oxydatif et endommageant les cellules et donc la fonction cérébrale. Afin d'éviter ces dommages de matériel et donc tissulaires, la quantité maximale de charge par unité de surface, qui peut être injectée dans l'électrode sans provoquer de dommage, doit être mesurée. Elle dépend de la forme d'onde de stimulation, du matériau, de la taille et de la forme de l'électrode. Dans la SCP, la capacité d'injection de charge doit être la plus élevée possible. (86,107,109,110)

II.B.3. Bilan pré – opératoire

Généralement, deux hospitalisations, 9 à 15 mois avant la date présumée de l'intervention sont nécessaires avant la **sélection définitive** du patient pour la SCP. La première dure de 4 à 5 jours et permet de s'assurer de l'absence de contre-indication à l'intervention. C'est durant cette hospitalisation, que le **bilan d'opérabilité** va être réalisé comprenant divers examens, notamment l'évaluation motrice basée sur le test de provocation à la L-DOPA, les tests neuropsychologiques, les entretiens psychologiques et psychiatriques, un examen général clinique et biologique ainsi qu'une IRM encéphalique. Puis, 6 à 12 mois plus tard, une deuxième hospitalisation permettra la réalisation du **bilan d'inclusion** au cours duquel le patient devra réaliser les mêmes examens que lors du bilan d'opérabilité afin de s'assurer de l'absence de contre-indication survenue entre les deux bilans. L'intervention sera envisagée un mois plus tard, en général. (102)

La mise en place des électrodes de stimulation nécessite une **précision millimétrique** afin de minimiser les erreurs de placements. C'est pourquoi, les imageries préopératoires et peropératoires doivent être optimales. (79) En effet, l'étude radiologique est la partie la plus importante pour l'implantation des électrodes car aucune méthode neurophysiologique pendant la chirurgie n'aura de sens si la ou les électrodes ne sont pas correctement centrées sur la cible. Donc, moins la méthode d'imagerie sera précise, plus il faudra de pistes exploratrices, plus le temps de la chirurgie augmentera ainsi que le stress du patient. De plus, une pénétration successive d'électrodes pour déterminer la bonne cible augmenterait le risque d'hémorragie et d'infection. (111)

Deux techniques d'imagerie cérébrale détaillée pour déterminer la cible avant la chirurgie stéréotaxique sont utilisées : l'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** ou la **tomodensitométrie (TDM)**. Bien que cette dernière ne souffre pas de distorsion d'image contrairement à l'IRM, les détails anatomiques manquent. La distorsion géométrique des images acquises par IRM est due à l'hétérogénéité du champ magnétique principalement en périphérie tandis que le centre du champ a tendance à être parfait. Néanmoins, une représentation spatiale inexacte entraînerait une impossibilité d'utiliser les images pour le ciblage chirurgical précis. C'est pourquoi, de nombreuses méthodes de correction de ces hétérogénéités ont été établies telles que l'intégration au logiciel de corrections qui améliorent considérablement la précision géométrique des IRM. (112) Couplés à l'imagerie précise du cerveau, des modèles informatiques ou plateformes, ouvertes à tout public, tels que Lead-DBS par exemple (<https://www.lead-dbs.org/>), sont disponibles pour **prédire le volume de tissus qui sera activé en fonction de la localisation anatomique de l'électrode** ainsi que des paramètres de stimulation choisis. Ces modèles sont basés sur des calculs de distribution du champ électrique autour de l'électrode de stimulation et des seuils de potentiels d'action établis grâce à des axones modèles. (113)

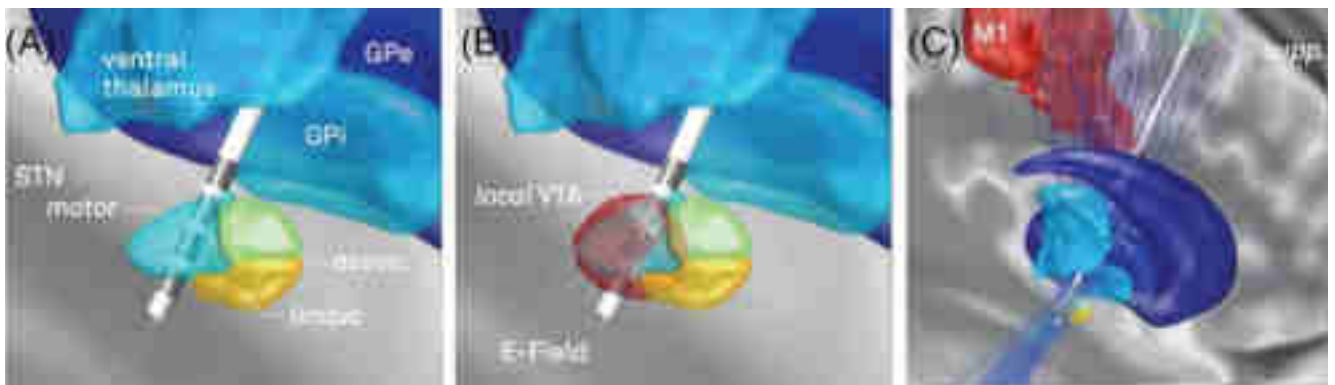


Figure 25 : Prédiction du volume tissulaire activé grâce au modèle informatique. (62)

La figure, ci-dessus représente trois couches qui **prédisent les effets de la SCP**. Le schéma (A) présente la couche anatomique avec l'électrode stimulation en relation spatiale implantée dans la cible souhaitée. La zone rouge sur le schéma (B) représente la distribution du champ électrique et donc le volume tissulaire qui serait activé lors de la SCP du STN, par exemple. Enfin, le schéma (C) indique les différentes régions qui pourraient être modulées par la stimulation. (65)

Créée en 2014, la boîte à outil Lead-DBS est **continuellement mise à jour** et complétée par de nouveaux outils pour des tâches telles que l'enregistrement non linéaire multispectral, les analyses de connectivité structurelle / fonctionnelle, la correction du décalage cérébral, la reconstruction des enregistrements de microélectrodes et détection de l'orientation des dériviatives DBS segmentées. (114)

Afin d'obtenir un état cérébral physiologique, les médicaments contre la maladie de Parkinson sont **arrêtés 12 heures avant la procédure**. (87)

II.B.4. Déroulement de l'opération

L'opération se déroule traditionnellement avec un **patient éveillé sans anesthésie générale**. Certaines étapes peuvent être réalisées avec un patient sédaté notamment lors de la création des trous de bavure dans le crâne après quoi le patient sera réveillé afin d'évaluer les enregistrements physiologiques et les réponses comportementales. (87) Les patients sont alors placés en décubitus dorsal avec la tête surélevée de 20 à 30° afin de limiter l'écoulement de liquide céphalo-rachidien lors de la chirurgie. (115) Cette opération nécessite la présence d'une **équipe pluridisciplinaire** comprenant un neurochirurgien fonctionnel, un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement et un infirmier spécialisé dans la SCP pour permettre son bon déroulement. (11)

Lors de la mise en place de la SCP, la précision est cruciale afin de minimiser au maximum les erreurs de placement des électrodes. Le positionnement incorrect peut non seulement entraîner une inefficacité du contrôle des symptômes par la SCP mais également des effets secondaires indésirables, un inconfort du patient voire l'échec total de la SCP. (116) Pour cela, un **cadre stéréotaxique** est installé minutieusement sur la tête du patient et laissé en place, fixé à la table d'opération, durant toute l'intervention chirurgicale. C'est un élément de base car il va permettre de **déterminer les coordonnées de la cible à atteindre** tout en permettant un **guidage précis** de l'outil du chirurgien et la **fixation de la tête**. (117) Ce cadre métallique d'environ 800g est composé d'une base rigide de forme rectangulaire, gravée avec des échelles millimétriques sur chaque côté, constituant ainsi un **système tridimensionnel de coordonnées cartésiennes**, surmontée de quatre piliers verticaux. Deux sont placés en avant en regard du front et deux autres sont positionnés en arrière au niveau de l'occiput. Le tout est fixé à l'aide de vis de façon à ce que le cadre ne bouge pas. (118)

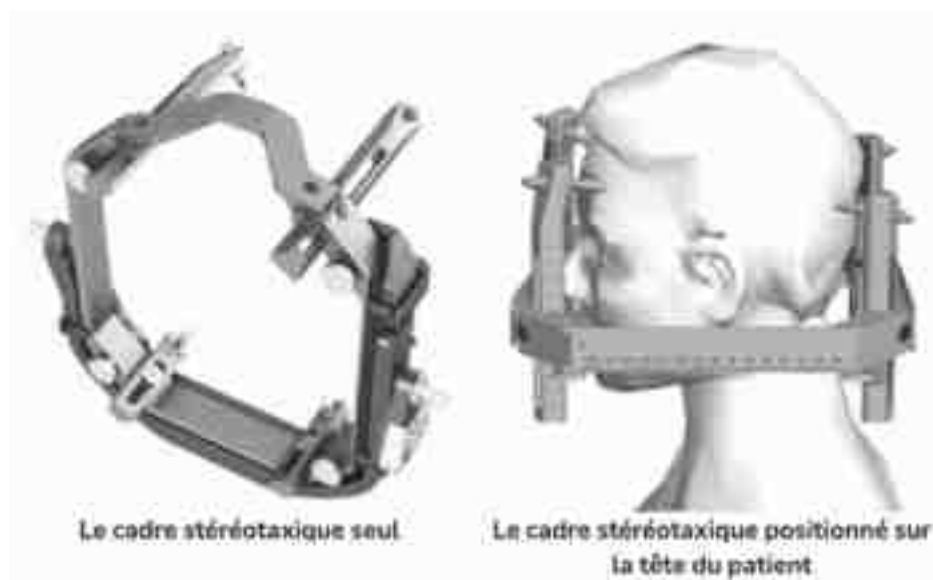


Figure 26 : Cadre de stéréotaxie. (114)

Pour déterminer la localisation des cibles à atteindre et avoir un système de repérage visuel, une **boîte de repérage** est nécessaire. Cette boîte permet de calculer la position du cadre grâce aux fluides radio-opaques inclus dans des canaux en forme de « N » et visibles à l'IRM. La position relative du crâne ainsi que celle de la cible pourront donc être détectées grâce à la position des marqueurs sur l'image. (11) La cible et la trajectoire peuvent alors être déterminées grâce à l'imagerie cérébrale détaillée par IRM ou tomodensitométrie et grâce à un logiciel d'information. (87)

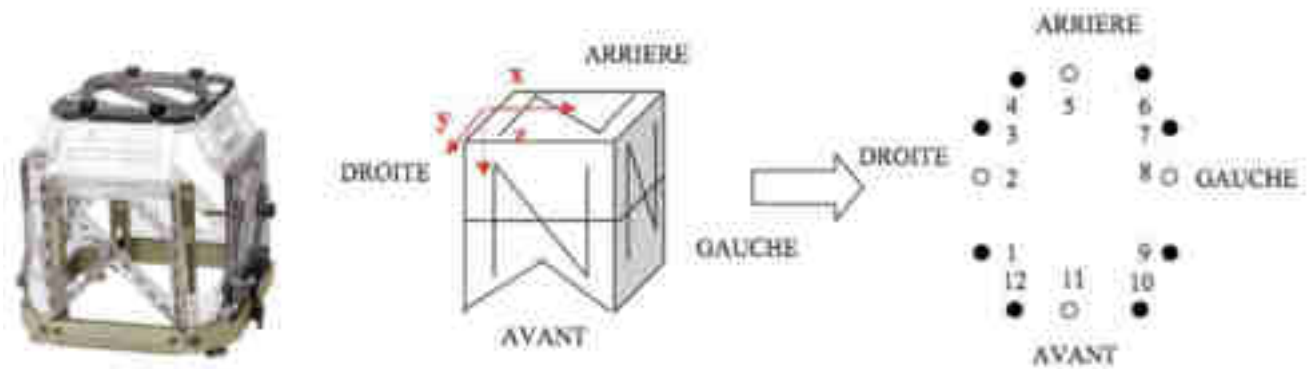


Figure 27 : Boîte de repérage du cadre de stéréotaxie et positionnement du système de coordonnées. (114)

Une fois les coordonnées de la cible déterminées, la boîte de repérage est retirée et **un arc ajustable** est ensuite fixé sur le cadre. Cet arc peut être déplacé dans les **trois dimensions** grâce à un support amovible permettant de placer le point centre de l'arc sur le point cible. Cet arc est donc centré manuellement sur le centre du point d'intérêt de l'opération. Sur cet arc, il est possible de faire coulisser un porte-outil permettant au chirurgien de choisir l'endroit par lequel il va opérer. L'arc du cadre est donc réglé et positionné à partir des coordonnées obtenues grâce au traitement d'images acquises avec le cadre et sa boîte de repérage en IRM. (119)



Figure 28 : Cadre de stéréotaxie avec arc ajustable. (114)

Suite à l'identification du point cible, l'arc est retiré afin de laisser de la place pour l'ouverture du crâne. Pour cela, un petit trou appelé trou de bavure, d'environ 12mm de diamètre, est créé sous anesthésie locale pour l'insertion de l'électrode. (115) L'arc est ensuite replacé sur le cadre de stéréotaxie afin de servir de **guide précis** pour l'introduction de l'électrode au niveau du trou de bavure. Dans un premier temps, une **microélectrode** est insérée tout en suivant la trajectoire sélectionnée, pour permettre un **affinement de la cible** grâce à plusieurs enregistrements électrophysiologiques pouvant révéler les signaux neuronaux caractéristiques de la cible cérébrale spécifique. (97)

Une fois la cible déterminée précisément, l'électrode de stimulation est implantée. C'est à ce moment-là, que le neurologue intervient. En effet, une stimulation thérapeutique est délivrée pour **évaluer les réponses** en termes de tremblements, de rigidité et de bradykinésie, ainsi que pour évaluer les seuils nécessaires pour provoquer des effets secondaires. Le neurologue va donc demander au patient éveillé de réaliser divers petits exercices tels que tendre le bras afin d'observer des tremblements ou non, approcher son index du nez à plusieurs reprises afin de déterminer s'il y a des dyskinésie ou non. Il peut également lui demander de compter ou de citer les mois de l'année pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de lésion non souhaitée au niveau de la cognition mais également pour évaluer l'articulation du patient. Une IRM ou tomодensitométrie est également effectuée afin de **vérifier la bonne position finale de l'électrode** au niveau de la cible souhaitée. (11,87,120)

Lorsque l'électrode de stimulation est correctement positionnée et testée, elle est ancrée au crâne via un dispositif de fixation. Le câble de connexion est ensuite attaché et tunnellisé sous la peau jusqu'à la paroi thoracique antérieure où une poche sous-cutanée est créée pour l'insertion du générateur d'impulsions. Le trou de bavure est alors refermé à l'aide d'agrafes et si l'opération est bilatérale, le même cheminement est effectué du côté opposé. **L'opération dure en moyenne entre 5 à 10 heures.** La pose du stimulateur se fait généralement dans un second temps, c'est-à-dire 24 à 72 heures, selon les centres, après l'implantation des électrodes. Elle se déroule sous anesthésie générale et est beaucoup plus brève. En général, le patient est **hospitalisé pour une durée de 10 à 15 jours** en fonction de la cicatrisation. (87)(102)

La chirurgie pour la mise en place de la SCP a traditionnellement été réalisée à l'aide du cadre de stéréotaxie. Cependant, du fait de l'encombrement de ce dernier et du manque de confort pour le patient, d'autres techniques sans cadre ont pu être mises à disposition. En effet, les patients éveillés, sont **dépourvus de médicament antiparkinsonien durant plus de 12 heures** afin d'obtenir une cartographie physiologique précise. Cet arrêt peut entraîner de nombreuses difficultés à supporter le

cadre sur la tête. De plus, il empêche la communication visuelle du patient et inversement l'observation appropriée des traits du visages par le personnel médical. (116)

De nombreuses études ont démontré une précision des techniques avec ou sans cadre équivalentes. Néanmoins, la technique sans cadre permet une diminution du temps opératoire et un meilleur confort pour les patients, ce qui peut augmenter leur endurance et leur coopération pendant la chirurgie. (115) La stéréotaxie sans cadre se base sur une technologie informatique moderne pour le guidage d'image ainsi que d'un **système de navigation avancé**. Elle permet de séparer l'étude d'imagerie qui peut être réalisée la veille de l'intervention chirurgicale et ainsi **diminuer le temps total de l'intervention le jour de l'opération**. En effet, la veille de la chirurgie, cinq à six repères sont fixés sur le crâne du patient et les imageries par IRM ou tomodensitométrie sont réalisées afin de calculer et planifier la trajectoire à utiliser. Bien que cette technique présente de nombreux avantages de confort tout en maintenant une efficacité équivalente, elle est peu utilisée en partie à cause des coûts plus élevés des équipements mais également du fait de la méconnaissance de cette technique par les neurochirurgiens. (116)

II.C. Caractéristiques post-opératoire

II.C.1. Mise en route de la Stimulation Cérébrale Profonde

La mise en route de la SCP n'a lieu que **quelques jours voire semaines après l'implantation** des électrodes dans le cerveau du fait de la présence d'un **œdème cérébral** autour de l'électrode ainsi que la **réaction inflammatoire** résultant de la microlésion à la suite de l'implantation. (87) Suite à l'implantation, une interface se crée entre l'électrode et le tissu cérébral. Cette interface évolue et ses composants changent au cours des 6 à 8 semaines suivantes. En effet, les premiers jours suivant la chirurgie, l'espace péri-électrodes est rempli de liquide extracellulaire puis différentes cellules vont venir y prendre place. La modification de cette interface joue un rôle crucial sur ses **propriétés biophysiques qui vont affecter le champ électrique** qui traversera cette zone lors de la stimulation en modifiant sa forme et/ou sa taille. Le potentiel extracellulaire dans le volume cérébral autour de l'électrode est plus important au stade précoce par rapport au stade chronique, la conductivité dans le liquide extracellulaire est plus élevée que dans le tissu d'encapsulation formé plusieurs semaines après l'implantation des électrodes.

En somme, au stade aigu, c'est-à-dire, les premiers jours après l'implantation, la **conductivité du courant est plus forte**, pouvant entraîner une amélioration temporaire des symptômes cliniques mais une distorsion drastique de la forme de l'onde est présente. Au stade chronique, c'est-à-dire, après quelques semaines, la **conductivité est plus faible** mais le tissu d'encapsulation atténue la forme de

l'onde. Afin d'obtenir une évaluation précise des avantages de la stimulation, il est préconisé d'attendre la disparition de ces avantages induits par la microlésion avant de démarrer la programmation de la SCP. (76,110,121)

Une fois l'œdème résorbé et **l'effet lésionnel dissipé**, la SCP peut être activée. Pour cela, il est nécessaire de rassembler les **images pré – per – et post – opératoires** (afin de déterminer la position exacte des électrodes) ainsi que les examens des paramètres de stimulation ayant été réalisés pendant l'opération. (122) Il est alors normal que les paramètres peropératoires soient différents de ceux qui vont être déterminés le jour de la programmation du fait de l'œdème et de l'effet lésionnel. La **programmation initiale se déroule généralement le matin** car le patient ne doit pas être sous traitement dopaminergique qui pourrait potentiellement obscurcir les avantages induits par la stimulation. Une fois que la programmation de la stimulation hors médicament aura été effectuée, les patients recevront la dose de traitement dopaminergique habituelle afin de déterminer davantage les paramètres de stimulation, par exemple, pour le contrôle des dyskinésies induites par la L-DOPA. La meilleure configuration est alors celle qui **améliore de manière adéquate les symptômes parkinsoniens hors médication et supprime raisonnablement la dyskinésie sous médication**. (89,121)

Pour mettre en route la SCP, le GII est connecté à distance à un ordinateur ou une tablette externe qui permet d'examiner les différents contacts à l'aide d'un logiciel adapté aux électrodes implantées.

Pour commencer, le neurologue va **enregistrer l'impédance de chaque contact** afin d'établir une référence. Ensuite, le neurologue accompagné de l'infirmier spécialisé dans la SCP va établir les **seuils de paramètres de stimulation** qui suscitent des avantages entraînant des améliorations des symptômes et/ou induisent des effets indésirables en testant les différents plots/contacts. (11) Initialement, chaque contact d'électrode est testé dans une **configuration monopolaire** et avec une fréquence et une largeur d'impulsion fixes. C'est donc l'amplitude qui va être délivrée par paliers de 0,5V ou mA de façon croissante, jusqu'à l'apparition d'un effet indésirable persistant. Cela permet donc d'établir un seuil de stimulation des effets indésirables qui ne pourra pas être dépassé. Suite à la détection de ce seuil pour chaque contact, l'efficacité de la stimulation doit également être déterminée à chaque contact. Pour cela, une réduction de l'amplitude de 0,1 à 1,0 V ou mA à partir du seuil d'effet indésirable est réalisé, jusqu'à atteindre le **seuil le plus bas induisant les meilleurs bénéfices cliniques**. Il est également possible de faire le cheminement inverse en déterminant d'abord le seuil minimal efficace puis en augmentant jusqu'à atteindre le seuil d'effet indésirable. (89)

Lorsque cette manœuvre a été réalisée pour tous les plots, celui ayant la **fenêtre thérapeutique la plus large** c'est-à-dire, ayant la plus grande différence entre les deux seuils, sera retenue pour la stimulation chronique. Si le contrôle des symptômes moteurs est insuffisant avec cette configuration monopolaire unique, il sera alors possible de sélectionner un deuxième contact afin d'établir une stimulation monopolaire double. (89,121)

Habituellement, la **programmation typique de stimulation** utilise un courant de 130Hz, une largeur d'impulsion de 60ms et une amplitude variant entre 1 et 4 milliampères en fonction des réponses cliniques. Mais, bien entendu, chacune de ces valeurs doit être ajustée en fonction de chaque patient. (11) Après quelques semaines ou sessions de programmation, il se peut qu'il n'y ait pas d'amélioration significative ou que des effets secondaires à faible amplitude soient présents. Il sera alors mis en place une **configuration bilatérale** dans laquelle le contact le plus efficace sera utilisé comme anode et le plus adjacent comme cathode. (121)

La programmation de la stimulation est une **étape-clé** qui nécessite souvent du temps et une maîtrise implacable par le neurologue car des milliers de combinaisons de paramètres sont possibles. Bien souvent, plusieurs visites, généralement mensuelles, notamment les six premiers mois après l'implantation, seront nécessaires avant de trouver la programmation idéale. Les différents exercices réalisés par le patient lors du test des contacts sont basés sur le score MDS-UPDRS-III pour l'évaluation clinique (Cf. *Annexe 1 : Échelle MDS-UPDRS simplifié*). Les symptômes moteurs cardinaux tels que les tremblements et la rigidité répondent généralement en quelques secondes voire minutes à la stimulation. En revanche, le délai peut être plus ou moins variable en ce qui concerne l'amélioration de la bradykinésie. (89)

La **réponse clinique** dépend également de la participation du patient, c'est pourquoi de nombreux facteurs peuvent modifier les paramètres comme la fatigue du patient, son confort ou encore son niveau de stress. (89,121)

Il existe différents logiciels en fonction du fabricant du matériel implanté mais ils ont tous les mêmes fonctionnalités.



Figure 29 : Aperçu du logiciel de programmation de la Stimulation Cérébrale Profonde. (80)

Sur la partie gauche de l'écran, on retrouve les paramètres généraux avec le programme utilisé actuellement ainsi que l'électrode concernée par ce programme et l'amplitude maximum et minimum qui sont exploitées. A côté, le schéma permet de visualiser les contacts de l'électrode qui sont employés ainsi que leur impédance qui peut être exprimée en % par rapport à la somme des différents contacts activés ou en milliampères. Au centre, une vue schématique 3D permet de visualiser l'emplacement des électrodes et des zones du cerveau stimulées par rapport à différentes vues. Enfin, la partie de droite est utilisée pour les réglages contact par contact. Il suffit de sélectionner le contact à utiliser, de régler les différents paramètres et d'observer chez le patient les effets bénéfiques ou indésirables grâce à divers exercices appropriés. (83)

Pour que tout se déroule dans les meilleures conditions et que la SCP soit réussie, il est important de fournir une **éducation claire et précise au patient mais également à son entourage**, notamment sur les effets secondaires potentiels qui peuvent être induits par la stimulation, l'utilisation du programmeur patient permettant le démarrage, l'arrêt ou le chargement de la stimulation, ainsi que les précautions de sécurité telles, par exemple, que l'évitement des champs magnétiques puissants. (121)

II.C.2. Effets secondaires

A la suite de la chirurgie, l'effet secondaire le plus courant est la **prise de poids** dans 36% des cas, probablement en raison d'une combinaison de divers facteurs, notamment l'amélioration des dyskinésies qui chez certains patients étaient très importantes et entraînaient une dépense énergétique et calorique très importante. Environ 20% des patients présentent une **modification de l'intelligibilité de la parole** représentée par une dysarthrie (difficulté d'élocution suite à une lésion des centres moteurs du langage) et des hypophonies (perte du volume sonore de la voix) pouvant avoir différentes origines. En effet, elles peuvent être dues à la progression de la maladie, elles peuvent avoir été provoquées lors d'une lésion au cours de la chirurgie ou être dues à la propagation du courant électrique dans les voies liées à la parole.(79) Après la chirurgie, on peut également retrouver un **syndrome des jambes sans repos**, principalement dû à la réduction rapide et importante de la dose du traitement dopaminergique. Ce dernier nécessite la réintroduction d'agonistes dopaminergiques bien que souvent une augmentation de la SCP peut également être efficace sur ce symptôme. (123)

De nombreux **évènements indésirables neurologiques** tels que des troubles cognitifs, des déficits de mémoire, des difficultés d'élocution, un déséquilibre, une dysphagie et des troubles moteurs et sensoriels mais également neuropsychologiques comme la manie, la dépression, l'apathie, le rire, les pleurs, la panique, la peur, l'anxiété ou encore les idées suicidaires ont été rapportés suite à la mise en place de la SCP. Certains sont liés à l'implantation en elle-même et peuvent nécessiter un déplacement des électrodes sans quoi ces troubles seront permanents. D'autre sont liés à la stimulation électrique et peuvent être modifiés en ajustant la programmation de la stimulation ou en l'arrêtant. (87) La stimulation cérébrale profonde peut également être limitée par l'apparition de contractions musculaires toniques, d'une dérivation oculaire conjuguée ou encore de paresthésies souvent invalidante. (124)

Les effets secondaires **varient en fonction de la zone implantée**. Lorsque l'implantation d'électrodes a lieu dans le STN, les effets indésirables peuvent inclure une augmentation des dyskinésies, du blépharospasme (encore appelé apraxie de l'ouverture des paupières), des troubles de la confusion/mémoire, des changements de personnalité, des changements d'humeur, de l'apathie, des changements cognitifs, de la dysphonie/dysarthrie et une prise de poids. Pour la stimulation du GPi on retrouve notamment la confusion, la dépression, l'augmentation de l'akinésie et l'induction de troubles de la marche ou de la parole. Enfin les effets secondaires les plus fréquents lors de la SCP du VIM sont des paresthésies, des crampes musculaires, une dystonie, des étourdissements, une dysarthrie, des troubles de la marche et de l'équilibre, une ataxie des membres, une altération de la proprioception et une diminution de la motricité fine. (111)

II.C.3. Symptômes et traitements

La mise en place d'une stimulation cérébrale profonde permet notamment une **diminution des symptômes moteurs et non moteurs** induits par la Maladie de Parkinson mais également une **minoration des traitements médicamenteux** utilisés dans le traitement de cette maladie, entraînant ainsi une amélioration des complications motrices induites par ce dernier. (79) De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer la progression des symptômes au cours du temps, en fonction de l'utilisation de la SCP et/ou de la prise de médicaments dopaminergiques. La plupart de ces études se sont basées sur le score MDS-UPDRS-III et ont montré une nette amélioration des symptômes moteurs lorsque la SCP est utilisée concomitamment aux médicaments. (125)

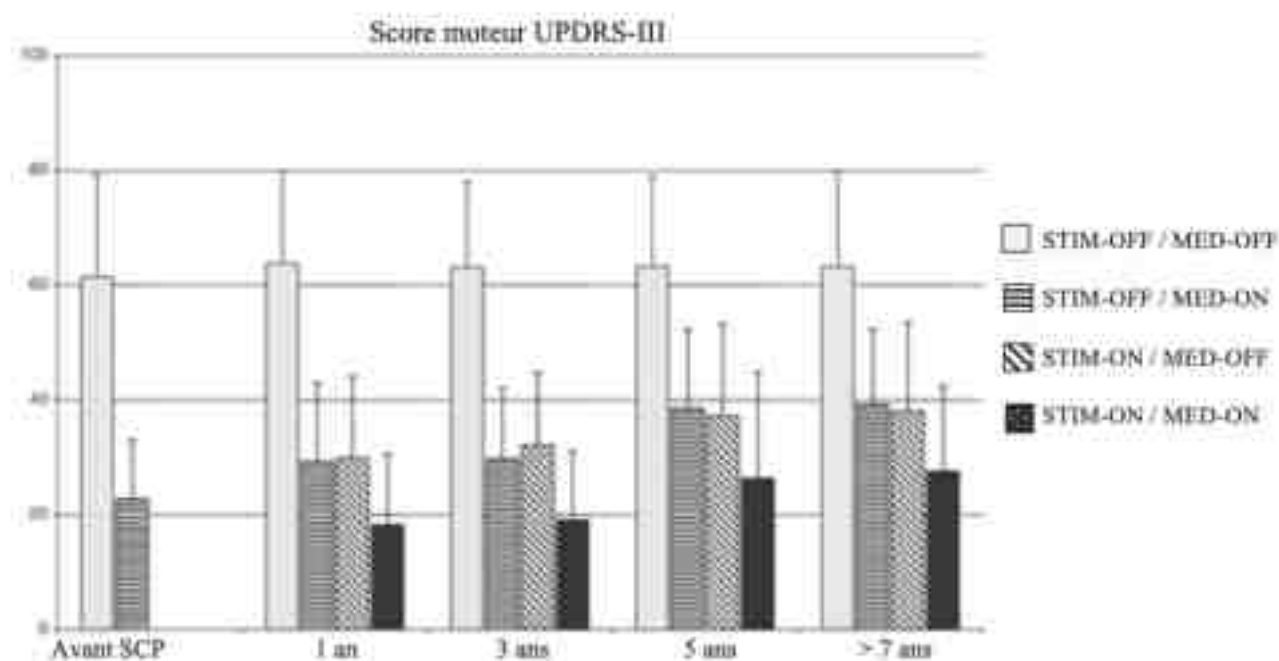


Figure 30 : Score UPDRS-III en fonction du traitement chirurgical et/ou médicamenteux utilisé au cours des années. (125)

Avant la mise en place de la SCP, le score UPDRS-III est largement diminué lorsque le patient est sous traitement médicamenteux dopaminergique. Cependant, l'évaluation de suivi à long terme, montre une **aggravation progressive du score**, lorsque seul le traitement médicamenteux est utilisé (« STIM-OFF/MED-ON ») avec un score moyen allant d'une valeur initiale de 22,77 à 39,20 ($P < 0,001$) après 7 ans. Une aggravation similaire a été observée lorsque seule la stimulation est utilisée (« STIM-ON/MED-OFF »), avec un score moyen à 29,97 un an après l'implantation qui augmente progressivement jusqu'à 38,10 ($P = 0,002$) après 7 ans. En revanche, la **synergie entre la SCP et la prise de médicaments** a permis une réduction du score UPDRS-III par rapport aux médicaments seuls en

préopératoire, jusqu'à 3 ans après la chirurgie. Le score moyen de cette bithérapie (« STIM-ON/MED-ON ») à un an est de 18,25 et augmente jusqu'à atteindre un score de 27,57 ($P < 0,001$) après 7 ans. On constate alors que la synergie permet d'obtenir un score UPDRS après 7 ans encore **inférieur à celui d'une monothérapie**. Le score UPDRS chez les patients non traités de cette étude n'a pas évolué de manière significative au cours des années mais il est bien supérieur aux scores obtenus grâce aux traitements. (125)(126)

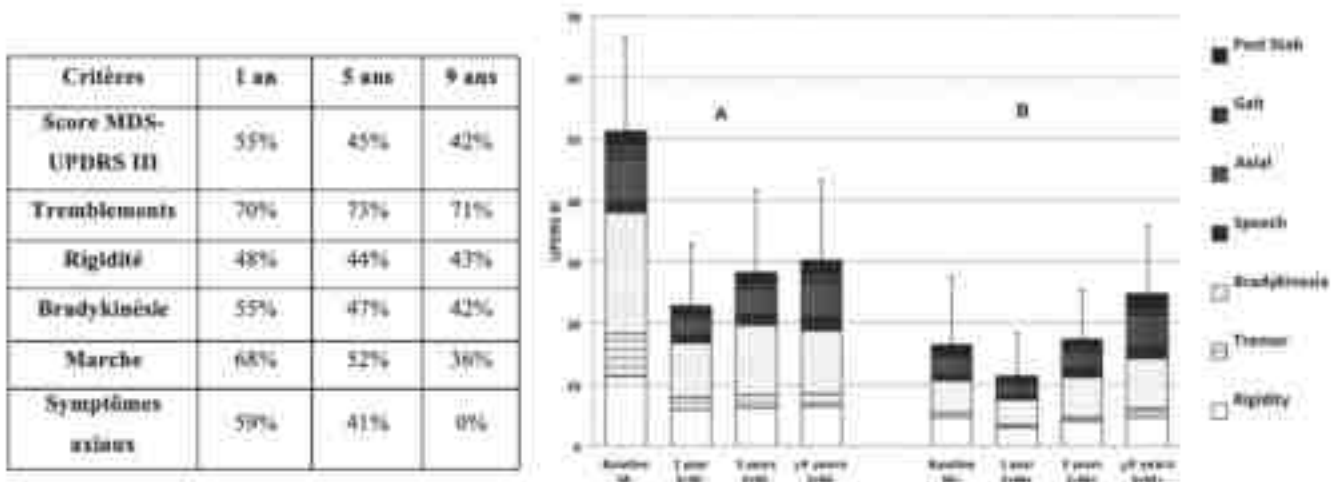


Figure 31 : Amélioration des symptômes de la Maladie de Parkinson I, 5 et 9 ans après l'implantation de la Stimulation Cérébrale Profonde. (125)

Le tableau ainsi que le graphique ci-dessus, nous montre que la mise en place de la SCP permet une **amélioration du score MDS-UPDRS III** de 55% la première année et de 42% après 9 ans. Pour chaque symptôme cité dans ce tableau, on retrouve une amélioration maximale lors de la première année suivant l'implantation. Après 9 ans, cette amélioration diminue par rapport à la première année mais reste néanmoins non négligeable. (125)

La SCP du NST permet donc une **amélioration significative des symptômes moteurs** de la Maladie de Parkinson même après 9 ans, malgré une légère diminution au fil du temps. L'altération multifactorielle de l'état général du patient progresse également du fait du vieillissement du patient, pouvant entraîner une diminution du bénéfice globale de la procédure à long terme notamment d'un point de vue neuropsychologique. En effet, le déclin cognitif est un facteur qui peut contribuer à limiter la qualité de vie du patient. Après 9 ans, environ **30%** des patients implantés présentent une démence tandis que l'âge moyen est alors de 70 ans avec une ancienneté de 26 ans de la maladie de Parkinson. A titre comparable, environ **43%** des patients parkinsoniens non stimulés de plus de 60 ans présentent une démence avec une maladie évoluant en moyenne depuis 18 ans. Le développement progressif des

symptômes axiaux insensibles à la L-DOPA ainsi que **l'apparition de comorbidité** sont également des facteurs pouvant altérer le bénéfice globale de la SCP au cours du temps. (126)

Les **troubles du sommeil et de l'éveil** sont l'un des symptômes non moteurs les plus courants de la maladie de Parkinson (avec une prévalence estimée jusqu'à 98 %), qui peuvent apparaître au stade précoce, avant même le début de la maladie motrice. Une diminution significative des scores du sommeil a pu être observés après la mise en place de la SCP. L'étiologie de ces troubles du sommeil et de l'éveil dans la Maladie de Parkinson n'est pas clairement comprise, elle semble être multifactorielle. En plus des perturbations nocturnes du sommeil dues à l'aggravation des symptômes moteurs, des symptômes non moteurs co-existant tels que la nycturie ou les maux de dos finiront par entraîner une dérégulation du sommeil. (127)

Les dysfonctionnements du système nerveux autonome peuvent également être impactés par la SCP. Ils sont fréquents dans la Maladie de Parkinson et peuvent apparaître plus tôt que les principaux symptômes moteurs et altérer considérablement la qualité de vie. Ils comprennent les dysfonctionnements gastro-intestinaux (constipation, dysphagie ou étouffement), les troubles urinaires (nycturie accrue, miction fréquente et miction sans fin), la dysfonction sexuelle (impuissance, sécheresse vaginale), l'aberration thermorégulatrice (sueurs, intolérance), la dysrégulation cardiovasculaire (hypotension posturale et vertiges) et les anomalies pupillomotrices et lacrymales. (128) Suite à la mise en place de la SCP, une diminution significative des troubles urinaires, sexuels et d'autres symptômes divers tels que l'hyperhidrose, les douleurs ou encore les changements olfactifs ou de goût a été observée. En revanche, les troubles gastro-intestinaux et cardiovasculaires n'ont présenté qu'une amélioration significative pendant les 12 premiers mois. Pour l'humeur, la cognition ainsi que pour les problèmes de perception, il n'y a pas eu de différence substantielle après la chirurgie. Certaines études ont mis en évidence un schéma d'augmentation de l'apathie (incapacité d'être ému ou de réagir) à la suite de la chirurgie. Cependant, cette apathie est causée chez les patients parkinsoniens par la diminution de la modulation de la dopamine dans les ganglions de la base. Par conséquent, l'apathie retrouvée après la chirurgie proviendrait de la diminution des médicaments dopaminergiques. (129)

La SCP du NST permet une **diminution moyenne de la dose quotidienne équivalente de L-DOPA (LEDD)** de 57% après un an, de 40% à 5 ans et de 39% après 9 ans. Cette diminution des doses de médicaments, lorsque la stimulation est utilisée simultanément, permet de **réduire de façon importante les complications motrices**. (126)

En effet, les **médicaments dopaminergiques** utilisés pour le traitement des symptômes de la Maladie de Parkinsons **augmentent les fluctuations motrices ainsi que les dyskinésies**. Sans stimulation, les doses de médicaments doivent être augmentées au cours du temps, induisant donc de plus en plus ces complications. La SCP (entraînant la baisse de posologie des médicaments dopaminergiques) a permis de réduire de 75% la première année, de 71% au bout de 5 ans et de 65% après 9 ans ces complications. La **durée de périodes « off »** a été réduite de 93 % à 1 an, de 71 % à 5 ans et de 64 % après 9 ans. Le temps passé avec les dyskinésies a été réduit de 80 % 1 an après la chirurgie, de 79 % à 5 ans et de 65 % après 9 ans. Enfin, **l'incapacité liée aux dyskinésies** a été réduite de 94 % à 1 an, de 76 % à 5 ans et de 75 % 9 ans après la chirurgie. (126)

L'échelle d'évaluation PDQ-39 permet d'observer une amélioration de 47% de la **qualité de vie** de patients parkinsoniens stimulés. En effet, la diminution des doses quotidiennes d'équivalent en L-DOPA, l'espacement des prises médicamenteuses ainsi que la diminution des complications motrices, en ayant des résultats cliniques plus que satisfaisants permet au patient de retrouver un confort de vie correcte. Cinq ans après la chirurgie, la plupart des patients étaient indépendants dans leurs activités de la vie quotidienne tandis qu'avant la chirurgie, beaucoup dépendaient entièrement d'un soignant. (130)(131)

II.C.4. Suivis et modification

Une fois que les paramètres de programmation optimaux sont déterminés, le suivi des patients est alors réalisé pour **évaluer les performances cliniques nécessitant ou non des ajustements de la stimulation et/ou des médicaments**, mais également pour le contrôle du matériel notamment de la batterie. Habituellement, le suivi postopératoire comporte une consultation du neurologue 1 à 2 mois après l'intervention afin de s'assurer de la bonne cicatrisation et d'adapter les paramètres de stimulation ainsi que les traitements dopaminergiques si besoin. Puis une hospitalisation à 3 mois, 6 mois et un an est réalisée. Le suivi sera ensuite annuel ou plus rapproché selon les besoins du patients. (121)

Lors des trois hospitalisations d'environ 4 jours, les examens réalisés lors des bilan d'opérabilité et d'inclusion sont renouvelés afin de **suivre l'état moteur et psychique du patient**. L'évaluation motrice basée sur le test de provocation à la L-DOPA comprendra dorénavant les paramètres supplémentaires avec la SCP allumée (STIM+) ou non (STIM-) associée au médicaments dopaminergique (MED+) ou non (MED-). On retrouvera alors 4 conditions différentes : STIM+/MED+, STIM-/MED+, STIM+/MED- et STIM-/MED-. Cela permettra de déterminer le bénéfice respectif de la stimulation et du traitement dopaminergique ainsi que de les adapter pour un confort optimal. (102)

Ce suivi permet également **d’accompagner le patient dans l’évolution de sa maladie** car, malgré l’opération, la Maladie de Parkinson continue d’évoluer. Les principaux signes sont axiaux (chutes, troubles de l’élocution, « freezing », ...). Quand cela est possible, il peuvent être pris en charge grâce à la SCP mais peuvent aussi **nécessiter la réintroduction ou l’augmentation des traitements médicamenteux**. (132)

A chacune des visites ou hospitalisations, la **batterie sera également contrôlée**. L’estimation de la durée de vie de la batterie est essentielle et dépend de nombreux facteurs tels que la tolérance en fonction du fabricant, l’utilisation faite par chaque patient, la chimie et les variations d’impédance des tissus. Généralement, une batterie neuve présente une tension aux alentours de 3,5 à 3,8 V pouvant varier d’un fabricant à l’autre. La fin de vie d’une batterie est détectée lorsque le seuil atteint 2,5 V. Cependant certains patients remarquent une aggravation des symptômes avant d’atteindre ce seuil (lorsque la batterie s’épuise du fait d’une chute lente de la tension). Un suivi plus précoce peut avoir lieu si l’état de la maladie s’aggrave. (121) La **batterie non rechargeable** à durée de vie fixe doit être remplacé tous les **3 à 5 ans** en fonction des réglages utilisés. Le remplacement du GII est une intervention chirurgicale mineure par rapport à la chirurgie cérébrale primaire. Néanmoins, plusieurs remplacements au cours du traitement peuvent présenter un risque accru pour la santé du patient tel qu’un risque élevé d’infection post-implantation ou encore des problèmes de cicatrisation des plaies. (82) Au-delà de l’année suivant l’implantation, le patient sera vu une à deux fois par an en consultation à l’hôpital en alternance avec son neurologue traitant. (102)

Suite à l’opération, il est très important que le patient continue la **rééducation** en complément afin de mieux faire face à certains troubles, notamment moteurs (grâce à la kinésithérapie), mais également de la parole ou de la déglutition (grâce à l’orthophonie). Les exercices proposés par les kinésithérapeutes par exemple, peuvent minimiser les répercussions de la maladie sur la détérioration de la force, de l’endurance, de la souplesse et de l’équilibre. Quand la maladie progresse, le kinésithérapeute enseigne des stratégies applicables seul ou par un proche, pour surmonter les difficultés à générer des mouvements automatiques (exemples : visualiser des lignes sur le sol ou compter mentalement en marchant.) Dans la même optique, des équipes médicales, spécialistes de la maladie de Parkinson, ont développé des **programmes d’activité physique intensive** sur de courtes périodes : de quelques heures par semaine à plusieurs semaines. (133)

II.D. Rapport Bénéfices/risques

Les techniques chirurgicales ainsi que les procédures d'implantations peuvent varier en fonction de l'équipe neurochirurgicale impliquée et le lieu de réalisation de la SCP. Certains inconvénients et/ou avantages peuvent dépendre légèrement de ces différences. (134)

II.D.1. Inconvénients

La **SCP du NST** ne permet pas d'améliorer les symptômes qui ne répondent pas à la L-DOPA tels que les symptômes axiaux par exemple. Elle permet d'améliorer les symptômes mais n'arrête pas la progression de la maladie.

La **SCP du GPi** permet de simplifier le traitement mais pas d'en réduire la dose totale.

La **SCP du VIM**, quant à elle, n'a aucun effet sur l'akinésie et la rigidité.

Les changements importants suite à l'implantation de la SCP tout comme les contraintes liées au suivi du traitement après l'opération peuvent bouleverser l'équilibre personnel et familial qui s'était établi autour de la maladie. Une prise en charge psychologique du patient mais également de son entourage, avant, pendant et après l'intervention est préconisée. Bien que la SCP puisse s'avérer être un réel tournant dans le traitement de la Maladie de Parkinson, elle présente également certaines **limites non négligeables**. (102)

En effet, cette dernière étant une intervention chirurgicale invasive, elle présente des **risques associés rares mais pouvant être extrêmement graves** tels que l'hémorragie ou encore l'infection. De plus, une mauvaise localisation de l'électrode, qu'elle soit due à une mauvaise implantation ou à un mauvais choix de localisation, peut engendrer des effets secondaires (dysarthrie, déséquilibre ou encore dyskinésies limitant les bénéfices thérapeutiques).

Une contrainte supplémentaire pour le patient est l'autonomie de la batterie, qu'elle soit rechargeable ou non. En effet, si le patient dispose d'une **batterie rechargeable**, il devra surveiller régulièrement l'autonomie restante et disposer du nécessaire pour recharger celle-ci. De même, si le patient présente une **batterie non rechargeable**, il devra subir environ tous les 5 ans une nouvelle opération chirurgicale qui n'est pas sans risques. (91)

Enfin, malgré les nombreux progrès technologiques, **plusieurs symptômes ne répondent pas ou que de manière transitoire à la SCP**. Le test de provocation à la L-DOPA ou d'autres tests ne peuvent pas prédire de façon absolue les réponses à la SCP. Bien que le test de provocation à la L-DOPA soit le test de référence pour l'implantation de la SCP, il ne peut pas être réalisé chez les patients présentant une intolérance sévère à la L-DOPA. L'impossibilité de réaliser ce test chez certains patients entraîne donc une perte de chance pour la prise en charge par la chirurgie. (79)

II.D.2. Avantages

La **SCP du NST** permet une minoration des symptômes corrigés par la prise de L-DOPA ainsi qu'une diminution des dyskinésies induites par les traitements et améliore les symptômes parkinsoniens en continu (sur la journée et la nuit), réduisant ainsi les fluctuations motrices. Elle permet de réduire les doses de médicaments de 50% en moyenne.

La **SCP du GPi** permet de réduire drastiquement les dyskinésies voire de les supprimer.

La **SCP du VIM** permet de réduire la sévérité du tremblement de 70 à 100%.

L'amélioration motrice après le traitement neurochirurgical, indépendamment de la zone d'implantation, va permettre au patient de retrouver une **autonomie dans sa vie quotidienne**.(102) Un des principaux avantages de la SCP est bien sa nature **non lésionnelle et réversible**. Les bénéfices thérapeutiques mais également les effets indésirables peuvent être optimisés grâce à l'adaptation des paramètres de la SCP sans blesser le cerveau. (93) Les nombreux essais réalisés ont systématiquement montré une réduction marquée de la sévérité motrice de 30 à 50% ainsi qu'une augmentation de 2 à 5 heures des activités de la vie quotidienne ce qui n'est pas négligeable pour un patient Parkinsonien.

De plus, ils ont également montré une **amélioration significative des dyskinésies induites par le traitement dopaminergique**. La SCP présente non seulement un bénéfice sur les symptômes en eux même de par le courant délivré mais elle permet également d'obtenir des avantages cliniques par le biais de la **réduction des doses médicamenteuses et l'espacement des prises** et, ce, sur plusieurs années. (135)

III. EXPOSE D'UN CAS CLINIQUE

III.A. Histoire de la maladie

Monsieur B. est un patient âgé de **53 ans** et suivi dans le service des mouvements anormaux de Neurologie, au CHU de Hautepierre depuis 2014. Il est autonome dans les activités de la vie quotidienne, vit avec sa femme et son fils et est actuellement en arrêt de travail du fait de ses **symptômes invalidants** pour son activité de menuisier.

M. B, a été une première fois vu en consultation pour une **faiblesse, des raideurs et des difficultés à contrôler sa main droite**. Le diagnostic de Maladie de Parkinson, alors soupçonné, entraîne la mise en place d'un traitement par un **agoniste dopaminergique**, le Pramipexol (SIFROL®) associé à un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la Rasagiline (AZILECT®).

Au vu de **l'évolution de la symptomatologie**, un traitement associant un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase et le précurseur de la Dopamine, Carbidopa + L-DOPA (SINEMET®) a été ajouté à son traitement en 2016.

En 2018, Monsieur B souffre d'une **hémorragie digestive** avec choc hémorragique et coma, suite à la perforation d'un ulcère gastrique, sans remise en cause du SINEMET qui présente comme effet indésirable potentiel, l'hémorragie gastrointestinale.

L'évolution de la pathologie en 2020, pousse à proposer d'autres alternatives en seconde intention. Parmi ces propositions, figurait la mise en place d'une pompe à Apomorphine. L'équipe pluridisciplinaire a émise des réserves concernant la pompe, car le patient présente des troubles du contrôle des impulsions ou TCI et quelques hallucinations qui pourraient être amplifié avec la pompe. Il lui a également été proposé la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde qui est l'option qui a été préférée.

Le souhait de mettre en place une SCP chez Monsieur B a conduit à son hospitalisation en novembre 2020 pour un **bilan d'opérabilité**.



Figure 32 : Frise chronologique de l'évolution de la Maladie de Parkinson chez Mr B.

III.B. Bilan pré-opératoire

A l'admission M. B présente une ordonnance avec une **association de plusieurs traitements antiparkinsoniens** mais également d'autres médicaments principalement utilisés pour diminuer les effets secondaires dus au traitement antiparkinsonien. Elle comporte plusieurs médicaments notamment un inhibiteur de la dopadécarboxylase associé au précurseur de la dopamine : Carbidopa + L-DOPA (SINEMET®) 100mg/10mg ou LP 200mg. La forme à libération prolongée permet d'éviter les prises répétées la nuit sans avoir les effets « OFF ». Ces médicaments peuvent causer des ulcères gastroduodénaux, des vertiges, une somnolence...

Il prend également l'association Bensérazide + L-DOPA (MODOPAR®) 125mg comprimés dispersibles à la demande sans dépasser 3 comprimés par jour. Ce traitement a comme principaux effets indésirables de l'hypotension orthostatique, des vertiges, des troubles du contrôle des impulsions, de la somnolence...

Son traitement comprend également un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la Rasagiline (AZILECT®) 1mg ainsi que l'Amantadine (MANTADIX®) 100mg. Ces deux derniers médicaments peuvent occasionner des troubles du contrôle des impulsions, des insomnies, de la nervosité, des céphalées et des vertiges.

Pour la prévention d'ulcère gastroduodéal, Mr B. suit un traitement par Oméprazole (MOPRAL®), inhibiteur de la pompe à proton, avec comme effet secondaire un risque d'augmentation de fractures notamment de la hanche du poignet et vertèbres, des céphalées, nausées ou douleurs abdominales.

Enfin, en cas de nausées ou vomissements, il peut prendre de la Dompéridone (MOTILIUM®) 10mg – antagoniste dopaminergique. Ce dernier médicament est responsable d'une sécheresse buccale, d'insomnies, de vertiges et d'une augmentation de l'intervalle QT.

A noter, la présence d'une précaution d'emplois entre SINEMET®/MODOPAR® et la Rasagiline (AZILECT®) car en association, ces derniers entraînent une **augmentation du risque d'hypotension orthostatique**.

Ordonnance :

- **Carbidopa + L-DOPA (SINEMET®) 100mg/10mg**
2 comprimés toutes les 2h30 de 7h30 à 22h30
- **Carbidopa + L-DOPA (SINEMET®) LP 200mg**
1 comprimé à 21h +/- 1 à 3h si blocage nocturne
- **L-DOPA + Bensérazide (MODOPAR®) 125mg**
1 comprimé dispersible à la demande, max 3cp/j
- **Rasagiline (AZILECT®) 1mg**
1 comprimé le matin
- **Amantadine (MANTADIX®) 100mg**
1 comprimé matin et 1 comprimé à midi
- **Oméprazole (MOPRAL®) 40mg**
1 comprimé à 20h
- **Dompéridone (MOTILIUM®) 10mg**
1 comprimé si nausées, max 3cp/j

Pour déterminer la **dose d'équivalent en L-DOPA (DEL)** que prend M. B, on utilise un tableau ou un site internet qui permet de convertir directement les médicaments.

Drug Class	Drug (D)	Conversion Factor/Ratio
L-dopa	IR L-dopa	DD × 1
	CR L-dopa	DD × 0.75
	ER L-dopa	DD × 0.5
	Doodopa	DD × 1.11
COMT inhibitors	Entacapone	LD × 0.33
	Tolcapone	LD × 0.5
	Opicapone	LD × 0.5
MAO-B inhibitors	Selegiline oral	DD × 10
	Selegiline sublingual	DD × 88
	Rasagiline	DD × 100
	Safinamide	LED = 100 mg
Nonergot-derived dopamine receptor agonists	Apomorphine	DD × 10
	Piribedil	DD × 1
	Pramipexole, ER/IR	DD × 100
	Ropinirole, ER/IR	DD × 20
	Rotigotine	DD × 30
Other	Amantadine	DD × 1

Figure 33 : Doses Équivalentes en L-DOPA (DEL).

IR = Immediate Release, CR = Controlled Release, ER = Extended Release

Monsieur B prend 2 comprimés de 100 mg de L-DOPA contenue dans la spécialité SINEMET® 7 fois par jour, soit 1400mg, mais également 1 à 3 comprimés de 100 mg de L-DOPA dans la spécialité MODOPAR® si besoin. En prenant une moyenne de 1,5 comprimé de MODOPAR® par jour, on considère qu'il prend 150 mg de L-DOPA. Ce qui donne un total de 1550mg de L-DOPA relâché immédiatement (IR L-DOPA) soit **1550mg de DEL** étant donné que le facteur de conversion est égal à 1.

Il prend également 1 comprimé de 200mg de L-DOPA dans la spécialité SINEMET® à libération prolongée (LP). Cette forme particulière confère un facteur de conversion inférieur à la libération immédiate. On a donc 200 mg multiplié par 0,5 (ER L-DOPA) ce qui nous donne **100mg de DEL**.

Ensuite, Mr B prend 1 comprimé d'AZILECT® 1mg par jour ce qui correspond à **100mg supplémentaire en DEL** car pour cette molécule le facteur de conversion est de 100.

Enfin, il prend 2 comprimés de 100mg de MANTADIX® par jour ce qui donne une **DEL égale à 200** car pour elle aussi, comme pour la L-DOPA, le facteur de conversion est de 1.

Au total, M. B prend une DEL de 1950mg par jour !

Dans un premier temps, lors du bilan pré-opératoire, un **bilan moteur** basé sur le test de provocation à la L-DOPA grâce à l'échelle d'évaluation MDS-UPDRS III est réalisé (cf. *Annexe 1 : Échelle MDS-UPDRS simplifié*). Pour ce faire, les traitements de M. B ont été arrêtés la veille au soir et un premier test « MED-OFF », c'est-à-dire sans médication, a été réalisé et a présenté un **score de 43**. Une fois le test fini, M. B, a reçu une dose d'équivalent en L-DOPA égale à 1,5 fois la dose qu'il prend habituellement le matin.

Après environ 30 minutes, le même test est à nouveau réalisé dans les conditions « MED-ON » c'est-à-dire avec médicament cette fois-ci, afin de constater ou non, une amélioration des symptômes grâce à la prise des médicaments dopaminergiques. Pour M. B, l'échelle d'évaluation MDS-UPDRS III présente un score de 19 soit une **réduction des symptômes d'environ 50%**. Cette réduction est un critère majeur dans le choix de l'implantation de la SCP ou non. Ici, elle prédit une amélioration des symptômes corrigés par le traitement qui seront également potentiellement améliorés par la SCP.

Ensuite, Monsieur B, doit effectuer un **bilan neurocognitif** afin de s'assurer que la SCP n'a pas plus de risque d'entraîner un déclin cognitif. Ce bilan est réalisé à partir de l'**échelle MOCA** (cf *Annexe 5 : Échelle d'évaluation neurocognitive MOCA*) qui note la cognition via des critères exécutifs, de mémoire, d'attention, du langage et d'orientation. A ce test, M. B obtient un score de **21/30**.

Une **consultation psychiatrique** est réalisée et ne présente aucune contre-indication à l'opération de même que la recherche de foyers infectieux ou autre pathologie sous-jacente et une l'IRM cérébrale dont le résultat est normal.

Ces divers examens sont ensuite étudiés et discutés en **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP) en décembre 2020. Le score obtenu suite à la réalisation du test basé sur l'échelle MOCA étant à la limite tolérée, il conduit à une réévaluation 6 mois plus tard, afin de s'assurer qu'il n'y a pas de dégradation cognitive.

III.C. Opération

Monsieur B. est admis en septembre 2021 pour l'implantation du matériel de stimulation cérébrale profonde sous-thalamique dans le cadre de sa maladie de Parkinson idiopathique. A l'admission, ses plaintes principales sont des **dystonies, des blocages de fin de dose et des paresthésies douloureuses**.

Il présente également un **sommeil fractionné** toutes les 2h30, des **troubles du contrôle des impulsions** (TCI) représenté chez Mr B. par du bricolage excessif, une irritabilité qui fait qu'il supporte de moins en moins le bruit notamment lorsque ses petits enfants viennent lui rendre visite. M. B ne présente pas de trouble de déglutition mais une xérostomie importante qui est un état de sécheresse de la bouche, des urgenteries et une pollakiurie (fréquence excessive des mictions).

L'opération de Monsieur B s'est bien déroulée et n'a entraîné **aucune complication directe**.

III.D. Postopératoire

L'effet lésionnel dû à la pose des électrodes ne permet pas la mise en route de la stimulation directement mais le traitement a déjà pu être diminué de moitié.

Trois jours après l'opération, la stimulation a pu être mise en route à des valeurs faibles. Un réajustement a dû avoir lieu à la suite d'un épisode hypomane (excitation maniaque) ce qui a conduit à **diminuer la stimulation**. Afin d'avoir les meilleures valeurs possibles pour la sortie de M. B, des tests de plot ont été réalisés avec 0,7 V à l'électrode droite et 1V à l'électrode gauche.

Mr. B sera revu en hospitalisation 1 mois après l'opération puis à 6 mois et ensuite tous les ans pour un contrôle général.

Le traitement de Monsieur B, à sa sortie comprend donc Carbidopa + L-DOPA (SINEMET®) 100mg/10mg – 1,5 comprimé toutes les 4 heures de 7h à 19h.

La stimulation cérébrale profonde a donc permis une **diminution des doses et un espacement des prises**.

À la suite de l'apparition d'une apathie, un agoniste dopaminergique a été introduit : Pramipexol (SIFROL®) LP 0,26mg à 21 heures.

Lorsque que l'on calcule la dose équivalente quotidienne en L-DOPA de Mr B après la mise en place de la SCP, on constate qu'il prend 626 mg par jour. En effet, M. B prend 150 mg de SINEMET® à libération immédiate 4 fois par jour ce qui correspond à une DEL de 600 mg, auquel on ajoute 26mg (prise unique d'un comprimé de 0,26mg de SIFROL®) multiplié par 100 (Cf Figure 31 ci-dessus).

III.E. Conclusion

Pour conclure, M. B passe d'un **équivalent en dopamine de 1950mg/j** à son admission à **626mg/j** à sa sortie, soit une **diminution de 68%**. La mise en place de la SCP a permis une diminution ainsi qu'un espacement des prises de médicaments. Son état moteur a été amélioré et ses dyskinésies ont diminué. Une légère hypomanie persiste néanmoins lors de sa sortie il lui est prescrit de la kinésithérapie et de l'orthophonie en complément.

Un an et demi après son opération, Mr B est satisfait des résultats de l'opération et n'a pas nécessité de modifications de son traitement depuis.

IV. LE ROLE DU PHARMACIEN

La prise en charge de la Maladie de Parkinson est très complexe car elle nécessite l'intervention de nombreux professionnels de santé notamment du neurochirurgien, du neurologue, du neuropsychiatre, de l'infirmier, du kinésithérapeute, de l'ergothérapeute mais également pharmacien. En effet, cette maladie nécessite la prise de nombreux traitements quotidiens, souvent complexes et qui **doivent être bien compris par le patient**.

C'est pourquoi, le pharmacien doit contribuer au traitement du patient du mieux qu'il peut, notamment en lui expliquant ou réexpliquant les modalités des médicaments (en lui éditant par exemple un plan de prise). Le pharmacien peut **améliorer la compliance** du patient au traitement en lui parlant des effets secondaires qui peuvent survenir, mais également en lui prodiguant des conseils pour limiter leur apparition comme : de bien respecter les horaires de prises, de prendre les médicaments tous les jours à la même heure afin d'éviter les périodes « OFF ».

Parfois, il n'est pas non plus facile pour le patient de retenir du premier coup toutes les informations données par son médecin au moment du diagnostic. Le pharmacien pourra donc proposer au patient un **bilan partagé de médication**, s'il a plus de 65 ans, afin de discuter plus en détails des traitements prescrits, des événements indésirables qui surviennent ou peuvent survenir, mais également pour s'assurer que le patient comprenne et prenne son traitement dans les meilleures conditions. Pour les patients de moins de 65 ans, le bilan partagé de médication n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Mais rien n'empêche le pharmacien de prendre le temps de réaliser celui-ci avec le patient, surtout si ce dernier présente des doutes ou des questions.

Un des risques principaux lors de la prise de médicaments dans la Maladie de Parkinson est l'oubli. En effet, la prise très rapprochée, parfois toutes les 2 heures au cours de la journée, peut être très compliquée. Le pharmacien peut alors proposer diverses solutions : mettre des alarmes sur le téléphone ou télécharger des applications mobiles pour noter les prises et recevoir un rappel au moment où le traitement doit être pris.

Lors de la mise en place d'une SCP le rôle du pharmacien sera essentiellement d'accompagner le patient dans ses changements de traitement et/ou de posologies après l'intervention.

Le pharmacien joue un **rôle central dans le parcours thérapeutique du patient**. C'est une personne que le patient verra en moyenne tous les mois permettant ainsi l'installation d'une relation de confiance. Il sera peut-être plus aisé pour le patient de venir à la pharmacie pour parler d'un problème avec ses médicaments que d'aller chez son neurologue qu'il ne voit qu'une ou deux fois par an.

La Maladie de Parkinson est également une maladie lourde pour la charge mentale, c'est pourquoi la plupart des patients sont suivis par des spécialistes. Là encore, le pharmacien va jouer un rôle d'écoute. Il pourra également **définir les besoins du patient pour son maintien à domicile** (barres de maintien, des couverts ou verres ergonomiques et assiettes adaptés, des aides à la marches, des et aménagements pour la salle de bain afin de faciliter l'accès en toute sécurité etc.). Certains de ces accessoires nécessitent une prescription pour donner lieu à une prise en charge mais tous peuvent être dispensés par le pharmacien.

L'annonce du diagnostic de la maladie de Parkinson peut marquer une rupture franche dans la vie de la personne atteinte mais également de sa famille. Bien souvent il y aura « l'avant » et « l'après ». Le pharmacien peut alors parler des **programmes d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)** qui permettent aux malades d'acquérir des compétences pour entretenir et/ou développer leur capital santé. Pour le patient, le but consiste à se donner les moyens de gérer au mieux sa vie avec la maladie. C'est un partage d'expériences entre les patients et les professionnels de santé où chacun a autant à apprendre qu'à enseigner et où chacun s'enrichit de l'expérience de l'autre.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) peut être proposée dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie en fonction des besoins de la personne malade.

Il s'agit d'acquérir :

- Un **savoir théorique** : connaissances et compréhension de la maladie et de son traitement
- Un **savoir-faire pratique** : activité physique, autosurveillance des effets positifs et secondaires des traitements, éducation des proches et des aidants
- Un **savoir réagir** : stress intense, activité physique inopinée, connaissance des situations où risque de off, gestion des fluctuations motrices
- Un **savoir être** : acceptation progressive permettant d'élaborer une image de soi différente « avec la maladie », de préserver son capital santé, et d'envisager l'avenir avec plus de confiance.

Durant les différentes séances d'ETP qu'il aura choisi, le patient sera amené à échanger avec les **différents professionnels de santé spécialisés** dans l'activité présentée : comme un pharmacien lors de la séance théorique sur la connaissance et la compréhension de son traitement.

De la même façon le pharmacien peut proposer au patient de pratiquer une **Activité Physique Adaptée (APA)** et demander à son médecin de lui en prescrire si besoin. L'APA permet, au cours de la maladie, de diminuer le risque de chutes, d'améliorer les performances motrices, cognitives et la qualité de vie. Il est primordial que le patient ne cesse pas toute activité physique à cause de sa maladie.

CONCLUSION

En conclusion, la Stimulation Cérébrale Profonde est une option de traitement prometteuse pour les patients atteints de la Maladie de Parkinson. De nombreuses études ont prouvé que la Stimulation Cérébrale Profonde peut **réduire efficacement les symptômes de la maladie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients**. Bien que des risques liés à l'opération soient présents, les avantages de la stimulation cérébrale profonde semblent l'emporter pour les patients présentant des symptômes sévères et résistants aux traitements médicamenteux.

Cependant, la Stimulation Cérébrale Profonde présente encore **beaucoup de potentiel inexploité**. Une sélection minutieuse des patients pourrait permettre à un plus grand nombre d'entre eux de bénéficier de cette technologie. Une programmation plus précise, l'amélioration du matériel utilisé ou encore de nouvelles approches chirurgicales permettraient de repousser les limites actuelles. De même, les études sur les systèmes à boucle ouverte permettant à la Stimulation Cérébrale Profonde de réagir en temps réel au besoin du cerveau et du corps, s'annoncent prometteuses

La Stimulation Cérébrale Profonde ne permet pas, à l'heure actuelle, de se substituer entièrement aux traitements médicamenteux mais les progrès futurs pourraient changer la donne. L'expertise des équipes chirurgicales est donc essentielle pour **minimiser les risques** et **optimiser les résultats**.

Actuellement, peu de neurologues sont capables de programmer adéquatement l'appareil de stimulation, ce qui limite l'utilisation de ce dernier. Bien souvent, on retrouve donc des patients insuffisamment programmés et exposés à des effets secondaires de la stimulation ou présentant une **amélioration sous optimale des symptômes parkinsoniens**.

Dans le traitement de la Maladie de Parkinson, que ce soit pour les patients ayant eu recours à la stimulation cérébrale profonde ou non, il est primordial que le patient soit entouré d'une **équipe pluridisciplinaire performante**. Le cercle familial et l'entourage jouent également un rôle majeur dans la vie du patient car, tout au long de l'évolution de sa maladie, il aura besoin de personnes sur qui s'appuyer.

Les **missions du pharmacien évoluent** de jour en jour. Mais de par sa proximité géographique et sa disponibilité, le pharmacien restera l'interlocuteur numéro un pour les patients atteints de maladies neurologiques chroniques et invalidantes, contribuant ainsi à leur maintien à domicile dans les meilleures conditions.

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle MDS-UPDRS simplifié

MDS-UPDRS

Identité du patient

Examinateur

Date de l'examen				
PARTIE I : ASPECTS NON MOTEURS DE LA VIE QUOTIDIENNE (EMVQ)				
1. Altération cognitive				
2. Hallucinations et idées délirantes				
3. Symptômes dépressifs				
4. Anxiété				
5. Apathie				
6. Syndrome de dysrégulation dopaminergique				
TOTAL (sur 24 points)				
PARTIE III : EXAMEN MOTEUR (pour comparaison à l'ancien score UPDRS III, ajouter environ 7 pts)				
Heure de l'examen				
Heure de dernière prise médicamenteuse				
1. Parole				
2. Expression faciale				
3. Rigidité	Cou			
	MSD			
	MSG			
	MID			
	MIG			
4. Tapotement des doigts	MSD			
	MSG			
5. Mouvements de la main	MSD			
	MSG			
6. Mouvements alternés MS	MSD			
	MSG			
7. Tapotement des orteils	MID			
	MIG			
8. Agilité de la jambe	MID			
	MIG			
9. Lever du fauteuil				
10. Marche				
11. Freezing				
12. Stabilité posturale				
13. Posture				
14. Bradykinésie corporelle				
15. Tremblement postural des mains	MSD			
	MSG			
16. Tremblement d'action des mains	MSD			
	MSG			
17. Amplitude du tremblement de repos	MSD			
	MSG			
	MID			
	MIG			
	Visage			
18. Constance du tremblement de repos				
TOTAL (sur 132 points)				
ECHELLE HOERN & YAHR (0-5)				
PARTIE IV : COMPLICATIONS MOTRICES				
1. Durée des dyskinésies				
2. Retentissement des dyskinésies				
3. Durée des off				
4. Retentissement des fluctuations				
5. Complexité des fluctuations				
6. Dystonie de off				
TOTAL (sur 24 points)				

Annexe 2 : Critères de diagnostic clinique du SMD pour la MP — Résumé/Formulaire à remplir

Le premier critère essentiel est le parkinsonisme, qui est défini comme une bradykinésie, en association avec au moins 1 de tremblement de repos ou de rigidité. L'examen de toutes les manifestations cardinales doit être effectué comme décrit dans l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson MDS.

Une fois le parkinsonisme diagnostiqué :

Le diagnostic de la maladie de **Parkinson cliniquement établie** nécessite :

1. Absence de critères d'exclusion absolue
2. Au moins deux critères de soutien, et
3. Pas de drapeaux rouges

Le diagnostic de MP **cliniquement probable** nécessite :

1. Absence de critères d'exclusion absolue
2. Présence de drapeaux rouges contrebalancée par des critères de soutien

Si 1 drapeau rouge est présent, il doit également y avoir au moins 1 critère de soutien

Si 2 drapeaux rouges, au moins 2 critères de soutien sont nécessaires

Pas plus de 2 drapeaux rouges sont autorisés pour cette catégorie

Critères de soutien

(Cochez la case si les critères sont remplis)

1. Réponse bénéfique claire et spectaculaire au traitement dopaminergique. Au cours du traitement initial, le patient a retrouvé un niveau de fonctionnement normal ou presque normal. En l'absence de documentation claire de la réponse initiale, une réponse dramatique peut être classée comme :

a) Amélioration marquée avec des augmentations de dose ou aggravation marquée avec des diminutions de dose. Les changements légers ne sont pas admissibles. Documentez cela soit objectivement (> 30 % dans l'UPDRS III avec changement de traitement), soit subjectivement (antécédents clairement documentés de changements marqués d'un patient ou d'un soignant fiable).

b) Fluctuations on/off sans équivoque et marquées, qui doivent avoir inclus à un moment donné une usure prévisible en fin de dose.

2. Présence de dyskinésie induite par la lévodopa
3. Tremblement au repos d'un membre, documenté lors d'un examen clinique (dans le passé ou lors d'un examen actuel)
4. La présence d'une perte olfactive ou d'une dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie MIBG

Critères d'exclusion absolus : la présence de l'une de ces caractéristiques exclut la MP :

1. Anomalies cérébelleuses non équivoques, telles que démarche cérébelleuse, ataxie des membres ou anomalies oculomotrices cérébelleuses (p. ex., nystagmus évoqué par le regard soutenu, secousses macro carrées, saccades hypermétriques)

2. Paralysie du regard supranucléaire vertical descendant ou ralentissement sélectif des saccades verticales descendantes

3. Diagnostic de variante comportementale probable de démence frontotemporale ou d'aphasie progressive primaire, définie selon les critères de consensus au cours des 5 premières années de la maladie

4. Caractéristiques parkinsoniennes limitées aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans

5. Traitement avec un antagoniste des récepteurs de la dopamine ou un agent appauvrissant la dopamine à une dose et sur une durée compatibles avec un parkinsonisme d'origine médicamenteuse

- 6. Absence de réponse observable à la lévodopa à forte dose malgré une gravité au moins modérée de la maladie
- 7. Perte sensorielle corticale sans équivoque (c.-à-d. graphesthésie, stéréognose avec modalités sensorielles primaires intactes), apraxie idéomotrice claire des membres ou aphasie progressive
- 8. Neuroimagerie fonctionnelle normale du système dopaminergique présynaptique
- 9. Documentation d'une affection alternative connue pour produire un syndrome parkinsonien et liée de manière plausible aux symptômes du patient, ou, le médecin expert évaluateur, sur la base de l'évaluation diagnostique complète, estime qu'un syndrome alternatif est *plus probable* que la MP

Drapeaux rouges

- 1. Progression rapide du trouble de la marche nécessitant l'utilisation régulière d'un fauteuil roulant dans les 5 ans suivant l'apparition
- 2. Une absence complète de progression des symptômes ou des signes moteurs sur 5 ans ou plus, sauf si la stabilité est liée au traitement
- 3. Dysfonctionnement bulbaire précoce : dysphonie ou dysarthrie **sévère** (parole inintelligible la plupart du temps) ou dysphagie sévère (nécessitant des aliments mous, un tube NG ou une alimentation par gastrostomie) dans les 5 premières années
- 4. Dysfonctionnement respiratoire inspiratoire : stridor inspiratoire diurne ou nocturne ou soupirs inspiratoires fréquents
- 5. Insuffisance autonome grave au cours des 5 premières années de la maladie. Cela peut inclure :
 - a) Hypotension orthostatique - diminution orthostatique de la tension artérielle dans les 3 minutes suivant la station debout d'au moins 30 mm Hg en systolique ou 15 mm Hg en diastolique, en l'absence de déshydratation, de médicaments ou d'autres maladies pouvant expliquer de manière plausible un dysfonctionnement autonome, ou
 - b) Rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire au cours des 5 premières années de la maladie (à l'exclusion de l'incontinence d'effort de longue durée ou de faible quantité chez la femme), qui n'est pas simplement une incontinence fonctionnelle. Chez les hommes, la rétention urinaire ne doit pas être attribuable à une maladie de la prostate et doit être associée à une dysfonction érectile
- 6. Chutes récurrentes (>1/an) en raison d'un équilibre déficient dans les 3 ans suivant l'apparition
- 7. Antérocollis disproportionné (dystonique) ou contractures des mains ou des pieds au cours des 10 premières années
- 8. Absence de l'une des caractéristiques non motrices courantes de la maladie malgré une durée de la maladie de 5 ans. Ceux-ci comprennent un dysfonctionnement du sommeil (insomnie d'entretien du sommeil, somnolence diurne excessive, symptômes du trouble du comportement en sommeil paradoxal), un dysfonctionnement autonome (constipation, urgence urinaire diurne, orthostasie symptomatique), une hyposmie ou un dysfonctionnement psychiatrique (dépression, anxiété ou hallucinations)
- 9. Signes pyramidaux autrement inexplicables, définis comme une faiblesse pyramidale ou une hyperréflexie pathologique claire (à l'exclusion de l'asymétrie réflexe légère et de la réponse plantaire extenseur isolée)
- 10. Parkinsonisme symétrique bilatéral. Le patient ou le soignant signale l'apparition de symptômes bilatéraux sans prédominance latérale, **et** aucune prédominance latérale n'est observée lors d'un examen objectif

Critères d'application :

1. Le patient souffre-t-il de parkinsonisme, tel que défini par les critères MDS ? Oui Non

Si non, *ni* la MP probable ni la MP cliniquement établie ne peuvent être diagnostiquées. *Si oui* :

2. Existe-t-il des critères d'exclusion absolus ? Oui Non

Si « oui », *ni* la MP probable ni la MP cliniquement établie ne peuvent être diagnostiquées. *Si non* :

3. Nombre de drapeaux rouges présents _____

4. Nombre de critères de soutien présents _____

5. Y a-t-il au moins 2 critères de soutien *et* aucun signal d'alarme ? Oui Non
 Si oui, le patient répond aux critères de **la MP cliniquement établie**. *Si non :*

6. Y a-t-il plus de 2 drapeaux rouges ? Oui Non
 Si « oui », la MP probable *ne peut pas* être diagnostiquée. *Si non :*

7. Le nombre de drapeaux rouges est-il égal ou inférieur au nombre de critères de soutien ? Oui Non
 Si oui, le patient répond aux critères de **MP probable**

Annexe 3 : Tests diagnostiques utiles chez les patients présentant un syndrome parkinsonien

Test	Résultat	Interprétation
Fonction Olfactive (<i>UPSIT; Sniffin Sticks</i>)	Normosmie	Interroge un diagnostic de MP
	Hyposmie	Conforme à la DP
Imagerie		
IRM structurelle	Normal ou signes de comorbidité non liée	Conforme à la DP
	Pathologie structurelle des noyaux gris centraux (p. ex., infarctus, hématome, abcès, calcification, dépôt de fer), méningiome frontal, hydrocéphalie à pression normale	Parkinsonisme secondaire
	Atrophie et hyposignal putamenaux, signe de bord putamenal, atrophie ponto-cérébelleuse, atrophie MCP, signe de chignon croisé chaud	Évocateur de MSA
	Atrophie du mésencéphale (signe du colibri), dilatation du 3 ^e ventricule, atrophie du SCP	Évocateur de PSP
	Atrophie corticale pariétale asymétrique	Évocateur de CBD
MR-DWI	Normal	Conforme à la DP
	Augmentation de la diffusivité putamenale	Évocateur de MSA (peut également être vu dans PSP)

Test	Résultat	Interprétation
	Diffusivité accrue dans le pédoncule cérébelleux moyen (MCP)	Évocateur de PSP
DAT-SPECT	Anormal (réduction asymétrique de la liaison du traceur striatal)	Conforme à la MP ou à un autre parkinsonisme dégénératif
	Normal	Exclut la MP ou tout autre parkinsonisme dégénératif
MIBG-SPECT	Absorption réduite de la MIBG cardiaque	Conforme à la MP (non concluant au début de la maladie)
	Normal	Évocateur de parkinsonisme non PD (non concluant au début de la maladie) ou de parkinsonismes secondaires
FDG-PET	Hypermétabolisme putamenal (+ hypométabolisme occipital & pariétal)	Conforme à la DP
	Hypométabolisme putamenal et cérébelleux	Évocateur de MSA
	Hypométabolisme frontal, caudé et du tronc cérébral	Évocateur de PSP
	Hypométabolisme striatal et pariétal asymétrique	Évocateur de CBD
Échographie transcrânienne	Hyperéchogénicité du mésencéphale et normoéchogénicité des ganglions de la base	Conforme à la DP
	Normoéchogénicité du mésencéphale et hyperéchogénicité des ganglions de la base	Peut être évocateur d'un parkinsonisme non PD
Test génétique	Mutation pathogène dans le gène PD connu	Confirme PD
	Absence de mutation pathogène dans les gènes connus de la MP	N'exclut pas la MP
	Mutation pathogène dans un gène de maladie neurodégénérative autre que les gènes de la maladie de Parkinson	Évocateur d'un syndrome mimique non PD

* Abréviations : MSA : atrophie multisystématisée ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; CBD : dégénérescence corticobasale ; MCP, pédoncule cérébelleux moyen ; SCP, pédoncule cérébelleux supérieur ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; DWI : imagerie pondérée en diffusion ; DAT : transporteur de dopamine ; SPECT : tomographie d'émission monophotonique ; MIBG : Méta-iodobenzylguanidine (scintigraphie myocardique). FDG-PET : Tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose.

Annexe 4 : Composition d'une électrode

Électrode et matériau de revêtement	Avantage	Désavantage
Platine	Résistant à la corrosion, supporte la charge, biocompatible, biostable	Favorise la fixation des protéines plasmatiques
Platine-Iridium	Rigidité mécanique accrue, impédance ultra-basse, propriétés électriques maintenues	Peu de méthodes de production
Tungstène nanoporeux	Faible impédance, conductivité élevée, déformation plastique uniforme	Plus d'expériences et d'analyses requises
Nanotubes de carbone	Moins d'artefacts IRM, changement de température plus petit, diamètre plus petit	Pas de tests de sécurité suffisants
Polyéthylène glycol (PEG)	Résister à l'adsorption du fibrinogène, améliorer la densité neuronale, réduire la gliose	Augmenter l'impédance, sujette à la dégradation oxydative
PEG-polyuréthane	Réduire l'adsorption des protéines, réduire les cicatrices gliales et les dommages cellulaires	Études à long terme requises
Polydiméthylsiloxane (PDMS)	La rigidité et l'élasticité imitent le tissu, non toxique, bon pour le matériau d'isolation	Faible pouvoir lubrifiant, sujet à l'adsorption de protéines et aux microfissures
Acide hyaluronique	Lubrlicité et biocompatibilité, tampon mécanique, composant de l'ECM	Se dégrade rapidement donc réticulation nécessaire
Polymère conducteur : PEDOT Poly(3,4-éthylènedioxythiophène)	Impédance inférieure, tampon mécanique, propriétés mécaniques et électriques sur mesure	Essais à long terme requis
Navette PVA/PLGA Alcool polyvinylique/Acide polylactique-co-glycolique	Sondes dégradables, flexibles de transport	Le taux de dégradation ne permet pas le repositionnement

Annexe 5 : Échelle d'évaluation neurocognitive MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM : _____
Scolarité : _____
Sexe : _____

Date de naissance : _____
DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h, 10 min) (10 min)		POINTS	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			/5
DÉNOMINATION							
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				/3	
MÉMOIRE	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai					
		2 nd essai					
ATTENTION	Lire la série de chiffres à diffuser sec. Le patient doit la répéter. <input type="checkbox"/> 2 - 8 - 5 - 4. Le patient doit la répéter à l'envers. <input type="checkbox"/> 7 - 4 - 2.						/2
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs. <input type="checkbox"/> FBACMNAA / ELBAFAXDEAAA / AMOFAAB							/1
Soustraire série de 7 à partir de 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65. 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 3 ou 2 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt							/3
LANGAGE	Répéter : Le collier a déposé ses œufs sur le sable... <input type="checkbox"/> L'argument de l'avoocat les a convaincus. <input type="checkbox"/>						/2
Fluïdité de langage, Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «P» en 1 min <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 mots)							/1
ABSTRACTION	Similitude entre as - banane - orange - fruit <input type="checkbox"/> train - bicyclette <input type="checkbox"/> montre - règle						/2
RAPPEL	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Optionnel	Indices de catégorie						
ORIENTATION	<input type="checkbox"/> Date <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> Année <input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Endroit <input type="checkbox"/> Ville						/6
© Z.Neurocognitive MD		www.mocafeel.org		Normal à 26 / 30		TOTAL	/30
Administré par : _____						Ajouter 1 point si score ≤ 12 pts	

BIBLIOGRAPHIE

1. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* mai 2021;20(5):385-97.
2. [guide_parours_de_soins_parkinson.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf) [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* mai 2021;20(5):385-97.
2. [guide_parours_de_soins_parkinson.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf) [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf
3. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):175-81.
4. Latif S, Jahangeer M, Maknoon Razia D, Ashiq M, Ghaffar A, Akram M, et al. Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta.* 1 nov 2021;522:114-26.
5. Stimulation cérébrale profonde pour la maladie de Parkinson - Hariz - 2022 - *Journal of Internal Medicine - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1111/joim.13541>
6. Prigent A, Lionnet A, Corbillé AG, Derkinderen P. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l' α -synucléine. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):182-6.
7. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l' α -synucléine - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0755498216303633?via%3Dihub>
8. Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mars 2018;8(3):a024091.
9. Ghosh D, Mehra S, Sahay S, Singh PK, Maji SK. α -synuclein aggregation and its modulation. *Int J Biol Macromol.* 1 juill 2017;100:37-54.
10. Obeso J a., Stamelou M, Goetz C g., Poewe W, Lang A e., Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord.* 2017;32(9):1264-310.
11. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med.* 2022;292(5):764-78.
12. Herrero MT, Barcia C, Navarro J. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nerv Syst.* 1 août 2002;18(8):386-404.
13. Marsden CA. Dopamine: the rewarding years. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S1):S136-44.
14. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional

- organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(S3):S548-59.
15. SPF. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 10 avril 2018, n°8-9Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-10-avril-2018-n-8-9epidemiologie-de-la-maladie-de-parkinson-donnees-nationales>
 16. ARMSTRONG MJ, MD, MSc, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review | Movement Disorders | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/journals/jama/fullarticle/2760741>
 17. SOFMA, Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. Elsevier Health Sciences; 2020. 304 p.
 18. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):187-94.
 19. Bonnet AM. Symptômes de la maladie de Parkinson. *Gérontologie Société.* 2001;24 / 97(2):129-38.
 20. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
 21. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce. *Rev Médecine Interne.* 1 avr 2021;42(4):251-7.
 22. Nwabufo CK, Aigbogun OP. Diagnostic and therapeutic agents that target alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2022;269(11):5762-86.
 23. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* mai 2021;20(5):385-97.
 24. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 1 janv 1999;56(1):33-9.
 25. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm.* 2018;125(10):1417-32.
 26. Mao Q, Qin W zhi, Zhang A, Ye N. Recent advances in dopaminergic strategies for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin.* avr 2020;41(4):471-82.
 27. Lane EL. L-DOPA for Parkinson's disease—a bittersweet pill. *Eur J Neurosci.* 2019;49(3):384-98.
 28. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *J Park Dis.* 2013;3(3):255-69.
 29. IV.Prise en charge de la maladie de parkinson - I. Introduction A. Définition et classification

- Présentation de la maladie [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://m.20-bal.com/pravo/14165/index.html?page=5>
30. Devos D, Lejeune S, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Charbonnier-Beaupel F, Rouaix N, et al. Dopa-decarboxylase gene polymorphisms affect the motor response to l-dopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 févr 2014;20(2):170-5.
 31. DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestin [Internet]. VIDAL. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/duodopa-20-mg-ml-5-mg-ml-gel-intestin-85407.html>
 32. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P, Vécsei L. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 12 déc 2019;20(18):2201-7.
 33. Greenwood J, Pham H, Rey J. Opicapone: A third generation COMT inhibitor. *Clin Park Relat Disord*. 1 janv 2021;4:100083.
 34. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 35. parkcourt.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/parkcourt.pdf>
 36. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20(S11):S11-6.
 37. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80-9.
 38. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs*. 1 mai 2016;76(7):759-77.
 39. Bonnet AM. Symptômes de la maladie de Parkinson. *Gérontologie Société*. 2001;24 / 97(2):129-38.
 40. Tan YY, Jenner P, Chen SD. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J Park Dis*. 12(2):477-93.
 41. Shih JC. Monoamine Oxidase Isoenzymes: Genes, Functions and Targets for Behavior and Cancer Therapy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2018;125(11):1553-66.
 42. Homovanillic Acid - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/homovanillic-acid>
 43. Chen JJ, Swope DM. Clinical Pharmacology of Rasagiline: A Novel, Second-Generation Propargylamine for the Treatment of Parkinson Disease. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(8):878-94.
 44. Alborghetti M, Nicoletti F. Different Generations of Type-B Monoamine Oxidase Inhibitors in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Curr Neuropharmacol*. sept 2019;17(9):861-73.
 45. Cereda E, Cilia R, Canesi M, Tesi S, Mariani CB, Zecchinelli AL, et al. Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study. *J Neurol*.

2017;264(6):1254-63.

46. Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *Drug Des Devel Ther.* 5 févr 2016;10:609-18.
47. Recommandations Parkinson (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
48. Mormont E. Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. :7.
49. Thobois S, Broussolle E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. *Presse Médicale.* 1 janv 2007;36(1, Part 2):86-91.
50. Lieberman AN, Goldstein M. Bromocriptine in Parkinson disease. *Pharmacol Rev.* 1 juin 1985;37(2):217-27.
51. Brooks DJ. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juin 2000;68(6):685-9.
52. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 1998;13(1):39-45.
53. Résumé des caractéristiques du produit - APOMORPHINE BIOGARAN 5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68518405&typedoc=R#RcpIndicTherap>
54. Résumé des caractéristiques du produit - DOMPERIDONE ALMUS 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63630635&typedoc=R#RcpContreindications>
55. De Germa S, Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Moulis F, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2016;31(5):632-6.
56. Nawaz H, Sargent L, Quilon H, Cloud LJ, Testa CM, Snider JD, et al. Anticholinergic Medication Burden in Parkinson's Disease Outpatients. *J Park Dis.* 2022;12(2):599-606.
57. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* oct 2018;16(8):1210-23.
58. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE ACCORD 25 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67465476&typedoc=R>
59. ATU/RTU - Nuplazid - ANSM [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/nuplazid>

60. Hacksell U, Burstein ES, McFarland K, Mills RG, Williams H. On the Discovery and Development of Pimavanserin: A Novel Drug Candidate for Parkinson's Psychosis. *Neurochem Res.* 2014;39(10):2008-17.
61. Cummings J, Ballard C, Tariot P, Owen R, Foff E, Youakim J, et al. Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(4):253-8.
62. Schuepbach W m. m., 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.
63. 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.
64. Cenci MA, Riggare S, Pahwa R, Eidelberg D, Hauser RA. Dyskinesia Matters. *Mov Disord.* 2020;35(3):392-6.
65. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord.* 2019;34(12):1795-810.
66. Centres de stimulation cérébrale profonde [Internet]. Aptes. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.aptes.org/parcours-de-soins/stimulation-cerebrale/centres/>
67. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
68. Stimulation cérébrale profonde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-stimulation-cerebrale-profonde->
69. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Perret JE, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet.* 14 janv 1995;345(8942):91-5.
70. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* 1 janv 2016;115(1):19-38.
71. Meoni S, Fraix V, Moro E. Quoi de neuf en stimulation cérébrale profonde en 2020 ? *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2020;11(2):122-8.
72. Reich MM, Hsu J, Ferguson M, Schaper FLWVJ, Joutsa J, Roothans J, et al. A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain.* 17 janv 2022;145(4):1410-21.
73. Suicide et tentatives de suicide après stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson | Neurologie [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/93/1/e97.long>

74. Frankemolle AMM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, et al. Reversing cognitive–motor impairments in Parkinson’s disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain*. 1 mars 2010;133(3):746-61.
75. Reich MM, Hsu J, Ferguson M, Schaper FLWVJ, Joutsa J, Roothans J, et al. A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson’s disease. *Brain*. 17 janv 2022;145(4):1410-21.
76. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 1 févr 2021;17(2):75-87.
77. Kolaya E, Firestein BL. Deep brain stimulation: Challenges at the tissue-electrode interface and current solutions. *Biotechnol Prog*. 2021;37(5):e3179.
78. Rahimpour S, Kiyani M, Hodges SE, Turner DA. Deep brain stimulation and electromagnetic interference. *Clin Neurol Neurosurg*. avr 2021;203:106577.
79. França C, Carra RB, Diniz JM, Munhoz RP, Cury RG. Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: state of the art and future perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 80(5 Suppl 1):105-15.
80. Stimulation cérébrale profonde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-stimulation-cerebrale-profonde->
81. Thrane JF, Sunde NA, Bergholt B, Rosendal F. Increasing Infection Rate in Multiple Implanted Pulse Generator Changes in Movement Disorder Patients Treated with Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(6):360-4.
82. Qiu X, Peng T, Lin Z, Zhu K, Wang Y, Sun B, et al. Fixed-Life or Rechargeable Battery for Deep Brain Stimulation: Preference and Satisfaction in Chinese Patients With Parkinson’s Disease. *Front Neurol*. 15 juin 2021;12:668322.
83. DBS Programming Software - Vercise Genus DBS [Internet]. www.bostonscientific.com. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/deep-brain-stimulation-systems/vercise-genus-dbs-system/software.html>
84. Cagnan H, Denison T, McIntyre C, Brown P. Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nat Biotechnol*. 1 sept 2019;37(9):1024-33.
85. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease. *Neurol India*. 7 janv 2019;67(4):968.
86. Kolaya E, Firestein BL. Deep brain stimulation: Challenges at the tissue-electrode interface and current solutions. *Biotechnol Prog*. 2021;37(5):e3179.
87. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *N Engl J Med*. 18 oct 2012;367(16):1529-38.
88. Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, Roberts DW, Leiter JC, Jovanovic S, et al. Deep Brain Stimulation Results in Local Glutamate and Adenosine Release: Investigation into the Role of Astrocytes. *Neurosurgery*. août 2010;67(2):367-75.

89. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord.* 2002;17(S3):S181-7.
90. França C, Barbosa ER, Iglesias R, Teixeira MJ, Cury RG. Interleaving Stimulation in Parkinson Disease: Interesting to Whom? *World Neurosurg.* 1 oct 2019;130:e786-93.
91. Habets JGV, Heijmans M, Kuijf ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(12):1834-43.
92. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: The Effect of Varying Stimulation Parameters. *J Park Dis.* 7(2):235-45.
93. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Mov Disord.* 2002;17(S3):S94-101.
94. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord.* 1992;7(1):2-13.
95. Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Girlanda P, Ragonese P, et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord.* 1 déc 2007;13(8):528-31.
96. Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med.* 4 déc 2020;9(12):3931.
97. Zheng Z, Yin Z, Zhang B, Fan H, Liu D, Zhou Y, et al. Levodopa Challenge Test Predicts STN-DBS Outcomes in Various Parkinson's Disease Motor Subtypes: A More Accurate Judgment. *Neural Plast.* 21 oct 2021;2021:4762027.
98. Thomas-Antérion C, Krolak-Salmon P. L'évaluation des fonctions exécutives en pratique courante dans la maladie de Parkinson et les syndromes apparentés. *Rev Neuropsychol.* 2010;2(5):7-11.
99. Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR, et al. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Can J Neurol Sci.* juill 2016;43(4):462-71.
100. La radio-chirurgie [Internet]. France Parkinson. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-recherche/pistes-de-recherche/radio-chirurgie/>
101. Fleury V, Vingerhoets F, Horvath J, Pollak P, Burkhard P. Deep brain stimulation for movement disorders: Indications, results and complications. *Rev Médicale Suisse.* 29 avr 2015;11:962, 964-7.
102. livret_parkinson_1355125427017.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/livret_parkinson_1355125427017.pdf
103. Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, Zurowksi M, Duff-Canning S, Cohn M, et al. Medical Management of Parkinson's Disease after Initiation of Deep Brain Stimulation. *Can J Neurol Sci.* sept 2016;43(5):626-34.
104. Contarino MF, Bot M, Speelman JD, de Bie RMA, Tijssen MA, Denys D, et al. Postoperative

- Displacement of Deep Brain Stimulation Electrodes Related to Lead-Anchoring Technique. *Neurosurgery*. oct 2013;73(4):681.
105. Gutowski SM, Templeman KL, South AB, Gaulding JC, Shoemaker JT, LaPlaca MC, et al. Host Response to Microgel Coatings on Neural Electrodes Implanted in the Brain. *J Biomed Mater Res A*. mai 2014;102(5):1486-99.
106. Marin C, Fernández E. Biocompatibility of Intracortical Microelectrodes: Current Status and Future Prospects. *Front Neuroengineering*. 28 mai 2010;3:8.
107. Szostak KM, Grand L, Constandinou TG. Neural Interfaces for Intracortical Recording: Requirements, Fabrication Methods, and Characteristics. *Front Neurosci*. 7 déc 2017;11:665.
108. Rao L, Zhou H, Li T, Li C, Duan YY. Polyethylene glycol-containing polyurethane hydrogel coatings for improving the biocompatibility of neural electrodes. *Acta Biomater*. 1 juill 2012;8(6):2233-42.
109. Singer A, Dutta S, Lewis E, Chen Z, Chen JC, Verma N, et al. Magnetolectric materials for miniature, wireless neural stimulation at therapeutic frequencies. *Neuron*. 19 août 2020;107(4):631-643.e5.
110. Gubellini P, Salin P, Kerkerian-Le Goff L, Baunez C. Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: From molecule to complex behavior. *Prog Neurobiol*. 1 sept 2009;89(1):79-123.
111. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord*. 2002;17(S3):S162-6.
112. Zrinzo L. Pitfalls in precision stereotactic surgery. *Surg Neurol Int*. 14 janv 2012;3(Suppl 1):S53-61.
113. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 7 janv 2009;301(1):63.
114. Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, et al. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage*. 1 janv 2019;184:293-316.
115. Bot M, Munckhof P van den, Bakay R, Sierens D, Stebbins G, Metman LV. Analysis of Stereotactic Accuracy in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation Using Nexframe and the Leksell Frame. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(5):316-25.
116. Eleopra R, Rinaldo S, Devigili G, Mondani M, D'Auria S, Golfrè Andreasi N, et al. Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation Using Frame-Based vs. Frameless Stereotaxy in Dystonia: A Single-Center Experience. *Front Neurol*. 29 juin 2021;12:643757.
117. Principes de la stéréotaxie.
118. Qu'est-ce qu'un cadre stéréotaxique ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-qu-est-ce-qu-un-cadre->

stereotaxique-

119. Alptekin O, Gubler FS, Ackermans L, Kubben PL, Kuijf ML, Kocabicak E, et al. Stereotactic accuracy and frame mounting: A phantom study. *Surg Neurol Int.* 24 avr 2019;10:67.
120. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(13):2327-34.
121. Wagle Shukla A, Zeilman P, Fernandez H, Bajwa JA, Mehanna R. DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2017;2017:8492619.
122. Lalys F, Haegelen C, Abadie A, Ganaoui OE, Jannin P. Analyse post-opératoire en stimulation cérébrale profonde basée sur des images multimodales: mise en place et validation des chaînes de recalage.
123. Fleury V, Horvath J, Pollak P, Burkhard P, Vingerhoets F. Stimulation cérébrale profonde lors de maladie de Parkinson et autres troubles du mouvement : indications, résultats et complications. *Rev Med Suisse.* 29 avr 2015;472:962-7.
124. Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, Stieglitz L, Taub E, Fuhr P, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain.* 1 juill 2014;137(7):2015-26.
125. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Ricchi V, Artusi CA, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain.* 1 juill 2011;134(7):2074-84.
126. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(13):2327-34.
127. Jung YJ, Kim HJ, Paek SH, Jeon B. Effects of Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Disturbances in Patients with Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol.* 18 oct 2021;19(10):1716-27.
128. Zhang F, Wang F, Li CH, Wang JW, Han CL, Fan SY, et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation improves autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 31 mars 2022;22:124.
129. Eghlidos Z, Rahimian Z, Vadiiee G, Jahangiri S. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(2):115-25.
130. Zhang F, Wang F, Li W, Wang N, Han C, Fan S, et al. Relationship between electrode position of deep brain stimulation and motor symptoms of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 17 mars 2021;21:122.
131. 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.
132. La chirurgie [Internet]. France Parkinson. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/traitements/chirurgie/>
133. La rééducation physique et orthophonique [Internet]. France Parkinson. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/traitements/reeducation-physique-orthophonique/>
134. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India.* 7 janv 2019;67(4):968.
135. Mahlkecht P, Foltynie T, Limousin P, Poewe W. How Does Deep Brain Stimulation Change the Course of Parkinson's Disease? *Mov Disord.* août 2022;37(8):1581-92.