



HAL
open science

Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson

Jean-Paul Bouwyn

► **To cite this version:**

Jean-Paul Bouwyn. Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00921566

HAL Id: dumas-00921566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00921566>

Submitted on 20 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2013

Thèse n°...

Thèse pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Paul Bouwyn

Né le 26 janvier 1986 à Saint-Mandé

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2013

**Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation
bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la
maladie de Parkinson.**

Président de jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : M. le Professeur David Maltête

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2013

Thèse n°...

Thèse pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Paul Bouwyn

Né le 26 janvier 1986 à Saint-Mandé

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2013

**Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation
bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la
maladie de Parkinson.**

Président de jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : M. le Professeur David Maltête

**Par délibération en date de 3 mars 1967, la faculté a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
présentées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEGER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR-AGREGE-OU-CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
-------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine-générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

• **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

A mon Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Didier Hannequin

Externe puis interne, vous avez encouragé et entretenu ma vocation de futur neurologue. Vous m'avez appris à être curieux, exigeant et persévérant.

Dans l'enseignement comme dans l'écoute et la disponibilité vous aurez été présent tout au long de ma formation.

Je vous en suis extrêmement reconnaissant.

A mon maître et Directeur de thèse
Monsieur le Professeur David Maltête

Vous m'avez donné la chance de travailler avec vous sur cette thèse.
Vous m'avez dirigé avec patience, précision et pédagogie, me permettant de progresser dans ma compréhension de la maladie de Parkinson.

Je vous en suis infiniment reconnaissant.

A mon Maître et membre du jury
Monsieur le Professeur Jacques Weber

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre service, avec bonne humeur et dans le souci d'un apprentissage neurophysiologique de qualité.

A mon Maître et membre du jury
Monsieur le Professeur Philippe Chassagne

Vous avez accepté avec enthousiasme de participer à ce jury de thèse.
En espérant que ce travail répondra à vos attentes, veuillez trouver ici
l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Stéphane Derrey

Tu m'as accueilli pendant mon passage en neurochirurgie avec bienveillance et surtout patience.

Ton enseignement et tes conseils me sont précieux au quotidien, je t'en suis très reconnaissant.

Aux docteurs Patrick Ahtoy et Romain Lefaucheur

Vous m'avez tout appris.

Je vous en serai éternellement reconnaissant.

Puissiez-vous poursuivre ma formation quelques années encore.

Au service de neurologie du CHU de Rouen

Aux docteurs E. Guégan-Massardier et Aude Bagan-Triquenot, pour votre enseignement et votre bonne humeur, au docteur T. Delangre « Bouwyn, le groom, venez ici », au docteur Y. Onnient, pour votre patience à mes débuts, et au docteur O. Martinaud, pour ces bonnes gardes passées ensemble.

Je remercie beaucoup mes aînés, qui m'ont accueilli et avec qui j'ai partagé un bout d'internat : les docteurs O. Ozkul, G. Nicolas, B. Bourre, D. Fetter, D. Wallon, C. Théry et P. « maman » Pichit.

Je remercie mes collègues et amis : Lucile, Cécile, Anne, Aline, Alaina, Floriane, Audrey, Bruno, Alexis, Grégory, Lou et Laura. Une pensée aux plus jeunes.

Je remercie enfin toute l'équipe du service de neurologie.

Au service de neurophysiologie du CHU de Rouen

A Mary Jan pour ta généreuse aide statistique, toujours avec le sourire, dont je te suis extrêmement reconnaissant. A Patrick Magnier « et la vitesse, ça vient ? » pour tout ce que tu m'as patiemment appris durant ces journées passées à l'EMG en ta compagnie et dans la bonne humeur. Au docteur AL. Bédard-Millet, parce que c'est toujours un plaisir pour moi que de travailler et d'apprendre à tes côtés. Je remercie également les docteurs L. Guyant-Maréchal, N. Chastan et A. Lebas pour leurs enseignements tout au long de mon internat.

Au service de neurologie du CH d'Elbeuf

J'aurai passé une année avec vous, et quelle année... Je remercie chaleureusement le docteur Laurent Bouchaud, fin sémiologue, amateur d'histoire de la médecine et collectionneur hors pair. Je remercie tout autant le docteur Fabien Louillet : ta confiance et ton amitié me sont précieuses. Je remercie enfin le docteur Pierre Verdure : tu m'as appris à être plus précis et plus patient dans mon travail, ainsi qu'à prendre du recul. Beaucoup de moments inoubliables passés avec vous trois.

Au docteur Corinne Blondeau, pour m'avoir appris patiemment l'interprétation de l'EEG « ah, mais si ça c'est une pointe lente ! ». Aux trois fées de la neurophysiologie Fabienne, Ginette et Isabelle. A l'extraordinaire équipe infirmière. Au docteur Caroline Elie, parce que tu es un peu neurologue quand même... Aux talentueuses Lucie Thomassin et Cloé Charpentier.

Au service de neurochirurgie du CHU de Rouen

Pour toutes ces gardes passées à dormir « c'est où le bloc d'urgence ? ». Au docteur O. Langlois, amateur de littérature, roi de l'asepsie et de Dikkenek. A mes co-internes et champions de reparties Alexis et Vianney. A la formidable équipe infirmière.

A mes amis brésiliens Tiago Cavalcante et Felipe Bicalho : *obrigado !*

Au service de réanimation du CH de Dieppe.

Pour ce fantastique semestre, riche en découvertes, tant sur le plan professionnel qu'humain. Au docteur JP. Rigaud pour ta rigueur et ton sens de l'éthique. Au docteur JP. Eraldi, réanimateur-agriculteur. Tu rends tout facile, travailler à tes côtés fut un plaisir permanent « une garde c'est fait pour garder ». Au docteur F. Bougerol - qui râle presque plus que moi -, pour ton sens de l'humour. Au docteur N. Devos, pour ton enseignement et ton soutien. Au docteur I. Auriant. A mes co-internes durant ce semestre, le brillant Thomas, le généreux Jean-Baptiste et la délicate Caroline. A toute l'équipe. Que de bons moments passés avec vous, et si je n'injectais pas avec une aiguille sur un robinet à trois voies, vous auriez peut-être réussi à me convaincre.

Au docteur Jacques-Marie Adam

Pour t'être patiemment et moult fois occupé de mon « genou en mousse »

Au docteur T. Edouard

Aux collègues dont j'ai croisé la route avec plaisir : A. Ladoux « là, tu vois, y'a pas d'indication », A. Portmann « YO », A. Aifa, E. Letesson, A. Luce, A. Mayeur, A. « le général » Chamsedine, G. Armengol, N. Peschanski et bien d'autres.

A ceux qui étaient là dès la première année

V. Costiou, G. Baissas, T. « Courbet » Madelaine et D. Douteau.

Aux amis de toujours, Maxime Arnaud, Olivier « Scars » Coquais, Pierre Hannequin, Julien Kracht et Sébastien Rouel. Sans vous, rien ne serait possible.

A ma famille

Mes frères et sœurs Jean-Marc, Anne-Claire, Jean-Noël et Anne-Elise, pour votre soutien et votre affection.

Ma mère Nathalie, pour ton dévouement.

Mes grands-parents Marcel et Marie-Madeleine.

A tous ceux que j'ai oubliés,

Et à tous ceux qui ne liront que les remerciements

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION	1
II - LA MALADIE DE PARKINSON.....	3
II - 1. ASPECTS DEMOGRAPHIQUES.....	3
II - 2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	4
II - 2.1. <i>La dénervation dopaminergique nigrostriatale</i>	4
II - 2.2. <i>Conséquences sur le fonctionnement des noyaux gris centraux</i>	5
II - 3. PRESENTATION CLINIQUE.....	8
II - 3.1. <i>Symptômes moteurs</i>	8
II - 3.2. <i>Symptômes non-moteurs</i>	10
II - 3.3. <i>Évolution</i>	14
II - 3.4. <i>Diagnostics différentiels</i>	17
II - 4. TRAITEMENTS.....	17
II - 4.1. <i>Traitement médical</i>	17
II - 4.2. <i>Traitement chirurgical</i>	21
II - 5. PARKINSON ET VIEILLISSEMENT.....	23
II - 5.1. <i>Particularités de la SCP du patient parkinsonien âgé</i>	23
II - 5.2. <i>Alternatives thérapeutiques</i>	24
II - 5.3. <i>Age et stimulation cérébrale profonde</i>	24
III - OBJECTIFS.....	26
IV - PATIENTS ET MÉTHODE.....	27
IV - 1. SELECTION DES PATIENTS.....	27
IV - 2. MODALITES D'ÉVALUATION PRE ET POST-OPERATOIRES.....	28
IV - 2.1. <i>Évaluation pré-opératoire</i>	28
IV - 2.2. <i>Évaluation post-opératoire</i>	29
IV - 3. PROCEDURE CHIRURGICALE.....	30
IV - 4. METHODE STATISTIQUE.....	33
V - RÉSULTATS.....	35
V - 1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	35
V - 2. DEUX GROUPES < 65 ET ≥ 65 ANS.....	36
V - 3. CONSEQUENCES SUR LES PERFORMANCES MOTRICES A 6 MOIS.....	37
V - 4. PARAMETRES DE STIMULATION A 6 MOIS.....	39
V - 5. CONSEQUENCES SUR LES PERFORMANCES COGNITIVES A 6 MOIS.....	40
V - 6. COMPLICATIONS.....	42
V - 7. SOUS-GROUPE DES PATIENTS ≥ 70 ANS.....	43
VI - DISCUSSION.....	44
VII - CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	56
VIII - BIBLIOGRAPHIE.....	57

ABREVIATIONS

DSK : Dyskinésies

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

ICD : Impulse control disorder

ICOMT : Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl Transférase

IMAO B : Inhibiteur de la MonoAminOxydase B

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MP : Maladie de Parkinson

MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-TétrahydroPyridine

NGC : Noyaux gris centraux

NST : Noyau sous-thalamique

UPDRS : Unified Parkinson's disease rating scale

SCP : Stimulation cérébrale profonde

SDD : Syndrome de dysrégulation dopaminergique

SHF : Stimulation à haute fréquence

SNC : Système nerveux central

SNe : Substance noire pars compacta

SNr : Substance noire pars reticulata

TDM : Tomodensitométrie

I - INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente, qui résulte d'une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale et se traduit par des symptômes multiples comportant notamment la triade parkinsonienne : tremblement, rigidité et akinésie. Sa prise en charge en première intention repose sur les traitements médicamenteux symptomatiques visant à compenser la transmission dopaminergique défaillante. Après une phase de bon contrôle des symptômes, dite de « lune de miel », l'évolution de la maladie d'une part, les propriétés des molécules utilisées d'autre part, conduisent le plus souvent à l'apparition de fluctuations et de dyskinésies (DSK). Les manifestations motrices et non-motrices vont alors varier au rythme des prises médicamenteuses, avec un impact majeur sur la qualité de vie. À ce stade et chez des patients sélectionnés, une prise en charge chirurgicale peut être proposée, via la stimulation cérébrale profonde (SCP) des noyaux sous-thalamiques (NST).

Cette neurochirurgie fonctionnelle permet une amélioration des scores moteurs évalués par l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) de l'ordre de 50%, parallèlement à une réduction importante du traitement dopaminergique, des fluctuations et des dyskinésies. Si la morbidité du geste chirurgical est relativement faible, les effets secondaires de la stimulation sont en revanche plus fréquents et parfois problématiques. Des troubles cognitivo-psychiatriques et une aggravation des troubles axiaux sont notamment rapportés. C'est dire l'importance de la sélection des patients éligibles à cette prise en charge, sélection basée sur des critères prédictifs de réussite, dont la dopa-sensibilité. L'âge au moment de la chirurgie n'est pas en soi un facteur de risque d'échec ou de moindre réussite démontré, mais les patients âgés, présentant une maladie plus évoluée voire des troubles cognitifs débutant, sont le plus souvent récusés. Les quelques études s'intéressant spécifiquement à cette population

sont discordantes, ne semblant s'accorder que sur une augmentation de la morbidité péri-opératoire.

C'est pourquoi nous avons conduit ce travail, afin d'évaluer l'influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson.

II - LA MALADIE DE PARKINSON

II - 1. Aspects démographiques

La maladie de Parkinson représente deux tiers à trois quarts des syndromes dits « parkinsoniens », affectant environ 1% des sujets de plus de 60 ans à travers le monde (76). Son incidence globale annuelle est estimée entre 8 et 18 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, mais varie en fonction des tranches d'âge. Rare chez les moins de 50 ans, elle croît ensuite régulièrement (**Figure 1**), allant de 0,6% entre 65 et 69 ans à 2,6% entre 85 et 89 ans (62).

Il y aurait environ 143 000 patients présentant une maladie de Parkinson en France. La prévalence globale est estimée à 241 pour 100 000 habitants et à 1 245 pour 100 000 pour la tranche d'âge des plus de 65 ans. Il existe une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,13 (60).

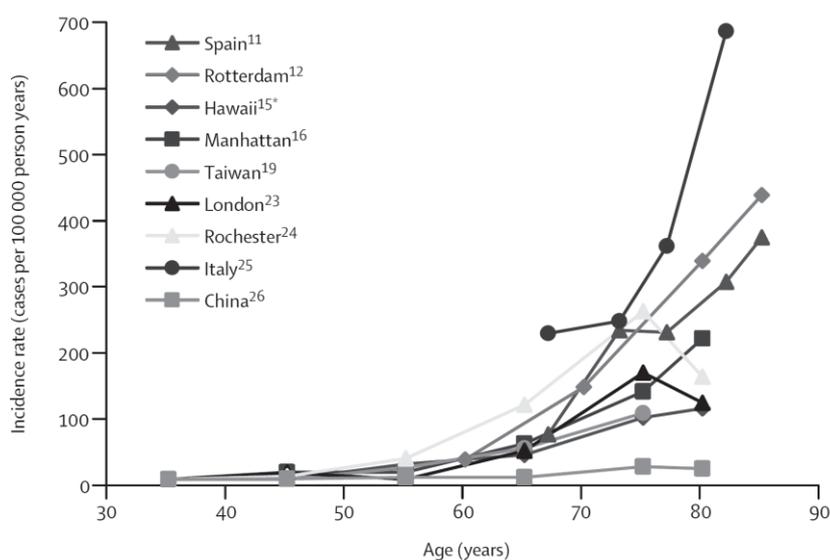


Figure 1 : Incidence de la maladie de Parkinson en fonction de l'âge (62)

II - 2. Physiopathologie

La dénervation dopaminergique nigrostriatale entraîne un dysfonctionnement des noyaux gris centraux, à l'origine des symptômes de la maladie.

II - 2.1. La dénervation dopaminergique nigrostriatale

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques notamment de la voie nigrostriatale (6,55). Au sein du mésencéphale, cinq structures contiennent en effet des neurones dopaminergiques (**Figure 2**) : 1) la substantia nigra pars compacta (SNc), située dans la partie ventrale du mésencéphale, dont les neurones dopaminergiques innervent surtout le striatum (principalement putamen et noyau caudé), 2) la région médiale et médio-ventrale, dont les efférences se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique, 3) l'aire péri-rétronrubrale (A8), 4) la partie latérale de la substantia nigra et 5) la région périaqueducale.

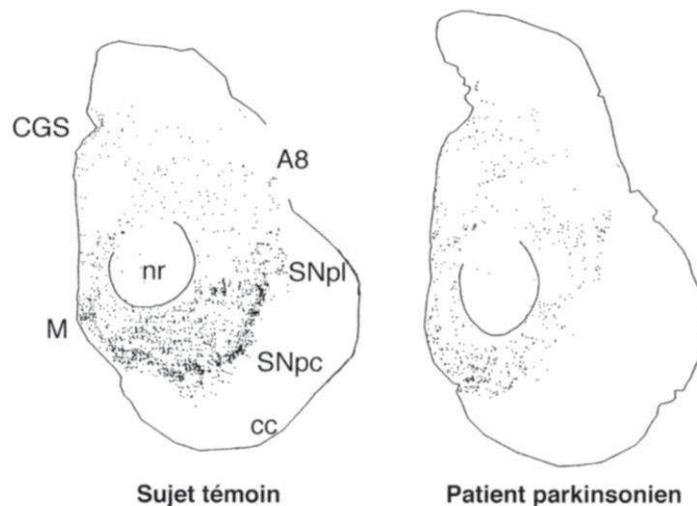


Figure 2 : Sections du mésencéphale montrant une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNpc) chez un patient parkinsonien (droite) en comparaison à un sujet normal (gauche) (6).

La perte neuronale prédomine dans la SNc. Elle est hétérogène, touchant préférentiellement les neurones dopaminergiques dont les efférences projettent vers la partie dorsolatérale du putamen, alors que la dénervation striatale est moindre dans le noyau caudé et le striatum ventral. De plus, chaque structure au sein des noyaux gris centraux est organisée en 3 territoires : sensori-moteur, associatif et limbique. Il existe par ailleurs au sein du territoire sensori-moteur du NST et du GPi une organisation somatotopique (11), ce qui explique le caractère volontiers focal des symptômes moteurs initiaux de la maladie.

La plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux sont toutefois touchés, avec un degré de sévérité variable d'un groupe de neurones à un autre. Les neurones dopaminergiques des autres régions mésencéphaliques sont touchés différemment et la sévérité de leur atteinte semble indépendante de l'évolution de la maladie (30). Lorsque le diagnostic est évoqué, la perte neuronale dans la substance noire atteint généralement 40 à 60% (82).

Les principaux mécanismes moléculaires à l'origine de la neurodégénérescence seraient : 1) un stress oxydatif avec dysfonction mitochondriale, 2) une agrégation de l'alpha-synucléine et une dysfonction du complexe ubiquitine-protéasome (92). Ces deux hypothèses sont sous-tendues par plusieurs constats : d'une part l'identification de « substances toxiques » pour les neurones dopaminergiques inhibant la chaîne respiratoire (exemple du MPTP) (61), et d'autre part l'identification de formes génétiques impliquant les gènes de l'alpha-synucléine ou du complexe ubiquitine-protéasome (106).

L'origine formelle de la maladie pour la plupart des patients, c'est-à-dire les cas sporadiques, demeure cependant inconnue.

II - 2.2. Conséquences sur le fonctionnement des noyaux gris centraux

Les neurones dopaminergiques de la SNc modulent donc l'activité des noyaux gris centraux à partir du striatum. Leur raréfaction, responsable d'une déplétion dopaminergique,

entraîne ainsi une désorganisation du fonctionnement normal des noyaux gris centraux, dont l'activité neuronale est modifiée. D'un point de vue électrophysiologique, ces modifications complexes concernent : 1) la fréquence de décharge, 2) la sélectivité (désorganisation de la somatotopie), 3) le type de décharge ou pattern et 4) la synchronisation entre les différentes structures.

Les noyaux gris centraux s'organisent en trois voies de conduction du programme moteur (78) : 1) la voie hyperdirecte (cortico-subthalamo-pallidale), 2) la voie directe (cortico-striato-pallidale) et 3) la voie indirecte (ou cortico-striato-pallido-sous-thalamo-pallidale). Ces trois voies s'équilibrent à l'état physiologique afin de permettre la réalisation d'un programme moteur. Dans la maladie de Parkinson, il existe une levée d'inhibition (et donc une activation préférentielle) de la voie indirecte, au détriment des voies directe et hyperdirecte. L'hyperactivité secondaire du noyau sous-thalamique, du complexe globus pallidus interne et de la substance noire réticulée (GPi/SNr) est à l'origine de la symptomatologie motrice de la maladie (akinésie et hypertonie) (**Figure 3**).

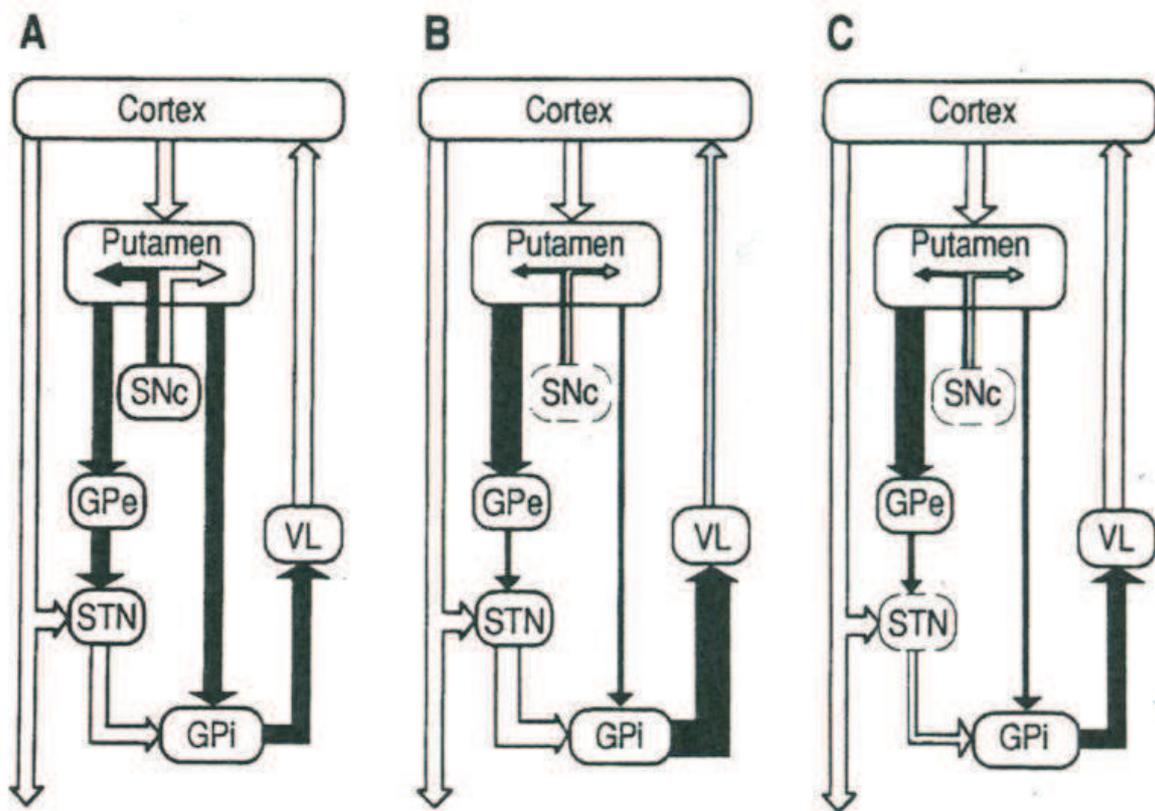


Figure 3 : Organisation schématique des ganglions de la base : à l'état normal (A), après dénervation dopaminergique (B), lors de dyskinésies levodopa induites (C). Lors de la maladie de Parkinson, la déplétion dopaminergique entraîne une désinhibition de la voie indirecte avec une augmentation de l'influence inhibitrice du striatum vers le GPe et en conséquence une désinhibition du NST. L'hyperactivité du NST entraînant à son tour une excitation anormale du GPi/SNr et une augmentation de l'influence inhibitrice du GPi/SNr vers le thalamus et les centres moteurs du tronc cérébral. Au cours des dyskinésies levodopa-induites, il existe une réduction de l'activité neuronale du NST avec en conséquence une levée d'inhibition du circuit thalamo-cortical et l'apparition de mouvements anormaux (78)

II - 3. Présentation clinique

II - 3.1. Symptômes moteurs

Le syndrome extrapyramidal ou parkinsonien est caractérisé par l'association de trois signes cardinaux : le tremblement de repos, l'akinésie et l'hypertonie. Des troubles de la marche et des signes dits « axiaux » peuvent compléter le tableau clinique.

Le tremblement s'installe de façon insidieuse, souvent unilatérale et révèle la maladie chez 60 à 70% des patients (54). Il s'agit d'un tremblement classiquement asymétrique présent uniquement au repos, se majorant lors des épreuves de distractibilité (calcul mental) et prédominant à l'extrémité distale du membre (mouvement « d'émiettement » au membre supérieur, de pédalage au membre inférieur). Il peut parfois concerner les lèvres ou le menton mais épargne classiquement le chef. Il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude au rythme lent de 4 à 6 Hz. Dans les formes sévères ou évoluées, le tremblement peut persister au maintien d'attitude et au mouvement.

L'akinésie et l'hypertonie extrapyramidale sont le plus souvent associées d'emblée aux stades initiaux de la maladie. Les patients se plaignent d'une perte progressive de dextérité dans la réalisation des gestes de la vie courante. Une micrographie progressive peut précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes moteurs de la maladie dans les formes de début unilatéral touchant la main dominante. Dans l'exécution des gestes répétitifs, divers degrés de perturbation peuvent être observés: du simple ralentissement du mouvement, à la diminution d'amplitude en passant par le retard à la réalisation du mouvement (akinésie). Les mouvements automatiques sont perturbés : diminution du ballant des bras à la marche, de l'expression faciale... Cette perte des automatismes moteurs oblige le patient à penser chacun de ses gestes. La rigidité, dite « plastique » ou en « tuyau de plomb », cède par à-coups et est mise en évidence lors de la mobilisation passive des membres : c'est l'hypertonie

extrapyramidale. Elle peut être imperceptible en début de maladie et révélée alors uniquement par la mobilisation active concomitante d'une autre partie du corps (manœuvre de Froment). Elle prédomine sur les muscles fléchisseurs, participant au schéma général en flexion (**Figure 4**) et peut se manifester initialement par des douleurs articulaires.



Figure 4 : Dessin *Parkinson disease* par Sir William Richard Gowers - 1886

Les troubles de la marche sont rarement constatés aux stades initiaux. Ils sont la conséquence d'une part d'une diminution de l'amplitude et de la cadence du pas, et d'autre

part d'un allongement du temps en double appui (74). Ils peuvent être associés à des troubles paroxystiques: 1) le *freezing*, qui est une akinésie de la marche avec un retard à l'initiation du pas, et 2) la festination, qui correspond à une réduction brutale de la longueur du pas compensée par une augmentation de la cadence, le patient donnant l'impression de courir après son centre de gravité. Ces symptômes sont le plus souvent dopa-résistants, à l'origine de chutes et d'une perte d'autonomie.

Une atteinte dite « axiale » peut compléter le tableau clinique. Elle se traduit par 1) une atteinte de la parole, qui est présente chez 68% des patients et se manifeste par une dysarthrie, une hypophonie ou une voix monocorde, 2) des troubles de déglutition (qui seront présents chez 60% des patients après onze ans d'évolution) et 3) des troubles de la stabilité posturale (qui affecteront 63% des patients et seront chez 59% des patients à l'origine des chutes (9).

II - 3.2. Symptômes non-moteurs

Aux symptômes moteurs s'associe un vaste ensemble de symptômes dits « non-moteurs ». Ils sont polymorphes : cognitivo-psychiques, troubles du sommeil, dysautonomiques ou douloureux (13,25,50,69).

Leur fréquence augmente avec l'évolution naturelle de la maladie : de 21% initialement jusqu'à 88% des patients après sept ans d'évolution (77,96). Leurs mécanismes physiopathologiques demeurent mal compris. L'hypothèse d'une progression des corps de Lewy vers les systèmes non dopaminergiques du système nerveux central est évoquée (24,56). En effet, d'après la classification anatomopathologique de Braak, les phases 1 et 2 de la maladie (pré-motrices) correspondraient à la présence de corps de Lewy au sein du bulbe olfactif, du noyau du nerf vague et du tronc cérébral, puis les phases 3 et 4 (motrices) à l'atteinte la substance nigro-striée et des noyaux gris centraux, et enfin les phases 5 et 6 à

l'atteinte du système limbique et du cortex (21). Par ailleurs, de nombreuses études anatomopathologiques confirment la présence de dépôt d' α -synucléine au sein d'autres tissus tels le système nerveux entérique, les glandes salivaires ou la peau (87,88). Enfin la fréquente coïncidence des fluctuations motrices et non-motrices, ainsi que leur sensibilité conjointe au traitement dopaminergique, suggèrent l'implication du système dopaminergique. Ce dernier modulerait le système sérotoninergique (pour les fluctuations cognitivo-psychiques) et adrénergique (pour les fluctuations dysautonomiques) (24,114).

II - 3.2.a Symptômes non-moteurs - cognitivo-psychiques

Les troubles cognitivo-psychiques sont fréquents chez les patients parkinsoniens : il s'agit de la dépression, mais également des troubles psychotiques, cognitifs et du contrôle des impulsions.

La dépression, signe non-moteur le plus fréquent, touche ou touchera un patient sur deux avec un impact majeur sur la qualité de vie (24,119). Elle peut être précoce voire constituer le signe avant-coureur de la maladie. L'anxiété y est associée dans plus de 70% des cas, mais peut être isolée (110). Chez certains patients, l'anxiété et l'humeur fluctuent parallèlement aux symptômes moteurs, une sensation d'angoisse précédant l'aggravation motrice (114). Une apathie est aussi fréquemment notée, elle peut être une conséquence de la dénervation dopaminergique et répondre ainsi aux traitements dopaminergiques (29,104). Elle se manifeste par une réduction ou une perte de la motivation. Elle peut être associée à une perte du plaisir (anhédonie).

Les troubles psychotiques présentés par certains patients sont regroupés sous le terme de « psychose associée à la maladie de Parkinson ». Selon les critères utilisés, on la retrouve chez 20 à 60% des patients. Elle est corrélée à la sévérité et à la durée d'évolution de la maladie (45). Elle associe des illusions visuelles, des hallucinations, des impressions de

présence ou un délire qui évoluent de manière chronique en dehors d'un état confusionnel (18). Les hallucinations sont plus fréquentes chez les patients présentant une altération des fonctions cognitives et des troubles visuels perceptifs (35). Les hallucinations et illusions visuelles prédominent le soir, elles sont le plus souvent critiquées. Quant aux états confusionnels ou délirants, ils sont plus rares.

Des troubles cognitifs, comprenant un ralentissement intellectuel, des difficultés d'exploration visuo-spatiales, des difficultés d'attention ou de concentration et un syndrome dysexécutif sont fréquents chez ces patients, y compris à un stade précoce de la maladie (12,39,40,66,100). Le diagnostic de démence concerne 20 à 40% des patients, allant de pair avec une majoration du ralentissement cognitif (3) et une aggravation des troubles attentionnels et mnésiques (1,4). Sa prévalence est fonction de l'âge: rare chez les patients de moins de cinquante ans, elle atteint 69% des patients de plus de quatre-vingts ans (39,52). Le délai moyen d'apparition d'une démence est très variable (2). Il était par exemple de 6,2 ans dans une étude récente (42).

Les troubles du contrôle des impulsions ou « *impulse control disorders* » (ICD) sont une entité caractérisée par l'impossibilité de résister à une pulsion d'avoir une activité source de plaisir, devenant nocive par excès. Le « jeu pathologique » est l'ICD le plus fréquemment rencontré. Viennent ensuite l'hypersexualité, les achats compulsifs, les troubles alimentaires et le *punding* (tâches répétitives sans cause ni but). Ces troubles touchent préférentiellement l'homme jeune, traité par agonistes dopaminergiques pour une maladie ayant une longue durée d'évolution (112). Les formes les plus sévères réalisent le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), un comportement d'addiction au traitement antiparkinsonien à l'origine d'autres troubles du comportement tels que des troubles du contrôle des impulsions, retentissant sur la vie sociale (41).

II - 3.2.b Symptômes non-moteurs - troubles du sommeil

Des troubles du sommeil sont observés chez 88% des patients (72). Ils peuvent précéder de plusieurs années la symptomatologie motrice (86). Ils sont de nature diverse, allant de l'insomnie aux troubles du comportement en sommeil paradoxal avec disparition de l'atonie musculaire normalement présente (26). Sont également rapportés des syndromes des jambes sans repos, une somnolence diurne voire des attaques de sommeil (46) ou encore des syndromes d'apnées du sommeil (36). La somnolence diurne représente la principale plainte des patients. Elle est multifactorielle (72), l'origine iatrogénique ne devant pas être sous-estimée, surtout chez les patients âgés traités par des doses élevées de L-dopa et présentant des troubles cognitifs (18). Quelle que soit la nature des troubles du sommeil, ils altèrent la qualité de vie des patients (93).

II - 3.2.c Symptômes non-moteurs - dysautonomie

Les troubles dysautonomiques sont les symptômes non-moteurs les plus fréquents (57,115). Très variés, (**Tableau 1**) ils impactent la survie des patients (99). Quant à l'hyposmie, elle est présente dans 90% des cas dès les premiers stades de la maladie (38).

Tableau 1 : Symptômes dysautonomiques rencontrés dans la maladie de Parkinson

Cardio-vasculaires	Respiratoires	Digestives	Urinaires	Autres
<i>Palpitations</i>	<i>Dyspnée</i>	<i>Dysphagie</i>	<i>Impériosité</i>	<i>Crise sudorale</i>
<i>Oppression thoracique</i>	<i>Stridor</i>	<i>Douleurs abdominales</i>	<i>Dysurie</i>	<i>Flou visuel</i>
<i>Œdème des membres inférieurs</i>	<i>Toux sèche</i>	<i>Pyrosis</i>	<i>Pollakiurie</i>	<i>Trouble de l'accommodation</i>
<i>Hypertension</i>		<i>Nausées</i>		<i>Fringale</i>
<i>Hypotension</i>		<i>Hyper sialorrhée</i>		
<i>Pâleur</i>		<i>Xérostomie</i>		
<i>Flush</i>		<i>Ténesme</i>		
		<i>Anisme</i>		
		<i>Flatulence</i>		
		<i>Éructation</i>		

II - 3.2.d Symptômes non-moteurs - douleurs

Un patient parkinsonien sur deux présente des douleurs chroniques (20). Multifactorielles, elles peuvent être 1) musculo-squelettiques dans 70% des cas, 2) dystoniques dans 40% des cas, 3) radiculaires dans 20% des cas, 4) liées à l'acathisie ou 5) d'origine centrale (14). Elles sont plus fréquentes dans les formes à début précoce, avec des complications motrices sévères et des symptômes dépressifs (75).

II - 3.3. Évolution

L'évolution de la maladie se fait selon une progression stéréotypée, marquée par l'apparition de dyskinésies dopa-induites et de fluctuations, à la fois motrices et non-motrices.

La maladie de Parkinson évolue classiquement en quatre phases successives : une phase diagnostique, une phase dite de "lune de miel", une phase de complications motrices et enfin une phase de déclin. La lune de miel correspond à la période de bon contrôle des symptômes moteurs par le traitement dopaminergique. Sa durée, variable de 3 à 5 ans, précède l'apparition des complications motrices. Ces complications motrices regroupent les fluctuations motrices (réapparition des symptômes moteurs) et les dyskinésies dopa-induites (mouvements anormaux involontaires en lien avec les prises de L-dopa). En effet, après neuf mois de traitement par une dose quotidienne de 600 mg de L-dopa, 30% des patients présentent des fluctuations motrices et 16% des dyskinésies (49).

Les dyskinésies dopa-induites sont classées en trois catégories, en fonction du délai par rapport à la prise du traitement (**Figure 5**). On distingue ainsi :

1) les dyskinésies dites de « début-fin de dose » ou biphasiques. De nature volontiers dystoniques ou balliques, elles prédominent aux membres inférieurs et marquent le début ou la fin de l'effet thérapeutique.

2) les dyskinésies dites de « milieu de dose ». De nature plutôt choréo-dystoniques, elles touchent préférentiellement la partie céphalique du corps et les membres supérieurs et marquent le pic de l'effet thérapeutique.

3) les dyskinésies dites de « off ». De nature, dystoniques, douloureuses, elles sont localisées à l'extrémité du membre inférieur et surviennent essentiellement le matin avant la prise du traitement.

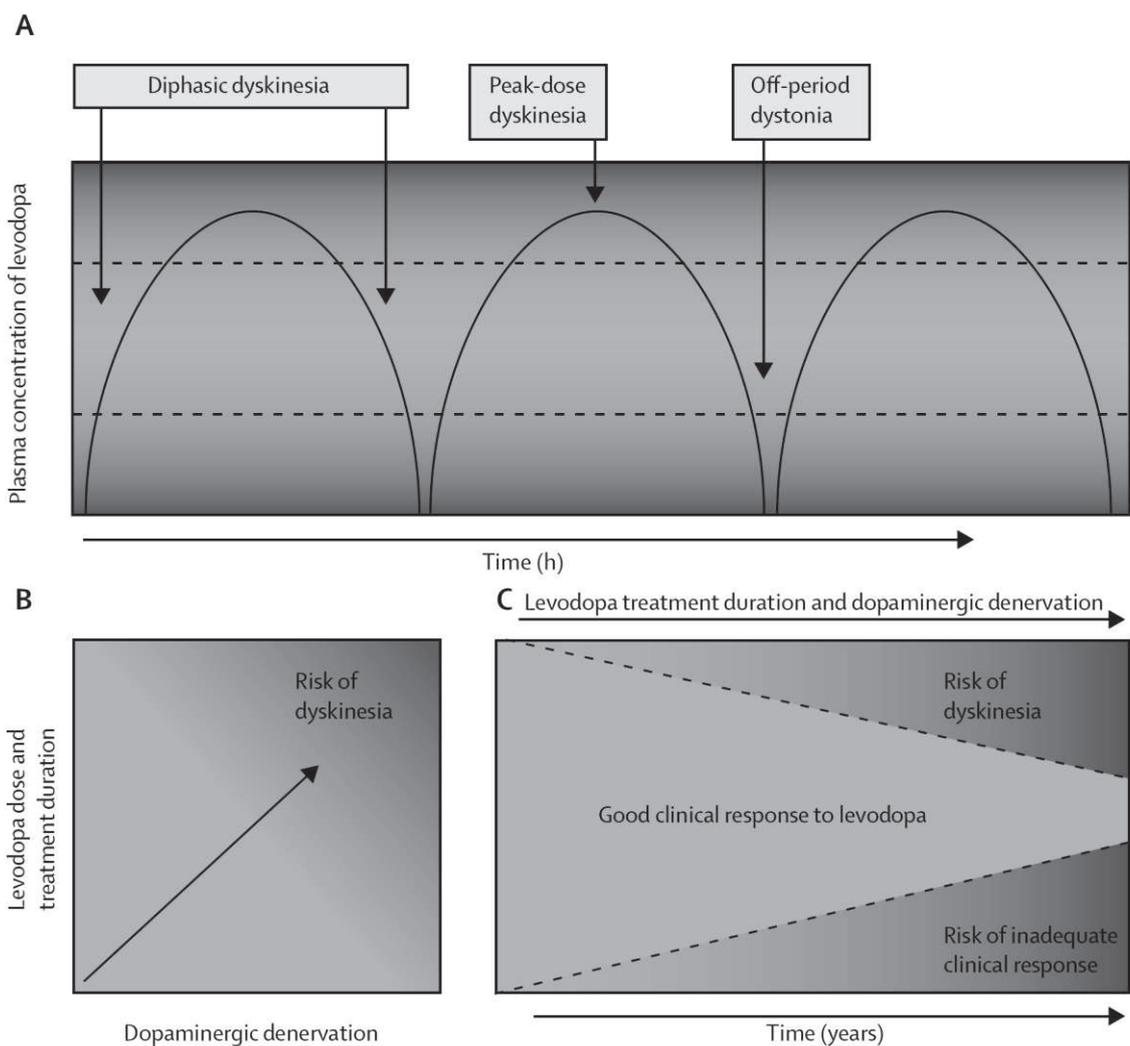


Figure 5 : Dyskinésies dopa-induites, types et facteurs de risque (22)

Le mécanisme physiopathologique des dyskinésies est lié à une perte de plasticité neuronale impliquant des mécanismes pré- et post-synaptiques. Deux facteurs sont ainsi nécessaires pour l'apparition des dyskinésies : des doses élevées de L-dopa et une dénervation dopaminergique. Au niveau post-synaptique, le comportement des récepteurs dopaminergiques est modifié par les stimulations répétitives en dopamine : leur sensibilité se majore, on parle d'effet *priming* (22) : dès la modification du taux de dopamine, les récepteurs post-synaptiques « libèrent » l'activité neuronale et les programmes moteurs, faisant apparaître des mouvements anormaux involontaires. Cet effet perdure même en cas de *washout* (suspension du traitement par L-dopa), c'est pourquoi les patients parkinsoniens ayant reçu un traitement par L-dopa en première intention développent plus rapidement que les autres des dyskinésies.

Les fluctuations motrices, quant à elles, peuvent être classées en deux catégories :

1) prévisibles, en lien avec les prises du traitement dopaminergique : akinésie de fin de dose, nocturne ou matinale ;

2) imprévisibles, sans rapport avec le traitement : effet on/off, akinésie paradoxale.

En effet, le traitement dopaminergique substitutif ne ralentit en rien la perte neuronale de la SNc, qui progresse avec l'évolution de la maladie. Or la libération dopaminergique pré-synaptique résiduelle de la SNc agit comme une réserve en dopamine, assurant une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Lorsque la perte neuronale atteint 95%, la stimulation devient pulsatile, dépendante des taux plasmatiques de L-dopa. Les fluctuations motrices prévisibles en sont la conséquence directe.

Les manifestations non motrices peuvent également varier avec les prises médicamenteuses : on parle de fluctuations non motrices. Ces symptômes, plus difficiles à identifier, peuvent se présenter de manière concomitante aux fluctuations motrices, dans les

phases *off* (cas le plus fréquent) mais également dans les phases *on*. On les retrouve chez tous les patients fluctuants moteurs (10,13,114), et plus exceptionnellement (un patient sur dix) chez les non-fluctuants moteurs. Ces fluctuations non motrices sont sources d'inquiétude pour les patients et leur entourage, qui ne les associent pas d'emblée à la maladie de Parkinson. Elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales, à l'origine d'une errance diagnostique et thérapeutique. Leur retentissement sur la qualité de vie est majeur et même souvent jugé supérieur à celui des fluctuations motrices (69,114).

II - 3.4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de la maladie de Parkinson ne doivent pas être négligés. Il faut savoir évoquer des étiologies iatrogènes, vasculaires et dégénératives : syndrome cortico-basal, paralysie supra-nucléaire progressive, atrophie multi-systématisée ou démence à corps de Lewy.

II - 4. Traitements

Depuis l'identification de la maladie en 1817 par James Parkinson, le traitement symptomatique a considérablement évolué, même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. L'avènement de la dopathérapie a remplacé les premiers traitements chirurgicaux lésionnels, avant que la chirurgie dorénavant fonctionnelle, via la stimulation cérébrale profonde, ne vienne compléter l'arsenal thérapeutique.

II - 4.1. Traitement médical

La découverte de la L-dopa a ouvert la voie à d'autres classes thérapeutiques, dont les indications varient en fonction des situations, dans l'objectif d'une stimulation dopaminergique continue.

C'est en 1911 que le biochimiste américain Casimir Funk (1884-1967) synthétise pour la première fois de la D,L-dopa. Initialement considérée comme toxique, source de troubles digestifs sévères (5), elle fut redécouverte quarante ans plus tard par Arvid Carlsson (1923-), qui étudiait un neuroleptique antipsychotique, la réserpine, à l'origine de syndromes parkinsoniens. Ses expériences animales révélèrent une amélioration clinique suite à des injections de L-dopa. En 1960, il soutint l'implication de la dopamine comme neurotransmetteur impliqué dans la maladie de Parkinson. Ses recherches furent prolongées par le scientifique autrichien Oleh Hornykiewicz (1926-), qui mit en évidence une hypodopaminergie striatale chez des patients parkinsoniens. En 1961 des injections intraveineuses de L-dopa chez ces patients entraînèrent une régression de l'akinésie pendant quelques heures (105). L'efficacité de ce traitement ne fut pas reconnue pour autant avant 1968, une étude de Georges Cotzias (1918-1977) rapportant un bénéfice moteur spectaculaire et prolongé chez des patients parkinsoniens traités par haute dose de L-dopa per-os (27). Les limites se révélèrent dans les années qui suivirent avec l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies (28).

La L-dopa est la molécule la plus efficace dans la maladie de Parkinson (47). Elle a fait la preuve de son efficacité à long terme sur la triade symptomatique, à tel point que la sensibilité des symptômes à la dopathérapie constitue un critère de diagnostic positif. Différentes galéniques sont disponibles : libération immédiate, prolongée ou dispersible. Ses contre-indications principales sont l'infarctus du myocarde en phase aiguë et le syndrome occlusif. L'adjonction à la L-dopa d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (benzérazide ou carbidopa) permet d'en minimiser les effets secondaires périphériques, notamment digestifs et tensionnels (65). Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransférase (COMT) peuvent être prescrits simultanément à la L-dopa pour augmenter la biodisponibilité de la dopamine et favoriser une stimulation dopaminergique cérébrale continue (**Figure 6**).

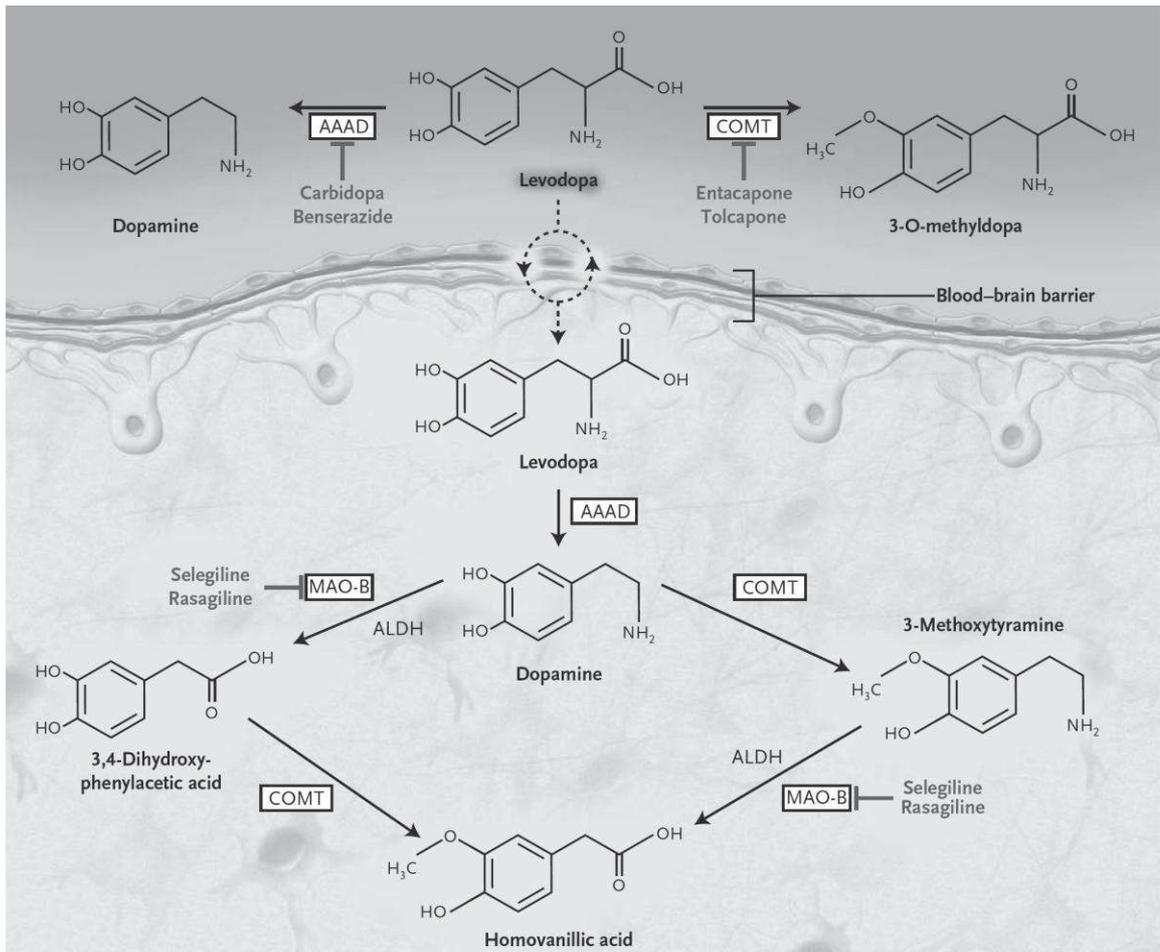


Figure 6 : Métabolisme de la L-dopa et de la dopamine, montrant les sites d’actions de drogues utilisées en association (65)

Les agonistes dopaminergiques, plus récents, sont l’autre grande classe thérapeutique. Ces molécules présentent une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-dopa, mais parallèlement moins d’effets moteurs indésirables. Les agonistes dopaminergiques recommandés en première intention sont le piribédil, le ropirinole, le pramipexole et la rotigotine. Ils disposent tous de formes à libération prolongée. Les agonistes dopaminergiques ergotés ne sont pas recommandés en première intention compte tenu de leurs effets secondaires (47). Enfin l’apomorphine, agoniste le plus puissant, occupe une place spéciale : son mode d’administration est généralement sous-cutané, dans l’indication particulière des fluctuations motrices imprévisibles sévères et résistantes. Les effets

secondaires communs de ces traitements sont principalement digestifs et psychiatriques (confusion, hallucinations, troubles du contrôle des impulsions), rendant leur manipulation délicate chez le patient âgé.

Les anticholinergiques sont plutôt réservés aux formes tremblantes du sujet jeune sans trouble cognitif. L'amantadine est, quant à elle, prescrite pour ses effets anti-dyskinésies dopa-induites. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B) ont une efficacité modérée sur la triade parkinsonienne et sont prescrits aux stades initiaux.

Les indications thérapeutiques sont orientées par la sévérité de l'affection, l'âge du patient et le symptôme prédominant (47). Lorsque la gêne est minime, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables, agonistes dopaminergiques, IMAO-B ou anticholinergiques pouvant également être utilisés. Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge conditionne le traitement :

- chez le sujet jeune (< 70 ans), il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie est justifié en cas d'intolérance ou d'insuffisance de la réponse thérapeutique. La dose de L-dopa doit rester la plus faible possible.

- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. Le dosage doit là encore rester le plus faible possible, surtout devant l'apparition d'un déclin cognitif.

L'apparition de complications motrices doit faire optimiser le traitement médicamenteux afin de tendre vers une stimulation dopaminergique continue. Si les complications motrices persistent malgré un traitement optimal, la chirurgie offre une perspective efficace pour certains patients sélectionnés.

II - 4.2. Traitement chirurgical

Les lésions des faisceaux cortico-spinaux au début du XXème siècle, et des noyaux gris centraux (pallidotomie, thalamotomie) dans les années 1950 furent les premiers traitements de la maladie de Parkinson. L'efficacité aléatoire et limitée ainsi que l'irréversibilité des nombreux effets secondaires n'ont pas résisté à l'avènement de la dopathérapie, ces thérapeutiques étant progressivement abandonnées dans les années 1970. C'est la nécessité de prendre en charge les complications motrices secondaires au traitement dopaminergique qui va relancer la chirurgie de la maladie de Parkinson.

À partir de 1993 en effet, la prise en charge neurochirurgicale des patients atteints de maladie de Parkinson connaît une évolution majeure. Au traitement lésionnel définitif, se substitue un traitement fonctionnel, grâce à la découverte de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, technique chirurgicale mimant l'effet de l'ablation d'une structure nerveuse fonctionnelle grâce à l'implantation d'électrodes de stimulation en son sein (16). Son avantage majeur est de pouvoir moduler l'activité de la cible de façon réversible et ajustable via la modification de paramètres de stimulation (fréquence, amplitude et durée d'impulsion). Plusieurs cibles ont été étudiées : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (16), le globus pallidus interne (109) et enfin le noyau sous-thalamique, l'inhibition de cette dernière cible permettant une amélioration de l'ensemble de la symptomatologie parkinsonienne (15).

L'amélioration motrice moyenne obtenue grâce à la stimulation est estimée sur l'amélioration du score UPDRS III en condition *on*-stimulation/*off*-traitement par rapport à la condition *off*-traitement pré-opératoire. Elle est en moyenne dans une méta-analyse de référence de 2006 de 52% (IC à 95% = 48,1-56,5) (58). La symptomatologie motrice est améliorée dans son ensemble, puisqu'à cinq ans, le tremblement est réduit de 70 à 75%, la rigidité de 71% et l'akinésie de 49% (59). Ces résultats sont associés à une nette diminution

des fluctuations motrices, des dyskinésies (69,1% IC à 95% = 62-76,2) et des périodes *off* quotidiennes (68,2% IC à 95% = 57,6-78,9) (59). Dans les suites de l'intervention, le traitement dopaminergique est réduit en moyenne de 55,9% (IC à 95% = 50-61,8). Les bénéfices moteurs sont également associés à une amélioration du score UPDRS II, évaluant le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne, de 49,9% (IC à 95% = 43,0-56,9), à l'origine d'une amélioration de la qualité de vie évaluée par le score PDQ-39 de $34,5 \pm 15,3\%$ (58). Une partie de ces résultats perdure dans le temps : à plus de neuf ans de l'implantation par exemple, le bénéfice moteur est toujours de 42% et la diminution du traitement dopaminergique de 59% par rapport à la période pré-opératoire. Les bénéfices obtenus sur la symptomatologie parkinsonienne restent eux aussi significatifs (118). D'un point de vue cognitif en revanche, les études prospectives ont confirmé une diminution de la fluence verbale et de l'attention après la chirurgie (97,116). Les différences retrouvées aux tests neuropsychologiques ne sont cependant pas obligatoirement synonymes de retentissement clinique (84,116). À plus long terme apparaît chez certains patients une dégradation nette des fonctions intellectuelles évocatrice d'une démence, possiblement liée à l'évolution spontanée de la maladie (59).

Quant aux principales complications de la stimulation cérébrale profonde du NST, elles sont soit liées au geste chirurgical - entre 5 et 6% d'infection, 1% de saignement symptomatique (37) -, soit plus fréquemment secondaires à la stimulation en elle-même. A court terme, la réduction de la fluence verbale post-opératoire est constante (64,84,116,117). Sont ensuite rapportées une prise de poids, une apraxie d'ouverture des yeux, une dysarthrie mais surtout des altérations cognitivo-psychiatriques (84,97,116) et des troubles d'équilibre, tous ayant un impact négatif sur la qualité de vie (23).

II - 5. Parkinson et vieillissement

II - 5.1. Particularités de la SCP du patient parkinsonien âgé

Les symptômes parkinsoniens progressent indépendamment avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie (63). Les études pathologiques et iconographiques ont montré que les effets de la maladie de Parkinson sur les neurones dopaminergiques nigro-striataux (44,108) étaient différents de ceux de l'âge (71) et que ces derniers ne répondaient pas à la L-Dopa. L'efficacité de la SCP des NST, qui est corrélée à celle de la L-Dopa, pourrait ainsi différer entre sujets jeunes et âgés.

Par ailleurs, les sujets parkinsoniens âgés étant plus enclins à présenter des troubles cognitifs et axiaux, le risque d'aggravation post-opératoire de ces symptômes est préoccupant, leur retentissement sur la qualité de vie étant majeur (97). L'aggravation neuropsychologique rapportée après stimulation des NST concerne notamment les fonctions exécutives et peut précéder la constitution d'un tableau démentiel. Elle est plus fréquente avec l'âge : dans un travail de l'équipe de Smeding et *al.*, un groupe de patients stimulés présentait un déclin cognitif significativement plus important qu'un groupe non stimulé au bout d'une année, les facteurs prédictifs étant un âge élevé, des troubles attentionnels et une faible dopa-sensibilité avant la chirurgie (98). Un âge élevé a également été associé à une augmentation du risque de troubles du comportement après stimulation des NST ; c'est peut-être pourquoi la qualité de vie est moins améliorée chez ces patients malgré le bénéfice moteur (32).

Si les bénéfices et les effets secondaires de la chirurgie sont de mieux en mieux établis, les critères de sélection des patients prêtent à discussion. Ceux communément admis sont fonction de données pré-opératoires prédictives (113) visant à optimiser les chances de bon résultat post-opératoire. Dans le travail de Welter et *al.* publié en 2002, un facteur prédictif très performant était la bonne réponse des symptômes parkinsoniens au test aigu dopaminergique (généralement supérieure à 50%). À l'inverse l'efficacité de la stimulation

était moindre en présence de troubles axiaux ou cognitifs (113). En pratique, les patients âgés de plus de 70 ans et/ou présentant des troubles axiaux ou cognitifs sont ainsi le plus souvent récusés de la chirurgie.

II - 5.2. Alternatives thérapeutiques

Les alternatives thérapeutiques à la SCP des NST existent. Dans la situation d'un patient au stade des fluctuations motrices récusé de la chirurgie, plusieurs prises en charge restent envisageables. D'abord une prise en charge médicale, via une pompe à apomorphine (d'administration sous-cutanée sur le modèle des pompes à insuline) ou à duodopa (d'administration duodénale par une gastrostomie). L'objectif reste une stimulation dopaminergique continue, sans contre-indication d'âge. Ensuite une prise en charge chirurgicale, via la stimulation des GPi, qui réduit les dyskinésies dopa-induites, mais dont le bénéfice moteur et parallèlement la diminution de traitement dopaminergique sont moindres qu'en cas de stimulation des NST (48,79,89). En revanche, elle semble avoir l'avantage de présenter moins d'effets secondaires comportementaux. Elle dégraderait également moins les troubles axiaux. Enfin elle ne semble pas responsable d'une dégradation cognitive, y compris chez des patients âgés récusés d'une SCP des NST (90).

II - 5.3. Âge et stimulation cérébrale profonde

Le candidat idéal à la chirurgie présente donc des fluctuations motrices, des dyskinésies dopa-induites, mais peu de comorbidités, notamment cognitives et psychiatriques. La population jeune et plutôt en bonne santé de la plupart des études de stimulation cérébrale profonde n'est ainsi pas représentative de l'ensemble des patients parkinsoniens à ce stade de la maladie. En effet s'il est acquis que la stimulation cérébrale profonde est plus efficace qu'un traitement médical optimal, y compris précocement (34,95), ce n'est qu'il y a quelques

années qu'a été réalisée la première étude contrôlée, randomisée, en aveugle s'intéressant à une population couvrant une large tranche d'âge (111). Un quart des patients dans ce travail était âgé de plus de 70 ans. L'étude confirmait la supériorité de la stimulation cérébrale profonde par rapport à un traitement médical optimal avec un gain moyen de 4,6 heures (IC à 95% = 3.7-5.4, $p < 0.001$) quotidiennes de temps passé en « on » sans dyskinésies (3,8 pour les patients âgés de plus de 70 ans).

Dans la plupart des études, l'âge moyen est de 55 à 65 ans (58,59). Les données disponibles au-delà sont contradictoires. L'équipe de Welter et *al.* n'a par exemple pas retrouvé de corrélation significative entre âge et résultat post-opératoire à 6 mois (113).

Seules quelques études se sont intéressées spécifiquement aux effets de la SCP des NST en fonction de l'âge (32,91,107). L'amélioration motrice semble comparable au-delà et en deçà de 65 ans dans deux études (32,107), tandis qu'elle serait moindre au-delà de 70 ans pour l'équipe de Russmann et *al.* (91). Ces trois études s'accordent en revanche sur l'augmentation des effets secondaires et la moindre réduction de la qualité de vie par rapport aux patients plus jeunes.

III - OBJECTIFS

Les objectifs de ce travail rétrospectif portant sur la période de janvier 2004 à juillet 2012 au CHU de Rouen étaient :

- d'évaluer les conséquences motrices et cognitives à 6 mois de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques chez les patients parkinsoniens en fonction de l'âge.
- d'évaluer les complications - chirurgicales et de la stimulation - dans cette même population.

IV - PATIENTS ET MÉTHODE

IV - 1. Sélection des patients

Nous avons précédemment envisagé les critères de sélection des patients éligibles à une stimulation bilatérale des NST, qui sont fonction de facteurs pronostiques pré-opératoires bien établis. Tous les patients opérés au CHU de Rouen avaient ainsi été préalablement sélectionnés sur des critères identiques permettant de valider l'indication opératoire : maladie de Parkinson évoluant depuis plus de 5 ans, dopa-sensibilité supérieure à 50%, handicap moteur sévère avec fluctuations motrices et dyskinésies dopa-induites malgré un traitement médical optimal, IRM cérébrale normale, fonctions cognitives préservées (seuil pathologique du MMS et de la Mattis fixés en fonction du niveau d'éducation), absence d'antécédent psychiatrique grave ou non résolu et enfin absence de coagulopathie ou de chirurgie crânienne antérieure.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients opérés au CHU de Rouen d'une stimulation bilatérale des NST depuis le début de cette activité en janvier 2004 jusque juillet 2012. Ont été exclus les patients dont l'évaluation pré-opératoire n'avait pas eu lieu au CHU de Rouen, dont la langue maternelle n'était pas le français, ou dont le bilan post-opératoire n'avait pas eu lieu faute de suivi. L'ensemble des dossiers a été analysé de façon rétrospective afin de les séparer en deux groupes selon l'âge : un groupe de patients de moins de 65 ans (< 65) et un groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (≥ 65).

IV - 2. Modalités d'évaluation pré et post-opératoires

Dans le cadre de notre protocole de soin courant, les patients éligibles à une stimulation bilatérale des NST ont tous été évalués de manière prospective successivement en pré-opératoire, au cours du bilan dit « d'opérabilité », puis six mois après l'intervention. Les évaluations ont été réalisées dans l'unité d'hospitalisation programmée du service de neurologie pendant une durée de 5 jours.

IV - 2.1. Évaluation pré-opératoire

Elle comprenait :

- Un recueil de données démographiques et cliniques : âge, sexe, durée d'évolution de la maladie, traitements médicamenteux convertis en « dose-équivalent L-dopa ».
- Une évaluation du handicap moteur : score de Hoehn & Yahr *off*-dopa, score UPDRS II (retentissement du handicap moteur sur les activités de la vie quotidienne), score UPDRS III *off*-dopa, score UPDRS IV (évaluation des complications motrices liées aux traitements - dyskinésies et fluctuations -). Le score « axial », sous-score issu de l'UPDRS III, était composé des items parole, lever du fauteuil, stabilité posturale et marche.
- Une évaluation de la dopa-sensibilité, via le pourcentage d'amélioration du score UPDRS III après administration d'une dose supraliminaire de L-dopa dispersible par rapport à la condition *off*-dopa. C'est le « test aigu à la L-dopa », qui nécessite l'interruption des traitements habituels au minimum 12 heures auparavant.
- Une évaluation neuropsychologique : Mini mental Test (MMS) et Mattis (efficience cognitive « globale »), MADRS, test de Grober et Buschke

(mémoire verbale), tests de Wisconsin et de Stroop (fonctions exécutives) et épreuves de fluence verbale sémantique (catégorielle) et phonémique (formelle).

- Une évaluation psychiatrique à la recherche de pathologies sous-jacentes non résolues qui contre-indiqueraient la prise en charge chirurgicale.
- Une IRM cérébrale à la recherche de lésions vasculaires ou d'une atrophie cortico-sous-corticale excessive.
- Un bilan biologique, notamment d'hémostase.

À l'issue de cette évaluation, l'indication était validée de façon collégiale. Le patient était ensuite adressé en consultation de neurochirurgie où étaient précisés les modalités, résultats et complications éventuelles attendus. L'intervention était réalisée dans un délai variable de quelques mois.

IV - 2.2. Évaluation post-opératoire

Les six premiers mois post-opératoires étaient marqués par un suivi neurologique rapproché identique pour tous les patients, avec l'objectif d'adapter au mieux les paramètres de stimulation et le traitement médicamenteux. Une évaluation post-opératoire à 6 mois était ensuite organisée et comprenait :

- Une évaluation des traitements médicamenteux, convertis en « dose-équivalent L-dopa » et calcul du pourcentage de réduction.
- Un recensement des complications péri- et post-opératoires, c'est-à-dire tout nouveau signe neurologique persistant malgré l'intensification du traitement médicamenteux (réintroduction ou majoration d'agonistes dopaminergiques) ou l'activation de la stimulation. Étaient distinguées les complications « chirurgicales » (thrombo-emboliques, infectieuses, hémorragiques, confusion

prolongée, *brainshift*) et les complications de la stimulation (manie, dépression, troubles cognitifs rapidement progressifs, troubles de la marche, de la posture, de la parole ou sexuels)

- Une évaluation du handicap moteur : scores UPDRS III dans différentes conditions (*on-stim/off-dopa*, *off-stim/off-dopa*, *off-stim/on-dopa*, *on-stim/on-dopa*) et calcul du pourcentage d'amélioration de ces scores par rapport au score *off-dopa* pré-opératoire. Les scores UPDRS II et IV étaient également évalués.
- Le délai entre les deux évaluations pré-opératoire et post-opératoire était calculé, il correspondait au temps - en mois - les séparant. L'évaluation post-opératoire était réalisée de façon standardisée à 6 mois, tandis que le bilan pré-opératoire avait pu lui être effectué plusieurs mois avant la chirurgie.
- Une évaluation neuropsychologique comparative (*cf.* bilan pré-opératoire)
- Un recueil des paramètres de stimulation électrique : intensité (en Volts), fréquence (en Herz) et largeur d'impulsion (en μ s).

IV - 3. Procédure chirurgicale

L'intervention consistait en l'implantation d'électrodes de stimulation bilatérale des NST selon une méthode stéréotaxique (33). Le ciblage des NST s'effectuait en deux étapes : la première anatomique, grâce à l'imagerie cérébrale pré-opératoire, la seconde physiologique per-opératoire.

La procédure débutait la veille de l'intervention par la fixation sous anesthésie locale d'un cadre de stéréotaxie, permettant notamment des clichés radioscopiques per-opératoires. Une TDM stéréotaxique puis une IRM étaient ensuite réalisées, avant de fusionner les images obtenues. La méthode de ciblage anatomique directe via l'IRM était ainsi utilisée (par

opposition au ciblage anatomique indirect par ventriculographie sous anesthésie générale avant de calculer les coordonnées statistiques du NST à l'aide d'atlas), permettant sur les séquences T2, dans les plans axial et coronal, l'identification du NST sous forme d'un hyposignal, en contraste dans sa partie latérale avec la substance blanche de la capsule interne. En arrière, il était distingué du noyau rouge, tandis que le contour inférieur était moins visible et se fondait avec l'hyposignal de la substantia nigra. Les coordonnées stéréotaxiques de chaque NST étaient ainsi calculées, ainsi que la trajectoire à utiliser pour la descente péri-opératoire des électrodes, évitant vaisseaux, sillons et ventricules.

L'intervention était généralement réalisée sous anesthésie locale. Une sédation par propofol auto-administrée par le patient était proposée dans les temps où sa coopération n'était pas indispensable, puis suspendue à la phase de l'électrophysiologie per-opératoire. Le ciblage péri-opératoire physiologique consistait à localiser le NST et à en délimiter précisément les contours via l'enregistrement de son activité neuronale caractéristique (17). Ce ciblage physiologique était réalisé à l'aide d'électrodes temporaires constituées de deux parties : la microélectrode (diamètre : 10 μm) qui permettait la détection et l'enregistrement des activités neuronales des différentes structures traversées lors de la descente, et la macroélectrode (diamètre : 0,7 mm ; hauteur : 1,5 mm) utilisée pour la stimulation électrique. Ces électrodes temporaires étaient descendues dans le cerveau à l'aide d'un micro-descendeur robotisé. Deux à cinq électrodes temporaires étaient descendues simultanément avec une organisation spatiale en étoile, parallèlement à la trajectoire théorique « idéale » préalablement calculée. La descente simultanée de plusieurs microélectrodes permettait d'obtenir une cartographie physiologique du NST, grâce aux réponses provoquées par des stimulations extéroceptives comme la mobilisation passive d'un segment de membre. La descente s'effectuait par paliers de 200 μm à 500 μm . Des contrôles radiographiques en

conditions stéréotaxiques permettaient de localiser précisément les microélectrodes à chaque étape de l'intervention.

Une fois la cible localisée grâce à son activité neuronale, une stimulation électrique était effectuée afin d'évaluer les effets aigus à différents niveaux au sein du NST. Pour cela, la partie stimulante des macroélectrodes était positionnée aux hauteurs où il existait une activité neuronale caractéristique du NST. Deux types d'effets étaient recherchés : les effets dits « positifs » correspondant à l'amélioration des symptômes moteurs parkinsoniens et/ou l'induction de dyskinésies de type dopa-induites, et les effets dits « négatifs » correspondant à l'induction d'effets secondaires (contraction tonique oro-faciale et/ou une déviation conjuguée des yeux controlatérale et/ou des difficultés articulaires) liés à la stimulation électrique du NST et des structures adjacentes (51,85). L'évaluation des effets induits par la stimulation permettait de valider les données morphologiques et électrophysiologiques et de choisir la trajectoire définitive pour l'électrode de stimulation chronique. La trajectoire choisie était le plus souvent celle ayant permis d'obtenir la plus grande hauteur avec une activité neuronale typique du NST, et dont la stimulation électrique à haute fréquence induisait le plus d'effets positifs sans effets négatifs permanents.

La procédure était reproduite à l'identique pour le NST controlatéral. Un stimulateur était finalement implanté sous anesthésie générale dans la région sous-claviculaire (**Figure 7**) avant une mise en route généralement à J3.

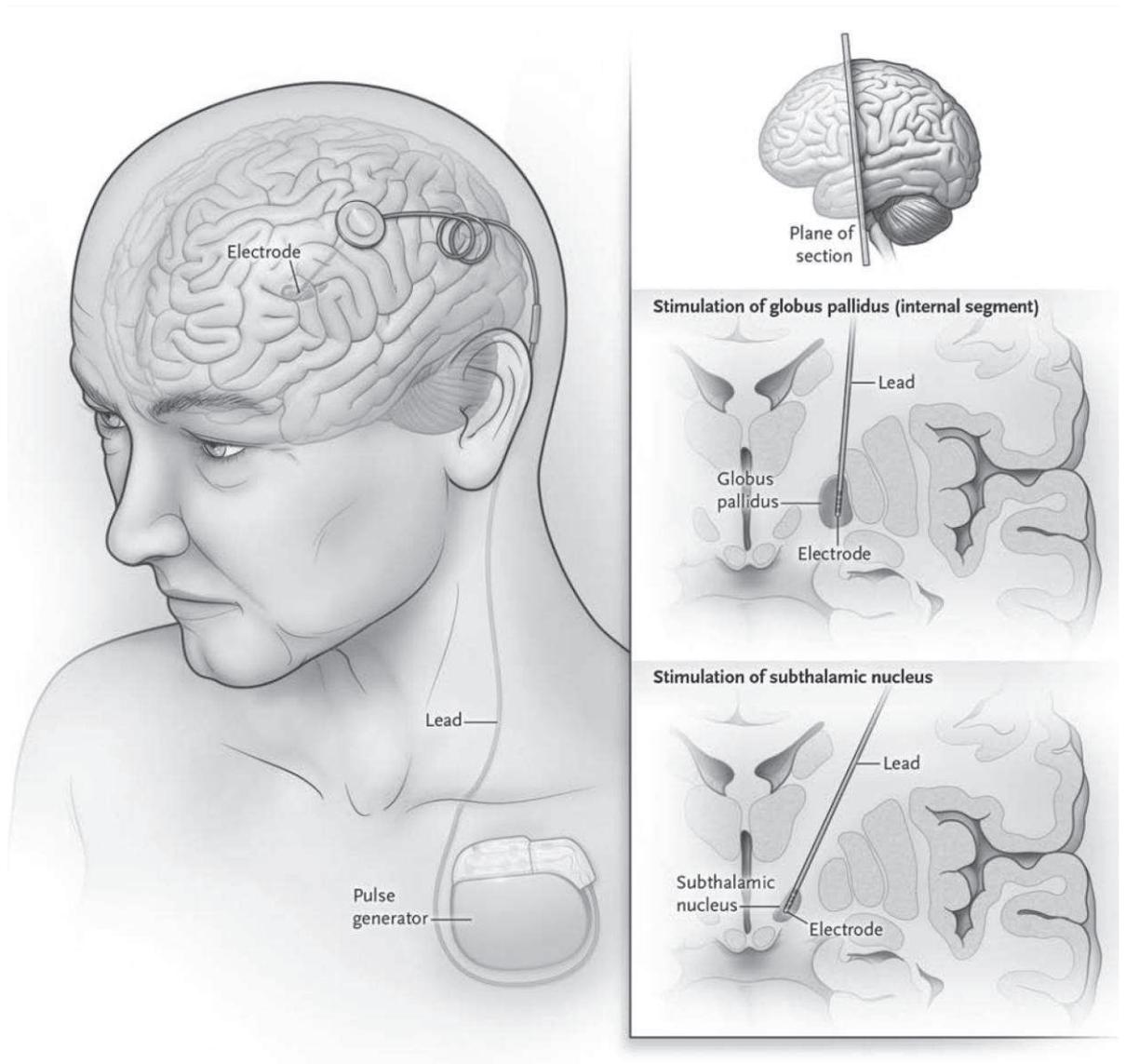


Figure 7 : Implantation d'électrodes pour stimulation cérébrale profonde (80)

IV - 4. Méthode statistique

Les résultats des statistiques descriptives étaient exprimés en moyenne \pm écart-type pour les variables numériques et en pourcentage pour les fréquences.

L'évolution des performances motrices et cognitives au décours de l'intervention a été réalisée en comparant les valeurs des différents scores pré et post-opératoires à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées.

La comparaison des performances motrices et cognitives entre chaque groupe a été réalisée par un test non paramétrique des médianes de Mann et Whitney, ou par un test exact de Fisher quand les variables étudiées suivaient une distribution normale.

Le seuil de significativité était défini par $p < 0.05$.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel NCSS version 6.0.

V - Résultats

V - 1. Caractéristiques de la population étudiée

Cent patients parkinsoniens ont été opérés en vue d'une stimulation électrique bilatérale des NST de janvier 2004 à juillet 2012 dans le service de neurochirurgie du CHU de Rouen. Neuf patients ont été exclus de la population étudiée en raison d'une langue maternelle différente du français (n=3), de l'absence d'évaluation motrice pré-opératoire (n=2) ou d'une perte de vue (n=4). L'analyse des résultats porte ainsi sur 91 patients, dont 3 qui n'ont finalement pas été implantés en raison d'une hémorragie intra-cérébrale per-opératoire.

(Figure 8)

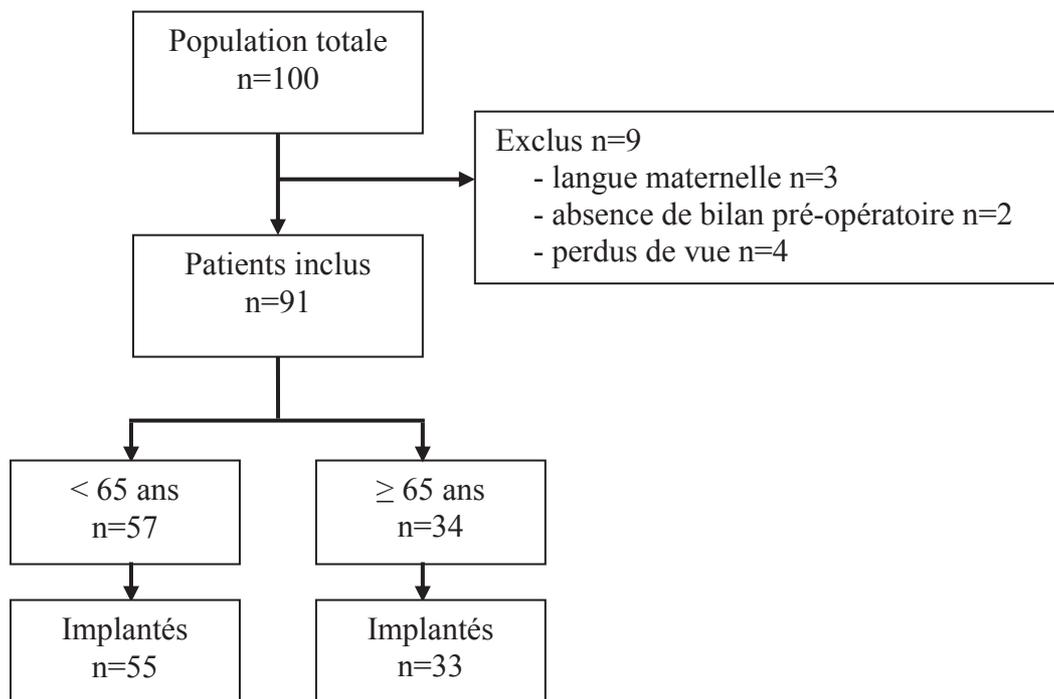


Figure 8 : Description de la population étudiée

Les 91 patients se répartissaient en 53 hommes pour 38 femmes (sex ratio 1,4 :1). L'âge moyen était de $60,7 \pm 8,1$ ans (min=37 ; max=78). Cinquante-sept patients étaient âgés de moins de 65 ans contre 34 de plus de 65 ans (dont 8 âgés de plus de 70 ans). La durée d'évolution moyenne de la maladie était de $12,4 \pm 4,3$ ans (min=5 ; max=30). Le score Hoehn et Yahr *off* moyen était de $2,8 \pm 0,7$ tandis que l'UPDRS III *off* moyen était de $40,4 \pm 12,6$. Ce dernier était amélioré au test aigu à la L-dopa de 74,7%.

En post-opératoire à 6 mois, l'amélioration motrice moyenne calculée par rapport au score UPDRS III *off* pré-opératoire était de 63,7% ($p < 0,05$) sous stimulation seule (*on-stim/off-dopa*) et de 81,3% ($p < 0,05$) sous stimulation et traitement médical (*on-stim/on-dopa*). Le traitement dopaminergique était réduit de 50% ($p < 0,05$). Le score UPDRS IV était réduit de 70% ($p < 0,05$).

V - 2. Deux groupes < 65 et \geq 65 ans

En dehors de l'âge, les caractéristiques cliniques des groupes < 65 et \geq 65 ans n'étaient pas toutes comparables avant la chirurgie. Des différences significatives étaient mises en évidence au niveau du score UPDRS III *off* ($p = 0,03$) - plus élevé dans le groupe < 65 -, du sous-score axial *on* ($p = 0,01$) et du score de dyskinésies ($p = 0,02$) - plus élevés dans le groupe \geq 65 - (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques pré-opératoires des deux groupes < 65 et ≥ 65 ans.

	< 65 ans (n=57)	≥ 65 ans (n=34)
Nombre de patients (H/F)	33/24	20/14
Age (années)	56,1 ± 6,4	68,4 ± 3,0 ‡
Durée d'évolution (années)	11,9 ± 4,2	13,3 ± 4,4
Délai évaluations (mois)	13,9 ± 7,8	14,3 ± 6,0
UPDRS III <i>off</i>	42,9 ± 13,1	36,2 ± 10,8 ‡
UPDRS III <i>on</i>	10,7 ± 6,5	9,7 ± 5,9
Dopasensibilité (%)	75,4 ± 12,2	73,5 ± 12,4
Score axial <i>off</i>	6,1 ± 3,5	6,5 ± 3,1
Score axial <i>on</i>	1,9 ± 2,0	2,4 ± 1,3 ‡
UPDRS IV	9,7 ± 3,3	8,4 ± 2,3
dyskinésies	4,8 ± 2,4	3,4 ± 2,1 ‡
fluctuations	4,0 ± 1,3	4,1 ± 1,5
Dose équivalent dopa (mg)	1229,7 ± 656,6	1143,2 ± 361,9
Hœhn et Yahr <i>off</i>	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,6

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type. Comparaison par un test de Mann et Whitney (‡ quand $p < 0,05$) sauf pour le sexe - test exact de Fisher – (* quand $p < 0,05$).

V - 3. Conséquences sur les performances motrices à 6 mois

L'évaluation motrice réalisée 6 mois après l'intervention concernait 88 patients implantés sur les 91 patients de l'évaluation pré-opératoire. Elle révélait une amélioration significative du handicap moteur (UPDRS III *off* pré-opératoire) sous stimulation seule (*on-stim/off-dopa*) de 66% dans le groupe < 65 et de 60% dans le groupe ≥ 65 (**Tableau 2**). L'amélioration était supérieure avec l'association stimulation et traitement (*on-stim/on-dopa*), respectivement de 84% et 78%. Le sous-score axial était amélioré dans les deux groupes et de manière significative dans le groupe < 65 en situation *on-stim/on-dopa* (71%) versus 60 % dans le groupe ≥ 65. La sévérité des complications motrices (score UPDRS IV) était réduite

significativement de 76% dans le groupe < 65 et de 54% dans le groupe ≥ 65. Le traitement dopaminergique était réduit significativement de 56% dans le groupe < 65 et de 40% dans le groupe ≥ 65.

La comparaison des deux groupes à 6 mois révélait une différence significative entre les sous-scores axiaux, dans les 2 conditions *on-stim/off-dopa* et *on-stim/on-dopa*.

Tableau 2 : Résultats moteurs post-opératoires.

	Pré-opératoire		Post-opératoire	
	< 65 (n=57)	≥ 65 (n=34)	< 65 (n=55)	≥ 65 (n=33)
UPDRS III				
<i>off-dopa</i>	42,9 ± 13,1	36,2 ± 10,8		
<i>on-dopa</i>	10,7 ± 6,5 (75)	9,7 ± 5,9 (74)		
<i>on-stim/off-dopa</i>			13,8 ± 7,4 (66) †	14 ± 6,5 (60) †
<i>on-stim/on-dopa</i>			6,9 ± 5,2 (84) †	7,8 ± 5,2 (78) †
UPDRS III score axial				
<i>off-dopa</i>	6,1 ± 3,5	6,5 ± 3,1		
<i>on-dopa</i>	1,9 ± 2,0 (73)	2,4 ± 1,3 (61)		
<i>on-stim/off-dopa</i>			2,5 ± 2,1 (54)	4 ± 2,2 (25) ‡
<i>on-stim/on-dopa</i>			1,7 ± 1,9 (71) †	2,3 ± 1,6 (60) ‡
UPDRS IV	9,7 ± 3,3	8,4 ± 2,3	2,2 ± 2,2 (76) †	3 ± 2,6 (54) †
dyskinésies	4,8 ± 2,4	3,4 ± 2,1	0,8 ± 1,2 (80) †	1 ± 1,3 (44) †
fluctuations	4,0 ± 1,3	4,1 ± 1,5	0,9 ± 1,3 (76) †	1,4 ± 1,4 (45) †
Équivalent L-dopa (mg/jour)	1230 ± 657	1143 ± 362	517 ± 337 (56) †	622 ± 266 (40) †

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type (pourcentage d'amélioration par rapport à l'état *off-dopa* pré-opératoire). Comparaison des données de chaque groupe avec l'état *off-dopa* pré-opératoire par une ANOVA à mesures répétées († quand $p < 0,05$). Comparaison des données post-opératoires entre chaque groupe par un test de Mann et Whitney (‡ quand $p < 0,05$).

V - 4. Paramètres de stimulation à 6 mois

Les paramètres de stimulation ne différaient pas significativement entre les deux groupes (**Tableau 3**). Tous les patients bénéficiaient d'une stimulation monopolaire sur un plot, sauf deux qui recevaient une stimulation monopolaire sur deux plots.

Tableau 3 : Paramètres de stimulation à 6 mois.

Paramètres	< 65 (n=55)	≥ 65 (n=33)
Intensité (V)		
Droite	2,9 ± 0.4	3,1 ± 0.3
Gauche	3, ± 0.5	3.1 ± 0.4
Fréquence (Hz)		
Droite	147,2 ± 27.7	146,4 ± 27,6
Gauche	146,2 ± 27.3	146,4 ± 27.6
Largeur d'impulsion (µs)		
Droite	62,2 ± 7,9	62,7 ± 8.8
Gauche	64,4 ± 10,8	63,6 ± 9.9

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type. Comparaison par un test de Mann et Whitney (‡ quand $p < 0,05$).

V - 5. Conséquences sur les performances cognitives à 6 mois

Les résultats aux épreuves de l'évaluation cognitive pré-opératoire étaient comparables entre nos deux groupes de patients (**Tableau 4**).

L'évaluation cognitive à 6 mois montrait la préservation dans les deux groupes des scores obtenus aux échelles cognitives globales - MMS et Mattis - ainsi qu'à l'échelle MADRS. En revanche, une altération de certaines fonctions exécutives était mise en évidence : dans les deux groupes, les fluences verbales catégorielles et le temps d'interférence au test de Stroop étaient significativement altérés. De plus, le temps de dénomination au test de Stroop était significativement allongé ($p=0,03$) et la somme des rappels libres au test de Grober et Buschke significativement diminuée ($p=0,04$) dans le groupe ≥ 65 . Quant au test de Wisconsin, il avait tendance à être altéré dans le groupe ≥ 65 , sans que cette altération soit significative.

La comparaison des deux groupes à 6 mois objectivait une différence significative au test de Wisconsin dans le groupe ≥ 65 , au niveau du nombre de critères ($p=0.02$), d'erreurs ($p=0.006$) et de persévérations ($p=0.002$). Au sein de ce groupe, le temps d'interférence au test de Stroop était plus allongé ($p=0.02$). Enfin la somme des rappels libres au test de Grober et Buschke était plus diminuée ($p=0.01$) que dans le groupe des patients plus jeunes.

Tableau 4 : Évaluations neuropsychologiques pré et post-opératoires.

Test	Valeurs pré-opératoires		Valeurs post-opératoires	
	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65
MMS	27,8 ± 2,1	27,2 ± 2,6	27,8 ± 2,6	27,2 ± 2,5
Mattis	137 ± 6,5	136,7 ± 5,9	136,5 ± 7,2	133,3 ± 10,3
MADRS	5,4 ± 4,7	4,9 ± 4,5	3,6 ± 4,4	3,4 ± 4,9
Fluence verbale				
catégorielle	27,4 ± 7,6	25,8 ± 8,6	22,7 ± 7,2 †	19,5 ± 8,4 †
formelle	19,8 ± 7,7	19,5 ± 9	17,9 ± 7,4	16,4 ± 8,6
Wisconsin				
critères	4,5 ± 1,6	4,5 ± 1,5	4,5 ± 1,5	3,7 ± 1,5 ‡
erreurs	12,2 ± 9,4	13,4 ± 9,7	12,2 ± 8,8	18,4 ± 10 ‡
persévérations	4,2 ± 5,3	5 ± 4,9	4,4 ± 5,1	8,2 ± 6,2 ‡
Stroop				
temps déno (s)	76,8 ± 21,4	75,2 ± 17,1	82,1 ± 17,1	89,7 ± 24,3 †
temps interf (s)	143,5 ± 42,2	151,4 ± 41,2	175,7 ± 77,1 †	189 ± 49,2 † ‡
G&B				
somme RL/48	30,2 ± 6,1	29 ± 5,3	28,9 ± 8,3	25,1 ± 6,8 † ‡
somme RT/48	44,3 ± 6,2	44,3 ± 5,6	43,4 ± 7,1	43,1 ± 5,4

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type. Comparaison des données pré-opératoires entre chaque groupe par un test de Mann et Whitney (‡ quand $p < 0,05$). Comparaison des données de chaque groupe avec l'état pré-opératoire par une ANOVA à mesures répétées († quand $p < 0,05$). Comparaison des données post-opératoires entre chaque groupe par un test de Mann et Whitney (‡ quand $p < 0,05$).

V - 6. Complications

Parmi les 91 patients implantés, la fréquence cumulée des complications « chirurgicales » était de 24% (dont 3,3% d'infections et 6,6% d'hématomes). La fréquence cumulée des complications de la stimulation était de 68%.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre nos deux groupes de patients (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Complications de la chirurgie et de la stimulation.

	< 65 (n=57)	≥ 65 (n=34)
Complications post-opératoires		
Thrombo-embolique	2	2
Infection	3	0
Hématome (dont sous-duraux)	2 (0)	4 (3)
Brainshift	0	1
Confusion prolongée	6	2
Complications de la stimulation		
Manie	6	5
Dépression	10	3
Troubles cognitifs	5	1
Marche	7	5
Posture	4	5
Parole	8	2
Sexuels	0	1

Complications exprimées en valeurs absolues. Test exact de Fisher (* quand $p < 0,05$).

V - 7. Sous-groupe des patients ≥ 70 ans

Au sein de notre population, huit patients étaient âgés de 70 ans ou plus au moment de l'intervention. Ils se répartissaient en 3 hommes pour 5 femmes. L'âge moyen était de $72,8 \pm 2,5$ ans (min=70 ; max=78). La durée d'évolution moyenne de la maladie était de $15,9 \pm 6,6$ ans (min=10 ; max=30). Le score UPDRS III *off* moyen pré-opératoire était de $38,8 \pm 10,6$. Ce dernier était amélioré au test aigu à la L-dopa de 69%. En post-opératoire à 6 mois, l'amélioration motrice moyenne calculée par rapport au score UPDRS III *off* pré-opératoire était de 59% sous stimulation seule (*on-stim/off-dopa*) et de 73% sous stimulation et traitement médical (*on-stim/on-dopa*). Le traitement dopaminergique était réduit de 49%. Les complications motrices (score UPDRS IV) étaient réduites de 45% sur n=7 patients, avec de fortes disparités interindividuelles (de -125% à 100%).

VI - DISCUSSION

Les critères de sélection des patients destinés à une stimulation bilatérale des NST sont fonction de données pré-opératoires prédictives de bon résultat - moteur et cognitif - post-opératoire. Au sein de ces données, un facteur prédictif capital est la bonne réponse des symptômes parkinsoniens au test aigu dopaminergique. A contrario, l'efficacité de la stimulation est moindre en présence de troubles axiaux ou cognitifs (113). Or les patients parkinsoniens âgés, dont la maladie est souvent plus évoluée, sont plus enclins à présenter des troubles axiaux et cognitifs. Cela retentit sur la dopa-sensibilité de leurs symptômes et c'est donc naturellement que l'âge pourrait être un facteur prédictif négatif dans la stimulation bilatérale des NST. Parallèlement à cet aspect « moteur », la SCP des NST est connue pour être responsable d'une dégradation cognitive modérée (58,84,97). Celle-ci pourrait être plus importante avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie (98). Néanmoins dans la plupart des cohortes l'âge moyen est inférieur à 60 ans (58,59) et rares sont les équipes à s'y être spécifiquement intéressées.

L'âge reste alors un facteur prédictif des résultats moteurs et cognitifs débattu : le bénéfice moteur semble identique au-delà de 65 ans dans deux travaux (32,107), tandis qu'il semble moindre au-delà de 70 ans dans un troisième (91). Ce bénéfice serait contrebalancé par une augmentation des effets secondaires per et post-opératoires et une moindre efficacité sur les symptômes axiaux. La qualité de vie des patients plus âgés serait ainsi significativement moins améliorée (32). Il n'existe pas à ce jour de limite supérieure stricte en termes d'âge pour opérer un patient de sa maladie de Parkinson. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson, à 6 mois de la chirurgie dans deux groupes de patients de plus ou moins de 65 ans.

Parmi les différents résultats, le premier d'entre eux concerne l'amélioration moyenne du score UPDRS III post-opératoire - *on-stim/off-dopa* - par rapport au même score en condition *off-dopa* pré-opératoire au sein de notre cohorte : elle est d'environ 64%, là où une amélioration moyenne de 52% (IC à 95% = 48,1-56,5) est attendue (58). C'est un résultat proche, notre population de 91 patients étant par ailleurs comparable aux populations « types » de patients ayant bénéficié d'une SCP des NST dans la littérature, à l'image des données de la méta-analyse de Kleiner-Fisman et *al.* (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Comparaison de la cohorte des patients opérés à Rouen aux données de la littérature.

	Nb patients	Age (années)	Durée d'évolution (années)	Évaluation post- opératoire (mois)	Amélioration UPDRS III (%)	Réduction du traitement (%)
Kleiner- Fisman et <i>al.</i> , 2006	921	58,6	14,1	6	52	55,9
Rouen 2013	91	60,7	12,4	6	63,7	50

Derost et *al.* (32) , Vesper et *al.* (107) et Russmann et *al.* (91) se sont intéressés spécifiquement à l'impact de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des NST dans la maladie de Parkinson. Le schéma de notre étude est similaire à celui adopté par Derost et *al.* et Vesper et *al.* en ce qui concerne le choix des populations « jeunes » et « âgées », avec un *cut-off* à 65 ans. En revanche, il diffère du travail de Russmann et *al.*, dans lequel les auteurs ont choisi de comparer 3 groupes de patients en deçà de 60 ans, entre 60 et 70 ans et enfin au-delà de 70 ans.

Au sein de notre cohorte, la comparaison entre les groupes de patients < 65 ans et ≥ 65 ans permet de tirer plusieurs conclusions.

Premièrement le handicap moteur - le score UPDRS III - est amélioré par rapport à l'état pré-opératoire dans les deux groupes, sans différence significative à 6 mois. Au sein de l'UPDRS III, seuls les sous-scores axiaux diffèrent à 6 mois : ils sont significativement plus élevés dans le groupe ≥ 65, témoins d'un probable moindre effet de la stimulation sur cette catégorie de symptômes. Les mécanismes physiopathologiques envisagés font intervenir de possibles lésions non-dopaminergiques liées à l'évolution naturelle de la maladie (19,56), et un effet lésionnel et/ou fonctionnel de la stimulation sur les voies cérébello-thalamiques et autres réseaux impliqués dans la stabilité posturale (91). Ces résultats sont comparables à ceux de Derost et *al.* et Vesper et *al.*, et intéressants dans la mesure où la population du travail de Derost et *al.* est très proche de la nôtre (**Tableau 7**).

Deuxièmement, la réduction des complications motrices - fluctuations et dyskinésies évaluées par le score UPDRS IV - est là encore significative dans les deux groupes par rapport à l'état pré-opératoire (76% dans le groupe < 65 et 54% dans le groupe ≥ 65) sans que nous ne mettions non plus en évidence de différence à 6 mois. Une réduction similaire était également notée par l'équipe de Russman et *al.* dans un sous-groupe de 13 patients plus âgés encore (> 70 ans).

Troisièmement, pour ce qui est de la réduction du traitement médicamenteux, exprimé en dose d'équivalent L-dopa, la moyenne attendue est de 56% (58). Nous mettons en évidence une réduction significative de 50% pour l'ensemble de notre cohorte, comparable au sein de nos deux groupes (56% dans le groupe < 65 et 40% dans le groupe ≥ 65). Ces résultats sont comparables à ceux des études antérieures (32,58,107).

Tableau 7 : Comparaison de la cohorte des patients opérés à Rouen à celles des études de Derost *et al.* et Vesper *et al.*

	Rouen, 2013		Derost <i>et al.</i> , 2007		Vesper <i>et al.</i> , 2007	
Âge (années)	60,7		-		64,1	
Durée d'évolution (années)	12,4		-		14,6	
Dopasensibilité (%)	74,7		-		-	
	< 65 ans	≥ 65 ans	< 65 ans	≥ 65 ans	< 65 ans	≥ 65 ans
Nombre de patients	57	34	53	34	37	36
Âge (années)	56,1	68,4	57,4	68,9	-	-
Durée d'évolution (années)	11,9	13,3	11,5	12,4	-	-
UPDRS III <i>off</i>	42,9	36,2	31,3	34,5	51	49
UPDRS III <i>on</i>	10,7	9,7	6,6	10,8	31	30
Dopa-sensibilité (%)	75,4	73,5	79,4	70,2	-	-
Score axial <i>off</i>	6,1	6,5	5,1	5,3	-	-
Score axial <i>on</i>	1,9	2,4	1,4	1,9	-	-
UPDRS IV	9,7	8,4	-	-	-	-
Dose équi-dopa (mg)	1230	1143	1246	1308	1000	800
Amélioration UPDRS III <i>on-stim</i> à 6 mois (%)	66	60	55	40	-	-

Il est démontré dans les méta-analyses que les patients qui ont subi une SCP des NST présentent des modifications cognitives discrètes mais significatives de la mémoire verbale et des fonctions exécutives, et des altérations plus marquées des fluences verbales, à la fois catégorielles et formelles (84,102). Les altérations des fluences verbales sont les plus fréquentes, tandis que leur retentissement au quotidien n'est pas toujours significatif (111,116). Les troubles cognitifs décrits après SCP des NST sont ainsi plus une dysfonction spécifique, frontale, notamment exécutive (mise en évidence par exemple aux tests de Stroop et du Wisconsin), qu'un trouble plus global (70,97,116). Si l'on s'intéresse au syndrome

démontiel du patient parkinsonien au stade de déclin, en dehors de toute stimulation cérébrale profonde, le tableau reste à dominante dysexécutive, les fonctions les plus touchées étant exécutives, visuo-spatiales et attentionnelles, la mémoire pouvant également être affectée (39,40,66). Les points communs entre ces deux « tableaux » cliniques expliquent en partie les difficultés parfois rencontrées pour établir l'imputabilité de la SCP dans un déclin cognitif post-opératoire, qui pourrait être compatible avec l'évolution naturelle de la maladie.

La présence de troubles cognitifs pré-opératoires contre-indique l'indication chirurgicale puisque c'est un facteur prédictif négatif établi, d'une part du résultat moteur post-opératoire (113), et d'autre part du résultat cognitif au décours (98). Selon les différents travaux de la littérature, d'autres éléments sont susceptibles de prédire un déclin cognitif plus rapide après SCP des NST, comme une longue durée d'évolution de la maladie, des symptômes résistant à la L-dopa, ou encore des lésions vasculaires chroniques à l'imagerie (31,53,83), tous ces éléments se retrouvant plus fréquemment chez un patient âgé.

Les mécanismes susceptibles d'expliquer cette dégradation cognitive sont au nombre de trois : l'effet lésionnel, l'effet direct de la stimulation électrique et l'évolution naturelle de la maladie. L'effet lésionnel peut être défini comme l'ensemble des modifications motrices, cognitives et/ou comportementales observées au décours immédiat de la procédure chirurgicale avant la mise en route de la stimulation cérébrale profonde. Ces modifications sont le reflet des lésions tissulaires sur les trajectoires des électrodes utilisées pour le recueil électrophysiologique et l'implantation définitive. Il est ainsi classiquement décrit une amélioration des symptômes parkinsoniens durant les premiers jours post-opératoires d'une SCP des NST, avant la mise en route du générateur. Cet effet lésionnel - de microsubthalamotomie - est démontré comme étant un facteur prédictif d'efficacité à 6 mois sur le plan moteur (68). À l'inverse, l'effet lésionnel est responsable d'une altération précoce des fluences verbales (64), l'hypothèse physiopathologique étant l'interruption de boucles

cortico-sous-corticales cognitives et/ou des lésions directes de la portion associative du NST. L'effet lésionnel est corrélé au nombre de trajectoires descendues (67,103). Il est également lié aux structures traversées, ce qui est illustré dans un travail récent de Witt et *al.* qui démontre que plus les trajectoires des électrodes passent à travers le noyau caudé, plus le risque d'une altération cognitive globale et de la mémoire de travail est élevé (117). Parallèlement, les effets de la stimulation électrique - via la diffusion de la stimulation aux réseaux neuronaux du noyau sous-thalamiques impliqués dans les boucles associatives et limbiques - semblent jouer en partie (94,101) : il est ainsi démontré qu'une stimulation à haute fréquence - synonyme d'inhibition neuronale - plus ventrale des NST est associée à une décroissance des performances en fluence verbale (73). Enfin, il faut retenir que la stimulation à haute fréquence des noyaux sous-thalamiques a un effet strictement symptomatique. Par conséquent, elle ne modifie pas l'évolution de la maladie. Les modifications cognitives observées après l'intervention sont également le reflet de la progression naturelle de la maladie (43,70).

Si l'on analyse les conséquences cognitives de la SCP des NST dans notre étude, les résultats sont intéressants à plusieurs niveaux. Premièrement nous mettons en évidence des altérations de certaines fonctions cognitives au sein de l'ensemble de notre population, six mois après l'intervention (fluences verbales catégorielles, test de Stroop), tandis que les échelles cognitives globales - MMS, Mattis - sont préservées. C'est un profil habituel, dont nous avons discuté plus haut et que nous nous attendions à retrouver. Deuxièmement, la comparaison à 6 mois de nos deux groupes de patients révèle des altérations aux tests de Stroop et du Wisconsin plus marquées dans le groupe des patients âgés de plus de 65 ans. De même, il existe une réduction plus importante des rappels libres totaux au sein de ce groupe comparativement au groupe des patients plus jeunes. C'est un élément important puisque la

modalité cognitive testée est la mémoire épisodique, plus éloignée donc du spectre dysexécutif classiquement observé. Il s'agit probablement d'un effet de la procédure ou de la stimulation car si l'évolution naturelle de la maladie était en cause, un tableau plutôt dysexécutif serait attendu. En outre, les effets de l'évolution naturelle de la maladie apparaîtraient vraisemblablement plus tardivement, à l'image d'altérations de la mémoire épisodique décrites chez des patients parkinsoniens stimulés après plusieurs années d'évolution (43,70). Le travail de Vesper et *al.* ne comportait pas de données cognitives, tandis que celui de Derost et *al.* ne mettait pas en évidence de différence cognitive entre les groupes < 65 et ≥ 65 au bout de 6 mois (32).

Les risques chirurgicaux de la SCP des NST sont représentés par les infections, dont l'incidence est d'environ 5%, mais surtout par les hémorragies symptomatiques - sous-durales ou intra-parenchymateuses - dont l'incidence est estimée à 1% (37). Les facteurs de risque de saignement sont l'atrophie cérébrale, les lésions d'artériosclérose - et plus largement l'hypertension artérielle - et le nombre d'électrodes descendues. Les patients âgés, que ce soit à cause de l'atrophie ou de comorbidités cardiovasculaires plus fréquentes, sont donc plus à risque de présenter ces complications chirurgicales (83). Dans notre travail nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence entre nos deux groupes de patients, même s'il est probable qu'une telle différence existe (32,107). Nos critères de sélection stricts, l'attention portée aux anomalies vasculaires et parenchymateuses par le neurochirurgien sur l'imagerie, et enfin la mise en place d'une procédure électrophysiologique « allégée » en cas d'atrophie marquée peuvent être des éléments d'explication.

Qu'en est-il des patients âgés de plus de 70 ans au moment de l'intervention ? Ils sont près de 9% (n=8 patients) dans notre cohorte, une proportion relativement importante au vu

des standards habituels d'inclusion. C'est un sous-groupe hétérogène, dont la durée d'évolution de la maladie est un peu plus élevée que dans le reste de notre population, à 15,9 ± 6,6 ans (min=10 ; max=30). Le score UPDRS III *off* pré-opératoire moyen est de 38,8, à peine inférieur à la moyenne de notre population (40,4). La dopa-sensibilité initiale est également comparable (69% vs 75%). En post-opératoire à 6 mois, l'amélioration motrice moyenne calculée par rapport au score UPDRS III *off* pré-opératoire était de 59% sous stimulation seule (*on-stim off-dopa*) et de 73% sous stimulation et traitement médical (*on-stim on-dopa*) contre respectivement 64% et 81% dans la population totale. La sévérité des complications motrices (score UPDRS IV) était réduite de 45%, mais soumise à de fortes disparités entre les patients. Le traitement dopaminergique était réduit de 49%, de façon comparable aux 50% obtenus dans la population totale.

Tableau 8 : Comparaison des patients âgés de plus de 70 ans opérés à Rouen à ceux des études de Russmann et *al.*

	Rouen	Russmann et <i>al.</i>
Durée du suivi (mois)	14,6	14,5
Nombre de patients	8	13
Sex ratio H:F	3:5	7:6
Âge (années)	73	74
Durée d'évolution (années)	16	14
UPDRS III <i>off-dopa</i> pré-op	38,8	48,9
UPDRS III <i>on-dopa</i> pré-op	12,0	26,6
Score axial <i>off-dopa</i> pré-op	6,0	8,5
Score axial <i>on-dopa</i> pré-op	2,8	3,9
UPDRS III <i>on-stim/off-dopa</i>	13,9	38,1
UPDRS III <i>on-stim/on-dopa</i>	9,1	33,5
Dose équivalent dopa pré-op (mg)	1048	930
Dose équivalent dopa post-op (mg)	638	480

Le **Tableau 8** met en lumière les différences entre nos patients âgés de plus de 70 ans et ceux de Russmann *et al.* En préambule, la durée de suivi de 14,6 mois de notre population correspond au délai séparant les évaluations pré- et post-opératoires. Cette durée est comparable à celle de la cohorte de Russmann *et al.*, tout comme l'âge et la durée d'évolution de la maladie. En revanche, nos patients présentent un score UPDRS III *off*-dopa nettement inférieur, et une réponse au test aigu à la L-dopa supérieure. Ceci reflète les critères de sélection utilisés, puisque l'équipe de Russmann *et al.* acceptait une amélioration de 25% au test pré-opératoire alors que nous avons fixé un minimum de 50%. Ainsi, nos patients avaient-ils un handicap moteur moins sévère et une meilleure dopa-sensibilité. Ces deux paramètres, facteurs prédictifs de meilleurs résultats post-opératoires, expliquent les différences observées entre les deux études.

Plusieurs éléments pondèrent les résultats de notre travail. Nous avons relevé précédemment que le score UPDRS III *off*-dopa pré-opératoire était significativement supérieur dans le groupe < 65 comparé au groupe ≥ 65 , ce qui peut paraître contradictoire avec l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson. Ceci est lié en partie à quelques patients aux scores très élevés (≥ 80), mais reflète probablement aussi le souci d'une sélection plus rigoureuse des patients plus âgés. En outre, cette différence reste minime, les durées d'évolution et les autres paramètres - notamment cognitifs et axiaux - étant comparables entre les deux groupes. L'extrapolation de notre travail est ensuite limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique, même si une prise en charge monocentrique identique médicalement et chirurgicalement pour tous les patients renforce l'homogénéité de notre cohorte. Quant au *cut-off* choisi à 65 ans, il reste arbitraire mais a l'avantage de permettre la comparaison avec les travaux antérieurs (32,107). Trop peu de patients âgés de plus de 70 ans bénéficient d'une SCP des NST pour envisager de tirer des conclusions significatives avec un

cut-off à ce niveau. Enfin, nous n'avons pas réalisé de façon systématique d'échelle de qualité de vie - PDQ 39 par exemple (8) -. Or la qualité de vie représente, avec l'efficacité et la sécurité, le troisième axe d'une évaluation globale de la SCP des NST. L'intérêt de sa mesure est double, d'une part dans des situations d'altération d'une fonction sans finalement de retentissement notable pour le patient - exemple des fluences verbales -, et d'autre part dans des situations où à l'inverse, l'amélioration d'une fonction - exemple des scores moteurs chez les patients très âgés - ne va pas entraîner l'amélioration de la qualité de vie escomptée, en raison d'autres plaintes. Cela permettant d'affiner les critères pré-opératoires de sélection des patients, tout comme leur information.

Si nous faisons la synthèse des données de notre travail avec celles de la littérature, il semble que la SCP des NST soit aussi efficace chez les patients âgés de moins et plus de 65 ans quant à son objectif principal : la réduction des complications motrices. D'un point de vue moteur, l'amélioration du score UPDRS III semble être similaire durant les premiers mois, un écart se creusant ensuite dans le temps avec une perte d'efficacité chez les patients les plus âgés et les plus avancés dans leur maladie (32,91). Cette différence pourrait s'expliquer par la prévalence des signes axiaux qui augmentent avec l'âge et sont moins sensibles à la stimulation, et par l'évolution naturelle de la maladie (19,56). D'un point de vue cognitif, la SCP des NST a un impact négatif sur certaines fonctions cognitives, notamment les fluences verbales et les fonctions exécutives, tout en préservant les échelles cognitives globales. Les mécanismes semblent être mixtes, lésionnel et fonctionnel, à la fois précoces et prolongés dans le temps. Cet effet délétère est probablement plus marqué chez les patients âgés, tandis que sa responsabilité dans les troubles apparaissant à plus long terme est débattue (70,84). Même si nous ne le mettons pas en évidence, d'autres travaux suggèrent une augmentation de

la morbi-mortalité de la procédure avec l'âge. Enfin et malgré l'amélioration motrice, la qualité de vie n'est pas toujours améliorée chez les patients âgés (32).

Quelles perspectives et quelles alternatives se dessinent alors pour la SCP du sujet âgé? Il semble raisonnable de ne pas retenir de limite d'âge absolue. Au-delà de 70 ans, toujours dans l'objectif d'une amélioration de la qualité de vie, le bilan pré-opératoire doit être particulièrement rigoureux - notamment au plan cognitif - si une SCP des NST est envisagée. Celle-ci pourrait bénéficier par ailleurs d'une trajectoire d'implantation des électrodes plus latérale, permettant d'éviter le noyau caudé et de réduire les conséquences cognitives imputables à sa lésion (117). L'alternative chirurgicale est de changer de cible fonctionnelle : la SCP des GPi pourrait être proposée aux patients âgés, y compris atteints de troubles cognitifs et récusés d'une SCP des NST (90) sur la base d'effets secondaires cognitifs et axiaux a priori moindres (48,79,81,90). La réduction des traitements dopaminergiques est moindre, mais c'est plutôt un avantage chez le patient âgé, car la réduction des traitements dopaminergiques est parfois délétère en favorisant la survenue d'une apathie (29,104). Plusieurs études ont comparé ces deux cibles thérapeutiques - GPi et NST - dans la SCP de la maladie de Parkinson. Dans l'étude d'Anderson et *al.* en 2005, deux groupes de 10 patients étaient comparés : le bénéfice moteur était identique, le traitement dopaminergique moins diminué dans le groupe GPi, et un déclin cognitif était observé chez deux patients du groupe NST (7). En 2009, l'étude COMPARE - 45 patients - mettait en évidence une altération supérieure des fluences formelles dans le groupe NST (81). L'étude de Follett et *al.* publiée en 2010 comparait deux groupes de 150 patients : il n'y avait pas de différence d'amélioration motrice, d'effets secondaires chirurgicaux ou de qualité de vie. Les performances cognitives ont décliné dans les deux groupes de façon similaire, sauf pour certaines fonctions exécutives, plus altérées dans le groupe NST. L'humeur était par ailleurs significativement améliorée

dans le groupe GPi, tandis que les traitements dopaminergiques n'étaient réduits que dans le groupe NST (48). Enfin l'étude NSTAPS, publiée en 2013 concernait 128 patients, et ne mettait pas en évidence de différence cognitive ou de qualité de vie entre les groupes GPi et NST. Elle concluait en revanche à la supériorité de la SCP des NST sur les critères moteurs et sur la réduction du traitement médical (79). En conclusion, le choix d'une stimulation bipallidale est synonyme de moindres bénéfices moteurs, d'une réduction modérée des doses du traitement anti-parkinsonien, de la survenue moins fréquente de troubles cognitivo-psychiatriques, avec une « sécurité » chirurgicale comparable à celle du NST. Les données disponibles sont néanmoins moins nombreuses que pour la SCP des NST (70).

VII - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre travail retrouve donc une efficacité comparable de la stimulation cérébrale profonde des NST à 6 mois de l'intervention dans deux groupes de patients parkinsoniens âgés de plus ou moins de 65 ans, sans majoration des complications per- et post-opératoires. En revanche, le déclin cognitif semble supérieur dans le groupe des patients âgés, corroborant des données de la littérature. La poursuite de cette activité devrait nous fournir dans l'avenir une cohorte plus importante et à même de pouvoir confirmer ces résultats. Il serait également intéressant de disposer de l'évolution de ces données dans le temps, via un suivi longitudinal à plus long terme, afin de juger par exemple de l'implication de la SCP des NST dans les cas où un syndrome démentiel apparaît. Cela permettrait de faire évoluer les critères de sélection des patients, dans l'objectif d'améliorer leur qualité de vie.

Ce travail souligne l'importance de l'aspect cognitif dans la prise en charge chirurgicale de la maladie de Parkinson du patient âgé. L'incidence du déclin cognitif lié à la SCP des NST, et son retentissement qui peut nuancer le bénéfice moteur de la procédure, pourraient pousser à réévaluer l'approche thérapeutique chez ces patients. Sans les exclure de toute prise en charge chirurgicale, nous pourrions ainsi envisager un traitement plus « personnalisé » : en fonction du bilan pré-thérapeutique, du terrain cognitif, de l'âge, de l'évolution prévisible, la cible neurochirurgicale la plus adaptée pourrait être choisie.

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1. Aarsland D AK. Prevalence and characteristics of dementia in parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 1 mars 2003;60(3):387-392.
2. Aarsland D, Kvaløy JT, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*. 1 janv 2007;254(1):38-45.
3. Aarsland D, Muniz G, et al. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(2):334-7.
4. Aarsland D, Zaccari J, et al. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2005;20(10):1255-63.
5. Abbott A. Levodopa: the story so far. *Nature*. 2010;466(7310):S6-S7.
6. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*. 1 juin 1991;337(8753):1321-1324.
7. Anderson VC BK. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in parkinson disease. *Arch Neurol*. 1 avr 2005;62(4):554-560.
8. Auquier P, Sapin C, et al. Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39. *Rev. Neurol. (Paris)*. janv 2002;158(1):41-50.
9. Auyeung M, Tsoi TH, et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(6):607-11.
10. Azulay J-P, Durif F, et al. Precoce survey: a new self-assessment patient card for early detection and management of Parkinson disease fluctuations. *Rev. Neurol. (Paris)*. avr 2008;164(4):354-362.
11. Baker KB, Lee JYK, et al. Somatotopic organization in the internal segment of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Exp. Neurol*. avr 2010;222(2):219-225.
12. Barone P, Aarsland D, et al. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(14):2483-95.
13. Barone P, Antonini A, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(11):1641-9.
14. Beiske AG, Loge JH, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-7.
15. Benabid AL, Chabardes S, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. janv 2009;8(1):67-81.

16. Benabid AL, Pollak P, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-346.
17. Benazzouz A, Breit S, et al. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002;17 Suppl 3:S145-149.
18. Bonnet AM, Jutras MF, et al. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease* [Internet]. 25 juill 2012 [cité 1 juin 2013];2012. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/pd/2012/198316/abs/>
19. Bonnet AM, Loria Y, et al. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology.* sept 1987;37(9):1539-1542.
20. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain.* févr 2012;135(Pt 2):320-344.
21. Braak H, Tredici KD, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* mars 2003;24(2):197-211.
22. Calabresi P, Filippo MD, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *The Lancet Neurology.* nov 2010;9(11):1106-1117.
23. Castrioto A LA. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in parkinson disease: A blinded evaluation. *Arch Neurol.* 1 déc 2011;68(12):1550-1556.
24. Chaudhuri KR, Healy DG, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology.* mars 2006;5(3):235-245.
25. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology.* mai 2009;8(5):464-474.
26. Comella CL, Nardine TM, et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* août 1998;51(2):526-529.
27. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N. Engl. J. Med.* 14 mars 1968;278(11):630.
28. Cotzias GC, Papavasiliou PS, et al. Modification of Parkinsonism - chronic treatment with L-dopa. *N. Engl. J. Med.* 13 févr 1969;280(7):337-345.
29. Czernecki V, Schüpbach M, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: A dopamine responsive symptom. *Movement Disorders.* 2008;23(7):964-9.
30. Damier P, Hirsch EC, et al. The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain.* 8 janv 1999;122(8):1437-1448.
31. Daniels C, Krack P, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2010;25(11):1583-9.

32. Derost PP, Ouchchane L, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*. 2007;68(17):1345-55.
33. Derrey S, Maltête D, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: usefulness of intraoperative radiological guidance. *The Stereoplan. Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(6):351-358.
34. Deuschl G, Schade-Brittinger C, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):896-908.
35. Diederich NJ, Goetz CG, et al. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: Focused review and a new integrative model. *Movement Disorders*. 2005;20(2):130-40.
36. Diederich NJ, Vaillant M, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Movement disorders*. 2005;20(11):1413-8.
37. Doshi PK. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89(2):89-95.
38. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. juin 2012;8(6):329-339.
39. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. avr 2003;2(4):229-237.
40. Emre M, Aarsland D, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22(12):1689-707.
41. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*. 2004;17(4):393-8.
42. Evans JR, Mason SL, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 10 janv 2011;82(10):1112-1118.
43. Fasano A, Romito LM, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 9 janv 2010;133(9):2664-2676.
44. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. oct 1991;114 (Pt 5):2283-2301.
45. Fenelon G, Goetz CG, et al. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 9 janv 2006;66(1):93-98.
46. Ferreira J, Galitzky M, et al. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *The Lancet*. 15 avr 2000;355(9212):1333-1334.
47. Ferreira JJ, Katzenschlager R, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2013;20(1):5-15.

48. Follett KA, Weaver FM, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(22):2077-2091.
49. Ford B, Winfield L, et al. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(9):1255-9.
50. Gallagher DA, Lees AJ, et al. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement Disorders*. 2010;25(15):2493-500.
51. Gross RE, Krack P, et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Movement Disorders*. 2006;21(S14):S259-S283.
52. Hely MA, Reid WGJ, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008;23(6):837-44.
53. Heo J-H, Lee K-M, et al. The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 oct 2008;273(1-2):19-24.
54. Hughes AJ, Daniel SE, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 3 janv 1992;55(3):181-184.
55. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*. 2012;27(1):8-30.
56. Kempster PA, O'Sullivan SS, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 6 janv 2010;133(6):1755-1762.
57. Khoo TK, Yarnall AJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276-81.
58. Kleiner-Fisman G, Herzog J, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*. 2006;21(S14):S290-S304.
59. Krack P, Batir A, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(20):1925-34.
60. Lajugie D, Bertin N, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Revue médicale de l'assurance maladie*. 36(2):113-122.
61. Langston JW, Ballard P, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 25 févr 1983;219(4587):979-980.
62. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. juin 2006;5(6):525-535.

63. Lee CS, Schulzer M, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain*. juin 1994;117 (Pt 3):501-507.
64. Lefaucheur R, Derrey S, et al. Early verbal fluency decline after STN implantation: Is it a cognitive microlesion effect? *Journal of the Neurological Sciences*. 15 oct 2012;321(1–2):96-99.
65. LeWitt PA. Levodopa for the Treatment of Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2468-2476.
66. Litvan I, Goldman JG, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*. 2012;27(3):349-56.
67. Maltête D, Chastan N, et al. Microsubthalamotomy effect at day 3: Screening for determinants. *Movement Disorders*. 2009;24(2):286-9.
68. Maltête D, Derrey S, et al. Microsubthalamotomy: An immediate predictor of long-term subthalamic stimulation efficacy in Parkinson disease. *Movement Disorders*. 2008;23(7):1047-50.
69. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(3):399-406.
70. Massano J. Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review. *Front. Neur*. 2012;3:66.
71. McGeer PL, McGeer EG, et al. Aging and extrapyramidal function. *Arch. Neurol*. janv 1977;34(1):33-35.
72. Menza M, Dobkin RD, et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(S1):S117-S122.
73. Mikos A, Bowers D, et al. Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency. *NeuroImage*. janv 2011;54, Supplement 1:S238-S246.
74. Moreau C, Cantiniaux S, et al. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique et physiopathologique. *Revue Neurologique*. févr 2010;166(2):158-167.
75. Nègre-Pagès L, Reragui W, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*. 2008;23(10):1361-9.
76. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1356-1364.
77. O'Sullivan SS, Williams DR, et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord*. janv 2008;23(1):101-106.

78. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* oct 2000;23(10 Suppl):S8-19.
79. Odekerken VJ, Van Laar T, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* janv 2013;12(1):37-44.
80. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(16):1529-1538.
81. Okun MS, Fernandez HH, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE Trial. *Annals of Neurology.* mai 2009;65(5):586-595.
82. Olanow CW, Obeso JA, et al. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *The Lancet Neurology.* août 2006;5(8):677-687.
83. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Movement Disorders.* 2007;22(10):1457-63.
84. Parsons TD, Rogers SA, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology.* juill 2006;5(7):578-588.
85. Pollak P, Krack P, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2002;17(S3):S155-S161.
86. Postuma RB, Lang AE, et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 6 janv 2012;135(6):1860-1870.
87. Pouclet H, Lebouvier T, et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease.* janv 2012;45(1):305-309.
88. Pouclet H, Lebouvier T, et al. Autonomic nervous system as a source of biomarkers in Parkinson's disease. *Presse Med.* juill 2012;41(7-8):695-701.
89. Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 10 janv 2005;128(10):2240-2249.
90. Rouaud T, Dondaine T, et al. Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Movement Disorders.* 2010;25(12):1839-46.
91. Russmann H, Ghika J, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology.* 2004;63(10):1952-4.
92. Samii A, Nutt JG, et al. Parkinson's disease. *The Lancet.* 29 mai 2004;363(9423):1783-1793.

93. Santamaria J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63(8 suppl 3):S21-S23.
94. Schroeder U, Kuehler A, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: A PET study. *Annals of Neurology*. 2003;54(4):445-50.
95. Schuepbach WMM, Rau J, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):610-22.
96. Shulman LM, Taback RL, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* mai 2001;16(3):507-510.
97. Smeding HMM, Speelman JD, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 27 juin 2006;66(12):1830-1836.
98. Smeding HMM, Speelman JD, et al. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 7 janv 2011;82(7):754-760.
99. Stubendorff K, Aarsland D, et al. The Impact of Autonomic Dysfunction on Survival in Patients with Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease with Dementia. *PLoS ONE*. 1 oct 2012;7(10):e45451.
100. Svenningsson P, Westman E, et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*. août 2012;11(8):697-707.
101. Temel Y, Blokland A, et al. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*. août 2005;76(6):393-413.
102. Temel Y, Kessels A, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*. juin 2006;12(5):265-272.
103. Temel Y, Wilbrink P, et al. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery*. nov 2007;61(5 Suppl 2):346-355; discussion 355-357.
104. Thobois S, Lhommée E, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*. 5 janv 2013;136(5):1568-1577.
105. Tolosa E, Martí MJ, et al. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. juin 1998;50(6 Suppl 6):S2-10; discussion S44-48.
106. Vekrellis K, Xilouri M, et al. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. nov 2011;10(11):1015-1025.
107. Vesper J, Haak S, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients—analysis of outcome and complications. *BMC neurology*. 2007;7(1):7.

108. Vingerhoets FJ, Snow BJ, et al. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann. Neurol.* nov 1994;36(5):759-764.
109. Volkmann J, Allert N, et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* juin 2004;55(6):871-875.
110. Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J.* 2 janv 2001;77(904):89-93.
111. Weaver FM FK. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 7 janv 2009;301(1):63-73.
112. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of Neurology.* 2008;64(S2):S93-S100.
113. Welter ML, Houeto JL, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain.* 3 janv 2002;125(3):575-583.
114. Witjas T, Kaphan E, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease Frequent and disabling. *Neurology.* 2002;59(3):408-13.
115. Witjas T, Kaphan E, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris).* sept 2007;163(8-9):846-850.
116. Witt K, Daniels C, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology.* juill 2008;7(7):605-614.
117. Witt K, Granert O, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain.* 7 janv 2013;136(7):2109-2119.
118. Zibetti M, Merola A, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2011;26(13):2327-34.
119. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Movement Disorders.* 2002;17(1):60-7.

RESUME

Titre : Influence de l'âge sur les résultats de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson.

Rationnel : La stimulation cérébrale profonde (SCP) des noyaux sous-thalamiques (NST) représente le traitement de choix de la maladie de Parkinson (MP) à un stade avancé chez des patients sélectionnés. L'âge au moment de la chirurgie est un facteur pronostique débattu.

Objectifs : Décrire l'influence de l'âge sur les résultats de la SCP des NST dans la maladie de Parkinson.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique concernant les patients opérés d'une SCP des NST au CHU de Rouen. Nous avons défini deux groupes de patients en fonction de l'âge au moment de la chirurgie (< 65) et (\geq 65). Les évaluations motrices (scores UPDRS III et IV) et neuropsychologiques étaient réalisées en pré- et post-opératoires à 6 mois. Les posologies médicamenteuses (exprimées en équivalent L-Dopa) et les complications per- et post-opératoires étaient recueillies.

Résultats : Cent patients parkinsoniens ont été opérés de janvier 2004 à juillet 2012. Neuf patients ont été exclus en raison d'une langue maternelle différente du français, de l'absence d'évaluation pré-opératoire ou d'une perte de vue. Trois patients n'ont pas été implantés suite à des hémorragies intra-cérébrales per-opératoires. Cinquante-sept patients étaient âgés de moins de 65 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les améliorations du handicap moteur dans nos deux groupes, le score UPDRS III étant amélioré en *on-stim/off-dopa* de 66% dans le groupe < 65 et de 60% dans le groupe \geq 65, et respectivement de 84% et 78% en *on-stim/on-dopa*. La réduction des complications motrices (score UPDRS IV), 76% dans le groupe < 65 et 54% dans le groupe \geq 65, n'était pas significativement différente. L'évaluation cognitive comparative montrait la préservation dans les deux groupes des scores obtenus aux échelles globales. Dans le groupe \geq 65, le test de Wisconsin était plus altéré (nombre de critères ($p=0.02$), d'erreurs ($p=0.006$) et de persévérations ($p=0.002$)), le temps d'interférence au test de Stroop était plus allongé ($p=0.02$) et la somme des rappels libres au test de Grober et Buschke était plus diminuée ($p=0.01$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de complications post-opératoires.

Conclusion : L'efficacité de la SCP des NST était comparable dans les deux groupes de patients sans majoration des complications per- et post-opératoires. En revanche, le déclin cognitif semblait plus marqué dans le groupe des patients âgés, corroborant des données de la littérature.

Mots clés : Maladie de Parkinson - Stimulation cérébrale profonde - Noyau sous-thalamique - Âge