



**HAL**  
open science

# Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : impact de la localisation des contacts stimulants

Robin Kardous

► **To cite this version:**

Robin Kardous. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : impact de la localisation des contacts stimulants. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01427204

**HAL Id: dumas-01427204**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01427204>**

Submitted on 5 Jan 2017

**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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

TROUBLES DU CONTROLE DES IMPULSIONS DANS LA  
MALADIE DE PARKINSON APRES STIMULATION  
CEREBRALE PROFONDE :  
IMPACT DE LA LOCALISATION DES CONTACTS  
STIMULANTS

**Thèse d'exercice en médecine**

Présentée et soutenue publiquement

A la Faculté de Médecine de Nice le 28 octobre 2016

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

Robin KARDOUS

Né le 21 décembre 1986 à STRASBOURG

Président du jury :

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Monsieur le Professeur Denys FONTAINE

Madame le Docteur Caroline GIORDANA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Kiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAJ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)



**Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENZIRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
Mme BUREL-VANDEBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)  
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
Mme SEITZ-POLSKI Barbara Immunologie (47.03)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)



Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie ( 50.02)  
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)  
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie ( 42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)  
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALIER Daniel Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes  
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale  
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie  
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie  
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

*Guérir parfois, soigner souvent, écouter toujours*

Attribué à Louis Pasteur

## SOMMAIRE

Liste des abbréviations.....	12
INTRODUCTION.....	14
I) Les noyaux gris centraux .....	15
A) Anatomie.....	15
1) Le striatum.....	15
2) Le pallidum.....	17
3) Le noyau sous-thalamique.....	18
4) La substance noire.....	19
B) Organisation fonctionnelle des ganglions de la base .....	19
1) Trois niveaux organisationnels.....	19
2) Fonctionnement des ganglions de la base.....	22
3) Rôle des ganglions de la base.....	28
4) Rôle spécifique du noyau sous-thalamique.....	30
4) Rôle spécifique de la dopamine.....	31
II) La maladie de Parkinson.....	32
1) Historique.....	32
2) Rappels cliniques.....	33
3) Physiopathologie.....	35
4) Traitements médicamenteux.....	36
5) Stimulation cérébrale des noyaux sous-thalamiques.....	37
6) Rééducation fonctionnelle.....	39
III) Effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde.....	40
1) Effets secondaires liés à la chirurgie.....	40
2) Complications liées au matériel implanté.....	40
3) Effets secondaires de la stimulation.....	41
4) Effets secondaires neuropsychiatriques de la stimulation.....	42
5) Les troubles du contrôle des impulsions.....	46
IV) Facteurs prédictifs de la survenue de troubles psycho-comportementaux en postopératoire.....	55
1) Troubles psycho-comportementaux après SCP.....	55

2) Position des électrodes au sein du NST et survenue de troubles psychocomportementaux.....	59
V) Etude.....	62
A) Objectifs de l'étude.....	62
B) Matériels et méthodes.....	62
C) Résultats.....	67
D) Discussion.....	78
1) Intérêt de l'étude.....	78
2) Objectif principal.....	78
3) Objectif secondaire.....	79
4) Analyse des résultats et comparaison de notre population avec les données de la littérature.....	79
5) Analyse des limites.....	100
6) Perspectives de recherche.....	101
 CONCLUSION.....	 103
 CAS CLINIQUES.....	 105
 BIBLIOGRAPHIE.....	 115
 SERMENT D'HIPPOCRATE.....	 133

## ABREVIATIONS

3D : 3 Dimensions

AMS : Aire Motrice Supplémentaire

AS : zone Associative

ATCD : antécédent

BREF : Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale

CA : Commissure Antérieure

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CI : Intervalle de confiance

CP : Commissure Postérieure

CPF : Cortex Préfrontal

CS : Colliculus Supérieur

DBS: Deep Brain Stimulation

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA: acide gamma amino-butyrique

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

Hz : Herz

ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

ICOMT : Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl Transférase

Idf : Impulsivité dysfonctionnelle

If : Impulsivité fonctionnelle

IMAO B : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase B

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

L : zone Limbique

LARS : Lille Apathy Rating Scale

L-DOPA : Levodopa

LED : Levodopa Equivalent Dose

LSVT : Lee Silverman Voice Therapy

SM : zone Sensori-Motrice

SN : Substance Noire

SNc : Substance Noire *pars compacta*

SNr : Substance Noire *pars reticulata*

NC : Noyau Caudé  
MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
Mg/j : milligrammes/jour  
Mm : millimètres  
MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique  
MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-Tétrahydropyridine  
NGC : Noyaux Gris Centraux  
NST : Noyau Sous-Thalamique  
OR : Odds Ratio  
RPM : Région Pré-Motrice  
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde  
SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique  
SM : zone Sensori-Motrice  
STN : Sub-Thalamic Nucleus  
TCI : Troubles du Contrôle des Impulsions  
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs  
TS : Tentative de suicide  
USA : United States of America  
V : Volts  
Vim : noyau Ventral Intermédiaire  
Voa : noyau Ventral Antérieur  
Vop : noyau Ventral postérieur  
ZI : Zona Incerta



## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative fréquente. Identifiée en tant qu'entité nosographique pour la première fois en 1817 par James Parkinson, elle reste, près de 2 siècles plus tard, source de nombreuses interrogations, tant du point de vue de sa/ses cause(s) que de sa physiopathologie. Les avancées thérapeutiques tout au long du XXème siècle ont permis une amélioration remarquable de la qualité de vie des patients atteints. Ainsi l'avènement de la L-Dopa, puis des agonistes dopaminergiques, dans les années 60, et enfin de la stimulation cérébrale profonde, dans les années 90, ont révolutionné la prise en charge de cette maladie invalidante.

Les troubles comportementaux secondaires à l'évolution de la pathologie ou à la prise de traitements dopaminergiques sont connus depuis longtemps, mais ce n'est que depuis quelques années que la recherche s'intéresse aux conséquences psycho-comportementales de la stimulation cérébrale profonde.

De nombreux travaux ont mis en lien la survenue de troubles de l'humeur, tels que la manie ou la dépression, de troubles cognitifs ou d'une apathie avec la stimulation cérébrale profonde. Plus récemment, les études se sont intéressées au rapport entre l'apparition de ce type de trouble et le positionnement des électrodes et des contacts stimulants au sein des structures cérébrales profondes.

Concernant les troubles du contrôle des impulsions, le tableau est plus contrasté. Bien connus comme étant un effet secondaire des traitements dopaminergiques, notamment des agonistes, il n'existe en revanche pas de consensus concernant le rôle de la stimulation des NST dans leur survenue. Théoriquement bénéfique pour les patients souffrant de TCI, de part la réduction de la dopathérapie qu'elle permet, la DBS s'est ainsi parfois montrée très efficace en entraînant la diminution voire la disparition totale de TCI pré-existants, mais, dans d'autres situations, les a, semble-t-il, aggravés ou provoqués chez des patients indemnes jusqu'alors.

Ainsi, connaissant les répercussions psycho-sociales majeures des TCI pour le patient et son entourage, il semble urgent de pouvoir expliquer l'apparition de ce type de troubles dans cette population de parkinsoniens stimulés.

# I) Les noyaux gris centraux

## A) Anatomie

Il existe 4 noyaux gris centraux :

- le striatum (*noyau caudé, putamen*) (origine télencéphalique)
- le pallidum (*globus pallidus externe, globus pallidus interne*) (origine diencephalique)
- le noyau subthalamique (origine diencephalique)
- la substance noire (*pars compacta* et *pars reticulata*) (origine mésencéphalique)

Ils sont situés à la base du cerveau, d'où leur appellation de **ganglions de la base**.

### 1) Le striatum

Il est divisé en **striatum dorsal** (*noyau caudé, putamen*) et **striatum ventral** (*noyau accumbens, partie ventro-médiale du noyau caudé et du putamen, tubercule olfactif*).

Le striatum constitue **la masse sous corticale la plus importante du cerveau humain**.

Sa microstructure est composée de 2 compartiments (striosomes et matrice) (Camus, 2001) :

- **les striosomes** : ils sont distribués selon un gradient de densité entre la région dorso-latérale du striatum (faible densité) et la région ventro-médiane (densité élevée).

Par ailleurs, il existe un gradient de concentration des principaux neuromédiateurs.

Les fibres afférentes aux striosomes sont principalement issues du cortex orbital et des régions **limbiques** (cingulaires et amygdaliennes).

**La voie striato-nigrale** réunit les neurones efférents des striosomes et se projette sur la substance noire (*pars compacta*), exerçant de cette façon une influence modulatrice sur la matrice.

Les striosomes participent à l'activité **de la voie indirecte**.

-**la matrice** : elle est innervée par les régions **associatives** (temporales, pariétales et préfrontales) et **sensori-motrices** du cortex.

**La voie striato-pallidale** réunit les neurones efférents de la matrice et se projette, d'une part sur le **GPe**, d'autre part sur le complexe **GPi/SNr**.

La matrice participe à l'activité **de la voie directe**.

Les voies striatonigrale et striatopallidale constituent une **compartmentalisation** assurant un parallélisme du traitement, encore accentuée par la provenance des entrées parvenant sur les striosomes (parties profondes des couches V et VI du cortex) et à la matrice (partie superficielle de la couche V du cortex et des couches supragranulaires). Ainsi, *cette compartmentalisation de l'organisation striatale conserve l'organisation en couches du cortex* (Camus, 2001).

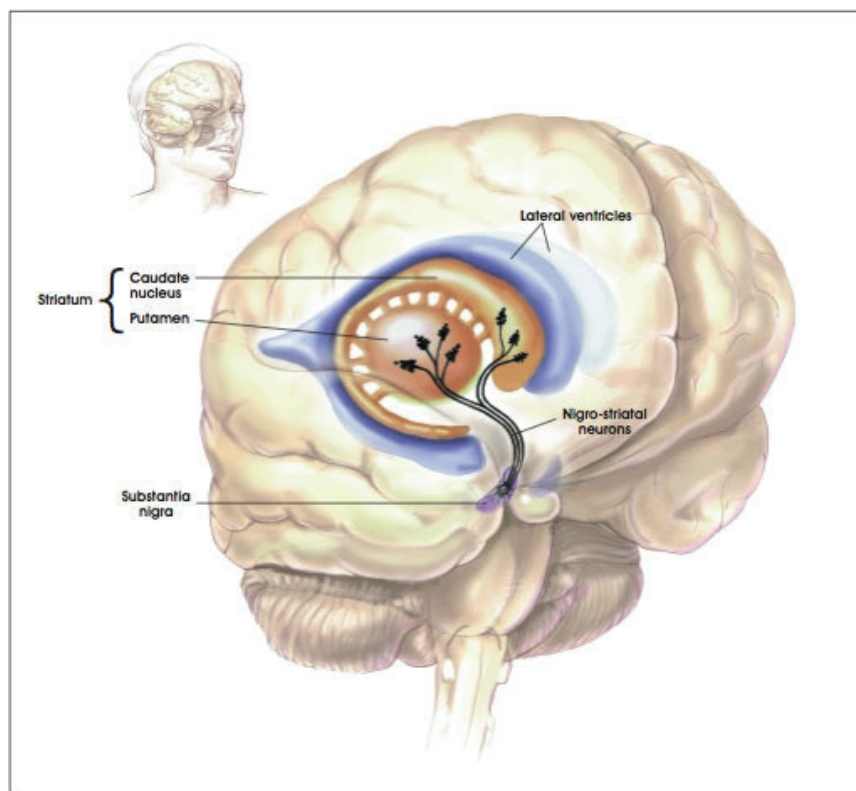
#### a) Le noyau caudé :

Il présente une forme recourbée, coudée, avec, d'avant en arrière, la tête, le corps, puis la queue. Il suit strictement la paroi des ventricules latéraux.

La tête du noyau caudé est massive, puis son corps s'effile jusqu'à l'extrémité caudale.

Dans la région antérieure, il s'articule avec le putamen, via le noyau accumbens.

A sa partie latérale et postérieure, la connexion est établie par une série de ponts gris caudato-lenticulaires en dents de peigne entre lesquelles circule la branche antérieure de la capsule interne. La branche postérieure circule entre les noyaux lenticulaires et le thalamus.



## b) Le putamen

Le putamen est situé, avec le pallidum, à la jonction du diencephale et du télencéphale.

Le putamen et le pallidum constituent le **noyau lenticulaire** (forme triangulaire sur une coupe frontale, forme de banane en coupe horizontale).

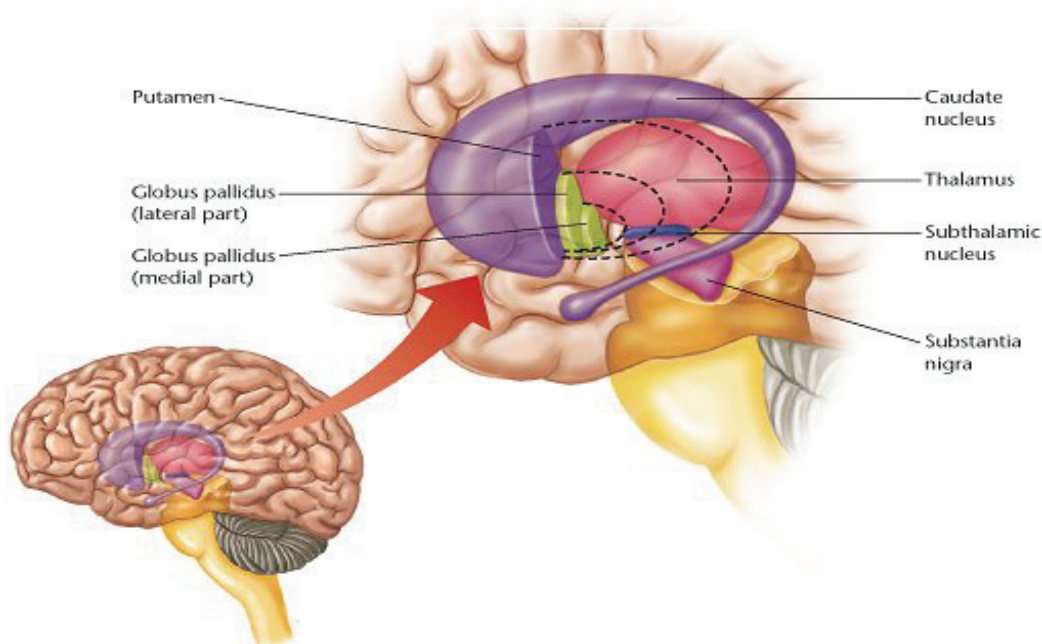
## c) Le noyau accumbens

Il se trouve à la partie la plus ventrale du noyau caudé et du putamen, partie située sous le bras antérieur de la capsule interne. Il s'agit d'une structure hétérogène subdivisée en trois sous-régions : le cœur (« *core* » ou compartiment dorso-latéral), la capsule (« *shell* » ou compartiment médio-ventral) et le pôle rostral.

## 2) Le pallidum :

Il est constitué :

- du **globus pallidus interne (GPI)**, dont les efférences se projettent sur la formation réticulaire et le thalamus (noyau ventro-latéral). Sa taille est 20 fois plus petite que celle du striatum.
- du **globus pallidus externe (GPe)**, dont les efférences se projettent sur le GPI et le NST. Le GPe est 12 fois plus petit que le striatum.



### 3) Le noyau sous-thalamique (ou *Corps de Luys*)

Il est situé sous le thalamus et la zona incerta, dont il est séparé par le faisceau lenticulaire, dans la partie caudale du diencephale et au-dessus du mésencéphale.

Le NST est une lentille biconvexe de petit volume (3X5X12 mm), soit une taille 60 fois plus petite que le striatum.

Son **action motrice** lui permet d'initier et de générer des mouvements volontaires harmonieux. Son rôle essentiel est la régulation des neurones moteurs du cortex. Néanmoins, il ne se limite pas à cela.

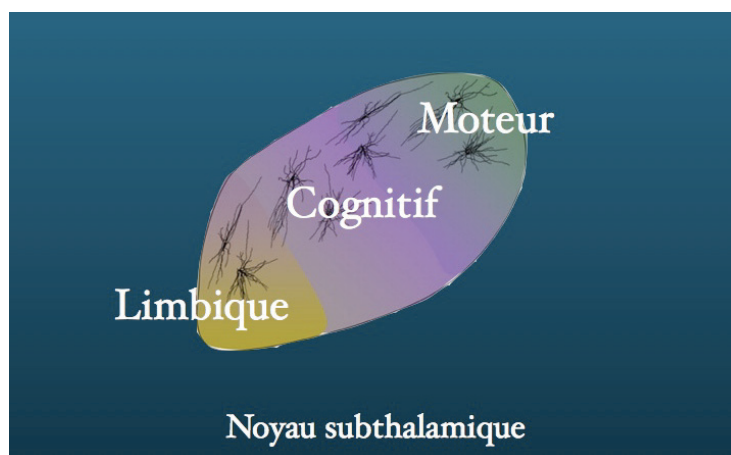
Ainsi, le NST possède plusieurs fonctions, ce qui se retrouve dans son « architecture ». En effet, il est subdivisé en **3 territoires fonctionnels** : une région motrice, une région associative, et une région limbique.

**La région motrice** est la plus importante, soit environ **deux tiers du noyau**, plutôt localisée en *dorso-latéral*, et elle va être plus particulièrement la cible à stimuler pour l'amélioration des symptômes moteurs. Cependant, du fait de la très petite taille du noyau, ainsi que des difficultés rencontrées à le localiser très précisément, la stimulation peut toucher les autres territoires, plutôt *ventro-médians*.

**La portion associative (ou cognitive)** est ainsi localisée en position *ventro-médiane*.

**La portion limbique** se trouve à la *pointe médiane*.

De plus, les territoires ne peuvent pas être divisés de manière si claire et tracée comme on peut le voir sur les schémas : ils sont plutôt « *entremêlés* » au sein du noyau.



#### 4) La substance noire :

La substance noire se situe sous le NST et le mésencéphale, le long du pédoncule cérébral.

Elle est divisée en :

- **Substantia nigra pars compacta** : fonction dopaminergique
- **Substantia nigra pars reticulata** : 20 fois plus petite que le striatum. Ses efférences sont complémentaires de celles du GPi.



### B) Organisation fonctionnelle des ganglions de la base (Camus, 2001; Yelnik, 2006; Dujardin et Defebvre, 2007; Pidoux, 2011)

#### 1) Trois niveaux organisationnels

Il existe 3 niveaux organisationnels successifs :

##### a) *Connectivité des ganglions de la base*

Selon le modèle d'Albin (1989), il existe une voie directe activatrice, qui facilite le mouvement et une voie indirecte inhibitrice, qui empêche le mouvement.

Dans l'état normal, le mouvement est facilité par la dopamine, qui active les récepteurs D1 de la voie directe et inhibe les récepteurs D2 de la voie indirecte.

Dans l'état parkinsonien, l'absence de dopamine entraîne une libération de la voie indirecte inhibitrice et une absence d'activation de la voie directe activatrice, d'où une inhibition globale du mouvement.



Le modèle connexionniste des ganglions de la base explique ainsi le symptôme principal de la maladie de Parkinson, à savoir l'akinésie, soit un défaut de la balance normale entre activation du mouvement par la voie directe et inhibition par la voie indirecte.

Ceci explique l'effet bénéfique de la SCP qui inactive le NST donc réduit l'hyperactivité des noyaux de sortie, ce qui libère le thalamus et le cortex en permettant l'exécution du mouvement.

#### b) *Territoires fonctionnels des ganglions de la base* (Yelnik, 2006)

Les ganglions de la base peuvent être subdivisés en 3 territoires fonctionnels distincts, en fonction de la topographie des régions du cortex cérébral qui projettent sur les différentes parties du striatum :

- **un territoire sensorimoteur**, traitant les informations sensorimotrices issues des cortex moteur primaire, pré-moteur, moteur supplémentaire, oculomoteur et somesthésique et se dirigeant vers le putamen.

- **un territoire limbique**, traitant les informations émotionnelles et motivationnelles issues du cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, et de l'hippocampe vers la portion ventrale du striatum et du noyau accumbens.

- **un territoire associatif**, qui traite les informations cognitives issues de la partie restante des cortex frontal, pariétal, temporal et occipital et se dirigeant vers la partie dorsale du noyau caudé.

Ce modèle territorial des ganglions de la base met en lumière en quoi la stimulation de certaines zones des ganglions peut donner des effets moteurs, tandis que la stimulation d'autres zones donnera des effets comportementaux.

#### c) *Architecture neuronale des ganglions de la base*

Les neurones des NGC produisent du GABA (qui est un neurotransmetteur inhibiteur), sauf le NST, qui produit du glutamate (qui est un neurotransmetteur excitateur).

La dopamine est produite par les neurones de la SNc.

### **La morphologie dendritique**

**Les neurones du striatum** (Yelnik, 1991) sont constitués essentiellement de neurones épineux (96%), portant des épines dendritiques sur lesquelles font synapse les afférences corticales venant des 3 territoires fonctionnels. La base des épines reçoit des synapses

dopaminergiques issues du thalamus et de la SN, qui modulent ainsi l'effet des afférences corticales faisant synapse à la partie distale des épines (Smith et al, 1990).

Les neurones à épines synthétisent de la **substance P**, de la **dynorphine** et de l'**enképhaline**. Quand ils reçoivent un influx exciteur du cortex, ils déchargent et *inhibent le GPi ou la SNr*. Les neurones cholinergiques, qui déchargent de manière tonique, représentent seulement 2% de l'ensemble et jouent un rôle capital dans le contrôle des comportements motivés (Kimura et al, 2003).

**Les neurones du pallidum et de la SN** : leurs dendrites sont longues, lisses et peu ramifiées, il n'y a pas d'épines. Elles forment des disques aplatis disposés perpendiculairement aux axones afférents en provenance du striatum et du NST, avec lesquels elles font synapse (Yelnik, 1984).

Ils sont 100 fois moins nombreux que les autres neurones striataux.

**Les neurones du NST et du thalamus** : leur géométrie est proche des neurones épineux du striatum, mais sans épines.

Les neurones du NST ont une taille intermédiaire, des dendrites lisses et peu ramifiées. Ils synthétisent du **glutamate**, qui a un effet *excitateur sur le GPi et la SNr*.

Ainsi, il existe une *rupture géométrique* très importante entre le striatum et le pallidum, impliquant une *convergence* très forte géométriquement mais aussi numériquement (1 neurone pallidal pour 100 neurones striataux), et volumiquement (le volume du striatum est 20X plus grand que celui du pallidum).

### **La morphologie axonale**

**Au niveau du striatum** : un très petit nombre de boutons synaptiques est donné par chaque axone à chaque neurone pallidal. Des afférences sont reçues de la part d'un grand nombre de neurones striataux, parfois très éloignés les uns des autres (Kimura et al, 1996; Yoshida et al, 1993).

Les informations motrices, associatives et limbiques reçues sont variables d'un neurone à l'autre.

Les neurones du **pallidum** constituent une représentation réduite, un échantillon de l'information corticale.

Les **projections pallido-thalamique** sont des bouquets terminaux venant de chaque neurone pallidal et se répartissant dans le thalamus.

Pour conclure, ce modèle neuronal montre que l'information corticale afférente subit, lors de son passage dans les ganglions de la base, une **restructuration complète** par **compression numérique** (dans le striatum et le pallidum), une **modulation dopaminergique** (dans le striatum), **une convergence géométrique** (dans le pallidum) et une **distribution topographique variable** (dans le thalamus).

## 2) Fonctionnement des ganglions de la base

### a) Plusieurs modèles de fonctionnement des NGC

- **Le modèle d'Alexander et al (1986)** est le modèle prépondérant.

D'après ce modèle, les NGC et les régions corticales et thalamiques auxquelles ils sont connectés sont organisés en 5 circuits parallèles et indépendants.

Sont ainsi décrits :

- 1 circuit moteur
- 1 circuit oculomoteur
- 1 circuit préfrontal dorsolatéral
- 1 circuit cingulaire antérieur
- 1 circuit orbitofrontal latéral

#### - **Le modèle de Parent et Hazrati (1995)**

Un grand nombre de projections issues des régions motrices, associatives et limbiques du cortex convergent vers des régions striatales distinctes. Cette organisation tripartite est préservée dans le pallidum, divisé aussi en territoire moteur, associatif et limbique indépendants, d'où partent des projections vers les territoires corticaux d'origine.

Ce modèle est contesté néanmoins, car l'organisation en circuits strictement parallèles et indépendants n'est pas cohérente avec la mise en œuvre de comportements cohérents.

- **Le modèle de Joël et Weiner (1994)** respecte l'organisation générale du modèle de Alexander et al., mais avec des circuits interconnectés. D'après ce modèle, il existe une scission de chaque circuit au niveau du striatum : chaque territoire striatal envoie, via la voie directe ou indirecte, des projections à la fois vers le pallidum interne et la SNr. On observe l'innervation de régions thalamiques différentes par chacune de ces structures, qui vont-elles même projeter sur des régions différentes du cortex frontal. Chaque circuit serait cortico-

striato-pallido-thalamo-cortical et cortico-striato-nigro-thalamo-cortical. **Joël et Weiner** proposent ainsi la notion de circuit « *en fourche* » (*split circuit*). Les projections cortico-striatales se scindent au niveau du striatum en un circuit fermé qui se termine sur l'aire corticale d'origine et un circuit ouvert qui se termine sur une aire corticale différente de l'aire d'origine.

Il existerait ainsi 3 circuits en fourche :

**-moteur** : une branche se termine sur les aires motrice et prémotrice d'origine, une branche sur le cortex préfrontal associatif

**-associatif** : une branche se termine sur le cortex préfrontal associatif d'origine et l'autre sur le cortex prémoteur

**-limbique** : une branche finit sur le cortex limbique d'origine, une sur les cortex moteur et prémoteur

**- Le modèle de Mink (1996)**

**Il s'agit d'un système par inhibition tonique.**

D'après ce modèle, les NGC facilitent le mouvement focalisé et inhibent les autres mouvements concurrents, facilitent des mouvements spécifiquement adaptés à un contexte particulier et permettent la commutation d'un mouvement à l'autre (*séquentialité*).

Le frein striatal est un système différentiel qui accentuerait l'inhibition des mouvements concurrents, cooccurrents, parasites et non désirés et qui relâcherait simultanément l'inhibition en direction du seul mouvement focalisé.

Les zones corticales génératrices de mouvements (CPF, AMS, RPM) projettent une décharge corollaire sur le NST qui renvoie vers le GPi un large patron d'excitation aboutissant au renforcement de l'inhibition des sorties thalamocorticales et des réponses du tronc cérébral.

En parallèle, il existe une convergence des générateurs vers le striatum, qui focalise à son tour l'inhibition du GPi, d'où une levée spécifique de l'inhibition sur le mouvement retenu alors que se maintient l'inhibition des autres mouvements.

## **b) Des réseaux de circuits en boucles parallèles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales : le modèle d'Alexander (Alexander et al, 1986)**

Selon Alexander et coll. (1986), il existerait 5 circuits parallèles et indépendants:

- **un circuit moteur** : les aires motrices supplémentaires, les cortex moteur (aires 4 et 6 de Brodmann) et prémoteur et les aires somatosensorielles post centrales envoient des projections de manière somatotopique sur la région putaminale. Le putamen projette ensuite sur le GPi ventral et la SNr, qui projettent à leur tour sur les noyaux Vop et Voa du thalamus. Les projections du cortex sur les NGC et les projections réciproques thalamocorticales sont *glutamatergiques excitatrices*.

**3 voies neuronales** fonctionnent parallèlement pour permettre la réalisation du mouvement suite au départ d'information cortical :

**La voie directe** : les neurones synthétisant la substance P, la dynorphine et la sérotonine projettent, de manière phasique, depuis le striatum, sur le GPi et la SNr, ce qui induit une réduction de l'activité tonique des noyaux de sortie, avec une désinhibition de l'activité thalamo-corticale, donc une **facilitation du mouvement et de l'action** (« Go »).

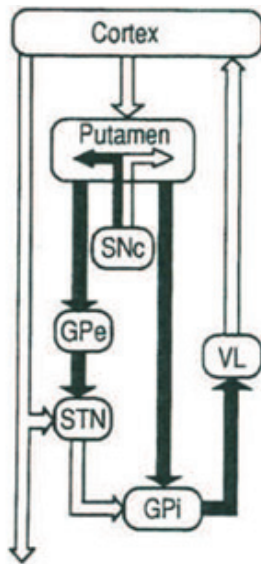
Les neurones striataux de la voie directe sont composés de récepteurs D1 (stimulation dopaminergique).

**La voie indirecte** : les neurones synthétisant la dynorphine, l'enképhaline et la neurotensine projettent, depuis le striatum, sur le GPe qui donne des efférences pour le NST, qui projette à son tour sur le GPi et la SNr. L'activité phasique de cette voie augmente les sorties des NGC et induit une inhibition de la voie thalamocorticale, conduisant à la **suppression de l'action** (« No Go »), limitant ainsi les programmes d'action en compétition, ce qui réduit donc les mouvements. Le NST a une action excitatrice sur le GPi et la SNr, ce qui provoque une hyperactivité de ces structures. L'activité du NST augmente quand il n'est plus inhibé par le GPe.

Les neurones striataux de la voie indirecte sont composés de récepteurs D2 (inhibition dopaminergique).

**La voie hyperdirecte** : les aires motrice supplémentaire et prémotrice corticales envoient des projections *excitatrices* sur le NST, qui projette à son tour vers le GPi et la SNr, et envoie par ailleurs des projections vers le GPe.

Le GPe envoie également de son côté des projections vers le GPi et la SNr.



**Figure 1** : Schéma illustrant les 3 voies neuronales

Flèches noires : inhibition

Flèches blanches : excitation

SNc : Substantia Nigra, pars compacta

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

STN : Noyau Sous Thalamique

VL : partie Ventro-Latérale du thalamus

Cortex → STN : **voie hyperdirecte**

Putamen → GPi (+SNr) : **voie directe**

Putamen → GPe → STN → GPi (+SNr) : **voie indirecte**

- **un circuit oculomoteur** : il intervient dans le contrôle des mouvements oculaires appelés saccades. L'aire 8 de Brodmann et le cortex postéro-pariétal sont impliqués et projettent sur le corps du noyau caudé et le colliculus supérieur. Le NC projette sur la SNr qui envoie des efférences vers le colliculus supérieur. Enfin, des projections en retour sont envoyées vers l'aire 8 corticale. L'activité de décharge tonique des neurones de la SNr inhibe en permanence les neurones du CS. Il n'y a saccade oculaire que s'il y a une levée d'inhibition, via l'excitation du NC qui inhibe la SNr, ce qui désinhibe les neurones du CS (eux même stimulés par le cortex oculomoteur), permettant ainsi le déclenchement d'une saccade oculaire vers le champ visuel controlatéral.

- **un circuit préfrontal** :

Le circuit préfrontal se divise en 3 branches distinctes, présentant chacune leur spécificité.

**Le circuit préfrontal dorsolatéral** : il prend son origine dans les aires 9 et 10 de Brodmann, emprunte la région dorsolatérale des noyaux caudés et projette sur les têtes des noyaux caudés, qui projettent sur le GPi et la SNr. Enfin, il se projette sur les noyaux ventral antérieur et médio dorsal du thalamus, qui projettent sur le cortex préfrontal dorsal. L'intégrité de ce



circuit est nécessaire aux **fonctions exécutives**, à savoir la préparation et la programmation de l'action. Les aires associatives du cerveau sont mises en jeu.

**Le circuit fronto-médian cingulaire antérieur** : il emprunte le noyau accumbens (intégrité nécessaire aux fonctions motivationnelles) et projette sur le striatum ventral. Il reçoit des afférences limbiques de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Il se projette sur le pallidum ventral qui relaie vers les noyaux centre médian et para fasciculaire du thalamus. Ce circuit joue un rôle dans la **motivation des comportements**.

**Le circuit orbito-frontal** : il emprunte les aires ventro-médianes des noyaux caudés, le GPi et la SNr, et le thalamus qui projette sur le cortex orbitofrontal.

Ce circuit a 2 divisions : une médiane et une latérale.

La division **médiane** assure l'intégration des informations viscérales et amygdaliennes sur l'état interne de l'organisme.

La division **latérale** assure l'intégration des **informations limbiques et émotionnelles**.

Ce circuit joue un rôle dans l'**empathie** et les **réponses appropriées aux stimuli sociaux**.

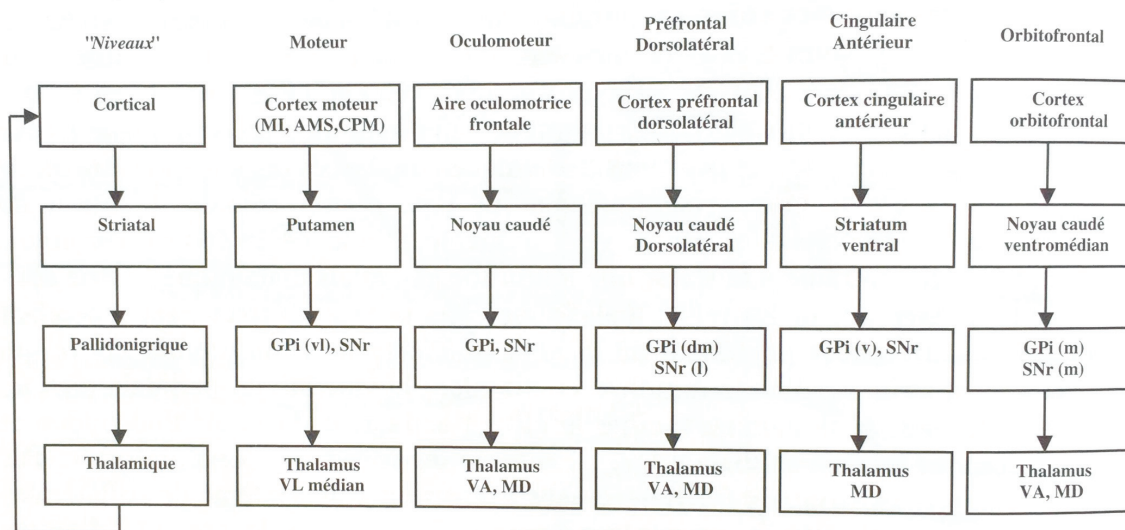
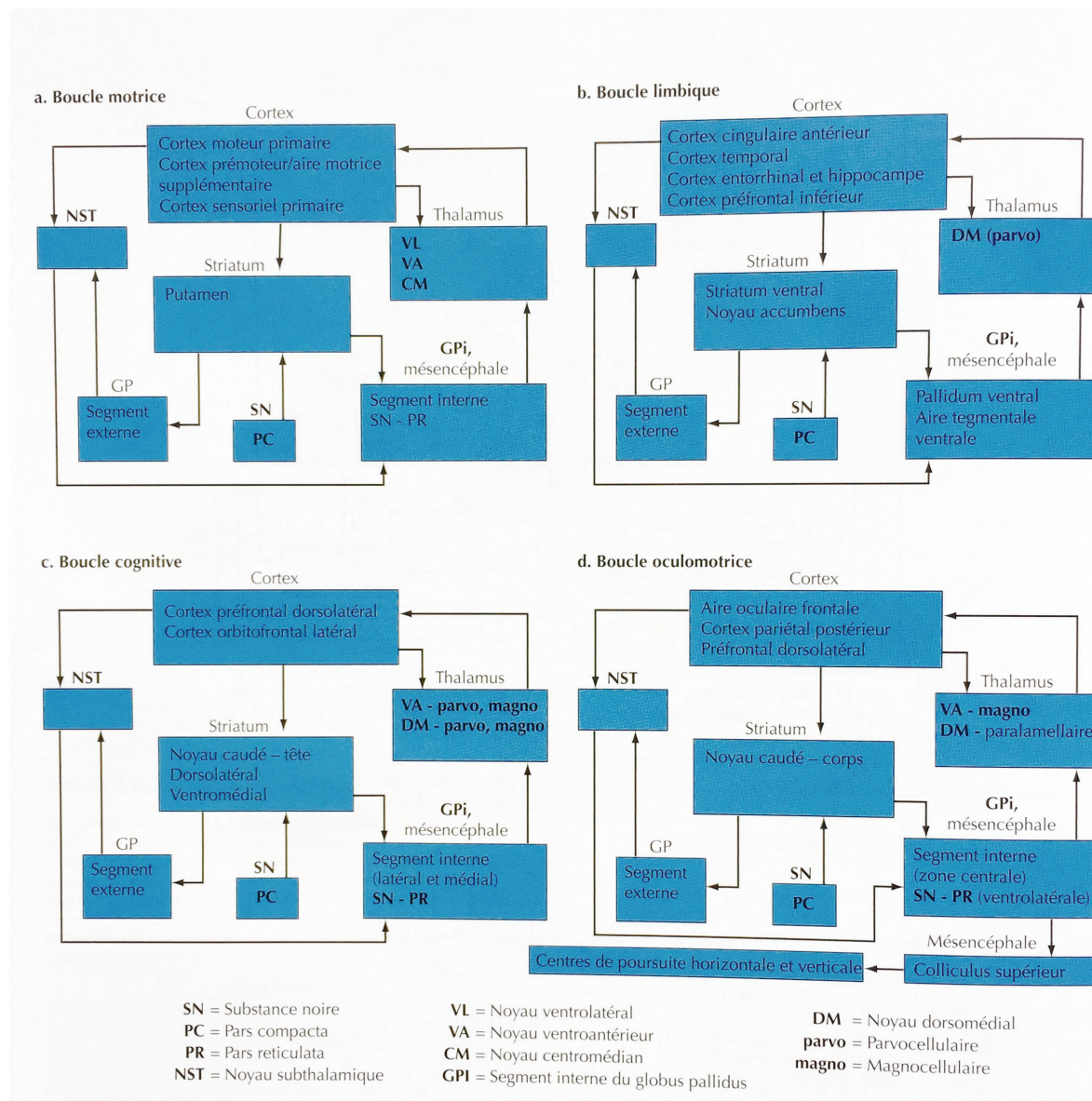


FIG. 2.4. — Circuits fonctionnels selon Alexander *et al.* [1].

MI : cortex moteur primaire ; AMS : aire motrice supplémentaire ; CPM : cortex prémoteur ;  
 GPi : pallidum interne ; SNr : substantia nigra pars reticulata ; VL, vl : ventrolatéral ; VA :  
 ventral antérieur ; MD : médiadorsal ; dm : dorsomédian ; v : ventral ; m : médian ; l : latéral.

Le schéma ci-dessous permet de récapituler l'organisation de ces différentes boucles parallèles et d'y situer le noyau sous-thalamique. On observe ainsi les afférences multiples du NST, à la fois issues des zones motrices, associatives et limbiques du cortex, mais également des portions motrice, associative et limbique du GPe, confirmant ainsi son rôle prépondérant tant dans les circuits moteurs et oculomoteurs, que dans les circuits associatif (ou cognitif) et limbiques.



*Schéma récapitulatif des différents systèmes de boucles parallèles (D'après Atlas de Neurosciences Humaines, 2<sup>ème</sup> édition, Felten et Shetty, 2011)*

## **Au total :**

Le **striatum** est l'entrée du système, il reçoit les influences excitatrices (à médiation glutamatergique) du cortex.

Le **GPI et la SNr** sont la sortie fonctionnelle **unique** du système. Ils exercent une inhibition (à médiation gabaergique) dirigée vers le thalamus, les collicules supérieurs et la substance réticulée.

Le **NST joue un rôle de régulateur**, via ses afférences réciproques sur le GPe et son influence excitatrice sur le GPI et la SNr (accentuation de l'inhibition), sur les différentes boucles motrices, cognitive et limbique, au sein des ganglions de la base.

### **3) Rôle des ganglions de la base**

Les ganglions de la base jouent un rôle dans la *programmation et l'exécution* des **programmes moteurs et comportementaux**, ainsi que dans la **cognition** et l'**humeur**.

Ils permettent notamment *l'apprentissage de séquences comportementales nouvelles*, la *mémorisation par compétition sous l'effet d'un renforçateur* (la dopamine), une *sélection sous l'effet d'une commande à point de départ cortical frontal*, une *exécution automatique sous l'effet facilitateur de l'innervation dopaminergique* (Bar-Gad et al, 2003 ; Grillner et al, 2005 ; Mink, 1996; Redgrave et al, 1999)

Le **système de communication cortico-striatal** sert à la combinaison et la sélection d'informations corticales.

Le **système de communication striato-pallido-nigrale** sert à ajuster les confluences et convergences nécessaires à l'initiation et à la réalisation d'une tâche, en élaborant un message adapté pour le thalamus, qui sera transmis au cortex.

La **voie directe** focalise la commande sélectionnée (grâce à la désinhibition) à l'entrée cortico-striatale.

Les **voies hyperdirecte et indirecte** renforcent le phénomène de focalisation spatio-temporelle en atténuant les signaux adjacents (« compétitifs », « non désirés ») au niveau des cibles effectrices thalamo-corticales et du mésencéphale (mécanisme d'inhibition latérale).

Ainsi, l'action des NGC se déploie dans 3 domaines (Dujardin et Defebvre, 2007) :

**a) Les fonctions motrices**

Au niveau moteur, les NGC permettent :

- La coordination des réflexes en vue de l'acquisition et du maintien de la station debout
- L'établissement de l'équilibre, la réalisation de déséquilibres contrôlés (ex : la marche), et la formation du tonus d'attitude
- L'exécution du geste (en collaboration avec le cortex moteur)

En bref, sur le plan moteur, le rôle principal des NGC est d'exécuter des programmes moteurs élémentaires déjà acquis, qui s'enchaînent ou s'associent correctement à la fois dans leur chronologie et leur expression.

**Les NGC fonctionnent en réseau**, ce qui leur permet d'avoir un rôle dans la sélection et le calibrage spatial (focalisation) et temporel (amplitude) des mouvements.

Une atteinte du circuit moteur entraîne un **ralentissement du mouvement** (akinésie) ou des **mouvements involontaires** (dyskinésies, syndromes hyperkinétiques).

**b) Les fonctions associatives**

Au niveau associatif (grâce notamment au striatum associatif), les NGC :

- contribuent à la mémoire de travail, à la sélection de plans d'action et à l'attention
- permettent le contrôle des différentes étapes d'un programme moteur et la sélection des programmes moteurs les plus adaptés à la situation en cours
- coordonnent les éléments moteurs et cognitifs d'un programme d'action, permettant ainsi la mise en place de comportements adaptés et dirigés vers un but

Une atteinte du **circuit préfrontal dorsolatéral** produit des déficits dans les fonctions exécutives, la fluence verbale, une programmation anormale des mouvements, des troubles attentionnels, des troubles du rappel et des apprentissages, ainsi qu'une faible performance en résolution de problèmes.

### ***c) Les fonctions limbiques***

Au niveau limbique, les NGC, via le striatum limbique :

- centralisent les informations venues de différentes régions cérébrales : cortex préfrontal limbique, amygdale, hippocampe
- intègrent ces informations, qui concernent les objectifs d'une action et la signification sociale et émotionnelle du contexte environnemental, la signification émotionnelle et motivationnelle des stimuli, les émotions de base, ainsi que les informations sur le résultat attendu d'une action et sur la différence entre le résultat attendu et celui obtenu
- régulent les objectifs de l'individu (sélection tour à tour des objectifs les plus appropriés à la situation en cours) (Joël et Weiner, 1999).
- permettent la réalisation concrète de ces objectifs.

Une atteinte du **circuit fronto-médian cingulaire antérieur** entraîne notamment des troubles de l'action avec une apathie, une diminution de l'initiative.

Une atteinte du **circuit limbique orbito-frontal latéral** sera responsable de troubles de l'humeur (manie, dépression) ou de troubles obsessionnels compulsifs avec notamment des comportements stéréotypés.

### **4) Rôle spécifique du NST**

Le noyau sous-thalamique, de part sa position anatomique centrale dans les circuits moteur, associatif et limbique des ganglions de la base, a un rôle de *pacemaker*, de régulateur de ces différentes boucles, jouant ainsi un rôle primordial dans la sélection des programmes moteurs et comportementaux les plus adaptés au contexte.

De ce fait, l'atteinte du STN produit non seulement des troubles moteurs mais également des troubles psycho-comportementaux, avec des répercussions dans les champs cognitifs et affectifs, notamment (Temel et al, 2005).



## 5) Rôle spécifique de la dopamine

Elle est produite par les neurones de la SNc.

Ces neurones envoient des projections vers 2 types de neurones striataux : ceux de la voie directe, qui possèdent des **récepteurs D1** (effet excitateur de la dopamine) et ceux de la voie indirecte, qui possèdent des **récepteurs D2** (effet inhibiteur)

Suite à la libération de dopamine, on observe une réponse triphasique :

- une courte latence post stimulus
- puis un **renforcement** de l'activité tonique spontanée (voie hyperdirecte)
- une **hypoactivité** de brève durée
- et enfin une **hyperactivité** (voie directe puis indirecte).

La première phase de réponse entraîne une sélection par limitation des mouvements non désirés.

La seconde phase facilite le mouvement programmé.

L'effet produit par la dopamine est une diminution de l'activité en sortie des NGC, une désinhibition des voies thalamocorticales, et une facilitation de l'exécution des mouvements.

Au niveau cognitif, grâce au rôle modulateur de la dopamine, les NGC facilitent l'exécution de la réponse la plus adaptée à l'objectif poursuivi par l'individu tout en inhibant les réponses en compétition.

Les NGC ont également, grâce à la dopamine, un rôle central dans l'acquisition de comportements nouveaux. Le renforcement positif d'une réponse lors d'un apprentissage s'accompagne d'une libération de dopamine, favorisant ainsi l'expression de la voie directe.

Les réponses non renforcées sont accompagnées d'une pause dans la libération de dopamine, d'où une suppression de la réponse par la voie indirecte.

## II) La maladie de Parkinson

### 1) Historique

C'est en 1817 que le Dr James Parkinson, chirurgien à l'hôpital Saint-Leonard, à Hackney (Londres), décrit la maladie qui le rendra célèbre. Il publie un mémoire de 66 pages intitulé *An essay on shaking palsy*, dans lequel il décrit les observations de six malades atteints de tremblements involontaires des membres, âgés de 50 à 72 ans (Parkinson, 1817) .

Parkinson décrit ainsi le tremblement de repos :

*« si léger, presque imperceptible lors de l'incursion de la maladie, et progressant très lentement (...) que le patient ne peut pas se souvenir du début. Les premiers symptômes perçus sont une légère sensation de faiblesse, avec une propension à trembler (...) le plus souvent dans une main ou un bras (...). En moins de 12 mois ou plus, l'influence morbide est ressentie dans d'autres parties du corps. Après quelques mois supplémentaires, le patient apparaît voûté. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, les mains ne répondent plus à la volonté. La marche devient une épreuve qui ne peut pas être réalisée sans une attention considérable. Les chutes deviennent fréquentes. Puis le malade ne peut plus écrire...»*

Parkinson décrit également une démarche « festinante » avec accélération involontaire de la marche à petits pas, d'allure sautillante, le corps penché en avant, la perte du ballant des bras, ainsi que de nombreux symptômes émaillant l'évolution de la pathologie. Seule la rigidité lui échappe.

Ce n'est que plusieurs dizaines d'années plus tard que le travail de James Parkinson est redécouvert par l'équipe du Pr Charcot à la Salpêtrière, qui décidera de rebaptiser la *shaking palsy* (paralysie agitante) du nom de Parkinson, rendant ainsi ce dernier mondialement célèbre (Charcot et Vulpian, 1861).

## 2) Rappels cliniques

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative (prévalence autour de 1% de la population générale après 65 ans (Guehl et al, 2015)). Le sex ratio est d'environ 1:1.

Dans cette pathologie, les signes moteurs sont au premier plan. On observe essentiellement une **akinésie**, une **rigidité**, un **tremblement de repos** et des **troubles de la marche et de la posture**

Ces signes sont asymétriques, avec une prédominance sur le côté controlatéral au côté où la dénervation dopaminergique est la plus marquée.

### a) Symptômes moteurs

Akinésie : disparition du caractère automatique de la motricité. L'initialisation et la finalisation de tout acte moteur sont plus lentes. Une mobilisation des ressources attentionnelles (et donc une mise en jeu du contrôle cortical de l'action) du patient est nécessaire pour réaliser chaque mouvement.

Rigidité : d'origine extrapyramidale, en « roue dentée » ou « tuyau de plomb ». Elle persiste tout au long de la mobilisation passive des articulations.

Tremblement de repos : lent, basse fréquence d'oscillation (5-6Hz), à prédominance distale, disparaissant lors du sommeil ou de l'action.

Tremblement postural ou d'attitude : souvent associé au tremblement de repos. Il peut affecter l'hémicorps ainsi que la mandibule, mais respecte le chef et la voix.

Troubles de la posture : il existe une prédominance de l'hypertonie sur les fléchisseurs d'où une attitude antéfléchie du tronc et une flexion des articulations des membres.

Troubles de la marche et de l'équilibre : d'apparition plus tardive dans le cours évolutif de la maladie

Troubles de la parole et de la voix : hypophonie, troubles articulatoires avec accélération du débit et réduction de la gamme tonale (Gentil et al, 1995; Viallet et al, 2000)



Troubles de la déglutition : altération des temps buccal et pharyngé

## **b) Symptômes non moteurs**

Phénomènes sensitifs et douloureux : souvent liés à l'hypertonie musculaire localisée. On note l'apparition de paresthésies, de sensation de serrement ou de « tremblement intérieur », de douleurs musculaires sur un mode paroxystique ou sur un mode plus diffus et continu. Il existe plus souvent une atteinte des membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs. Un syndrome des jambes sans repos est parfois inaugural.

Troubles olfactifs : déficit de la perception olfactive parfois présent au début de la maladie (Montgomery et al, 2000)

Dysautonomie:

- **Hypersialorrhée**, conséquence de difficultés de déglutition infracliniques
- **Constipation**, due à un ralentissement du péristaltisme colique et à un dysfonctionnement de l'exonération rectale
- **Troubles cardio-vasculaires** à type d'hypotension orthostatique et postprandiale
- **Troubles vésico-sphinctériens** à type d'urgence mictionnelle
- **Hypersudation brutale**

Troubles du sommeil : altération de la qualité du sommeil nocturne

Troubles psychiques :

- **Anxiété** : se manifeste par épisodes, avec attaques de panique, mais aussi d'une façon plus permanente, associée souvent à la dépression (Viallet et al, 2010)

- **Dépression** : Des données récentes rapportent une fréquence moyenne de 17% de troubles dépressifs majeurs, 13% de dysthymies et 22% de dépression mineure (Reijnders et al, 2008). Considérée comme réactionnelle au handicap lié à la MPI (Mayeux et al, 1981), sa survenue parfois plusieurs années avant les signes moteurs lui confère également le statut de symptôme précoce de la maladie (Shiba et al, 2000; Gonera et al, 1997; Montgomery et al, 2000).

- Initialement, **troubles cognitifs** mineurs : troubles du rappel mnésique et trouble des fonctions exécutives (Agid et al, 2000; Dubois et al, 1994; Pillon et al, 1996). La démence est d'apparition tardive.

- **Apathie**: survenue dans 20 à 70 % des cas (Dujardin et al, 2007; Pluck et al, 2002)

#### Troubles sexuels:

- **Sexualité de l'homme parkinsonien** : l'atteinte végétative est la cause principale des troubles de l'érection et de l'éjaculation rencontrés chez ces patients. Une dysfonction érectile concerne 60 % des patients parkinsoniens (contre 35 % des hommes du même âge sans syndrome extra-pyramidal). Par ailleurs, on note une difficulté à atteindre l'orgasme chez 40% des hommes parkinsoniens (Brown et al, 1990; Bronner et al, 2004).

- **Sexualité de la femme parkinsonienne** : l'atteinte végétative entraîne une perte de la lubrification vaginale. Il existe des difficultés à atteindre l'orgasme, voire une anorgasmie. On observe également des dyspareunies, d'origines multi-factorielles, chez 27 % des femmes parkinsoniennes (Bronner et al, 2004; Wermuth et Stenager, 1995).

### 3) Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative idiopathique.

Elle est caractérisée par une mort neuronale qui touche 50 à 70 % de la substance noire compacte mésencéphalique (Ehringer et Hornykiewicz, 1960).

Il existe une origine génétique dans 10 % des maladies de Parkinson (Dauer et al, 2003).

On note une présence de corps de Lewy (contenant de l'alpha synucléine et de l'ubiquitine, signant un défaut du métabolisme protidique intracellulaire) dans le cytoplasme des neurones qui dégèrent.

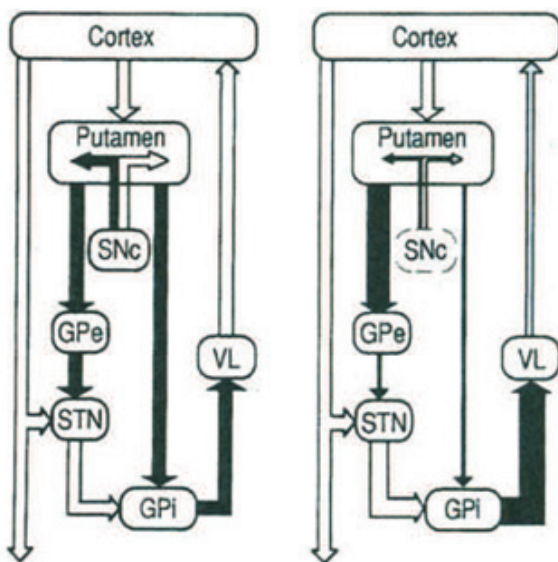
Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques est à l'origine d'une baisse importante du taux de dopamine au sein du striatum, ce qui entraîne un déséquilibre fonctionnel entre les voies striato-pallidale directe (qui devient hypoactive) et indirecte (qui devient hyperactive) (figure 2, ci-dessous).

Cette dysrégulation des voies striato-pallidales directe et indirecte entraîne une hyperactivité et une désorganisation du patron d'activité des neurones du noyau sous-thalamique et du

pallidum interne (GPi), responsables d'une inhibition du thalamus moteur. Cette hypoactivité associée à l'apparition d'oscillations pathologiques au sein de l'ensemble du réseau cortico-sous-cortical est probablement à l'origine de l'akinésie parkinsonienne (DeLong et al, 2007 ; Jenkinson et al, 2011).

La rigidité parkinsonienne et les troubles posturaux seraient dûs au trouble du contrôle du tonus musculaire des muscles fléchisseurs des membres et du tronc, en lien avec ce déficit dopaminergique.

Enfin, le tremblement serait en lien avec la dégénérescence des neurones dopaminergiques de l'aire rétrobulbaire A8 (Hirsch et al, 1992).



**Figure 2** A gauche, rappel de l'organisation et interdépendance des noyaux gris centraux. A droite, déséquilibres engendrés par le déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson au niveau des noyaux gris centraux

Flèches noires : inhibition

Flèches blanches : excitation

SNc : Substantia Nigra, pars compacta

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

STN : Noyau Sous Thalamique

VL : partie Vento-Latérale du thalamus

Cortex → STN : **voie hyperdirecte**

Putamen → GPi (+SNr) : **voie directe**

Putamen → GPe → STN → GPi (+SNr) : **voie indirecte**

#### 4) Traitements médicamenteux

Le traitement de la maladie de Parkinson est basé essentiellement sur les traitements substitutifs.

On observe une régression d'au moins 50 % des symptômes moteurs sous L-Dopa associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase prise toutes les 3 à 4 heures.

Avec l'évolution de la maladie, on note l'apparition de fluctuations motrices, associant akinésies de fin de dose à dyskinésies dopa-induites (mouvements choréiques ou dystoniques parfois douloureux), liées à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques, et apparaissant en moyenne 5 ans après le début de la maladie.

Une alternative est offerte par les agonistes dopaminergiques des récepteurs D2, notamment au début de la maladie. En effet, un traitement précoce par les agonistes permet de repousser la date d'apparition de ces fluctuations motrices et de ces dyskinésies dopa-induites (Rascol et al, 2000).

Une association est possible avec d'autres traitements, tels que des inhibiteurs enzymatiques variés (inhibiteurs de la catéchol-O-méthyle transférase (ICOMT), inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)).

Cela permet un équilibre thérapeutique efficace pendant une période appelée « lune de miel ».

Il existe plusieurs stratégies thérapeutiques au stade des fluctuations motrices :

- diminution des doses de L-Dopa à chaque prise associée à une augmentation du nombre de prises (**fractionnement des doses**)
- un **changement de galénique** (privilégiant les formes à biodisponibilité rapide, les formes dispersibles)
- ajout d'un **traitement aux propriétés antiglutamatergiques** (Amantadine, ...)
- introduction **d'agonistes dopaminergiques injectables** (apomorphine en SC ou délivrées par pompes : Apokinon)

C'est à ce stade que s'ouvre la discussion autour d'une chirurgie fonctionnelle.

Cette chirurgie est constituée par la mise en place d'électrodes de stimulation dans le territoire sensorimoteur (portion dorsolatérale) des 2 noyaux sous-thalamiques.

## 5) Stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques

Il s'agit du gold standard en terme de chirurgie fonctionnelle dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Les effets produits par la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques sont :

- une réduction de l'akinésie, de la rigidité et du tremblement (triade parkinsonienne)
- un lissage des fluctuations motrices, une amélioration de la marche et des dystonies off-dopa (Limousin et al, 1995; Limousin et al, 1995; Pollak et al, 1996)
- une réduction de la posologie des traitements antiparkinsoniens de l'ordre de 50 % en moyenne (Limousin et al, 1995; Limousin et al, 1998; Benabid et al, 1994; Guehl et al, 2006; Houeto et al, 2003; Limousin-Dowsey et al, 1999)

Pollak et Benabid, en 1993, ont montré l'intérêt de la stimulation à haute fréquence des noyaux sous-thalamiques, suite aux travaux de Benazzouz et al (1993) qui avait testé l'effet de la stimulation à haute fréquence du noyau sous thalamique chez le singe MPTP, montrant une réduction spectaculaire de la rigidité et de l'akinésie chez l'animal.

Benabid et al avait auparavant souligné le rôle de la fréquence de stimulation dans l'arrêt du tremblement parkinsonien. En effet, le tremblement disparaît immédiatement pour des fréquences de stimulation supérieures ou égales à 100 Hz (Benabid et al, 1987).

### **Description de la procédure chirurgicale**

L'intervention chirurgicale se déroule en 3 étapes :

- détermination de la cible et de la trajectoire
- puis enregistrements électrophysiologiques
- enfin, mise en place de l'électrode définitive

a) Le cadre stéréotaxique est positionné sur le crâne du patient (référentiel spatial externe permettant de calculer les coordonnées x,y,z de la cible à stimuler)

b) Une IRM 3D est réalisée pour déterminer la cible (visualisation directe ou indirecte du NST). Les coordonnées de la cible sont définies dans l'espace par rapport à CA-CP (Commissure Antérieure-Commissure Postérieure) selon 3 axes (x=latéralité, y=antéropostériorité, z=profondeur). Elles sont converties dans le référentiel externe du cadre de stéréotaxie. Les trajectoires des électrodes sont calculées pour éviter les zones éloquentes du cerveau, les structures vasculaires et ventriculaires.

c) Sous anesthésie locale, 3 à 5 électrodes (selon le centre) d'enregistrement électrophysiologique sont introduites de chaque côté pour repérer la cible sous-thalamique. Les neurones de cette région ont des caractéristiques propres permettant leur identification : fréquence de décharge élevée et désorganisation du patron d'activité avec nombreuses bouffées de potentiel d'action. La limite inférieure du NST est affirmée grâce à l'enregistrement de l'activité des neurones de la SN *pars reticulata* (juste sous le NST). Des tests cliniques sont effectués sur l'ensemble des électrodes ou seulement sur celles pour lesquelles a été obtenue la meilleure électrophysiologie. La stimulation à haute fréquence de ces électrodes est réalisée et le clinicien évalue ses effets sur la rigidité et le tremblement. Les effets sur l'akinésie et la parole sont plus difficiles à objectiver car la participation active du patient en per-op est nécessaire, mais ce dernier peut être fatigué. On évalue également les

effets secondaires de la stimulation en augmentant l'intensité du courant jusqu'au seuil de leur apparition.

d) On positionne l'électrode définitive (qui comporte 4 plots thérapeutiques) à la place de l'électrode d'enregistrement pour laquelle un effet thérapeutique aura été obtenu avec une faible intensité de courant et un seuil d'apparition des effets secondaires élevé. On retire ensuite les autres électrodes d'enregistrement. L'électrode définitive est fixée au crâne par un bouchon puis reliée au boîtier situé en région sous-claviculaire (parfois para-ombilicale) (étape qui est réalisée sous anesthésie générale dans le même temps opératoire ou quelques jours plus tard, selon les centres).

e) La durée totale de l'intervention est variable : de 4 à 15 heures selon les centres

Les paramètres optimaux de stimulation sont un voltage entre 2 et 3,5 V, une fréquence à 130 Hz et une durée d'impulsion électrique de 60 microsecondes (Rodriguez-Oroz, 2005). La stimulation est appliquée de manière préférentielle via un montage monopolaire.

## **6) Rééducation fonctionnelle (Viallet et al, 2010)**

- *Rééducation motrice* :

- exercices visant à accroître la coordination, la précision et la vitesse du mouvement
- mouvements destinés à préserver le contrôle postural et les rotations axiales
- travail de la marche en utilisant des indices visuels ou sonores

- *Rééducation orthophonique*

Rééducation de la prosodie complétée par une rééducation respiratoire

Rééducation de la déglutition : analyse des troubles de la déglutition précisant le mécanisme des fausses routes : conseil alimentaire, apprentissage de postures de « protection »

### **III) Effets secondaires de la SCP** (Guehl et al, 2015; Fraix et al, 2014)

#### **1) Effets secondaires liés à la chirurgie**

##### *a) Hémorragies*

Elles surviennent chez 2 à 4 % des opérés (Kleiner-Fisman et al., 2006; Group DBSfPsDS, 2001). Elles se localisent le plus souvent au niveau cortical ou sous cortical, plus rarement au niveau de la cible. Les patients sont souvent asymptomatiques ou présentent des signes neurologiques transitoires. Il existe des séquelles neurologiques définitives dans moins de 1% des cas.

##### *b) Confusion post-opératoire*

Elle est présente dans environ 10% des cas dans les heures suivant le geste chirurgical (Benabid et al, 2009; Guehl et al, 2006). Elle est transitoire et de causes variées (pneumocéphalie, hémorragie intra-cérébrale, fragilité cognitive pré-opératoire,...). Plus rarement, on observe une confusion per-op (en lien avec une lésion intra-parenchymateuse).

#### **2) Complications liées au matériel implanté**

##### *a) Infections*

La fréquence est variable d'un centre à l'autre (1,6 à 15% des patients opérés) (Kleiner-Fisman, 2006 ; Oh et al, 2002). Si elle survient juste après la chirurgie, un germe hospitalier est mis en cause et un traitement antibiotique rapide doit être mis en route. Une infection à distance reste possible, souvent en rapport avec une usure de la peau avec apparition d'une plaie en regard du matériel. La colonisation de la plaie et du matériel se fait par des germes présents sur la peau (staphylocoques le plus souvent). Une antibiothérapie précoce est indiquée mais le retrait du matériel est souvent nécessaire.

##### *b) Matériel défectueux et déplacement d'électrodes*

Dans près de 6% des cas (Rodriguez-Oroz MC, 2004), on observe des complications liées à un problème de matériel. On note des ruptures de câbles ou des désinsertions de l'extension au niveau du boîtier, des déplacements d'électrodes, parfois une usure rapide des piles implantées (qui est fonction des paramètres de stimulation).

### **3) Effets secondaires de la stimulation**

Ces effets secondaires viennent du fait que le NST est entouré de nombreuses fibres de passage qui peuvent être intéressées par le champ de courant diffusant à partir du contact de l'électrode. Ils sont d'autant plus importants que l'électrode de stimulation n'est pas parfaitement positionnée dans la cible.

#### *a) Dysarthrie/hypophonie*

Survenue chez 4 à 17% des patients opérés, la dysarthrie +/- l'hypophonie sont des effets secondaires couramment rapportés (Rodriguez-Oroz et al, 2005; Krack et al, 2003). Ils sont liés à la stimulation des fibres cortico-géniculées qui passent juste en avant du bord antérieur du STN (Krack et al, 2002; Pinto et al, 2005). Une prise en charge orthophonique (méthode LSVT) est nécessaire.

#### *b) Dyskinésies*

En postopératoire immédiat et en off de Dopa, les dyskinésies témoignent d'un bon placement de l'électrodes dans le NST.

Elles peuvent aussi être en rapport avec une augmentation trop rapide du voltage dans la période post-opératoire immédiate (Krack et al, 2002). Enfin, un retard à la diminution des traitements dopaminergiques lors de la mise en route de la stimulation peut favoriser ce type d'effets secondaires (Benabid et al, 1994).

#### *c) Prise de poids*

Une prise de poids de 3,6 à 10 kg peut affecter près de 96,3 % des patients opérés (Gironell et al, 2002; Macia et al, 2004; Martinez et al, 2002; Pollak et al, 2002). L'explication la plus probable étant l'inadéquation entre la dépense énergétique qui baisse en postopératoire et le maintien d'une alimentation qualitativement et quantitativement identique à celle rapportée en préopératoire (Montaurier et al, 2007), mais la position du contact stimulant peut également être mise en cause (De Chazeron et al, 2015).

#### *d) Troubles de l'équilibre*

Ce type de troubles est rare. Ils sont en lien avec un positionnement trop médian de l'électrode de stimulation. L'ataxie (survenant rapidement après la mise en route de la stimulation) serait en rapport avec la stimulation des fibres de passage cérébello-rubro-



thalamiques ou encore du noyau rouge (Krack et al, 2002). Une réduction du voltage ou la sélection d'un mode de stimulation bipolaire serait suffisante pour minimiser ces troubles.

*e) Freezings*

Un freezing peut apparaître de manière différée par rapport à la chirurgie, souvent plus de un an après l'opération. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet secondaire de la DBS ou de l'évolution de la maladie (Xie et al, 2012). Pour réduire le trouble, il est conseillé d'utiliser une basse fréquence (60 Hz) ou une stimulation asymétrique (Xie et al, 2012; Fasano et al, 2011).

*f) Blépharospasme et apraxie de l'ouverture des yeux*

Ce type de trouble apparaît chez 6,2 à 31 % des patients opérés (Limousin et al, 1998; Guehl et al, 2006; Krack et al, 2003). Il est de survenue rapide après mise en route de la stimulation. Il est en lien avec l'utilisation de voltages élevés. Si ces symptômes sont résistants à la diminution du voltage, il existe la possibilité d'injections complémentaires de toxine botulique (tous les 3 mois).

*g) Troubles de la sexualité*

6,8% de patients souffrent de troubles sexuels après stimulation cérébrale profonde du NST (Guehl et al, 2006). Des cas d'impuissance chez l'homme ont été retrouvés dès le 3<sup>ème</sup> mois post-op (Guehl et al, 2006). Chez la femme et chez l'homme, une baisse de libido peut être détectée. A l'inverse, on note également des comportements d'hypersexualité, pouvant être en relation avec un état maniaque ou une hypomanie (Romito et al, 2002). Une modification des paramètres de stimulation permettra un retour à la normale dans ce cas là.

Il semblerait par ailleurs que le changement de statut du patient après la chirurgie puisse contribuer à modifier sa sexualité.

**4) Effets secondaires neuropsychiatriques de la stimulation (Jaafari et al, 2009)**

*a) Apathie*

Il s'agit d'un état au cours duquel le patient présente une perte de motivation et d'intérêt pour les activités du quotidien et les activités de loisir, sans symptôme dépressif associé. Il peut affecter près de 54 % des patients dès le quatrième mois postop pour diminuer ensuite en fréquence après 12 mois de stimulation et atteindre 24 % des patients au cours de la troisième

année postop (Thobois et al, 2010). Il est important de repérer les facteurs de risque de survenue d'apathie (fluctuations de l'humeur, de l'anxiété, de la motivation en préop) notamment grâce à des échelles standardisées (ex : LARS, Lille Apathy Rating Scale) (Sockeel et al, 2006). Il existe de nombreux cas d'apathie postopératoire en lien avec une baisse trop rapide des traitements antiparkinsoniens (Witt et al, 2012). Il est nécessaire d'augmenter la stimulation pour contrebalancer.

Un autre mécanisme de survenue de ce trouble serait lié à la stimulation de régions sous-thalamiques spécifiquement impliquées dans les processus de récompense (régions limbiques) (Ardouin et al, 2006; Drapier et al, 2006), auquel cas l'apathie résisterait aux modifications pharmacologiques.

#### *b) Troubles de l'humeur*

##### **- Dépression :**

On observe des épisodes dépressifs post-opératoires dans 1,5 à 25 % des séries. Un syndrome dysphorique et des manifestations motivationnelles, végétatives ou cognitives associées à la dépression seraient liés à la stimulation. Le principal facteur de risque serait l'existence d'une dépression grave prémorbide, soit un terrain vulnérable associé à la stimulation (Voon, Kubu et al, 2006; Houeto et al, 2002; Houeto et al, 2006). D'autres études suggèrent que ces symptômes seraient le reflet de la modulation excessive de la portion limbique du noyau subthalamique (Voon, Hassan et al, 2006), ou que la diminution rapide et/ou importante des agonistes dopaminergiques en post-opératoire aurait un rôle délétère sur le contrôle émotionnel.

Par ailleurs, une observation de Benjjani et al (1999) décrivant l'apparition d'un état mélancolique aigu suite à la stimulation de fibres nigrothalamiques, a permis de démontrer que la stimulation cérébrale profonde d'une zone restreinte du tronc cérébral (substance noire) pouvait moduler des affects, probablement via la modulation de circuits limbiques.

On observe l'amélioration des symptômes de dépression par stimulation des contacts plus dorsaux (Okun et al, 2009).

D'après d'autres études, les symptômes de la dépression seraient améliorés par la DBS (Witt et al, 2006).

On observe par ailleurs une augmentation du taux de suicide parmi les patients opérés : **12 à 15 fois** supérieur au taux retrouvé dans la population générale (Voon, Krack et al, 2008). Les facteurs de risque indépendants étant la dépression, le fait d'être seul et des antécédents de TCI.

### **-Etats hypomaniaques ou maniaques :**

Ces troubles sont observés chez 4 à 15% des patients opérés, habituellement dans les 3 mois suivant l'opération (Voon, Kubu et al, 2006). Selon l'intensité de la stimulation, on peut observer un état allant de la simple euphorie (Funkiewiez et al, 2003 ; Funkiewiez et al, 2006) à l'hypomanie, voire la manie avec hypersexualité ou agressivité (Romito et al, 2002). On évoque un effet délétère synergique du traitement dopaminergique et/ou de la stimulation pour expliquer cette complication. On note une amélioration de la symptomatologie suite à la diminution de la stimulation et/ou des doses d'agonistes dopaminergiques. Cette symptomatologie est probablement en lien avec l'activation du circuit limbique (Mallet et al, 2007; Welter et al, 2014).

### *c) Troubles cognitifs et syndrome démentiel*

Il s'agit de troubles dyséxecutifs le plus souvent. Ils consistent en la diminution de la fluence verbale sémantique et de moins bonnes performances au test de Stroop, sans retentissement sur la qualité de la vie de ces patients (Witt et al, 2012; Witt et al, 2013). On retrouve ici une influence de la stimulation du NST, mais également de la trajectoire et de la position de l'électrode et des régions corticales concernées par le point d'entrée (York et al, 2009).

### *d) Anxiété*

Dans une étude, on retrouve la survenue d'un trouble anxieux généralisé chez 75 % des patients parkinsoniens traités par DBS. A noter que tous sauf un avaient des antécédents de trouble anxieux généralisé. 42% de l'échantillon avait une angoisse spécifique que le stimulateur cesse soudainement de marcher (Houeto et al, 2002). A l'inverse, dans d'autres études, les scores d'anxiété post-opératoire montraient une amélioration significative (Daniele, 2003 ; Dujardin et al, 2001)

### *e) Hallucinations visuelles (Voon, Kubu et al, 2006)*

L'apparition d'hallucinations visuelles a été décrite dans les suites de la stimulation bilatérale du STN. La récurrence d'hallucinations 3 ans après l'opération a été mise en relation avec la présence d'une électrode stimulant au sein de la zona incerta (Diederich et al, 2000).

La diminution de la stimulation et l'ajout de clozapine ont permis la disparition des hallucinations visuelles récurrentes.

Les autres étiologies retrouvées sont la stimulation du STN limbique, des projections au niveau de l'aire tegmentale ventrale, ou des fibres sérotoninergiques projetant au niveau du

cortex frontal. La boucle cortico-striato-thalamo-corticale impliquant l'aire tegmentale du cortex inféro-temporal a également été impliquée dans les hallucinations visuelles (Middleton et al, 1996).

Les hallucinations à début tardif seraient plutôt liées à l'évolution de la maladie de Parkinson, et à l'augmentation des doses de médicaments dopaminergiques consécutives. Il existerait également un lien entre survenue d'hallucinations visuelles tardives et déficit cognitif.

Par ailleurs, le rôle des symptômes préopératoires, notamment des antécédents d'hallucinations ou de délire, n'est pas clair.

#### *f) Processus émotionnels*

L'hyperréactivité émotionnelle ou la survenue de réponses émotionnelles excessives réactionnelles à des facteurs déclenchants mineurs sont de survenue plutôt commune dans les suites de cette chirurgie et ont été identifiés chez 75 % des patients stimulés au niveau du STN (Houeto et al, 2002).

Les études menées sur le sujet montre que les patients affectés ont une augmentation en terme d'expérience, de rappel et d'expression des émotions. En revanche, il existerait un déficit dans la reconnaissance des émotions faciales négatives, et donc dans la réaction face à ces émotions. Ainsi, il y aurait un impact réel sur les relations sociales (qui nécessitent de savoir reconnaître certains signes non verbaux) des patients touchés.

#### *g) Défaut d'inhibition*

Des anomalies dans le bras interférence de la tâche de Stroop ont montré un défaut d'inhibition. Cela pourrait expliquer les symptômes comportementaux de désinhibition (Saint Cyr et al, 2000), d'hyperréactivité émotionnelle (Houeto et al, 2002) et potentiellement les symptômes émotionnels et cognitifs retrouvés dans l'hypomanie, qui pourraient refléter des processus d'inhibition défectueux dans la période postop précoce.

## 5) Les troubles du contrôle des impulsions

### a) Définition

Selon le DSM-IV, les TCI constituent un « échec à résister à une impulsion, une conduite ou une tentation de réaliser un acte qui peut causer du tort à la personne ou aux autres ».

Selon Voon et al (2006), les troubles du contrôle des impulsions sont *une incapacité à résister aux impulsions, conduisant à répéter de manière excessive certaines activités procurant du plaisir, et s'avérant nuisibles ou dangereuses pour soi ou pour les autres*. Voon les caractérise ainsi comme des comportements répétitifs à la recherche d'une récompense (Voon et al, 2006).

Selon le DSM IV, sont considérés comme des TCI :

- Le trouble explosif intermittent
- La kleptomanie
- Le jeu pathologique
- La pyromanie
- La trichotillomanie

Cependant, excepté le jeu pathologique, ces TCI sont rarement exprimés dans la MPI.

Ainsi, additionnellement à la liste du DSM-IV, d'autres comportements sont considérés comme faisant partie des TCI, par analogie, chez le parkinsonien. On y ajoute ainsi les **achats compulsifs**, les **troubles du comportement alimentaire et compulsions alimentaires**, **l'hypersexualité et l'hyperactivité nocturne**.

Par ailleurs, 2 entités cliniques sont fréquemment associées aux TCI chez le parkinsonien : le **syndrome de dysrégulation dopaminergique** et le « **punding** ».

Certains auteurs les classent parmi les TCI, tandis que d'autres, tels que Ferrara et Stacy (2008), individualisent 3 catégories de compulsions liées à la dopathérapie : TCI, punding et SDD.

### b) Etiologie et physiopathologie

Les troubles du contrôle des impulsions chez le parkinsonien semblent associés avec le traitement antiparkinsonien et plus particulièrement avec les agonistes dopaminergiques, ou au moins avec les agonistes non ergotés, qui ont une affinité plus grande pour les récepteurs dopaminergiques D3 (Pontone et al, 2006 ; Voon et al, 2007 ; Voon et Fox, 2007), abondants

dans le striatum ventral et associés avec les addictions comportementales et les abus de substances.

Les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le striatum sont impliquées dans la motivation et le système de prédiction de récompense, tandis que les récepteurs D3 dans les régions limbiques sont considérés comme les substrats du jeu pathologique (Dodd et al, 2005). Le traitement provoquerait un dysfonctionnement dans le circuit méso-cortico-limbique incluant le noyau accumbens, les aires tegmentales ventrales et corticale préfrontales (Merims et al, 2008; Stamey et al, 2008; Voon et al, 2007; Ardouin et al, 2006; Torta et al, 2008; Witjas et al, 2005). Les récepteurs à la dopamine du système limbique et/ou du cortex préfrontal seraient activés de manière inappropriée. Les agonistes dopaminergiques créent ainsi un état **hyperdopaminergique** dans ce circuit, induisant des **changements de comportement**. Cet état entraîne une **augmentation de la réponse à des récompenses naturelles**, et **empêche l'apprentissage à partir d'un feedback négatif**, entraînant ainsi des conduites impulsives et éventuellement des TCI (Cilia et al, 2008; Frank et al, 2006).

Par ailleurs, selon Giovannoni et al (2000), la survenue de troubles du comportement pourraient être associée à l'administration pulsatile de ces traitements dopaminergiques.

**Pour conclure**, au niveau physiopathologique, les TCI seraient liés à un dysfonctionnement des circuits limbiques provoqué ou aggravé par les traitements dopaminergiques et/ou des facteurs de susceptibilité.

### *c) Épidémiologie*

Dans la maladie de Parkinson idiopathique, la prévalence des TCI est estimée à **13,6%** (Weintraub et al, 2010). Selon certains auteurs, une personne ayant la maladie de Parkinson aurait 25 fois plus de risques de développer des TCI qu'une personne de même âge et de même sexe indemne de la maladie (Avanzi et al, 2006). Dans une étude menée par Giladi et al (2007), **14 %** des parkinsoniens avaient développé des TCI, tandis qu'aucun des patients issus de la population générale n'en présentait.

Par ailleurs, dans la MPI, on note la présence fréquente de TCI multiples, ainsi **3,9%** des patients ont 2 TCI ou plus (Weintraub et al, 2009; Weintraub et al, 2010). Hassan et al (2011) observaient, dans une population de 321 patients, la présence de TCI dans **16%** des cas (24% en ne prenant en compte que les patients traités par agonistes dopaminergiques). Parmi ces

parkinsoniens présentant des TCI, il existait 2 TCI ou plus dans **42 %** des cas et 3 ou plus dans **6 %** des cas.

La prévalence des TCI dans la MPI est estimée à **2 à 6%** pour le **jeu pathologique**, **2 à 10%** pour l'**hypersexualité**, **0,4 à 5,7%** pour les **achats compulsifs** et **4,3%** pour les **compulsions alimentaires**.

On note une différence de prévalence de survenue des TCI entre les patients traités par **levodopa** seule (**entre 0,7 et 6,9%**) et ceux traités par **agonistes dopaminergiques** (**entre 13,7 et 17,1%**) (Voon et al, 2006; Weintraub et al, 2006).

Les facteurs de risque de survenue de TCI chez les parkinsoniens sont :

- **un âge jeune** (<65 ans) (Weintraub et al, 2010)
- **un début précoce de la maladie** (Giovannoni et al, 2000 ; Voon et Fox, 2007 ; Gallagher et al, 2007; Voon et al, 2011)
- **le sexe masculin**
- **des antécédents psychiatriques de jeu et d'abus d'alcool ou d'autres substances** (Merims et al, 2008; Truong et al, 2008; Ferreri et al, 2006; Zand et al, 2008; Hamani et al, 2004; Drapier et al, 2006; Castelli et al, 2006 ; Voon et Fox, 2007; Lawrence et al, 2003; Molina et al, 2000 )
- **un score d'impulsivité plus élevé pré-morbide** (Lawrence et al, 2007; Isaias et al, 2008; Voon et al, 2011)
- **des traits de personnalité pré-morbide intégrant un plus haut niveau de recherche de nouveauté, d'impulsivité et de prises de risque** (Brewer et Potenza, 2008 ; Voon et al, 2011)
- **des facteurs génétiques prédisposants** (Volkow et Li, 2005)

#### *d) Description clinique des TCI dans la MPI*

##### **- le jeu pathologique :**

Le jeu pathologique est défini comme *une compulsion à jouer malgré des pertes pécuniaires importantes*. Selon Vilas et al (2011), il s'agit d'*une incapacité à résister à des pulsions de jeu malgré des répercussions sévères sur la vie personnelle, professionnelle et familiale*.

La prévalence est estimée entre **2 et 6 %** dans la MPI (Weintraub et al, 2009), tandis qu'elle est d'environ **1,7%** dans la population générale aux USA (Weintraub et al, 2006; Voon et al, 2006; Avanzi et al, 2006).

Le jeu pathologique touche plutôt **les patients jeunes** (surtout ayant un âge de début de la maladie plus précoce). Selon Gallagher et al (2007), il existe une prédominance dans le **sexe masculin** (75,6%), tandis que Weintraub affirme qu'il n'existe pas de sexe présentant ce trouble de manière prédominante (2010).

Les activités de jeu préférées du joueur pathologique sont : les machines à sou, le casino, les paris sur internet, la loterie/les jeux à gratter, les courses de chevaux, le bingo, et l'investissement sur les marchés financiers.

Cette pratique est fréquemment mise en lien avec les traitements par agonistes dopaminergiques (Galpern et Stacy, 2007).

#### **- les achats compulsifs :**

Il s'agit d'une *préoccupation à propos d'achats, d'achats de choses non nécessaires ou ne correspondant pas aux moyens financiers du patient, d'un besoin de faire du shopping pour une durée plus longue qu'initialement prévu, résultant en une détresse marquée ou des interférences avec le fonctionnement social ou occupationnel habituel* (McElroy, 1994)

Il s'agit d'une pratique moins fréquente dans la maladie de Parkinson, ainsi la prévalence est de **0,4 à 5,7 %** dans la MPI, tandis qu'elle est de **5,8 %** dans la population générale aux Etats-Unis (Voon et al, 2006; Weintraub et al, 2006; Koran et al, 2006). Ce trouble serait à **prédominance féminine** (Weintraub et al, 2010).

#### **- l'hypersexualité :**

Selon Kafka (2010), l'hypersexualité se définit selon 3 critères :

- 1) *besoins, ou comportements sexuels intenses et récurrents*
- 2) *détresse significative dans le fonctionnement associé aux comportements ou besoins sexuels*
- 3) *besoins ou comportements sexuels qui ne sont pas mieux expliqués par une autre cause médicale ou l'absorption d'une substance extérieure*

Le DSM-IV-TR définit l'hypersexualité comme une préoccupation par une gratification sexuelle en dehors des liens sociaux et interpersonnels acceptés, malgré les conséquences négatives qui peuvent en découler (DSM-IV-TR, APA, 2000).

La prévalence estimée se situe entre **2 et 10%** des parkinsoniens (Weintraub et al, 2009).



**-les compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire :**

Ils sont définis par *une tendance excessive et irrépressible à manger, sur une modalité compulsive, après introduction du traitement médicamenteux* (Nirenberg et al, 2006).

On observe un manque de contrôle sur l'alimentation avec un besoin irrépressible de consommer une nourriture salée, des sucreries et des carbohydrates ; les patients mangent de manière compulsive de plus grandes portions de nourriture lors des repas ou grignotent fréquemment tout au long de la journée. Il peut également exister une tendance à grignoter ou à s'alimenter compulsivement pendant la nuit. La conséquence majeure de ce type de comportement est une augmentation non intentionnelle et non désirée du poids et de l'indice de masse corporelle (Nirenberg et al, 2006). La prévalence se situe autour de 4 % des parkinsoniens (Weintraub et al, 2010). Ce trouble atteint **surtout les femmes**, certaines ayant des problèmes de poids anciens (Nirenberg et al, 2006).

**- l'hyperactivité nocturne :** Il s'agit de périodes nocturnes où le patient est peu gêné par sa pathologie et peut s'adonner pendant plusieurs heures à ses activités, parfois du punding. Le patient ne se couche plus, ne dort plus, et passe ses nuits à des activités (bricolage, créativité, grignotage...) (Ardouin et al, 2009)

**-le « punding »** (Giovanonni et al, 2000) :

La prévalence de ce trouble est estimée à **14%** des parkinsoniens prenant de fortes doses d'agonistes dopaminergiques (Evans et al, 2004).

Il s'agit d'un *comportement moteur stéréotypé complexe peu productif et sans but précis, répétitif, caractérisé par une intense fascination et le besoin d'examiner, de manipuler, de démonter, de collectionner un type d'appareil ou d'objet, dans un monologue sans fin au contenu imprécis et sans l'enthousiasme et l'état d'excitation qui caractérise un état hypomane* (Borg et Bayreuther, 2008). Il apparaît le plus fréquemment dans les périodes « on ».

Chez le patient pratiquant le punding, il existe une constellation de comportements moteurs sans but : trier des objets, froisser du papier, former, accumuler, démonter des objets sans être capable d'aller au bout de la tâche, griffonner sans produire de dessin artistique, chanter de manière compulsive ou fredonner (Micheli et al, 1991; Bonvin et al, 2007), écrire de manière désordonnée sur un papier ou sur un blog (Miwa et Kondo, 2005), marcher sans but ou conduire sans but (Giovanonni et al, 2000) et produire de longs monologues sans aucun sens. Ces activités sont souvent sélectives pour un ou quelques types de comportement dans le

temps (Friedman et al, 1994) et sont fréquemment constituées par des occupations ou des loisirs présents avant la maladie (Evans et al 2004 ; O'Sullivan et al, 2007).

Il existe chez le patient pratiquant le punding un sentiment de détente et de calme et les tentatives d'arrêter l'activité par d'autres personnes aboutissent à de l'irritabilité et de la frustration. Contrairement aux TOC, il n'existe pas de pensées intrusives ni d'anxiété dans le punding (Voon, 2004). Enfin, ces comportements sont reconnus comme désadaptés et socialement dérangeants.

**-le syndrome de dysrégulation dopaminergique** (Lawrence et al, 2003 ; Evans et Lees, 2004)

*Il s'agit d'un comportement d'addiction au traitement antiparkinsonien dont l'abus a pour conséquence la survenue d'autres troubles du comportement.*

Ce trouble est considéré comme *une véritable addiction toxicomaniaque à la dopathérapie* (Jaafari et al, 2009). Il est observé chez **4%** des parkinsoniens, habituellement **jeunes** (début de la maladie pendant la 4<sup>ème</sup> décennie), ayant **une tendance précoce à l'automédication** (prédilection pour les formes à action rapide) et ce bien au delà des besoins nécessaires pour équilibrer l'état moteur.

Dans ce contexte, on note l'émergence de sévères dyskinésies (dopa-induites) auxquelles le patient est souvent insensible, associées à des troubles du comportement avec des fluctuations thymiques très rapides (périodes « off » de dysphorie ou « on » d'euphorie), une intolérance aux frustrations, une impulsivité et une agressivité, voire des états psychotiques (psychose dopaminergique réversible), des stéréotypies ou des comportements de fugue avec de longues périodes de marche ou d'errance.

Les conséquences psychosociales de ce trouble sont très délétères.

Cette véritable addiction à la levodopa a été décrite tant chez le parkinsonien que chez le non parkinsonien (Nausieda et al, 1985).

Ce trouble atteint une catégorie de patients parkinsoniens vulnérables, chez lesquels l'effet thérapeutique moteur immédiat est excellent. Cependant, il existe chez certain d'entre eux, l'apparition d'une euphorie transitoire après la prise, ce qui résulterait en un développement d'un besoin pathologique du médicament. D'où une augmentation progressive des doses au motif d'une tolérance ou de symptômes moteurs ou affectifs invalidants (Merims et al, 2000; Borek et Friedman, 2005). Les tentatives de réduction des doses sont sans succès.

Chez ces patients, il existe une dissociation clinique entre les périodes « off » de dysphorie et les symptômes moteurs présents en « off ».

Les plaintes somatiques sont multiples.

Le punding est souvent associé au SDD (Giovanonni et al, 2000 ; Evans et Lees, 2004).

**A noter, qu'un patient peut présenter tous ou une partie des TCI.**

*e) Les TCI, un effet secondaire de la DBS ?*

L'effet de la DBS du NST sur les TCI est controversé (Jaafari et al, 2009; Broen et al, 2011).

Certains auteurs (Voon, Kubu et al, 2006; Witjas et al, 2005; Ardouin et al, 2006; Bandini et al, 2007; Knobel et al, 2008) ont rapporté un effet positif de la DBS sur les TCI et le SDD chez un petit nombre de patients, effet qui serait à mettre en lien avec la diminution des traitements et l'effet de la stimulation.

D'autres auteurs (Houeto et al, 2002; Smeding et al, 2007; Hälbig et al, 2009; Lim et al, 2009) ont montré la survenue de novo de TCI ou SDD, ou l'aggravation de TCI ou SDD présents en pré-op, après la stimulation des noyaux sous thalamiques.

La DBS serait ainsi un potentiel facteur de risque de survenue de TCI.

Une électrode mal placée ou une diffusion du courant pourraient entraîner des effets cliniques non attendus par le patient ou le médecin, via une stimulation en dehors du STN (Bejjani et al, 1999; Bejjani et al, 2002) ou des effets différentiels sur la partie ventrale, dorsale (Kulisevsky et al, 2002; Okun et al, 2004) ou antéro-médiale (Mallet et al, 2007) du STN. Par ailleurs, des effets secondaires de la chirurgie, tels qu'un œdème au niveau de la cible ou un œdème le long du trajet dans la substance blanche frontale pourraient jouer un rôle dans la survenue de changement comportementaux transitoires, qui se déclencheraient dans les premiers jours post-op.

Les TCI décrits en post-opératoires seraient notamment l'hypersexualité (Houeto et al, 2002; Romito et al, 2002), le jeu pathologique (Smeding et al, 2007; Lu et al, 2006), un comportement agressif (Sensi et al, 2004). On note aussi un cas de fracture récurrente de l'électrode suite à une manipulation répétitive du connecteur (Machado et al, 2005) qui pourrait être considéré comme un TCI, par analogie à la trichotillomanie décrite dans le DSM-IV (APA, 2000).

On observe une prévalence de **6 à 16%** de TCI en pré-op dans les populations sélectionnées pour la DBS (Shotbolt et al, 2011; Voon et al, 2006; Weintraub et al, 2006).

L'apparition de novo de TCI après stimulation des NST suggère un effet secondaire de la stimulation soit dépendant de la localisation, soit un problème plus global.

### *f) Physiopathologie des TCI dans la DBS*

Le STN a une position centrale dans les circuits thalamocorticaux associatifs et limbiques des ganglions de la base et serait, fonctionnellement, un potentiel régulateur de ces passages (Temel et al, 2005).

Il a 3 subdivisions anatomiques : la portion dorsolatérale motrice, la portion associative ventro-médiale et la bande médiale représentant la portion limbique. Il influence directement des structures spécifiques dans le circuit limbique, comme le pallidum ventral, qui est une sortie limbique majeure vers le thalamus puis le cortex (Nakano et al, 2000; Bevan et al, 2002; Temel et al, 2005; Hamani et al, 2004).

Certains auteurs ont postulé que la résolution du SDD et des TCI serait un reflet d'un effet direct de la DBS sur des régions spécifiques du STN, en particulier sur la partie limbique médiale, intervenant dans le système neuronal de récompense du cerveau (Knobel et al, 2008; Cilia et al, 2008). Ainsi, des études expérimentales sur l'animal ont montré qu'une lésion du STN diminue la sensation de récompense ressentie en consommant de la cocaïne (Baunez et al, 2005) et il a été suggéré récemment que les électrodes situées ventralement (plus antérieures) et vers l'intérieur dans le STN pourraient expliquer l'apathie post-opératoire (Ardouin et al, 2006; Drapier et al, 2006). Par ailleurs, d'après Ardouin et al (2006) la désensibilisation du système dopaminergique limbique par la stimulation et la réduction des traitements dopaminergiques entraîneraient une amélioration d'un jeu pathologique préexistant.

A l'inverse, d'autres études ont pointé le rôle du système limbique dans l'apparition de TCI (Smeding et al, 2007; Hälbig et al, 2009). Ainsi, le comportement de craving du patient de Smeding et al s'est amélioré après un changement de stimulation vers un point de contact actif plus dorsal (moteur).

Smeding et al (2007) postule que, dans le jeu pathologique, l'influence de la DBS sur les STN semble sensibiliser le cerveau aux effets secondaires comportementaux des agonistes dopaminergiques, surtout chez les patients ayant des antécédents de comportement addictif. Il montre par ailleurs que la DBS bilatérale des STN influence directement la prise de décision. En effet, la stimulation des contacts dorsaux comparés aux contacts ventraux, avec et sans traitement, entraîne de moins bons résultats sur les tâches de prise de décision chez un patient.

Dans une situation parfaite, la stimulation devrait être restreinte à la partie dorsolatérale du STN seulement, qui est connue comme étant la partie motrice. Cependant, les électrodes sont relativement larges en comparaison avec la petite taille du STN et il semblerait difficile

d'influencer sélectivement la portion motrice du STN sans affecter d'autres domaines dans le STN ou dans les structures voisines, qui sont associées avec les fonctions motivationnelles, cognitives et émotionnelles.

Il est également concevable qu'il existerait des points de regroupement neuronaux avec des propriétés inhibitrices et des points de regroupement neuronaux qui activeraient des passages spécifiques du système limbique, ce qui expliquerait pourquoi certains patients s'améliorent après la DBS et d'autres développent des TCI. Cela rejoint l'hypothèse de Temel et al.(2005), selon laquelle chaque boucle des ganglions de la base a des propriétés uniques qui peuvent être modulées de manière indépendantes.

De plus, la modulation de l'hyperactivité du STN par la DBS pourrait améliorer l'inhibition proactive déficiente des parkinsoniens, mais **pourrait induire une déficience de l'inhibition réactive ou du contrôle cognitif, qui entraîne des réponses prématurées ou impulsives** (Frank et al, 2007; Ballanger et al, 2009). Selon Wylie et al (2010), tandis que la DBS pourrait augmenter ces réponses prématurées ou impulsives dans les situations hautement conflictuelles, plus tard dans le processus de réponse elle pourrait améliorer le contrôle inhibiteur pour supprimer ces impulsions précoces. Cette dissociation entre la vulnérabilité à faire des erreurs rapides et les mécanismes de développement de suppression lente pourrait aider à résoudre les découvertes contrastées concernant la relation entre DBS du STN et TCI .

#### *g) Prise en charge des TCI (Ceravolo et al, 2009)*

Plusieurs solutions sont disponibles face à la survenue de TCI dans la MPI :

- Diminution des doses d'agonistes dopaminergiques (Bharmal et al, 2010; Mamikonyan et al, 2008; Sohtaoglu et al, 2010)
- Changer d'agoniste dopaminergique
- Arrêt du traitement par agoniste dopaminergique
- Stimulation cérébrale profonde des NST : remplacement partiel de la stimulation pulsatile par les médicaments par une stimulation électrique chronique non pulsatile.

La DBS du STN permettrait de réverser le phénomène de sensibilisation à la dopa en supprimant la pulsativité induite par les agonistes. A l'inverse, la DBS risquerait de vulnérabiliser le cerveau aux effets secondaires des traitements dopaminergiques (Muriel et al, 2001; Bejjani et al, 2000)

En cas de TCI provoqués par la DBS, un ajustement des paramètres des contacts ou un changement de plot actif, en plus de la réduction du traitement dopaminergique semble nécessaire.

*h) TCI et impulsivité* (Schüpbach, 2012)

L'impulsivité est un terme quantitatif qui décrit la prématurité d'une réaction (Barratt, 1994; Evenden et al, 1999)

Le lien qui lie TCI et impulsivité n'est pas aussi évident qu'il n'y paraît, en effet, certaines études les lient entre eux, tandis que d'autres les opposent (Pham et al, 2015).

#### **IV) Facteurs prédictifs de la survenue de troubles psycho-comportementaux en postopératoire**

##### **1) Troubles psycho-comportementaux après SCP**

Malgré la publication récente des résultats de larges essais contrôlés sur la DBS dans le Parkinson (Deuschl et al, 2006; Weaver et al, 2009; Williams et al, 2010) et de revues de la littérature récentes sur les TCI (Ferrara et Stacy, 2008; Lim et al, 2008; Hälbig et al, 2009), la relation entre la présence de TCI en pré-op, d'autres antécédents de troubles psychiatriques pré-op et la survenue de TCI en post-op reste peu claire.

Selon Schüpbach (2012), 5 facteurs influenceraient le comportement après la DBS :

##### *a) L'impulsivité*

L'impulsivité est *un terme quantitatif qui décrit la prématurité d'une réaction* (Barratt et al, 1994 ; Evenden et al, 1999).

Sur une échelle de sévérité, on considère qu'un manque d'impulsivité correspondrait au **trouble obsessionnel** (ruminations avec difficulté à conclure et passer à l'action), une impulsivité saine correspondrait à la **spontanéité** (trait de caractère favorable), tandis qu'un **excès d'impulsivité** serait socialement problématique (Schüpbach, 2012).

La DBS du STN modulerait le comportement quantitativement le long de cet axe et accentuerait ainsi l'impulsivité (Frank et al, 2007; Hälbig et al, 2009).

##### *b) L'axe hypo-hyperdopaminergique*

Le terme de TCI dans la MPI est un mésusage contribuant à une confusion avec l'impulsivité. Les troubles du comportement dans la maladie de Parkinson apparaissent le long d'un spectre hypo-hyperdopaminergique (Ardouin et al, 2009; Weintraub et al, 2009; Lhommée et al,

2012). Les traitements dopaminergiques stimulent et parfois altèrent qualitativement les comportements appétitifs (TCI).

A l'autre extrémité du spectre, on retrouve l'état hypodopaminergique : apathie, anxiété, dépression (Starkstein et al, 2012; Thobois et al, 2010)

L'axe hypo-hyperdopaminergique est modulé par les traitements dopaminergiques, principalement les agonistes dopaminergiques chez les patients qui ont la maladie de Parkinson.

Après implantation de la stimulation du STN, une diminution du traitement dopaminergique est décidée, ce qui permet, dans certains cas, d'améliorer les comportements hyperdopaminergiques (Ardouin et al, 2006; Witjas et al, 2005; Bandini et al, 2007).

#### *c) Une dénervation mésolimbique différente interindividuellement*

Selon Thobois et al (2010), il existerait une dénervation dopaminergique plus importante dans le système mésolimbique des patients qui développent des comportements hypodopaminergiques suite à l'arrêt des médicaments. La dénervation mésolimbique serait ainsi le substrat de l'apathie, l'anxiété et la dépression post-opératoire. Cette information est confirmée par l'inversion rapide de l'apathie grâce à de petites doses de ropinirole chez les patients stimulés chez lesquels le succès moteur de la chirurgie avait permis d'arrêter les traitements dopaminergiques (Czernecki et al, 2008)

#### *d) Le contexte psychosocial*

Les patients doivent s'adapter très rapidement à des changements majeurs au niveau neuronal cérébral (stimulation du STN, microlésions), au niveau pharmacologique et en conséquence à un niveau psychosocial.

Plus abrupte est le changement de comportement en rapport avec un changement de traitement, plus cela sera perçu comme un effet secondaire. Plus le changement de comportement est graduel, plus il se fondera facilement dans le contexte socio-culturel.

Pendant la période très délicate d'ajustement du traitement pharmacologique et des paramètres de stimulation, les patients sont très vulnérables et nécessitent un suivi rapproché par une équipe multidisciplinaire d'experts.

Les ajustements post-opératoires sont d'un côté influencés par les aspects psycho-organiques de la neurochirurgie et de la pharmacologie et d'autre part des changements purement réactifs doivent être gérés, même si ce sont des changements positifs.



D'où l'importance des facteurs psychosociaux spécifiques au patient : les éléments de sa vie, son couple, sa famille, son travail et ses activités de loisir. Selon la personnalité préexistante, la stabilité du contexte socio-familial, le soutien reçu et les vulnérabilités spécifiques en lien avec la biographie, les changements abrupts provoqués par la DBS du STN peuvent être vécus plus ou moins facilement.

Ainsi, le soutien psychologique doit être proposé non seulement au patient mais également à son entourage.

#### *e) La localisation de l'électrode dans différents sous territoires du NST*

Le STN peut être divisé en 3 sous-territoires : moteur, associatif et limbique (Yelnik et al, 2007; Karachi et al, 2005; Buot et Yelnik, 2012). L'impulsivité semblerait principalement provoquée par la stimulation des parties ventro-médiales associatives et limbiques du STN (Mallet et al, 2007), tandis qu'une localisation plus dorsale dans la région motrice semblerait donner des résultats moteurs similaires ou meilleurs tout en donnant moins d'effets secondaires comportementaux .

L'état hypomaniaque transitoire post-opératoire pourrait être expliqué par une microlésion (créée par les électrodes qui ne seront pas choisies pour l'implantation finale) ou un œdème affectant la partie ventro-médiale associative-limbique du STN. L'angle de la trajectoire à travers les lobes frontaux pourrait également affecter le résultat (York et al, 2009).

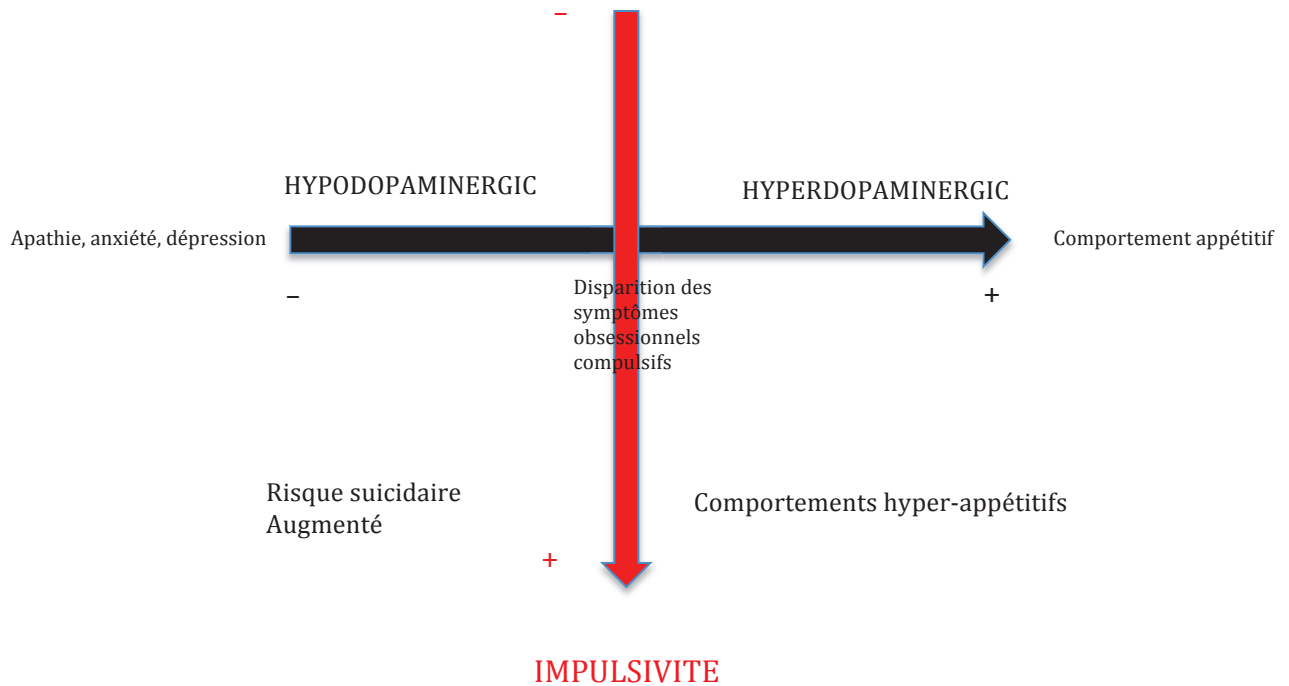
Ainsi, la localisation de l'électrode semble décisive pour le succès de la stimulation du STN. Une électrode mal placée au niveau ventral résulterait en une stimulation inappropriée des parties non-motrices du STN et entraînerait des comportements impulsifs (Schüpbach, 2012).

De ces facteurs découlera une modulation des traitements selon 2 axes (en postopératoire) :

- **l'axe quantitatif** de l'impulsivité modulé par la stimulation
- **l'axe qualitatif** des comportements appétitifs (comportements hyper-hypodopaminergiques) modulé par les traitements dopaminergiques et largement dépendant de la dénervation dopaminergique mésolimbique individuelle (apathie dans l'état sans traitement, comportement hyper-appétitif sous une sur-stimulation dopaminergique)



Pensées obsessionnelles  
Ruminations, Rituels



*Le modèle des 2 axes de comportement dans la MPI et la DBS (Schüpbach, 2012)*

Ces différents facteurs permettent notamment d'appréhender les effets contradictoires de la DBS du STN, à savoir :

- une apathie a été observée après la stimulation (Thobois et al, 2010), mais la stimulation a également montré des effets psychotropiques avec une amélioration de la motivation (Funkiewiez, 2003)
- la stimulation a pu entraîner une dépression (Thobois et al, 2010; Tommasi et al, 2008; Bejjani et al, 1999), mais a également montré qu'elle pouvait améliorer les symptômes dépressifs (Houeto et al, 2006; Campbell et al, 2012), voire provoquer une hypomanie (Mallet et al, 2007; Ulla et al, 2011)
- selon certains auteurs, la stimulation provoquerait des TCI (Lim et al, 2009; Shotbolt et al, 2012; Moum et al, 2012), d'autres affirment qu'ils seraient améliorés par la stimulation (Ardouin et al, 2006; Witjas et al, 2005; Bandini et al, 2007; Eusebio et al, 2013) et devraient même être une indication du traitement par la DBS (Lhommée et al, 2012).
- la DBS du STN améliorerait la qualité de vie selon certains (Follett et al, 2010; Williams et al, 2010; Lagrange et al, 2002; Schüpbach et al, 2007) mais augmenterait le risque de suicide

(Burkhard et al, 2004; Voon et al, 2008) et serait responsable d'ajustements psycho-sociaux manqués (Schüpbach et al, 2006; Schüpbach et al, 2008) selon d'autres.

## **2) Position des électrodes au sein du NST et survenue de troubles psycho-comportementaux**

Il existe un certain nombre d'études s'intéressant à la localisation idéale des plots thérapeutiques au sein du NST afin d'obtenir le meilleur effet moteur (Caire et al, 2013; Saint-Cyr et al, 2002; Hamel et al, 2003; Herzog et al, 2004; Zonshayn et al, 2004; Voges et al, 2002; Mann et al, 2009; McClelland et al, 2005).

En revanche, peu d'études se sont intéressées au lien entre la survenue de troubles psycho-comportementaux secondaires à la stimulation des NST dans la MPI et la localisation précise des électrodes au sein de chaque hémisphère et du NST.

Enfin, aucune n'a cherché à mettre en lien la survenue de TCI et la localisation des plots thérapeutiques.

### *a) Trajet de l'électrode*

Des auteurs tels que York et al (2009), Campbell et al (2012) et Witt et al (2013) se sont intéressés au lien entre le trajet de l'électrode et la survenue de troubles cognitifs ou de troubles de l'humeur.

Ainsi, d'après York et al (2009), les électrodes placées de manière plus latérale et postérieure dans le quadrant frontal ou plus supérieurement dans l'hémisphère gauche ont montré un déclin plus important dans les scores de statut mental. Les électrodes placées plus proches du STN théorique et plus supérieurement dans l'hémisphère gauche ont montré un déclin au niveau de l'apprentissage verbal ; les électrodes placées plus latéralement dans l'hémisphère droit étaient liées à un déclin de la mémoire verbale à court terme, tandis que, concernant le déclin de la mémoire à long terme, il s'agissait des électrodes placées de manière plus postéro-latérales dans l'hémisphère gauche. La diminution de la fluence verbale était associée à une direction latérale et supérieure dans l'hémisphère gauche et les électrodes les plus proches du STN approximatif, et plus supérieurement et postérieurement dans l'hémisphère droit. La diminution de la fluence sémantique était associée à une localisation plus supérieure des électrodes dans l'hémisphère droit. La diminution de l'humeur était en lien avec les électrodes localisées plus loin du STN approximatif, plus inférieurement et latéralement dans

l'hémisphère gauche. La modification des scores d'anxiété n'était pas liée à la localisation des électrodes.

D'après Campbell et al, en 2012, une augmentation de l'humeur est retrouvée lors d'une stimulation plutôt du côté gauche. A droite, une augmentation du moral est observée pour une localisation de l'électrode plus médiale et dorsale.

Une étude de Witt et al (2013) révèle que le passage de l'électrode à travers la tête du noyau caudé augmente le risque de déclin cognitif global et la performance en mémoire de travail. Par ailleurs, la stimulation d'un contact actif en dehors du STN entraînerait des effets secondaires tel un déclin de la fluence verbale sémantique et un défaut d'inhibition à la tâche de Stroop.

#### *b) Localisation dans le STN ou dans les structures adjacentes*

Amami et al (2014) a conduit une étude visant à apprécier l'apparition de TCI après 3 ans de stimulation cérébrale profonde. Bien que ne faisant pas partie de l'objectif de son étude, il avait modélisé les différentes structures anatomiques ainsi que les contacts stimulants et le volume de tissu activé, à l'aide d'un logiciel spécialisé (Optimize DBS Care Management, Medtronic, Inc) permettant de fusionner les images pré et postop et de localiser les électrodes, avec un rendu définitif en 3D. Dans ce travail, il était ainsi noté que l'ensemble des contacts stimulants (patients avec ou sans TCI) était localisé dans la partie postéro-latérale et médio-dorsale des STN.

L'équipe de De Chazeron et al (2015) s'intéresse à l'impact de la localisation des électrodes sur les symptômes moteurs et neurocomportementaux. Leur étude montre que l'efficacité sur les symptômes moteurs est maximale quand l'électrode se trouve dans le STN. Par ailleurs, aucunes variations significatives des scores de manie ou de dépression n'ont été constatées après l'opération, dans cette étude. Au niveau comportemental, il est à noter qu'une baisse de l'appétit a été observée dans le groupe IN (électrode dans le STN), tandis que les électrodes situées dans la zona incerta montraient l'apparition d'une augmentation de l'appétit et une prise de poids consécutive.

D'après Mallet et al (2007), la stimulation d'un contact au niveau antéro-médial du STN provoquait un état hypomane chez 2 patients parkinsoniens, tout en améliorant l'état moteur. Mallet et al avait par ailleurs montré en 2008 que la stimulation de la partie antéro-médiale du STN, à la jonction associativo-limbique, pouvait permettre la régression de TOCs pré-existants.

D'après Ulla et al (2011), notamment, la stimulation de contacts plus ventraux pourrait entraîner une hypomanie en postopératoire via la stimulation de la substance noire.

Welter et al. (2014) ont montré que la cible la plus efficace pour la résolution des symptômes moteurs de la MPI et des effets secondaires moteurs induits par la L-Dopa est le STN et pas les structures voisines ; la survenue d'un déclin cognitif est principalement dû à la procédure chirurgicale, avec des **sites de stimulation plus ventraux** associés avec un déclin de la mémoire ; une hypomanie induite par la stimulation est liée à la fois à la forme de la maladie et une localisation des contacts **plus profonde (plus ventrale, portion limbique)**. L'hypomanie a par ailleurs été plus observée chez des patients plus jeunes ayant une durée de la maladie plus courte et ceux avec une réponse à la dopa plus haute (profil de patient similaire à ceux présentant un SDD), tandis que la **dépression post-opératoire** ne semblerait être liée qu'à des signes dépressifs pré-existants, des performances cognitives plus basses, et des signes moteurs axiaux, et non à la localisation de l'électrode.

## **V) Etude**

### **A) Objectifs de l'étude**

#### *1) Objectif primaire :*

L'objectif primaire de cette étude est de mettre en lien la survenue ou la disparition de troubles du contrôle des impulsions en post-opératoire chez les parkinsoniens traités par stimulation cérébrale profonde avec la position des électrodes et des contacts stimulants dans les noyaux sous-thalamiques.

#### *2) Objectif secondaire*

L'objectif secondaire de cette étude est de mettre en lien une variation d'impulsivité pré-postopératoire avec la DBS du STN chez ces mêmes patients.

### **B) Matériels et méthodes**

#### *1) Participants*

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique.

Les participants sont les patients parkinsoniens pris en charge par stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques dans les services de neurologie-mouvements anormaux et neurochirurgie du CHU de Nice. Les bilans préopératoires et postopératoires ont été réalisés sur la période de 2005 à 2016.

L'étude a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki

#### *2) Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Adultes majeurs avec un diagnostic de MPI

- Traités en neurochirurgie par stimulation cérébrale profonde bilatérale des noyaux sous-thalamiques de 2001 à 2015 au CHU de Nice,
- Participation à l'ensemble de l'évaluation pré et post-opératoire, à savoir :
  - Consultations de neurochirurgie, de neurologie, de psychiatrie et d'anesthésie ;
  - Bilans neuropsychologique et comportemental pré et post opératoire comprenant un bilan cognitif, une MADRS, un inventaire apathie, une BREF, et une échelle d'impulsivité fonctionnelle et dysfonctionnelle de Dickman; IRM cérébrale pré-opératoire et IRM ou scanner cérébral post-opératoire
  - IRM post-opératoire ou IRM pré-opératoire et scanner post-opératoire disponibles

### 3) Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une SCP sur une autre cible (GPi, Vim) ou stimulation unilatérale du NST,
- patients n'ayant pas réalisé l'ensemble du bilan pré et postopératoire
- données manquantes dans le dossier médical

### 4) Recueil de données :

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Age et sexe
- Durée d'évolution de la pathologie au moment de la SCP et âge du patient au début de la maladie
- Présence ou non d'antécédents psychiatriques
- Troubles psychiatriques présents et évolutifs en post-opératoire
- Présence de TCI en pré-op et post-op
- Score MADRS préopératoire
- Score à l'inventaire Apathie préopératoire
- Score à la BREF préopératoire
- Score d'impulsivité en pré et postopératoire à l'aide de l'échelle d'impulsivité fonctionnelle et dysfonctionnelle de Dickman
- Dose équivalent en Dopa avant et après la chirurgie

- Contact actif sur chaque électrode pour chaque patient
- Longueur d'impulsion, fréquence et voltage pour chaque électrode de chaque patient
- Prescription ou non d'agonistes dopaminergique en pré et postop

A partir de ces données, nous avons mesuré les deltas de la présence des TCI pré et post op ainsi que les deltas de l'impulsivité fonctionnelle et dysfonctionnelle avant et après l'intervention.

#### 4) Analyse des imageries post-opératoires

Nous avons choisi deux méthodes pour analyser les imageries cérébrales post-opératoires et localiser au mieux les contacts actifs.

##### a) Méthode principale

La méthode consistait à localiser les contacts stimulants à l'aide d'un atlas histologique déformable 3D des ganglions de la base humains, créé par J.Yelnik et E. Bardinet (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009) dans le but d'identifier les structures cérébrales profondes concernées par la stimulation chez chacun des patients.

Cet atlas a été construit à partir d'un cerveau humain obtenu auprès du service des dons du corps de la faculté de Médecine de Paris, et pour lequel une IRM cérébrale a été effectuée avant l'extraction du cerveau de la boîte crânienne. Une analyse histologique centrée sur les ganglions de la base a été effectuée après coupe à congélation du cerveau. Plusieurs colorations ont été utilisées dont principalement la mise en évidence de la calbindine et la méthode de Nissl au crésyl violet afin de définir les contours des structures cérébrales profondes et d'individualiser les subdivisions fonctionnelles des ganglions de la base grâce à la calbindine qui marque de façon préférentielle les territoires limbique et associatif (François et al., 1994 ; Karachi et al., 2002). L'ensemble des coupes a été scanné et les contours digitalisés sous forme d'ensembles de points X, Y, Z identifiés et connectés.

L'IRM a été utilisée pour le recalage des différentes données de l'atlas entre elles ce qui a permis, grâce à une optimisation 3D et multimodale (Nissl, calbindine, images de cryosection, IRM T1 et T2), la production de surfaces 3D anatomiquement et géométriquement consistantes, qui peuvent

être sectionnées selon n'importe quelle orientation.

Cet atlas permet de s'adapter à la conformation particulière du cerveau de chaque patient apportée par son IRM, et d'y ajouter une information de nature histologique, inexistante dans l'IRM, ainsi que la délimitation des différentes subdivisions fonctionnelles des ganglions de la base.

L'adaptation de l'atlas à l'anatomie individuelle de chaque patient est obtenue grâce à un recalage indépendant pour chaque hémisphère. Le recalage est mené en plusieurs étapes successives : mise à l'échelle globale par un ajustement linéaire, délimitation d'une région d'intérêt centrée sur les ganglions de la base, et recalage affine de cette région limitée. Secondairement, l'inspection visuelle permettra de vérifier la qualité de ce recalage automatisé pour chaque patient.

Trois méthodes d'évaluation ont été utilisées pour valider cet atlas : une inspection visuelle standardisée, la comparaison avec les enregistrements per-opératoires à l'aide de microélectrodes, et la comparaison avec les études précédentes sur d'autres atlas. Cet atlas 3 D et son procédé de déformation de l'image ont ainsi prouvé leur robustesse et leur précision.

Cet atlas constitue donc une combinaison unique d'un niveau de résolution histologique, avec des informations au niveau fonctionnel basées sur la coloration à la calbindine, avec un nombre important de coupes (160 sections avec 0,35 mm d'intervalle) et des images par résonance magnétique du même spécimen qui ont permis la construction de surfaces 3D continues et leur adaptation automatique aux dimensions du cerveau de chaque patient par le recalage des images IRM.

#### *b) Méthode complémentaire*

Dans un premier temps, les coordonnées des contacts actifs dans l'espace de l'atlas normalisé en référence au système commissure antérieure-commissure postérieure ont été mesurées, de 2 façons.

La première consistait à relever ces coordonnées sur le logiciel Neuromate du bloc de neurochirurgie du CHU de Nice. Le point de référence était le point intercommissural (à égale distance de la commissure antérieure et de la commissure postérieure).

La seconde méthode utilisait les coordonnées calculées par l'atlas histologique 3D déformable de l'ICM. Le point de référence était cette fois-ci la commissure postérieure.

Trois coordonnées étaient relevées pour chaque contact actif :

- x, représentant la latéralité absolue



- y pour antérieur et postérieur
- z pour la profondeur

Par ailleurs, a également été relevée la distance AC-PC pour chaque patient.

La méthode mise au point par l'équipe du Pr Lemaire (CHU Clermont Ferrand) consistait en une normalisation du montage des électrodes placées dans l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche, sous la forme d'une paire de contacts (pairing) représentée par un vecteur spécifique à chaque patient.

L'objectif était de faciliter la comparaison inter-patients d'effets cliniques globaux, induits par une stimulation bilatérale droite et gauche, simultanée, en condition clinique chronique.

Par convention le vecteur de pairing a été défini par trois coordonnées selon la direction antéro-postérieure (y, dans le plan ACPC), la latéralité (x par rapport à la ligne médiane) et la direction supéro-inférieure (z dans le plan vertical ACPC). C'est la position du contact gauche (son milieu) qui a été arbitrairement choisie comme contact de référence, ainsi un vecteur de  $x = 10$  mm;  $y = -3$  mm et  $z = -2$  mm, signifiera que le contact gauche est plus à gauche de 10 mm, - 3 mm en arrière du droit, et -2 mm au-dessous du droit.

En ajoutant la longueur (norme) du vecteur on obtient ainsi, pour chaque patient, 4 indices de pairing: antward (y), leftward (x) et supward (z) et la longueur (ou norme =  $\sqrt{x^2+y^2+z^2}$ ).

##### 5) Mesure de l'impulsivité

L'impulsivité a été mesurée à l'aide de l'échelle proposée par Dickman (1990), reflétant 2 dimensions de l'impulsivité : l'impulsivité fonctionnelle (réflexion, préméditation et potentiel d'action rapide quand la situation l'exige) et l'impulsivité dysfonctionnelle (pas de réflexion, même quand la situation le demande). Ces 2 types d'impulsivité sont graduées sur un continuum allant de 1 à 11 (pour l'If) et de 1 à 12 (pour l'Idf). Concernant l'If, plus le score est élevé, plus le patient est adapté. Au contraire, concernant l'Idf, plus le score est faible, plus le patient est adapté.

##### 6) Analyses statistiques

Des analyses descriptives de la population ont été réalisées. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type et les variables catégorielles par effectifs et pourcentages.

Les analyses des delta (Idf et If, en valeur brute) selon les coordonnées ont été réalisées à l'aide de coefficients de corrélation de Pearson.

Les analyses des delta ( $\text{Idf} \geq 2$ ,  $\text{If} \geq 2$ ) selon les coordonnées ont été réalisées à l'aide du test de Mann et Whitney. Les analyse des delta TCI ont été réalisées à l'aide du test de Kruskal-Wallis.

Les analyses multivariées des delta ( $\text{Idf} \geq 2$ ,  $\text{If} \geq 2$ ) ont été réalisées à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les résultats sont présentés sous forme d'odd ratio avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les statistiques ont été réalisées sous Stata v12. Tous les tests sont bilatéraux et une  $p\text{-value} < 5\%$  a été considérée comme statistiquement significative.

## **C) Résultats**

### *a) Données générales*

Nous avons étudié la cohorte des patients parkinsoniens opérés par stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques au CHU de Nice entre 2001 et 2015. Parmi cette cohorte, nous avons pu sélectionner 33 patients, opérés entre 2005 et 2015, et pour lesquels nous étions en possession du bilan pré-opératoire complet ainsi que des imageries cérébrales post-opératoires.

### *b) Données démographiques*

Tous les patients inclus présentaient une indication opératoire par stimulation cérébrale profonde bilatérale des noyaux sous-thalamiques.

Après test à la Dopa, leur dopa-sensibilité était considérée comme bonne. Ils ne présentaient aucun trouble cognitif majeur, objectivé par le bilan cognitif. Aucune pathologie associée pouvant contre-indiquer la chirurgie ou l'anesthésie n'avait été relevée. Il n'existait par ailleurs aucune contre-indication psychiatrique majeure à l'intervention.

Parmi les 33 patients sélectionnés, il y avait 13 femmes et 20 hommes.

L'âge moyen de la population incluse était de **65,84±8,44** ans. Le patient le plus âgé avait 78 ans et le plus jeune 34 ans.

L'âge moyen au début de la maladie était de **50,36±9,86** ans, le patient le plus âgé au début de la maladie avait 62 ans et le plus jeune 21 ans.

La durée d'évolution moyenne de la maladie avant chirurgie était de **10,3±6,05** ans, la durée d'évolution la plus longue avant chirurgie était de 35 ans et la plus courte de 4 ans.

*c) Données concernant les patients présentant des TCI en préop*

**14 patients** sur 33 présentaient des **TCI en préopératoire (soit 42,4%)**.

Parmi les patients présentant des **TCI en pré-opératoire**, 5 souffraient de jeu pathologique, 6 d'hypersexualité, 4 d'achats compulsifs, 9 de compulsions alimentaires, 6 d'hyperactivité nocturne, 2 de punding, 2 d'un SDD.

*d) Données concernant les patients présentant des TCI en postop*

**14 patients** sur 33 présentaient des **TCI en postopératoire (soit 42,4%)**.

Parmi les patients présentant des **TCI en post-opératoire**, 2 souffraient de jeu pathologique, 3 d'hypersexualité, 4 d'achats compulsifs, 8 de compulsions alimentaires, 5 d'hyperactivité nocturne, aucun de punding et de SDD.

*e) Données concernant les contacts stimulants*

**Du côté gauche**, le contact 0, le plus profond, était actif chez 2 patients, le contact 1 chez 11 patients, le contact 2 chez 14 patients et le contact 3 chez 6 patients.

**Du côté droit**, le contact 4 (ou 8), le plus profond, était actif chez 6 patients, le contact 5 (ou 9) chez 6 patients, le contact 6 (ou 10) chez 9 patients et le contact 7 (ou 11) chez 11 patients. A noter, dans un cas, une stimulation bipolaire, à savoir l'activation des contacts 9 et 10 sur la même électrode.

Contacts	Côté gauche	Contacts	Côté droit	Total
0	2	4/8	6	8
1	11	5/9	7	18
2	<b>14</b>	6/10	10	<b>24</b>
3	6	7/11	11	17
Total	33		34	

*f) Données concernant les antécédents psychiatriques des patients*

**27 patients** présentaient des antécédents psychiatriques en pré-op.

**6 patients** n'en présentaient pas.

Parmi ceux présentant des antécédents psychiatriques, 14 avaient un antécédent de trouble anxieux, 18 de dépression, 1 seul avait fait un épisode maniaque ou hypomaniaque, 1 seul avait fait une tentative de suicide, 1 seul avait un antécédent d'addiction et 4 avaient été victime d'un épisode délirant ou hallucinatoire sous traitement dopaminergique.

*g) Données concernant la présence de troubles psychiatriques en post opératoire*

**26 patients** présentaient des troubles psychiatriques évolutifs en postop

**7 patients** n'en présentaient pas

Parmi ceux présentant des troubles psychiatriques en postopératoire, 13 souffraient de troubles anxieux, 14 de dépression, aucun ne signalait d'addiction, 3 avaient fait une tentative de suicide, 7 avaient fait un épisode maniaque ou hypomaniaque et 7 avaient présenté un épisode délirant ou hallucinatoire.

*h) Données concernant les évaluations psychométriques et neuropsychologiques des patients en pré-opératoire*

Le score MADRS moyen des patients avant chirurgie était de  $8,18 \pm 6,81$ .

Le score moyen à l'inventaire Apathie était de  $2,76 \pm 5,30$ .

Le score moyen à la BREF était de  $16,09 \pm 1,84$ .

*i) Données concernant la dose équivalente en dopa*

La LED moyenne en pré-op était de  **$1218,18 \pm 328,1$  mg/j** avec une valeur maximale à 1800 et une valeur minimale à 665.

La LED moyenne en post-op était de  **$563,94 \pm 378,6$  mg/j** avec une valeur maximale à 1700 et une valeur minimale à 0.

*j) Données concernant la prescription ou non d'agonistes dopaminergiques*

**26 patients** prenaient des agonistes dopaminergiques en pré-opératoire

**17 patients** prenaient des agonistes en post-op.

*k) Données concernant les paramètres de stimulation*

Le voltage du côté gauche était en moyenne de  $2,85 \pm 0,74$  Volts.

Le voltage droit était en moyenne de  $2,57 \pm 0,65$  Volts.

Le voltage moyen total était de  **$2,71 \pm 0,70$  Volts**.

La longueur d'impulsion moyenne à gauche était de 60 microsecondes, de même pour la droite, d'où une longueur d'impulsion moyenne totale de 60 microsecondes.

La fréquence moyenne du côté gauche était de  $132,88 \pm 12,69$  Hz.

La fréquence moyenne du côté droit était de  $132,88 \pm 12,69$  Hz.

Ainsi, la fréquence moyenne totale était de  **$132,88 \pm 12,69$  Hz**.

*l) Données concernant la localisation des contacts stimulants (via la méthode principale)*

Les imageries utilisées étaient constituées de 29 IRM cérébrales post-opératoires, d'une IRM cérébrale per-opératoire fusionnée au scanner cérébral post-opératoire et de 3 IRM cérébrales pré-opératoires fusionnées avec les scanners cérébraux post-opératoires.

Elles ont été recalées de manière automatique à l'aide de l'atlas histologique 3D déformable puis inspectées visuellement avant le traçage manuel des subdivisions fonctionnelles du NST.

Après relecture des images obtenues, on trouve 41 contacts actifs **dans** le NST, et 25 **en dehors** du NST. 14 patients stimulent de manière bilatérale dans le NST, dont 9 uniquement dans la zone associative. 6 patients n'ont aucun contact stimulant dans le NST.

Ces données ont ensuite été confrontées aux 3 groupes de patients, subdivisés selon la survenue, la disparition ou la persistance de TCI en postopératoire.

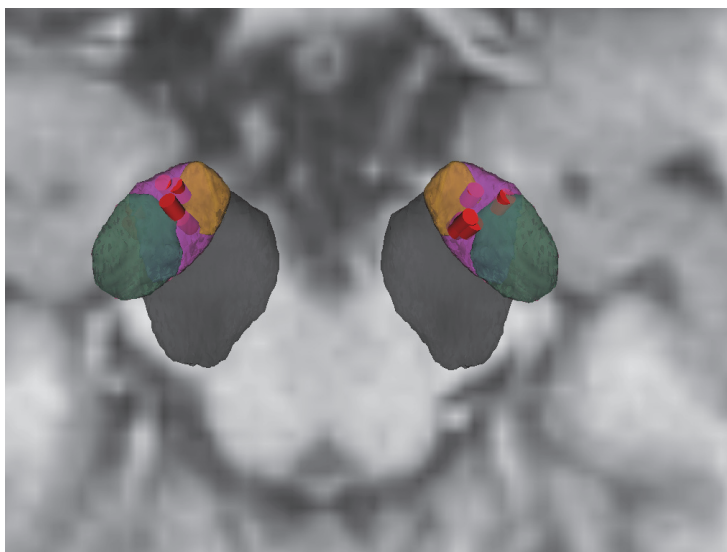
Secondairement, les localisations des plots actifs ont été mises en lien avec les variations de l'impulsivité.

*- CONCERNANT LES TCI*

**Chez les patients ayant présenté des TCI en postopératoire sans TCI en préopératoire (groupe delta TCI=+1)**

On retrouve **10 contacts stimulants** (4 à gauche, 6 à droite) sur 12 dans la zone associative (AS), 2 contacts stimulants sont situés en dehors du noyau (OUT: zone H2 et capsule interne). 4 patients ont les 2 contacts dans la **zone associative**.

2 patients ont 1 contact actif dans l'AS et l'autre contact en dehors du NST (capsule interne et H2).



Localisation des contacts stimulants	Nombre de patients
AS-AS	4
AS-OUT	2
Total	6

*Vue supérieure et postérieure des 2 NST représentés en 3D avec leurs 3 subdivisions fonctionnelles et l'ensemble des contacts stimulants du groupe Delta TCI=+1*

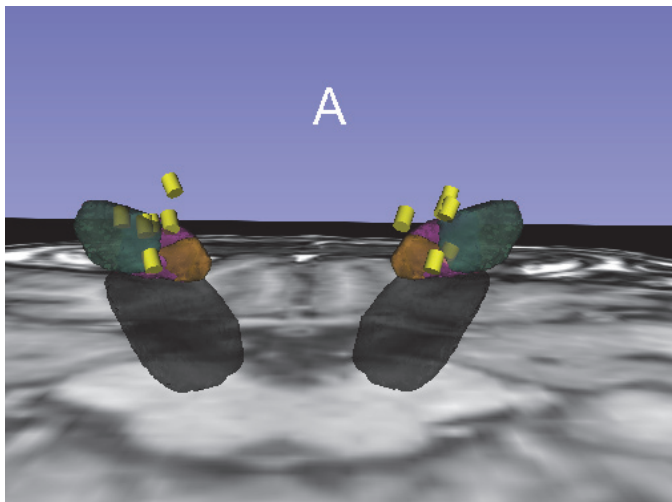
### Chez les patients dont les TCI ont disparu en post-op (delta TCI= -1)

On retrouve **3 contacts stimulants** dans la zone sensorimotrice (à gauche), 2 dans la zone associative (1 à droite, 1 à gauche), 1 à la jonction entre SM et AS (à droite).

Enfin, **6 contacts sur 12** sont en dehors du NST.

**Deux patients** présentent 2 contacts actifs **dans** le NST : SM à gauche et AS à droite d'une part et AS/SM à droite et AS à gauche.

**Deux patients** présentent 1 contact dans la zone sensori-motrice et l'autre à l'extérieur du NST. **Deux patients sur 6** ne possèdent **aucun contact actif dans le NST**.



Localisation des contacts stimulants	Nombre de patients
AS-AS/SM	1
SM-AS	1
SM-OUT	2
OUT-OUT	2
Total	6

*Vue postérieure des 2 NST représentés en 3D avec leurs 3 subdivisions fonctionnelles et l'ensemble des contacts stimulants du groupe Delta TCI=-1*

### Chez les patients dont le delta TCI post-pré-op est nul (delta TCI=0) :

18 contacts sont dans l'AS, 6 dans la zone SM, 1 à la jonction AS/SM, soit **25 contacts dans** le NST, tandis que **17 contacts sont en dehors** du NST.

8 patients stimulent bilatéralement dans le NST (5 AS-AS, 2 AS-SM, 1 SM-SM).

9 patients stimulent unilatéralement dans le NST (6 dans l'AS, 2 dans la SM et 1 à la jonction AS/SM). 4 patients ne stimulent pas du tout dans le NST.

Localisation des contacts stimulants	Nombre de patients
OUT-OUT	4
SM-OUT	2
AS-OUT	6
AS-AS	5
AS/SM-OUT	1
AS-SM	2
SM-SM	1
Total	21

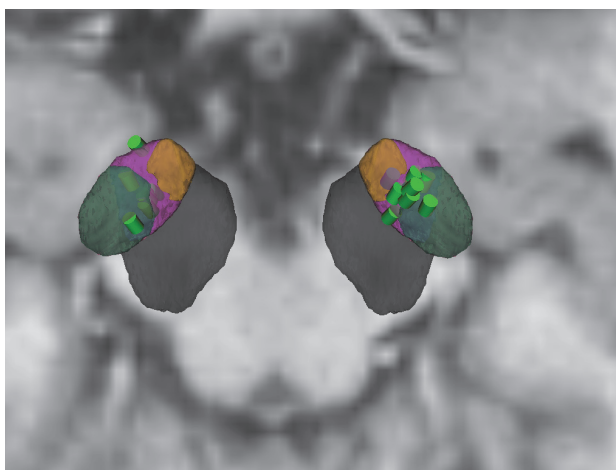
- Dans le sous-groupe de patients présentant des **TCl en pré op et en post op**

**10 contacts** sont dans la **zone associative** (7 à gauche, 3 à droite), 4 dans la zone SM (à droite), 2 (à droite) sont en dehors du NST (1 ZI, 1 SN).

**6 patients sur 8 stimulent bilatéralement DANS le NST** (3 AS-AS; 2 AS-SM ;1SM-SM).

2 patients stimulent d'un côté dans l'AS et de l'autre à l'extérieur du NST.

*A noter, dans ce groupe, la présence d'une stimulation bipolaire du côté droit chez l'un des patients (contacts 9 et 10), l'un des contacts stimulant dans la zone associative, l'autre dans la zone H2. La champ de stimulation a donc été considérée comme étant dans la zone sensorimotrice (située précisément entre les 2 contacts stimulants).*



Localisation des contacts stimulants	Nombre de patients
SM-SM	1
AS-SM	2
AS-AS	3
AS-OUT	2
Total	8

*Vue supérieure et postérieure des 2 NST représentés en 3D avec leurs 3 subdivisions fonctionnelles et l'ensemble des contacts stimulants du sous-groupe TCl pré et postop*

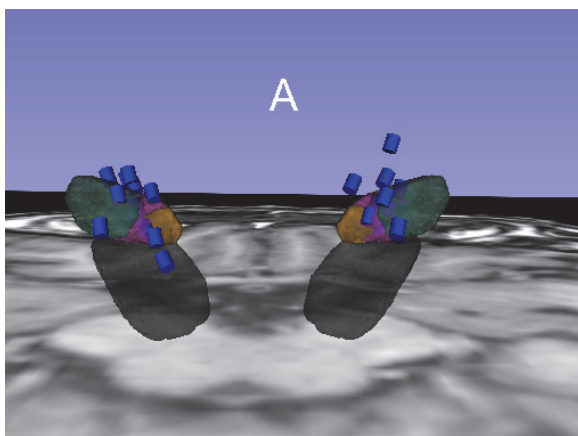


- Dans le sous-groupe des patients n'ayant pas de TCI en pré-op ni en post-op

Concernant les zones stimulées, **8 contacts** sont dans l'AS (4 à gauche et 4 à droite), 2 dans la SM (à droite) et 1 à la jonction AS/SM (à droite), donc au total 11 situés **dans** le NST.

Enfin, **15 contacts** stimulants sont situés **en dehors du NST**, dont 8 dans la ZI (4 à droite et 4 à gauche) et 2 dans la zone H2.

2 patients stimulent bilatéralement dans le NST, 7 stimulent unilatéralement dans le NST. 4 patients sur 13 n'ont aucun contact actif dans le NST.



*Vue postérieure des 2 NST représentés en 3D avec leurs 3 subdivisions fonctionnelles et l'ensemble des contacts stimulants du sous-groupe pas de tci en préop ni en postop*

Localisation des contacts stimulants	Nombre de patients
OUT-OUT	4
SM-OUT	2
AS-OUT	4
AS-AS	2
AS/SM-OUT	1
Total	13

- CONCERNANT LES VARIATIONS DE L'IMPULSIVITE

**Concernant l'impulsivité dysfonctionnelle :**

**Dans le groupe Delta Idf  $\geq 2$  :**

On retrouve 18 patients : 17 contacts sont en dehors du NST, 14 sont dans la zone AS, 4 dans la zone SM et 1 à la jonction AS/SM. On retrouvait, en terme de localisation bilatérale : 6 AS-OUT, 4 OUT-OUT, 3 SM-OUT, 3 AS-AS, 1 AS-AS/SM et 1 AS-SM.

**Dans le groupe Delta Idf < 2 :**

On retrouve 15 patients : 16 contacts sont dans la zone AS, 8 à l'extérieur du NST, 5 dans la zone sensori-motrice, 1 à la jonction AS/SM. On retrouvait, en terme de localisation bilatérale : 6 AS-AS, 2 AS-SM, 1 SM-SM, 2 AS-OUT, 2 OUT-OUT, 1 SM-OUT, 1 AS/SM-OUT

**Concernant l'impulsivité fonctionnelle :****Dans le groupe Delta If  $\geq 2$  :**

On retrouve 7 patients : 5 contacts stimulent dans la zone sensorimotrice, 4 à l'extérieur, 3 la zone associative et 1 à la jonction AS/SM. De manière bilatérale, 2 patients stimulent AS d'un côté et SM de l'autre, 1 AS-AS, 1 SM-SM, 1 AS/SM-OUT, 1 SM-OUT et 1 OUT-OUT.

**Dans le groupe Delta If < 2 :**

On retrouve 26 patients : 26 contacts sont actifs dans la zone associative, 21 à l'extérieur du NST, 4 dans la zone sensorimotrice, 1 à la jonction AS/SM. Bilatéralement, on observe 8 AS-AS, 8 AS-OUT, 5 OUT-OUT, 3 SM-OUT, 1 AS-AS/SM et 1 AS-SM.

*m) Données concernant la localisation des contacts stimulants (via la méthode complémentaire)*

L'analyse des coordonnées brutes (x,y,z) bilatérales des patients ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les différents groupes pré-cités, tant pour les TCI que pour l'impulsivité fonctionnelle ou dysfonctionnelle.

En revanche, l'analyse à l'aide de la méthode de pairing permet de mettre en avant un lien significatif entre les positions des contacts dans les directions supérieure et antérieure, et les variations du delta de l'impulsivité dysfonctionnelle. On retrouve ce lien tant pour le jeu de coordonnées issu du repérage manuel, que pour celui extrait de l'atlas.

Par ailleurs un lien significatif semble exister entre l'impulsivité fonctionnelle et l'impulsivité dysfonctionnelle, à savoir qu'une impulsivité dysfonctionnelle haute serait corrélée à une impulsivité fonctionnelle basse (coefficient de corrélation  $r=0,43$  ( $p=0,01$ )).

Concernant les deltas TCI, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

En analyse multivariée, on observe à la fois une forte corrélation entre l'Idf pré et postop et une corrélation entre les variations de l'Idf et d'autres paramètres. Ainsi, à partir des

coordonnées relevées manuellement, et via la méthode de pairing, on observe une corrélation entre l'augmentation de l'Idf  $\geq 2$  et un contact actif droit plus en avant que le gauche, avec comme cofacteur aggravant l'arrêt des agonistes dopaminergiques (si prescrits en préopératoire) et l'augmentation de la dose quotidienne en dopa. Sur les coordonnées ajustées via l'atlas, on retrouve une corrélation entre l'augmentation de l'Idf  $\geq 2$ , de manière significative, et un contact actif droit plus en avant et plus en haut que le contact gauche. Concernant ces coordonnées, on ne retrouve pas de lien avec la prescription d'agonistes, ni avec la dose équivalente en dopa.

Multivariée, analyse du risque d'avoir une augmentation de l'Idf  $\geq 2$

Coordonnées relevées manuellement	OR	p-value	CI 95%
Antérieur (droit devant le gauche)	0.15	0.029	0.027 – 0.826
Evolution ago (référence: jamais d'agonistes prescrits)			
Arrêt ago	36.4	0.037	1.23 – 1073
Poursuite ago	3.8	0.29	0.32 – 44.6
Delta LED (pourcentage d'augmentation)	1.04	0.046	1.001 – 1.83

Ainsi, plus le contact gauche est en avant par rapport au droit, moins il y a de risque d'une augmentation de l'Idf.

Coordonnées relevées sur l'atlas	OR	p-value	CI95%
Antérieur (droit devant le gauche)	0.65	0.036	0.44 – 0.97
Evolution ago (référence: jamais d'agonistes prescrits)			
Arrêt ago	6.91	0.15	0.49 – 97.9
Poursuite ago	0.92	0.94	0.09 – 9.01
Delta LED (pourcentage d'augmentation)	1.03	0.11	0.99 – 1.07

Plus le contact gauche est en avant par rapport au droit, moins il y a de risque d'augmentation d'Idf.

Coordonnées relevées sur l'atlas	OR	p-value	CI 95%
Supérieur (droit plus haut que le gauche)	0.053	0.026	0.004 – 0.70
Evolution ago (référence : jamais d'ago)			
Arrêt ago	4.03	0.3	0.25 – 65.7
Poursuite ago	0.81	0.87	0.08 – 8.77
Delta LED (pourcentage d'augmentation)	1.04	0.10	0.99 – 1.08

Plus le gauche est en haut par rapport au droit, moins il y a de risque d'augmentation d'Idf.

*n) Données concernant l'évolution de l'impulsivité pré-post-op*

L'impulsivité **fonctionnelle** moyenne pré-opératoire était de **6,24±2,68**.

L'impulsivité **fonctionnelle** moyenne post-opératoire était de **5,76±2,61**.

L'impulsivité **dysfonctionnelle** moyenne pré-opératoire était de **1,94±1,64**.

L'impulsivité **dysfonctionnelle** moyenne post-opératoire était de **3,48±2,40**.

La moyenne des deltas impulsivité **fonctionnelle** postop-préop était de **-0,48±2,80**.

La moyenne des deltas impulsivité **dysfonctionnelle** postop-préop était de **1,55±1,94**.

## **D) Discussion**

### **1) Intérêt de l'étude**

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative fréquente qui impacte de façon majeure la qualité de vie des patients et de leurs aidants. La stimulation cérébrale profonde des NST représente une technique chirurgicale de choix pour améliorer les symptômes invalidants présentés par les personnes atteintes. Les examens conduits lors du bilan pré-opératoire s'efforcent de sélectionner au mieux les patients les plus susceptibles d'être répondeurs à la stimulation et de présenter le moins d'effets secondaires. Malgré cela, un nombre important de patients présente en post-opératoire des troubles comportementaux tels que les TCI. Ces troubles sont eux-mêmes sources de complications socio-familiales importantes pouvant avoir un impact au long cours sur la vie du patient et de ses aidants (divorce, dettes, perte d'emploi, conséquences judiciaires,...). A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant le rôle exact de la DBS des NST dans la survenue de TCI en post-opératoire. Certaines études rapportent un effet favorable de cette technique sur ces troubles, avec une régression partielle ou totale de cette symptomatologie. D'autres études montrent au contraire que cette technique favoriserait la survenue ou n'aurait tout simplement aucun effet sur ces troubles.

En cherchant à localiser de manière précise la position des contacts stimulants au sein de chaque NST, nous souhaitons ainsi pouvoir prédire la survenue de TCI en fonction de la zone stimulée, et comprendre au mieux le rôle du NST dans leur apparition.

### **2) Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude était de déterminer une corrélation entre la survenue de TCI en postopératoire et la localisation précise des électrodes au sein du NST.

L'analyse des résultats semble indiquer d'une part que les contacts stimulants placés **dans** le NST étaient plus susceptibles de provoquer des TCI en postopératoire.

Par ailleurs, la stimulation de la **portion associative** du NST serait à mettre en lien plus particulièrement avec la survenue de TCI, comparativement à la zone sensorimotrice, ou à la portion limbique du NST.

### **3) Objectif secondaire**

L'objectif secondaire de notre étude était de mettre en lien la stimulation bilatérale des NST avec une modification postopératoire de l'impulsivité, mesurée via l'échelle de Dickman.

L'analyse de nos résultats montre en moyenne une diminution de l'impulsivité fonctionnelle et une augmentation de l'impulsivité dysfonctionnelle en postopératoire dans notre cohorte.

### **4) Analyse des résultats et comparaison de notre population avec celle décrite dans la littérature actuelle**

#### *a) Données sociodémographiques des patients opérés*

Notre population était constituée de 33 patients, ce qui est équivalent en terme d'effectif à d'autres études utilisant des procédés de localisation des contacts (De Chazeron et al, 2015; Caire et al, 2009; Hamel et al, 2002; Saint Cyr et al, 2002; Witt et al, 2013; Gee et al, 2015). A noter toutefois l'étude de Welter et al en 2014 qui comportait un effectif bien plus conséquent (309 patients sélectionnés, 262 inclus), augmentant ainsi la significativité des résultats.

Notre étude comportait un nombre plus important d'hommes (20) que de femmes (13), soit 60,6% d'hommes. Le sex ratio de la maladie de Parkinson est de 1 :1, néanmoins certaines études ont montré une prédominance masculine de cette pathologie (sex ratio de 3 :2), ce qui est compatible avec notre échantillon. La plupart des études sur le sujet se situent dans le même rapport (Welter et al (2014); De Chazeron et al, 2015; York et al, 2009).

L'âge moyen des patients de notre étude était de  $65,84 \pm 8,44$  ans, donc une cohorte plutôt âgée par rapport à d'autres études du même type (Welter et al, 2014). Nos patients avaient un début de la maladie moyen à  $50,36 \pm 9,86$  ans, là aussi plus élevé que dans d'autres travaux similaires (York et al, 2009; Saint Cyr et al, 2002; Gee et al, 2015).

L'âge moyen de survenue de la MPI est entre 58 et 62 ans (Tanner et al, 1996), avec dans 10% des cas un début avant l'âge de 40 ans. Notre échantillon peut ainsi être considéré comme ayant un début moyen de la maladie plus jeune que la moyenne, ce qui peut s'expliquer par un plus grand nombre de formes précoces présentées (4 patients avec un début de la maladie avant 40 ans soit 12% de la cohorte, 14 avec un début avant 50 ans, soit 42,4%).

L'âge moyen au moment de l'opération était de  $60,7 \pm 9,54$  ans dans notre échantillon, cohérent avec les données d'autres études similaires (Welter et al, 2014; De Chazeron et al, 2015; Saint Cyr et al, 2002; Witt et al, 2013; Gee et al, 2015). Cela correspond également aux recommandations actuelles préconisant un recours à cette chirurgie préférentiellement avant 70 ans (Fraix et al, 2014).

La durée d'évolution moyenne de la maladie avant chirurgie était, dans notre cohorte, de  $10,3 \pm 6,05$  ans, ce qui est cohérent avec les données d'autres études, citées plus haut, et correspond également aux recommandations sur le sujet (durée d'évolution supérieure à 5 ans) (Fraix et al, 2014).

Dans le groupe **delta TCI = +1**, le ratio homme/femme était de 2 hommes pour 1 femme, l'âge moyen des patients était de  $68,7 \pm 6,3$  ans, l'âge moyen au début de la maladie était de  $55,8 \pm 7,7$  ans, l'âge moyen au moment de l'opération était de  $62 \pm 6,5$  ans, la durée d'évolution moyenne de la maladie avant la chirurgie était de  $6,2 \pm 1,6$  ans.

Dans le groupe **delta TCI = -1**, le ratio homme/femme était de 5 hommes pour 1 femme, l'âge moyen des patients était de  $66,5 \pm 6,3$  ans, l'âge moyen au début de la maladie était de  $49,5 \pm 5,8$  ans, l'âge moyen au moment de l'opération était de  $60 \pm 7,1$  ans, la durée d'évolution moyenne de la maladie avant la chirurgie était de  $10,5 \pm 4,6$  ans.

Dans le groupe **delta TCI = 0**, le ratio homme/femme était de 11 hommes pour 10 femmes, l'âge moyen des patients était de  $64,9 \pm 9,5$  ans, l'âge moyen au début de la maladie était de  $49 \pm 11$  ans, l'âge moyen au moment de l'opération était de  $60,5 \pm 11$  ans, la durée d'évolution moyenne de la maladie avant la chirurgie était de  $11,4 \pm 6,8$  ans.

On note, dans la population delta TCI = +1, deux fois plus d'hommes que de femmes, donnée cohérente avec la littérature, affirmant que le sexe masculin est un facteur de risque de développer des TCI. Dans le groupe delta TCI = -1, le ratio homme/femme est encore plus élevé. Cette donnée est à interpréter en regard du fait que tous les patients de ce groupe présentaient des TCI en préop et cumulaient donc, pour les patients de sexe masculin un second facteur de risque, à savoir des doses plus fortes de traitements dopaminergiques. Dans le dernier groupe, on retrouve un nombre équivalent d'hommes et de femmes.

Ces données sont également à remettre dans le contexte de cette étude, qui comportait, outre un nombre limité de patients, un nombre plus important d'hommes que de femmes initialement.

Concernant les âges moyens présentés, on retrouve, dans le groupe delta TCI= +1, un âge moyen plus élevé, un début de maladie plus tardif et un âge moyen au moment de la chirurgie plus élevé que les autres groupes, ce qui n'est pas cohérent avec les facteurs de risque classiques de TCI dans la MPI, à savoir un âge plus jeune et un début plus précoce de la maladie. En revanche, la durée d'évolution de la maladie est nettement plus courte que dans les autres groupes, ce qui est cette fois-ci en accord avec les données connues sur le sujet.

*b) Données concernant la Dose Quotidienne Equivalente en Dopamine (DQED ou LED)*

La LED moyenne en pré-op était de **1218,18±330,6 mg/j**.

La LED moyenne en post-op était de **563,9±381,6 mg/j**.

Le delta de la LED moyenne était de -654,9 mg/j

Ces données étaient comparables à celles retrouvées dans d'autres études de ce type (De Chazeron et al, 2015).

Dans le groupe **delta TCI = +1** (6 patients)

La LED moyenne en pré op était de **1094,2 ±364,4 mg/j**.

La LED moyenne en post op dans ce groupe était de **382,1±192,1 mg/j**.

Delta LED moyenne= -712,2 mg/j

Dans le groupe **delta TCI = -1** (6 patients)

La LED moyenne en pré op était de **1245,8±226,1 mg/j**.

La LED moyenne en post-op était de **728,3±511,4 mg/j**.

Delta LED moyenne : -517,5 mg/j.

Dans le groupe **delta TCI =0** (21 patients)

La LED moyenne en pré op était de **1245,7±351,1 mg/j**.

La LED moyenne en post op était de **568,9±374,6 mg/j**.

Delta LED moyenne : -676,8 mg/j.



On note une LED moyenne préop dans le groupe **delta TCI= +1** inférieure à la LED moyenne préop de l'ensemble des patients, qui est elle même globalement équivalente à celles des 2 autres groupes.

La LED moyenne postop du groupe **delta TCI =+1** est par ailleurs également inférieure à celle retrouvée dans les 2 autres groupes, notamment du groupe **delta TCI=-1**.

Enfin, on observe une diminution plus importante de la LED moyenne dans le groupe **delta TCI= +1**.

Ainsi, il semblerait, dans notre étude, qu'une LED basse en préop et en postop, ainsi qu'une diminution forte de la dose en postop, soit associée à la survenue de TCI en postop. Cela pourrait s'expliquer notamment par le fait que le praticien, en présence de TCI en postop, se voit dans l'obligation de diminuer de manière importante les doses de dopa pour mettre fin à ces troubles.

**Secondairement, une analyse de ces données en sous groupes a également été effectuée :**

- le premier sous-groupe (TCI avant, TCI après), constitué de 8 patients présentait une LED préop moyenne de **1238,8±375,1 mg/j** et une LED post op moyenne de **468,1±237,2 mg/j** avec un delta LED moyen de **-770,62**.

- le second groupe ( 0 TCI avant, 0 TCI après ), constitué de 13 patients présentait une LED préop moyenne de **1250±351,2 mg/j** et une LED post op moyenne de **631±436 mg/j**. Le delta LED moyenne était de **-619,04**.

On retrouve dans ces sous-groupes une LED post-op plus faible et une diminution plus importante de la dopa en postop dans le groupe rassemblant les patients qui présentent toujours des TCI en postop. La LED moyenne préop est similaire à la LED moyenne générale, ce qui est surprenant, si l'on considère les éléments mis en avant plus haut, à savoir une LED plus faible chez les patients présentant des TCI, dans le but de les faire disparaître.

**Ainsi, il semblerait que, dans notre cohorte, la présence ou la persistance de TCI en postop ne soit pas liée à une dose élevée de dopa.**

*c) Données concernant les antécédents psychiatriques*

27 patients, soit **81,8 %** de notre échantillon, présentaient des antécédents psychiatriques.

18 patients soit **54,5 %** de l'échantillon présentaient un antécédent de dépression.

Selon Reijnders et al (2008), la prévalence de la dépression dans la MPI se situerait entre 40 et 50%, incluant 17% de dépression majeure, 13% de dysthymies et 22% de dépression mineure. Ainsi, notre échantillon se situerait plutôt dans une fourchette haute, en terme de prévalence.

Un trouble anxieux était survenu chez 14 patients, soit 42,4% de nos patients.

Dans la littérature, on retrouve divers troubles anxieux présents chez 60% des parkinsoniens. La prévalence dans notre échantillon peut ainsi être considérée comme moyenne.

On retrouvait 1 cas de tentative de suicide dans les antécédents de nos patients. Les idées suicidaires dans la MPI ne sont pas rares, mais le passage à l'acte l'est beaucoup plus (Rodriguez-Oroz et al, 2009). La survenue d'idées noires est à mettre en lien étroit avec les fluctuations thymiques retrouvées dans la MPI.

Un épisode maniaque ou hypomane était également survenu (3%). Le seul patient affecté avait présenté cet épisode dans le cadre d'un trouble bipolaire, sans lien avec la thérapie de substitution dopaminergique, qui peut, dans les phases « on » induire un état d'hyperactivité voire d'hypomanie avec euphorie (Maricle et al, 1995).

4 patients avaient présenté dans leurs antécédents des symptômes d'allure psychotique à type d'épisode délirant ou hallucinatoire, soit 12% de notre échantillon. Ce type de symptôme est relativement fréquent dans la MPI, surtout les hallucinations (peut affecter plus de 50% des patients), notamment visuelles (22 à 38%) (Leroy et al, 2016; Fenelon et al, 2000).

Enfin, un seul patient (soit 3% de l'échantillon) avait un antécédent d'addiction. Les patients souffrant de la MPI ne sont pas particulièrement prédisposés aux addictions. En effet, les traits classiques de personnalité de ces patients sont plutôt caractérisés par la méticulosité, une certaine introversion, l'anhédonie et l'anxiété (Menza et al, 1993). Elles sont moins en recherche de nouveauté comparativement à des patients contrôles ayant eux mêmes une

personnalité peu encline à la recherche de nouveauté (Jacobs et al, 2001; Ishihara et Brayne, 2006).

La recherche d'antécédents d'addiction est pourtant primordiale, dans le sens où il s'agit d'un facteur de risque de développer des TCI.

*d) Données concernant l'évolution des troubles psychiatriques en postopératoire*

26 patients, soit 78,8% de l'échantillon, présentaient des troubles psychiatriques en postopératoire.

14 patients souffraient de dépression (soit 42,4% du total). Ce chiffre est supérieur à ceux annoncés par d'autres études, à savoir plutôt entre 1,5 et 25% selon les séries, de dépression postopératoire (Jaafari et al, 2009).

On retrouve ici 13 troubles anxieux en post op (soit 39,4% de l'échantillon). Les données concernant le trouble anxieux en postop ne sont pas concordantes selon les séries. Ainsi, on retrouve dans une série rétrospective l'aggravation d'un trouble anxieux préexistant chez 75% des patients (Houeto et al, 2002). Selon d'autres sources, on observe une amélioration de 30 à 65% des troubles anxieux selon les cas et les outils utilisés (Houeto et al, 2006; Funkiewiez, Ardouin et al, 2004).

On retrouve dans notre série 3 cas de tentatives de suicide survenues en postopératoire, soit 9% des cas. Dans la littérature, le taux de suicide ou d'idéations suicidaires en postop se situerait entre 0.5 et 1.5% (Kim et al, 2015). Une étude rassemblant 5311 patients stimulés retrouvait 0,90% de tentatives de suicide en postop (pourcentage de 0,45 pour les suicides) (Voon, Krack et al, 2008). Le pourcentage de tentative de suicide dans notre échantillon est donc élevé, chiffre à attribuer sans doute à la taille limitée de notre échantillon. Les facteurs de risque indépendants évoqués pour les tentatives de suicide et suicide dans la MPI sont la dépression postopératoire, le célibat, et des antécédents de TCI (Voon, Krack et al, 2008). Récemment, il a été suggéré que des attentes irréalistes déçues à propos du résultat chirurgical pourraient avoir un rôle (Castrियो et al, 2014). Les différentes études s'accordent toutefois pour dire qu'il existe une augmentation du risque de suicide en postopératoire. Certains travaux vont même jusqu'à affirmer qu'il existerait un taux de suicide en postop **12 à 15 fois** supérieur au taux retrouvé dans la population générale (Voon, Krack et al, 2008).

En postop, on retrouve, dans notre série, 7 épisodes maniaque ou hypomane soit, 21,2% de notre effectif. Dans la littérature, on retrouve la survenue d'épisodes maniaques ou hypomanes, dans 4 à 15 % des cas, selon Jaafari et al (2009), habituellement dans les 3 mois suivant l'opération (Voon et al, 2006). Ainsi, dans notre effectif, le nombre d'accès maniaque ou hypomane est un peu plus élevé que dans les études sur le sujet.

7 patients ont présenté des symptômes psychotiques à type d'hallucinations ou de délire en postop (21,2%). Une étude reportait que 6% des patients stimulés développaient des hallucinations visuelles ou des symptômes psychotiques, mais leur survenue à court terme en postop ou de manière plus tardive n'était pas clairement énoncée (Volkman et al, 2001). Dans une étude longitudinale, aucune hallucination visuelle n'était reportée dans les 3 premiers mois postop, mais au long terme, 10% ont développé des hallucinations visuelles. Soixante pour cent des patients ayant des hallucinations souffraient également de démence. Par ailleurs, 6% des patients de l'étude ont développé une démence sur le long terme (Krack et Batir, 2003).

Aucun de nos patients ne présentait de problématique d'addiction en postop.

*e) Données concernant l'évolution des troubles psychiatriques entre le préop et le postop*

Parmi les **27 patients** ayant des antécédents de troubles psychiatriques en pré-op, **23** en présentaient en post-op et **4** n'en présentaient pas. 3 patients avaient développé des troubles psychiatriques de novo.

	Trouble psy post-op	Pas de trouble psy post-op	Total
ATCD de trouble psy	23	4	27
Pas d'ATCD de trouble psy	3	3	6
Total	26	7	33

	Trouble anxieux	Dépression	Addiction	TS	Episode maniaque ou hypomaniaque	Episode délirant ou hallucinatoire	Total
Pré-op	14	18	1	1	1	4	39
Post-op	13	14	0	3	7	7	44
Total	27	32	1	4	8	11	83

*f) Données concernant les antécédents de TCI*

On retrouvait dans notre échantillon 14 patients présentant des TCI en pré-op soit 42,4% de l'ensemble.

Selon l'étude de grande ampleur de Weintraub et al, en 2010, on retrouvait **13,6%** de TCI dans une population générale de patients parkinsoniens. On retrouve ainsi, comparativement, dans notre échantillon un nombre élevé de patients présentant des TCI en pré-opérateur.

Dans notre échantillon, on retrouve par ailleurs 6 patients présentant une hypersexualité, soit **18,8%** de l'échantillon, ce qui est un nombre relativement élevé si l'on considère la littérature sur le sujet (2 à 10% selon les séries).

Un jeu pathologique est présent chez 5 soit 15,15% de nos patients, pourcentage là aussi élevé en regard des études sur le sujet : 2 à 6% dans la MPI.

On retrouve dans notre échantillon 4 patients présentant des achats compulsifs, soit 12,12%, encore une fois un pourcentage élevé (0,4 à 5,7% dans la MPI selon les séries).

6 patients présentaient une hyperactivité nocturne, soit 18,18% de l'échantillon.

9 patients présentaient des compulsions alimentaires en pré-op, soit 27,27% de l'échantillon, ce qui est un nombre important comparé aux données dont nous disposons dans la littérature actuelle (4,3%).

2 patients présentaient un punding, soit 6%, pourcentage cette fois ci relativement bas par rapport aux données de la littérature (14%).

Enfin, 2 patients présentaient un SDD, soit 6%, pourcentage proche des données de la littérature (4%).

Concernant l'ensemble des catégories de TCI, excepté le punding, la prévalence de ces troubles est augmentée dans notre étude, par rapport aux prévalences retrouvées dans d'autres travaux. Seul le punding n'est présent que dans 6% des cas, bien moindre que les 14% indiqués dans la littérature.

La prévalence générale des TCI dans notre population parkinsonnienne est également très importante en regard de la prévalence retrouvée dans des études de plus grande ampleur.

Cette différence peut s'expliquer par la taille limitée de notre échantillon. La sélection, pour notre étude, de patients candidats à la chirurgie, donc consommant de plus fortes doses de traitements dopaminergiques et ainsi plus à risque de développer des TCI pourrait également être à l'origine de cette différence statistique.

Par ailleurs, l'absence d'utilisation d'une échelle validée dans le dépistage des TCI pourrait expliquer la présence possible de faux positifs dans notre étude.

#### *g) Données concernant la présence de TCI en post opératoire*

En postopératoire, le nombre de patients présentant des TCI était équivalent au nombre en préopératoire, soit 14 sur 33 (42,4%). Dans l'étude de Kim et al (2013), on retrouve une prévalence de 25,8% en postopératoire, pour un pourcentage de 22,5% en préop. Dans l'étude d'Amami et al (2014), on retrouve 23,2% des patients présentant des TCI en préop, 11 ont disparu dans les 6 mois suivant l'opération, 2 en présentaient toujours 3 ans après la chirurgie, 1 en a présenté de manière transitoire pendant 6 mois, 2 ans après l'opération, mais 6 étaient survenus de novo. Ainsi, on notait en postop immédiat une stabilité du pourcentage de TCI à 23,2% puis une décroissance progressive au cours du temps jusqu'à un pourcentage de 3,6% résiduel. Néanmoins, dans cette étude, si l'on ajoute à ces 13 patients initiaux, les 6 ayant présenté des TCI de novo, on obtient un nombre de patient ayant présenté des TCI en postopératoire de 19, soit 33,9% de l'effectif total ayant présenté à un moment des TCI en postop.

Il semblerait ainsi qu'il existe, de manière absolue, dans notre étude une prévalence élevée de TCI en postop, comparativement à d'autres études sur le sujet. Néanmoins, de manière relative, il est intéressant de constater que notre nombre de patients TCI + est resté stable entre le pré et le postop, ce qui est alors comparable à l'étude de Kim (stabilité) et d'Amami

(stabilité dans le postop immédiat, voire augmentation). Il est utile de préciser toutefois que notre échantillon était plus petit que ceux d'Amami (56) et Kim (89).

**Concernant le détail des TCI présentés en postop par nos patients :**

L'hypersexualité se retrouvait chez 3 patients, soit 9% de l'effectif total.

Le jeu pathologique était présent chez 2 patients, soit 6% de l'ensemble.

4 patients présentaient des achats compulsifs, soit 12,12% de l'échantillon.

5 patients souffraient d'hyperactivité nocturne, soit 15,15%.

8 patients se plaignaient de compulsions alimentaires, soit 24,24%.

Enfin, aucun n'avait développé un punding ou un SDD.

On retrouve dans l'ensemble des catégories une diminution de prévalence, seul le nombre de patient présentant des achats compulsifs demeure stable.

**En s'intéressant à l'évolution des TCI pré-post-op dans notre cohorte, on observe que :**

- **parmi les 14 patients présentant des TCI en préop, 6 patients (43%)** n'en présentaient plus en post-op et **8 (57%)** en avaient toujours.

- **parmi les 14 patients présentant des TCI en postop, 6 patients** (43% des TCI postop, 18% de l'échantillon total) n'en présentaient pas en pré-op (TCI de novo).

- **13 patients** ne présentant pas de TCI en pré-op n'en présentaient pas en postop (indemnes de tout TCI).

En tout, **34 TCI** étaient retrouvés en **pré-opératoire** et **22 en post-opératoire**.

En préopératoire, chaque patient concerné présentait de 0 à 4 TCI, tandis qu'en postop ils en présentaient de 0 à 2.

**Concernant les patients présentant un TCI de type jeu pathologique en pré-op (5),** 3 ne le présentaient plus en post-op, tandis que 2 avaient conservé ce trouble. Aucun TCI de ce type de novo n'a été constaté.

**Concernant les patients présentant un TCI de type hypersexualité en pré-op (6),** seul 1 patient avait conservé ce trouble en post-op, il avait disparu chez 5 personnes, tandis qu'on notait une apparition de novo chez 2 patients.

**Concernant les patients présentant un TCI de type achats compulsifs en pré-op (4),** seule une patiente avait conservé ce TCI, les 3 autres ne le présentant plus, tandis qu'il était apparu de novo chez 3 patients.

**Concernant les patients présentant un TCI de type compulsions alimentaires en pré-op (9),** 4 avaient conservé ce trouble tandis qu'il avait disparu chez 5 patients et était apparu de novo chez 4 patients.

**Concernant les patients ayant présenté une hyperactivité nocturne en pré-op (6),** il n'était conservé que chez 1 personne, avait disparu chez 5 et était apparu en post-op chez 4.

**Concernant les patients ayant présenté des TCI de type punding (2) et SDD (2),** aucun n'était conservé en post-op et aucune manifestation de novo n'était constatée chez d'autres patients.

	TCI post-op	Absence de TCI post-op	Total
TCI pré-op	8	6	14
Absence de TCI pré-op	6	13	19
Total	14	19	33



	Jeu pathologique	Hypersexualité	Achats compulsifs	Alimentation compulsive	Hyperactivité nocturne	Punding	SDD	Total
<b>Pré-op</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>34</b>
<b>Post-op</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>22</b>
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>56</b>

**Les prévalences par TCI retrouvées dans notre population sont globalement proches de celles retrouvées dans l'étude de Kim et al (2013) et Amami et al (2014) (excepté achats compulsifs chez Amami).**

*h) Données concernant le bilan neuropsychologique préopératoire*

Le score MADRS, correspondant à la passation de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg cote la dépression chez le sujet de 0 à 60.

La MADRS moyenne de nos patients était de  $8,18 \pm 6,81$ , ce qui correspond à une « dépression légère ».

La BREF (Batterie Rapide d'Efficiace Frontale) est un moyen d'évaluation rapide des fonctions exécutives. Elle se compose de 6 sous-tests : l'épreuve des similitudes (pour explorer l'élaboration conceptuelle), l'épreuve d'évocation lexicale (pour explorer la flexibilité mentale), la séquence gestuelle de Luria (pour explorer la programmation des actes moteurs), l'épreuve des consignes conflictuelles (pour explorer la sensibilité aux interférences), l'épreuve Go/No Go (pour explorer le contrôle inhibiteur) et la recherche d'un comportement de préhension (pour explorer l'autonomie environnementale).

Nous avons ainsi cherché à mettre en lumière un syndrome dyséxecutif ou frontal chez nos patients. Un score à la BREF inférieur à 16 est anormal.

Nos patients avaient un score à la BREF en moyenne de  $16,09 \pm 1,84$ .

Les patients de notre échantillon sont donc en moyenne dans les normes pour ce qui est des résultats à la BREF. Ce résultat est similaire à celui obtenu dans une population proche dans l'étude de Stefanini (2015).

*i) Données concernant le bilan comportemental préopératoire*

L'apathie était évaluée à l'aide de l'inventaire Apathie, coté sur 36 et comportant 3 sous scores (sur 12 chacun) : émoussement affectif, perte d'initiative et perte d'intérêt.

L'intérêt de ce score est de situer nos patients sur un continuum hypo-hyperdopaminergie, l'apathie étant le marqueur d'un comportement plutôt marqué par l'hypodopaminergie.

Le score moyen de nos patients à cette échelle en préop était de  $2,76 \pm 1,84$ , soit un score relativement faible, attestant d'une absence d'apathie pathologique chez nos patients. Ce score est concordant avec celui retrouvé par Stefanini (2015) dans son étude sur l'impulsivité et les TCI dans la MPI après SCP.

*j) Données concernant les contacts stimulants et les paramètres de stimulation*

On retrouve dans notre étude un choix préférentiel des contacts 1 et 2 à gauche et des contacts 6 (10) et 7 (11) à droite. Dans la littérature, on retrouve une sélection préférentielle des plots plutôt médians (contacts 1 et 2 à gauche et 5/9 et 6/10 à droite) (Voges et al, 2002) pour la stimulation, du fait de la situation théorique de ces plots au centre du NST. Dans notre échantillon, le choix du plot 7/11 dans 1/3 des cas est ainsi plutôt discordant avec les éléments émanant de la littérature sur le sujet.

Contacts	Côté gauche	Contacts	Côté droit	Total
0	2	4/8	6	8
1	11	5/9	7	18
2	14	6/10	10	24
3	6	7/11	11	17
Total	33		34	

Les paramètres optimaux de stimulation sont un voltage entre 2 et 3,5 V, une fréquence à 130 Hz et une durée d'impulsion électrique de 60 microsecondes. (Rodriguez-Oroz et al, 2005 ; Benabid et al, 2009). Nos paramètres moyens étant de  $2,71 \pm 0,70$  volts, 60 microsecondes de longueur d'impulsion et  $132,88 \text{Hz} \pm 12,69 \text{Hz}$  pour la fréquence, nous nous situons donc dans une stimulation optimale, telle que décrite par la littérature sur le sujet.

Par ailleurs, une stimulation monopolaire est usuellement conseillée. Dans notre cohorte, seul un patient présentait une stimulation bipolaire, d'un seul côté (droit): les contacts 9 et 10 étaient stimulés simultanément.

*k) Données concernant la prescription d'agonistes*

Parmi les 26 patients traités notamment par agonistes en pré-op, 16 en prenaient toujours en post-op et 10 n'en prenaient plus. 1 seul patient en prenait en post-op sans en avoir pris en pré-op. 6 patients n'en prenaient ni en pré-op ni en post-op.

Parmi les 26 patients sous agonistes en pré-op, 12 présentaient des TCI. 2 présentaient des TCI sans être traités par agonistes.

Parmi les 17 patients sous agonistes en post-op, 8 présentaient des TCI. 6 patients présentaient des TCI sans prise d'agonistes.

	Agonistes post-op	Pas d'agonistes post-op	Total
Agonistes pré-op	16	10	26
Pas d'agonistes pré-op	1	6	7
Total	17	16	33

*Dans le groupe delta TCI = +1, 3 patients sur 6 sont traités par agonistes dopaminergiques en postop, soit la moitié de l'ensemble. Parmi ces 3 patients, seul un seul était déjà traité par agonistes dopaminergiques en pré-op.*

*Dans le groupe delta TCI = -1, 3 patients sur 6 étaient traités par agonistes en post op soit la moitié. Tous les 3 étaient déjà traités par agonistes en préop. Parmi les 3 n'ayant pas d'agonistes en postop, 2 en prenaient en préopérateur.*

*Dans le groupe delta TCI=0, 11 patients sur 21 prenaient des agonistes en post op, tous en prenaient déjà en préop.*

*Dans le sous-groupe 1 (TCI en préop ET en postop), 5 patients sur 8 prenaient des agonistes en postop, tous en prenaient déjà en préop.*

Dans le sous-groupe 2 (pas de TCI en préop ni en postop), 6 patients sur 13 prenaient des agonistes en post op, tous en prenaient déjà en préop.

**Ainsi, ces résultats sont en faveur d'une absence de corrélation entre la prise d'agonistes en postopératoire et la survenue de TCI. En effet, seule la moitié des patients ayant présenté des TCI de novo prenait des agonistes. L'un d'entre eux était par ailleurs déjà traité par agonistes en préop, sans toutefois présenter de trouble. Enfin, près de la moitié (3 sur 8) de ceux en présentant toujours en postop n'en prenaient plus.**

*l) Données concernant l'analyse des contacts stimulants (méthode principale)*

- Concernant les TCI

*Dans le premier groupe (delta TCI =+1), on note que plus de 3/4 (10 sur 12, soit 83,33%) des contacts stimulants sont situés dans la zone **associative**, tandis que les 2/3 des patients sont stimulés **bilatéralement dans** la zone associative.*

**TOUS** les patients ont au moins 1 de leurs contacts actifs **DANS** la zone associative.

**AU TOTAL : stimulation préférentielle de la zone associative dans ce groupe**

*Dans le second groupe (delta TCI =-1) on note que la **moitié** (6 sur 12) des contacts stimulants sont situés **en dehors** du noyau. Un petit nombre de patients (3/12, soit 25%) est stimulé de manière **unilatérale** dans la **zone sensorimotrice** du NST. **4 patients sur 6** ont au moins un contact actif en relation directe avec la **SM**.*

**2 patients sur 6**, soit 1/3 des patients ne possèdent aucun contact actif dans le NST.

**AU TOTAL : stimulation préférentielle en dehors du NST et au sein de la zone sensorimotrice, dans ce groupe**

*Dans le troisième groupe (delta TCI=0), on retrouve 17 contacts, soit 42,86% de l'ensemble **en dehors** du NST, et 25 contacts **dans** le NST (18 dans AS, 6 dans SM et 1 dans AS/SM).*

En analysant la position bilatérale pour chaque patient, on observe que 17 patients disposent au moins d'un contact actif **dans** le NST, et **13** présentent 1 contact stimulant au moins **en dehors**. Parmi ceux présentant un contact actif au moins dans le NST, 14 stimulent de manière directe la zone AS.

**4 patients** ne disposent d'aucun contact actif dans le NST. **8 patients** stimulent **bilatéralement dans** le NST.

**AU TOTAL : hétérogénéité des localisations dans ce groupe, avec toutefois une prédominance dans le NST, notamment dans la zone AS.**

*Dans l'analyse en sous-groupes, on retrouve, dans le groupe ayant présenté des TCI en pré et en postop, plus de la moitié (10 sur 16, soit 62,5%) des contacts stimulants situés dans la zone associative. 7 patients sur 8 ont au moins 1 contact actif en relation directe avec AS. 3 patients sur 8 (soit 37,5%) stimulent bilatéralement dans la zone associative. 2 patients présentent 1 contact actif dans AS d'un côté et l'autre contact actif dans SM de l'autre côté. 1 patient stimule bilatéralement dans SM.*

**Donc 6 patients sur 8 stimulent bilatéralement dans le NST.**

**AU TOTAL : stimulation préférentielle dans la zone associative dans ce sous-groupe**

Dans le sous- groupe n'ayant pas de TCI en préop ni en postop, plus de la moitié des contacts stimulants (15 sur 26, soit 57,7%) sont situés en dehors du noyau. 8 sur 26 (soit 30,77%) sont dans la zone AS et 2 sur 26 (soit 7,7%) sont dans la zone SM.

**11 patients sur 13 (84,6%)** ont au moins un de leurs contacts actifs en dehors du NST, **7 sur 13 (53,8%)** ont au moins l'un de leurs contacts actifs en relation directe avec la zone AS, **3 sur 13 (23,1%)** ont au moins un contact actif en relation avec la zone SM.

**Seuls 2 patients** présentent leurs 2 contacts actifs en relation directe bilatérale avec le NST, dans la zone AS.

**4 patients sur 13** n'ont aucun contact actif dans le NST.

**AU TOTAL : stimulation préférentielle en dehors du NST dans ce sous-groupe**

**Ainsi, ces résultats, bien que ne concernant qu'un échantillon réduit de patients, seraient plutôt en faveur d'un risque majoré de survenue ou de persistance de TCI en cas de stimulation de manière préférentiellement bilatérale dans la zone associative. Tandis qu'une stimulation de la zone sensorimotrice ou de l'extérieur du NST serait plutôt associée à l'absence ou la disparition de TCI préexistants.**

Ces résultats viennent confirmer les travaux affirmant qu'une stimulation plus antéro-médiale, au niveau des zones associatives et limbiques du STN, pourrait être à l'origine de troubles psycho-comportementaux (Mallet et al, 2007 ; Welter et al, 2014). Les études précédentes sur le sujet associaient la jonction associativo-limbique (Mallet et al, 2007), la zone limbique

(Welter et al, 2014) voire la substance noire (Ulla et al, 2011) avec la survenue d'états hypomanes postopératoire.

Notre étude, qui était la seule à s'intéresser plus spécifiquement aux TCI, associe la survenue de ce type de trouble plus particulièrement avec la stimulation de la zone associative, préférentiellement de manière bilatérale.

Les mécanismes à l'origine de la survenue de troubles psycho-comportementaux en postop sont cependant complexes et, comme l'a souligné Schüpbach (2012), dépendent de plusieurs facteurs (axe hypo-hyperdopaminergique, dénervation mésolimbique interindividuelle, localisation des contacts stimulants, ...).

Ainsi la stimulation de la zone associative, même de façon bilatérale, bien que semblant favoriser leur apparition, n'apparaît pas comme suffisante à la survenue de TCI. Dans notre étude, on observe que cette zone est stimulée unilatéralement chez 2 patients dont les TCI ont disparu en postop et chez 7 patients (dont 2 bilatéralement) n'ayant présenté aucun TCI tout au long de l'évolution de leur maladie.

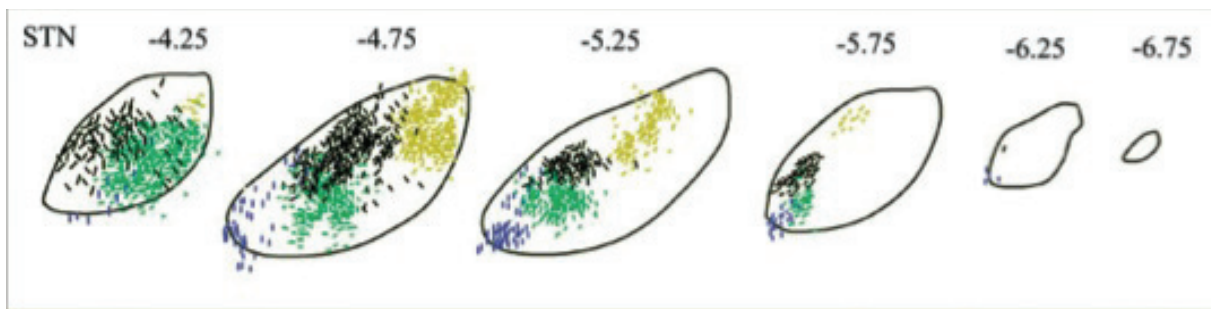
L'étude de Mallet et al (2007), montrant que la stimulation d'un contact plus ventral, dans la zone associative, chez 2 patients parkinsoniens, induisait un état hypomane tout en ayant une meilleure efficacité motrice que certaines zones plus dorsales ou plus ventrales (qui elles mêmes étaient situées dans la zone AS et ne produisaient pas d'effets secondaires neuropsychiatriques), indique que les 3 modalités fonctionnelles du STN (limbique, associative et sensorimotrice) ne sont pas parfaitement ségréguées mais pourraient être subtilement combinées dans le petit volume du noyau. Ces informations seraient distribuées selon un gradient médio-latéral au sein du STN de chaque individu, les limites anatomiques précises de chaque composante étant progressives et pouvant même varier interindividuellement. Cela expliquerait notamment que des variations minimales de placement de l'électrode pourraient induire des effets différents chez différents patients.

Le NST serait ainsi un « nœud » (nexus) intégrant les composantes motrices, cognitives et émotionnelles du comportement. Des informations motrices, limbiques et associatives pourraient ainsi être combinées dans un même message de sortie.

Par ailleurs, les travaux effectués en 2004 par Grabli et al. et François et al. mettaient en évidence, après injection de traceur dans différentes portions du globus pallidus externe du singe, connues pour produire des symptômes moteurs ou psycho-comportementaux, l'activation en aval de différentes zones du NST, en fonction du site d'injection et donc des symptômes retrouvés (mouvements anormaux, troubles attentionnels seuls ou avec hyperactivité, stéréotypies) (voir schéma ci-dessous). Le gradient observé n'est ainsi pas

constitué de zones nettement délimitées, mais d'activation partielle de certaines portions du NST qui se superposent entre elles.

Ces données expérimentales nous permettent également de mieux expliquer en quoi la stimulation de zones très proches au sein du NST peut provoquer l'apparition de symptômes différents.



Comparaison entre les différents territoires activés dans le NST après injection d'un traceur dans différentes portions du globus pallidus externe chez le singe. Le territoire jaune correspond à l'apparition de mouvements anormaux, le vert à des troubles attentionnels seuls ou avec hyperactivité (noir) et le bleu à des stéréotypies.

Il est intéressant de noter une superposition de certains territoires entre eux (noir et vert par exemple). (François et al, 2004)

Les travaux de Karachi et al en 2009 viennent confirmer ces résultats. Ainsi, l'injection d'un agoniste des récepteurs au GABA dans la zone sensorimotrice du STN de singes entrainera des mouvements anormaux, tandis qu'un antagoniste des récepteurs au GABA entrainera à la fois des mouvements anormaux en stimulant la portion SM mais également des symptômes psycho-comportementaux lors de la stimulation de zones plus antéro-médiales (associativo- limbique). Il est également intéressant de noter que les injections dans la partie intermédiaire du NST (associative) étaient responsables (en l'absence de possibilité d'une évaluation cognitive fine) soit de troubles du comportement, soit de mouvements anormaux, ce qui confirme l'hypothèse d'une combinaison subtile des fibres sensorimotrice, associatives et limbiques au sein d'un même territoire.

Ces symptômes moteurs et psycho-comportementaux étaient par ailleurs plus intenses que ceux décrits par Grabli et al (2004) en stimulant le Gpe. Ceci confirme ainsi le rôle central du NST dans la régulation des fonctions motrices, associatives et limbiques au sein des ganglions de la base.

- Concernant l'impulsivité

### **Concernant l'impulsivité dysfonctionnelle :**

*Dans le groupe Delta  $Idf \geq 2$  :*

Près de la moitié des contacts stimulants se situent à l'extérieur du NST (17 sur 36), 39 % sont dans la zone associative. 1/3 des patients stimulent d'un côté dans la zone AS et de l'autre à l'extérieur du NST, 4 patients n'ont aucun contact actif dans le NST, 5 stimulent bilatéralement dans le NST, dont 3 dans la zone associative des 2 côtés.

*Dans le groupe Delta  $Idf < 2$  :*

Plus de la moitié des contacts (16/30) sont actifs dans la zone AS, ¼ à l'extérieur du NST. 9 patients stimulent bilatéralement dans le NST, 2 n'ont aucun contact avec le NST. Plus de la moitié (6/15) des patients stimulent bilatéralement dans zone associative.

**Ainsi, on retrouve une augmentation de l'Idf significativement si la stimulation se situe dans la zone associative ou à l'extérieur du NST. Par ailleurs, on observe une stabilité ou une diminution de l'Idf si la stimulation prend place dans la zone associative plutôt.**

### **Concernant l'impulsivité fonctionnelle :**

*Dans le groupe Delta  $If \geq 2$  :*

35,7% (5/14) des contacts sont situés dans la zone sensorimotrice, 28,6% (4/14) à l'extérieur du NST. 4 patients sur 7, donc plus de la moitié, stimulent bilatéralement dans le noyau. 1 seul patient ne stimule pas du tout dans le NST. L'association retrouvée en priorité est AS-SM, chez 2 patients.

*Dans le groupe Delta  $If < 2$  :*

La moitié des contacts actifs sont dans la zone associative, 40% (21/52) à l'extérieur du NST. 10 patients stimulent bilatéralement dans le noyau, 5 n'ont aucun contact dans le NST. 8



patients sur 26, soit 31% stimulent bilatéralement dans la zone associative, 18 patients ont au moins un de leur contact dans AS, 16 patients ont au moins un de leur contact à l'extérieur du NST.

**Ainsi, on observe une augmentation considérée comme significative de l'If si la stimulation prend place plutôt dans la zone sensorimotrice ou à l'extérieur du NST. Tandis qu'une stimulation plutôt dans la zone associative ou à l'extérieur correspondrait à une stabilité ou une diminution de l'If.**

Toutefois, en l'absence d'analyse statistique fiable de ces données et au vu de l'hétérogénéité de ces résultats, qui, rappelons le, portent sur un échantillon réduit de patients, il nous semble difficile de conclure à un lien éventuel entre des modifications de l'impulsivité dans ses dimensions fonctionnelles et dysfonctionnelles et la localisation des plots stimulants dans le NST.

*m) Données concernant l'analyse des contacts stimulants (méthode complémentaire)*

Concernant les TCI, on ne note aucune corrélation significative, tant dans l'analyse des coordonnées brutes, qu'avec la méthode de pairing.

En revanche, on observe, avec la méthode de pairing, une corrélation significative entre une augmentation de l'impulsivité dysfonctionnelle en postopératoire et une localisation plus antérieure (relevé manuel et atlas) et supérieure (atlas) du contact droit par rapport au contact gauche. Cette méthode de localisation relative des contacts stimulants ne nous permet pas d'obtenir la situation exacte des électrodes, mais ces résultats suggèrent que des structures anatomiques sensiblement différentes sont stimulées lorsque sont observés des effets dans la dimension Idf. On pourrait, par exemple, supposer qu'un contact plus en avant et plus supérieur à droite, stimulerait plutôt dans des territoires extérieurs au NST, notamment dans la zone H2 des champs de Forel et dans la zona incerta, qui se situent justement en avant et au dessus du NST. Cela viendrait ainsi confirmer les données extraites des reconstructions de l'atlas, dans la méthode précédente, indiquant une possible corrélation entre une stimulation en dehors du NST et l'augmentation de l'Idf en postop.

Il convient toutefois de rester prudent concernant ces résultats du fait de l'absence de données statistiques disponibles pour évaluer leur significativité. Et, encore une fois, la localisation

n'étant que relative, on ne peut qu'émettre des suppositions concernant la disposition réelle des contacts au sein de chaque hémisphère.

Enfin, l'arrêt des agonistes et l'augmentation de la LED semblent être des cofacteurs aggravants d'une augmentation de l'IDf. Dans ce contexte, il est possible que l'arrêt des agonistes soit non pas la cause mais la conséquence de l'augmentation de l'IDf. Un comportement plus impulsif rapporté par le patient ou son entourage aurait ainsi pu alerter le praticien, qui aurait ainsi arrêté la prescription de cette classe thérapeutique. Concernant la LED, une augmentation de la dose équivalente en dopa, notamment dans le but de compenser l'arrêt des agonistes en ce qui concerne les effets sur les symptômes moteurs, pourrait expliquer l'augmentation de cette forme d'impulsivité.

*m) Données concernant l'évolution de l'impulsivité préop-postop*

L'impulsivité fonctionnelle moyenne pré-opératoire était de **6,24±2,68**.

L'impulsivité fonctionnelle moyenne post-opératoire était de **5,76±2,61**.

L'impulsivité dysfonctionnelle moyenne pré-opératoire était de **1,94±1,64**.

L'impulsivité dysfonctionnelle moyenne post-opératoire était de **3,48±2,40**.

La moyenne des deltas impulsivité fonctionnelle postop-préop était de **-0,48±2,80**.

La moyenne des deltas impulsivité dysfonctionnelle postop-préop était de **1,55±1,94**.

On observe ainsi une évolution de l'impulsivité préop-postop dans le sens d'une diminution de l'impulsivité fonctionnelle et d'une augmentation de l'impulsivité dysfonctionnelle. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés par Stefanini (2015) qui montrait une diminution de l'impulsivité fonctionnelle et une augmentation significative de l'impulsivité dysfonctionnelle en postopératoire, ainsi que de son delta. Par ailleurs, cela est cohérent avec les études indiquant que la DBS augmenterait l'impulsivité (Frank et al, 2007 ; Hälbig et al, 2009 ; Schüpbach, 2012).

## **5) Analyse des limites**

Notre étude comporte certains biais qui limitent l'extrapolation de ses résultats à une population plus importante de patients parkinsoniens stimulés par SCP.

D'une part, il existe des **limites liées aux critères de sélection des patients de l'échantillon** :

- Il s'agit d'une étude rétrospective
- Un nombre limité de patients a été inclus dans notre étude, du fait du faible nombre de dossiers médicaux contenant l'ensemble des données nécessaires. Par ailleurs, la restriction de ce travail aux patients opérés dans un seul centre limitait également le nombre d'inclusions. Ceci entraîne ainsi un biais de sélection.
- Un biais de déclaration : les données recueillies, notamment les antécédents psychiatriques des patients ou la présence de TCI, pouvaient être dissimulées volontairement ou non par le patient. L'interrogatoire systématique d'un proche de chaque patient concernant la présence de TCI, lors des bilans comportementaux, permet de limiter en pratique la survenue de ce type de biais.

### **Limites des échelles choisies pour le dépistage des troubles**

Concernant le dépistage des TCI, aucune échelle spécifique de dépistage des TCI n'avait été utilisée de manière systématique dans les bilans comportementaux. Les bilans plus récents intégraient un passage de l'Echelle d'Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson (ECMP; Ardouin et al, 2009). Les critères de diagnostic des TCI sont donc ceux proposés dans la littérature.

Concernant la mesure de l'impulsivité, l'échelle de Dickman, bien qu'ayant été validée en langue française, n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson. S'agissant par ailleurs d'une autoévaluation, le risque de biais déclaratif est présent. La présence d'un proche du patient pendant l'évaluation comportementale devrait cependant limiter ce type de biais.

### **Limites liées aux caractéristiques de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive, sur une série de cas, avec la description de cas comparables et atteints de la même pathologie. Il manque ainsi la comparaison avec un groupe témoin ou un autre groupe de cas. Il s'agit donc d'un biais méthodologique intrinsèque à ce type d'étude.

Du fait de données manquantes dans les dossiers médicaux utilisés, nous n'avons pu relever les scores moteurs pré et postopératoire. De ce fait, bien qu'évaluant les troubles comportementaux et leur corrélation avec la position des contacts stimulants, nous n'avons pu mettre en lien ces résultats avec le succès chirurgical sur le plan moteur.

Par ailleurs, les méthodes utilisées pour localiser les contacts stimulants, bien qu'ayant montré leur robustesse, comportent certaines limites.

Ainsi, concernant l'atlas, il est à noter qu'il est basé sur un spécimen humain unique, avec ses propres spécificités, qui pourrait ainsi présenter des différences avec l'anatomie de nos patients. Par ailleurs, nous n'avons pas d'information sur la qualité du recalage effectué pour chaque imagerie cérébrale. De plus, les subdivisions fonctionnelles du NST n'apparaissant pas chez l'être humain suite aux différentes techniques de coloration, elles sont exprimées par homologie avec celles du singe, ce qui pourrait expliquer certaines différences. Enfin, malgré un degré de résolution élevé (1mm), une différence reste possible entre la localisation réelle des plots stimulants et la localisation affichée par l'atlas.

Concernant la méthode de pairing des coordonnées, il s'agit d'une évaluation relative de la position d'un contact par rapport à l'autre, ce qui permet certes d'évaluer conjointement les 2 contacts stimulants et de les comparer à ceux d'autres patients, mais ne permet pas de situer les contacts de manière précise dans et autour des NST.

L'analyse des coordonnées brutes permet de s'approcher de la localisation exacte, mais sans toutefois lier les 2 côtés entre eux. Enfin, le relevé manuel de ces données, sans relecture systématique par un second examinateur, pourrait induire également un biais.

## **6) Perspectives de recherche**

S'inscrivant dans des problématiques très actuelles, le vieillissement de la population et les maladies neuro-dégénératives qui y sont associées, cette étude, bien que comportant certaines limites, permet de mettre en lumière la relation entre la localisation des plots thérapeutiques et la survenue de troubles du contrôle des impulsions.

Afin d'obtenir une significativité plus importante et de valider ainsi ces résultats encourageants, il serait intéressant d'envisager certaines pistes de recherche futures:

- Organiser une étude prospective comportant un plus grand effectif et multiplier les centres d'investigation, afin d'augmenter la puissance

- Proposer une échelle spécifique de dépistage des TCI, si possible comportant une hétéroévaluation des troubles avec l'aide des proches, afin de diminuer le risque de biais déclaratif
  
- Relever les scores moteurs pré et postopératoires, afin d'évaluer le succès en terme fonctionnel de cette chirurgie chez nos patients et ainsi corréler l'efficacité sur le plan moteur avec la localisation précise des plots stimulants.
  
- Appairer la cohorte de patients parkinsoniens avec un groupe témoin de patients non malades, et possédant les mêmes caractéristiques socio-démographiques, afin de pouvoir comparer les données récupérées
  
- Etendre le sujet à l'étude de l'impulsivité, via notamment une hétéroévaluation  $\pm$  des tests psychométriques d'évaluation de l'impulsivité, et corréler les résultats avec la localisation des plots stimulants.

Ces différentes propositions permettraient non seulement de confirmer le lien entre la stimulation de certaines zones du NST et l'apparition de TCI ainsi que l'augmentation de l'impulsivité, mais également de prévenir la survenue de ces troubles en sélectionnant au mieux les patients à opérer et en ciblant plus précisément le territoire à stimuler.

## CONCLUSION

Ce travail de thèse s'est intéressé à la survenue de troubles du contrôle des impulsions en postopératoire d'une stimulation cérébrale profonde des NST dans la maladie de Parkinson idiopathique. Du fait de la prévalence élevée de la MPI et des conséquences psychosociales désastreuses des TCI pour le patient et son entourage, il est primordial de pouvoir prévenir au mieux leur apparition après SCP.

En l'absence de consensus actuel sur les causes de la survenue de TCI après ce type d'opération, notre étude s'est intéressée à la localisation des contacts stimulants au sein du NST et à leur corrélation avec l'apparition de TCI en postop. L'objectif étant ainsi d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de ces troubles mais également de pouvoir prévenir leur apparition, notamment en sélectionnant au mieux les patients candidats à la chirurgie et en ciblant de manière préférentielle une zone du NST non pourvoyeuse de troubles psycho-comportementaux.

L'originalité de notre étude résidait dans l'utilisation d'un atlas déformable 3D permettant de visualiser au plus près les NST de nos patients et leurs subdivisions fonctionnelles.

Les résultats de cette étude nous permettent de dessiner une certaine tendance concernant la localisation anatomique des plots favorisant la survenue de TCI. En effet, il semblerait que l'apparition de ce type de trouble en postopératoire soit en lien avec la position du contact stimulant non seulement à l'intérieur du NST, mais plus précisément dans la zone associative de ce noyau. Il apparaît toutefois que la stimulation seule de la zone associative, même bilatéralement, ne permette pas d'expliquer l'apparition de ces troubles. En effet, il existerait un effet probable de plusieurs autres facteurs, notamment des traitements dopaminergiques ou de la dénervation mésolimbique interindividuelle. Par ailleurs, concernant plus précisément les territoires du NST, il est probable que la stimulation de la zone associative, dans son ensemble, ne soit pas pourvoyeuse, à elle seule, de TCI. En revanche, une stimulation plus ventrale au sein de cette subdivision, notamment au contact partiel de la zone limbique, pourrait favoriser la survenue de ce type de troubles. Une subtile combinaison des informations motrices, associatives et limbiques au sein du NST, le long d'un gradient médio-latéral, permettrait d'expliquer ces différences observées.

Les résultats de cette étude, ne concernant qu'un nombre limité de patients, nécessitent évidemment d'être confirmés par des travaux de puissance suffisante. Néanmoins, il nous permettent de repousser les limites de nos connaissances sur les TCI après stimulation des

noyaux sous-thalamiques, notamment en s'approchant au plus près de la réalité anatomique de chacun de nos patients. Ils permettent également d'envisager à l'avenir une prise en charge personnalisée pour chaque individu, fonction de ses susceptibilités propres.

## CAS CLINIQUES

### Cas clinique 1

#### **Hypersexualité, compulsions alimentaires et achats compulsifs après SCP**

M.BS est un patient âgé de 78 ans, dont la maladie de Parkinson a débuté en 1999 par des troubles de la marche. Des fluctuations motrices importantes sont observées à partir de 2003, ce qui amène progressivement à la décision d'une stimulation cérébrale profonde, devant l'inefficacité des traitements pharmacologiques.

L'opération a lieu en janvier 2006. Des plots médians sont choisis (1 à gauche, 5 à droite).

La dopathérapie est diminuée immédiatement après le début de la stimulation.

Le résultat moteur est jugé excellent, permettant au patient de reprendre une vie très active (voyages, sport, ...).

Il existe cependant sur le plan psychique une certaine excitabilité, associé à une irritabilité importante, voire à des épisodes d'agressivité avec violence sur son épouse (amenant cette dernière à demander le divorce). Un traitement thymorégulateur par Depakote permettra un retour à la normale sur le plan comportemental.

Une modification vers un plot plus dorsal à gauche (n°2) et plus ventral à droite (n°4) est décidée en mars 2007, dans le but de maximiser les effets moteurs.

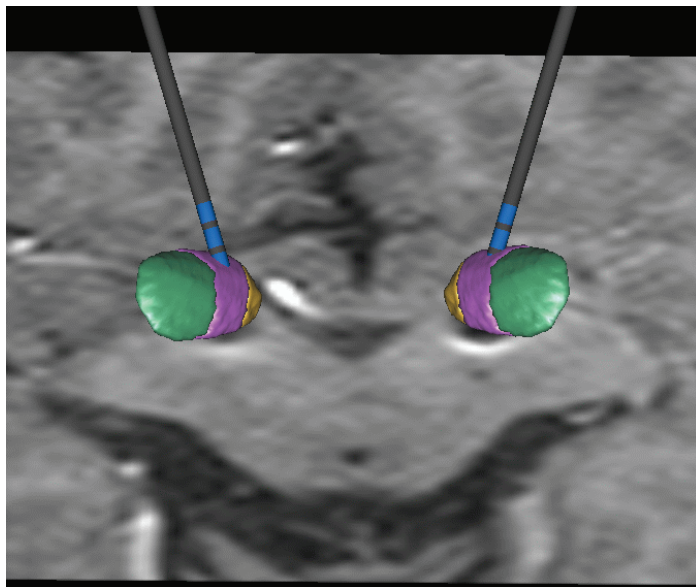
Dans les suites de ces modifications, le patient présente à nouveau cet état d'hypomanie, avec insomnie associée, qui persistera malgré la diminution de la dopathérapie, mais qui semble lié plus directement avec les phases « on ». Par ailleurs, on observe l'apparition d'une hypersexualité (fréquente les sites de rencontre, fait venir 3 jeunes femmes des pays de l'Est pour lui tenir compagnie, ...), d'une alimentation compulsive avec notamment épisodes récurrents de boulimie nocturne entraînant une prise de poids conséquente (dépasse la barre des 100 kg) et des achats compulsifs (ayant pour conséquence une mise sous tutelle).

Une diminution des traitements dopaminergiques et une adaptation des paramètres de stimulation permettront par la suite de limiter la survenue de ces troubles du comportement, avec néanmoins toujours une certaine désinhibition résiduelle et une hyperactivité nocturne persistante.



Lorsque l'on s'intéresse à la situation des plots stimulants via l'atlas 3D, on observe que, initialement, le plot gauche (n°1) est dans la zone associative, tout comme le plot droit (n°5). Suite au changement de contact stimulant, le plot gauche (n°2), plus dorsal, stimule désormais hors du NST, dans la zone H2 des champs de Forel. Du côté droit (n°4), la stimulation s'établit toujours dans la zone associative mais est également partiellement en contact avec la zone limbique.

Dans cette observation, la stimulation semble directement impliquée dans la modification de comportement, en effet, la réapparition de l'hypomanie et l'aggravation des troubles du comportement ont été observés dans les suites du changement de plot, et ce en l'absence de modification pharmacologique d'envergure. Il est cependant intéressant de noter que l'état d'hypomanie présenté était majoré en phase « on », d'où une probable incidence conjointe des traitements avec la stimulation.



*Vue postérieure en 3D des NST et de leurs 3 subdivisions (vert : SM ; violet : AS ; jaune : L), ainsi que des 2 électrodes et de leurs contacts (en bleu)*

## Cas clinique 2

### Achats compulsifs et hyperactivité nocturne après SCP

M.LE est un patient âgé de 60 ans, dont la maladie de Parkinson a été diagnostiquée en 1998. Des symptômes étaient pourtant présents depuis 1993-1994, à savoir une gêne à l'écriture, notamment des difficultés pour signer ainsi qu'une perte de dextérité de la main droite, chez ce patient droitier. A partir de 1998, apparaissent une grande fatigue, les voyages en voiture deviennent plus difficiles et il présente une douleur dans l'épaule droite ainsi qu'un petit tremblement de la main droite. Le diagnostic est porté notamment sur ce tremblement ainsi que sur l'akinésie du côté droit.

La DBS est évoquée à partir de 2005 devant une évolution délétère de la maladie, notamment l'apparition de dyskinésies sous forme choréique, une akinésie au réveil, la nuit et de fin de dose, ainsi que des troubles de l'équilibre, malgré une LED élevée, estimée à 1150 mg/j.

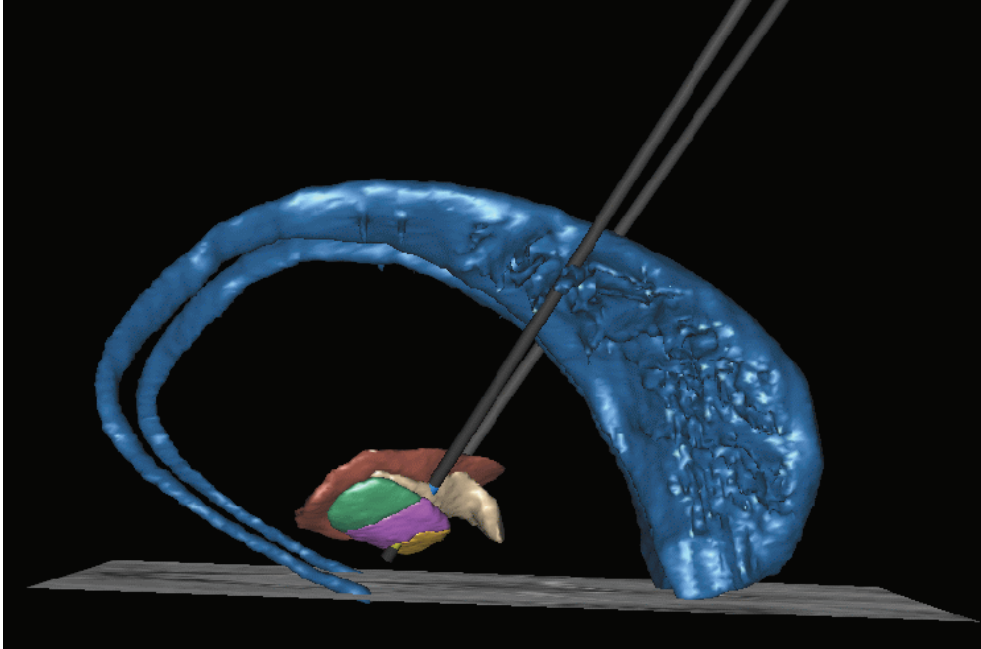
Le patient est opéré en septembre 2006, les plots choisis sont le n°1 à gauche et le n°4 à droite. Un léger état hypomane ayant débuté dans les jours suivant la pose des électrodes s'accroît alors soudainement. Le patient déborde d'énergie, est très désinhibé, exalté, euphorique par moment, se montre très impulsif, irritable, il souffre d'insomnie. Il fugue brièvement du service pour rentrer chez lui. L'adaptation de la stimulation et des traitements permettra un retour à l'équilibre.

Une évaluation quelques mois plus tard mettra toutefois en évidence des troubles du comportement à type d'achats compulsifs avec dépenses inconsidérées : achat d'une voiture, d'objets inutiles, aller-retour sur Paris sans raison. Il a mis en vente son appartement. Il existe une impulsivité importante par ailleurs. Le patient dort peu et s'active toute la nuit. La LED est pourtant extrêmement basse (195mg/j).

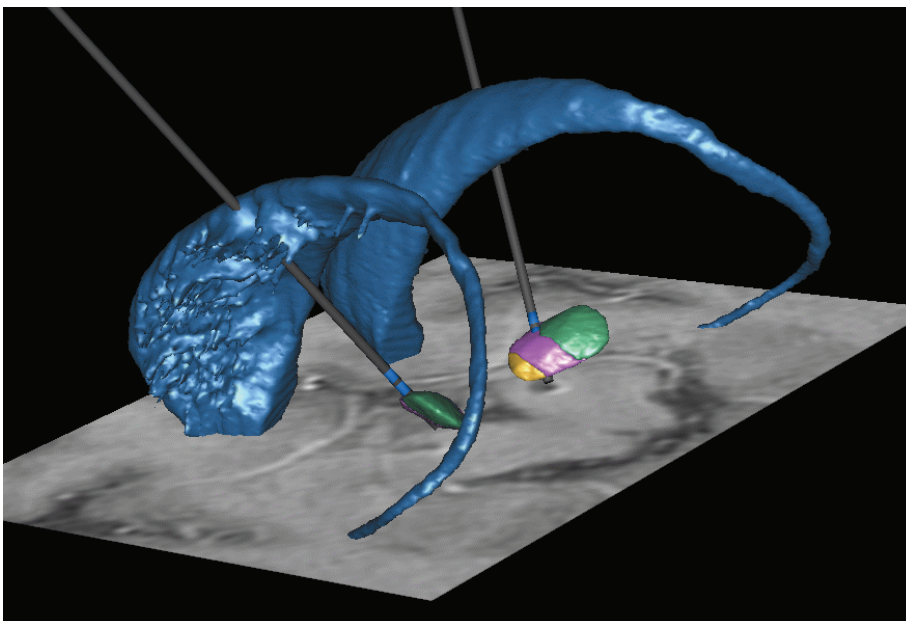
Une diminution de la dopathérapie est alors décidée, ainsi qu'une modification de la stimulation qui devient alors bipolaire. Les plots 4 et 5 seront ainsi activés conjointement à droite. Le patient ne présentera par la suite plus de récurrence de ses TCI.

Si l'on s'intéresse à la localisation des plots thérapeutiques, on observe du côté gauche une stimulation au sein de la zone associative et du côté droit une stimulation très antéro-médiale intéressant la zone associative en priorité mais également la zone limbique ce qui pourrait expliquer également la survenue de cet état hypomane transitoire.

Secondairement, le passage à une stimulation bipolaire à droite, avec le plot 5 dans l'AS, recentrera la stimulation sur la zone AS, aux dépend de la zone limbique, ce qui influera directement sur le comportement.



*Vue latérale en 3D du NST droit surplombé par la zone H2 (champs de Forel, en blanc) et la zona incerta (marron). Les 2 noyaux caudés (en bleu) sont traversés par les électrodes implantées dans la zone associative (en violet) des NST*



*Vue postérieure et latérale, en 3D, des 2 noyaux caudés (en bleu) surplombant les 2 NST et traversés par les électrodes qui viennent stimuler les territoires associatifs de ces STN*

### Cas clinique 3

#### Hypersexualité et punding persistants après SCP

M. LI est un patient âgé de 63 ans, souffrant d'une MPI depuis 13 ans.

Sa maladie de Parkinson s'est déclarée en 2003, à l'âge de 50 ans. Initialement, le patient remarque qu'il éprouve des difficultés à avancer son pied droit dans sa chaussure. Secondairement, surviennent des épisodes de blocage du bras droit.

Au stade des fluctuations motrices en octobre 2010, la décision est prise d'une stimulation cérébrale des noyaux sous-thalamiques.

Le bilan comportemental préopératoire objective plusieurs TCI : un punding de type bricolage excessif, ainsi qu'une hypersexualité. L'opération a lieu en décembre 2010. Les contacts activés sont plutôt médians : n°1 à gauche, n°6 à droite.

Un état hypomane postopératoire est initialement objectivé. Des TCI de type achats compulsifs (outils) et hypersexualité (SMS obscènes envoyés à une autre employée) surviennent dans les semaines suivantes, entraînant l'arrêt des agonistes dopaminergiques.

La marche et l'équilibre sont nettement améliorés mais il existe toujours une akinésie marquée. Devant la persistance des troubles psycho-comportementaux observés, un arrêt de la stimulation et des traitements dopaminergiques est décidé en janvier 2011. La réintroduction de la stimulation entraîne, cette fois-ci de manière différée, la réapparition d'une hypomanie ainsi que d'achats compulsifs. Une baisse des traitements et de la stimulation, ainsi que l'introduction de Depakote, permet une amélioration du comportement.

Quelques mois plus tard, on note la réapparition d'activités répétitives de type punding dans les suites d'une diminution de la dopathérapie et d'une augmentation de la stimulation. Après rééquilibrage thérapeutique, l'état reste stable jusqu'à juin 2012 où est observé, au bilan comportemental, la réapparition de comportements hyper-dopaminergiques, à type d'hypersexualité (consommation de pornographie, langage vulgaire, adultère avec transmission d'IST à l'épouse), un fonctionnement sur un mode appétitif, avec des compulsions alimentaires ainsi que des achats compulsifs, des conduites à risque (vols,...) et des conduites erratiques, sans but (déambulation, fugues,...), non critiqués par le patient.

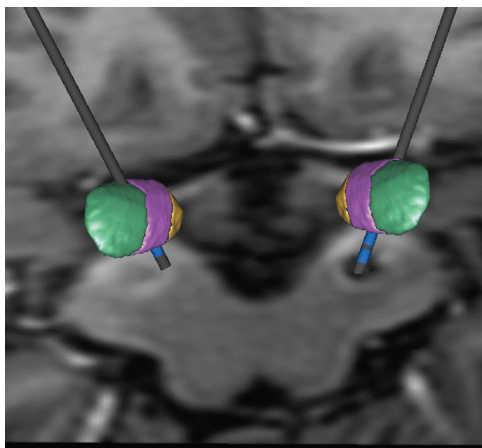
La décision est ainsi prise d'arrêter la stimulation provisoirement. Le patient développe alors une apathie sévère associée à un syndrome anxio-dépressif. La stimulation est remise en route fin août 2012, avec des plots plus dorsaux (n° 2 à gauche, n°7 à droite). Au niveau comportemental, une apathie marquée persiste, ainsi qu'une dépression légère.

Le patient se plaint de difficultés motrices de l'hémicorps droit et de blocages malgré une augmentation progressive du voltage. A sa demande et après réintroduction de la Dépakote, un retour aux plots d'origine est effectué. Une légère hypomanie est à nouveau objectivée, qui régressera suite aux ajustements de la stimulation et des traitements pharmacologiques. La survenue d'un trauma crânien accidentel en octobre 2015 avec extériorisation partielle de l'électrode droite entrainera une nécessité de retrait total du matériel de stimulation.

Lorsque l'on s'intéresse à la position des contacts, via l'atlas histologique 3D, on observe, du côté gauche, le contact n°1, situé au contact de la zone associative (et partiellement de la substance noire), et du côté droit, le contact n°6, situé dans la substance noire. L'étude de Ulla et al (2011) a notamment montré le risque de survenue d'un état hypomane post-opératoire lors de la stimulation de cette zone. La position des 2 contacts en relation directe avec la SN pourrait ainsi expliquer les épisodes d'hypomanie successifs survenus chez ce patient.

Le changement de plots vers les plots plus dorsaux a entraîné une stimulation à gauche dans la zone associative et à droite dans la capsule interne. L'absence de relation directe avec la substance noire pourrait ainsi expliquer cette modification comportementale.

Cependant, les nombreuses variations comportementales observées tout au long de l'histoire clinique, en lien vraisemblablement avec des modifications de thérapeutiques dopaminergiques et d'intensité de stimulation, laissent supposer que la localisation des plots actifs au sein du NST et dans ses environs, ne serait pas la seule explication à ces troubles.

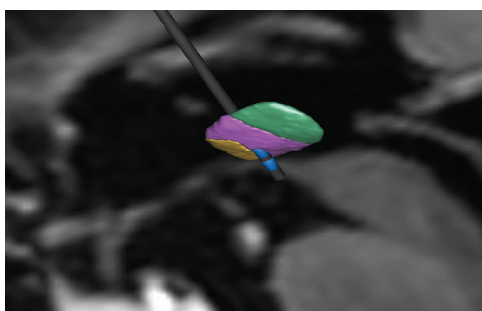


*Vue postérieure en 3D des 2 NST ,  
avec leurs subdivisions  
fonctionnelles, traversés par les  
électrodes*

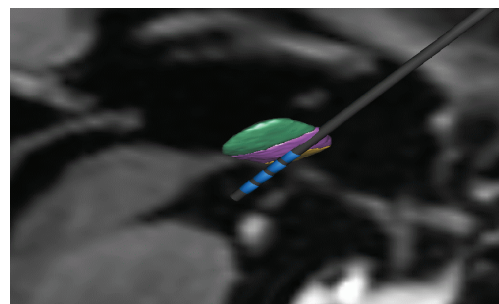
*Zone sensori-motrice : vert*

*Zone associative : violet*

*Zone limbique : jaune*



*Vue latérale du NST gauche*



*Vue latérale du NST droit*

## Cas clinique 4

### Réapparition d'un jeu pathologique et d'une hypersexualité après SCP

M. BI est un patient de 75 ans présentant une maladie de Parkinson évoluant depuis 15 ans et ayant débuté par un tremblement de la main droite.

Au cours de l'évolution de la maladie, une tendance au jeu, déjà présente auparavant, s'était nettement majorée avec de fortes dépenses d'argent ayant entraîné une interdiction de casino et d'importantes difficultés financières avec notamment un fichage à la banque de France.

Malgré l'arrêt des agonistes dopaminergiques, ce jeu pathologique avait persisté, accompagné d'une hypersexualité caractérisée par des comportements déviants sexuellement (consommation de pédopornographie), fermement niés par le patient.

Finalement, une diminution des traitements dopaminergiques et l'instauration d'un traitement par Xeroquel permettent une régression des TCI.

A partir de 2012, apparaissent des troubles de la marche (marche à petits pas), associés à des douleurs des membres inférieurs et à un freezing responsable de chutes à répétition, ainsi qu'une augmentation des tremblements touchant les 4 membres. Il existe des fluctuations motrices importantes avec une symptomatologie sévère en off. Fin 2013, la perte d'autonomie est considérée comme majeure. Dans ce contexte, la chirurgie fonctionnelle est évoquée puis effectuée en janvier 2014. Des plots plutôt dorsaux (n°2 à gauche et n°11 à droite) sont choisis, des effets indésirables de type sensitifs ayant été objectivés sur les plots plus ventraux. Un état hypomane marqué par une désinhibition comportementale survient dans les suites de l'opération et sera secondairement régressif. Une augmentation de l'impulsivité est par ailleurs notée dans les mois suivants.

A partir de début 2016, dans les suites de l'introduction d'un traitement par Stalevo, il est noté une réapparition du jeu pathologique avec fréquentation notamment de casinos. Ce trouble ne régressera pas malgré l'arrêt du traitement mis en cause. Un traitement par Depakote est alors débuté. La stimulation est augmentée en parallèle suite à l'aggravation des troubles moteurs.

Devant la persistance de ce jeu pathologique et la réapparition d'une hypersexualité avec consommation de pédopornographie, associés à une efficacité motrice insuffisante notamment à droite, un changement de plot est effectué vers un plot plus dorsal à gauche (plot n°3).

Par ailleurs, un dosage de la valproatémie montre une absence de prise du traitement thymorégulateur.



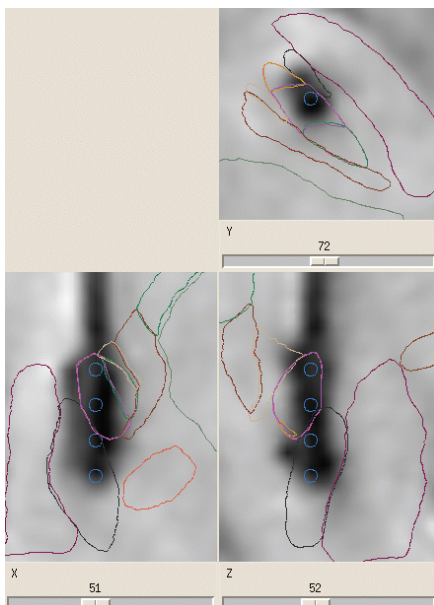
Un mois et demi après l'hospitalisation, le patient n'a pas représenté de TCI de type hypersexualité ni jeu pathologique. Il reste par contre très diminué sur le plan physique et sort peu de chez lui.

En s'intéressant aux plots de stimulation, via l'atlas 3D déformable, on remarque chez M. BI une stimulation dans la zone associative du NST à gauche, via le plot n°2, et une stimulation essentiellement au sein de la zone associative, ainsi qu'un petit débord sur la zone sensori-motrice à droite, via le plot n°11.

La modification de plot effectuée du côté gauche, passage du plot 2 au 3, n'a pas modifié la zone stimulée, d'après l'interprétation des données de l'atlas. En effet, le contact n°3 se trouve également positionné dans la zone associative.

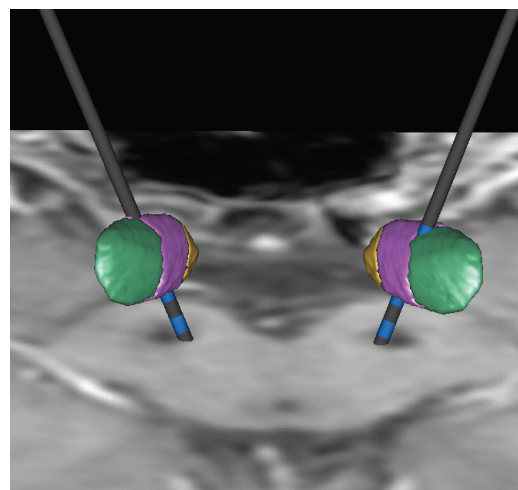
Le patient n'a plus présenté, suite à ces changements de plots, de TCI.

Chez ce patient ayant manifesté une certaine sensibilité en préopératoire aux traitements dopaminergiques (apparition de TCI sous Trivastal), il est vraisemblable que la stimulation de la zone associative, notamment dans sa portion la plus antéro-médiale, aie pu favoriser la survenue de TCI, conjointement avec la prise de traitements dopaminergiques (même ne s'agissant pas d'agonistes). A l'inverse, une stimulation plus postérieure, toujours dans la zone associative, permettrait l'amendement de ces troubles.



*Visualisation des contacts au sein des structures cérébrales profondes à l'aide de l'atlas 3D déformable, sur 3 coupes passant par l'électrode gauche*

*violet : AS ; vert : SM ; noir : SN*



*Reconstruction 3 D, en vue postérieure, des 2 NST, subdivisés en leur 3 zones fonctionnelles, traversés par les électrodes, à l'aide de l'atlas histologique déformable*

Ces 4 observations cliniques mettent en lumière la complexité des mécanismes à l'origine de la survenue de TCI chez les parkinsoniens stimulés. Ainsi, bien que la stimulation de certaines zones du NST, notamment plus ventrales, semble provoquer la survenue de ces troubles, et d'autres zones, plus dorsales, leur disparition, l'association des TCI avec la stimulation spécifique d'une subdivision fonctionnelle du NST, telle la zone associative, n'est pas cohérent avec les résultats retrouvés dans ces 4 cas.

Dans le cas clinique 4, par exemple, la modification de plot à gauche pour un plot plus dorsal n'entraîne pas de modification de la subdivision stimulée, le territoire associatif, mais permet la disparition des comportements pathologiques.

Dans le cas 1, la stimulation, du côté droit, d'un contact plus ventral, toujours dans la zone associative, accentuera nettement une hypomanie et des TCI déjà présents à minima avant le changement.

Ces observations rejoignent ainsi celles de Mallet et al (2007) infirmant l'idée d'une ségrégation nette des 3 zones du NST et supposant un possible gradient neuronal médio-latéral avec ainsi une combinaison des informations motrices, associatives et limbiques au sein d'une même zone. Ceci expliquerait qu'une symptomatologie différente puisse survenir (tels les états d'hypomanie constatés par Mallet) en stimulant 2 zones différentes au sein d'une même subdivision fonctionnelle.

Ces 4 cas cliniques nous éclairent également sur les origines multifactorielles des TCI après DBS dans la MPI. Ainsi, selon le système des 2 axes de Schüpbach (2012), la modulation des traitements se ferait selon l'axe quantitatif de l'impulsivité modulé par la stimulation et l'axe qualitatif des comportements appétitifs modulé par les traitements dopaminergiques et largement dépendant de la dénervation dopaminergique interindividuelle.

On observe par exemple, dans le cas clinique 4, l'apparition de TCI à 2 ans postop suite à un changement de molécule dopaminergique (Modopar vers Stalevo), ce qui suppose une origine pharmacologique à ces troubles chez ce patient. Cependant, le retour à la molécule d'origine ne permettra pas une disparition des TCI, ce qui laisse supposer une participation de la stimulation (qui sera confirmée par la disparition des TCI lors du changement de plot actif).

Dans le cas clinique 1, la réapparition d'une hypomanie et l'aggravation des TCI, manifestement liés au changement de plot de stimulation, semblent également modulés, sur l'axe hypo-hyperdopaminergique, par la dopathérapie. En effet, la symptomatologie serait plus présente lors des phases « on » chez ce patient.



**Dans le cas clinique 3, qui illustre bien la complexité de la prise en charge des TCI après la DBS, on observe ainsi de nombreuses variations du comportement, modulées à la fois par les traitements dopaminergiques et par l'intensité de la stimulation. Seule une modification des plots stimulants permettra, via une action plus dorsale, hors de la SN, de rétablir un comportement adapté non affecté par les traitements et l'intensité de la stimulation.**

**Ces 4 cas cliniques représentent ainsi une parfaite illustration du complexe et méticuleux travail du clinicien amené à se confronter aux TCI chez les patients parkinsoniens stimulés.**

## BIBLIOGRAPHIE

Agid Y. [How to examine a patient with Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2000;156(1):17-22.

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. oct 1989;12(10):366-75.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.

Amami P, Dekker I, Piacentini S, Ferré F, Romito LM, Franzini A, et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 5 janv 2015;86(5):562-4.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text revision)*. Washington, DC: Author.

Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2009;165(11):845-56.

Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. nov 2006;21(11):1941-6.

Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. déc 2006;21(12):2068-72.

Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol*. déc 2009;66(6):817-24.

Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. août 2007;13(6):369-71.

Barratt ES. Impulsiveness and aggression. In: Monahan J, Steadman HJ, editors. *Violence and mental disorder: developments in risk assessment*. Chicago: The University of Chicago; 1994. p. 61–79.

Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach M, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. févr 2009;110(2):208-19.

Bar-Gad I, Morris G, Bergman H. Information processing, dimensionality reduction

and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol.* déc 2003;71(6):439-73.

Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and « natural » rewards. *Nat Neurosci.* avr 2005;8(4):484-9.

Bejjani BP, Arnulf I, Demeret S, Damier P, Bonnet AM, Houeto JL, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: is sensitization reversible? *Ann Neurol.* mai 2000;47(5):655-8.

Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 13 mai 1999;340(19):1476-80.

Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1425-7.

Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62(1-4):76-84.

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* janv 2009;8(1):67-81.

Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1 avr 1993;5(4):382-9.

Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* oct 2002;25(10):525-31.

Bharmal A, Lu C, Quickfall J, Crockford D, Suchowersky O. Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can J Neurol Sci.* juill 2010;37(4):473-7.

Bonvin C, Horvath J, Christe B, Landis T, Burkhard PR. Compulsive singing: another aspect of punding in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* nov 2007;62(5):525-8.

Borek LL, Friedman JH. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson disease. *Neurology.* 8 nov 2005;65(9):1508.

Borg M, Bayreuther C. Syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique.* avr 2008;164(4):310-21.

Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol.* 1 janv 2008;75(1):63-75.

Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2011;17(6):413-7.

Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther.* avr 2004;30(2):95-105.

Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* juin 1990;53(6):480-6.

Buot A, Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia: limbic aspects. *Rev Neurol (Paris).* sept 2012;168(8-9):569-75.

Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure J-G, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology.* 14 déc 2004;63(11):2170-2.

Charcot J.M., Vulpian A., « De la paralysie agitante, à propos d'un cas tiré de la clinique du professeur Oppolzer ». *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1861, tome VIII, 48 :765-767, p.816-820 ; 1863, tome IX, 4 :54-59

Caire F, Ranoux D, Guehl D, Burbaud P, Cuny E. A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien).* sept 2013;155(9):1647-1654; discussion 1654.

Campbell MC, Black KJ, Weaver PM, Lugar HM, Videen TO, Tabbal SD, et al. Mood response to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(1):28-36.

Camus, J.-F., Les boucles fronto striatales et leur importance en neuropsychologie. *Arobase.* 5(1-2): p. 17-34, 2001.

Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol.* 2006;55(3):136-44.

Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* mars 2014;13(3):287-305.

Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* déc 2008;65(12):1604-11.

Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord.* 15 mai 2008;23(7):964-9.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* févr 2003;74(2):175-82.

Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 11 sept 2003;39(6):889-909.

de Chazeron I, Pereira B, Chereau-Boudet I, Durif F, Lemaire JJ, Brousse G, et al. Impact of localisation of deep brain stimulation electrodes on motor and neurobehavioural outcomes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* juill 2016;87(7):758-66.

DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* janv 2007;64(1):20-4.

Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord.* juin 2006;21 Suppl 14:S219-237.

Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol.* janv 1990;58(1):95-102.

Diederich NJ, Alesch F, Goetz CG. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* oct 2000;23(5):287-9.

Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol.* sept 2005;62(9):1377-81.

Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol.* août 2006;253(8):1083-91.

Dubois B, Malapani C, Verin M, Rogelet P, Deweer B, Pillon B. [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris).* nov 1994;150(11):763-70.

Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol.* juill 2001;248(7):603-11.

Dujardin K, Defebvre L. 2 - Les Noyaux Gris Centraux: Rappels Anatomiques et Physiologiques. In: *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés (Second Edition) [Texte imprimé]*. Paris: Elsevier Masson; 2007 p.3-10.

Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 30 avr 2007;22(6):778-84.

Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr.* 15 déc 1960;38:1236-9.

Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 8 janv 2013;84(8):868-74.

Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* avr 2004;19(4):397-405.

Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* août 2004;17(4):393-8.

Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* oct 1999;146(4):348-61.

Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord.* avr 2011;26(5):844-51.

Felten DL, Shetty AN. Atlas de neurosciences humaines de Netter: neuroanatomie-neurophysiologie. (Texte imprimé). 2ème édition. Paris: Elsevier Masson, 2011, 433p.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* avr 2000;123 ( Pt 4):733-45.

Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr.* août 2008;13(8):690-8.

Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ.* 5 déc 2006;175(12):1545-52.

Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 3 juin 2010;362(22):2077-91.

Fraix V, Castrioto A, Moro E, Krack P. Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. <http://www.em-premium.com/data/traites/ne/17-21959/> [Internet]. 25 juill 2014

François C, Yelnik J, Percheron G, Tandé D. Calbindin D-28k as a marker for the associative cortical territory of the striatum in macaque. *Brain Res.* 7 janv 1994;633(1-2):331-6.

François C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch E-C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain*. sept 2004;127(Pt 9):2055-70.

Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 23 nov 2007;318(5854):1309-12.

Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*. oct 2006;19(8):1120-36.

Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry*. 1 sept 1994;36(5):350-1.

Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. juin 2004;75(6):834-9.

Funkiewiez A, Ardouin C, Cools R, Krack P, Fraix V, Batir A, et al. Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov Disord*. oct 2006;21(10):1656-62.

Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. mai 2003;18(5):524-30.

Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 15 sept 2007;22(12):1757-63.

Galpern WR, Stacy M. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. mai 2007;9(3):189-97.

Gee L, Smith H, De La Cruz P, Campbell J, Fama C, Haller J, et al. The Influence of Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Impulsivity and Prepulse Inhibition in Parkinson's Disease Patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(4):265-70.

Gentil M, Pollak P, Perret J. [Parkinsonian dysarthria]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 1995;151(2):105-12.

Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol (Oxford)*. juill 2007;21(5):501-6.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. avr 2000;68(4):423-8.



Gironell A, Pascual-Sedano B, Otermin P, Kulisevsky J. [Weight gain after functional surgery for Parkinson's disease]. *Neurologia*. juill 2002;17(6):310-6.

Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord*. nov 1997;12(6):871-6.

Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*. sept 2004;127(Pt 9):2039-54.

Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci*. juill 2005;28(7):364-70.

Group D-BSfPsDS. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 956-963

Guehl D, Burbaud P, Cuny E, Damon-Perrière N. Stimulation cérébrale et maladie de Parkinson. <http://www.em-premium.com/data/traites/ne/17-38880/> [Internet]. 3 déc 2014

Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, Rougier A, Tison F, Machado S, et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *Eur J Neurol*. sept 2006;13(9):963-71.

Hälbig TD, Tse W, Frisina PG, Baker BR, Hollander E, Shapiro H, et al. Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. avr 2009;16(4):493-7.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. janv 2004;127(Pt 1):4-20.

Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. août 2003;74(8):1036-46.

Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, et al. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord*. mai 2011;17(4):260-4.

Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. sept 2004;19(9):1050-4.

Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. nov 2003;18(11):1382-4.



Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B, Bonnet AM, Javoy-Agid F, Graybiel AM, et al. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet*. 11 juill 1992;340(8811):125-6.

Houeto J-L, Mallet L, Mesnage V, Tezenas du Montcel S, Béhar C, Gargiulo M, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Arch Neurol*. août 2006;63(8):1090-5.

Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. juin 2002;72(6):701-7.

Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Mallet L, Agid Y, Bejjani BP. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 14 janv 2003;60(1):154-155-155.

Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 15 févr 2008;23(3):411-5.

Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*. août 2006;21(8):1066-72.

Jaafari N, Giré P, Houeto J-L. [Deep brain stimulation, Parkinson's disease and neuropsychiatric complications]. *Presse Med*. sept 2009;38(9):1335-42.

Jacobs H, Heberlein I, Vieregge A, Vieregge P. Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. févr 2001;103(2):82-7.

Jenkinson N, Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends Neurosci*. déc 2011;34(12):611-8.

Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*. nov 1994;63(2):363-79.

Kafka MP. Hypersexual disorder: a proposed diagnosis for DSM-V. *Arch Sex Behav*. avr 2010;39(2):377-400.

Karachi C, François C, Parain K, Bardinet E, Tandé D, Hirsch E, et al. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol*. 19 août 2002;450(2):122-34.

Karachi C, Yelnik J, Tandé D, Tremblay L, Hirsch EC, François C. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord*. févr 2005;20(2):172-80.

Karachi C, Grabli D, Baup N, Mounayar S, Tandé D, François C, et al. Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys. *Mov Disord*. 15 juin 2009;24(8):1183-92.

Kim H-J, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* mai 2015;8(2):83-91.

Kim YE, Kim HJ, Kim H-J, Lee J-Y, Yun JY, Kim J-Y, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* juill 2013;20(7):964-9.

Kimura M, Kato M, Shimazaki H, Watanabe K, Matsumoto N. Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *J Neurophysiol.* déc 1996;76(6):3771-86.

Kimura M, Yamada H, Matsumoto N. Tonicly active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev.* déc 2003;25 Suppl 1:S20-23.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* juin 2006;21 Suppl 14:S290-304.

Knobel D, Aybek S, Pollo C, Vingerhoets FJG, Berney A. Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn Behav Neurol.* sept 2008;21(3):187-9.

Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry.* oct 2006;163(10):1806-12.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 13 nov 2003;349(20):1925-34.

Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid A-L, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S188-197.

Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Parés P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1421-4.

Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology.* 24 déc 2002;59(12):1976-8.

Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* oct 2003;2(10):595-604.

Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MRF, et al. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord.* déc 2007;22(16):2339-45.

Leroy A, Roche J, Dujardin K, Duthoit D, Puisieux F, Pins D, et al. [Hallucinations and Parkinson's disease in the elderly: Pitfalls and medical care]. *Presse Med.* mai 2016;45(5):522-31.

Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 1 mai 2012;135(5):1463-77.

Lim S-Y, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* sept 2009;16(9):1148-52.

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 15 oct 1998;339(16):1105-11.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord.* sept 1995;10(5):672-4.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 14 janv 1995;345(8942):91-5.

Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol.* sept 1999;246 Suppl 2:II42-45.

Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol.* févr 2006;63(2):298.

Machado AG, Hiremath GK, Salazar F, Rezai AR. Fracture of subthalamic nucleus deep brain stimulation hardware as a result of compulsive manipulation: case report. *Neurosurgery.* déc 2005;57(6):E1318; discussion E1318.

Macia F, Perlemoine C, Coman I, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord.* févr 2004;19(2):206-12.

Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 19 juin 2007;104(25):10661-6.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121–2134.

Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* janv

2008;23(1):75-80.

Mann JM, Foote KD, Garvan CW, Fernandez HH, Jacobson CE, Rodriguez RL, et al. Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* juill 2009;80(7):794-7.

Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* sept 1995;45(9):1757-60.

Martínez-Martín P, Valdeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumià J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* mars 2002;17(2):372-7.

Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology.* juin 1981;31(6):645-50.

McClelland S, Ford B, Senatus PB, Winfield LM, Du YE, Pullman SL, et al. Subthalamic stimulation for Parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy. *Neurosurg Focus.* nov 2005;19(5):E12.

McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry.* juin 1994;55(6):242-8.

Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology.* mars 1993;43(3 Pt 1):505-8.

Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease? *Mov Disord.* sept 2000;15(5):1014-6.

Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(4):273-80.

Micheli F, Fernandez Pardal M, Giannula R, Fahn S. What is it? Case 3, 1991: moaning in a man with parkinsonian signs. *Mov Disord.* 1991;6(4):376-8.

Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 6 août 1996;93(16):8683-7.

Miller R, Wickens J. *Brain Dynamics and the Striatal Complex.* CRC Press; 2003. 324 p.

Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* nov 1996;50(4):381-425.

Miwa H, Kondo T. Increased writing activity in Parkinson's disease: a punding-like behavior? *Parkinsonism Relat Disord.* août 2005;11(5):323-5.

Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord.* sept 2000;15(5):869-72.

Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost P, Arnaud P, Brandolini-Bunlon M, et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain*. juill 2007;130(Pt 7):1808-18.

Montgomery EB, Koller WC, LaMantia TJ, Newman MC, Swanson-Hyland E, Kaszniak AW, et al. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord*. mai 2000;15(3):467-73.

Montgomery EB, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord*. mai 2000;15(3):474-8.

Moum SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C, et al. Effects of STN and GPi Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders and Dopamine Dysregulation Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 25 janv 2012 [cité 16 févr 2016];7(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266249/>

Muriel MP, Agid Y, Hirsch E. Plasticity of afferent fibers to striatal neurons bearing D1 dopamine receptors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. mai 2001;16(3):435-41.

Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol*. sept 2000;247 Suppl 5:V1-15.

Nausieda PA. Sinemet « abusers ». *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(4):318-27.

Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. avr 2006;21(4):524-9.

Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*. juin 2002;50(6):1268-1274-1276.

Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. mai 2009;65(5):586-95.

O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. nov 2007;7(6):397-9.

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*. janv 1995;20(1):91-127.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-236; discussion 222.

Pham U, Solbakk A-K, Skogseid I-M, Toft M, Pripp AH, Konglund AE, et al. Personality changes after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:490507.

Pidoux B. Physiologie des Noyaux Gris Centraux. Cours de physiologie. Mars 2011. Laboratoire de Physiologie - Université Pierre et Marie Curie – Site Pitié-Salpêtrière <http://www.physio.chups.jussieu.fr>

Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology*. févr 1996;46(2):329-34.

Pinto S, Gentil M, Krack P, Sauleau P, Fraix V, Benabid A-L, et al. Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Mov Disord*. nov 2005;20(11):1507-15.

Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. déc 2002;73(6):636-42.

Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, et al. Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. *Adv Neurol*. 1996;69:591-4.

Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, et al. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S75-83.

Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 10 oct 2006;67(7):1258-61.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1484-91.

Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*. 1999;89(4):1009-23.

Reijnders JSAM, Ehart U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 30 janv 2008;23(2):183-189; quiz 313.

Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 15 avr 2015;30(5):705-13.

Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. déc 2009;8(12):1128-39.

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto J-L, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. oct 2005;128(Pt 10):2240-9.

Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep



brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* oct 2004;75(10):1382-5.

Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* nov 2002;17(6):1371-4.

Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* oct 2000;123 ( Pt 10):2091-108.

Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LCM, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Mikulis DJ, et al. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* nov 2002;97(5):1152-66.

Schüpbach Michael WM. Impulsivity, impulse control disorders, and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Basal Ganglia.* 2012;2(4):205-209. doi:10.1016/j.baga.2012.09.005.

Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology.* 27 juin 2006;66(12):1811-6.

Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 23 janv 2007;68(4):267-71.

Schüpbach WMM, Agid Y. Psychosocial adjustment after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol.* févr 2008;4(2):58-9.

Sensi M, Eleopra R, Cavallo MA, Sette E, Milani P, Quatrone R, et al. Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2004;10(4):247-51.

Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* juill 2000;15(4):669-77.

Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, et al. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2012;18(1):10-6.

Smeding HMM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* mai 2007;78(5):517-9.

Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci.* juill

1990;13(7):259-65.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* mai 2006;77(5):579-84.

Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2010;16(5):334-7.

Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist.* mars 2008;14(2):89-99.

Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord.* févr 2012;27(2):174-8.

Stefanini L. Evolution de l'impulsivité et des troubles du contrôle des impulsions après stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson [Texte imprimé]. 106 p. Thèse. Faculté de médecine de Nice, 2015.

Tanner CM. Early intervention in Parkinson's disease: epidemiologic considerations. *Ann Epidemiol.* sept 1996;6(5):438-41.

Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology.* août 2005;76(6):393-413.

Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klingler H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* avr 2010;133(Pt 4):1111-27.

Tommasi G, Lanotte M, Albert U, Zibetti M, Castelli L, Maina G, et al. Transient acute depressive state induced by subthalamic region stimulation. *J Neurol Sci.* 15 oct 2008;273(1-2):135-8.

Torta DME, Castelli L. Reward pathways in Parkinson's disease: clinical and theoretical implications. *Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2008;62(2):203-13.

Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 15 mars 2008;266(1-2):216-28.

Ulla M, Thobois S, Llorca P-M, Derost P, Lemaire J-J, Chereau-Boudet I, et al. Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* juin 2011;82(6):607-14.

Viallet F., Meynadier Y., Lagrue B., Mignard P., Gantcheva R. The reductions of tonal range and of average pitch during speech production in "off" parkinsonians are restored by L-DOPA *Mov. Disord.* 2000 ; 15 (suppl3) : 131



Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC - Neurologie. janv 2010;7(2):1-30.

Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. janv 2012;18 Suppl 1:S80-84.

Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund H-J, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. J Neurosurg. févr 2002;96(2):269-79.

Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. Neurology. 27 févr 2001;56(4):548-51.

Volkow ND, Li T-K. Drugs and alcohol: treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences. Pharmacol Ther. oct 2005;108(1):3-17.

Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. Neurology. 10 oct 2006;67(7):1254-7.

Voon V, Dalley JW. Parkinson disease: impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy. Nat Rev Neurol. oct 2011;7(10):541-2.

Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. Arch Neurol. août 2007;64(8):1089-96.

Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. Brain. mai 2011;134(Pt 5):1438-46.

Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain. oct 2008;131(Pt 10):2720-8.

Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto J-L, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Mov Disord. juin 2006;21 Suppl 14:S305-327.

Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. Curr Opin Neurol. août 2011;24(4):324-30.

Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. août 2007;20(4):484-92.

Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. Ann Neurol. juin 2011;69(6):986-96.

Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* févr 2007;64(2):212-6.

Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punning behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* avr 2004;19(4):367-70.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 7 janv 2009;301(1):63-73.

Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* mai 2010;67(5):589-95.

Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* juill 2006;6(4):302-6.

Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* juill 2006;63(7):969-73.

Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2009;15 Suppl 3:S110-113.

Welter M-L, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard J-L, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 15 avr 2014;82(15):1352-61.

Wermuth L, Stenager E. Sexual problems in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* juin 1995;91(6):453-5.

Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* juin 2010;9(6):581-91.

Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* août 2005;20(8):1052-5.

Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(3):397-401.

Witt K, Daniels C, Volkmann J. Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2012;18 Suppl 1:S168-170.

Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, 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*. juill 2013;136(Pt 7):2109-19.

Wylie SA, Ridderinkhof KR, Elias WJ, Frysinger RC, Bashore TR, Downs KE, et al. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain*. déc 2010;133(Pt 12):3611-24.

Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. oct 2012;83(10):1015-7.

Yelnik J, François C, Percheron G, Tandé D. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *J Comp Neurol*. 8 nov 1991;313(2):273-94.

Yelnik J, Percheron G, François C. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J Comp Neurol*. 1 août 1984;227(2):200-13.

Yelnik J. Anatomie structurale et fonctionnelle des ganglions de la base. *L'Encéphale*. avr 2006;32(2):3-9.

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage*. 15 janv 2007;34(2):618-38.

York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci*. 15 déc 2009;287(1-2):159-71.

Yoshida S, Nambu A, Jinnai K. The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkeys. *Brain Res*. 14 mai 1993;611(1):170-4.

Zand R. Is dopamine agonist therapy associated with developing pathological gambling in Parkinson's disease patients? *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):183-6.

Zonenshayn M, Sterio D, Kelly PJ, Rezai AR, Beric A. Location of the active contact within the subthalamic nucleus (STN) in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Surgical Neurology*. sept 2004;62(3):216-25.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.*

## **Résumé :**

Introduction : La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative fréquente. La survenue de troubles du contrôle des impulsions n'est pas rare dans cette pathologie, et a été mise en lien avec les traitements dopaminergiques. Néanmoins, ce type de troubles du comportement a également été observé après stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques chez des patients n'en ayant pas présenté sous dopathérapie.

Objectifs : Notre étude s'intéresse au rapport entre l'apparition de ce type de troubles en postopératoire d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamique chez des patients parkinsoniens et la localisation exacte des contacts stimulants au sein des ganglions de la base. L'objectif secondaire consistait à mettre en lien une variation de l'impulsivité pré-postopératoire avec la SCP.

Méthodologie : Nous avons recueilli de manière rétrospective les données socio-démographiques, médicales et thérapeutiques ainsi que les bilans neuropsychologiques et comportementaux pré et postop d'une cohorte de patients opérés sur le CHU de Nice, puis nous les avons corrélés avec les paramètres de stimulation et leurs imageries cérébrales postopératoires, analysées à l'aide d'un atlas histologique déformable 3 D des ganglions de la base.

Résultats : Dans le groupe ayant présenté des TCI de novo en post-op, plus de 3/4 des patients étaient stimulés dans la zone associative. Dans le groupe dont les TCI avaient disparus en post-op, la moitié des contacts actifs se trouvaient à l'extérieur du NST. Chez les patients ayant présenté des TCI en pré-op et en post-op, plus de la moitié des contacts stimulants se trouvaient dans la zone associative. Chez les patients n'ayant présenté aucun TCI en pré ni post-op, plus de la moitié des plots actifs se trouvaient en dehors du noyau.

Discussion : Les résultats de notre étude sont en faveur d'une corrélation entre la localisation anatomique des plots stimulants au niveau de la zone associative du NST et la survenue ou la persistance de TCI. Il semblerait toutefois que la position des contacts actifs ne soit pas suffisante pour expliquer l'apparition de ces troubles psycho-comportementaux. Ainsi, d'autres facteurs, tels que l'impulsivité, le traitement dopaminergique et la dénervation mésolimbique interindividuelle, pourraient être impliqués.

Conclusion : Notre étude permet d'établir un lien entre la localisation précise des contacts actifs au sein des subdivisions fonctionnelles du NST et l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Un travail de recherche prospectif serait toutefois à mener sur cette problématique afin de confirmer ces données préliminaires.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Trouble du contrôle des impulsions, Stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques, Atlas histologique 3D, Localisation des contacts stimulants