



HAL
open science

Suicide après implantation pour stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques dans la maladie de Parkinson

Matthieu François

► **To cite this version:**

Matthieu François. Suicide après implantation pour stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques dans la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01674653

HAL Id: dumas-01674653

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01674653v1>

Submitted on 3 Jan 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Suicide après implantation pour stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques dans la maladie de Parkinson

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine
Diplôme d'état

Le 16/12/2016

Par Matthieu FRANCOIS, *[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Devant le jury composé de :

Mr le Professeur Thierry Bougerol, Président du Jury

Mme le Professeur Elena Moro, Directeur de thèse

Mr le Professeur Mircea Polosan

Mr le Professeur Paul Krack

Mr le Docteur Marc Dubuc

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Je remercie ma famille,

Mes parents pour leur amour inconditionnel, leur patience, leur dévouement, leur implication. A force de persévérance, vous avez su m'inculquer la rigueur, le goût de l'effort, la dévotion et l'ouverture d'esprit. Vous m'avez fait grandir dans votre passion de la médecine et de l'aide de l'autre.

Ma grand-mère pour son amour et l'acharnement dont elle a su faire preuve pour que je ne sois pas « un bonhomme comme les autres ».

Bernard et André qui ne peuvent pas me lire, mais que nous n'oublions pas.

Je remercie Claire, ma compagne de chaque instant,

Pour avoir réussi un joli mélange dans la conception de notre fils Eliott. Je te remercie d'être à mes côtés au quotidien, de supporter mes lubies, mes hobbies et mes manies, mes doutes et mes coups de folie.

Je remercie mes professeurs, et ceux qui m'ont encadrés,

Professeur Thierry Bougerol, merci pour votre implication dans la formation des internes et le respect de leurs droits, pour votre écoute et votre aide, notamment dans les moments difficiles. Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Professeur Elena Moro, merci pour votre accueil dans votre unité, pour votre gentillesse et vos conseils. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Professeur Mircea Polosan, merci pour votre implication durant toutes ces années de formation, merci de m'avoir encadré dans le cadre de mon master malgré mon abandon. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Professeur Paul Krack, merci de votre aide lors de mon passage en neurologie. Vous restez le principal initiateur de ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Docteur Marc Dubuc, merci pour tout ce temps que tu as consacré à l'encadrement de mon mémoire et de ma thèse. Merci pour ta gentillesse. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Docteurs Valérie Fraix et Anna Castriotto, merci de votre aide et de votre gentillesse.

Docteurs Guillemette Vidal, Mustapha Bensaadi et Diane Bourdery, merci pour votre accueil, vos conseils éclairés, votre confiance et votre implication.

Docteur Cécile Mathieu-Cura, merci de votre accueil.

Docteur Gaëlle Dall'igna, merci de ton aide et de ta gentillesse.

Docteurs Laura Cohen, Joelle Goetz et Patrice Baro, merci de tout cœur pour ces mois passés en votre compagnie en Psychiatrie de Liaison.

Docteur Pierre Murry, merci pour vos conseils et votre soutien durant mon stage à Ferrus. Merci de m'accueillir dans votre pôle pour la suite de mon aventure professionnelle.

Docteurs Isabelle Pagnier, Isabelle Rispaill et Delphine Jenny, qui auront tout essayé pour me faire rejoindre les rangs de la pédopsychiatrie ! Merci de votre accueil et de votre gentillesse.

Docteur Jean-Paul Chabannes, merci pour ce que vous avez su nous transmettre durant vos cours et vos entretiens médiatisés. Comme une causerie de coach avant la finale, certaines paroles ne s'oublieront jamais.

Je tiens à remercier plus particulièrement ceux qui, de par leur façon de pratiquer la médecine tant auprès des patients qu'auprès de leurs collègues et des équipes, m'inspirent au quotidien dans son exercice. Merci à eux pour leur humanité, leur empathie, leur sens de la transmission, leur rigueur, leur sympathie et leur confiance,

Docteur Jérôme Holtzmann, tu as assisté à mes premiers pas dans la psychiatrie que je n'avais connue que dans les livres. Merci de ta patience.

Docteur Marieke Vermetten et Docteur Pierre Courvoisier, vous avez su être à l'écoute dans les moments de doute et me rappeler que la médecine, on peut aussi y laisser sa santé.

Docteur Nicole Janvier et Docteur Virginie Noelle, avec qui j'ai appris ce qu'allait être mon travail dans une unité, dans la rigueur et la simplicité, dans le sérieux et la bonne humeur.

Docteur Marc Dubuc, ta « cool attitude » associée à ta grande générosité humaine, à l'épreuve des enjeux institutionnels, inspirent tous ceux qui passent dans ton sillage.

Et bien sûr le Docteur Marc François et Docteur Elisabeth Favre-François, « bon sang ne peut mentir ».

Je remercie mes collègues de travail durant toutes ces années de stage,

Les équipes de DV RDC, de neurologie A, de l'APEX, de l'UTB, de Ferrus qui ont supporté mes désordres intestinaux, mentaux et organisationnels...

Les IDE de nuit de l'APEX pour toutes ces « folles » nuits passées ensemble...

Les secrétaires... « personnes ressources des unités », Lilia, Catherine & Laeticia, Isabelle, Véronique & Christelle, Christelle & Francine.

Les psychologues Stéphanie DV., Sandra M., Marie ADP sans oublier Monsieur F. (Fuster, pas Freud...). Votre collaboration a toujours été enrichissante et passionnante et nous rappelle toujours que tout n'est pas neurobiologique !

Les neuropsychologues Emmanuelle et Amélie pour leurs conseils et leurs bonne humeur.

Une mention spéciale à Hélène, Rémi, Céline, Marc, Thomas, Lucie, Clément, Laurent, Candie, Maud, Camille, Marine et Sylvain... vous êtes des spécimens rares, ne changez pas.

Je remercie mes amis aujourd'hui médecins, internes ou étudiants,

Depuis les bancs de l'amphi Lemarchand : Anaëlle, Cyril, Angélique, Adèle, Aurélie (& Karim), Lauranne (& Cédric), Sarah H, Sarah PR, Sarah C ; en passant par les conf's de l'internat avec Fanny, jusqu'à la promo psy 2012 : Nedjma, Caroline, Nicolas, Camille (oui Maitresse !), Vannina, Pauline. Les « anciens » : Sylvain (finalement tu auras réussi à être docteur avant moi ☺), Céline, Adrien, Benjamin, Dévi, Sandra, Alexandre, Benoit, Fabien, Robin... Les « jeunes » : Gaëlle, Mircea & Aida, Pierre, Lisa, Jean, Louis-Marie, Ryad, Vincent V., Vincent M... Sans oublier Coline (Merci Docteur Merciiiiiiii !), Sébastien & Jérémie (la réponse est oui) et Clémentine (chouette ce M2 !).

Je remercie les amis, ceux qui sont là pour encourager, pour écouter, pour décompresser...

Mathieu & Anna (et Laura !), Philippe et sa grande famille, Raphaël, Julien, Alex, Mathilde & Benjamin, Quiterie & Antonin (et Zaccharie !), Bruno.

At last but not least, je remercie Eugénie,

Pour ton aide à la réalisation de cette thèse et de ce projet, pour ton soutien dans les moments difficiles, pour ton enthousiasme et ton implication, je te souhaite tout le bonheur possible !

Résumé

Objectifs de l'étude

Evaluer le taux de suicide et le taux de tentatives de suicides dans la population des patients parkinsoniens opérés par stimulation cérébrale profonde (SCP) des noyaux sub-thalamiques (NST) au CHU de Grenoble et mettre en évidence de potentiels facteurs de risques pouvant mener à un geste suicidaire chez les patients stimulés.

Matériel et Méthode

Cinq cent trente-quatre (534) sujets implantés pour SCP des NST dans le cadre de leur maladie de Parkinson (MP) ont été inclus de façon rétrospective. L'information sur la survenue de passage à l'acte suicidaire était recueillie sur la base de la liste opératoire générale et sur la base d'une recherche informatique dans les comptes rendus médicaux et neuropsychologiques des patients. Les patients ayant commis une tentative de suicide ou un suicide constituaient un groupe « TS/suicide » dont les données étaient ensuite comparées à un groupe de patients « contrôles », appareillés en fonction de leur sexe, de leur âge et de la date d'intervention chirurgicale. Les caractéristiques démographiques, les données en lien avec la MP et l'intervention chirurgicale, les antécédents ou comorbidités psychiatriques, ainsi que les informations concernant le contexte et les modalités du passage à l'acte suicidaire étaient recueillies sur la base de consultation des dossiers médicaux.

Résultats

Le taux de suicide dans notre population était de 0.75% (4/534). Le taux de tentatives de suicide était de 4.11% (22/534). Dans notre population, le taux de décès par suicide observé dans la première année qui suit la chirurgie était de 0.19 % (1/534) soit 187.2/100 000/an. Le taux de suicide attendu pour la tranche d'âge 55-75 ans, rapporté au même sex-ratio que notre population source était de 23.1/100 000/an (Données observatoire national du suicide). Le taux de mortalité standardisé était de 8.1. Le nombre de décès par suicide chez les patients inclus dans notre étude serait donc 8.1 fois plus important que celui attendu dans la population générale de même âge, dans l'année qui suit la chirurgie. Vingt-six (26) sujets « TS/suicide » étaient comparés à cinquante-deux (52) patients « contrôles ». Les patients présentant des comportements suicidaires étaient associés de manière significative à un début de MP impliquant le côté gauche du corps ($P = 0.018$), des antécédents personnels de troubles délirants ($P = 0.013$), d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ($P = 0.00018$) ainsi qu'à des antécédents familiaux d'addictions ($P = 0.04$), de dépression ($P = 0.034$) et de suicide ($P = 0.01$). Les prescriptions de psychotropes en préopératoire ($P = 0.034$) et en post-opératoire ($P = 0.013$) étaient plus fréquentes chez les patients ayant présentés des comportements suicidaires, notamment les prescriptions d'anxiolytiques ($P = 0.01$ et $P = 0.019$). Le score de BDI, était plus élevé chez les patients du groupe « TS/Suicide » en préopératoire ($P = 0.012$), de même que le score frontal ($P = 0.011$). L'analyse de chaque item de l'inventaire de Beck retrouve une différence significative en faveur des patients suicidaires sur plusieurs items, notamment l'item 9 « suicide » ($P = 0.00034$), en préopératoire.

Conclusion

La prévention des comportements suicidaires dans la population des patients parkinsoniens implantés ne peut se faire uniquement au travers du prisme de la prise en charge neurologique ou neurochirurgicale et doit pouvoir inclure une approche globale psychologique et psychiatrique, des patients et de leur entourage.

I. Introduction

II. Matériel et méthode

- a. *Déroulement de l'étude*
- b. *Objectif et critère d'évaluation principal*
- c. *Objectifs et critères d'évaluation secondaires*
- d. *Analyse statistique*

III. Résultats

- a. *Objectif principal*
- b. *Objectifs secondaires*

IV. Discussion

- a. *Comparaison aux résultats des études antérieures*
- b. *Limites de l'étude*
- c. *Suicide et modifications comportementales en lien avec la stimulation cérébrale profonde : hypothèses et données de la littérature.*
 - i. *Mécanismes physiopathologiques et neuro-anatomiques*
 - ii. *Étiologies associées aux troubles comportementaux*
 - iii. *Répercussions sociales et psychologiques de la chirurgie*

V. Conclusion

VI. Bibliographie

I. Introduction

Depuis sa découverte dans les années 1990, la stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sub-thalamique (NST) a fait ses preuves dans la prise en charge des patients atteints par la maladie de Parkinson (MP) au stade des complications motrices.

Il est aujourd'hui établi que cette technique neuro-chirurgicale permet une amélioration remarquable des symptômes moteurs principaux de la maladie (tremblement, rigidité, akinésie), ainsi que des fluctuations motrices et non motrices liées à la prise des traitements médicamenteux. La SCP permet également une diminution importante des doses de lévodopa et des agonistes dopaminergiques (Limousin et al., 1998).

Toutefois, le suivi rapproché des patients implantés et leurs inclusions dans de nombreux protocoles de recherche depuis plusieurs années ont déjà pu montrer que la SCP pouvait générer des effets secondaires comportementaux importants.

Ainsi dans la phase postopératoire immédiate, de par ses effets sur le système limbique et les répercussions psychologiques liées à l'amélioration motrice, la SCP des NST peut être à l'origine de modifications psycho-comportementales qu'on pourrait associer à des éléments de la lignée maniaque, tels que l'euphorie, une diminution de la fatigue (Funkiewiez et al., 2004), et des prises de décisions impulsives dans des paradigmes de conflit cognitif (Ballanger et al., 2009; Frank, Samanta, Moustafa, & Sherman, 2007). De véritables états maniaques ont également pu être objectivés cliniquement (Herzog et al., 2003; Mallet et al., 2007; Ulla et al., 2011).

D'un autre côté, les troubles de l'humeur de la lignée dépressive consécutifs à la chirurgie sont également considérés comme des effets indésirables graves et sont

étroitement surveillés (Appleby, Duggan, Regenber, & Rabins, 2007). Dans la phase précoce (quelques jours) qui suit l'intervention, ces troubles comportementaux seraient plus rares que les troubles de la lignée maniaque (Castrियो, Lhommée, Moro, & Krack, 2014). Sur de plus longues périodes de suivi (plusieurs mois), les essais prospectifs randomisés tendent à montrer une amélioration ou une stabilité des scores de dépression chez les patients implantés dans les NST comparés à ceux bénéficiant du meilleur traitement médical (Odekerken et al., 2016; Okun et al., 2011; Schuepbach et al., 2013; Witt et al., 2008). Cependant, une étude retrouve une aggravation de ces scores chez les patients implantés dans les NST comparés aux patients implantés dans le globus pallidus interne (GPI) (Follett et al., 2010). En dehors des processus physiopathologiques inhérents à la MP, la dégradation de l'humeur observée chez certains patients dans les mois qui suivent la chirurgie pourrait être en lien avec la diminution des doses de traitements dopaminergiques pouvant déboucher à des syndromes de sevrage (Nirenberg, 2010; Thobois et al., 2010). Les répercussions psychosociales de la chirurgie sont aussi des facteurs à prendre en compte : expérience personnelle, espoirs fondés par le patient en cette prise en charge, changements de perception de son identité, de son rôle et de l'image de son corps (Gilbert, 2012), conséquences sur sa sphère familiale et professionnelle (Schüpbach et al., 2006)...

Dans ce contexte, les comportements suicidaires font l'objet d'une attention particulière. Ces derniers restent une complication fréquente et grave de l'ensemble des troubles psychiatriques, plus particulièrement des troubles de l'humeur tels que la dépression (World Health Organization, 2015). On estime aujourd'hui le taux de suicide dans la population générale française à 17.9/100 000 sur l'année 2011, mais

ce dernier varie beaucoup en fonction de la tranche d'âge étudiée et du sexe (Données Observatoire National du Suicide).

Les patients atteints par la MP présentent des facteurs de risques de suicide clairement définis dans la population générale, tels que leur maladie chronique et les possibles comorbidités dépressives / addictologiques qui y sont fréquemment associées (World Health Organization, 2015). Selon une étude américaine, 28% des patients parkinsoniens présenteraient des idées de mort et 11% auraient des idées suicidaires (Nazem et al., 2008).

Les études s'intéressant au suicide chez les patients parkinsoniens sont peu nombreuses, qu'il s'agisse des patients traités par SCP ou non. Leurs résultats sont présentés dans les Tableau 1 et Tableau 2.

Ainsi, pour les patients non implantés une étude américaine s'intéressant aux registres de décès aux USA, retrouve un taux de décès par suicide 10 fois plus faible chez ces patients par rapport à la population générale (Myslobodsky, Lalonde, & Hicks, 2001). D'autres retrouvent un taux de décès 2 fois plus élevé que celui de la population générale (Lee et al., 2016), voire 5.3 fois supérieur (Kostić et al., 2010).

Concernant la survenue de suicides chez les patients parkinsoniens implantés dans les NST, les études rétrospectives montrent un taux de suicide augmenté par rapport à la population générale, oscillant entre 0.45% (Voon et al., 2008) et 4.3% (mais ces dernières données incluent aussi des patients non parkinsoniens traités par SCP) (Burkhard et al., 2004). Les essais prospectifs se montrent plus rassurants, les auteurs n'objectivant pas de décès par suicide chez les patients opérés dans le STN (Odekerken et al., 2016; Weintraub et al., 2013). La disparité entre les résultats peut s'expliquer par les différences de méthodologie notamment concernant les durées de suivi plus courtes pour les essais prospectifs, le nombre de sujets inclus et les design

d'étude prenant en compte ou non le suicide comme variable principale. Par ailleurs, le suicide est un évènement statistiquement rare et la survenue d'un unique évènement tend à augmenter fortement les taux dans les essais incluant un faible nombre de patients. Il n'existe pas de consensus sur la forme dont les résultats des études sont restitués. Certains auteurs délivrent un taux de suicide correspondant au nombre de suicides rapportés au nombre de sujets de leur population étudiée, alors que d'autres estiment un risque de décès par suicide en établissant un ratio de mortalité par suicide (SMR) dans leur population (Lee et al., 2016; Myslobodsky et al., 2001; Voon et al., 2008). Enfin, l'étude des comportements suicidaire, de par ses enjeux éthiques et le caractère sensible de ce sujet, rend complexe le recueil des données en lien avec ces évènements.

Auteur	Année	N	Groupes étudiés	Cibles	Suivi	Tx suicide	Tx TS	Résultats
Etudes rétrospectives								
Albanese	2005	72	MP SCP	NST	> 1 an	0	0	/
Burkhard	2004	140	MP SCP / Dyst SCP / TE SCP	NST/GPI/VIM	9 ans	4,3% (6/140)	0	Association suicide avec âge jeune, sexe masculin, 2 chirurgies successives, antécédents de dépression, traitement psychotrope en cours.
Rodriguez	2009	105	MP SCP	NST	18 mois	0	2,8% (3/105)	Association suicide avec âge jeune, hommes, dépression post op.
Soulas	2007	200	MP SCP	NST	9 ans	1% (2/200)	2% (4/200)	Association comportements suicidaires avec dépression post op.
Umemura	2011	180	MP SCP	NST	3 mois - 7 ans	0	1% (2/180)	/
Voon	2008	5311	MP SCP	NST	4 ans	0,45% (24/5311)	0,90% (48/5311)	Association suicide avec dépression post-op. Association TS avec dépression post-op, célibat, âge jeune, début précoce de la maladie, antécédents de TS, pourcentage de diminution des traitements dopaminergiques.
Etudes prospectives								
Funkiewiez	2004	77	MP SCP	NST	3 ans	1,3% (1/77)	5% (4/77)	4/5 des comportements suicidaires survenus dans les 6 premiers mois.
Odekerken	2016	128	MP SCP NST (63) vs MP SCP GPI (65)	NST / GPI	1 an	0	0	/
Okun	2011	136	MP SCP NST (101) vs MP SCP NST activée après 3 mois	NST	1 an	0	0	/
Schuepbach	2013	251	MP SCP vs MP MTM	NST	2 ans	SCP 1,6% (2/124) MTM 0,7% (1/127)	SCP 0 MTM 1,57% (2/127)	Qualité de vie améliorée mais nouvel événement dépression plus fréquent chez les patients SCP par rapport au MTM.
Strutt	2012	39	MP SCP (17) vs MP SCP liste d'attente (22)	NST	6 mois	SCP 5% (1/17)	0	Augmentation de l'anxiété post-op chez les SCP ; Scores BDI plus élevés chez les patients implantés. Amélioration motrice "ternie" par l'augmentation des symptômes dépressifs et anxieux chez les patients SCP.
Weintraub	2013	255	MP SCP (121) vs MP MTM (134)	NST/GPI	6 mois	0	0	Pas de différence sur les idées suicidaires entre SCP et MTM.
		299	MP SCP NST (147) vs MP SCP GPI (152)	NST/GPI	2 ans	NST 0 GPI 0,66% (1/152)	NST 0,68% (1/147) GPI 0%	Pas d'association entre comportements suicidaires et symptômes psychiatriques.
Witt	2008	123	PD DBS vs PD MTM	NST	6 mois	SCP 1,6% (1/60)	0	Amélioration significative de la QoL et sur le plan moteur pour les SCP ; Amélioration significative de la BAI dans le groupe SCP, amélioration non significative de la BDI et MADRS après la SCP.
Meta analyse								
Appleby	2007	environ 10 000	MP, dyst, TE, TOC, Dep, traités par SCP	NST, GPI, VIM	/	0,16-0,32%	0,3-0,7%	Amélioration motrice dans 98,2% des études; diminution des antiparkinsoniens dans 92% ; amélioration des symptômes dépressifs dans 83,3% des études ; dépression deuxième effet indésirable le plus fréquent ; temps moyen entre SCP et comportements suicidaires = 2,4 ans
Rapports de cas								
Doshi	2002	31	MP SCP	NST	NA	/	/	1 cas de TS rapporté, associé à symptômes dépressifs post-op
Nahla	2009	1	MP SCP	NST	8 ans	/	/	Syndrome dépressif d'apparition brutale après modification du réglage de la SCP chez un patient implanté, aboutissant à une TS par IMV.

Tableau 1 : Données bibliographiques concernant le suicide chez les patients implantés pour SCP. TS = tentative de suicide ; MP = maladie de Parkinson ; Dyst = dystonie ; TE = tremblement essentiel ; MTM = meilleur traitement médical ; TOC = trouble obsessionnel compulsif ; Dep = Dépression ; NST = noyau sub-thalamique ; GPI = globus pallidus interne ; VIM = noyau ventral intermédiaire ; N = nombre de patients ; Tx = taux.

Auteur	Année	N	Groupes étudiés	Type d'étude	Suivi	Résultats
Flament	2011	1	MP	Case Report	/	Syndrome de sevrage en agonistes dopaminergiques conduisant à un suicide chez un patient sans antécédents psychiatriques connus.
Kostic	2009	102	MP	Monocentrique, Prospective	8 ans	Taux de décès par suicide 5,3 fois plus important que celui de la population générale. (taux de suicide 1,9% ; 2/102).
		128	MP	Monocentrique, Prospective	/	Idées suicidaires retrouvées chez 22,7% des patients inclus. ; associées aux symptômes de dépression et d'anxiété.
Kumer	2009	90	MP	Monocentrique, Prospective	/	Idées suicidaires chez 14,4% des patients inclus ; associées avec l'âge jeune, un début de maladie précoce, un diagnostic de dépression ou de trouble panique.
Lee	2016	4362	MP	Monocentrique, Retrospective; Etude cas/témoins	16 ans	Taux de décès par suicide chez les patients avec une MP 1,99 fois plus important que celui de la population générale. Suicide associé au sexe masculin, aux antécédents de dépression, aux doses de traitements plus importantes.
Mainio	2009	555	Hommes et femmes de plus de 50 ans décédés par suicide	Monocentrique, Retrospective,	1 an	1,6% des suicidés avaient une MP prise en charge à l'hôpital. Antécédents de TS plus fréquents chez les patients avec MP : 44% contre 9,9%.
Myslobodsky	2001	144 364	MP (144 364) vs General population (12 286 109)	Multicentrique (USA), Rétrospective, comparative	5 ans	Taux de décès par suicide de 0,08% soit 10 fois moins que celui de la population générale. Chez les patients MP, suicide associé au sexe masculin et aux troubles de l'humeur.
Nazem	2008	116	MP	Multicentrique (2), Prospective	/	Idées suicidaires chez 11% des patients inclus. 8% des patients avec des idées suicidaires/morbides ont déjà eu dépression/psychose pendant leur MP.

Tableau 2 : Données bibliographiques concernant le suicide chez les patients parkinsoniens.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous proposons une étude rétrospective portant sur les comportements suicidaires survenant chez les patients parkinsoniens, implantés au CHU de Grenoble pour SCP des NST. Après avoir déterminé les taux de suicide et de tentatives de suicide dans cette population, nous procéderons à une analyse comparative des caractéristiques des patients présentant des comportements suicidaires dans le but de mettre en évidence de potentiels de facteurs de risques. À cette occasion, nous discuterons des mécanismes psychologiques et neurologiques pouvant être impliqués dans la génération de comportements suicidaires chez ces patients. Ce travail s'inscrit dans l'objectif d'une meilleure prévention et d'une meilleure adaptation des conditions du suivi post-opératoire chez ces patients.

II. Matériel et méthode

a. Déroulement de l'étude

La population source de cette étude correspondait à la liste des 758 patients opérés par SCP sur le site du CHU de Grenoble depuis 1993 (date de la première intervention) jusqu'au premier Avril 2016.

De cette population source, ont été exclus :

- Les patients opérés dans une autre cible que les NST
- Les patients opérés dans les NST pour une autre indication que la MP (tremblements mixtes, dystonies et troubles obsessionnels compulsifs).
- Les patients ayant bénéficié d'une intervention pour stimulation unilatérale d'un des NST.

L'âge des patients ne constituait pas un critère d'exclusion.

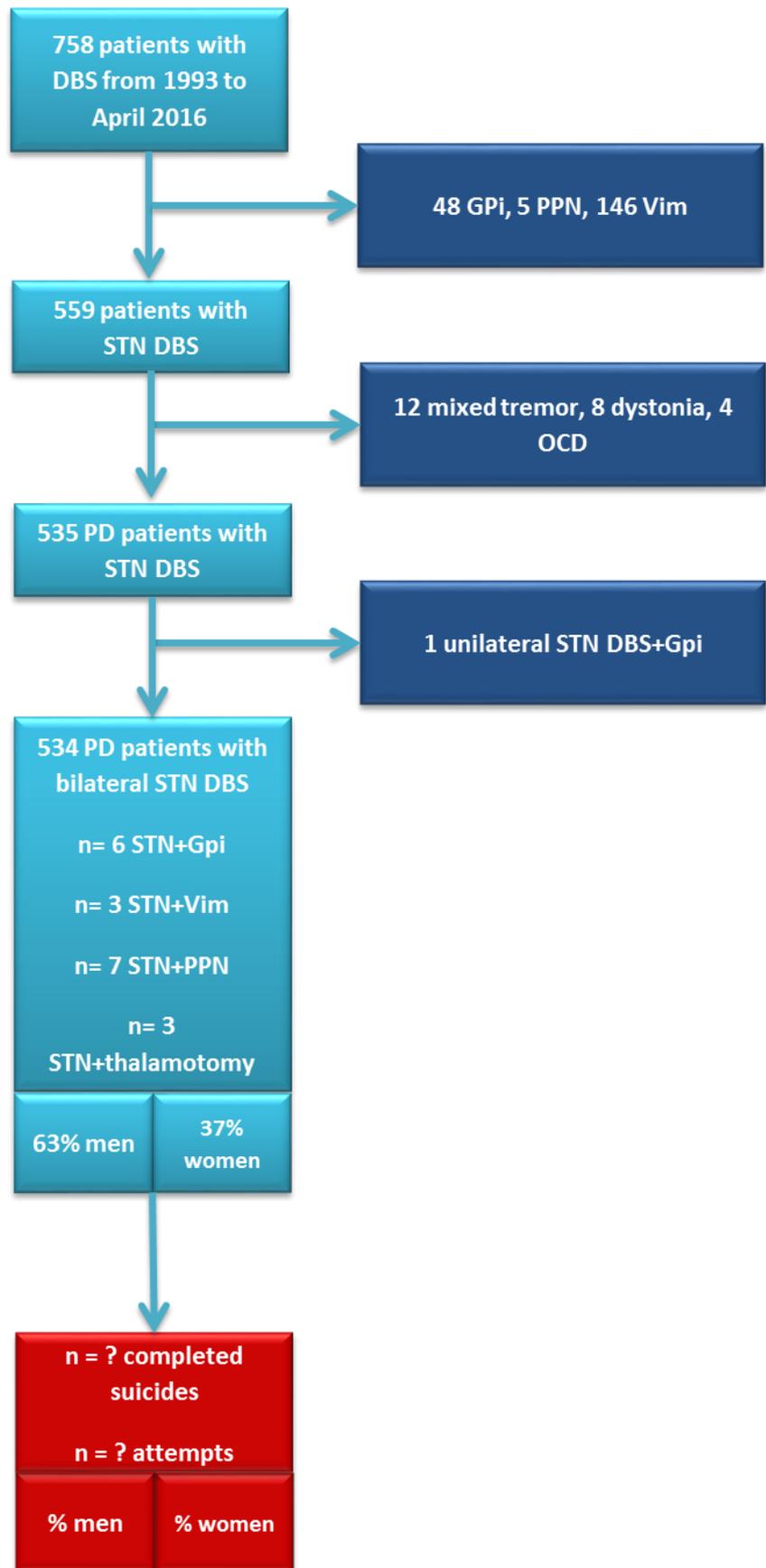


Figure 1 : Flow chart

Au final, 534 patients (197 femmes [37%] ; 337 hommes [63%]) opérés à Grenoble bilatéralement dans le NST pour une MP ont été étudiés (Figure 1). Les patients ayant commis une tentative de suicide ou un suicide à la suite de la chirurgie étaient ensuite regroupés en un groupe de patients « TS/suicide ». L'information sur la survenue de passage à l'acte suicidaire était recueillie 1/sur la base de la liste opératoire générale pour les patients ayant réalisé un suicide (cette liste est mise à jour au moment d'un décès, avec la cause du décès quand elle est connue) et 2/sur la base d'une recherche informatique de mots clés dans les comptes rendus médicaux et neuropsychologiques comportant les mots « tentative », « suicide », « suicidaire », « mort », « fin à ses jours », « intoxication médicamenteuse volontaire », « IMV ». Le recueil de ces événements s'est poursuivi jusqu'au 1^{er} Novembre 2016. Les données de ces patients étaient ensuite analysées en comparaison avec un groupe de patients « contrôles ».

Pour l'analyse des données, chaque patient du groupe « TS/Suicide» était apparié avec deux patients « contrôles ». Afin que les groupes soient les plus comparables possibles sur le plan statistique, par rapport aux données de prévalence du suicide de l'INSERM, les patients étaient appariés en fonction de leur âge et de leur sexe. La période de recrutement s'étalant sur une période de 23 ans, il était nécessaire de prendre en compte l'évolution des stratégies thérapeutiques médicamenteuses et chirurgicales durant cette période. Les patients du groupe « contrôles » étaient donc choisis pour avoir été opérés dans la même période que les cas.

Ainsi, à chaque patient ayant présenté un geste suicidaire « TS/Suicide » était apparié deux patients « contrôles » de même sexe, de même âge (plus ou moins un an) et ayant été opérés au même moment (plus ou moins deux ans).

b. Objectif et critère d'évaluation principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de suicide et le taux de tentatives de suicides dans la population des patients parkinsoniens opérés par SCP des NST au CHU de Grenoble.

Le critère d'évaluation principal était défini par :

- le rapport entre le nombre de patients ayant réalisé une tentative de suicide ou un suicide, et le nombre total de patients traités par stimulation cérébrale profonde des STN à Grenoble depuis que ce traitement est proposé aux patients.
- Le calcul du Ratio de Décès Standardisé « SMR » (*Suicide Mortality Ratio*), afin que nos résultats puissent être comparés aux données de l'Observatoire National du Suicide pour la population générale. :

$$SMR = \frac{\text{nombre de décès par suicide observés par an}}{\text{nombre de décès par suicide attendus par an}}$$

c. Objectifs et critères d'évaluations secondaires

Notre objectif secondaire constituait en la recherche de facteur de risques pouvant mener à un geste suicidaire chez les patients stimulés.

Sur la base de consultation des dossiers médicaux, nous avons procédé à une analyse comparative entre sujets « TS/suicide » et sujets « Contrôles » portant sur les données :

-Démographiques : sexe, âge, statut marital, statut professionnel.

-En lien avec la MP : année de diagnostic ; latéralité prédominante de la maladie ; scores moteurs UPDRS-III (Fahn S. Elton LJ et al. 1987) avant et après intervention ; traitements antiparkinsoniens avant et après intervention ; caractère génétique de la maladie ou non ; présence de comportements atypiques liés à la

maladie ou aux traitements antiparkinsoniens (hyperactivité, hypersexualité, jeu pathologique, achats compulsifs, troubles du comportement alimentaire, ne remplissant pas les conditions pour être considérés comme des épisodes maniaques à part entière, cf paragraphe suivant). Pour chaque patient, le statut moteur était défini par 1/ la sévérité de la maladie en condition OFF à l'état préopératoire et par 2/ le pourcentage d'amélioration spécifique lié au traitement par stimulation sur la base des scores UPDRS III préopératoires et postopératoires. Ce dernier était calculé de la manière suivante : $[(\text{score UPDRS préopératoire en off-médication} - \text{score UPDRS post-opératoire off-médication/on-stimulation}) / \text{score UPDRS préopératoire en off-médication}] \times 100$. Les doses quotidiennes d'équivalent de L-dopa (« *LEDD : Levodopa Equivalent Daily Dose* »)(Hobson et al., 2002) pré et post-opératoires étaient également calculées, ainsi que la variation de la LEDD avant et après chirurgie. Cette variation était calculée de la manière suivante : $(\text{LEDD préopératoire} - \text{LEDD postopératoire}) / \text{LEDD préopératoire}$.

-Liées à l'intervention chirurgicale : date de l'opération ; complications opératoires ; nombres d'évaluations post-opératoires. Le délai écoulé entre le début de la maladie et la date de l'intervention était également calculé.

-Concernant l'existence d'antécédents ou de comorbidités psychiatriques survenues en pré ou post opératoires : dépression, symptômes de la lignée maniaque, troubles anxieux, addictions, troubles délirants, idées suicidaires ou tentatives de suicide. Faute de disposer d'évaluations psychiatriques standardisées avec des échelles validées dans l'évaluation des troubles psychiques (en dehors de la BDI), les antécédents psychiatriques étaient basés sur la consultation du dossier médical du patient. Les antécédents de « syndrome dépressif » étaient généralement consignés dans le dossier en tant qu'antécédents médicaux à part entière. Les troubles de l'humeur d'une durée de plusieurs mois, n'étant pas liée à une période

d'hypodopaminergie, n'étant pas améliorés par les modifications des traitements antiparkinsoniens et ceux ayant nécessité la prescription d'un antidépresseur étaient également considérés comme des antécédents de syndrome dépressif, qu'ils surviennent en pré ou en post-opératoire.

Nous avons choisi de considérer comme « trouble délirant » les épisodes délirants construits autour d'hallucinations visuelles ou auditives, ou les interprétations délirantes de persécution, survenant dans le cadre de la maladie de Parkinson ou liés aux traitements antiparkinsoniens, ayant nécessité un arrêt du traitement responsable et/ou la prescription d'un antipsychotiques. Ces symptômes devaient constituer une rupture franche avec l'état habituel du patient et engendrer des répercussions importantes sur son quotidien, en pré ou en post-opératoire.

De la même façon, les épisodes « maniaques » étaient définis par la présence de plusieurs symptômes type de la lignée maniaque (désinhibition sexuelle, tachypsychie, achats inconsidérés, hyperactivité, troubles du rythme nyctéméral, impulsivité, irritabilité...) d'origine iatrogènes, engendrant une rupture l'état antérieur du patient et ayant nécessité des modifications thérapeutiques (arrêt du traitement responsable des troubles du comportements/prescription d'antipsychotiques).

Enfin, les troubles anxieux étaient définis par la présence de plusieurs symptômes de la lignée anxieuse (attaques de paniques, anxiété généralisée, manifestation physiques en lien avec l'angoisse, état de stress aigu...), survenant en dehors des périodes hypo dopaminergiques, évoluant pendant plusieurs mois, avec des répercussions sur le fonctionnement habituel du patient.

Les prescriptions de psychotropes préopératoires et post-opératoires étaient également étudiées.

-Issues des examens neuropsychologiques en préopératoire et postopératoire : scores des échelles de dépression (Inventaire de dépression de Beck), scores de

l'échelle Mattis et score frontal basé sur un test des fluences verbales et lexicales, les séries gestuelles et graphiques de Luria et le « wisconsin card test ».

Pour les patients du groupe «TS/suicide» étaient également recueillies :

-Les données portant sur la temporalité du comportement suicidaire : date du passage à l'acte suicidaire, délai écoulé depuis 1/ la date du diagnostic de la MP, 2/ la date de l'intervention, 3/ le dernier changement de paramètres de la stimulation, 4/ la dernière évaluation médicale par un médecin de l'équipe de neurologie du CHU.

-Les données portant sur le passage à l'acte suicidaire en lui-même : verbalisation ou non par le patient d'idéations suicidaires antérieures à son passage à l'acte, moyen mis en œuvre, répercussion (hospitalisation, décès ou pas), diagnostic psychiatrique associé à ce passage à l'acte, prise en charge réalisée le cas échéant (évaluation psychiatrique, prescription de psychotropes, psychothérapie).

Ces informations étaient récupérées via la consultation du dossier médical ou des médecins qui prenaient en charge les patients (neurologues le plus souvent).

d. Analyse statistique

Le taux de suicides accomplis dans la population de notre étude était défini par le rapport entre le nombre de suicides observés, divisé par le nombre de sujets inclus dans l'étude. Le taux de tentatives de suicides était calculé de la même manière.

Comme dans l'essai multicentrique international qui nous a servi de référence (Voon et al., 2008), nous avons choisi de calculer ce SMR en fonction des années post-opératoires écoulées, les durées de suivi des patients étant très hétérogènes.

Le nombre de décès par suicide observé correspondait au nombre de suicides par an / (nombre total de patients) x 100 000.

Le nombre de décès par suicide attendus dans la population de même tranche d'âge, pour le même ratio homme/femme était calculé de la manière suivante : (0,63 * taux standardisé de décès par suicide chez les hommes de 55-74 ans dans la population générale) + (0,37 * taux standardisé de décès par suicide chez les femmes de 55-74 ans dans la population générale).

Les taux standardisé de décès par suicide dans la population générale sont issues des données de l'Observatoire National du Suicide, 2012 : Chez les hommes : 30.3 /100 000/an ; Chez les femmes : 10.85 /100 000/an.

Pour la partie de l'étude portant sur la recherche de facteurs de risques entre les patients suicidaires et les patients contrôles, le test statistique ANOVA était utilisé pour la comparaison de multiples variables numériques suivant une loi normale ; le test de Kruskal-Wallis était utilisé pour la comparaison de multiples variables numériques ne suivant pas une loi normale ; le test du Chi² était utilisé pour la comparaison de variables discrètes et le test exact de Fisher lorsque le test du Chi² n'était pas applicable. Le risque alpha était fixé à 5%, soit une p-value < 0.05. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel « R » version 3.3.2.

III. Résultats

a. Objectif principal

Au total, cinq cent trente-quatre (534) sujets implantés pour SCP des NST sur le site de Grenoble, dans le cadre de leur MP ont été inclus. 4.86% (26/534) des patients inclus dans l'étude ont présentés un comportement suicidaire (tentative ou suicide accompli) dans les suites de l'intervention. Le pourcentage de suicides accomplis était de 0.75% (4/534). Le pourcentage de tentatives de suicides était de 4.11% (22/534).

Dans notre population, le taux de décès par suicide observé dans la première année qui suit la chirurgie était de 0.19 % (1/534) soit 187.2/100 000/an. Le taux de suicide attendu pour la tranche d'âge 55-75 ans, rapporté au même sex-ratio que notre population source était de 23.1/100 000/an (Données observatoire national du suicide). Le SMR calculé était de 8.1. Le nombre de décès par suicide chez les patients inclus dans notre étude serait donc 8.1 fois plus important que celui attendu dans la population générale de même âge, dans l'année qui suit la chirurgie. Le SMR reste inchangé pendant la deuxième et la troisième année puisque qu'on dénombre un décès par suicide durant chacune de ces années (le quatrième suicide accompli est survenu environ 9 ans après la date de la chirurgie).

b. Objectifs secondaires

Les vingt-six (26) patients ayant présenté des comportements suicidaires étaient comparés à cinquante-deux (52) patients contrôles appariés en fonction de leur âge, de leur sexe et de la date de leur intervention (Figure 2).

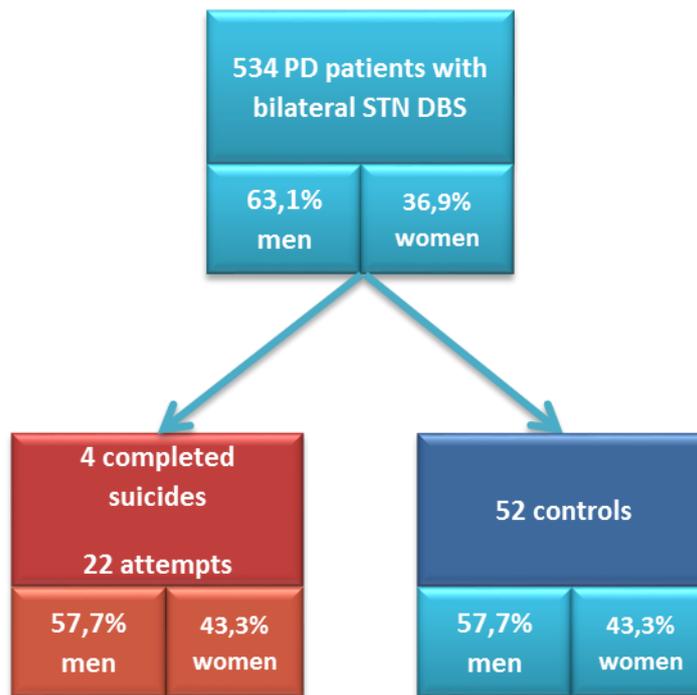


Figure 2 : Répartition des effectifs

Les résultats sont présentés dans les Tableaux 3, 4, 5 et 6.

	Contrôles		TS/Suicide		p
	N=52		N=26		
	N	%/moy	N	%/moy	
Contrôle	52	100	0	0	
suicide	0	0	4	15,4	
tentative de suicide	0	0	22	84,6	
DONNEES DEMOGRAPHIQUES					
Statut du patient					0.39 (f)
Décédé	6	11,5	4	15,4	
Perdu de vue	12	23,1	9	34,6	
Suivi	34	65,4	13	50	
Sexe					1.00 (X)
Féminin	22	42,3	11	42,3	
Masculin	30	57,7	15	57,7	
Statut Marital					0.69 (f)
Autre	1	2	0	0	
Divorcé	5	9,8	5	19,2	
Marié	43	84,3	20	76,9	
Seul	2	3,9	1	3,8	
Statut professionnel					0.99 (X)
En activité	15	29,4	6	26,1	
Retraité	36	70,6	17	73,9	
INTERVENTION CHIRURGICALE					
Complication opératoire					0.82 (f)
infection	3	21,4	0	0,0	
mauvais positionnement electrode	1	7,1	0	0,0	
saignement	4	28,6	1	25,0	
autre	6	42,9	3	75,0	
Complication post-op immédiat					0.13 (f)
confusion	6	100,0	2	50,0	
manie	0	0,0	2	50,0	
Délai entre date diagnostic / date intervention	52	12,24849315	26	11,950137	0.79 (t)

Tableau 3 : Résultats - Données démographiques et intervention chirurgicale

f = test de Fisher ; t = ; X = test du Chi² ; M-W = test de Kruskal-Wallis ; MP = maladie de Parkinson ; Dyst = dystonie ; TE = tremblement essentiel ; MTM = meilleur traitement médical ; TOC = trouble obsessionnel compulsif ; Dep = Dépression ; NST = noyau sub-thalamique ; GPI = globus pallidus interne ; VIM = noyau ventral intermédiaire ; N = nombre de patients ; Tx = taux.

Données démographiques (Tableau 3):

57.7% (15/26) des patients ayant présenté une tentative de suicide étaient de sexe masculin, contre 42.3% de femmes (11/26). Les 4 patients décédés par suicide étaient tous des hommes. L'âge moyen des patients inclus était de 67 ans (Min : 39 ans ; Mediane : 67 ans ; Max : 83).

L'âge des patients, leur statut marital ou professionnel n'étaient pas différents entre les groupes des patients contrôles et des patients suicidaires.

Données en lien avec l'intervention chirurgicale (Tableau 3) :

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, vis-à-vis des délais entre la date de diagnostic et l'intervention chirurgicale, ni vis-à-vis des complications post-opératoires les plus fréquentes.

	Contrôles		TS/Suicide		p
	N=52		N=26		
	N	%/moy	N	%/moy	
DONNEES PARKINSON					
Latéralité initiale					0.018* (X)
Droite	29	59,2	6	26,1	
Gauche	20	40,8	17	73,9	
Origine génétique	6	12	4	16,7	0.72 (f)
Comportements atypiques	18	34,6	14	53,8	0.17 (X)
Achats inconsidérés	5	9,6	3	11,5	1.00 (f)
Hyperphagie	5	9,6	2	7,7	1.00 (f)
Hyperactivité	12	23,1	8	30,8	0.65 (X)
Hypersexualité	5	9,6	6	23,1	0.17 (f)
Jeu pathologique	3	5,8	0	0	0.55 (f)
Traitements dopaminergiques					
LEDD préop	52	1400,4	26	1421,6	0.88 (M-W)
LEDD post-op	52	414,4	26	696,1	0.64 (M-W)
Delta LEDD	52	0,7	26	0,6	0.77 (M-W)
Dose L_Dopa préop	52	1020,5	26	1089,1	0.60 (M-W)
Dose agonistes préop	52	397,9	26	307,5	0.50 (M-W)
Dose L_Dopa post-op	52	252	26	565,7	0.43 (M-W)
Dose agonistes post-op	52	153,9	26	130,4	0.44 (M-W)
Statut moteur					
UPDRS_III ON préop	52	14,9	26	13,7	0.89 (M-W)
UPDRS_III OFF préop	52	49,1	26	48,8	0.93 (t)
UPDRS_III OFF/DRUG_OFF/STIM post-op	51	44,3	24	45,8	0.35 (M-W)
UPDRS_III ON/DRUG_OFF/STIM post-op	50	17,6	23	18,6	0.67 (t)
UPDRS_III OFF/DRUG_ON/STIM post-op	51	20,9	24	21,1	0.77 (M-W)
UPDRS_III ON/DRUG_ON/STIM post-op	50	13,6	23	12,3	0.78 (M-W)
UPDRS_Delta	51	0,5	26	0,6	0.83 (M-W)

Tableau 4 : Résultats - Maladie de Parkinson

f = test de Fisher ; t = ; X = test du Chi² ; M-W = test de Kruskal-Wallis ; MP = maladie de Parkinson ; Dyst = dystonie ; TE = tremblement essentiel ; MTM = meilleur traitement médical ; TOC = trouble obsessionnel compulsif ; Dep = Dépression ; NST = noyau sub-thalamique ; GPI = globus pallidus interne ; VIM = noyau ventral intermédiaire ; N = nombre de patients ; Tx = taux.

Données en lien avec la maladie de Parkinson (Tableau 4) :

Les patients présentant des comportements suicidaires étaient associés à un début de MP impliquant le côté gauche du corps ($P = 0.018$). L'aspect génétique de la maladie de Parkinson n'était pas associé à la survenue de comportements suicidaires. Les antécédents de comportements atypiques étaient semblables en termes de fréquence entre les deux groupes. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant les traitements dopaminergiques en pré et post-opératoire. La diminution de la dose d'équivalents dopaminergiques était également comparable, de même que l'amélioration motrice (50% chez les contrôles et 60% chez les patients du groupe TS/suicide, en moyenne).

	Contrôles		TS/Suicide		p
	N=52		N=26		
	N	%/moy	N	%/moy	
ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES					
Syndrôme dépressif	15	28,8	14	53,8	0.057 (X)
Troubles délirants	6	11,5	10	38,5	0.013* (X)
Episodes "maniaque"	8	15,4	8	30,8	0.20 (X)
Idées suicidaires / TS	3	5,8	11	42,3	0.00018* (f)
Trouble anxieux	5	9,6	7	26,9	0.16 (f)
Addictions	4	7,7	6	23,1	0.14 (f)
Antécédents familiaux d'addiction	1	1,9	4	15,4	0.04* (f)
Antécédents familiaux de dépression	0	0	3	11,5	0.034* (f)
Antécédents familiaux de suicide	0	0	4	15,4	0.01* (f)
Traitements psychotropes					
Prescription de psychotropes préop	30	57,7	22	84,6	0.034* (X)
Antidépresseurs	12	23,1	8	30,8	0.65 (X)
Antipsychotiques	6	11,5	5	19,2	0.49 (f)
Anxiolytiques	18	34,6	20	76,9	0.001* (X)
Prescription de psychotropes post-op	21	40,4	19	73,1	0.013* (X)
Antidépresseurs	13	25	11	42,3	0.19 (X)
Antipsychotiques	3	5,8	3	11,5	0.39 (f)
Anxiolytiques	11	21,2	13	50	0.019* (X)
EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES					
Mattis préop	49	136,9	26	137,8	0.45 (M-W)
Mattis post-op	49	136.4	25	135.5	0.44 (M-W)
Score frontal préop	51	37,4	25	41,4	0.011* (t)
Score frontal post-op	49	37.7	24	37.9	0.53 (M-W)
Score BDI					
BDI à préop	47	10,5	24	16	0.012* (M-W)
BDI à post-op	47	10	24	16,3	0.11 (M-W)
Delta BDI	46	-0,7	24	0,2	0.43 (M-W)

Tableau 5 : Résultats - Antécédents psychiatriques et évaluations neuropsychologiques

Données en lien avec les antécédents psychiatriques (Tableau 5):

Sur l'ensemble de la population étudiée (78 patients), 37% avaient des antécédents de dépression préopératoires ; 7% avaient des antécédents d'idéations suicidaires ou de tentatives de suicide avant la chirurgie ; 32 % avaient un score de BDI supérieur ou égal à 14 avant l'intervention. Les prescriptions de psychotropes pour l'ensemble des patients n'étaient pas différentes en terme de fréquence avant et après l'intervention (P = 0.073).

Les patients présentant des comportements suicidaires étaient associés à des antécédents personnels de troubles délirants (P = 0.013), d'idées suicidaires ou de

tentatives de suicide ($P = 0.00018$) ainsi qu'à des antécédents familiaux d'addictions ($P = 0.04$), de dépression ($P = 0.034$) et de suicide ($P=0.01$).

Les prescriptions de psychotropes en préopératoire ($P = 0.034$) et en post-opératoire ($P = 0.013$) étaient plus fréquentes chez les patients ayant présentés des comportements suicidaires. Cependant, il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les variables « antidépresseurs » et « antipsychotiques » seules. Les anxiolytiques en revanche, étaient plus prescrits chez les patients du groupe TS/Suicide que chez les patients contrôles, en préopératoire ($P = 0.01$) et post-opératoire ($P = 0.019$).

Données en lien avec les examens neuropsychologiques (Tableau 5):

Concernant le score de BDI, ce dernier est statistiquement plus élevé chez les patients du groupe « TS/Suicide » en préopératoire ($P = 0.012$). Il n'est pas retrouvé de différence en post-opératoire sur le score total. L'analyse de chaque item de l'inventaire de Beck retrouve une différence significative en faveur des patients suicidaires pour les items 5 « culpabilité » ($P = 0.013$), 9 « suicide » ($P = 0.00034$), 14 « dévalorisation » ($P = 0.044$), 17 « irritabilité » ($P = 0.0091$) et 21 « perte d'intérêt pour le sexe » ($P = 0.047$) en préopératoire. En post-opératoire, une différence significative existait pour les items 12 « intérêt général » ($P = 0.00006$) et 21 « perte d'intérêt pour le sexe » ($P = 0.0056$).

Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes vis-à-vis du score frontal évalué en préopératoire ($P = 0.011$), ce dernier est plus élevé, dénotant d'un meilleur fonctionnement exécutif chez les patients suicidaires par rapport aux contrôles.

	N	%/moy	min	Q1	med	Q3	max
Délai entre SCP et TS/suicide (années)	26	2,14	0,151	0,6	1,47	2,97	8,51
Délai entre diagnostic de MP et TS/suicide (années)	26	14,2	5,929	9,19	13,8	17,7	24,9
TS/Suicides avant T12	(7/26)	27					
Verbalisation d'idées suicidaires antérieures	(7/26)	27					
Moyens utilisés (TS et suicides)							
Arme à feu	(1/26)	3,8					
Défenestration	(1/26)	3,8					
Intoxication médicamenteuse	(16/26)	61,5					
Pendaison	(2/26)	7,7					
Phlébotomie	(2/26)	7,7					
Conséquences (TS et suicides)							
décès	(4/26)	18,2					
Pas de prise en charge	(12/26)	54,5					
Hospitalisation	(6/26)	27,3					
Diagnostiques associés au passage à l'acte suicidaire (TS uniquement)							
Aucun	(8/22)	36,3					
Dépression	(10/22)	45,5					
Trouble de l'adaptation	(4/22)	18,2					
Trouble anxieux	(3/22)	13,6					
Episode maniaque	(1/22)	4,5					
Syndrome de sevrage	(2/22)	8,1					
Trouble de la personnalité	(4/22)	18,2					
Prise en charge médicamenteuse							
Ajustement traitements antiparkinsoniens	(13/22)	59					
Antidépresseur	(16/22)	72,7					
Antipsychotique	(5/22)	22,7					
Psychothérapie	(10/22)	45,5					
Anxiolytiques	(1/22)	4,5					

Tableau 6 : Résultats - Tentatives de suicides et suicides.

Données en lien avec les passages à l'acte suicidaire (Tableau 6) :

54.5% des tentatives de suicide n'ont pas été suivies d'une prise en charge en milieu hospitalier. Dans 45.5% des cas, la tentative de suicide a été associée au diagnostic de dépression. Environ 61.5% des comportements suicidaires correspondent à une intoxication médicamenteuse volontaire mais on constate que les suicides accomplis concernent l'utilisation de moyens plus létaux comme la pendaison ou l'usage d'une arme à feu.

Le délai moyen entre la chirurgie et la survenue d'un comportement suicidaire était de 2.1 ans (écart total : suicides accomplis : 5 mois – 8.5 ans; tentatives de suicide : 2 mois – 5.7 ans). Concernant les décès par suicide, le temps moyen écoulé entre l'évènement et la chirurgie était de 3.3 ans. 75% des comportements suicidaires surviennent dans les 3 ans qui suivent l'intervention.

IV. Discussion

a. Comparaison aux résultats des études antérieures

Taux de suicide

Dans cette étude rétrospective monocentrique incluant 534 patients, le pourcentage de patients s'étant suicidés après avoir bénéficié d'une chirurgie pour stimulation des STN était de 0.75 %. Le pourcentage de patient ayant fait une tentative de suicide était de 4.11%. Au total, 4.86% des patients inclus ont présenté un comportement suicidaire, entre 1993 et 2016 (23 ans). Soixante-quinze pourcent des évènements se sont produits durant les 3 ans qui ont suivi la chirurgie.

Le Ratio de Décès Standardisé SMR en fonction de l'âge et du sexe des patients était de 8.1 la première année, et restait supérieur à 8 durant les 2^e et 3^e années postopératoires. Les patients implantés pour SCP des NST auraient donc un risque de décès 8.1 fois plus important que les hommes et les femmes de même tranche d'âge, issus de la population générale.

Lorsque l'on compare nos résultats avec ceux de l'essai multicentrique prospectif qui nous a servi de référence pour la conception de notre étude, on constate que les taux de suicide et de tentatives de suicide chez les patients implantés sur le centre de Grenoble sont plus importants que ceux retrouvés sur le plan international (respectivement 0.5% et 0.9% pour l'étude multicentrique incluant 5311 patients) (Voon et al., 2008). En revanche, les auteurs de cet article retrouvent un SMR compris entre 12.6 et 15.6 la première année, soit 1.5 à 2 fois plus important que celui constaté dans notre étude. Cet écart peut être expliqué par le fait que les taux de suicide attendus utilisés pour calculer le SMR dans chacune des études sont très différents. De plus, l'essai multicentrique retrouve un regroupement des évènements suicidaires durant la première année, ce qui engendre une majoration du taux de décès calculé

durant cette période. Bien que nos travaux ne confirment pas une plus forte fréquence des suicides durant la première année post-opératoire, on constate un regroupement des comportements suicidaires durant les 3 premières années de suivi, cette tendance est également confirmée par Voon et al.

Notre étude rejoint la plupart des essais s'intéressant au suicide chez les malades parkinsoniens implantés pour SCP (cf tableau 1) en avançant l'hypothèse que ces patients auraient un risque de décès par suicide plus important que la population générale. Notre étude tend à montrer que ce taux de décès par suicide serait également plus important que celui retrouvé chez les patients parkinsoniens n'ayant pas bénéficié de la chirurgie (SMR 1.99) (Lee et al., 2016).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette majoration du nombre de décès par suicide par rapport à la population générale, parmi lesquelles les implications physiopathologiques de la SCP, les étiologies psychiatriques fréquemment associées à la MP, ainsi que ses répercussions psychologiques et sociales pour les patients. Nous reviendrons sur ces éléments dans la troisième partie de notre discussion, en nous appuyant sur le cas des patients s'étant suicidés dans notre étude.

Facteurs de risques associés au suicide

Dans cette étude, les patients du groupe TS/Suicide présentaient plus d'antécédents d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide que les patients contrôles. Sur ce point, nos résultats sont en adéquation avec les données de l'OMS, qui font des antécédents personnels de suicide le principal facteur de risque de nouveau passage à l'acte suicidaire (World Health Organization, 2015).

Le taux de décès par suicide plus important chez les patients masculin est également une tendance retrouvée dans la population générale, particulièrement chez

les hommes de la tranche d'âge concernée par notre étude (50 – 74 ans) (World Health Organization, 2015).

Un autre facteur de risque associé à la survenue de comportements suicidaires était la présence d'antécédents de suicide, de dépression ou d'addictions dans la famille des patients. Il s'agit également d'un facteur de risque connu au sein de la population générale (World Health Organization, 2015). Ce dernier est expliqué par les émotions générées par le suicide d'un proche pour les membres de sa famille (culpabilité, anxiété, détresse, stress...); les modifications de dynamiques des familles endeuillées; les perturbations des sources habituelles de soutien; la stigmatisation de l'entourage. Il est également décrit que l'idée du suicide est plus acceptable chez les personnes qui ont perdu un membre de leur famille ou un proche par ce moyen. Des facteurs génétiques sont également discutés (World Health Organization, 2015).

L'existence de trouble psychiatrique est un facteur de risque de suicide important dans la population générale (World Health Organization, 2015), tout particulièrement les épisodes dépressifs majeurs. Notre étude ne retrouve pas d'association significative entre les antécédents de dépression et les comportements suicidaires (tentatives de suicide et suicide accomplis; $P = 0.057$), mais tous les patients décédés par suicide avaient un antécédent de dépression connu avant la chirurgie. Lorsqu'on analyse les résultats en séparant les tentatives de suicides et les suicides accomplis et qu'on les compare aux patients contrôles, on retrouve une différence significative entre les trois groupes ($P = 0.009$). Les scores de l'Inventaire de Dépression de Beck (BDI) des patients du groupe TS/Suicide étaient plus élevés en pré-opératoire par rapport aux sujets contrôles, ce qui laisse suspecter une plus grande fréquence de symptômes dépressifs chez ces patients, sans qu'un diagnostic n'ait été forcément posé à ce moment-là. Comme présenté dans le tableau 1, plusieurs essais ont déjà pu montrer une association entre antécédents de dépression (Burkhard

et al., 2004), dépression post-opératoire (Soulas et al., 2008; Voon et al., 2008) et comportements suicidaires. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, il semble exister dans notre étude une tendance poussant à considérer les antécédents de dépression comme un facteur de risque de suicide.

Dans notre étude, les patients du groupe TS/Suicide présentaient plus d'antécédents de troubles délirants. Chez les patients atteints par la MP, les symptômes « psychotiques » peuvent être directement imputables à leur maladie ou bien d'origine iatrogène, du fait de l'action des traitements antiparkinsoniens sur le système dopaminergique (Ravina et al., 2007). Dans ce cadre, on parle souvent de psychose parkinsonienne. Il s'agit le plus souvent d'hallucinations visuelles, associées à un « syndrome de l'ange gardien », ou à des idées délirantes de mécanismes intuitif ou interprétatif à thématiques de persécution, érotomaniaque ou de jalousie, sans autre explication que la maladie de Parkinson ou les traitements qui lui sont associés (Samudra, Patel, Womack, Khemani, & Chitnis, 2016). Bien que l'on ne dispose pas de données sur le lien entre psychose parkinsonienne et suicide, une récente revue de la littérature alerte sur le fait que la psychose parkinsonienne majore la morbidité et la mortalité en lien avec la MP (Samudra et al., 2016). Par ailleurs, les troubles psychotiques constituent un facteur de risque significatif de développer une démence parkinsonienne qui pourrait se manifester après l'intervention chirurgicale (Santangelo et al., 2007). On peut proposer que les antécédents de psychose parkinsonienne témoigneraient d'une fragilité psychique, ou induiraient une forme de fragilité psychique chez les patients parkinsoniens (perte de repères concernant la réalité et le « self » ? sensation de perte de contrôle de soi ?), qui pourrait conduire à un plus grand risque de passage à l'acte suicidaire dans les situations de stress. Bien que l'on note une association statistique entre antécédents de troubles délirants et comportement

suicidaires, les prescriptions de neuroleptiques ou d'antipsychotiques ne diffèrent pas entre patients suicidaires et contrôles.

Les prescriptions de psychotropes préopératoires étaient significativement plus fréquentes chez les patients suicidaires par rapport aux patients contrôles. La prescription de psychotropes pourrait être considérée comme le reflet de la prise en charge de troubles psychiques ou comportementaux, qui seraient donc plus fréquents chez les patients suicidaires. Tout particulièrement, les prescriptions d'anxiolytiques étaient significativement plus fréquentes chez les patients suicidaires en préopératoire ainsi qu'en post-opératoire. Ce résultat est cependant difficilement interprétable du fait des habitudes de prescriptions des neurologues pour ce type de molécules. Dans cette étude, les investigateurs ont regroupées dans la dénomination « anxiolytiques » toutes les benzodiazépines qui sont les traitements de choix chez les parkinsoniens pour la gestion des angoisses vu la contre-indication des neuroleptiques. Or, chez les patients parkinsoniens, des molécules comme le CLONAZEPAM sont souvent utilisées non pour la gestion des symptômes anxieux, mais aussi pour la prise en charge des troubles du sommeil paradoxal, ou comme traitement d'appoint des tremblements de repos. 11% (6/52) des patients contrôles et 17% (5/26) des patients suicidaires avaient une prescription préopératoire de CLONAZEPAM, pouvant refléter cependant un trouble du sommeil paradoxal plus fréquent chez les patients suicidaires. Ce trouble du sommeil paradoxal n'était pas cliniquement relevé dans les dossiers médicaux avant les années 2000 environ et n'a pas pu être intégré dans notre étude. Il est connu que le trouble du sommeil paradoxal est fréquemment associé aux hallucinations, ce qui rejoindrait un autre facteur de risque suicidaire déjà identifié (Lenka, 2016). Une association entre trouble du sommeil paradoxal et dépression ou suicide dans la maladie de Parkinson n'est, à notre connaissance, pas spécifiquement décrite.

Un autre facteur de risque associé aux comportements suicidaires retrouvé dans cette étude était la latéralité dominante gauche des symptômes de la MP. À notre connaissance, aucune étude clinique n'a observé cette association significative entre le côté de début d'atteinte de la maladie et suicide. Notre observation rejoint celles d'auteurs relevant une association entre dépression et début de maladie à Gauche dans la MP (McNamara, Stavitsky, Harris, Szent-Imrey, & Durso, 2010; Pellicano et al., 2015). Cependant, ce résultat n'a pas été systématiquement reproductible (Cubo, Bernard, Leurgans, & Raman, 2000; Harris, McNamara, & Durso, 2013).

L'analyse centrée sur les items de la BDI a montré que plusieurs items étaient associés aux comportements suicidaires. En préopératoire, l'item 9 « suicide » était effectivement plus souvent coté par les patients qui présentent des passages à l'acte en post-opératoire. La BDI est un outil considéré comme adapté dans la détection de la dépression dans la MP (Goodarzi et al., 2016; Schrag et al., 2007) et l'item sur le suicide a déjà pu montrer une valeur prédictive pour les tentatives et les suicides accomplis chez des patients atteints par des pathologies psychiatriques (Green et al., 2015). La BDI serait donc un bon outil de dépistage du risque suicidaire en préopératoire chez les patient parkinsoniens et la cotation de l'item 9 par le patient, devrait faire discuter la mise en place d'une surveillance particulière. Les items 5 « culpabilité », 14 « dévalorisation », 17 « irritabilité » et 21 « perte d'intérêt pour le sexe », seraient aussi des items « red-flags ».

Enfin, il existait une différence entre les deux groupes sur le score frontal préopératoire, dans le sens d'un score plus élevé chez les patients présentant des comportements suicidaires. Cette différence ne se retrouvait pas en post-opératoire. Ce résultat semble paradoxal, dans la mesure où il est décrit dans la population générale que de moins bonnes performances exécutives seraient, au contraire de

notre résultat, plus facilement associées à un passage à l'acte suicidaire (pour une revue, (Voon et al., 2008)).

b. Limites de notre étude

D'un point de vue méthodologique, notre étude présente plusieurs limites.

Tout d'abord, sa nature rétrospective tend à diminuer son impact statistique et à relativiser l'interprétation de ses résultats par rapport aux études prospectives.

Les tentatives de suicides restent des événements difficiles à recueillir, du fait des réticences que peuvent avoir les patients à rapporter ce type d'antécédents et des difficultés pour certains professionnels à aborder ces questions avec le patient. Notre recueil de données se base sur l'analyse des dossiers médicaux des patients et ces derniers peuvent être incomplets ou l'information sur les conduites suicidaires manquante. Par ailleurs, de nombreux patients ont été perdus de vue, notamment dans le groupe de patients qui ont présenté des tentatives de suicides. Tous ces éléments conduisent potentiellement à une sous-estimation des événements en lien avec les comportements suicidaires et pourrait constituer un biais d'attrition. Ce biais est à pondérer du fait que 100% de nos patients ont bénéficié d'une évaluation neurologique et neuropsychologique un an après la chirurgie, période durant laquelle le risque de suicide serait le plus élevé (Voon et al., 2008).

Notre étude, comme la plupart des essais portant sur les répercussions comportementales de la MP, manque de critères diagnostiques standardisés notamment pour l'interprétation des symptômes de la lignée dépressive/anxieuse/maniaque qui peuvent être considérés à la fois comme entité syndromiques à part entières sur le plan psychiatriques ou comme des symptômes en lien avec la MP ou ses différents traitements.

Le CHU de Grenoble figurant parmi les centres pionniers dans la recherche et le développement de la technique chirurgicale de la SCP, la première partie de notre étude comporte un échantillon de patients plus important que la plupart des études

prospectives, et une durée de suivi également plus importante que la plupart des essais rétrospectifs. Néanmoins, il est important de considérer l'évolution des pratiques durant ces 23 dernières années et les différences en terme d'indication chirurgicale, de recrutement des patients, de procédure peropératoire, de suivi neurologique et neuropsychologiques et d'adaptation des posologies médicamenteuses en post-opératoire. À titre d'exemple, les premiers patients implantés se voyaient souvent supprimer complètement leurs prescription de lévo-dopa en post opératoire dans les années 1990/début 2000. Par la suite, la survenue de syndromes de sevrages en lévo-dopa a conduit les équipes à laisser une faible dose de traitement même si l'amélioration motrice était pleinement satisfaisante en post-opératoire. Ces éléments pourraient constituer un possible facteur de confusion, notamment expliquer l'absence de différence dans les baisses de traitements dopaminergiques chez les patients suicidaires alors cela avait été relevé dans l'étude de Voon et al. (2008).

c. Suicide et modifications comportementales en lien avec la stimulation cérébrale profonde : hypothèses et données de la littérature

i. Mécanismes physiopathologiques et neuro-anatomiques

De la même manière que la découverte de la SCP a permis une meilleure compréhension du rôle du NST dans le contrôle des activités motrices, l'apparition de troubles comportementaux chez les patients ayant bénéficié de la chirurgie a déclenché un regain d'intérêt pour les fonctions comportementales de ce noyau gris central. Ces différentes fonctions sont matérialisées sur le plan anatomique par une compartimentation du NST en 3 parties : une partie antérieure limbique, une partie associative et une partie sensitivo-motrice, plus postérieure. Les zones les plus antérieures reçoivent des projections 1/du cortex orbito-frontal impliqué dans les processus affectifs et motivationnels ; 2/du cortex cingulaire antérieur impliqué dans l'expérience émotionnelle et le circuit de papez ; 3/ du cortex dorso-latéral-préfrontal impliqué dans la planification et les fonctions exécutives. Les zones les plus postérieures reçoivent les projections 1/du cortex moteur et pré-moteur ; 2/du cortex oculomoteur 3/de l'aire motrice supplémentaire. (Castrìoto et al., 2014; Temel, Blokland, Steinbusch, & Visser-Vandewalle, 2005). La SCP dans le traitement de la maladie de parkinson, vise à délivrer une stimulation dans la partie postérieure, motrice du NST. On suppose que les troubles comportementaux objectivés dans cette chirurgie puissent être dû à une diffusion de la stimulation électrique vers les parties plus antérieures des NST (Voon, Kubu, Krack, Houeto, & Tröster, 2006). Cette hypothèse expliquerait bien les changements de comportements brutaux dans les premiers jours qui suivent l'intervention.

Les travaux de recherche en neuroanatomie dans les conduites suicidaires sont encore peu nombreux, mais permettent de formuler des hypothèses concernant les

zones cérébrales impliquées dans les processus qui conduisent aux passages à l'acte suicidaires. Plusieurs études suggèrent des anomalies sur l'aspect des prises de décisions chez les patients suicidaires (Jollant et al., 2005) et une hypo activation du cortex orbito-frontal en IRM fonctionnelle (Jollant et al., 2010). Une autre étude d'imagerie métabolique a pu montrer une corrélation entre la léthalité des moyens utilisés dans les passages à l'acte suicidaires et une baisse de la réponse sérotoninergique du cortex préfrontal latéral, médial et ventral (Oquendo et al., 2003). Les régions cérébrales suspectées d'être impliquées dans les comportements suicidaires sont donc en lien avec le STN, mais l'état des connaissances actuelles ne permet pas de statuer sur un rapport entre les modifications induites par la stimulation cérébrale profonde et ce type de comportements.

Sur un plan neurobiologique, le système sérotoninergique pourrait jouer un rôle important dans le lien entre conduites suicidaires, dépression et stimulation cérébrale profonde. La sérotonine est aujourd'hui particulièrement étudiée chez les patients présentant des conduites suicidaires. Il a été démontré que ces patients présentaient des anomalies au niveau des gènes codant pour ce neurotransmetteur et ses récepteurs, mais aussi au niveau de sa synthèse et de sa dégradation (Oquendo et al., 2014). Des recherches récentes montrent la SCP à haute fréquence aurait tendance à inhiber l'activation des neurones sérotoninergiques (Temel et al., 2007) et la libération de la sérotonine des neurones jouxtant les NST (Hartung, Tan, Steinbusch, Temel, & Sharp, 2011) ce qui serait à l'origine d'une majoration des comportements suicidaires chez ces patients (Temel, Tan, Visser-Vandewalle, & Sharp, 2009).

ii. Etiologies associées aux troubles comportementaux

Comme nous avons pu l'évoquer précédemment, les pathologies psychiatriques restent considérées comme l'un des principaux facteurs de risque de suicide dans la population générale (World Health Organization, 2015).

Chez les patients parkinsoniens et plus particulièrement chez ceux implantés pour SCP, la question des symptômes psychiatriques ne saurait se résumer uniquement à la présence ou non d'antécédents ou de co-morbidités psychiatriques en tant qu'entité à clinique à part entière. Pour illustrer nos propos, nous présentons les cas de deux patients suicidés inclus dans notre étude.

Patient 1 :

Ce patient âgé de 73 ans, ancien plombier-zingueur, sans antécédent psychiatrique connu, avait été implanté en 2004, après 16 ans d'évolution de sa MP. L'évolution sur le plan des symptômes moteurs avait été favorable dans les suites de la chirurgie, mais quelques années après, le patient décrivait une aggravation d'un freezing de la marche qui occasionnait des chutes pluriquotidiennes. Dans ce contexte, il était réévalué par les neurologues tous les 6 mois environ. Sur le plan cognitif, il n'y avait pas de dégradation de son état dans les suites de l'intervention, et on notait la persistance de quelques hallucinations visuelles bien critiquées. 4 ans après la chirurgie, l'évaluation neuropsychologique retrouvait un score de BDI à 30/60 en faveur d'une dépression sévère avec une apathie et une perte d'élan vital au premier plan. Une adaptation des traitements antiparkinsoniens avaient permis une amélioration de ces symptômes comportementaux, avec une normalisation de la BDI deux ans plus tard. Le freezing de la marche, en revanche, a continué à s'aggraver. De gros changements dans son mode de vie avaient eu lieu dans la période qui a précédé son passage à l'acte : sa femme est décédée 2 ans plus tôt et il avait récemment quitté son domicile pour un foyer logement. Il s'est suicidé en utilisant une arme à feu en 2013, 9 ans après l'intervention pour SCP. Sa dernière évaluation 6 mois auparavant, faisait état d'une dégradation franche sur le plan de l'humeur, d'une apathie importante et d'idées suicidaires.

Patient 2:

Ce patient de 64 ans, ouvrier communal à la retraite, originaire de Belfort était adressé par son neurologue devant l'évolution de sa maladie avec fluctuations motrices. Sa MP avait été diagnostiquée en 2006, initialement de forme tremblante mais visiblement associée à des troubles dépressifs et anxieux dès ses débuts. Sur le plan familial, il était noté une schizophrénie chez sa sœur jumelle, décédée par suicide. Il avait pu bénéficier de consultations psychiatriques en 2011 dans les suites d'une hospitalisation sur le CHU de Strasbourg, qui au-delà de la

prescription d'antidépresseurs, préconisait la mise en place d'un suivi psychologique que le patient investira de façon assez irrégulière. L'intervention chirurgicale a eu lieu en mars 2013. Dans les jours qui suivent l'intervention, le patient présente un syndrome délirant à thématique de persécution avec des hallucinations auditives et des angoisses. Ces éléments sont jugulés par la prescription de CLOZAPINE, que le patient refusera de poursuivre à son retour à domicile. Lors du bilan réalisé à 1 an de la chirurgie, il est noté un syndrome dysexécutif et une baisse du score frontal par rapport à l'état préopératoire. Sur le plan moteur, l'évolution est décrite comme satisfaisante, malgré quelques fluctuations et dyskinésies. Sur le plan psychique, il est noté une majoration des symptômes dépressifs et anxieux, avec parfois des idées suicidaires, justifiant la hausse de son traitement antidépresseur. Après cette hospitalisation, le patient reprend son suivi auprès de son neurologue en libéral. En Septembre 2015, son médecin rapporte une première tentative de suicide par intoxication médicamenteuse dans un contexte de majoration des symptômes dépressifs. Un suivi psychiatrique a été mis en place, avec une majoration de son traitement antidépresseur. On apprendra à ce moment-là que le patient avait eu un premier passage à l'acte au tout début de sa maladie en 2003. Sa dernière consultation au mois de Décembre 2015 semblait noter une amélioration thymique malgré un certain pessimisme, mais en Septembre 2016, son neurologue nous informe du suicide du patient.

A la lumière de ces cas cliniques, on comprend bien qu'au-delà des antécédents personnels ou familiaux de pathologies psychiatriques ou de suicide, plusieurs autres facteurs peuvent entraîner des modifications comportementales chez les patients parkinsoniens (Aarsland, Pålhagen, Ballard, Ehrt, & Svenningsson, 2011; Zahodne & Fernandez, 2008) : 1/la physiopathologie de la maladie de Parkinson (déplétion en dopamine, répercussions sur le système sérotoninergique, modification de l'activité électrique cérébrale...) 2/les effets indésirables des traitements utilisés (addictions aux traitements dopaminergiques, troubles délirants ou éléments d'ordres maniaques pour les agonistes dopaminergiques) ; 3/les fluctuations non motrices qui font suite à la mise en place des traitements (notamment les phases hypo dopaminergiques qui engendrent parfois des symptômes anxieux, une tristesse de l'humeur, une perte de l'estime personnelle...). D'un point de vue clinique, la pluralité étiologique de ce type de symptômes et le manque d'outils diagnostics standardisés utilisables chez les patients parkinsoniens, rend difficile le diagnostic des comorbidités psychiatriques associées et peut représenter un frein à une prise en charge médicamenteuse adaptée. La place de la dépression dans la MP est discutée par de nombreux auteurs

(Aarsland et al., 2011; Lemke et al., 2004; Schwarz et al., 2011) en tant que comorbidité psychiatrique présente chez 35% à 45% des patients. Ces deux maladies présentent des similitudes importantes, tant sur le plan des mécanismes physiopathologiques que sur le plan clinique. À titre d'exemple, la survenue d'angoisses et d'une profonde tristesse de l'humeur alors que le patient est en phase hypo dopaminergique ne saurait correspondre à un épisode dépressif majeur, si les symptômes disparaissent une fois le traitement dopaminergique réadapté.

Autre exemple, il est aujourd'hui bien décrit que la diminution importante des doses de lévo-dopa en post-opératoire peut engendrer des syndromes de sevrage (Castrìoto et al., 2014; Nirenberg, 2010; Thobois et al., 2010), qui peuvent parfois aboutir à des comportements suicidaires (Flament, Loas, Godefroy, & Krystkowiak, 2011).

Les derniers travaux de recherche sur la stimulation cérébrale profonde s'intéressent souvent à tous ces symptômes comportementaux en post-opératoire. Cependant, la plupart des auteurs considèrent leur survenue comme un effet indésirable lié à la chirurgie, sans forcément prendre en compte les multiples autres causes qui peuvent intervenir (Castrìoto et al., 2014). Même si ces symptômes ne conduisent pas toujours à un diagnostic de pathologie psychiatrique, on peut considérer qu'ils peuvent favoriser les comportements suicidaires.

iii. Répercussions sociales et psychologiques de la chirurgie

Chez les patients parkinsoniens, l'intervention chirurgicale pour SCP constitue un évènement de vie majeur et peut donc constituer un facteur de stress à part entière, et aboutir à des comportements suicidaires.

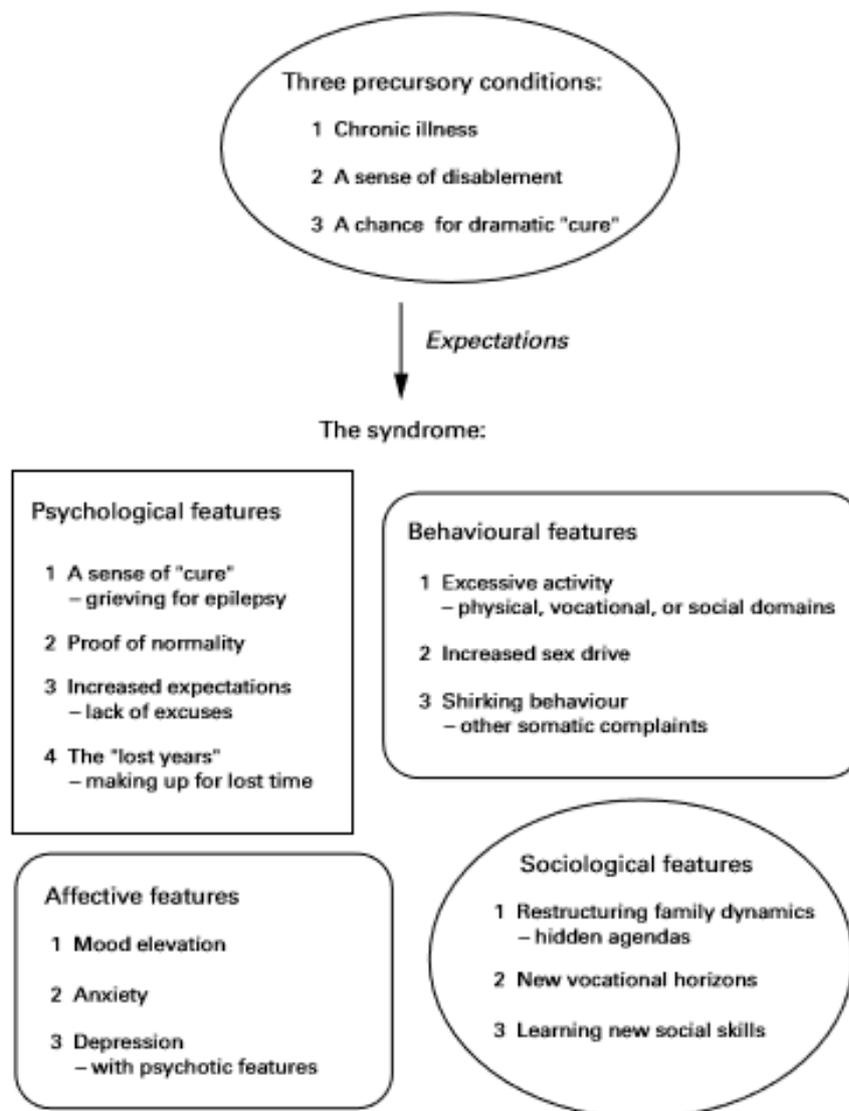
La MP étant une pathologie chronique progressivement invalidante, les patients en liste d'attente sont demandeurs d'améliorations significatives de leur qualité de vie et de leur autonomie. Certains sont toujours dans la vie active et souhaitent reprendre une activité professionnelle dès que possible, d'autres sont motivés par le fait de ne plus être un fardeau pour leurs proches. En cela, l'intervention chirurgicale fait naître chez ces patients, l'espoir d'un avenir moins douloureux sur le plan psychique et physique. Néanmoins, tous reçoivent l'information avant l'opération : la SCP ne guérit pas de la MP, et les symptômes refont généralement progressivement leur apparition. L'intervention en elle-même, réalisée le plus souvent sous anesthésie locale est longue et difficile pour le patient qui reste privé de ses traitements dopaminergiques pendant plusieurs heures, période durant laquelle les symptômes moteurs et psychiques de la maladie ne peuvent être soulagés. Là aussi, bien qu'ils y soient préparés intensivement par les équipes, certains patients gardent un vécu traumatisant de cette chirurgie, et leur image corporelle peut s'en trouver définitivement changée.

Jusqu'à aujourd'hui, peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux ajustements psychosociaux qui font suite à cette chirurgie. On constate une évolution progressive de l'intérêt porté par les chercheurs depuis le début de l'existence de cette technique (Schüpbach et al., 2006). Ainsi, après l'enthousiasme généré par l'efficacité de la chirurgie sur les symptômes moteurs de la maladie au début des années 1990, un certain nombre de préoccupations ont commencé à émerger dans la littérature. À la

fin des années 1990, les inquiétudes se concentraient sur une probable dégradation de la sphère cognitive, avant que de nouvelles études puissent se montrer rassurantes. Dans les années 2000, bien que l'on constatait des améliorations globales sur le plan du moral, de l'anxiété et de la qualité de vie chez les patients implantés, les effets secondaires psychiatriques immédiats étaient également identifiés. Aujourd'hui, les études montrent que l'amélioration significative sur le plan moteur n'est plus l'unique facteur définissant le succès de l'intervention pour le patient, et que les répercussions sociales et psychologiques sont également à prendre en compte. Un essai prospectif récent montre que, bien qu'améliorés sur le plan moteur, 25% des patients implantés ne sont pas satisfaits par la chirurgie (Maier et al., 2016). Une autre étude prospective portant sur 29 patients suivis pendant 2 ans après l'intervention, a pu montrer que malgré une amélioration significative sur plan du handicap moteur et des scores de qualité de vie, les scores d'ajustements sociaux des patients n'étaient pas améliorés (Schüpbach et al., 2006). Sur la base des résultats de la littérature et de notre propre expérience clinique forgée auprès des patients implantés sur le CHU de Grenoble, nous proposons plusieurs hypothèses pour expliquer ce paradoxe : 1/l'impact de la chirurgie sur le patient lui-même ; 2/l'impact sur sa sphère familiale ; 3/l'impact sur sa sphère professionnelle.

Les répercussions psychologiques de la chirurgie peuvent se manifester de plusieurs manières. La plus évidente est lorsque les attentes du patient ne sont pas à la hauteur des résultats de la chirurgie. Ce décalage peut, si le patient ne parvient pas à s'adapter, engendrer de la déception, un sentiment d'incurabilité et une perte d'espoir.

L'amélioration brutale des symptômes faisant suite à l'intervention peut être vécue de manière négative et peut s'accompagner d'un changement de statut du patient, passant de « chroniquement malade » à « subitement sain ». Ce phénomène, bien décrit dans le cadre du traitement neurochirurgical de l'épilepsie (Wilson, Bladin, & Saling, 2001), est également discuté pour la stimulation cérébrale profonde (Gilbert, 2012). Les auteurs proposent un modèle d'ajustement psychologique nommé « fardeau de la normalité » (« burden of normality ») afin de mieux appréhender les processus psychologiques qui conduisent aux difficultés d'adaptation en lien avec ce changement de statut (Figure 3).



A l'inverse, lorsque le patient expérimente la recrudescence des symptômes de la maladie, après une période d'amélioration significative, il peut ressentir un sentiment d'impuissance et de fatalité face à la maladie qui progresse de nouveau.

Enfin, l'image corporelle des patients peut se retrouver modifiée de par la présence de matériel étranger dans leur corps. Du fait de la localisation cérébrale du matériel de stimulation, certains patients expriment la crainte que le dispositif ne « prenne le contrôle » ou « n'influe sur leurs pensées » et décrivent une sensation de dépersonnalisation, « d'étrangeté par rapport à leur propre personne » (Baylis, 2013).

Sur le plan familial les répercussions de la SCP sont notables, notamment en ce qui concerne le couple. Les conjoints des patients ayant souvent le rôle d'aidant principal, le changement de statut du patient sur le plan du handicap engendre souvent des modifications de statut marital. Les patients améliorés sur le plan physique rejettent parfois leur conjoint se sentant « guéri ». Dans d'autres cas, c'est l'aidant qui attend une amélioration permettant un retour « à une vie normale » et qui se retrouve parfois en décalage avec le point de vue d'un patient qui n'a pas l'impression d'avoir gagné en autonomie (Schüpbach et al., 2006).

Enfin, le travail représente également une source de difficultés potentielles pour le patient dans les suites de la chirurgie. Celles-ci sont sous-tendues par la représentation que se fait le patient de son statut, de sa place et de son sentiment d'utilité au sein de la société. Après l'intervention chirurgicale, certains patients préfèrent se consacrer uniquement à des activités de loisirs et n'envisagent pas leur reprise professionnelle. Ils expriment une volonté de « changement » et de vie débarrassée de la contrainte que représente leur ancien travail, ou bien ne s'estiment

plus capables de faire face aux responsabilités qui leurs incombent. A l'inverse, certains patients sont particulièrement demandeurs d'une reprise rapide de leur activité (Schüpbach et al., 2006). Pour tous, les résultats de la chirurgie peuvent se trouver en inadéquation avec leurs objectifs, et engendrer de la frustration et de la déception, conduire à une souffrance psychique et un isolement.

Dans l'ensemble, ces répercussions psychologiques, familiales ou professionnelles sont autant de facteurs de stress potentiels qui, si le patient ne parvient pas y faire face, peuvent aboutir à des troubles de l'adaptation, des troubles de l'humeur et des comportements suicidaires.

Par ailleurs, les patients parkinsoniens candidats à la chirurgie sont des patients particulièrement à risque de symptômes psychiques et comportementaux. En effet, l'étude de Lamberti et al. observe chez ces patients un risque dépressif plus élevé que chez les patients Parkinsoniens non candidats, même en contrôlant les variables confondantes que constituent l'âge, la durée de maladie, la sévérité de l'atteinte motrice et les traitements dopaminergiques, anxiolytiques et antipsychotiques (Lamberti et al., 2016). Cet élément rejoint les études randomisées, qui n'observent pas de risque suicidaire accru chez les patients opérés dans le NST comparés aux patients opérés dans le GPi ou traité de façon optimisée (tableau 1), et irait dans le sens d'un risque suicidaire élevé lié à la population d'étude plutôt qu'à la chirurgie en elle-même. Cet élément n'est cependant pas démontré dans des études randomisées de longue durée, celles-ci se limitant souvent, pour les plus longues, à deux années de durée de suivi (la moitié seulement de nos suicides ont eu lieu sur cette durée de suivi).

Pour conclure notre discussion, en prenant en compte à la fois les résultats de notre étude et les données de la littérature sus cités, nous proposons que la prévention des

comportements suicidaires chez les patients implantés pour SCP s'articule autour du repérage des facteurs de risques et l'accompagnement du patient vis-à-vis des aspects psychologiques et sociaux liés à l'intervention, avec :

A/ Une prise en charge pluridisciplinaire (neurologues, neurochirurgiens, psychologues, psychiatres...).

B/ Une recherche approfondie des antécédents de troubles psychiatriques (associés ou non à la MP et ses traitements) et des antécédents de comportements suicidaires, personnels et familiaux. Le cas échéant, une évaluation par un psychiatre permettrait de s'assurer de la stabilisation de ces troubles avant l'intervention.

C/ Une gestion fine des modifications de prescriptions médicamenteuses en pré et post opératoire.

D/ Une évaluation préopératoire des attentes du patient et de son entourage, en terme de modification de son handicap, de sa qualité de vie et de son activité professionnelle.

E/ Une information des patients et de leur famille, sur les répercussions psychologiques et sociales pouvant survenir après l'intervention, ainsi qu'une conduite à tenir en cas de survenue d'idéations suicidaires.

F/ Une proposition systématique d'accompagnement psychologique ou psychiatrique dans les suites de l'intervention pour les patients présentant des antécédents de suicide tentatives de suicides.

G/ Une prise en charge adaptée (médicamenteuse ou non) des comorbidités psychiatriques pré et post-opératoires.

V. Conclusion

Initialement mises au second rang du fait de l'importance accordée à l'amélioration des symptômes moteurs de la MP, les répercussions psychologiques et comportementales de la SCP des NST, tels que les comportements suicidaires, sont aujourd'hui bien discernées par les équipes soignantes comme un élément capital du succès de la chirurgie. Cependant, l'appréhension de ces troubles comportementaux reste un sujet complexe.

Comme nous l'avons vu au travers de l'étude de la population de notre étude, ainsi qu'à la lumière des données de la littérature, la survenue de passages à l'acte suicidaires après la SCP dépend 1/ de facteurs préopératoires (antécédents personnels et familiaux, histoire de vie, ; 2/ de facteurs chirurgicaux (complications per ou post-opératoires, placement des électrodes); 3/ de facteurs liés à la stimulation des NST (neuroanatomiques et neurobiologiques) ; 4/ de facteurs post-opératoires (suivi psychologique et neurologique, amélioration motrice et diminution des prescriptions médicamenteuses) ; 5/ de facteurs psycho-sociaux (ajustements psychologiques, répercussions sur les dynamiques familiales et professionnelles) ; 6/ de facteurs liés à la maladie de Parkinson (implications neurobiologiques, comorbidités psychiatriques et comportementales associés, thérapeutiques médicamenteuses).

Notre étude tend à confirmer que les patients implantés pour SCP des NST dans la MP ont un plus haut risque de décès par suicide comparé à la population générale et à la population des patients parkinsoniens, notamment durant les trois premières années qui suivent la chirurgie. Les patients masculins présentant des antécédents de tentatives de suicides personnels ou familiaux seraient particulièrement plus vulnérables, de même que les patients avec un score préopératoire élevé de BDI et des prescriptions de psychotropes. Ces éléments sont des facteurs de risques

aspécifiques, observés dans la population générale. Notre étude a permis d'extraire d'autres facteurs de risques, plus spécifiques à la MP, que les études précédentes n'avaient pas fait ressortir, tels que la latéralité prédominante gauche de la maladie de Parkinson et des antécédents de troubles délirants. L'implication spécifique possible de la cible du noyau subthalamique et de sa stimulation n'a pas pu être évaluée dans notre travail. De plus amples investigations seraient nécessaires, notamment au travers d'études prospectives utilisant des outils standardisés dans le diagnostic des troubles comportementaux chez les patients parkinsoniens.

La prévention des comportements suicidaires dans la population des patients parkinsoniens implantés ne peut se faire uniquement au travers du prisme de la prise en charge neurologique ou neurochirurgicale et doit pouvoir inclure une approche globale psychologique et psychiatrique, des patients et de leur entourage.

Suicide après implantation pour stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques dans la maladie de Parkinson

Thèse soutenue par Mathieu FRANÇOIS

I. Conclusion

Initialement mises au second rang du fait de l'importance accordée à l'amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (MP), les répercussions psychologiques et comportementales de la stimulation cérébrale profonde (SCP) des noyaux sub-thalamiques (NST), tels que les comportements suicidaires, sont aujourd'hui bien discernées par les équipes soignantes comme un élément capital du succès de la chirurgie. Cependant, l'appréhension de ces troubles comportementaux reste un sujet complexe.

Comme nous l'avons vu au travers de l'étude de la population de notre étude, ainsi qu'à la lumière des données de la littérature, la survenue de passages à l'acte suicidaires après la SCP dépend 1/ de facteurs préopératoires (antécédents personnels et familiaux, histoire de vie, ; 2/ de facteurs chirurgicaux (complications per ou post-opératoires, placement des électrodes); 3/ de facteurs liés à la stimulation des NST (neuroanatomiques et neurobiologiques) ; 4/ de facteurs post-opératoires (suivi psychologique et neurologique, amélioration motrice et diminution des prescriptions médicamenteuses) ; 5/ de facteurs psycho-sociaux (ajustements psychologiques, répercussions sur les dynamiques familiales et professionnelles) ; 6/ de facteurs liés à la maladie de Parkinson (implications neurobiologiques, comorbidités psychiatriques et comportementales associés, thérapeutiques médicamenteuses).

Notre étude tend à confirmer que les patients implantés pour SCP des NST dans la MP ont un plus haut risque de décès par suicide comparé à la population générale et à la population des patients parkinsoniens, notamment durant les trois premières années qui suivent la chirurgie. Les patients masculins présentant des antécédents de tentatives de suicides personnels ou familiaux seraient particulièrement plus vulnérables, de même que les patients avec un score préopératoire élevé de BDI et des prescriptions de psychotropes. Ces éléments sont des facteurs de risques aspécifiques, observés dans la population générale. Notre étude a permis d'extraire d'autres facteurs de risques, plus spécifiques à la MP, que les études précédentes n'avaient pas fait ressortir, tels que la latéralité prédominante gauche de la maladie de Parkinson et des antécédents de troubles délirants. L'implication spécifique possible de la cible du noyau subthalamique et de sa stimulation n'a pas pu être évaluée dans notre travail. De plus amples investigations seraient nécessaires, notamment au travers d'études prospectives utilisant des outils standardisés dans le diagnostic des troubles comportementaux chez les patients parkinsoniens.

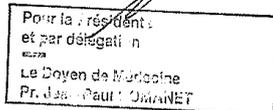
La prévention des comportements suicidaires dans la population des patients parkinsoniens implantés ne peut se faire uniquement au travers du prisme de la prise en charge neurologique ou neurochirurgicale et doit pouvoir inclure une approche globale psychologique et psychiatrique, des patients et de leur entourage.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 05/12/16

LE DOYEN
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE
Pr BOUGEROL



VI. Bibliographie

- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews. Neurology*, 8(1), 35–47. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.189>
- Appleby, B. S., Duggan, P. S., Regenber, A., & Rabins, P. V. (2007). Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1722–1728. <https://doi.org/10.1002/mds.21551>
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., ... Strafella, A. P. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Annals of Neurology*, 66(6), 817–824. <https://doi.org/10.1002/ana.21795>
- Baylis, F. (2013). "I Am Who I Am": On the Perceived Threats to Personal Identity from Deep Brain Stimulation. *Neuroethics*, 6, 513–526. <https://doi.org/10.1007/s12152-011-9137-1>
- Burkhard, P. R., Vingerhoets, F. J. G., Berney, A., Bogousslavsky, J., Villemure, J.-G., & Ghika, J. (2004). Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology*, 63(11), 2170–2172.
- Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 287–305. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70294-1)
- Cubo, E., Bernard, B., Leurgans, S., & Raman, R. (2000). Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clinical Neuropharmacology*, 23(6), 331–334.
- Flament, M., Loas, G., Godefroy, O., & Krystkowiak, P. (2011). Suicide without depression after withdrawal of a dopamine agonist in a patient with Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(4), E32. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.4.jnpe32>

- Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., ... CSP 468 Study Group. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, *362*(22), 2077–2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, *318*(5854), 1309–1312. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., ... Pollak, P. (2004). Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(6), 834–839.
- Gilbert, F. (2012). The burden of normality: from “chronically ill” to “symptom free”. New ethical challenges for deep brain stimulation postoperative treatment. *Journal of Medical Ethics*, *38*(7), 408–412. <https://doi.org/10.1136/medethics-2011-100044>
- Goodarzi, Z., Mrklas, K. J., Roberts, D. J., Jette, N., Pringsheim, T., & Holroyd-Leduc, J. (2016). Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *87*(4), 426–437. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002898>
- Green, K. L., Brown, G. K., Jager-Hyman, S., Cha, J., Steer, R. A., & Beck, A. T. (2015). The Predictive Validity of the Beck Depression Inventory Suicide Item. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(12), 1683–1686. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09391>
- Harris, E., McNamara, P., & Durso, R. (2013). Apathy in patients with Parkinson disease as a function of side of onset. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *26*(2), 95–104. <https://doi.org/10.1177/0891988713481267>
- Hartung, H., Tan, S. K. H., Steinbusch, H. M. W., Temel, Y., & Sharp, T. (2011). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus inhibits the firing of juxtacellular labelled 5-HT-containing neurones. *Neuroscience*, *186*, 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.004>

- Herzog, J., Reiff, J., Krack, P., Witt, K., Schrader, B., Müller, D., & Deuschl, G. (2003). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *18*(11), 1382–1384. <https://doi.org/10.1002/mds.10530>
- Hobson, D. E., Lang, A. E., Martin, W. R. W., Razmy, A., Rivest, J., & Fleming, J. (2002). Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, *287*(4), 455–463.
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., ... Courtet, P. (2005). Impaired decision making in suicide attempters. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(2), 304–310. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.304>
- Jollant, F., Lawrence, N. S., Olie, E., O'Daly, O., Malafosse, A., Courtet, P., & Phillips, M. L. (2010). Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage*, *51*(3), 1275–1281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.027>
- Kostić, V. S., Pekmezović, T., Tomić, A., Jecmenica-Lukić, M., Stojković, T., Spica, V., ... Džoljić, E. (2010). Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1–2), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.016>
- Lamberti, V. M. J., Pereira, B., Lhommée, E., Bichon, A., Schmitt, E., Pelissier, P., ... Krack, P. (2016). Profile of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: Surgical Candidates Compared to Controls. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(1), 133–142. <https://doi.org/10.3233/JPD-150698>
- Lee, T., Lee, H. B., Ahn, M. H., Kim, J., Kim, M. S., Chung, S. J., & Hong, J. P. (2016). Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.006>
- Lemke, M. R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H., ... Volkmann, J. (2004). Depression and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *251* Suppl 6, VI/24-27.

- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1105–1111.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
- Maier, F., Lewis, C. J., Horstkoetter, N., Eggers, C., Dembek, T. A., Visser-Vandewalle, V., ... Timmermann, L. (2016). Subjective perceived outcome of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease one year after surgery. *Parkinsonism & Related Disorders*, *24*, 41–47.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.019>
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., ... Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(25), 10661–10666.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104>
- McNamara, P., Stavitsky, K., Harris, E., Szent-Imrey, O., & Durso, R. (2010). Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*(5), 519–524. <https://doi.org/10.1002/gps.2374>
- Myslobodsky, M., Lalonde, F. M., & Hicks, L. (2001). Are patients with Parkinson's disease suicidal? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *14*(3), 120–124.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Brown, G. K., Ten Have, T., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2008). Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(11), 1573–1579.
<https://doi.org/10.1002/mds.22130>
- Nirenberg, M. J. (2010). Dopamine agonist withdrawal syndrome and non-motor symptoms after Parkinson's disease surgery. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(11), e155; author reply e156.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq165>
- Odekerken, V. J. J., Boel, J. A., Schmand, B. A., de Haan, R. J., Figuee, M., van den Munckhof, P., ... NSTAPS study group. (2016). GPI vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-

year follow-up. *Neurology*, 86(8), 755–761.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002401>

Okun, M. S., Wu, S. S., Foote, K. D., Bowers, D., Gogna, S., Price, C., ... Ward, H. (2011). Do stable patients with a premorbid depression history have a worse outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease? *Neurosurgery*, 69(2), 357-360-361.

<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182160456>

Oquendo, M. A., Placidi, G. P. A., Malone, K. M., Campbell, C., Keilp, J., Brodsky, B., ... Mann, J. J. (2003). Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 14–22.

Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B. H., Sublette, M. E., & Mann, J. J. (2014). Toward a biosignature for suicide. *The American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1259–1277. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020194>

Pellicano, C., Assogna, F., Cravello, L., Langella, R., Caltagirone, C., Spalletta, G., & Pontieri, F. E. (2015). Neuropsychiatric and cognitive symptoms and body side of onset of parkinsonism in unmedicated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1096–1100. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.002>

Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H. H., Friedman, J. H., McDonald, W., Murphy, D., ... Goetz, C. (2007). Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/mds.21382>

Samudra, N., Patel, N., Womack, K. B., Khemani, P., & Chitnis, S. (2016). Psychosis in Parkinson Disease: A Review of Etiology, Phenomenology, and Management. *Drugs & Aging*. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0416-8>

Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., Ianniciello, M., Amboni, M., Grossi, D., & Barone, P. (2007). A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without

- hallucinations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(16), 2418–2425. <https://doi.org/10.1002/mds.21746>
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F. G., McDonald, W. M., Starkstein, S., ... Goetz, C. G. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1077–1092. <https://doi.org/10.1002/mds.21333>
- Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., ... EARLYSTIM Study Group. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England Journal of Medicine*, 368(7), 610–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
- Schüpbach, M., Gargiulo, M., Welter, M. L., Mallet, L., Béhar, C., Houeto, J. L., ... Agid, Y. (2006). Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology*, 66(12), 1811–1816. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000234880.51322.16>
- Schwarz, J., Odin, P., Buhmann, C., Csoti, I., Jost, W., Wüllner, U., & Storch, A. (2011). Depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(Suppl 2), S336–338. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6048-3>
- Soulas, T., Gurruchaga, J.-M., Palfi, S., Cesaro, P., Nguyen, J.-P., & Fénelon, G. (2008). Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(8), 952–954. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.130583>
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W. M., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*, 76(6), 393–413. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.09.005>
- Temel, Y., Boothman, L. J., Blokland, A., Magill, P. J., Steinbusch, H. W. M., Visser-Vandewalle, V., & Sharp, T. (2007). Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, 104(43), 17087–17092.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0704144104>

Temel, Y., Tan, S., Visser-Vandewalle, V., & Sharp, T. (2009). Parkinson's disease, DBS and suicide: a role for serotonin? *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 10), e126; author reply e127.

<https://doi.org/10.1093/brain/awp150>

Thobois, S., Ardouin, C., Schmitt, E., Lhommée, E., Klinger, H., Xie, J., ... Krack, P. (2010). [Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment]. *Revue Neurologique*, 166(10), 816–821.

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.07.006>

Ulla, M., Thobois, S., Llorca, P.-M., Derost, P., Lemaire, J.-J., Chereau-Boudet, I., ... Durif, F. (2011).

Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(6), 607–614. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199323>

Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schüpbach, M., ... Moro, E. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 10), 2720–2728.

<https://doi.org/10.1093/brain/awn214>

Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J.-L., & Tröster, A. I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21 Suppl 14, S305-327. <https://doi.org/10.1002/mds.20963>

Weintraub, D., Duda, J. E., Carlson, K., Luo, P., Sagher, O., Stern, M., ... CSP 468 Study Group. (2013).

Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(10), 1113–1118. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304396>

Wilson, S., Bladin, P., & Saling, M. (2001). The "burden of normality": concepts of adjustment after surgery for seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(5), 649–656.

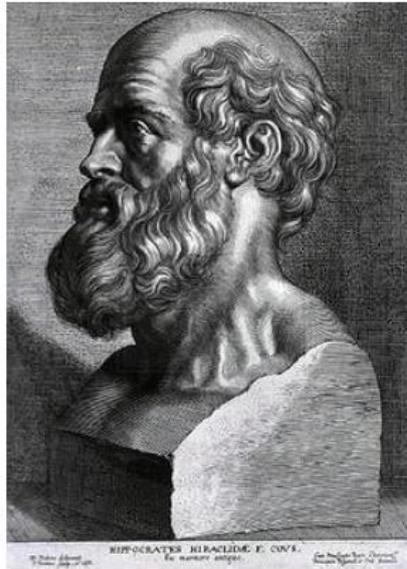
Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M. O., ... Deuschl, G. (2008).

Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, 7(7), 605–614.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70114-5)

World Health Organization. (2015). *Prvention du suicide: l'tat d'urgence mondiad*. [Place of publication not identified]: World Health Organization.

Zahodne, L. B., & Fernandez, H. H. (2008). Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs & Aging*, 25(8), 665–682.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.