

# Facteurs anatomiques descriptifs du déclin cognitif après stimulation des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson

Vincent Planche

▶ **To cite this version:**

Vincent Planche. Facteurs anatomiques descriptifs du déclin cognitif après stimulation des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01697360

**HAL Id: dumas-01697360**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01697360**

Submitted on 31 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.

**Année 2017** **N°**

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Thèse pour l'obtention du**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Par Vincent André Marie PLANCHE**

# FACTEURS ANATOMIQUES PREDICTIFS DU DECLIN COGNITIF APRES STIMULATION DES NOYAUX SOUS-THALAMIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON

**Présentée et soutenue publiquement le 14 Avril 2017**

**Président du jury :**
**Monsieur Franck DURIF, Professeur**

**Membres du jury :**
**Monsieur Pierre CLAVELOU, Professeur**
**Monsieur Jean-Jacques LEMAIRE, Professeur**
**Monsieur Pierre-Michel LLORCA, Professeur**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Université Clermont Auvergne

# UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

| | |
|---|---|
| PRESIDENTS HONORAIRES | : **JOYON** Louis |
| UNIVERSITE D'AUVERGNE | : **DOLY** Michel |
| | : **TURPIN** Dominique |
| | : **VEYRE** Annie |
| | : **DULBECCO** Philippe |
| | : **ESCHALIER** Alain |
| PRESIDENTS HONORAIRES | : **CABANES** Pierre |
| UNIVERSITE BLAISE PASCAL | : **FONTAINE** Jacques |
| | : **BOUTIN** Christian |
| | : **MONTEIL** Jean-Marc |
| | : **ODOUARD** Albert |
| | : **LAVIGNOTTE** Nadine |
| | : **BERNARD** Mathias |
| PRESIDENT DE L'UNIVERSITE | |
| PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER | : **BERNARD** Mathias |
| PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT | : **DEQUIEDT** Vianney |
| VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION | : **GUINALDO** Olivier |
| VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE | : **HENRARD** Pierre |
| VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE | : **PEYRARD** Françoise |
| DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES | : **ESQUIROL** Myriam |

✧✧✧✧✧

# FACULTE DE MEDECINE

| | |
|---|---|
| DOYEN HONORAIRE | : **DETEIX** Patrice |
| DOYEN | : **CHAZAL** Jean |
| RESPONSABLE ADMINISTRATIVE | : **ROBERT** Gaëlle |

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - RIBAL Jean-Pierre - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SIROT Jacques - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

**PROFESSEURS EMERITES :**

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - CASSAGNES Jean - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - LESOURD Bruno - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - SOUTEYRAND Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE*

| | | |
|---|---|---|
| M. | ESCHALIER Alain | Pharmacologie Fondamentale Option Biologique |
| M. | BOITEUX Jean-Paul | Urologie |
| M. | CHAZAL Jean | Anatomie - Neuro-Chirurgie |
| M. | VAGO Philippe | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| M. | AUMAITRE Olivier | Médecine Interne |
| M. | LABBE André | Pédiatrie |
| M. | AVAN Paul | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. | DURIF Franck | Neurologie |
| Mme | LAFEUILLE Hélène | Bactériologie, Virologie |
| M. | LEMERY Didier | Gynécologie et Obstétrique |
| M. | BOIRE Jean-Yves | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. | BOYER Louis | Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique |
| M. | CHAMOUX Alain | Médecine du Travail et des Risques Professionnels |
| M. | LUSSON Jean-René | Cardiologie et Maladies Vasculaires |

| | | |
|---|---|---|
| M. | POULY Jean-Luc | Gynécologie et Obstétrique |
| M. | CANIS Michel | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | KEMENY Jean-Louis | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| Mme | PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | BAZIN Jean-Etienne | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. | BIGNON Yves Jean | Cancérologie option Biologique |
| M. | BOIRIE Yves | Nutrition Humaine |
| M. | CLAVELOU Pierre | Neurologie |
| M. | DUBRAY Claude | Pharmacologie Clinique |
| M. | GILAIN Laurent | O.R.L. |
| M. | LEMAIRE Jean-Jacques | Neurochirurgie |

## *PROFESSEURS DE 1ère CLASSE*

| | | |
|---|---|---|
| M. | SCHOEFFLER Pierre | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. | DECHELOTTE Pierre | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| M. | CAILLAUD Denis | Pneumo-phtisiologie |
| M. | VERRELLE Pierre | Radiothérapie option Clinique |
| M. | CITRON Bernard | Cardiologie et Maladies Vasculaires |
| M. | DAPOIGNY Michel | Gastro-Entérologie |
| M. | D'INCAN Michel | Dermatologie -Vénéréologie |
| M. | PEZET Denis | Chirurgie Digestive |
| M. | SOUWEINE Bertrand | Réanimation Médicale |
| M. | BOISGARD Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. | CAMILLERI Lionel | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| Mme | DUCLOS Martine | Physiologie |
| Mme | JALENQUES Isabelle | Psychiatrie d'Adultes |
| M. | LLORCA Pierre-Michel | Psychiatrie d'Adultes |
| Mle | BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. | GARCIER Jean-Marc | Anatomie Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | GERBAUD Laurent | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| M. | SCHMIDT Jeannot | Thérapeutique |
| M. | SOUBRIER Martin | Rhumatologie |
| M. | TAUVERON Igor | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| M. | MOM Thierry | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | RICHARD Ruddy | Physiologie |
| M. | RUIVARD Marc | Médecine Interne |
| M. | SAPIN Vincent | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | CONSTANTIN Jean-Michel | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. | BAY Jacques-Olivier | Cancérologie |
| M. | BERGER Marc | Hématologie |
| M. | COUDEYRE Emmanuel | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mme | GODFRAIND Catherine | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | ROSSET Eugénio | Chirurgie Vasculaire |
| M. | ABERGEL Armando | Hépatologie |
| M. | LAURICHESSE Henri | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. | TOURNILHAC Olivier | Hématologie |

## *PROFESSEURS DE 2ème CLASSE*

| | | |
|---|---|---|
| Mme | CREVEAUX Isabelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | FAICT Thierry | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| M. | BONNET Richard | Bactériologie, Virologie |
| M. | TRAORE Ousmane | Hygiène Hospitalière |
| M. | CHIAMBARETTA Frédéric | Ophtalmologie |
| Mme | KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie |
| M. | FILAIRE Marc | Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | GALLOT Denis | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | GUY Laurent | Urologie |
| M. | TCHIRKOV Andréï | Cytologie et Histologie |
| M. | CORNELIS François | Génétique |
| M. | MOTREFF Pascal | Cardiologie |
| M. | ANDRE Marc | Médecine Interne |
| M. | DESCAMPS Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. | POMEL Christophe | Cancérologie – Chirurgie Générale |
| M. | CANAVESE Fédérico | Chirurgie Infantile |
| M. | CACHIN Florent | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| Mme | HENG Anne-Elisabeth | Néphrologie |
| M. | LESENS Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. | RABISCHONG Benoît | Gynécologie Obstétrique |
| M. | AUTHIER Nicolas | Pharmacologie Médicale |
| M. | BROUSSE Georges | Psychiatrie Adultes/Addictologie |
| M. | BUC Emmanuel | Chirurgie Digestive |
| M. | CHABROT Pascal | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | FUTIER Emmanuel | Anesthésiologie-Réanimation |
| M. | LAUTRETTE Alexandre | Néphrologie Réanimation Médicale |
| M. | AZARNOUSH Kasra | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| Mme | BRUGNON Florence | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. | COSTES Frédéric | Physiologie |
| Mme | HENQUELL Cécile | Bactériologie Virologie |
| Mme | PICKERING Gisèle | Pharmacologie Clinique |
| M. | ESCHALIER Romain | Cardiologie |
| M. | MERLIN Etienne | Pédiatrie |
| Mme | TOURNADRE Anne | Rhumatologie |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|---|---|---|
| M. | CLEMENT Gilles | Médecine Générale |
| Mme | MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. | VORILHON Philippe | Médecine Générale |

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|---|---|
| Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne | Médecine Générale |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

| | |
|---|---|
| M. JANNY Laurent | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| Mme CHAMBON Martine | Bactériologie Virologie |

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

| | |
|---|---|
| M. MORVAN Daniel | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme BOUTELOUP Corinne | Nutrition |
| Mle GOUMY Carole | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| Mme FOGLI Anne | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mle GOUAS Laetitia | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. MARCEAU Geoffroy | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. SAKKA Laurent | Neurochirurgie |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. ROBIN Frédéric | Bactériologie |
| Mle VERONESE Lauren | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. DELMAS Julien | Bactériologie |
| Mle MIRAND Andrey | Bactériologie Virologie |
| M. OUCHCHANE Lemlih | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. LIBERT Frédéric | Pharmacologie Médicale |
| Mle COSTE Karen | Pédiatrie |
| M. EVRARD Bertrand | Immunologie |

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

| | |
|---|---|
| Mle AUMERAN Claire | Hygiène Hospitalière |
| Mme PONS Hanaë | Biologie et Médecine du Développement |

| | | |
|---|---|---|
| | | et de la Reproduction |
| Mme | CASSAGNES Lucie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | POIRIER Philippe | Parasitologie et Mycologie |
| M. | JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale |
| M. | LEBRETON Aurélien | Hématologie |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | |
|---|---|---|
| Mme | BONHOMME Brigitte | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme | VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. | BAILLY Jean-Luc | Bactériologie Virologie |
| Mle | AUBEL Corinne | Oncologie Moléculaire |
| M. | BLANCHON Loïc | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mle | GUILLET Christelle | Nutrition Humaine |
| M. | BIDET Yannick | Oncogénétique |
| M. | MARCHAND Fabien | Pharmacologie Médicale |
| M. | DALMASSO Guillaume | Bactériologie |
| M. | SOLER Cédric | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. | GIRAUDET Fabrice | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme | VAILLANT-ROUSSEL Hélène | Médecine Générale |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | | |
|---|---|---|
| M. | CAMBON Benoît | Médecine Générale |
| M. | TANGUY Gilles | Médecine Générale |
| M. | BERNARD Pierre | Médecine Générale |

# Remerciements


## *A mon directeur de thèse et président du jury,*

**Monsieur le Professeur Franck Durif**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité de vos conseils tout au long de l'élaboration de ce travail de recherche. Je vous remercie enfin de m'avoir fait confiance et de m'avoir guidé dans *"un virage à 180° sur l'aile, du blanc vers le gris"*.

## *Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Pierre Clavelou**

Je vous remercie d'être une nouvelle fois présent pour juger mon travail. Vous m'avez accompagné tout au long de mon cursus et vos conseils avisés ont été pour moi une aide précieuse dans bien des domaines. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et pour nous avoir transmis votre amour de la neurologie.

**Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lemaire**

Je vous remercie de m'avoir accueilli pour discuter de ce projet de thèse, votre vision de l'anatomie fonctionnelle m'a beaucoup apporté. Je vous remercie de votre présence aujourd'hui.

**Monsieur le Professeur Pierre-Michel Llorca**

Vous avez accepté très spontanément de juger ce travail et je vous en remercie. La présence d'un psychiatre parmi les membres du jury me tenait particulièrement à cœur.

***A toutes celles et ceux qui ont rendu ce travail de recherche possible,***

Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Fanny Munsch ainsi qu'Emmannuel de Schlichting pour leur aide précieuse dans l'analyse des données. Merci au Docteur Bruno Pereira, c'est un immense plaisir de travailler et de discuter avec toi. Je remercie Tiphaine Vidal dont les bilans sont la matière première de ce travail ; merci à toi, à Delphine et à Julien pour m'avoir tant appris en neuropsychologie. Je remercie également les médecins du service, les attachés de recherche clinique et Christine Delaigue pour avoir implémenté la base de donnée et avoir permis ce suivi de cohorte. Je remercie enfin les Professeurs Thomas Tourdias et Vincent Dousset pour nous avoir laisser l'accès à leur console de post-traitement IRM et pour m'avoir transmis leur passion pour la neuro-imagerie.

***A toutes celles et ceux qui m'ont accompagné pendant mon internat,***

Un immense merci à tous les médecins du service de neurologie du CHU. Si, comme on l'entend parfois, *"les internes de neurologie clermontois vivent dans de la soie"*, c'est évidemment grâce à vous. Merci pour votre enseignement, vos conseils, votre soutien, votre confiance et votre bonne humeur. Je remercie également les neurologues vichyssois pour m'avoir initié à la neurologie ainsi que l'équipe de médecine interne d'Estaing et les psychiatres du CMP-A pour m'avoir ouvert d'autres horizons. Merci aux équipes soignantes de tous ces services ainsi qu'aux secrétaires médicales pour leur écoute et leur soutien. Enfin, je remercie tous mes co-internes, pour leurs attentions du quotidien, pour leur humour, pour nos échanges, pour tous ces services rendus. Ces quatre années d'internat ont été un plaisir grâce à vous.

## *A ma famille*

Merci à mes parents pour leur soutien inconditionnel : votre amour et la confiance que vous me portez sont le moteur de mes ambitions. Merci à mes grands-parents paternels, pour leurs attentions si nombreuses et pour avoir initié la tradition médicale familiale. Merci à mes grands-parents maternels pour leur simplicité, leur humour et leur fierté, vous me manquez. Merci à toi ma sœur, pour t'être si souvent occupé de moi, du berceau jusqu'à nos vacances en Bretagne ; merci pour tous ces moments de complicité.

## *A mes amis*

A Nicolas et Guillaume, "*heureux soient les fêlés, car ils laisseront passer la lumière"*. A Eugénie, Ben, Raïko et Pablo, pour votre obstination à ne pas vouloir regarder de DVD le lundi soir. A Pierre, mon idole. Aux *carcasses d'abat jour,* mes mètre-étalons à la muscu : JB, Thibaut, Hugo, François, Clément, Romain et Alex. Aux *ladies* Camille et Julie, les plus drôles. A Cruchot et Pinus, c'est pas futé un pharma mais c'est vraiment marrant ! A Thibaud, Audrey, Xavier, Berthy, Marion, Jenni, Eve, Jason et Claire; parce qu'un jour on finira vraiment par se demander pourquoi le groupe s'appelle *pétanque.* A mes amis d'enfance, à mes compagnons de l'Ecole de l'Inserm, aux bordelais…

## *A Amandine*

Parce qu'il m'est aujourd'hui impossible d'imaginer mon parcours sans toi, je te dédie cette thèse. Merci de faire briller mon quotidien, sur un air de Niagara…

# Table des matières

*Introduction* *13*

**Préambule, contextes scientifique et clinique** **14**

1. La maladie de Parkinson: généralités 14
   1.1 Histoire
   1.2 Epidémiologie
   1.3 Physiopathologie
2. Les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson idiopathique 16
3. Les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson idiopathique 17
   3.1 Epidémiologie et caractéristiques neuropsychologiques
   3.2 Physiopathologie
4. Traitements pharmacologiques 20
   4.1 Les traitements des symptômes moteurs
   4.2 Les traitements des troubles cognitifs
5. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques 21
6. Les complications cognitives de la stimulation du STN 22

**Hypothèses de travail et objectifs** **25**

**Références** **27**

*Article* *33*

*Conclusion et perspectives* *54*

*Annexes* *57*

*Serment d'Hippocrate* *60*

# Introduction

# Préambule, contextes scientifique et clinique

## 1. La maladie de Parkinson: généralités

### 1.1 Histoire

Dans son traité intitulé *An Essay on the Shaking Palsy* en 1817, James Parkinson décrit les 6 premiers cas de patients atteints de la maladie qui porte désormais son nom. Dans le début de son article, il définit ainsi la “paralysie agitante”:

> *Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.*

Dans cette définition, James Parkinson identifie clairement le tremblement *(tremor coactus)* et la festination (*scelotyrbe festinans)* comme symptômes plus loin considérés comme “pathognomoniques”. Ce “syndrome parkinsonien” n’est cependant pas spécifique de la maladie de Parkinson idiopathique et il peut être retrouvé dans d’autres pathologies neurodégénératives ou bien être de cause vasculaire, toxique, ou iatrogène. **Notons que James Parkinson conclut à tort à l’absence de symptôme non moteur dans la maladie qu’il décrit, contrairement à Jean-Martin Charcot qui décrira après lui un "esprit embrumé" et des troubles mnésiques.**

### 1.2 Epidémiologie

La prévalence de la maladie de Parkinson en Europe se situe autour de 1/1000 habitants. L’incidence globale est d’environ 1/10000 personne-années et augmente exponentiellement avec l’âge, principal facteur de risque de développer la maladie[1]. En dehors de l’âge, le sexe

masculin (sex ratio 3/2) et l'ethnie ont été identifiés comme marqueurs de risque de développer la maladie[2].

Les autres facteurs associés au développement de la maladie sont environnementaux et génétiques. Ainsi, l'exposition aux pesticides, la prise ancienne de neuroleptiques et les antécédents de traumatisme crânien augmenteraient le risque de développer la maladie alors que le tabagisme, la consommation de café ou bien la prise d'AINS ou d'inhibiteurs calciques diminueraient ce risque[3,4]. Concernant la susceptibilité génétique, elle est suggérée par la présence d'un surrisque de développer la pathologie en présence d'un antécédent familial au premier degré (OR≈3)[3]. Les plus récentes études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié 24 loci associés de manière cliniquement pertinente au développement de la maladie[5]. De plus, et bien que rares, des formes monogéniques de maladie de Parkinson sont désormais définies, notamment en rapport avec des mutations des gènes SNCA (codant pour l' α-synucléine), LRRK2 ou Parkin[2].

### 1.3 Physiopathologie

Sur le plan histopathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par l'inclusion intracellulaire d'agrégats d'α-synucléine, formant les corps ou les neurites de Lewy (Fig. 1). Ces agrégats de protéines sont considérés comme la cause principale de dysfonctionnement synaptique et de mort neuronale[6]. De plus, ils auraient la capacité de se propager de cellule en cellule (transmission *"prion-like"*), offrant une explication biologique à la progression temporo-spatiale de la maladie[7,8,9]

Sur le plan anatomo-fonctionnel, à la phase symptomatique de la maladie, la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* conduit à une dénervation striatale responsable de la bradykinésie et de la rigidité parkinsonienne. Cependant, **le processus neurodégénératif est bien plus diffus**, a fortiori lorsque la maladie évolue. Ainsi, l'ensemble des réseaux (moteur, associatif et limbique) impliquant les ganglions de la base et leurs efférences corticales sera finalement touché[10]. Au delà même de l'atteinte de ces boucles cortico-sous-corticales, Braak postule que le processus neurodégénératif évoluerait selon 6 stades et débuterait dans le bulbe olfactif et le noyau du nerf vague pour ensuite diffuser dans les noyaux du tronc cérébral et le mésencéphale vers la substance noire, le ganglion de Meynert puis l'amygdale. Enfin, le processus diffuserait à l'ensemble du néocortex[11,12]. Ce

modèle permet d'expliquer anatomiquement l'évolution des symptômes au cours de la maladie depuis la phase prémotrice jusqu'à la phase tardive et de nombreuses études anatomo-cliniques ont conforté cette hypothèse. Par exemple, **il a été démontré une corrélation entre démence et sévérité de l'atteinte néocorticale par les corps de Lewy**[13] (Fig. 1).

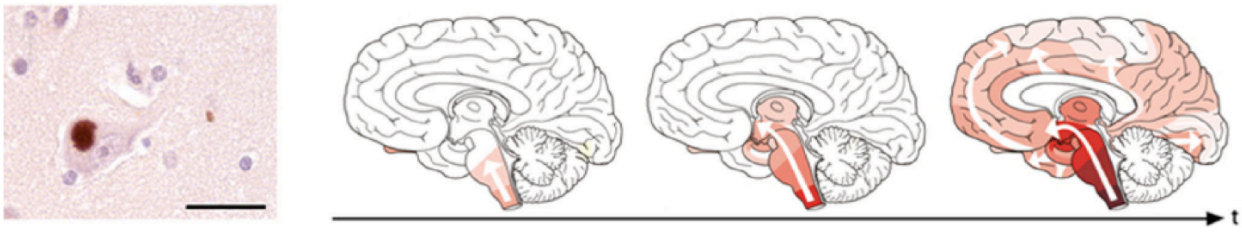



***Figure 1.*** *A gauche : inclusion d'α-synucléine (corps de Lewy) dans un neurone néocortical d'un patient souffrant de maladie de Parkinson. A droite : Progression dans le temps et dans l'espace des dépôts d'α-synucléine et du processus neurodégénératif dans la maladie de Parkinson. D'après Jucker & Walker,* Nature, *2013*

## 2. Les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson idiopathique

Les symptômes moteurs classiques de la maladie de Parkinson reposent sur la triade bradykinésie-rigidité-tremblements, à laquelle on associe une instabilité posturale et à la marche. La triade parkinsonienne n'est pas présente chez tous les patients et certains d'entre eux peuvent présenter des formes non tremblantes de la maladie ou bien au contraire des formes dans lesquelles le tremblement est au premier plan[2].

Bien que non identifiés par James Parkinson initialement, les symptômes non moteurs de la maladie sont aujourd'hui considérés comme ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients[14]. Certains de ces symptômes, comme la constipation, l'hyposmie, les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou la dépression, peuvent être présents plusieurs années avant la symptomatologie motrice, définissant la phase "prodromale" ou "prémotrice" de la maladie. D'autres symptômes non-moteurs apparaissent quand la maladie progresse, parfois en lien avec les complications des traitements dopaminergiques: troubles cognitifs, troubles du contrôle des impulsions, hallucinations et dysautonomie[15,16] (Fig. 2). **Durant la**

**progression de la maladie, le développement de troubles cognitifs apparait comme quasiment inévitable** et la prévalence de la démence 20 ans après le début des symptômes moteurs pourrait atteindre 83%[17].

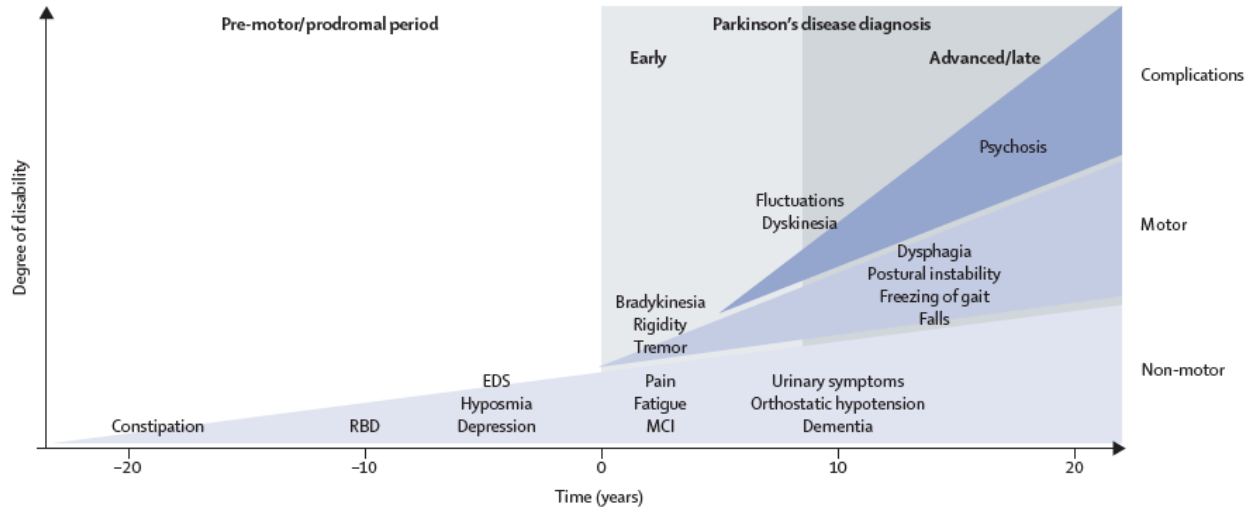



***Figure 2****. Symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie de Parkinson idiopathique: histoire de la maladie. Le diagnostic est porté lors de l'apparition de la triade parkinsonienne (année 0). Elle peut être précédée d'une phase prodromale de 20 ans. EDS: fatigue excessive et somnolence diurne; MCI: atteinte cognitive légère; RBD: troubles du comportement en sommeil paradoxal. D'après Kalia & Lang,* Lancet, *2015.*

## 3. Les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson idiopathique

### 3.1 Epidémiologie et caractéristiques neuropsychologiques

**Environ 30% de l'ensemble des patients souffrant de maladie de Parkinson idiopathique présentent des troubles cognitifs majeurs[18] et leur présence est un facteur important de détérioration de la qualité de vie pour les patients et leur entourage[19]**. Cette prévalence augmente avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie[20]. Ainsi, les critères de démence (Fig. 3) sont réunis en moyenne 6 ans après le diagnostic (mais la variabilité interindividuelle est grande)[17,20]. En dehors de l'âge, quelques facteurs prédictifs d'évolution rapide vers la démence ont été mis en évidence, comme le sexe masculin, l'instabilité posturale, l'absence de tremblement, la présence d'hallucinations ou la présence de troubles du comportement en sommeil paradoxal[20].

**I. Core features**

1. Diagnosis of Parkinson's disease according to Queen Square Brain Bank criteria
2. A dementia syndrome with insidious onset and slow progression, developing within the context of established Parkinson's disease and diagnosed by history, clinical, and mental examination, defined as:
   - Impairment in more than one cognitive domain
   - Representing a decline from premorbid level
   - Deficits severe enough to impair daily life (social, occupational, or personal care), independent of the impairment ascribable to motor or autonomic symptoms

**II. Associated clinical features**

1. Cognitive features:
   - Attention: Impaired. Impairment in spontaneous and focused attention, poor performance in attentional tasks; performance may fluctuate during the day and from day to day
   - Executive functions: Impaired. Impairment in tasks requiring initiation, planning, concept formation, rule finding, set shifting or set maintenance; impaired mental speed (bradyphrenia)
   - Visuo-spatial functions: Impaired. Impairment in tasks requiring visual-spatial orientation, perception, or construction
   - Memory: Impaired. Impairment in free recall of recent events or in tasks requiring learning new material, memory usually improves with cueing, recognition is usually better than free recall
   - Language: Core functions largely preserved. Word finding difficulties and impaired comprehension of complex sentences may be present
2. Behavioral features:
   - Apathy: decreased spontaneity; loss of motivation, interest, and effortful behavior
   - Changes in personality and mood including depressive features and anxiety
   - Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals or objects
   - Delusions: usually paranoid, such as infidelity, or phantom boarder (unwelcome guests living in the home) delusions
   - Excessive daytime sleepiness

**III. Features which do not exclude PD-D, but make the diagnosis uncertain**

- Co-existence of any other abnormality which may by itself cause cognitive impairment, but judged not to be the cause of dementia, e.g. presence of relevant vascular disease in imaging
- Time interval between the development of motor and cognitive symptoms not known

**IV. Features suggesting other conditions or diseases as cause of mental impairment, which, when present make it impossible to reliably diagnose PD-D**

- Cognitive and behavioral symptoms appearing solely in the context of other conditions such as:

  Acute confusion due to
  a. Systemic diseases or abnormalities
  b. Drug intoxication

  Major Depression according to DSM IV
- Features compatible with "Probable Vascular dementia" criteria according to NINDS-AIREN (dementia in the context of cerebrovascular disease as indicated by focal signs in neurological exam such as hemiparesis, sensory deficits, and evidence of relevant cerebrovascular disease by brain imaging AND a relationship between the two as indicated by the presence of one or more of the following: onset of dementia within 3 months after a recognized stroke, abrupt deterioration in cognitive functions, and fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits)

***Figure 3*** *: Caractéristiques cliniques de la démence parkinsonienne. Le diagnostic de démence parkinsonienne probable peut être retenu si les 2 caractéristiques élémentaires (core features) sont présentes et qu'aucun des critères du groupe III et IV ne sont présents. D'après la* Movement Disorder Society Task Force*, Emre et al.,* Mov Dis*, 2008.*

Bien sûr, le spectre du dysfonctionnement cognitif est large dans la maladie de Parkinson et des patients non-déments peuvent présenter un stade "transitionnel" caractérisé par des troubles cognitifs légers, à risque d'évoluer vers la démence (*mild cognitve impairment*, MCI, par définition sans impact sur l'autonomie et les activités de la vie quotidienne)[21,22]. Plus spécifiquement, la présence d'un syndrome dysexécutif débutant (avec en particulier une atteinte des fluences verbales, de l'inhibition, ou du raisonnement abstrait) prédit une évolution vers la démence[23]. **En effet, du point de vue neuropsychologique, les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson sont souvent définis comme "sous-cortico-**

**frontaux", c'est-à-dire avec des troubles attentionnels et dysexecutifs au premier plan.** Cependant, des déficits en mémoire épisodique, sur les fonctions visuospatiales et parfois sur le langage sont également observés[24]. Ainsi le bilan neuropsychologique complet d'un patient parkinsonien doit évaluer l'attention, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, les fonctions visuospatiales et le langage, avec deux tests pour chacun de ces cinq domaines cognitifs[25,26].

Objectiver l'atteinte cognitive est parfois difficile dans la maladie de Parkinson du fait de l'importante comorbidité psychiatrique et de la présence d'un trouble anxieux, d'un syndrome dépressif, d'une apathie ou d'hallucinations interférant avec l'examen neuropsychologique.

La présence d'un syndrome démentiel préexistant ou contemporain à l'apparition des symptômes moteurs doit faire revoir le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique et faire évoquer notamment une démence à corps de Lewy[27].

### 3.2 Physiopathologie

Du point de vue physiopathologique, la symptomatologie dysexécutive des patients ainsi que l'atteinte de la mémoire de travail sont parfois expliqués par une dysmodulation dopaminergique dans la boucle fronto-striatale. Les troubles visuospatiaux ainsi que les difficultés attentionnelles et d'apprentissage seraient quant à eux dopamine-indépendants et pourraient être expliqués par une atteinte neurodégénérative plus diffuse, avec un dépôt de corps de Lewy dans les régions temporo-pariétales[24].

**Les études récentes en neuro-imagerie ont permis de montrer que l'atteinte cognitive de la maladie de Parkinson était associée à l'atrophie de plusieurs régions corticales ou sous-corticales, notamment du cortex frontal et pariéto-occipital, de l'hippocampe, du thalamus et du noyau accumbens[28,29,30], ou bien encore à un élargissement des ventricules latéraux**[31]. Une étude comparant des patients parkinsoniens déments avec des patients souffrant de démence à corps de Lewy a montré que la démence parkinsonienne était associée à une atteinte frontale bilatérale alors que la démence à corps de Lewy était plutôt associée à une atrophie prépondérante dans les régions pariéto-occipitales, apportant une confirmation anatomique aux observations neuropsychologiques habituelles[32]. Ces différents résultats IRM sont corroborés par un hypométabolisme retrouvé dans les mêmes régions anatomiques dans les études utilisant la tomographie par émission de positon (TEP)[33,34].

Les études longitudinales ont montré que les patients développant des troubles cognitifs présentaient une atrophie corticale plus rapide que les autres[28]. **Il a été démontré qu'un amincissement du cortex temporal précédait le développement de troubles cognitifs chez des patients parkinsoniens encore neuropsychologiquement indemnes[28]. Ainsi, l'IRM pourrait prédire un déclin cognitif à venir chez des patients souffrants de maladie de Parkinson.**

# 4. Traitements pharmacologiques

## 4.1 Les traitements des symptômes moteurs

Le traitement pharmacologique des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson repose sur des médicaments augmentant la concentration de dopamine intracérébrale ou stimulant directement les récepteurs dopaminergiques, parfois prescrits en association. Il s'agit de la levodopa (associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique), des agonistes dopaminergiques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) et des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase[2]. Aucune de ces molécules ne semble avoir clairement de vertus neuroprotectrices (ou *disease-modifying*) bien que ce fut évoqué pour la rasagiline (un IMAO-B)[35]. Il n'est donc pas systématiquement indiqué de débuter un traitement au moment du diagnostic.

Ces traitements symptomatiques sont initialement souvent très efficaces mais ne sont pas dépourvus d'effets indésirables parmi lesquels nausées, somnolence, trouble du contrôle des impulsions ou hallucinations. L'utilisation au long court de la levodopa, conjointement à la progression du processus neurodégénératif, peut engendrer des complications comme les fluctuations motrices et les dyskinésies. Ces complications motrices sont considérées comme étant la conséquence d'une stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques striataux. Le traitement pharmacologique de ces complications repose sur la réduction des fluctuations des taux plasmatiques de traitement grâce à la fragmentation des doses de levodopa, aux IMAO-B, aux inhibiteurs de la catéchol-O-methyltransferase, à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques ou bien de pompes permettant la libération continue de levodopa ou d'agonistes dopaminergiques[2].

### 4.2 Les traitements des troubles cognitifs

En plus de la dénervation dopaminergique, il existe une atteinte des voies noradrénergiques, glutamatergiques et cholinergiques dans la maladie de Parkinson. Le déficit cholinergique serait même quantitativement plus important que dans la maladie d'Alzheimer[34]. C'est donc assez logiquement que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase développés pour la maladie d'Alzheimer ont été testés dans la maladie de Parkinson comme traitement symptomatique de l'atteinte cognitive. Dans un large essai randomisé, contrôlé et en double aveugle, la rivastigmine a permis d'améliorer significativement, bien que modérément, les performances cognitives des patients après 24 semaines de traitement, sur des échelles globales mais aussi sur l'attention, les fonctions exécutives et l'autonomie[36]. En dehors d'une majoration possible des tremblements du fait de l'action pro-cholinergique et des classiques effets indésirables digestifs liés à cette classe pharmaceutique, la rivastigmine était bien tolérée par les patients. La rivastigmine a donc reçu une autorisation de mise sur le marché pour les patients parkinsoniens souffrant d'une forme légère à modérée de démence.

D'autres thérapeutiques sont possibles pour les patients parkinsoniens souffrant de troubles cognitifs. La mémantine, un antagoniste partiel des récepteurs NMDA, pourrait améliorer la cognition de ces patients[37] mais les résultats restent controversés[38]. La réhabilitation cognitive, en utilisant des programmes d'entrainements structurés pourrait être efficace, notamment sur l'entretien des fonctions exécutives[39]. Enfin, la prise en charge des patients parkinsoniens souffrant de troubles cognitifs implique d'être vigilant quant aux potentiels effets iatrogènes cognitifs des traitements anticholinergiques, des antidépresseurs tricycliques et des benzodiazépines, parfois prescrits à ces patients.

## 5. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques

La prise en charge pharmacologique des fluctuations motrices survenant lors de la progression de la maladie de Parkinson est souvent insuffisante. Aussi, il existe un traitement chirurgical efficace de ces complications: la stimulation cérébrale profonde. Les noyaux sous-thalamiques sont aujourd'hui la cible de choix[40]. Bien que moins efficace pour diminuer les périodes de blocage, la stimulation du globus pallidus interne (GPi) peut être une alternative dans certains cas[41]. Les patients souffrant d'une forme très tremblante peuvent quant à eux bénéficier d'une stimulation thalamique.

La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques (STN) est une technique neurochirurgicale dont le principe repose sur l'implantation d'une électrode connectée à un générateur d'impulsions dans chaque noyau sous-thalamique. Le stimulateur est réglable en fréquence, en tension et en durée d'impulsion[42]. Le mode d'action précis de cette technique reste imparfaitement connu. Le champ électrique délivré modulerait l'excitabilité des corps cellulaires et des dendrites avoisinants et modifierait ainsi à distance l'activité de nombreux circuits thalamo-corticaux. De plus, la stimulation cérébrale profonde régulerait l'activité astrocytaire, le débit sanguin cérébrale et pourrait même stimuler la neurogénèse[43].

Plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité de la stimulation du STN dans le traitement des fluctuations motrices chez le patient parkinsonien[44,45,46,47]. Tous ces essais ont conclu à la supériorité de la chirurgie par rapport à un traitement médical optimisé avec une amélioration des symptômes moteurs, une diminution du temps passé en Off, une diminution des dyskinésies, une diminution de la dopathérapie et une amélioration de la qualité de vie des patients[48]. Cependant, la stimulation du STN n'améliore pas, voire aggrave, la dysarthrie, l'instabilité posturale ainsi que les troubles psychiatriques et cognitifs[49].

La stimulation du STN est un traitement qui peut être proposé aujourd'hui à des patients présentant des complications motrices dopa-induites malgré un traitement médical optimisé à condition de respecter certains critères d'exclusion, connus pour être associés à une faible efficacité de la stimulation du STN ou bien à des complications motrices ou neuropsychiatriques[50]. Les patients doivent être très dopasensibles (plus de 50%), ne pas présenter de troubles axiaux ni de troubles cognitifs majeurs[51,52]. Alors que la chirurgie était souvent réservée à des patients présentant une maladie évoluée, avec 10 à 15 ans d'évolution, un essai randomisé récent invite à traiter les patients dès le début des complications motrices[53].

## 6. Les complications cognitives de la stimulation du STN

Bien que la stimulation du STN soit un traitement efficace des complications motrices de la maladie de Parkinson[40], le déclin cognitif entre les performances pré et post-opératoires a été décrit dans plusieurs études[54,55,56,57] et repris dans une méta-analyse[58]. De plus, un essai clinique randomisé et contrôlé a permis de démontrer que cette atteinte cognitive était bien due à la chirurgie elle-même et non à la progression de la maladie[49].

**Le déclin cognitif après stimulation du STN concerne la mémoire de travail ainsi que les fonctions exécutives, et notamment les fluences verbales**[49,58]. Les troubles cognitifs peuvent être transitoires[59], mais sont le plus souvent durables comme l'ont montré les études longitudinales à 6 mois[49,54], 1 an[54,60], 3 ans[57] et même 5 ans[56], avec une tendance à l'aggravation. **Ce déclin cognitif est souvent faible ou modéré en terme de taille d'effet par rapport aux capacités préopératoires, mais concernerait 30 à 50% des patients**[58]. Quelques cas de démences post-opératoires ont également été décrits[40,57].

**Les causes du déclin cognitif après stimulation du STN sont en grande partie inconnues.** En effet, la population de patients opérés est en général assez homogène du fait des critères habituels d'exclusion concernant l'âge, l'instabilité posturale ou la faible dopasensibilté et ces facteurs prédictifs de mauvaise réponse motrice à la chirurgie (qui reflète un stade plus avancé de la maladie) sont également des facteurs de risque de déclin cognitif. Dans la population des essais cliniques, ces facteurs n'expliquaient que 23% de la variance observée sur les fonctions exécutives à 6 mois[61]. Certains auteurs ont avancé que des critères post-opératoires, notamment la diminution du traitement par levodopa ou par agonistes dopaminergiques, pourrait expliquer les troubles neuropsychiatriques ou cognitifs des patients opérés. Cependant, ceci n'a finalement été clairement démontré que pour l'apathie, l'anxiété et la dépression[62] mais pas pour la cognition[63,58].

**Un facteur important susceptible d'expliquer le déclin cognitif** (et les symptômes psychiatriques) post-opératoire **concerne la localisation effective des contacts de neurostimulation**[60,64]. En effet, le STN est une petite structure anatomique divisée en trois parties selon un axe antéro-postérieur : une partie limbique, une partie associative et une partie sensitivomotrice. La cible chirurgicale concerne bien entendu la partie sensitivomotrice. Un positionnement trop antérieur des électrodes dans le STN a ainsi été associé à la présence de troubles cognitifs post-opératoires[60]. **Cependant, cet aléa thérapeutique n'est par définition pas prévisible.**

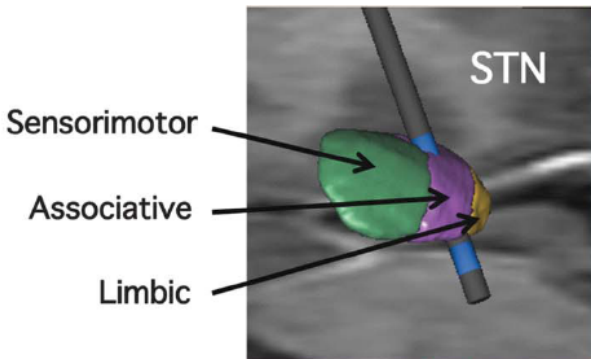



***Figure 4:*** *Représentation en 3 dimensions d'une électrode de stimulation avec ses contacts effectifs (en bleu) dans le noyau sous-thalamique. Le STN est divisé en 3 parties anatomo-fonctionnelles distinctes selon un axe antéro-postérieur: limbique, associative et sensitive-motrice. D'après Welter et al.,* Neurology*, 2016*

**Il existe donc un réel besoin de mieux comprendre la physiopathologie des troubles cognitifs induits par la stimulation du STN. Cela pourrait permettre de développer des marqueurs prédictifs de déclin cognitif post-opératoire afin d'aider le clinicien et le patient à prendre une décision thérapeutique et à adapter la procédure chirurgicale.**

## Hypothèses de travail et objectifs

Quatre facteurs semblent pouvoir être responsables des troubles cognitifs observés après stimulation sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. Les deux premiers concernent les caractéristiques personnelles du patient (âge, sexe, niveau d'éducation…) et les caractéristiques de sa maladie (sévérité, dopathérapie, durée d'évolution, présence de signes axiaux…). Ces critères sont connus pour influencer le pronostic cognitif post-chirurgical et les patients sont désormais drastiquement sélectionnés sur ces critères, ce qui ne permet pourtant pas d'éviter complètement la survenue de troubles cognitifs post-opératoires. Le troisième facteur concerne un positionnement sous-optimal des électrodes, dans les parties associative ou limbique du STN. Ce facteur est par définition imprévisible, étant un aléa thérapeutique. Enfin, le quatrième facteur susceptible d'influencer le pronostic cognitif du patient après chirurgie est son parenchyme cérébral lui-même (Fig. 5). Ainsi, dans ce travail, nous avons supposé que **la mise en place des électrodes de stimulation dans le STN pourrait précipiter un processus physiopathologique déjà en partie installé au sein d'un cerveau fragilisé par l'atrophie**. Si cette hypothèse se vérifiait, il serait alors possible de prédire en partie le déclin cognitif post-opératoire, ouvrant ainsi d'importantes perspectives cliniques en terme d'indications chirurgicales.

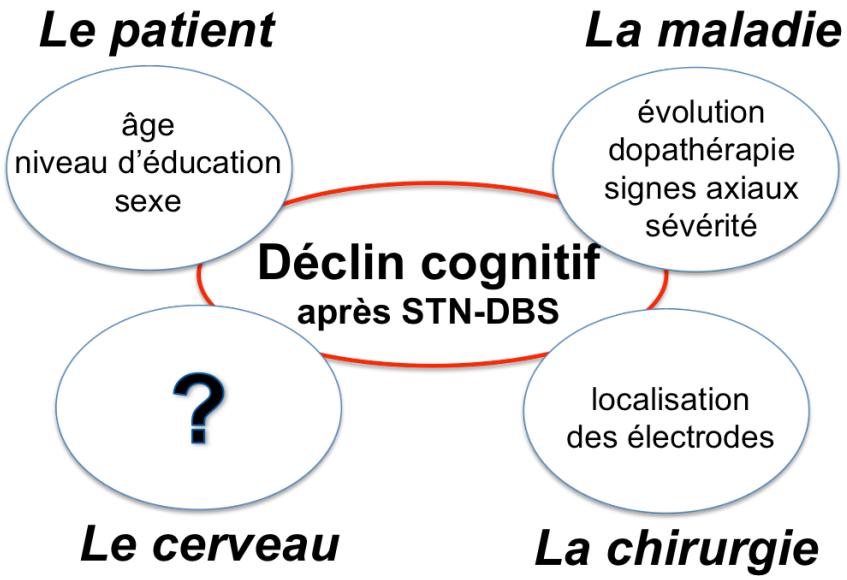



***Figure 5*: *Hypothèses de travail. Existe-t-il des anomalies préopératoires du parenchyme cérébral susceptibles d'expliquer le déclin cognitif après STN-DBS ?***

**L'objectif du travail présenté ici est donc double** et repose méthodologiquement sur l'analyse volumétrique de l'IRM pré-opératoire. Premièrement, nous avons voulu **identifier le substrat anatomique du déclin cognitif** compliquant la stimulation du STN chez les patients souffrant de maladie de Parkinson, indépendamment des critères cliniques et démographiques, ainsi que du positionnement des électrodes de stimulation. Le deuxième objectif était de **caractériser des marqueurs anatomiques susceptibles de prédire ce déclin cognitif**.

## Références


1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29:1583–1590.

2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet Lond Engl. 2015;386:896–912.

3. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann Neurol. 2012;72:893–901.

4. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. Neurology. 2012;79:1615–1621.

5. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. Nat Genet. 2014;46:989–993.

6. Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, et al. Exogenous α-synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. Neuron. 2011;72:57–71.

7. Li J-Y, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med. 2008;14:501–503.

8. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med. 2008;14:504–506.

9. Recasens A, Dehay B, Bové J, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. Ann Neurol. 2014;75:351–362.

10. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol. 2009;8:1128–1139.

11. Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. J Neural Transm 1996. 1996;103:455–490.

12. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-

related pathology. Cell Tissue Res. 2004;318:121–134.

13. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. Ann Neurol. 2012;72:587–598.

14. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26:399–406.

15. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. Neurology. 2013;80:276–281.

16. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. Mov Disord. 2016;31:1095–1102.

17. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord. 2008;23:837–844.

18. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. J Neurol. 2010;257:1073–1082.

19. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:308–312.

20. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. Lancet Neurol. 2012;11:697–707.

21. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012;27:349–356.

22. Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. Neurology. 2015;85:1276–1282.

23. Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manifacier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:178–183.

24. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2010;9:1200–1213.

25. Dujardin K, Auzou N, Lhommée E,

et al. French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2016;172:696–702.

26. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011;26:1814–1824.

27. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22:1689–1707; quiz 1837.

28. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Brain. 2015;138:2974–2986.

29. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35:2257–2264.

30. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2012;27:1746–1753.

31. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. Mov Disord. 2010;25:687–695.

32. Borroni B, Premi E, Formenti A, et al. Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21:1049–1055.

33. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology. 2008;70:1470–1477.

34. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2017;374:26–31.

35. McCormack PL. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. CNS Drugs. 2014;28:1083–1097.

36. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351:2509–2518.

37. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.

Lancet Neurol. 2009;8:613–618.

38. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2010;9:969–977.

39. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. Arch Gerontol Geriatr Suppl. Epub 2004.:387–391.

40. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med. 2003;349:1925–1934.

41. Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. Neurology. 2016;86:755–761.

42. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2012;367:1529–1538.

43. Vedam-Mai V, van Battum EY, Kamphuis W, et al. Deep brain stimulation and the role of astrocytes. Mol Psychiatry. 2012;17:124–131, 115.

44. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355:896–908.

45. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11:140–149.

46. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010;9:581–591.

47. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:63–73.

48. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Handb Clin Neurol. 2013;116:107–128.

49. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2008;7:605–614.

50. Lang AE, Houeto J-L, Krack P, et

al. Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov Disord. 2006;21 Suppl 14:S171-196.

51. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain. 2002;125:575–583.

52. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 2002;59:932–934.

53. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368:610–622.

54. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain. 2000;123 ( Pt 10):2091–2108.

55. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol. 2001;58:1223–1227.

56. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:248–252.

57. Kim H-J, Jeon BS, Paek SH, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. J Neurol. 2014;261:1090–1096.

58. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol. 2006;5:578–588.

59. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, et al. Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? J Neurol Sci. 2012;321:96–99.

60. Welter M-L, Schüpbach M, Czernecki V, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology. 2014;82:1352–1361.

61. Daniels C, Krack P, Volkmann J, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25:1583–1589.

62. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's

disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain. 2010;133:1111–1127.

63. Smeding HMM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:754–760.

64. de Chazeron I, Pereira B, Chereau-Boudet I, et al. Impact of localisation of deep brain stimulation electrodes on motor and neurobehavioural outcomes in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:758–766.

# Article

# Anatomical predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in Parkinson's disease

Vincent Planche[1]; Fanny Munsch[2]; Bruno Pereira[3]; Emmanuel de Schlichting[4]; Tiphaine Vidal[5]; Jerome Coste[4]; Dominique Morand[3]; Ingrid de Chazeron[7]; Philippe Derost[1]; Bérangère Debilly[1]; Pierre-Michel Llorca[7]; Jean-Jacques Lemaire[4]; Ana Marques[1]; and Franck Durif[1].

1. Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, F-63000, Clermont-Ferrand, France
2. Service de Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU Bordeaux, Université Bordeaux, F-33000, Bordeaux, France
3. Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), CHU Clermont-Ferrand, F-63000, Clermont-Ferrand, France
4. Service de Neurochirurgie, CHU Clermont-Ferrand, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université Clermont Auvergne, F-63000, Clermont-Ferrand, France
5. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), CHU Clermont-Ferrand, F-63000, Clermont-Ferrand, France
6. Centre Médico-Psychologique B (CMP-B), CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, F-63000, Clermont-Ferrand, France

**Glossary:** AUC: Area Under the Curve; CSF: CerebroSpinal Fluid; DBS: Deep Brain Stimulation; FABB: Frontal Assessment Battery at Bedside; ICC: IntraCranial Cavity; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose; MCI: Mild Cognitive Impairment; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NPV: Negative Predictive Value PD: Parkinson's Disease; PPV: Positive Predictive Value; ROC: Receiver Operating Characteristic; SD: Standard Deviation; STN: SubThalamic Nucleus; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; 95%CI: 95% Confidence Interval.

## Abstract

***Objective*:** We investigated whether pre-operative MRI measures of focal brain atrophy could explain and predict cognitive decline occurring after deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) in patients with Parkinson's disease (PD).

***Methods*:** We prospectively collected data of 42 consecutive patients with PD who underwent STN-DBS. Normalized brain structure volumes and cortical thicknesses were measured on pre-operative T1-weighted-MRI. Patients were tested for their cognitive performances before surgery and 1-year after.

***Results*:** After controlling for age, gender, pre-operative disease severity and contact location, we found correlations: *(1)* between the variation of the total Mattis dementia rating scale (MDRS) score and left lateral ventricle volume ($p=0.008$), *(2)* between the variation of the initiation/perseveration subscore of the MDRS and the left accumbens nucleus volume ($p=0.006$) and the left lateral ventricle volume ($p=0.008$), *(3)* between the memory subscore and left lateral ventricle volume ($p=0.033$) and *(4)* between the variation of the backward digit-span task and the right and left superior frontal gyrus thickness ($p=0.014$ and $p=0.019$ respectively). Left accumbens nucleus atrophy was associated with decline in the initiation/perseveration subscore with the largest effect-size ($d=-1.64$). Pre-operative left nucleus accumbens volume strongly predicted post-operative decline in the initiation/attention subscore (AUC=0.92, $p<0.001$, 96.3% sensitivity, 80.0% specificity, 92.9% PPV and 92.9% NPV).

***Conclusion*:** Independently of clinical characteristics and the location of stimulating contacts, pre-operative brain atrophy could explain and predict a part of cognitive decline after STN-DBS. In particular, the left accumbens nucleus volume could be considered as a promising marker for guiding surgical decisions.

## Introduction

Bilateral deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is an effective treatment in advanced Parkinson's disease (PD)[1]. However, cognitive decline between pre-operative and post-operative performances has been described in short-term and long-term follow-up studies[2,3,4,5,6]. It has been confirmed by a clinical trial demonstrating that cognitive decline 6-months after surgery mainly concerns executive functions and especially verbal fluencies, and is not due to disease progression but to STN-DBS itself[7].

In order to select patients for surgery, several clinical predictive factors (age, disease duration, axial symptoms, and levodopa responsiveness) of the best post-operative outcomes were identified[8,9]. However, they are poor predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in such selected and homogenous populations of patients with PD[6,10,11]. The localization of effective contacts within the STN and the lesional effect of the electrode trajectory are known to durably affect cognitive outcomes but they represent unpredictable therapeutic risks[10,12]. Thus there is a need to better understand the pathophysiology of cognitive decline after STN-DBS, in order to refine the selection criteria of patients with PD undergoing subthalamic stimulation and to minimize cognitive side-effects.

The anatomical substrate of cognitive impairment in PD remains largely unknown and few longitudinal studies have identified the cortical and subcortical area of atrophy capable of predicting cognitive impairment over time[13,14,15]. Furthermore, to date there is no MRI parameter known to predict cognitive decline specifically following STN-DBS. In this study, we hypothesized that the structural brain damage responsible for cognitive decline after STN-DBS is already present before surgery and, consequently, that MRI biomarkers could predict postoperative cognitive decline.

## Materials and methods

### *Patients with PD*

Forty-two consecutive patients that underwent bilateral STN-DBS in our PD center were prospectively included in this study. The patients were diagnosed according to the UK Parkinson Disease Brain Bank criteria[16] and suffered from severe motor fluctuations despite optimal medical therapy. They were selected for surgery according to the following criteria[8,9]: at least 50% response to acute L-Dopa challenge, no postural instability during the best on period, absence of cognitive impairment (MMSE≥25 and Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)≥129) and age<70y. We collected clinical and neuropsychological data together with brain MRI within 1 month before surgery and the patients were followed-up one year after bilateral STN-DBS for a new clinical and neuropsychological assessment.

### *Standard protocol approvals, registrations, and patient consent*

The study was approved by the local institutional ethics review board (2017/CE 02). All the patients gave their written informed consent prior to surgery.

### *Surgical procedure and contact location definition*

The surgical procedure for bilateral STN implantation was carried out according to pre-operative magnetic resonance imaging (MRI), anatomic mapping, intraoperative micro-recordings and clinical assessment, as reported previously[17]. The final effective contact location was identified 1-year after implantation on postoperative CT scans co-registered with preoperative MRI[18] and determined regarding the compromise between substantial clinical improvement, adverse effects and optimized dopatherapy. As the anterior location of DBS contact (within the associative or limbic part of STN) is known to impair cognitive functions[10], we assessed the contact location mainly in the antero-posterior axis. Then, the main axis of STN was subdivided into 4 longitudinal antero-posterior subdivisions (as previously described[18]). We identified patients with an “anterior” location of contact if at least one contact on one side was situated in the most anterior quarter of the STN. In addition, we defined the contact location as “in”, “out” (“in/out“ in case of strong asymmetry) or at the

superior border of STN ("border") as described previously[19].

### *Clinical and neuropsychological assessments*

Clinical and neuropsychological tests were performed one month before surgery and one year after. Parkinsonian symptoms were assessed with the modified Hoehn and Yahr scale and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Before surgery, the patients were tested for motor functions with medication ("on") and after 12-h withdrawal of antiparkinsonian drugs (medication "off"). One year after STN-DBS, the patients were tested in three conditions: "medication off/stimulation off", "medication off/stimulation on", "medication on/stimulation on". Cumulative L-Dopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to conversion factors[20].

The neuropsychological evaluation was performed within 1 month before STN-DBS ("medication on") and one year after ("medication on/stimulation on") with the Mini Mental State Examination (MMSE), the Frontal Assessment Battery at Bedside (FABB), the forward and backward digit-span task (WAIS-III) and the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS). Apathy and depression were assessed with the corresponding items of the UPDRS part I.

### *MRI acquisition and post-processing*

The patients were scanned before STN-DBS on a 1.5T Siemens Avanto MRI system with an Elekta head coil. The protocol included the following 3D T1-weighted sequence: TR/TE/TI=1870ms/2.97ms/1100ms, resolution 0.625x0.625x1.3mm, 256x228mm FOV. For the volumetric analyses of subcortical (and hippocampal) structures, T1-weighted images were processed using the volBrain system (http://volbrain.upv.es)[21]. To control for variations in head size, all volumes were scaled using the intracranial cavity volume of each patient. Cortical reconstruction of MRÌ data was performed using Freesurfer 5.1 (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu). The pipeline was applied to all the T1-weighted MRI images as described previously[22] and included intensity normalization, removal of nonbrain tissue, segmentation, surface inflation, and topological correction. Automated cortical parcellation was performed according to Desikan atlas[23] and the cortical thickness was measured as the closest distance from the grey/white matter boundaries to the grey/CSF

boundaries. Only cortical areas relevant for cognition were further analyzed.

***Statistical analyses***

Statistical analyses were performed with Stata software 12 (StataCorp). We compared presurgical to 1-year postoperative clinical and neuropsychological characteristics using Wilcoxon tests. Relationships between the variation of neuropsychological scores and pre-operative quantitative imaging variables were assessed using Spearman correlation coefficients and represented graphically with a color-coded heatmap. We considered the issue of multiple comparisons by using a Bonferroni-adjusted significance threshold of $p<0.0014$. We further analyzed only potentially relevant findings (i.e. with at least a coefficient $|r\geq0.3|$ in the correlation analysis, according to several recommendations[24]). Since cognitive decline after STN-DBS is small-to-medium according to Cohen's effect-size ($-0.5<d<-0.2$)[7], we defined patients with postoperative cognitive decline as patients with at least small ($d\leq-0.2$) decreased performance compared to pre-operative scores. Patients with a more substantial cognitive decline (*i.e.* a decreased performance of at least -1SD ($\sim d\leq-0.5$) of the pooled pre-operative SD) were also considered for sensitivity analyses. The effect-size of brain atrophy in patients with cognitive decline compared to stable (or improved) patients was calculated (Cohen's d) and represented graphically with forest plots. Multivariate analyses were performed using multiple linear or logistic regression models to take into account adjustment on covariables fixed according to univariate results and clinical relevance: age, gender, disease severity (pre-operative Hoehn and Yahr stage) and the "anterior" position of the DBS contacts. Lastly, Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed to test the value of relevant MRI measures to predict patients with cognitive decline 1-year after DBS-STN compared to pre-operative scores (according to Youden recommendations[24]). All tests were two-tailed, with a type I error set at $\alpha=0.05$.

## Results

### *Demographics and pre and post-operative assessments of patients*

The demographic characteristics of the 42 consecutive patients included in this study are summarized in table 1. As expected, STN-DBS led to a significant reduction of total medical treatment (LEDD, $p<0.001$), together with a decrease of motor complication scores (UPDRS-IV, $p<0.001$). The MDRS score tended to be lower 1-year after STN-DBS ($p=0.076$, $d=-0.37$), driven by a significant decrease in its initiation/inhibition subscore ($p=0.003$, $d=-0.56$). We also found a significant decrease in the backward digit-span task, ($p=0.007$, $d=-0.42$) and in the MMSE score ($p=0.002$, $d=-0.43$) (table 1).

Neither the demographic nor the pre-operative clinical variables were correlated with variation in the cognitive tests except for *(1)* the Hoehn and Yahr score with the MMSE ($r=-0.40$, $p=0.0099$) and the construction subscore of the MDRS ($r=-0.37$, $p=0.020$) and *(2)* educational level with the attention subscore of the MDRS ($r=-0.48$, $p=0.001$). The post-operative decrease in medication was not correlated with variations in cognitive or UPDRS-I scores except with variations in the FABB ($r=0.47$, $p=0.006$).

### *Location of effective DBS contact*

At least one of the two effective contacts was located in the anterior quarter of the STN in 8/42 patients. According to our other contact location criteria, 26/42 patients had an “in” location, 5/42 an “out” location, 3/42 a “border” location and 8/42 an “in/out” location.

We found no significant association between contact location and cognitive decline. However, patients with an “anterior” contact location had a tendency toward greater cognitive decline than for other patients, as measured with the MDRS total score (-3.6±7.4 vs -1.5±6.3 points, $p=0.11$) and with the initiation/perseveration subscore (-4±2.9 vs -1.5±3.9 points, $p=0.12$).

| | Pre-operative | 1-year | p-value |
|---|---|---|---|
| **Age** | 64 [45-70] | - | - |
| **Gender (male/female)** | 26/16 | - | - |
| **Disease duration** | 10 [6-17] | - | - |
| **Educational level** | 11 [8-22] | - | - |
| **LEDD (mg/day)** | 1388 [187-2630] | 887.5 [350-2500] | <0.001 |
| **UPDRS I** | 1 [0-7] | 1 [0-6] | 0.64 |
| Intellectual impairment | 0 [0-1] | 0 [0-2] | 0.75 |
| thought disorder | 0 [0-2] | 0 [0-1] | 0.16 |
| depression | 1 [0-3] | 0 [0-3] | 0.59 |
| motivation | 0 [0-4] | 0 [0-3] | 0.26 |
| **UPDRS II** | | | |
| OFF drug (and OFF stim) | 16 [6-32] | 14 [5-41] | 0.59 |
| ON drug (and ON stim) | 6 [0-20] | 8 [1-26] | <0.001 |
| **UPDRS III** | | | |
| *Pre-operative* | | | |
| OFF drug | 32 [8-70] | | |
| ON drug | 10 [3-28] | | <0.001[a] |
| *Post-operative* | | | |
| OFF drug/OFF stim | | 36 [11-86] | |
| OFF drug/ON stim | | 21 [7-53] | <0.001[b] |
| ON drug/ON stim | | 13 [2-41] | <0.001[c] |
| **UPDRS IV** | 7 [2-16] | 3 [0-8] | <0.001 |
| **Hoehn & Yahr** | | | |
| OFF drug (and OFF stim) | 2.5 [0-4] | 2.5 [1-5] | 0.51 |
| ON drug (and ON stim) | 2 [0-3] | 2 [0-4] | 0.11 |
| **Mattis DRS** | | | |
| attention | 36 [31-37] | 36 [31-37] | 0.62 |
| Initiation/perseveration | 34 [28-37] | 32 [25-37] | 0.003 |
| construction | 6 [4-6] | 6 [2-6] | 0.21 |
| concepts | 38 [30-39] | 38 [31-39] | 0.67 |
| memory | 24 [20-25] | 24 [19-25] | 0.47 |
| total | 135 [129-144] | 134 [112-143] | 0.075 |
| **Digit-span** | | | |
| forward | 6 [4-11] | 6 [3-8] | 0.42 |
| backward | 5 [2-8] | 4 [2-7] | 0.007 |
| **FABB** | 16 [11-18] | 16 [12-18] | 0.29 |
| **MMSE** | 28 [25-30] | 28 [21-29] | 0.002 |

***Table 1: Demographic, clinical and neuropsychological features of patients one month before surgery and one year after.*** *Values are expressed as median [range]. FABB: Frontal Assessment Battery at Bedside; DRS: Dementia Rating Scale; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose; MMSE: Mini Mental State Examination; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. a: vs ON drug (pre-operative). b: vs OFF drug/OFF stim (post-operative). c: vs OFF drug/ON stim (post-operative).*

***Anatomical correlations of neuropsychological performances***

At baseline, in this selected population of patients with PD, the pre-operative total MDRS score was correlated with the volumes of right and left thalami (r=0.46, p=0.002 and r=0.32, p=0.038). The pre-operative FABB score was correlated with right and left superior frontal gyrus thickness (r=0.43, p=0.006 and r=0.38, p=0.015).

We screened for pre-operative anatomical substrate which could explain variations in cognitive performance 1-year after STN-DBS. Regarding the univariate analyses, we found significant correlations between certain anatomical structures and variations of the digit-span tasks, the total MDRS score and MDRS attention, initiation/perseveration, memory and construction subscores (summarized in a color-coded heatmap in figure 1). The strongest correlation was found between the variation in the MDRS initiation/perseveration subscore and the pre-operative volume of the left accumbens nucleus (r=0.56, p<0.001). This correlation remained statistically significant according to the adjusted significance threshold for multiple comparisons. No significant correlation was found between brain structures assessed before surgery and variations in the MMSE and FABB.

Regarding the multivariate analyses, after adjustment for age, gender, disease severity at baseline (Hoehn and Yahr, off treatment) and “anterior” contact location, correlations were significant between *(1)* the variation of total MDRS and the left lateral ventricle volume (ß=-5.97, p=0.008), *(2)* between the variation of the initiation/perseveration subscore and the left accumbens nucleus volume (ß=1576.9, p=0.006) and the left lateral ventricle volume (ß=-12.86, p=0.008), *(3)* between the memory subscore and the left lateral ventricle volume (ß=-9.54, p=0.033) and *(4)* between the variation of the backward digit-span task and the right and left superior frontal gyrus thickness (ß=1.99, p=0.014 and ß=1.94, p=0.019 respectively).

Interestingly, the left accumbens nucleus volume was correlated with the right and left lateral ventricle volumes (r=-0.42, p=0.003 and r=-0,37, p=0,015 respectively) and (as a trend) with the left orbitofrontal cortex thickness (r=0.30, p=0.057).

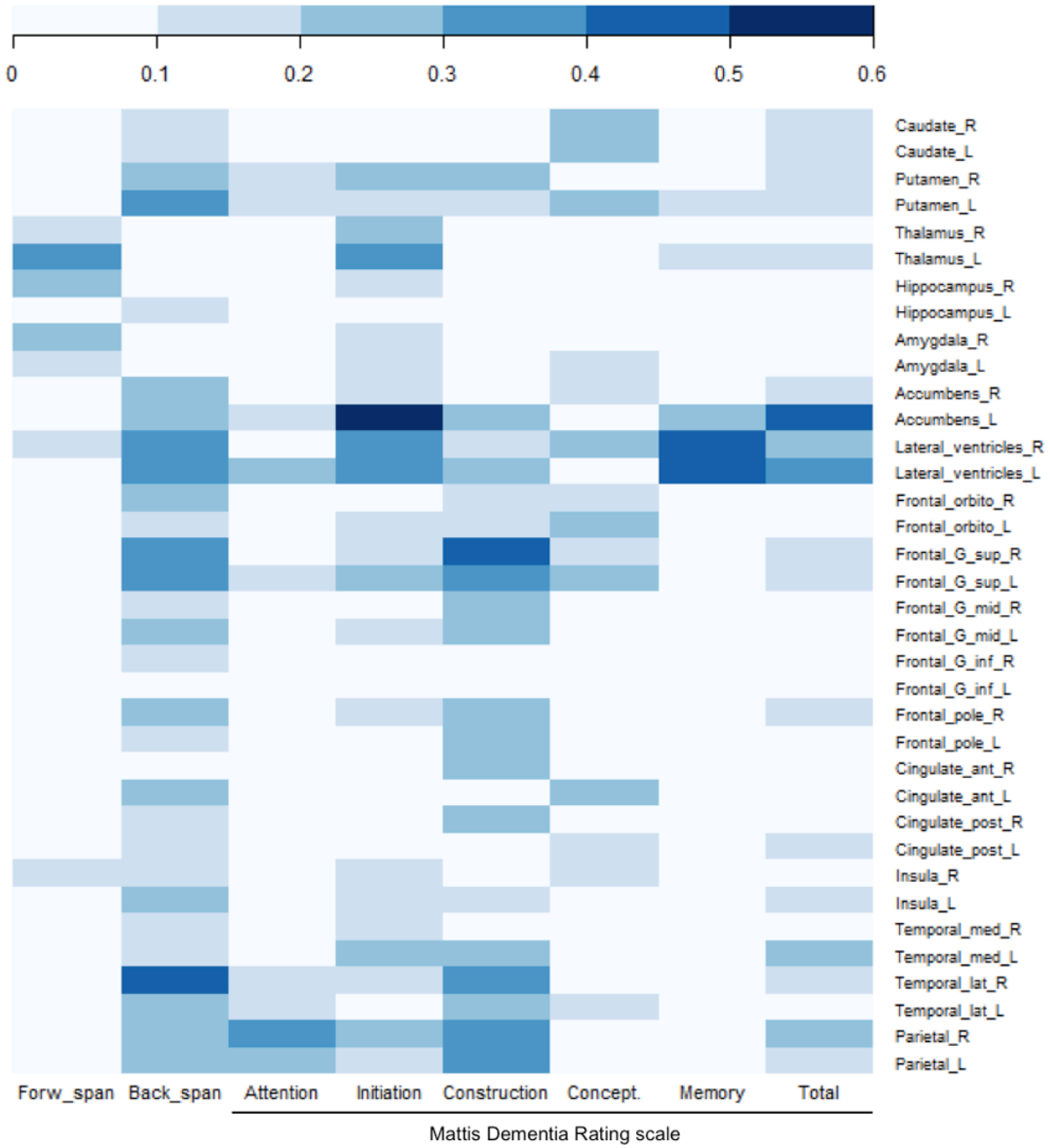



***Figure 1: Heatmap representation of correlation coefficients between pre-operative MRI variables and the variation of cognitive scores 1-year after DBS-STN.*** *MRI variables represent deep grey matter volumes (normalized on intracranial cavity volume) or cortical thickness. Correlation coefficients (Spearman r) are color coded as shown on the top of the figure. Since lateral ventricles volumes were the only parameter negatively correlated with cognitive decline (expansion* vs *atrophy), the absolute values of correlation coefficient (|r|) are represented here to simplify the figure. ant: anterior; G: gyrus; inf: inferior; L: left; lat: lateral; mid: middle; orbito: orbitofrontal; post: posterior; R: right; sup: superior.*

### *MRI measures in patients with cognitive decline*

For each cognitive score, we split the patients into two distinct groups. One group was composed of patients with at least a slight decline (d<-0.2) compared to their own pre-operative scores and the second group was composed of all the other patients. We then compared the pre-operative MRI measures of the relevant anatomical structures found in the correlation analyses between the two groups. The strength of brain atrophy/expansion was calculated with Cohen's d and summarized in figure 2. Pre-operative left accumbens nucleus atrophy was associated with post-operative initiation/perseveration decline with the largest effect size (d=-1.64, 95%CI:-2.35 to -0.91). Furthermore, this was the only remaining statistically significant association (p=0.044) in the multivariate analyses, after adjustment for age, gender, disease severity and "anterior" contact location.

### *Prediction of post-operative cognitive decline*

Regarding the strong association between left accumbens nucleus atrophy and decline in initiation/perseveration performances, we tested whether this pre-operative volumetric parameter could discriminate patients who will experience cognitive decline in this MDRS subscore 1-year after DBS-STN from those who will remain stable. Using ROC analysis we showed that a threshold value of (normalized) left accumbens volume (0.2296% of intracranial cavity volume) discriminated stable patients from those with future initiation/perseveration decline with 96.3% sensitivity, 80.0% specificity, 92.9% positive predictive value (PPV) and 92.9% negative predictive value (NPV) (area under the curve (AUC)=0.92, p<0.001; Figure 3).

For the sensitivity analysis, we changed our cut-off to define cognitive decline after STN-DBS. Then, we tried to discriminate patients with a more severe criterion of -1SD (*i.e.* ~d≤-0.5) compared to their pre-operative scores compared to all the others. In this condition, the left accumbens nucleus volume still remained a statistically significant predictor of (more severe) initiation/perseveration decline but with poorer accuracy (AUC=0.72, p=0.016, 87.5% sensitivity, 57.7% specificity, 54.0% PPV and 83.3% NPV).

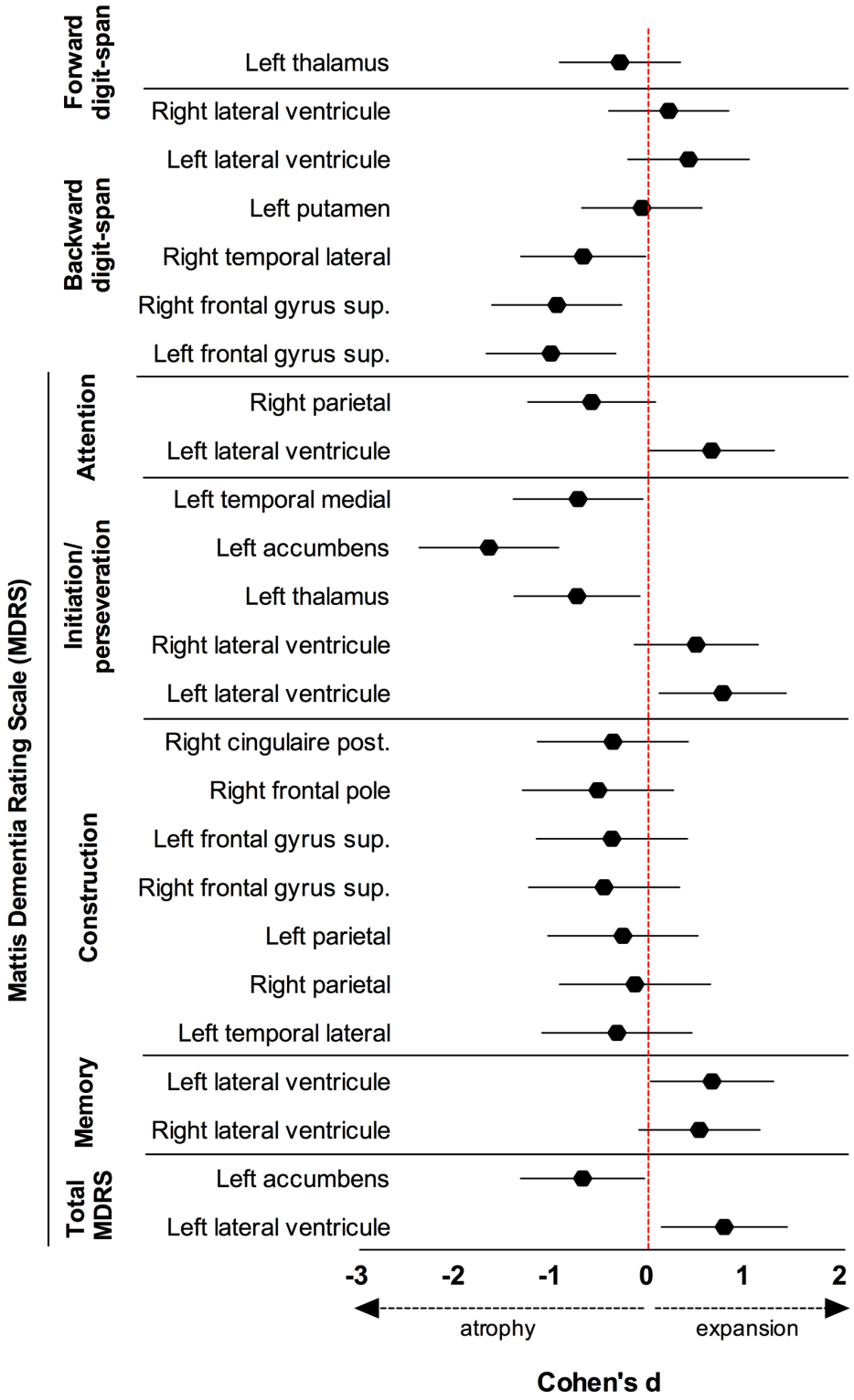



***Figure 2: Forest plot representation of the effect size (Cohen's d) of pre-operative atrophy/expansion of relevant anatomical structures between patients with cognitive decline and cognitively stable patients 1-year after DBS-STN.*** Plots represent Cohen's d value for each association and lines represent 95% confidence interval**.**

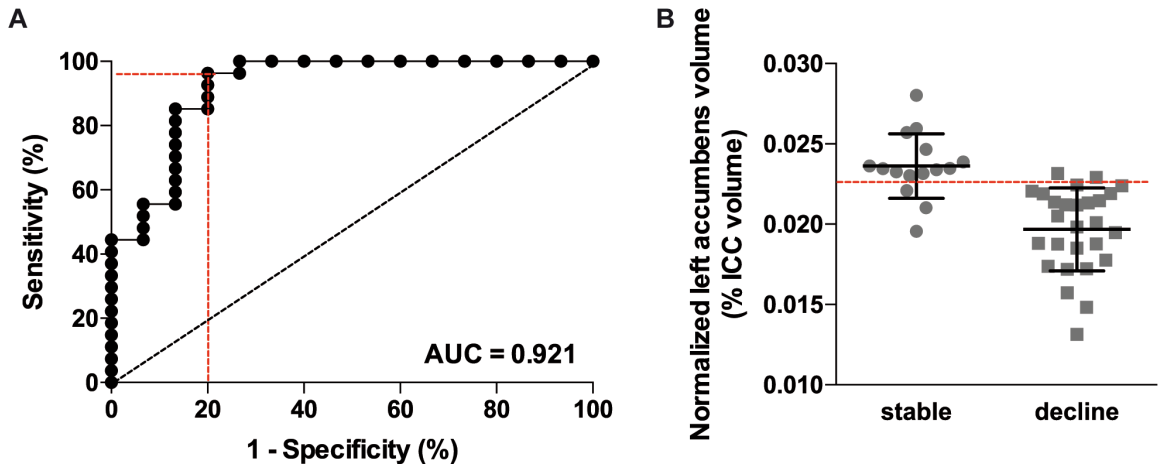



***Figure 3: Pre-operative left accumbens nucleus volume predicts cognitive decline in executive functions 1-year after DBS-STN.*** ***A****. ROC curve defined a threshold volume (expressed as a percentage of intracranial cavity volume) that discriminates patients who will experience cognitive decline from patients in the initiation/perseveration subscore of the MDRS 1-year after surgery with 96.3% sensitivity, 80.0% specificity, 92.9% positive predictive value and 92.9% negative predictive value.* ***B****. Plotted left accumbens nucleus volumes in both patients with post-operative cognitive decline and cognitively stable patients. AUC = area under the curve; ICC: intracranial cavity.*

## Discussion

In this study, not only the left accumbens nucleus and the left lateral ventricle volumes but also the right and left superior frontal gyrus thickness measured on the pre-operative brain MRI appear to be correlated with cognitive decline after STN-DBS in patients with PD, independently of age, gender, disease severity and anterior contact locations. Furthermore, the pre-operative left accumbens nucleus volume predicts cognitive decline on executive functions (the initiation/perseveration subscore of the MDRS, mainly driven by fluency performances) with good accuracy.

Despite the strict selection criteria of our cohort of patients with advanced PD undergoing STN-DBS, we observed cognitive decline 1-year after surgery. Cognitive decline was mainly observed in executive functions and especially in the initiation/perseveration subscore of MDRS with a medium effect size, but also in attention/working memory performances with a small effect size, which is consistent with data from clinical trials[7]. The clinical characteristics at baseline failed to explain this outcome. Although it does not reach statistical significance, the anterior location of contacts within the STN tended to be associated with cognitive decline, as described previously[10]. The ability of MRI to explain cognitive decline exceeds these usual parameters and could become a relevant clinical tool for selecting patients before surgery.

Our results are consistent with previous MRI studies investigating cognitive impairment in patients with PD outside the field of DBS. In particular, atrophy of the left nucleus accumbens and frontal cortical thinning have been associated with mild cognitive impairment (MCI) in patients with PD[13,14] and ventricular dilatation has been correlated with evolution to dementia[25], probably reflecting atrophy both in cortical and subcortical areas relevant for cognition. Left nucleus accumbens atrophy has also been associated with apathy in patients with PD[26]. Some authors argue that emotion and motivation can modulate executive functions[27] and consider the accumbens nucleus as a node between the executive control network and the reward network, regarding its projection to the frontal cortex and the limbic pathway. Apathy and depression did not seem to drive executive dysfunction in our cohort of patients because we did not find any change regarding these symptoms in the UPDRS-I score after STN-DBS and they were not correlated with post-operative cognitive decline. In addition, previous studies gave controversial results regarding the association between post-operative apathy and cognitive decline[7,28,29]. However, we cannot exclude that left nucleus

accumbens atrophy is only a "marker" of global dysfunction in the mesocorticolimbic pathway rather than the real cause of cognitive decline. This hypothesis is supported by the trend of correlation between left accumbens nucleus atrophy and the thinning of the left orbitofrontal cortex, two major structures of the fronto-striatal loop implicated in executive functions and working memory.

Our results suggest that presurgical cerebral atrophy would induce sustainable (1-year post-surgery) cognitive impairment after stimulating electrodes are in place, independantly of the transient microlesionnal effect on verbal fluency described previously [30]. We can thus postulate that in our cohort of patients, pre-operative cerebral atrophy is balanced by functional compensatory mechanisms that are irremediably altered by the dysmodulation of the network activity. This hypothesis is corroborated by previous studies showing that the default mode network on functional MRI is already modified in cognitively preserved patients with PD[31] and that the dysfunction of cortical networks precedes cognitive impairment[32]. In clinical trials, the lack of cognitive decline after STN-DBS in patients with early motor fluctuations[33], likely having less brain atrophy, also corroborates this hypothesis.

Up to now, pre-operative MRI has only been used to rule out severe brain abnormalities which could contraindicate surgery and/or imaging findings for another neurological disease[34]. To our knowledge, the present study is the first to report pre-operative MRI predictors of cognitive decline after STN-DBS. Indeed, previous works failed to reach this aim but they were small sample size studies and used manual segmentation techniques or automated segmentation techniques restricted to few brain regions with less precise MRI sequences[35,36]. One study associated pre-operative hippocampal atrophy with conversion to dementia after STN-DBS, but the authors failed to identify a predictive cut-off volume due to measurement heterogeneity[37].

The first limitation of this study is its relative small sample size and our findings on the predictive value of brain MRI for cognitive decline after STN-DBS must be validated in other cohorts. Our results must also be confirmed after a longer follow-up period because we can postulate that the small or medium effect-size of cognitive decline observed here one year after STN-DBS will lead to more global and more severe cognitive impairment years afterwards. Indeed, several studies have demonstrated that patients with PD-MCI or with slight dysexecutive syndrome had a high risk of developing dementia[38,39], although these conclusions are less affirmative for selected patients that underwent STN-DBS[1,4]. We must

also acknowledge that we used global cognitive scales such as MDRS, FABB, MMSE and digit-span tasks. Thus it would be interesting in future studies to use a larger cognitive battery and also specific apathy, anxiety and depression scales, in order to evaluate more precisely each cognitive domain and its putative psychiatric correlates. Finally, we can question whether left accumbens nucleus atrophy is really a predictor of a clinically meaningful cognitive decline. Indeed, post-operative dementia is rare after STN-DBS and the present study was only designed to assess small-to-medium cognitive decline. However, small-to-medium postsurgical decline could propel patients from borderline impairment into the moderate-to-severe range of cognitive impairment. Furthermore, even if we consider more severe cognitive impairment (-1SD from baseline), left accumbens atrophy remained a statistically significant predictor of cognitive decline in the initiation/perseveration subscore, demonstrating its clinical relevance.

To conclude, our study offers new pathophysiological insights for understanding cognitive decline after STN-DBS in patients with PD, in addition to conventional selection criteria and unpredictable final contact location. Now that normative and fully automated brain segmentation software applications are freely available, this work also offers new clinical perspectives for identifying more suitable candidates for STN-DBS.

## References


1. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med. 2003;349:1925–1934.

2. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain. 2000;123 ( Pt 10):2091–2108.

3. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol. 2001;58:1223–1227.

4. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:248–252.

5. Kim H-J, Jeon BS, Paek SH, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. J Neurol. 2014;261:1090–1096.

6. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol. 2006;5:578–588.

7. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2008;7:605–614.

8. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 2002;59:932–934.

9. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain. 2002;125:575–583.

10. Welter M-L, Schüpbach M, Czernecki V, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology. 2014;82:1352–1361.

11. Smeding HMM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:754–760.

12. Le Goff F, Derrey S, Lefaucheur R, et al. Decline in verbal fluency after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a microlesion effect of the electrode trajectory? J Park Dis. 2015;5:95–104.

13. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Brain. 2015;138:2974–2986.

14. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2012;27:1746–1753.

15. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. Brain. 2014;137:1120–1129.

16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181–184.

17. Lemaire J-J, Coste J, Ouchchane L, et al. Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. NeuroImage. 2007;37 Suppl 1:S109-115.

18. Lemaire J-J, Pereira B, Derost P, et al. Subthalamus stimulation in Parkinson disease: Accounting for the bilaterality of contacts. Surg Neurol Int. 2016;7:S837–S847.

19. de Chazeron I, Pereira B, Chereau-Boudet I, et al. Impact of localisation of deep brain stimulation electrodes on motor and neurobehavioural outcomes in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:758–766.

20. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. Clin Ther. 2006;28:1–12.

21. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. Front Neuroinformatics. 2016;10:30.

22. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:11050–11055.

23. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. NeuroImage. 2006;31:968–980.

24. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. CRC Press 1990.

25. Camicioli R, Sabino J, Gee M, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. Mov Disord. 2011;26:1443–1450.

26. Carriere N, Besson P, Dujardin K, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. Mov Disord. 2014;29:897–903.

27. Pessoa L. How do emotion and motivation direct executive control? Trends Cogn Sci. 2009;13:160–166.

28. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:834–839.

29. Houvenaghel J-F, Le Jeune F, Dondaine T, et al. Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? PloS One. 2015;10:e0140083.

30. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, et al. Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? J Neurol Sci. 2012;321:96–99.

31. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. Neurology. 2012;79:2226–2232.

32. Ibarretxe-Bilbao N, Zarei M, Junque C, et al. Dysfunctions of cerebral networks precede recognition memory deficits in early Parkinson's disease. NeuroImage. 2011;57:589–597.

33. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368:610–622.

34. Lang AE, Houeto J-L, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov Disord. 2006;21 Suppl 14:S171-196.

35. Bonneville F, Welter ML, Elie C, et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. Neurology. 2005;64:1598–1604.

36. Markser A, Maier F, Lewis CJ, et al. Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: The predictive value of electroencephalography. J Neurol. 2015;262:2275–2284.

37. Aybek S, Lazeyras F, Gronchi-Perrin A, Burkhard PR, Villemure J-G, Vingerhoets FJG. Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15:521–524.

38. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. Mov Disord. 2006;21:1343–1349.

39. Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. Neurology. 2015;85:1276–1282.

# Conclusion

# &

# Perspectives

# Conclusion, implications cliniques et perspectives

**Dans ce travail de thèse, nous avons montré que l'atrophie du noyau accumbens, la dilatation du ventricule latéral gauche ainsi que l'amincissement cortical du gyrus frontal supérieur droit et gauche sur l'IRM préopératoire étaient corrélés au déclin cognitif après stimulation du STN chez des patients souffrant de maladie de Parkinson. Ces corrélations anatomo-cliniques sont indépendantes de l'âge, du sexe, de la sévérité de la maladie et du positionnement des électrodes. De plus, l'atrophie préopératoire du noyau accumbens gauche prédit le déclin cognitif sur les fonctions exécutives (sous-score d'initiation/persévération de la Mattis, composé essentiellement d'épreuves de fluences verbales) avec une grande précision: 96.3% de sensibilité, 80.0% de spécificité, 92.9% de valeur prédictive positive et 92.9% de valeur prédictive négative.**

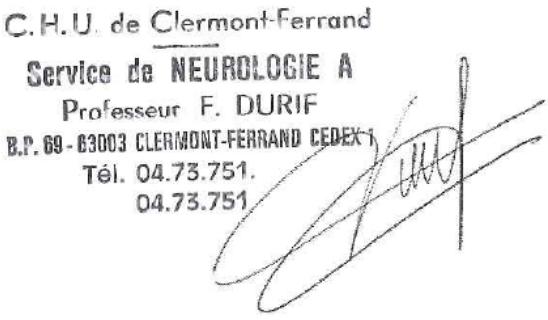
Notre étude présente un intérêt physiopathologique important puisqu'elle aide à mieux comprendre le substrat anatomique des troubles cognitifs compliquant une stimulation sous-thalamique. En effet, il semble que l'atteinte de la boucle striato-frontale en général, et du noyau accumbens (striatum ventral) en particulier soit impliquée dans le déclin cognitif de ces patients. Ainsi un réseau striato-frontal "fragilisé" par l'atrophie deviendrait dysfonctionnel une fois les électrodes de stimulation en place dans le STN. La modulation de l'activité de réseau induite par la stimulation du STN viendrait perturber les mécanismes fonctionnels de compensation de l'atrophie striato-frontale, induisant un déclin cognitif secondaire.

Au delà d'une meilleure compréhension des mécanismes responsables du déclin cognitif post-opératoire, notre travail pourrait avoir un intérêt dans la pratique clinique quotidienne car cette étude est la première à démontrer la valeur prédictive de l'IRM préopératoire concernant la survenu d'un déclin cognitif faisant suite à une stimulation du STN dans la maladie de Parkinson. L'émergence de logiciels de segmentation entièrement automatisés permet de mesurer en quelques minutes sur un ordinateur de bureau le volume des noyaux gris centraux dont les noyaux accumbens. Le logiciel Volbrain utilisé dans cette étude fourni même une valeur normalisée sur l'âge et le sexe. Les données de notre étude paraissent donc applicables dès demain en pratique clinique et on pourrait alors être tenté de conclure qu'il ne faut pas opérer les candidats à la chirurgie avec une atrophie du noyau accumbens gauche, du fait de la très forte valeur prédictive positive de ce paramètre concernant le déclin cognitif. Cette conclusion doit cependant être considérée avec prudence. L'atrophie du noyau accumbens gauche ne prédit en effet qu'un déclin faible à modéré des fonctions exécutives (en taille

d'effet). Un patient sans aucun trouble cognitif préopératoire perdrait alors quelques points en fluences verbales, ce qui n'aurait sans doute que peu d'impact sur son fonctionnement global, son autonomie et sa qualité de vie. Etant donné l'apport que pourrait avoir la chirurgie sur le traitement de ses complications motrices, la présence d'une atrophie du noyau accumbens ne devrait probablement pas remettre en cause l'indication chirurgicale dans ce cas. Par contre, un patient aux fonctions cognitives préopératoires à la limite des critères considérés comme pathologiques pourrait souffrir d'un déclin cognitif modéré qui aurait un impact important sur ses activités de la vie quotidienne. L'indication chirurgicale pourrait alors être rediscutée et/ou le patient pourrait être informé du risque élevé de déclin cognitif post-opératoire. Une autre cible chirurgicale (comme le GPi) pourrait alors être proposée.

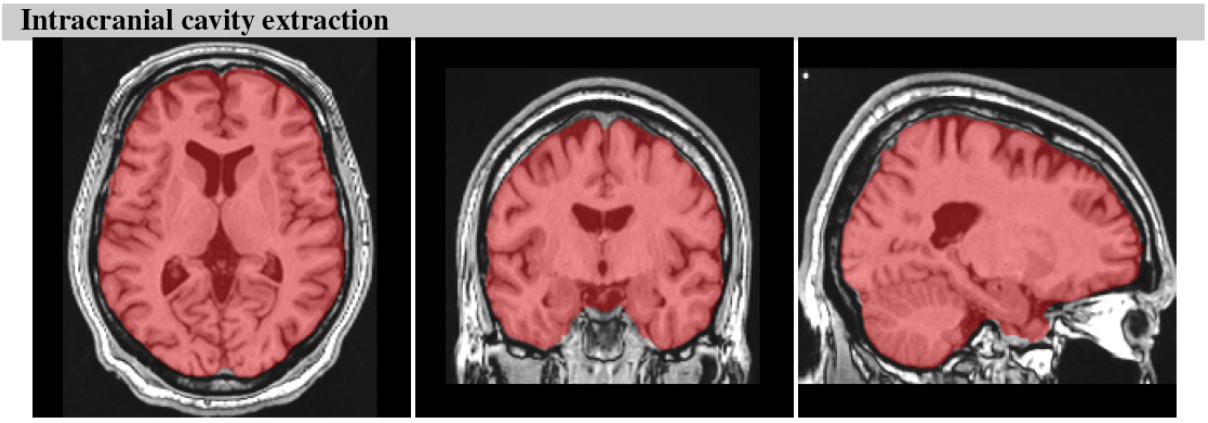
Nos résultats doivent désormais être validés sur de plus larges cohortes, peut être dans le cadre d'une collaboration nationale ou bien dans le cadre de protocoles de recherche en cours comme PREDISTIM dont l'objectif est précisément d'identifier des critères prédictifs de l'évolution clinique après stimulation du STN. Nos résultats devront également être étendus sur des périodes de suivi plus longues et il sera intéressant d'étudier l'évolution des patients de cette étude à 3 ans, lorsque les données seront disponibles. Aussi, la méthodologie employée ici pourrait servir à définir des facteurs anatomiques prédictifs d'autres complications survenant après stimulation du STN. Nous pourrions reprendre nos données de volumétrie pour savoir si l'IRM préopératoire peut par exemple prédire une mauvaise réponse motrice post-opératoire, une dysarthrie, une instabilité posturale, une apathie ou un fléchissement thymique.



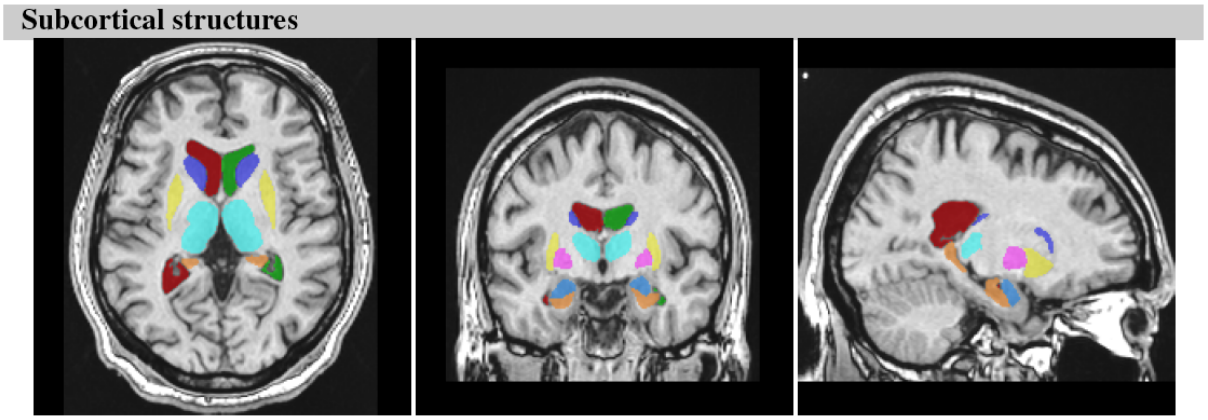



# Annexes

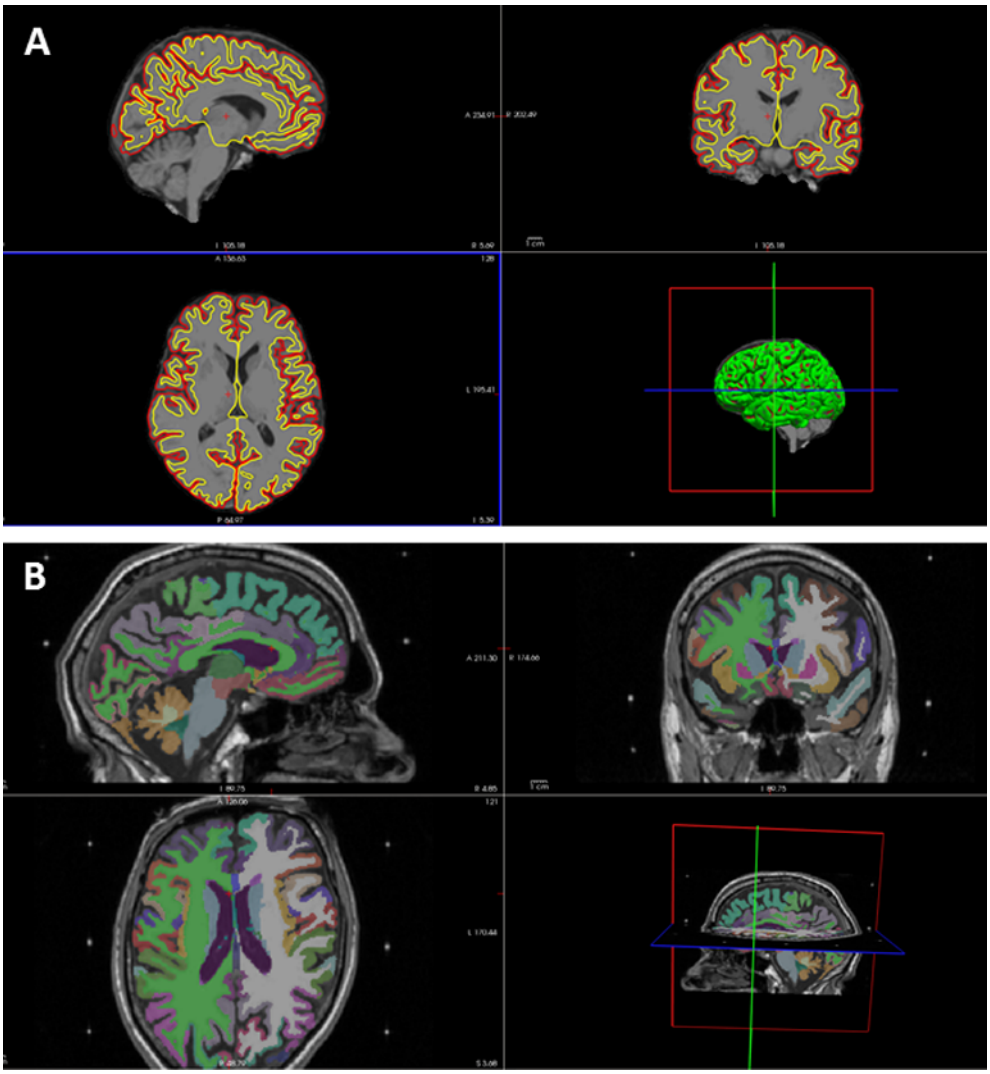
A




B




***Annexe 1:*** *Analyses volumétriques d'un patient parkinsonien selon le logiciel Volbrain. IRM pondérée T1 préopératoire A: Extraction du volume de la cavité intracrânienne, utilisé pour la normalisation des résultats. B: Segmentation des structures sous corticales.*




***Annexe 2:*** *Exemple de segmentation corticale d'un patient parkinsonien. IRM pondérée T1 préopératoire. A: Le masque jaune représente la limite substance blanche/substance grise. Le masque rouge représente la limite substance grise/liquide céphalo-rachidien. L'épaisseur corticale est définie comme la distance (en mm) séparant ces deux masques. B: Segmentation corticale selon l'atlas de Desikan.*

# Serment d’Hippocrate

# SERMENT D'HIPPOCRATE

## (Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

## (Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand)

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

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.

*Les facultés de l'esprit qu'on définit par le terme* analytiques *sont en elles-mêmes fort peu susceptibles d'analyse. Nous ne les apprécions que par leurs résultats. Ce que nous en savons, entre autres choses, c'est qu'elles sont pour celui qui les possède à un degré extraordinaire une source de jouissances des plus vives. De même que l'homme fort se réjouit dans son aptitude physique, se complaît dans les exercices qui provoquent les muscles à l'action, de même l'analyste prend sa gloire dans cette activité spirituelle dont la fonction est de débrouiller. Il tire du plaisir même des plus triviales occasions qui mettent ses talents en jeu. Il raffole des énigmes, des rébus, des hiéroglyphes ; il déploie dans chacune des solutions une puissance de perspicacité qui, dans l'opinion vulgaire, prend un caractère surnaturel. Les résultats, habilement déduits par l'âme même et l'essence de sa méthode, ont réellement tout l'air d'une intuition.*

*Edgar Allan Poe,* Histoires Extraordinaires
*(traduction de Charles Baudelaire)*

**NOM Prénom :** PLANCHE Vincent

**TITRE** : Facteurs anatomiques prédictifs du déclin cognitif après stimulation des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de parkinson

**Thèse de Médecine, Université Clermont Auvergne, Année 2017**


**RESUME :**

***Objectif***: Savoir si l'atrophie cérébrale focale sur l'IRM préopératoire peut contribuer à expliquer et prédire le déclin cognitif susceptible de compliquer la stimulation des noyaux sous-thalamiques (STN-DBS) dans la maladie de Parkinson idiopathique (MP).

***Méthodes***: 42 patients parkinsoniens consécutivement opérés pour STN-DBS ont été inclus dans cette étude. Les volumes cérébraux sous-corticaux normalisés ainsi que l'épaisseur corticale ont été mesurés sur l'IRM pondérée T1 préopératoire. Les performances cognitives des patients étaient testées avant la chirurgie et un an après.

***Résultats***: Après ajustement statistique sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et la localisation des contacts de stimulation, nous avons trouvé des corrélations *(1)* entre la variation du score de la *Mattis dementia rating scale* (MDRS) et le volume du ventricule latéral gauche (p=0.008), *(2)* entre la variation du sous-score d'initiation/persévération de la MDRS et le volume du noyau accumbens gauche (p=0.008), *(3)* entre le sous-score de mémoire et le volume du ventricule latéral gauche (p=0.033) et *(4)* entre la variation des résultats d'empans envers et l'épaisseur du gyrus frontal supérieur droit et gauche (respectivement p=0.014 et p=0.019). L'atrophie du noyau accumbens gauche est associée à la baisse du sous-score d'initiation/persévération avec la plus grande taille d'effet (d=-1.64). Le volume préopératoire du noyau accumbens gauche prédit le déclin post-opératoire du sous-score d'initiation/persévération avec une grande précision (AUC=0.92, p<0.001, sensibilité 96.3%, spécificité 80.0%, valeur prédictive positive 92.9% et valeur prédictive négative 92.9%).

***Conclusion***: Indépendamment de l'âge, du sexe, de la sévérité de la maladie et de la localisation des contacts de stimulation, l'atrophie cérébrale préopératoire pourrait expliquer et prédire une partie du déclin cognitif survenant après STN-DBS. Plus particulièrement, l'atrophie du noyau accumbens gauche pourrait devenir un marqueur pertinent pour discuter l'indication chirurgicale.



**MOTS-CLES** : maladie de Parkinson idiopathique, stimulation cérébrale profonde, IRM, cognition


**JURY :**

**Président :** Professeur Franck DURIF

**Membres :** Professeur Pierre CLAVELOU
Professeur Jean-Jacques LEMAIRE
Professeur Pierre-Michel LLORCA

**DATE DE LA SOUTENANCE :** Vendredi 14 avril 2017


**ADRESSE DE L'AUTEUR :** Vincent PLANCHE