



HAL
open science

Effet lésionnel psychiatrique lié à l'implantation d'électrodes de stimulation des noyaux sous-thalamiques dans le traitement de la maladie de Parkinson

Nadir Bouabdellah

► **To cite this version:**

Nadir Bouabdellah. Effet lésionnel psychiatrique lié à l'implantation d'électrodes de stimulation des noyaux sous-thalamiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01901024

HAL Id: dumas-01901024

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01901024v1>

Submitted on 22 Oct 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.

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2018

Thèse n°...

Thèse pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Nadir BOUABDELLAH

Né le 13 octobre 1988, à Fontenay-aux-Roses

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2018

Effet lésionnel psychiatrique lié à l'implantation d'électrodes de stimulation des noyaux sous-thalamiques dans le traitement de la maladie de Parkinson :

Présentation d'un protocole d'étude.

Président de jury : **M. le Professeur Olivier GUILLIN**

Directeur de thèse : **Mme. le Docteur Marie DESBORDES**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchara LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN Hépto-gastro-entérologie
Nr benoit MISSET	HCN Réanimation médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN Chirurgie vasculaire
Mr Gaetan PREVOST	HCN Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN Biologie du développeemnt et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
Mr Gilles TOURNEL	HCN Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Paul VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
Mr Gaël NICOLAS	HCN Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	UFR Médecine du travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie

Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**

HCN Génétique

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**

HCN Anatomie

Mr David **WALLON**

HCN Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**

UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mr Jérémy MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

PROFESSEURS CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie **CHAMPY**

Pharmacognosie

M. Jonathan **HEDOUIN**

Chimie Organique

Mme Barbara **LAMY-PELLETER**

Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Mathieu **SCHUERS** (MCU-PH) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mr Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

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

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse,

Pour avoir porté intérêt à ce travail et accepté de le juger,

Pour la qualité de votre enseignement et de votre encadrement,

Pour votre disponibilité,

Veillez recevoir toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane DERREY,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,

Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique,

Pour nous avoir guidé dans le choix de notre sujet,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur David MALTÊTE,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,

Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique,

Pour nous avoir guidé dans le choix de notre sujet,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Madame le Docteur Marie DESBORDES,

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mes travaux de mémoire de DES et de thèse de Médecine,

Pour votre grande disponibilité,

Pour votre aide considérable et l'investissement que vous avez consacré à ces travaux,

Pour la qualité de votre enseignement,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de mon plus profond respect.

A l'ensemble des services hospitaliers m'ayant fait l'honneur de m'accueillir au cours de mon internat :

Au service de pédopsychiatrie de Vernon, pour la patience des débuts ;

Au service Caravelle de l'hôpital Pierre Janet du Havre, pour vos encouragements ;

Au Service Hospitalo-Universitaire du Centre Hospitalier du Rouvray, aux docteurs BAGUELIN-PINAUD, PACAUD, MALEKPOUR, LE GOFF, QUESADA et DUBOC, pour la qualité de leur enseignement et leurs encouragements ;

Au service de pédopsychiatrie de Bois-Guillaume, pour vos encouragements ;

Au service de Psychiatrie pour Personnes Agées, à Gwendoline, Laura, Caroline et Hélène, pour un stage que je n'ai cessé de recommander depuis ;

Au service FANON, au docteur LEGRAND, à Pascale, Mariana, Françoise et Anne, à Xavier et Alexandre, pour votre enseignement, votre accueil, des conditions de travail fantastiques, pour m'avoir donné envie de rester.

A mes Maîtres,

A Madame le Professeur GERARDIN, pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité pour les étudiants, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur FOULDRIN, pour la richesse de votre enseignement et votre encadrement, je vous remercie.

A mes collègues internes ;

A Aline, pour l'aide que tu nous as apporté dans l'élaboration de ce projet, pour ta grande disponibilité ;

A toutes les équipes médicales, paramédicales et aux secrétaires côtoyées quotidiennement durant ces quatre années d'internat ;

A nos patients, qui nous apprennent l'humilité et le respect.

A mes parents, pour votre amour et votre soutien depuis le début, pour avoir toujours cru en moi, je vous remercie.

A mes amis d'ici, à Samy, Claude, Aurore, Selena et tous les autres, pour avoir accepté un petit parisien perdu et pour tous ces bons moments passés ensemble depuis tout ce temps.

A mes amis de là-bas, à Rémi, Sylvain, Clément, Arthur, Vincent et tous les autres, pour les liens qui perdurent malgré l'éloignement, pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes collègues de promotion, à Mathieu, Sarah, Thomas, Clarence, pour avoir rendu la vie plus agréable au travail et au-delà, pour continuer de le faire.

A Gloria, qui saura pourquoi.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	24
INTRODUCTION	25
I - LA MALADIE DE PARKINSON	27
I - A Epidémiologie.....	27
I - B Physiopathologie.....	27
I - B - 1 Anatomopathologie	27
I - B - 2 Physiopathologie	29
I - C Clinique.....	32
I - C - 1 Symptômes moteurs	32
I - C - 1 - a) Initiaux	32
I - C - 1 - b) Evolution.....	33
I - C - 2 Symptômes non-moteurs	35
I - C - 2 - a) Symptômes Psychiatriques	35
I - C - 2 - b) Symptômes non-moteurs : troubles cognitifs	40
I - C - 2 - c) Symptômes non-moteurs : troubles du sommeil.....	41
I - C - 2 - d) Symptômes non-moteurs : dysautonomie.....	41
I - C - 2 - e) Symptômes non-moteurs : douleurs.....	41
I - C - 2 - f) Evolution	41
I - D Traitements	42
I - D - 1 Traitement médical.....	42
I - D - 1 - a) Traitement médical des signes moteurs	42
I - D - 1 - b) Traitement médical des signes non-moteurs	44
I - D - 2 Traitement chirurgical	46
I - D - 2 - a) Chirurgie lésionnelle.....	46
I - D - 2 - b) Stimulation cérébrale profonde (SCP).....	47
II - L'EFFET LESIONNEL	52
II - A Introduction	52
II - B Types d'effet microlésionnel.....	54
II - B - 1 Effet microlésionnel moteur.....	54
II - B - 2 Effet microlésionnel cognitif	56
II - B - 2 - a) Effet microlésionnel cognitif : fonctions exécutives	58
II - B - 2 - b) Effet microlésionnel cognitif : autres fonctions cognitives.....	58
II - B - 3 Effet microlésionnel psychiatrique	58

II - B - 3 - a) Effet microlésionnel psychiatrique : symptômes psychotiques.....	59
II - B - 3 - b) Effet microlésionnel psychiatrique : troubles thymiques	60
II - B - 3 - c) Effet microlésionnel limbique : autres troubles.....	68
II - B - 4 Effet microlésionnel sur les troubles du sommeil.....	69
III - OBJECTIFS.....	72
III - A Objectif principal	72
III - B Objectifs secondaires	72
IV - MATERIELS ET METHODES	73
IV - A Critères d'inclusions	73
IV - B Modalités d'évaluation pré et post-opératoires, et Déroulement des visites	73
IV - B - 1 Évaluation préopératoire	73
IV - B - 1 - a) Bilan préopératoire.....	73
IV - B - 1 - b) Visite d'inclusion.....	74
IV - B - 2 Évaluations post-opératoires	74
IV - C Echelles d'évaluation.....	75
IV - C - 1 Critère de jugement principal	75
IV - C - 2 Critère de jugement secondaire	78
IV - C - 3 Recueil des antécédents psychiatriques éventuels.....	78
IV - C - 4 Limitation des biais de confusion.....	79
IV - D Méthode statistique.....	80
IV - E Ethique	81
V - RESULTATS ATTENDUS / DISCUSSION	82
V - A Effets Psychiatriques : hypothèses.....	82
V - B Résultats et Bénéfices attendus	83
V - C Limites prévisibles de l'étude	85
VI - CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE.....	87
ANNEXES	99
RESUME	109

Table des figures

Figure I-1 : Corps de Lewy.....	28
Figure I-2 : Coupe anatomique révélant la perte de neurones dopaminergiques et représentation de la diminution de dopamine délivrée au putamen et au noyau caudé, chez le patient parkinsonien.	29
Figure I-3 : Représentation des ganglions de la base.....	30
Figure I-4 : Modèles de Nambu et Mink faisant figurer la voie hyperdirecte	31
Figure I-5 : Séquence IRM.....	48
Figure II-1 : IRM en séquence T2 mettant en évidence l'œdème collatéral causé par l'insertion des électrodes de stimulation au niveau cortical (L : gauche) et sous-cortical (R : droit).....	54

ABREVIATIONS

BFI	:	Big Five Inventory
EML	:	Effet microlésionnel
GPe	:	Globus Pallidus externe
GPi	:	Globus Pallidus interne
HAD	:	Hospital Anxiety and Depression
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
MINI	:	Mini International Neuropsychiatric Interview
NST	:	Noyau Sous-Thalamique
SCP	:	Stimulation Cérébrale Profonde
SDD	:	Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
SNpc	:	Substance Noire pars compacta
SNr	:	Substance Noire pars reticulata
TCI	:	Trouble du Contrôle des Impulsions
UPDRS	:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
YMRS	:	Young Mania Rating Scale

INTRODUCTION

Si les éléments cliniques moteurs de la maladie de Parkinson en constituent les signes initiaux les plus fréquents, celle-ci s'accompagne néanmoins de nombreuses manifestations psychiatriques parmi lesquelles figurent essentiellement des troubles thymiques, psychotiques et les effets indésirables comportementaux des traitements. Ces signes font de la maladie un trouble neuropsychiatrique.

La stimulation cérébrale profonde (SCP) bilatérale des noyaux sous thalamiques (NST) est un traitement efficace chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique à un stade modéré ou avancé, lorsque certains troubles moteurs surviennent et échappent au traitement médicamenteux optimal. Le bénéfice principal attendu en est une amélioration significative des fonctions motrices et de la qualité de la vie (Deuschl, 2006 (40)), permettant à la fois une amélioration globale de la triade parkinsonienne mais également une amélioration des dyskinésies liées à la dopa grâce à la diminution secondaire des traitements dopaminergiques.

Comme les traitements médicamenteux, la stimulation cérébrale profonde a des effets psychiatriques propres et ne modifie pas uniquement la présentation motrice de la maladie. Les troubles psychiatriques secondaires sont le plus souvent décrits à distance de l'intervention. Les résultats de la littérature sont cependant contradictoires quant à leur survenue. Dans les mois suivant l'intervention, une dépression peut survenir dans une minorité de cas mais les études sur l'évolution des groupes semblent plutôt montrer une stabilité voire une amélioration des scores moyens de dépression (Schüpbach, 2006 (120)). Par ailleurs l'apparition d'une hypomanie ou de trouble du comportement impulsif a pu être rapportée après chirurgie, par effet combiné de la stimulation et du traitement dopaminergique. La fréquence de l'apathie augmenterait après stimulation cérébrale profonde, corrélée avec le retrait des traitements dopaminergiques.

Cependant des modifications cliniques – motrices, cognitives, psychocomportementales – sont observées au décours immédiat de la procédure chirurgicale, avant la mise en route du stimulateur. Elles sont attribuées à un effet lésionnel (ou microlésionnel), lié directement à l'implantation des électrodes et objectivable avant la mise en route de celles-ci. Sur le plan anatomique, il correspond à l'altération du site d'implantation et des structures cérébrales traversées pendant la chirurgie elle-même. Si ces modifications sont de plus en plus connues et étudiées sur les plans neurologique moteur et cognitif, elles restent encore méconnues sur le plan psychiatrique et ne font l'objet que de quelques cas cliniques dans la littérature actuelle (Widge, 2013 (140) ; Romito 2002 (115)).

Cependant aucune étude n'a, à notre connaissance, recherché de manière systématique la présence de troubles d'allure psychiatrique en post-opératoire immédiat permettant ainsi d'objectiver un effet lésionnel « psychiatrique ». Nous proposons un protocole original visant à mettre en évidence, de manière standardisée, les manifestations psychiatriques correspondant à l'effet lésionnel et l'évolution de celles-ci. Il a fait l'objet d'une validation par un Comité de Protection des Personnes (CPP Nord-Ouest II, Amiens).

Dans une première partie, après un bref rappel sur la physiopathologie de la maladie et le rôle des noyaux gris centraux, nous commencerons par aborder les aspects cliniques de la maladie de Parkinson et en particulier les intrications entre symptômes purement moteurs et manifestations psychiques. Nous verrons par la suite les implications thérapeutiques ainsi que les principales limites des traitements, notamment sur le plan comportemental. Nous décrirons notamment l'intérêt que peut représenter la chirurgie dans le traitement de la maladie de Parkinson, principalement la stimulation cérébrale profonde.

La seconde partie s'intéresse spécifiquement à l'effet microlésionnel, et en particulier ses manifestations psychiatriques avec la description de cas et d'études permettant de l'illustrer.

Les troisième et quatrième parties présentent le protocole de recherche visant à mettre en évidence l'effet lésionnel psychiatrique.

I - LA MALADIE DE PARKINSON

I - A Epidémiologie

La maladie de Parkinson, décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817, est la deuxième pathologie neurodégénérative par ordre de fréquence après la maladie d'Alzheimer (Nussbaum et al, 2003 (103)). Les estimations des taux d'incidence et de prévalence sont variables du fait de la variabilité méthodologique (outils et évaluations diagnostics). L'Assurance Maladie estime aujourd'hui qu'elle toucherait 100 000 à 120 000 personnes en France, avec un âge de début moyen de la maladie compris entre 55 et 65 ans. Elle concernerait 1% des personnes âgées de plus de 65 ans. Son incidence globale annuelle est estimée entre 8 et 18 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, mais varie en fonction des tranches d'âge. Elle débute rarement avant l'âge de 50 ans, puis sa prévalence croît ensuite régulièrement, allant de 0,6% entre 65 et 69 ans à 2,6% entre 85 et 89 ans. Il existe une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,13 (de Lau et al, 2006 (37)). Elle serait moins fréquente chez les africains et les asiatiques, et toucherait de manière plus importante les caucasiens (Van Den Eeden SK, 2003 (128)).

La phase prodromale de maladie débute en moyenne 4 à 6 ans avant que le diagnostic ne soit établi (Gonera et al, 1997 (57)). Les signes présentés les plus fréquemment sont les troubles de l'humeur, les douleurs musculaires, les douleurs scapulaires et l'hypertension, avant que ne se présentent les signes classiques évocateurs de la maladie dans sa phase inaugurale : symptômes moteurs avec la triade parkinsonienne comprenant tremblement de repos, akinésie et rigidité mais aussi symptômes non-moteurs de type cognitifs, dysautonomiques et psychiatriques.

I - B Physiopathologie

La maladie de Parkinson est liée à la dégénérescence de la voie nigrostriée, dont la conséquence est une diminution de la concentration dopaminergique dans le striatum.

I - B - 1 Anatomopathologie

Les marqueurs pathologiques de la maladie de Parkinson sont les corps de Lewy, localisés notamment dans les neurones de la substantia nigra pars compacta (SNpc) (Forno, 1996 (53)). Les corps de Lewy sont des inclusions, de natures protéiques, intracytoplasmiques qui contiennent notamment de l' α -synucléine et de l'ubiquitine (Figure I-1). En condition normale, leur élimination permet de garantir l'intégrité de la cellule. L'accumulation excessive de ces protéines, en particulier

l' α -synucléine, qui a lieu dans la maladie de Parkinson résulterait d'une surproduction, d'une élimination plus faible ou d'une association des deux, provoquant une perturbation de la synthèse protéique de ces neurones et serait donc impliquée dans le processus de neurodégénérescence.

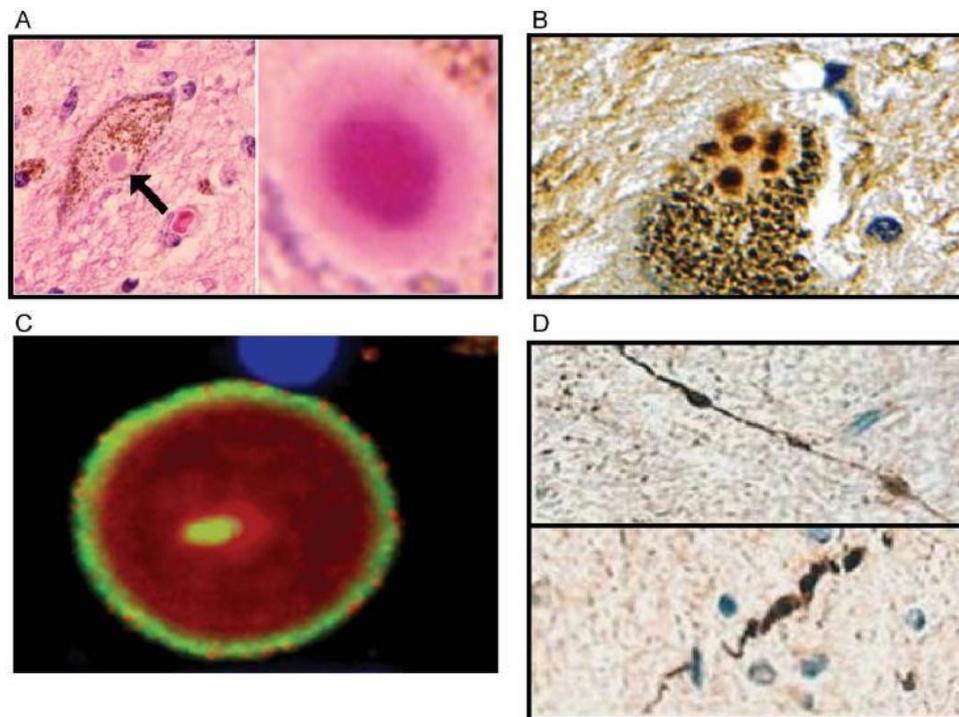


Figure I-1 : Corps de Lewy.

(A) Corps de Lewy dans le neurone de la SNpc mélanisé coloré avec de l'hématoxyline et de l'éosine. (B) Agrégats de protéine intracytoplasmique dans le neurone de la SNpc mélanisé coloré avec de l'ubiquitine. (C) Image microscopique confocale du corps de Lewy dans les neurones de la SNpc coloré avec de l'ubiquitine (rouge) et α -synucléine (jaune). (D) Neurites de Lewy intraneuronaux colorés avec de l'ubiquitine (Olanow et al., 2011 (106)).

Le modèle de Braak suggère que la pathologie des corps de Lewy apparaît et se développe selon un pattern stéréotypé dépendant de l'évolution de la maladie (Braak et al., 2003 (22)) ; il suggère que les corps de Lewy sont initialement présents dans le système nerveux périphérique et le bulbe olfactif, puis montent vers le tronc cérébral et dans le mésencéphale, et s'étendent éventuellement au cerveau antérieur. Ce modèle expliquerait la survenue à des stades plus tardifs des symptômes parkinsoniens moteurs.

I - B - 2 Physiopathologie

Lésions dopaminergiques

Dans le système nerveux central, la majorité des neurones dopaminergiques est située au niveau du mésencéphale. Cinq groupes de ces neurones sont identifiés chez l'homme : la SNpc, qui constitue la principale source d'innervation dopaminergique du striatum ; la région médiane et médioventrale dont les efférences se dirigent vers le système limbique et le cortex frontal ; le groupe dopaminergique A8 ; la partie latérale de la substantia nigra, et la région périaqueducale.

La maladie de Parkinson est la conséquence d'une mort progressive des neurones dopaminergiques de la SNpc à l'origine de la voie nigrostriée (Figure I-2), qui module l'ensemble des boucles des ganglions de la base (Bergman et al., 1994 (15) ; détaillées ci-après). Les manifestations motrices de la maladie de Parkinson débutent lorsque la concentration de dopamine dans le striatum controlatéral chute à 60 à 80%, selon les auteurs, de sa valeur initiale (Alexander et al., 1990 (4)).

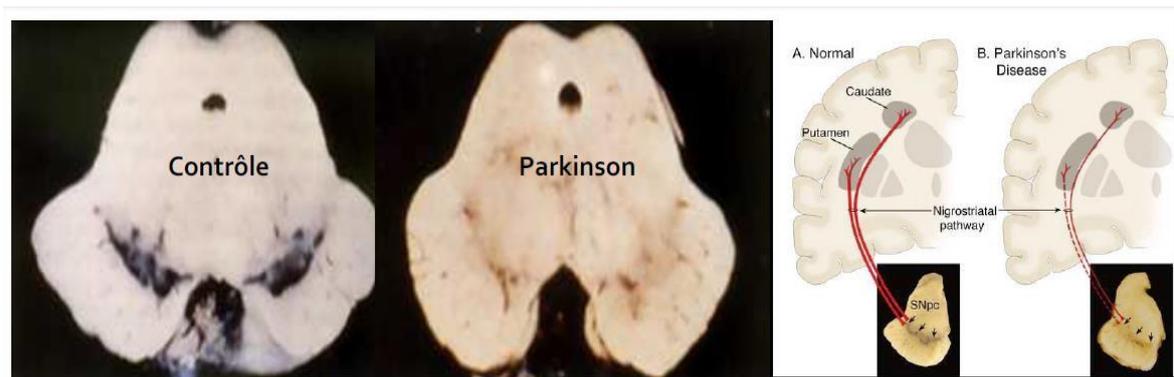


Figure I-2 : Coupe anatomique révélant la perte de neurones dopaminergiques et représentation de la diminution de dopamine délivrée au putamen et au noyau caudé, chez le patient parkinsonien.

Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

Les ganglions de la base forment un système de boucles interconnectées et reliées au cortex par un ensemble de boucles. Ils se composent d'une structure d'entrée principale, le striatum (noyau caudé, putamen et striatum ventral) et de deux structures de sortie : le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire pars reticulata (SNr) qui re-projettent au cortex via le thalamus, mais aussi des afférences vers les structures mésencéphaliques telle que la région locomotrice mésencéphalique (RLM) (Redgrave et al., 2010 (112)) (Figure I-3).

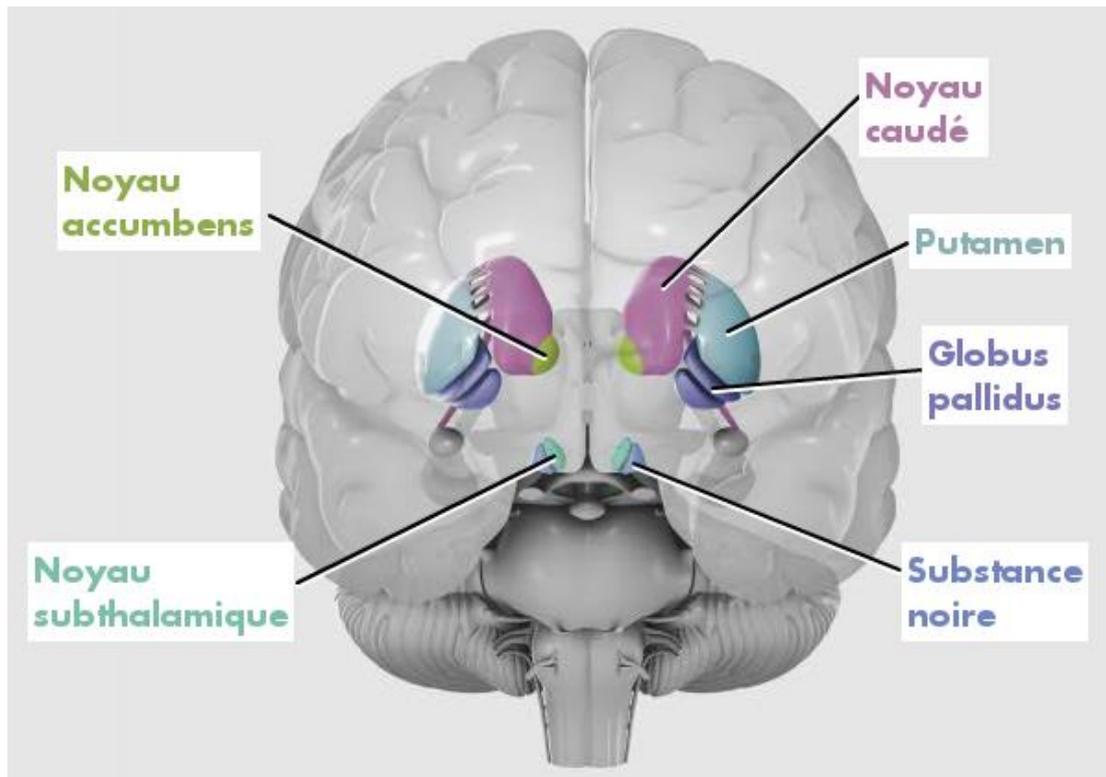


Figure I-3 : Représentation des ganglions de la base

Le striatum est formé d'une partie dorsale comprenant le noyau caudé et le putamen, et d'une partie ventrale comprenant le noyau accumbens ; le globus pallidus est divisé en GPi et GPe

Selon les modèles classiques, le système fonctionne selon une voie directe, facilitatrice du mouvement, reliant le striatum aux structures de sortie et une voie indirecte, inhibitrice du mouvement, qui fait intervenir le globus pallidus externe (GPe) et le noyau sous-thalamique (NST). Au sein de ce circuit, le NST a ainsi une position particulière car il reçoit des afférences excitatrices corticales directes (voie hyperdirecte) et inhibitrices provenant du GPe (voie indirecte). Par la voie hyperdirecte monosynaptique, en conditions normales, le NST activé précocement pourrait ainsi permettre d'inhiber les mouvements non désirés en agissant comme un « signal stop » sur les structures de sortie des ganglions de la base (Alexander & DeLong, 1986 (5) ; Nambu et al., 2000 (99)). En outre, il reçoit d'autres afférences en particulier cholinergiques via le noyau pédonculopontin du tronc cérébral (NPP, qui fait partie de la RLM), dopaminergiques via la SNpc, et sérotoninergiques via les noyaux du raphé (Redgrave et al., 2010 (112)).

Chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, la dénervation dopaminergique entraîne des modifications de l'activité neuronale de l'ensemble des voies et structures précédemment décrites, en particulier au niveau du NST et du GPi (hyperactivité, augmentation des bursts et des oscillations) (Bergman et al., 1994 (15) ; Rodriguez-Oroz et al., 2001 (114)). La

résultante en est une inhibition de la voie directe et une hyperactivation des voies indirecte et hyperdirecte, ce qui provoque une hyperactivation du signal inhibiteur transmis par les structures de sortie (GPi et SNr) aux cibles thalamo-corticales (mais aussi la RLM) et engendre une inhibition du mouvement (Figure I-4).

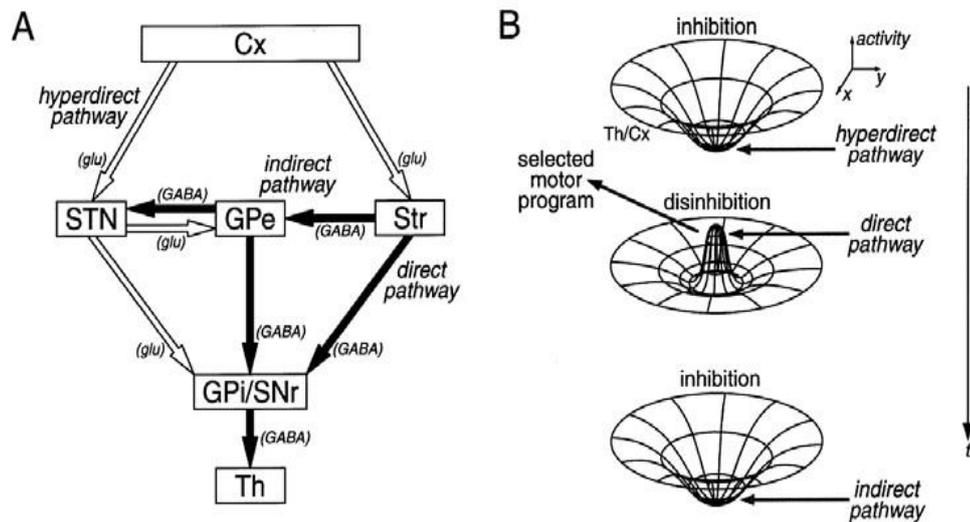


Figure I-4 : Modèles de Nambu et Mink faisant figurer la voie hyperdirecte

(A) Schéma des voies hyperdirecte (cortico-NST-GPi/SNr), directe (cortico-striato-Gpi/SNr) et indirecte (cortico-striato-Gpe-NST-Gpi/SNr). Les flèches vides correspondent aux projections excitatrices glutamatergiques et les flèches noires aux projections inhibitrices GABAergiques ; (B) Aspects dynamiques du modèle centre-périphérie du fonctionnement des ganglions de la base qui expliquent les changements d'activité dans le thalamus/cortex causés par des entrées séquentielles par la voie hyperdirecte (haut), directe (milieu) et indirecte (bas) (Nambu et al., 2002 (100)).

Lésions non dopaminergiques

En plus des lésions dopaminergiques, une atteinte d'autres systèmes neuronaux a été rapportée chez les patients parkinsoniens : des lésions du locus coeruleus avec un déficit noradrénergique cortical et responsables de l'apparition, pour partie, de certains troubles cognitifs, de l'humeur ou de l'équilibre ; des lésions cholinergiques situées au niveau du noyau basal de Meynert et pouvant participer là encore à l'apparition de certains troubles cognitifs ou de l'équilibre ; des lésions des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé qui seraient impliquées dans la survenue de troubles thymiques.

I - C Clinique

La symptomatologie prévalant au moment du diagnostic de maladie de Parkinson apparaît généralement de manière insidieuse, et par des signes peu spécifiques, ne conduisant pas nécessairement à évoquer la maladie de Parkinson immédiatement : si les tremblements peuvent être présents d'emblée, les plaintes de crampes musculaires ou une dystonie sont fréquentes. De même une symptomatologie d'ordre psychiatrique à type de trouble anxieux ou de dépression peut précéder, de plusieurs années parfois, l'apparition des troubles moteurs.

En 1967, Hoehn et Yahr décrivent de manière extensive l'évolution de la maladie de Parkinson et développent une échelle d'évaluation de la maladie selon des critères cliniques et de retentissement fonctionnel en stades de 0 (normal ; pas de signes parkinsoniens) à 5 (patient grabataire) (62). Cette échelle, bien que simple et peu sensible, possède une excellente reproductibilité, ce qui en fait encore à l'heure actuelle un des standards de l'évaluation globale de la progression de la maladie.

I - C - 1 Symptômes moteurs

I - C - 1 - a Initiaux

Le syndrome extrapyramidal ou parkinsonien se caractérise par l'association de trois signes cardinaux : le tremblement de repos, l'akinésie et l'hypertonie (ou rigidité) (Hughes et al., 1992 (64)). Des troubles de la marche et des signes dits « axiaux » s'associent au tableau clinique.

Cette phase de début de la maladie correspond environ aux phases I et II de la classification d'Hoehn et Yahr, à savoir des signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne ou des signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap.

Le tremblement de repos révèle la maladie chez 60 à 70% des patients. Il est caractérisé par son apparition au repos plutôt qu'à l'action (posturale, comme dans le tremblement essentiel ou cinétique, tel qu'on peut l'observer dans les lésions cérébelleuses). Il est unilatéral ou tout du moins asymétrique (début unilatéral ou prédominant d'un côté), se majore lors des épreuves de distractibilité (calcul mental) et touche préférentiellement les extrémités (les mains, les pieds mais aussi la région péribuccale avec les lèvres, le menton et la langue). En revanche le chef et la voix sont habituellement respectés par le tremblement parkinsonien. Il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude au rythme lent de 4 à 6 Hz.

L'akinésie traduit la difficulté de planification, d'initiation et d'exécution du mouvement. Elle se manifeste par une bradykinésie (augmentation du temps de réaction et ralentissement du

mouvement) et une hypokinésie (réduction de l'amplitude gestuelle). Elle se caractérise cliniquement par une perte de mouvements spontanés, comme une diminution ou perte du ballant du bras à la marche, une pauvreté du clignement des yeux ou encore une hypomimie faciale. L'akinésie est responsable de difficultés dans la réalisation des gestes de la vie quotidienne tels que l'écriture avec une micrographie (écriture lente irrégulière, réduite en taille en particulier en fin de ligne). Elle est évaluée cliniquement par la consigne donnée aux patients d'effectuer des mouvements alternatifs rapides de prono-supination, de taper des doigts ou du talon au sol, il est alors observé non seulement une lenteur d'exécution mais aussi une diminution progressive de l'amplitude.

Tout comme le tremblement parkinsonien, la rigidité extrapyramidale est initialement asymétrique et concerne les mêmes extrémités. Il s'agit d'une hypertonie de type « plastique », provoquant une résistance constante dite en « tuyau de plomb » à la mobilisation passive des membres et cédant par à-coups (phénomène de roue dentée). Elle peut être imperceptible en début de maladie et révélée alors uniquement par la mobilisation active concomitante du membre controlatéral (manœuvre de Froment). Elle prédomine sur les muscles fléchisseurs, d'où l'attitude générale des patients parkinsoniens : le tronc fléchi en avant et les membres en demi-flexion.

I - C - 1 - b) Evolution

Après trois à cinq ans d'évolution, les signes de la triade parkinsonienne se majorent (stade III, IV de Hoehn et Yahr). Le tremblement initialement de repos peut persister au maintien d'attitude et au mouvement ; les signes moteurs répondent moins bien aux traitements antiparkinsoniens, avec des fluctuations d'efficacité et au prix de mouvements anormaux involontaires, les dyskinésies.

Les premiers signes axiaux se manifestent par des troubles de la posture et de la marche. L'attitude en demi-flexion se majore, et les déformations articulaires peuvent apparaître touchant la main et le pied, ou entraîner une cypho-scoliose au niveau rachidien. Les symptômes moteurs s'accroissent et diffusent à l'ensemble du corps. L'akinésie entraîne une marche à « petits pas » par réduction de l'amplitude du pas, avec hésitation au démarrage et au demi-tour. L'aggravation des troubles de la marche se caractérise également par l'apparition des phénomènes de *freezing* (absence de déclenchement du premier pas ou le retard de celui-ci en raison d'un piétinement préalable) et de festination (kinésie paradoxale au cours de laquelle on constate une augmentation de cadence du pas au détriment de l'amplitude, entraînant une accélération pouvant provoquer une chute). Les signes

axiaux peuvent également se compléter d'une atteinte de la parole (voix monocorde, hypophonie, dysarthrie) ou encore de troubles de la déglutition.

D'autres signes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson évoluée sont les fluctuations d'efficacité des traitements. On distingue parmi les fluctuations motrices les fluctuations prévisibles (akinésie de fin de dose, matinales ou nocturnes) et imprévisibles (akinésie nyctémérale, paradoxale et effets « on » / »off »). Les akinésies de fin de dose sont attribuées à la perte graduelle des capacités de stockage pré-synaptique de la dopamine au niveau striatal, conséquence de la dénervation progressive de la voie dopaminergique nigrostriée, le traitement dopaminergique ne ralentissant pas la perte neuronale de la SNpc inhérente à la progression de la maladie. Elles apparaissent à distance de la prise des traitements. L'akinésie nocturne ou du petit matin suit le même mécanisme, avec des phénomènes de dystonie résultant de l'absence d'administration de traitement depuis la veille au soir.

Plus tardivement dans l'histoire de la maladie, l'évolution des troubles est également marquée par la survenue de phases d'akinésies non liées à la prise du traitement. Ces phases ont un caractère stéréotypé et se produisent généralement à heure fixe dans la journée, en dépit des changements thérapeutiques qui peuvent être opérés.

Les dyskinésies sont des mouvements anormaux involontaires, classés en trois catégories, en fonction du délai par rapport à la prise du traitement (Calabresi et al., 2010 (26)) : « début-fin de dose », « milieu de dose » et « off » . Elles correspondent à des mouvements choréiques, balliques ou bien à des attitudes dystoniques, touchant préférentiellement les membres où la maladie de Parkinson s'est manifestée en premier. Les dyskinésies de milieu de dose, apparaissant à une stimulation dopaminergique supraliminaire, sont généralement bien tolérées par les patients. Les dyskinésies de début et de fin de dose, associées à une stimulation dopaminergique infraliminaire, sont en revanche médiocrement tolérées par les patients en raison de leur aspect plus violent ou plus douloureux lors de certaines postures dystoniques. Les dyskinésies de « off » surviennent quant à elles le matin avant la prise du traitement et sont également douloureuses. L'explication physiopathologique de ces dyskinésies serait l'apparition d'une sensibilisation du striatum dénervé à la stimulation dopaminergique. Les fluctuations motrices prévisibles en sont la conséquence directe.

Ces manifestations en lien avec le traitement antiparkinsonien sont globalement corrélées avec les formes d'apparition plus précoces de la maladie, tandis que dans la maladie d'apparition à un âge plus avancé, ce type de fluctuation survient également de manière tardive.

Aux stades les plus avancés d'évolution de la maladie, les signes axiaux se majorent encore davantage et rendent la marche difficile. Le risque de chute est majoré. La rigidité peut être douloureuse, entraîner des déformations importantes des extrémités voire une camptocormie (trouble postural avec flexion du tronc à la station debout, réductible en position couchée) dans les formes les plus sévères. Les troubles de la sphère oropharyngée rendent la communication difficile en raison de l'hypophonie et de la dysarthrie, et sont sources de complications mettant en jeu le pronostic vital au travers de troubles de la déglutition exposant aux fausses routes et inhalations par stase pharyngée.

Au dernier stade (stade V de Hoehn et Yahr), la marche est devenue impossible et le patient a perdu toute autonomie. Les fluctuations, tout comme les mouvements anormaux sont moins prononcés.

I - C - 2 Symptômes non-moteurs

Outre les symptômes moteurs précédemment décrits, la maladie de Parkinson se caractérise également par des symptômes non-moteur : troubles psychiatriques, cognitifs, dysautonomiques, du sommeil ou douloureux (Martinez-Martin et al., 2011 (88)). Ces symptômes seraient liés à la progression de la maladie touchant à la fois les systèmes dopaminergiques et non-dopaminergiques comme les systèmes sérotoninergiques (symptômes cognitivo-psychiques), noradrénergiques (symptômes dysautonomiques), cholinergiques (symptômes cognitifs et trouble du sommeil) (Kempster et al., 2010 (69)). Leur fréquence augmente avec l'évolution naturelle de la maladie : de 21% initialement jusqu'à 88% des patients après 7 ans d'évolution (Barone et al., 2009 (11)).

I - C - 2 - a) Symptômes Psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les patients parkinsoniens, et impactent non seulement la qualité de vie de ceux-ci mais aussi celle des aidants (Burn, 2002 (24)). Ils peuvent aggraver le pronostic de façon directe (suicide, agressivité, déclin cognitif) ou indirecte (mauvaise observance, épuisement de l'entourage). Les principaux troubles psychiatriques associés à la Maladie de Parkinson sont : la dépression, l'anxiété, l'apathie, les troubles des conduites, et les hallucinations.

Une personnalité parkinsonienne « prémorbide » ?

L'hypothèse de l'existence d'un profil de personnalité « propre » au patient parkinsonien existe depuis le début du siècle (Carl Camp, 1913). Les patients atteints depuis plusieurs années

seraient ainsi décrits comme plus calmes avec une faible impulsivité, plus introvertis, plus rigides, plus perfectionnistes avec une tendance accrue à apprécier l'ordre. Ils seraient par ailleurs peu attirés par la nouveauté, trait (« *novelty-seeking* ») modulé par la dopamine avec un déficit réversible sous agonistes dopaminergiques (Menza et al., 1990 (90) ; Bodi et al., 2009 (17)). Il existe cependant peu d'études concernant la personnalité « prémorbide » ; dans une revue systématique de la littérature (Ishihara et al., 2006 (65)), on retrouve des traits de personnalité plus précautionneux, tendus, inquiets, sceptiques, mais aussi plus prompts à s'accabler de reproches que les sujets contrôle. L'utilisation du *Tridimensional Personality Questionnaire* de Cloninger (test de personnalité évaluant la recherche de la nouveauté, l'évitement du danger et la dépendance à la récompense) ne retrouve pas davantage d'évitement du danger ni de dépendance à la récompense accrue, résultat en adéquation avec l'hypothèse de ce dernier qui suggère que chaque dimension serait associée à un neurotransmetteur : l'évitement du danger à la sérotonine, la dépendance à la récompense à la noradrénaline et la recherche de nouveauté à la dopamine (Cloninger, 1987 (30)). Le modèle à cinq dimensions OCEAN (ouverture à l'expérience, caractère consciencieux, extraversion, agréabilité et névrosisme), évalué par le NEO-PI (questionnaire de personnalité basé sur le modèle des *Big Five*) montre quant à lui seulement une tendance à avoir un caractère plus agréable chez les patients parkinsoniens que dans la population contrôle (Glosser et al., 1995 (56)). Cependant compte-tenu du caractère rétrospectif de ces études d'une part et du fait que ces manifestations non-motrice peuvent précéder le début (apparent, moteur) de la maladie (stade prodromal) d'autre part, il paraît à ce stade difficile d'affirmer l'existence d'une personnalité parkinsonienne « prémorbide ».

Dépression

Henri Ey décrit la dépression sur le plan sémiologique comme un ensemble syndromique caractérisé au premier plan par un affaissement de l'humeur qui devient triste, symptôme cardinal associé à deux autres éléments : l'inhibition et la douleur morale. L'inhibition correspond à un « freinage », un ralentissement des processus psychiques de l'idéation qui provoque une diminution des intérêts, un repli sur soi et l'évitement des relations avec autrui, une lassitude morale et une fatigue psychique. La douleur morale se manifeste par une autodépréciation, une culpabilité. Le DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) établit le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé en présence d'au moins 5 critères parmi 9 au total (dont au moins l'un des deux premiers énumérés ci-après), pendant une même période d'une durée de deux semaines, à savoir humeur dépressive (triste), hypohédonie (diminution d'intérêt ou de plaisir), variation du poids ou de l'appétit involontaire, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, dévalorisation ou culpabilité excessive, troubles de la concentration, et

enfin pensées de mort récurrentes. Ces changements constituent une rupture par rapport à l'état antérieur, et ont un retentissement significatif sur la vie du patient. Le caractère peu spécifique de certains critères diagnostics de la dépression entraîne des difficultés à correctement différencier les manifestations cliniques attribuables à la maladie de Parkinson ou à un épisode dépressif caractérisé (chevauchement symptomatique). Ainsi l'asthénie, le ralentissement psychomoteur ou encore l'hypomimie sont classiques dans les deux tableaux. De même l'insomnie, la perte de poids, les préoccupations somatiques et une hypohédonie sont fréquentes dans la maladie de Parkinson, y compris en l'absence de dépression. Peut-être plus difficile encore, l'hypohédonie qui relève de la dépression doit être distinguée de la perte d'intérêt qui relève de l'apathie, et qui peut être associée à la maladie de Parkinson (en l'absence de dépression).

L'estimation de la prévalence de la dépression dans la maladie de Parkinson présente une grande variabilité selon les études, en fonction des outils d'évaluations utilisés et de la prise en compte des critères de façon élargie (approche inclusive) ou en excluant les signes potentiellement imputables à la maladie de Parkinson (approche exclusive). Une revue systématique de la littérature sur 36 études (Reijnders et al., 2008 (113)) retrouve une prévalence d'épisodes dépressifs caractérisés de 17%. Elle peut être précoce, voire prodromale. Par ailleurs, les patients parkinsoniens présenteraient plus souvent des antécédents d'épisodes dépressifs que les sujets contrôle, et le risque de développer une maladie de Parkinson augmenterait en cas d'antécédent de dépression (Ishihara et al., 2006 (66)). Les approches les plus inclusives retrouvent jusqu'à 50% des patients parkinsoniens avec dépression associée, avec un retentissement majeur sur la qualité de vie (Marsh et al., 2006 (87) ; Starkstein et al., 1992 (119)). Un début de la maladie précoce, une durée de la maladie importante ou encore des symptômes moteurs particulièrement marqués constitueraient des facteurs favorisants.

Les principales caractéristiques de la dépression chez les patients parkinsoniens seraient, selon Cummings & Masterman (1999, (36)), des idées de culpabilité et de dévalorisation moins prégnantes. Des idées suicidaires sont fréquemment retrouvées, dans 30% des cas (Nazem et al., 2008 (101)), davantage en corrélation avec la sévérité des symptômes dépressifs qu'avec d'autres symptômes non-moteurs comme le trouble du contrôle des impulsions. Il est en outre à noter que chez les patients parkinsoniens, la tristesse peut suivre les fluctuations motrices et devenir un véritable marqueur de périodes « off », et comme pour les troubles moteurs, il arrive que l'humeur dépressive s'amende avec le traitement antiparkinsonien. Ce phénomène est à distinguer d'un

épisode dépressif caractérisé qui est par définition durable et, dans sa forme typique, peu réactif à l'environnement et aux contingences.

Anxiété

Les troubles anxieux sont définis principalement par la présence d'une appréhension, d'une peur ou de soucis excessifs. L'anxiété revêt plusieurs formes, parmi lesquelles le trouble anxieux généralisé, la phobie simple, la phobie sociale ou encore le trouble panique.

Présente chez 20% à 50% des patients parkinsoniens selon les études, elle peut être isolée mais reste associée à la dépression dans plus de 70% des cas (Walsh et al., 2001 (135)). Chez certains patients, l'anxiété et l'humeur fluctuent parallèlement aux symptômes moteurs, pouvant entraîner des attaques de paniques en période « off », jusqu'à l'installation d'une véritable phobie de ces périodes pouvant aboutir à la mise en place de stratagèmes par les patients pour les éviter.

D'une manière générale, la présence d'un trouble anxieux doit faire rechercher une dépression sous-jacente.

Apathie

L'apathie est définie comme un trouble de la motivation affectant les sphères cognitive, comportementale et affective (Ardouin et al., 2009 (8)). Cliniquement, Mulin et al. proposent de définir l'apathie comme une baisse de la motivation constatée par le malade lui-même ou son entourage, persistant depuis au moins quatre semaines, et ayant un retentissement fonctionnel (98). Dans cette définition, deux des trois dimensions de l'apathie doivent être présentes : réduction des comportements dirigés vers un but ; réduction cognitive de l'activité dirigée vers un but ; émoussement émotionnel. Les sujets présentent un manque marqué d'effort et de productivité, ce qui peut accroître la dépendance à autrui pour les activités de la vie quotidienne. Les événements positifs ou négatifs sont faiblement ressentis.

Une des difficultés rencontrées dans la maladie de Parkinson consiste à faire la distinction entre l'apathie et des troubles thymiques ou cognitifs, en raison de nombreux recoupements entre les signes de ces différentes entités cliniques. Le DSM-5 lui-même inclut l'apathie parmi les signes de dépression au travers de la perte d'intérêt pour les activités habituellement agréables. Une acception plus classique de l'hypohédonie, un des critères principaux de la dépression, est la perte de la capacité à éprouver du plaisir tandis que l'apathie est davantage un phénomène motivationnel, une perte d'intérêt. La dépression se distingue par la dimension affective avec une humeur triste, plutôt qu'indifférente et des préoccupations anxieuses, plutôt que le détachement retrouvé dans l'apathie.

En termes de fréquence, les études de prévalence en font un symptôme fréquent dont les chiffres s'étendent de 17 à 70%. La variabilité est à mettre d'une part sur le compte du cotateur et d'autre part sur l'influence de troubles cognitifs concomitants et/ou de symptômes dépressifs qui majorent l'apathie.

Troubles du contrôle des impulsions et comportements répétitifs

La notion de trouble du contrôle des impulsions (TCI) regroupe les manifestations à type de jeu pathologique, d'hypersexualité avec augmentation de la libido, d'achats compulsifs et inconsidérés, de compulsions alimentaires, de *punding* et enfin de consommation compulsive de traitements appelée également syndrome de dysrégulation dopaminergique. Ils sont caractérisés par l'impossibilité de résister à une pulsion menant à une activité source de plaisir, devenant nocive par excès. Ils sont majoritairement représentés par le jeu pathologique. Le *punding* désigne un comportement répétitif plutôt qu'impulsif (Voon et al., 2007 (133)), sous la forme de manipulations d'objets stéréotypées, sans finalité ni efficacité (tel que monter et démonter un objet sans finalité fonctionnelle). Plusieurs TCI peuvent être associés, et/ou s'accompagner d'un trouble de l'humeur.

D'après une étude de Weintraub de 2010 portant sur plus de 3000 patients, 13.6% d'entre eux présentaient au moins un TCI (jeu pathologique et achats compulsifs majoritaires) et environ 4% en associaient au moins deux (138). Les facteurs favorisant sont les traitements dopaminergiques notamment à doses importantes, un début précoce de la maladie, le sexe masculin et les antécédents de dépendance ou d'addiction. Les formes les plus sévères de surconsommation des traitements dopaminergiques conduisent au syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), véritable addiction au traitement dont l'abus est à l'origine d'autres troubles du comportement et peut même faire apparaître d'autres TCI (Evans et al., 2004 (47)).

Symptômes psychotiques

Retrouvés chez 20 à 60% des patients en fonction des critères utilisés, ils comprennent au premier plan des hallucinations, des illusions ou sensations de présence, et plus rarement des idées délirantes de persécution ou des troubles de l'identification tel que le syndrome de Capgras (ou délire d'illusion des sosies, qui s'observe également chez le sujet dément).

Les hallucinations correspondent à une « perception sans objet à percevoir » (Henri Ey, (48)), une perception sensorielle en l'absence d'un stimulus correspondant à l'expérience perceptive. Dans la maladie de Parkinson on retrouve des hallucinations visuelles complexes qui mettent habituellement en scène des personnages, des animaux ou des objets. Des hallucinations

acoustico-verbales peuvent s'y associer, mais sont rarement isolées. Dans les premiers temps de la maladie, elles se manifestent plutôt sous la forme fugace d'une sensation de présence ou de passage. Souvent vespérales, survenant à la faveur d'une baisse de la luminosité, elles sont habituellement bien critiquées et n'entraînent pas de participation affective majeure ni de construction délirante. Les illusions visuelles consistent à voir quelque chose de vivant ou d'animé à la place de quelque chose d'inerte. Des idées délirantes de persécution, plus rares, peuvent également survenir. La survenue de ces symptômes est corrélée à la sévérité et à la durée d'évolution de la maladie (Fénelon et al., 2006 (50)) ; les hallucinations récurrentes commencent dans la plupart des cas après plusieurs années d'évolution de la maladie de Parkinson, et sont plus fréquentes chez les patients présentant une altération des fonctions cognitives ou des troubles visuels perceptifs.

Etats confusionnels

Ils doivent être distingués des manifestations psychotiques sus-décrites, et se caractérisent par une altération de la conscience de l'environnement s'associant à des troubles de la perception, de la cognition et/ou de l'attention. Les symptômes sont fluctuants, et d'installation rapide. La confusion est plus fréquente chez les patients âgés. On retrouve habituellement un facteur déclenchant à la survenue d'un épisode confusionnel (iatrogène, infectieux ou encore traumatique).

I - C - 2 - b) Symptômes non-moteurs : troubles cognitifs

Les troubles cognitifs associées à la maladie de Parkinson comprennent le ralentissement cognitif (marqué notamment par une augmentation des temps de réponse), des troubles visuo-spatiaux (difficultés dans la discrimination des couleurs ou dans l'appréciation des détails), une difficulté croissante à mobiliser les ressources attentionnelles, un déclin de la mémoire (en particulier mémoire de travail et mémoire épisodique) et un syndrome dysexécutif (difficultés de planification et de réalisation des actions). Ces troubles peuvent être présents au stade précoce de la maladie. L'évolution se fait vers la démence parkinsonienne dans environ 30% des cas, et s'accompagne d'une majoration du ralentissement cognitif et une aggravation des troubles attentionnels et mnésiques (Aarsland et al., 2005 (1)). Dans une autre étude en 2010, Aarsland et Kurz estiment qu'environ 75% des patients dont la maladie évolue depuis au moins 10 ans développent une démence (2).

I - C - 2 - c) Symptômes non-moteurs : troubles du sommeil

Les troubles du sommeil, observés chez 60 à près de 90% des patients, peuvent précéder de plusieurs années la symptomatologie motrice (Menza et al., 2010 (91)), et altèrent la qualité de vie des patients. Leur origine est multifactorielle : pollakiurie, douleurs nocturnes de phase « off », mais aussi conséquence directe de la dénervation dopaminergique. Ils sont de plusieurs types : insomnie ; troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) correspondant à une disparition de l'atonie musculaire normalement présente (Comella et al., 1998 (32)) ; syndrome des jambes sans repos caractérisé par un besoin de bouger les extrémités avec sensation désagréables ou douloureuses au repos ; hypersomnolence diurne voire des attaques de sommeil (Ferreira et al., 2000 (51) ; Arnulf et al., 2002 (9)) ; syndrome d'apnées obstructives du sommeil. La somnolence diurne, responsable d'une fatigue quotidienne, représente la principale plainte des patients.

I - C - 2 - d) Symptômes non-moteurs : dysautonomie

Les troubles du système nerveux autonome, fréquents dans la maladie de Parkinson, augmentent en intensité au cours de son évolution et sont très variés, touchant plusieurs fonctions. On peut ainsi retrouver : des symptômes cardio-vasculaires (hypotension artérielle orthostatique aggravée par le traitement, œdème des membres inférieurs, palpitations), des symptômes respiratoires (dyspnée), des symptômes digestifs (gastroparésie, constipation, dysphagie), des symptômes vésicosphinctériens (nycturie, urgenturie, pollakiurie), des symptômes vasomoteurs (hypersialorrhée).

I - C - 2 - e) Symptômes non-moteurs : douleurs

Elles regroupent principalement les douleurs musculo-squelettiques (extrémités, épaules, rachis) et les dystonies (prédominant le matin au réveil), et plus rarement des douleurs neuropathiques (paresthésies, sensations de brûlure ou d'étouffement). Selon Borsook, elles peuvent concerner jusqu'à 70% des patients (20).

I - C - 2 - f) Evolution

Les manifestations non-motrices décrites ci-dessus peuvent également varier avec les prises médicamenteuses : on parle alors de fluctuations non-motrices. Ces symptômes peuvent exister de manière concomitante aux fluctuations motrices. Elles correspondent globalement à une aggravation

de la sévérité des troubles, où à l'apparition de nouveaux symptômes. Elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales, à l'origine d'une errance diagnostique et thérapeutique.

En particulier sur le plan psychiatrique, les hallucinations peuvent apparaître et sur le plan cognitif, l'évolution peut se faire vers la démence parkinsonienne.

Le retentissement de l'aggravation des symptômes non-moteurs sur la qualité de vie est majeur et parfois jugé plus invalidant encore que celui des fluctuations motrices, constituant les plaintes principales des patients.

I - D Traitements

I - D - 1 Traitement médical

I - D - 1 - a) Traitement médical des signes moteurs

Comme l'expliquent Ferreira et al., les indications thérapeutiques sont orientées par le degré de gêne fonctionnelle, corrélé à la sévérité de la maladie, le symptôme prédominant et doivent tenir compte de l'âge du patient.

L-Dopa

La lévodopa (dénomination commune internationale) est la forme lévogyre d'un acide aminé inactif, la DOPA, précurseur des catécholamines, à savoir la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline. Elle est la molécule la plus efficace dans la maladie de Parkinson (Ferreira et al., 2013 (52)). Sa découverte (Cotzias, 1968 (33)) est la conséquence des avancées dans la compréhension physiopathologique de la maladie : la lévodopa passe la barrière hémato-encéphalique puis est convertie en dopamine par la DOPA-décarboxylase, avant d'être captée par les neurones survivants de la voie nigrostriée et au relarguée dans la fente synaptique au niveau du striatum, permettant l'amélioration significative de la symptomatologie motrice. La dopasensibilité, c'est-à-dire la bonne réponse à la L-Dopa, sur la triade motrice constitue un critère de diagnostic positif pour la maladie de Parkinson. Cependant les limites du traitement se révèlent dans les années qui suivent l'introduction par l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies (Cotzias et al., 1969 (34)), l'hypothèse principale étant celle de la sensibilisation des récepteurs striataux et de la stimulation pulsatile de ces récepteurs en raison de la courte demi-vie du produit. Les inhibiteurs de la Catéchol-OMéthyltransférase (ICOMT) peuvent être prescrits simultanément à la L-dopa pour augmenter la biodisponibilité de la dopamine, favorisant ainsi une stimulation dopaminergique cérébrale continue. Les effets secondaires périphériques, notamment digestifs et tensionnels, peuvent quant à eux être diminué par adjonction d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (benzéraside ; carbidopa).

Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques sont une alternative à la L-Dopa (Ferreira et al., 2013 (52)). On distingue les dérivés de l'ergot de seigle comme la bromocriptine, et les agonistes non dérivés comme le pramipexole. Leur intérêt principal par rapport à la lévodopa est une meilleure tolérance sur le plan des effets moteurs indésirables. Moins efficaces dans l'amélioration des symptômes moteurs, ils sont souvent suffisants au début de la maladie. L'apomorphine, le plus puissant agoniste dopaminergique, trouve une place à part, n'étant disponible que par voie sous-cutanée et permettant une administration continue par le biais d'une pompe, dans l'indication particulière des fluctuations motrices imprévisibles sévères et résistantes ou de dyskinésies prolongées. Un trouble bipolaire ou des symptômes psychotiques sont des contre-indications.

Les traitements agonistes dopaminergiques sont potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables psychiatriques.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et ICOMT

Ils agissent sur les voies du métabolisme des catécholamines et donc sur la dégradation de la dopamine en l'inhibant, augmentant sa demi-vie ce qui permet une meilleure recapture par les neurones de la voie nigrostriée.

Si les IMAO B (rasagiline) sont considérés comme n'ayant qu'une efficacité modérée sur l'amélioration de la triade parkinsonienne, la méta-analyse de 2015 (Hauser et al., (61)) des études TEMPO et ADAGIO (essais contrôlés randomisés de phase III comparant l'efficacité de la rasagiline *versus* placebo respectivement sur des périodes de 26 et 36 semaines) retrouve une amélioration significative de la symptomatologie motrice sous IMAO B.

Anticholinergiques

Traitement « historique » de la maladie de Parkinson, leur utilisation est aujourd'hui limitée compte-tenu de leurs effets indésirables atropiniques, ainsi que du risque confusio-gène qu'ils portent, majoré en cas de déclin cognitif préexistant. Ils sont plutôt employés dans les formes tremblantes du sujet jeune, sans trouble cognitif associé.

Amantadine

L'amantadine possède une action modeste sur l'amélioration des symptômes moteurs parkinsoniens, en particulier les dyskinésies dopa-induites, par antagonisme dopaminergique par

son action sur les récepteurs NMDA. Son efficacité reste toutefois peu documentée, et pourrait aggraver le risque confusionnel chez le sujet âgé.

En l'absence d'une réelle gêne fonctionnelle, il n'est pas proposé de traitement médicamenteux spécifique parmi ceux énumérés ci-dessus. En cas de gêne fonctionnelle minime, des traitements d'appoint peuvent être proposés parmi lesquels les IMAO B, l'amantadine ou un traitement anticholinergique chez un sujet jeune.

En cas de gêne fonctionnelle avérée, l'âge du patient guide le choix du traitement. Avant 70 ans, on privilégiera un traitement agoniste dopaminergique afin de réduire au maximum en particulier le risque de survenue de dyskinésies. La posologie sera progressivement augmentée, en lien avec l'évolution de la maladie et la réapparition de la gêne fonctionnelle. L'adjonction de L-Dopa est souvent nécessaire après quelques années d'évolution de la maladie. Après 70 ans, la L-Dopa peut être proposée en première intention du fait de sa meilleure efficacité sur la triade parkinsonienne et de l'espérance de vie réduite. Dans tous les cas, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace de lévodopa.

Lorsque les symptômes invalidants subsistent malgré un traitement optimal bien mené, où lorsque surviennent des effets secondaires moteurs ou psychocomportementaux des traitements trop importants, le recours au traitement chirurgical est envisagé.

I - D - 1 - b) Traitement médical des signes non-moteurs

Dépression et anxiété

La stratégie de prise en charge de la dépression parkinsonienne est complexe à mettre en œuvre en raison du faible niveau de preuve d'efficacité des thérapeutiques. Une approche pratique consisterait à rechercher en premier lieu l'optimisation des traitements dopaminergiques : dans la maladie de Parkinson, la dépression a une forte composante hypodopaminergique, subséquente au moins en partie à une perte dopaminergique affectant aussi la voie méso-limbique, qui du mésencéphale ventral au nucleus accumbens et à l'amygdale voit une large expression des récepteurs à la dopamine D₃. Une activité antidépressive peut être obtenue par la stimulation de ces récepteurs par les agonistes dopaminergiques. A l'inverse, des doses trop élevées de traitements dopaminergiques peuvent provoquer des TCI.

Cette année un article de Mueller et al., citant les dernières études comparatives, propose des recommandations concernant les stratégies médicamenteuses (97).

Le recours aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) reste recommandé en première intention (Bomasang-Layno et al., 2015 (18)). Ils doivent cependant être monitorés avec précaution, en particulier devant l'existence d'un risque de majoration du syndrome extrapyramidal (par inhibition de la libération dopaminergique striatale). L'association à un IMAO-B doit être évitée ou étroitement surveillée, en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (confusion, agitation, myoclonies, tremblement, sueurs, troubles digestifs). De même, l'association entre un IMAO-A et un IMAO-B est contre-indiquée.

La venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), ne semble pas à ce stade avoir démontré d'effet supérieur aux ISRS.

Les antidépresseurs tricycliques ont un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et des propriétés anticholinergiques. La valence noradrénergique de ces traitements pourrait expliquer leur intérêt, du fait de la perte de neurones noradrénergiques dans le système limbique. Une amélioration du sommeil est rapportée, ainsi que des symptômes moteurs par effet anticholinergique. Cependant la tolérance reste une préoccupation centrale dans leur utilisation, avec un risque de syndrome anticholinergique (confusion, rétention aigue d'urine, glaucome par fermeture de l'angle, constipation, hypotension orthostatique).

La recherche d'un traitement est nécessaire dans la mesure où la dépression pourrait être davantage responsable d'altération de la qualité de vie que les troubles moteurs. La dépression de la maladie de Parkinson associe une progression plus rapide des symptômes physiques, un déclin cognitif plus rapide, une adhésion au traitement médiocre, et entraîne une plus grande souffrance des aidants.

Apathie

Toujours selon l'article de Mueller et al., la prise en charge de l'apathie repose essentiellement sur des stratégies non-médicamenteuses telles que la remédiation cognitive, la stimulation à l'exercice physique ou encore la psychomotricité (97). L'information et l'éducation de l'entourage est importante pour ces patients qui peuvent à tort être perçus comme capricieux ou paresseux.

La L-Dopa, les agonistes dopaminergiques, l'amantadine, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase semblent avoir des effets positifs mais sont encore une fois à utiliser avec précaution du fait de la survenue d'effets secondaires éventuels. En revanche, les antidépresseurs ne montrent pas d'efficacité et pourraient même au contraire aggraver l'apathie.

Hallucinations

Tout comme la prise en charge des autres troubles psychiatriques, celle des hallucinations de la maladie de Parkinson doit commencer par une réévaluation des traitements dopaminergiques. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent être efficaces avec une amélioration cognitive chez les patients présentant des hallucinations visuelles (Burn et al., 2006 (25)). La clozapine est efficace mais difficile d'utilisation compte-tenu des contrôles fréquents de la numération sanguine nécessaires ; elle reste cependant le seul antipsychotique ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la maladie de Parkinson.

En dehors de la clozapine, les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2017 concernant la maladie de Parkinson recommandent l'utilisation de la quetiapine (bien que hors-AMM), du fait d'une meilleure tolérance extrapyramidale en comparaison des autres antipsychotiques.

Déclin cognitif et Syndrome Démentiel

Toujours selon la revue systématique récente de Mueller et al. la rivastigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, est le traitement le plus utilisé et a montré des effets positifs, quoique limités, sur les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson (97). Un rôle positif de la mémantine, antagoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), a été rapporté dans une seule étude.

Les traitements médicamenteux ont une faible efficacité sur la cognition, et ne permettent pas de prévenir la survenue et l'évolution de la démence parkinsonienne.

I - D - 2 Traitement chirurgical

I - D - 2 - a) Chirurgie lésionnelle

Premier traitement de la maladie de Parkinson, pratiquée dès le début du XXème siècle, la chirurgie lésionnelle peut concerner soit le noyau ventral intermédiaire du thalamus (thalamotomie), soit le globus pallidus (pallidotomie).

La thalamotomie, très utilisée jusque dans les années 1970, a montré une amélioration des tremblements dans 85 à 90% des cas, cependant y sont associés non seulement une proportion élevée de « reprise évolutive » mais aussi une comorbidité fréquente à type de déficits moteurs, dystonies, dysarthries ou encore déficits sensitifs. Les procédures bilatérales, possibles, étaient quasi systématiquement associées à des troubles cognitifs secondaires importants (Lang, 2000 (76)).

La pallidotomie permet une amélioration symptomatique de la triade parkinsonienne. Par ailleurs la pallidotomie unilatérale permet une amélioration des dyskinésies du coté controlatéral de 80 à 95% et du côté ipsilatéral de 40 à 50% (Lang, 2000 (76)). Cependant, pratiquée de manière bilatérale, elle est associée à des complications restreignant son usage, à type de dépression, de trouble obsessionnel compulsif, d'apathie et d'aboulie, ainsi qu'une apraxie de l'ouverture de la paupière et des déficits moteurs et du champ visuel.

Dans les années 1970, la découverte de la L-Dopa, combinée à l'efficacité variable de ces techniques et à de nombreux effets secondaires irréversibles, entraîne la quasi-disparition des traitements par chirurgie lésionnelle. Dans les années 1980, les complications motrices secondaires au traitement dopaminergique redonnent un essor à la chirurgie de la maladie de Parkinson.

I - D - 2 - b) Stimulation cérébrale profonde (SCP)

Principes généraux

La stimulation cérébrale profonde, technique de neurochirurgie fonctionnelle, consiste à soumettre à une structure cérébrale une stimulation électrique continue par le biais d'électrodes implantées de manière permanente, connectées à un neuro-pacemaker dont les paramètres de stimulation sont programmables (et donc modifiables) en amplitude, en fréquence, et en largeur d'impulsion (Benabid, 2003 (13)).

L'observation que la stimulation à haute fréquence (100 Hz ou plus) mime la lésion dans la zone concernée a pu permettre d'étendre cette technique à la maladie de Parkinson et de supplanter pallidotomie et thalamotomie, en particulier grâce à son caractère réversible et adaptable.

Les cibles principales dans la maladie de Parkinson sont : le noyau sous-thalamique, le globus pallidum interne et le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) (Benabid et al., 1987 (12)). Les mécanismes d'action précis restent encore relativement méconnus. La stimulation à haute fréquence pourrait agir en bloquant les signaux oscillatoires anormaux de la cible, en modifiant leur fréquence de décharge.

La SCP bilatérale des NST est privilégiée car elle permet une amélioration de l'ensemble de la symptomatologie parkinsonienne (Benabid et al., 2009 (14)).

L'implantation des électrodes se fait par stéréotaxie fonctionnelle. Le repérage initial de la cible, puis le contrôle opératoire du positionnement des électrodes de stimulation est effectué au moyen de l'IRM (Figure I-5). Le choix final de la cible est guidé par enregistrement électrophysiologique, réalisé via des microélectrodes, permettant le repérage des noyaux par

l'enregistrement de leur rythme. La réalisation de l'intervention sous anesthésie locale, lorsqu'elle est possible, permet d'évaluer les effets cliniques en direct chez des patients à distance des prises de traitement ; la stimulation peropératoire permet d'affiner davantage la localisation finale par mise en évidence d'une amélioration clinique.

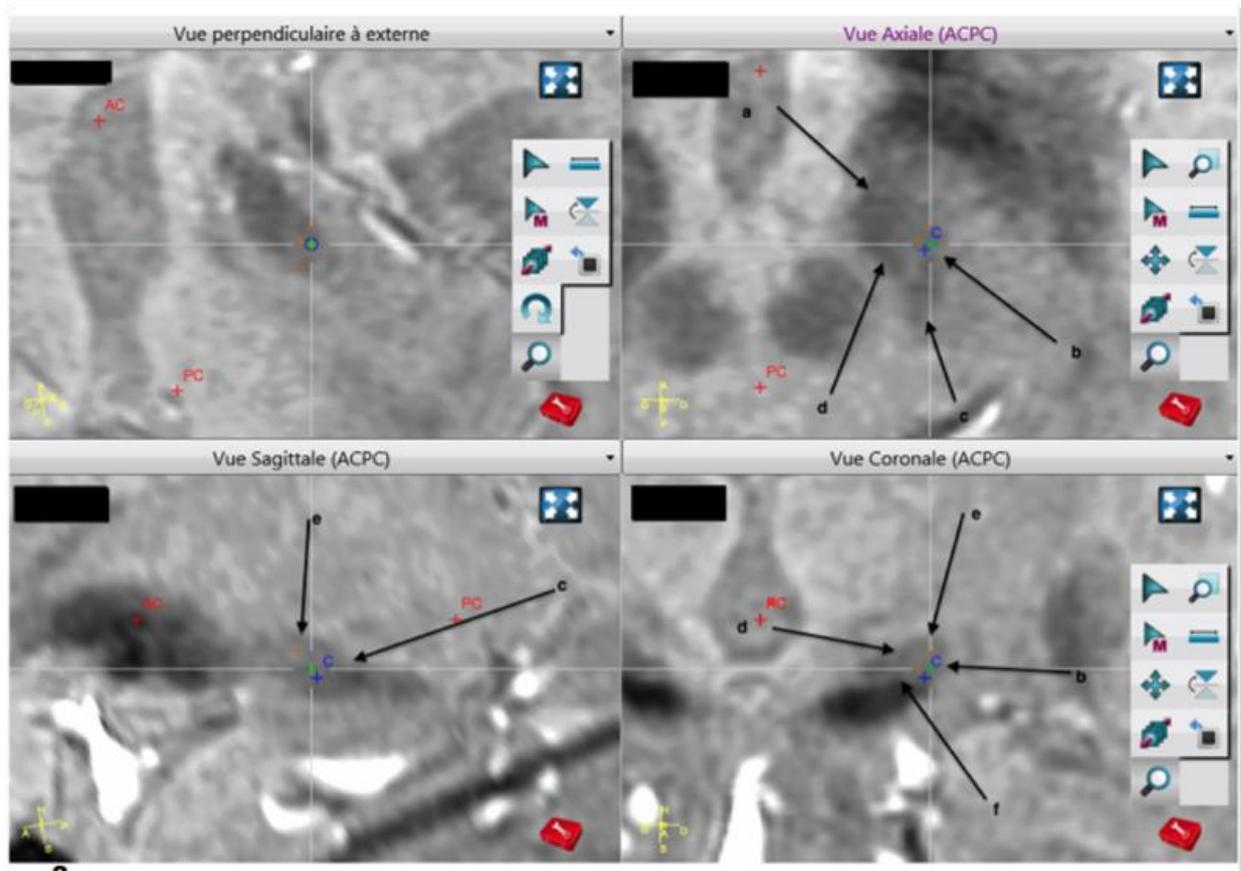


Figure I-5 : Séquence IRM

La cible (NST) est parfaitement visualisée sur cette séquence IRM 3D Swan dédiée

Indications et contre-indications

Les indications à la chirurgie de SCP des NST suivent les critères du protocole CAPSIT-PD (*Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease*) et font l'objet d'une concertation entre le neurologue spécialisé dans les mouvements anormaux et le neurochirurgien. Un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique, associé à un handicap important lié aux complications motrices malgré un traitement médicamenteux optimal est requis. Une durée d'évolution de la maladie d'au moins 5 ans est classiquement considérée, notamment afin de limiter le risque d'erreurs diagnostiques. Une bonne réponse à la lévodopa est considérée comme le meilleur facteur pronostic de bonne réponse à la stimulation ; une amélioration de 30% à 50%

(selon les centres) du score UPDRS III lors du test de dopasensibilité est ainsi requise (Le score *Unified Parkinson Disease Rating Scale* comprend 4 parties correspondant à l'évaluation de plusieurs domaines dans la maladie de Parkinson : partie I, symptômes cognitivo-comportementaux ; partie II, activités de la vie quotidienne ; partie III, symptômes moteurs partie IV, complications motrices : fluctuations, dyskinésies). En revanche la présence de signes axiaux sévères (tel que dysarthrie ou troubles de la marche) ne répondant pas ou répondant peu à la lévodopa, ou encore d'un syndrome parkinsonien atypique sont considérés comme de mauvais pronostic. L'existence de troubles cognitifs évolués (score supérieur à 130/144 à la *Mattis Dementia Rating Scale*), la présence d'une pathologie psychiatrique non stabilisée représentent par ailleurs les contre-indications classiques de cette chirurgie. Environ un tiers des échecs de cette procédure serait lié à une indication chirurgicale peu adaptée (Defer et al., 1999 (38) ; Benabid et al., 2009 (14); Pollak, 2013 (110)).

L'âge relativement jeune est classiquement considéré comme un facteur pronostic favorable, notamment en ce qui concerne le déclin cognitif dans les suites de la SCP. Une illustration en est l'étude de Bouwijn et al. (2016, (21)) qui compare l'impact de la SCP des NST sur le plan moteur et sur le plan cognitif selon l'âge des patients : inférieur à 65 ans (groupe 1, âge moyen 56.1 ± 6.4 ans) ou supérieur ou égal à 65 ans (groupe 2, âge moyen 68.4 ± 3.0 ans). Les performances cognitives évaluées en préopératoires étaient comparables entre les deux groupes, et les signes axiaux significativement plus sévères dans le groupe 2. Les résultats de l'évaluation à 6 mois postopératoires mettent en évidence au plan cognitif une diminution significative de la fluence verbale sémantique dans les 2 groupes, et une dégradation des fonctions exécutives (évaluées par le test de Stroop et le *Wisconsin Card Sorting Test*) significativement plus importante dans le groupe 2 comparé au groupe 1. Par ailleurs si l'amélioration motrice évaluée par le score UPDRS III était comparable entre les deux groupes, celle des signes axiaux était significativement moindre pour le groupe des patients les plus âgés (en condition « on » de stimulation, « on » et « off » de traitement).

Résultats

Une revue de la littérature (Deuschl & Agid, 2013 (41)) incluant notamment des essais contrôlés randomisés comparant les effets de la SCP des NST à ceux d'un traitement médical optimal ou d'une SCP des GPi, ainsi qu'une méta-analyse (Kleiner-Fisman et al., 2006 (70)), propose une synthèse de ses principaux effets.

L'amélioration est constatée par une amélioration des scores UPDRS en conditions « on » stimulation / « off » traitement, en comparaison du score préopératoire « off » traitement.

L'amélioration motrice globale est de l'ordre de 35-50%. Elle permet une amélioration de la qualité de vie, de 25-50% du score UPDRS II, également en lien avec une réduction des phases « off » de 25-68%. La diminution des traitements dopaminergiques est ici de l'ordre de 31-58%. On retrouve aussi une amélioration des phases « on », liée à une diminution des dyskinésies de l'ordre de 40-60%. Concernant l'évolution, les études effectuant un suivi sur des périodes de 5 à 8 ans retrouvent une persistance de l'amélioration motrice par rapport à l'état préopératoire, bien que diminuant avec le temps. Si les effets sur la triade parkinsonienne persistent, les symptômes axiaux (dysarthrie, marche, posture) retrouvent progressivement l'état de base ou peuvent même être majorés. La diminution des traitements dopaminergiques reste quant à elle comparable.

Concernant les complications consécutives à l'intervention, on retrouvait les risques suivants : mortalité globale 0.1-0.4% ; hémorragies intracrâniennes 1.6-5% (dont asymptomatiques 0.9-1.9%) ; infections cutanées du site d'implantation (4.5-15%). L'estimation de la confusion secondaire est variable selon les études (1-3% ; Okun et al., 2012 (105)). Les effets cognitifs et psychiatriques à court terme font l'objet d'une section détaillée ultérieurement. Les complications secondaires à la stimulation elle-même, transitoires, comprennent notamment une dysarthrie, une hypophonie, une apraxie d'ouverture des yeux ou encore une prise de poids.

Effets psychiatriques de la SCP des NST

La chirurgie a pu être associée à une majoration de la symptomatologie dépressive, régressant secondairement (Volkmann et al., 2010 (131)). Cependant, la plupart des études témoignent à l'inverse d'une amélioration sur le plan thymique, à distance du début de la stimulation (Funkiewiez, 2004 (55) ; Fassino et al., 2010 (49) ; Lhommée et al., 2012 (81)). La survenue d'épisodes hypomaniaques ou maniaques est rapportée de manière relativement constante dans la littérature, et atteint environ 4 à 15 % des patients. Ces effets sont habituellement transitoires, et persistent le plus souvent jusqu'à quelques mois après la chirurgie (Voon et al., 2006 (132)). Le recours à un traitement thymorégulateur, voire à un antipsychotique est parfois nécessaire. Des antécédents de troubles de l'humeur pourraient constituer une vulnérabilité particulière à la survenue post-stimulation de troubles de l'humeur. Concernant le risque suicidaire, Voon et al. (2008) dans une vaste étude multicentrique rétrospective portant sur 5311 patients retrouvaient une incidence du suicide s'élevant à 0,45%, et des tentatives présentes chez 0,90% des patients stimulés (134). Dans cette étude, le suicide représentait un tiers des décès au cours de la première année post-opératoire.

Fassino et al. (2010, (49)) retrouvent une majoration de l'apathie dans les suites de la stimulation haute fréquence des NST. L'explication principale serait le lien avec la diminution progressive des traitements dopaminergiques.

L'étude prospective de Krack et al. (2003, (71)) réalisant un suivi sur 5 ans retrouve l'apparition à long terme d'hallucinations visuelles chez 10% des patients. Cependant sur ces patients présentant des hallucinations, 60% présentaient également un diagnostic de démence ; l'apparition de ces symptômes psychotiques témoignerait donc davantage de la progression de la maladie que d'un impact de la SCP des NST.

M. Mousson, pour son Mémoire d'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de Psychiatrie (2013), a réalisé l'analyse rétrospective sur le plan psychiatrique de données de patient ayant bénéficié d'une SCP bilatérale des NST au CHU de Rouen entre 2004 et 2011 (96). Le critère de jugement principal était la survenue d'un trouble psychiatrique nécessitant une prise en charge spécifique supplémentaire, en dehors du protocole habituel, évalué dans les 6 mois suivant l'intervention. Les échelles d'évaluation comprenaient : BDI (*Beck Depression Inventory*) ; MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) ; YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Sur les 74 patients inclus, 32 (soit 43.25%) ont présenté dans les 6 mois suivant la chirurgie des effets indésirables psychiatriques : 5 accès maniaques (6.75%) ayant nécessité une hospitalisation ; 15 hypomanies (20.27%) transitoires ; 7 ayant présenté des symptômes d'apathie (9.46%) dont 1 présentant les critères d'épisode dépressif caractérisé ; 6 dépressifs (8.11%) dont 1 ayant présenté des idées suicidaires (1.35%) fluctuantes. On ne retrouvait pas de tentative de suicide.

Bien que dans la plupart des cas ces effets soient peu sévères et transitoires, leur fréquence de survenue implique une vigilance particulière concernant la survenue de troubles psychocomportementaux après SCP des NST.

Notre travail, tel que détaillé plus bas, se concentre sur la mise en évidence précoce après chirurgie de ces troubles.

Les études démontrent l'efficacité de la chirurgie de SCP des NST chez les patients en lien à la fois avec la stimulation électrique à haute fréquence elle-même et avec la diminution des traitements dopaminergiques qu'elle permet. Son efficacité et sa sûreté en font une indication de plus en plus fréquente.

On distingue les effets propres de la chirurgie des effets liés à la stimulation électrique à haute fréquence. Les effets directement imputables à l'acte chirurgical, appelés effets lésionnels ou microlésionnels, sont détaillés dans la partie suivante.

II - L'EFFET LESIONNEL

Trois grandes régions ont été décrites dans le NST, dans lesquels les neurones sont impliqués dans les circuits fonctionnels suivants : sensorimoteur (dorsolatéral), associatif (ventromédial) et limbique (médial) (Parent & Hazrati, 1995 (107)).

La SCP consiste à implanter une électrode de stimulation au sein des NST, traversant donc la boîte crânienne et les structures cérébrales sous-jacentes. Des microlésions surviennent sur le trajet cortico-sous-cortical de la sonde puis au niveau du NST lui-même. Ces microlésions se traduisent au plan clinique, notamment du fait de la somatotopie des NST, par la survenue d'effets moteurs, cognitifs ou psychiatriques juste après l'intervention et avant la mise en route de la stimulation.

L'effet microlésionnel se définit comme l'ensemble de ces modifications sur le plan clinique (Le Goff, 2015 (77)).

II - A Introduction

Comme l'indiquent Maltête et al. en 2009, il existe peu d'études histopathologiques concernant les patients traités par SCP des NST dans la littérature (83). Celles-ci concernent de rares patients décédés précocement après l'implantation, d'autres plus tardivement (3 mois et plus après implantation). Counelis et al. en 2003 (35) rapportent l'étude post-mortem du cerveau d'un patient décédé subitement 4 jours après l'intervention (embolie pulmonaire). Le diagnostic de maladie de Parkinson se trouvait confirmé par l'existence d'une perte neuronale majeure et d'une gliose modérée au niveau de la substance noire, ainsi que par la présence de corps de Lewy.

Haberler et al. (2000, (60)) font quant à eux état d'un patient décédé 2 jours après l'intervention. L'examen tissulaire de ces deux cas retrouvait des microsaignements, des lésions axonales modérées un œdème périfocal le long et au voisinage de l'électrode définitive. On ne retrouvait pas de modification histologique du tissu neuronal adjacent. Chez d'autres patients décédés, l'examen tissulaire réalisé entre 3 et 70 mois après le début de la stimulation électrique haute fréquence, mettait en évidence une capsule de tissu conjonctif de 5 à 25 μm d'épaisseur le long du trajet des électrodes, entourée d'un anneau de gliose fibrillaire d'une épaisseur avoisinant les 500 μm , avec au voisinage immédiat de ce dernier quelques cellules de réaction inflammatoire à type de leucocytes mononucléaires, macrophages et cellules géantes multi nucléées (Grill, 2005 (59) ; Vedam-Mai et al., 2012 (130)). Ces modifications minimales ne s'étendaient pas au-delà d'environ 1 mm de la lumière des électrodes. Les caractéristiques tissulaires sont similaires entre

les différents cas étudiés, indépendamment de la durée de stimulation, et témoignent donc d'une absence de progression de la micro réaction histologique locale (Nielsen et al., 2007 (102)). Les lésions aiguës précoces précédemment décrites ne sont en revanche pas retrouvées. Ces observations sont concordantes avec les résultats récents obtenus chez l'animal qui montrent une activation de la microglie au voisinage du site de l'électrode de stimulation, ne dépassant là encore pas 1 mm d'épaisseur, et qui traduisent une plasticité neuronale (Vedam-Mai et al., 2016 (129)).

L'EML serait le reflet d'une microsubthalamotomie, associée à une interruption des fibres des faisceaux de la région subthalamique avoisinante, en lien avec le trajet des électrodes à travers la substance blanche du gyrus préfrontal médian, le long des ventricules latéraux à travers le centre semi-ovale via le thalamus et le bord médian du GPI, jusqu'à la portion dorsolatérale sensorimotrice du NST. La taille et la localisation des lésions serait en partie corrélée au nombre de microélectrodes d'enregistrement électro physiologique utilisées (Maltête et al., 2009 (83)).

Concernant les données d'imagerie, le scanner au 18F-Fluorodeoxyglucose (PET-FDG) a mis en évidence une modification du réseau neuronal suite à l'implantation bilatérale des NST par SCP, après retrait des traitements dopaminergiques et avant stimulation, se manifestant par un hypométabolisme glucidique au niveau du noyau ventral du thalamus, et un hypermétabolisme au niveau du cortex sensorimoteur et du cervelet. Cela contribuerait à expliquer l'amélioration motrice en lien avec un EML moteur (Pourfar et al., 2009 (111) ; Mestre et al., 2016 (93)). Une étude IRM a quant à elle montré l'existence d'un œdème, au voisinage des électrodes, chez 92% des patients examinés. Cet œdème, maximal au 3^e jour postopératoire, peut persister jusqu'à un mois (Figure II-1). L'IRM fonctionnelle (IRMf), également réalisée à distance des traitements dopaminergiques et avant stimulation, retrouve une également une activation des réseaux moteurs corticaux et sous-corticaux (Jech et al., 2012 (67)). Plus récemment en 2015, Holiga et al., par la mesure du signal BOLD (*blood-oxygenation-level dependent*) en IRMf au repos dans les 3 premiers jours suivant la chirurgie mettent en évidence l'implication du tronc cérébral par augmentation de la connectivité centrale et de la synchronisation cérébelleuse, qui agirait ainsi de façon compensatrice en phase aiguë de la microlésion et favoriserait l'amélioration motrice constatée (63).

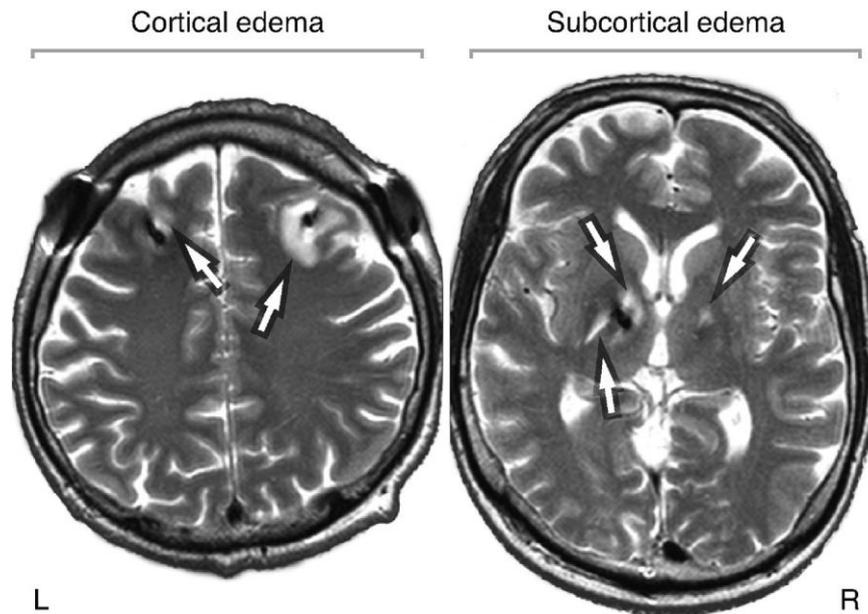


Figure II-1 : IRM en séquence T2 mettant en évidence l'œdème collatéral causé par l'insertion des électrodes de stimulation au niveau cortical (L : gauche) et sous-cortical (R : droit).

L'œdème est visualisé en hyperdensité (indiqué par les flèches blanches) (Holiga et al., 2015)

On peut enfin mentionner l'imputabilité probable de la libération réactionnelle d'adénosine et de glutamate par les neurones et les astrocytes (via le déclenchement de l'activation de canaux calciques) au cours de l'intervention, par stimulation mécanique, démontrée chez l'animal (Su-Youne et al., 2009 (122)). Cette augmentation provoquerait une diminution de l'influx excitateur vers le NST, et donc une activation indirecte des voies thalamo-corticales permettant une amélioration du mouvement.

➔ Ces données anatomopathologiques, d'imageries et biochimiques sous-tendent l'existence d'un EML, conséquence directe de l'acte chirurgical de SCP, responsable d'une amélioration symptomatique transitoire.

II - B Types d'effet microlésionnel

II - B - 1 Effet microlésionnel moteur

L'EML moteur correspond à une amélioration clinique, motrice du syndrome parkinsonien après la chirurgie de SCP mais avant activation des électrodes de stimulation (Granziera et al., 2008 (58)). Reflet des lésions tissulaires le long de la trajectoire des électrodes et au niveau du site d'implantation, il entraîne une diminution de l'activité du NST, favorisant ainsi le mouvement.

Il est évalué par le degré d'amélioration du score UPDRS III, mesuré avant l'intervention chirurgicale puis, classiquement, entre le premier et le 3^e jour postopératoire et ce à au moins 12 h de l'arrêt des traitements dopaminergiques, donc en condition « off » traitements / « off » stimulation. L'amélioration motrice, qui peut concerner l'ensemble de la triade parkinsonienne, est variable selon les études. Tykocki et al. en 2013, dans une étude portant sur 74 patients retrouve ainsi une amélioration globale moyenne, significative de 17.9% à l'évaluation du score UPDRS III 48 h après l'intervention (126). Jech et al. en 2012 (67), sur une cohorte de 12 patients, distinguent 2 sous-groupes de 6 patients chacun dont les scores sont évalués respectivement un jour (J1) ou 3 jours (J3) après chirurgie : dans le premier groupe (J1), l'amélioration motrice est de 23% en moyenne alors que dans le second (J3) celle-ci est de 33%. L'analyse de ces deux sous-groupes démontre une amélioration significative en faveur du groupe évalué plus tardivement, mis en lien avec l'évolution de l'œdème lésionnel périfocal. Dans les deux cas, l'amélioration concerne la rigidité et l'akinésie mais pas les tremblements. Enfin dans les deux cas, l'amélioration de ces symptômes moteurs a disparu au contrôle à un mois post-intervention (scores retrouvant un niveau similaire à l'évaluation préopératoire). L'étude de Maltête et al. (2008 ; 30 patients) présente l'intérêt supplémentaire de chiffrer l'amélioration pour chacun des symptômes de la triade parkinsonienne (84). Évaluée le 3^e jour après l'intervention, l'amélioration globale du score UPDRS III est de 27%, celle du tremblement 42%, celle de la rigidité de 37% et celle de la bradykinésie de 25%. Ce dernier effet, sur la bradykinésie, semble corroboré par Singh et al. (2012) qui retrouve une vitesse d'exécution des mouvements proximaux et distaux plus rapide après implantation et avant stimulation (118).

La durée des effets de l'EML est encore difficile à estimer. Dans l'étude de Mann et al., de 2009 (85), qui montrait elle aussi une amélioration globale de la triade parkinsonienne attribuable à un EML, l'amélioration motrice par rapport aux scores préopératoires persistait à 4 et même 6 mois postopératoires, en conditions « off » de traitement et de stimulation, ce qui fait évoquer à Mestre et al. (2016) que l'effet lésionnel pourrait persister durant ce délai (93).

Derrey et al. (2010, (39)) retrouvent une amélioration des dystonies de « off » en période postopératoire immédiate chez 63% des patients qui présentaient ce symptôme avant la chirurgie, amélioration se poursuivant là encore durant les 6 mois du suivi. Cet EML serait le reflet combiné d'une microsubthalamotomie et d'une micropallidotomie (par atteinte des connexions avec le GPi).

L'étude de Tykocki et al. met en outre en évidence la corrélation entre l'EML moteur et l'amélioration motrice après stimulation active, reflétée par une amélioration significativement plus

importante du score UPDRS III à l'évaluation à 6 mois post-intervention, en condition active de stimulation et « off » de traitements, chez les patients chez qui s'étaient manifesté un EML moteur plus important à l'évaluation des 48 h.

Enfin, le nombre de trajectoires des microélectrodes d'enregistrement électrophysiologique en peropératoire serait prédictif de la survenue d'un EML moteur controlatéral. En revanche, les principaux facteurs cliniques préopératoires considérés comme prédictif d'une stimulation efficace des NST, à savoir l'âge du patient à la chirurgie, la durée de la maladie, le degré de réponse à la L-Dopa, et les performances cognitives (Welter et al., 2002 (139)) ne seraient pas prédictifs de la survenue d'un EML moteur. Cela pourrait être dû à la relative homogénéité concernant ces facteurs cliniques pour les patients candidats à la chirurgie de SCP des NST (Maltête et al., 2009 (83)).

L'EML moteur est considéré comme un indice de bon placement des électrodes au sein du NST.

II - B - 2 Effet microlésionnel cognitif

La fréquence des troubles cognitifs après la SCP des NST est estimée de 15-21 % (Volkman et al., 2010 (131)). Ils sont le reflet des altérations du fonctionnement des réseaux cortico-sous-corticaux allant du cortex dorsolatéral préfrontal aux noyaux gris centraux via le thalamus.

L'atteinte la plus fréquemment retrouvée dans les études portant sur l'évaluation des fonctions cognitives après SCP des NST est le déclin des fluences verbales (Witt et al., 2008 (142) ; Wu et al., 2014 (144)). La fluence verbale est évaluée par la capacité du patient à retrouver un maximum de mots soit commençant par la même lettre (fluence phonémique ; exemple, « f »), soit appartenant à une même catégorie (fluence sémantique ; exemple, « animaux ») dans un temps imparti.

Dans l'étude COMPARE de 2009 (Okun et al.) portant sur 55 patients implantés dans le NST ou le GPi, les résultats montraient une diminution de la fluence verbale phonémique (mais pas sémantique) significative dans le groupe des patients opéré de SCP des NST à 7 mois post-intervention, par rapport à l'évaluation préopératoire (104). Ce déclin persistait même en condition « off » de stimulation, faisant évoquer un EML cognitif.

Lefaucheur et al. (2012) ont quant à eux mis en évidence chez 18 patients implantés une diminution franche de la fluence verbale phonémique et sémantique au 3^{ème} jour postopératoire par rapport à la performance préopératoire, s'améliorant à l'évaluation au 3^{ème} mois mais restant significativement diminuée par rapport à la performance initiale préopératoire (80). L'exclusion de facteurs confondants (syndrome dépressif ou confusionnel) et l'analyse qualitative de la fluence

verbale (diminution du nombre de switches, mais pas de la taille des clusters lors des épreuves), suggèrent un dysfonctionnement exécutif reflétant un EML cognitif.

Le Goff et al. en 2015 étudient la relation entre la trajectoire de l'électrode et le déclin de fluence verbale (78). Dans cette étude, l'analyse de six centres d'intérêt de la trajectoire de l'électrode était réalisée pour chaque hémisphère : l'angle latéral dans un plan coronal, l'angle antéro-postérieur dans un plan sagittal, l'intersection avec le noyau caudal, l'intersection avec le pallidum, l'intersection avec le thalamus, et la distance traversée du NST. 59 patients ont été inclus. 6 mois après l'intervention, l'évaluation cognitive en conditions « on » de traitement et de stimulation mettait en évidence un déclin sémantique et phonémique significatif, respectivement de 14.9% et 14.2% sur la population globale par rapport à l'évaluation préopératoire. Pour chacune des fluences verbales (sémantique, FVS ; et phonémique, FVP), les patients étaient divisés en deux groupes : ceux présentant une diminution de plus de 5% (44 patients pour la FVS et autant pour la FVP, 34 identiques et 10 différents), constituant un groupe « déclin » et les autres, constituant un groupe « stable ». Concernant la FVS, la trajectoire des patients du groupe déclin avait un point d'entrée cortical gauche plus antérieur (56 ± 53 degrés) par rapport à la trajectoire des patients du groupe stable (60 ± 55 degré ; $p = 0,03$), et traversait moins fréquemment le thalamus gauche (16/44 trajectoires) que celle du groupe stable (11/15 trajectoires ; $p = 0,02$). En revanche concernant la FVP, il n'était pas retrouvé de différences significatives concernant les points d'intérêts de l'étude. Les résultats de cette étude suggèrent donc que les patients parkinsoniens présentant un déclin de fluence sémantique en postopératoire ont une trajectoire gauche avec un point d'entrée cortical plus antérieur. Les explications apportées par les auteurs impliquent : 1 - un lien avec la lésion de structures cortico-sous-corticales impliquées dans les réseaux de fluences verbales, en particulier la trajectoire de l'électrode gauche qui interromprait les réseaux reliant les aires préfrontales antérieures ou cingulaires aux régions temporales et dont les lésions dans l'hémisphère gauche seraient impliquées dans le déclin des fluences sémantiques (Cilia et al., 2007 (29) ; Tupak et al., 2012 (125)) ; 2 – le fait que les trajectoires antérieures pourraient affecter des structures neuronales impliquées dans la fluence sémantique différentes des noyaux gris centraux, en particulier le bras antérieur de la capsule interne (Zheng et al, 2014 (146)). En outre une trajectoire plus postérieure est moins susceptible d'atteindre et de microléser la partie antérieure non-motrice du NST. Cette dernière hypothèse est corroboré par une étude mettant en lien la position plus ventrale de l'électrode au sein du NST gauche et le déclin de fluence verbale sémantique (Witt et al., 2013 (143)).

Ce déclin de fluence verbale traduisant un EML cognitif serait prédictif du déclin de fluence verbale à long-terme (Borden et al., 2014 (19)).

Au-delà des fluences verbales, les autres atteintes décrites pouvant refléter un EML cognitifs concernent principalement les fonctions exécutives (Witt et al., 2008 (142) ; Morishita et al., 2014 (95)). Les fonctions exécutives peuvent être définies comme l'ensemble des fonctions permettant la capacité d'adaptation aux situations nouvelles, au-delà des réponses automatiques à des stimuli donnés (Volkman et al., 2010 (131)). Une altération de la mémoire verbale à 6 mois post-intervention (York et al., 2009) aurait également été constatée (145).

Le degré de diminution des traitements dopaminergiques en postopératoire ne serait pas prédictif du déclin cognitif (Volkman et al., 2010 (131)).

II - B - 2 - a) Effet microlésionnel cognitif : fonctions exécutives

Les fonctions exécutives rassemblent les processus cognitifs qui contrôlent les comportements individuels volontaires comme la planification, la mémoire de travail, l'attention, la résolution de problème, le raisonnement, l'inhibition, la flexibilité mentale, la gestion multitâches, l'initiation et le contrôle des actions. Les effets de la SCP des NST divergent. Certaines études retrouvent une altération des fonctions exécutives à long terme évaluées par une aggravation des performances au test de Stroop ou au *Trail Making Test* (Witt et al., 2008 (142) ; Morishita et al., 2014 (95)). D'autres études ne retrouvent pas cette altération, mais les tests neuropsychologiques utilisés sont différents (test de Wisconsin) (Ardouin et al., 1999 (7)). Enfin, quelques études retrouvent une altération transitoire des fonctions exécutives survenant dans le premier mois postopératoire et s'améliorant au bout de 6 mois. Cette temporalité peut être le reflet d'un EML cognitif.

II - B - 2 - b) Effet microlésionnel cognitif : autres fonctions cognitives

Les effets de la SCP des NST sont plus discutés pour les autres fonctions cognitives. Il peut être rapporté une altération en mémoire verbale (York et al., 2009 (145)), un trouble de l'attention. Le lien avec l'EML n'est pas étudié.

II - B - 3 Effet microlésionnel psychiatrique

Les circuits limbiques jouent un rôle fondamental dans le domaine des émotions et du comportement. Nous détaillerons d'abord dans cette partie les effets psychiatriques pouvant être

considérés en lien avec un EML atteignant ces circuits et la partie médiale du SNT, avant d'aborder ses autres effets notamment sur le plan de l'apathie et de la reconnaissance des émotions.

L'acte chirurgical en lui-même, puis la diffusion d'un courant électrique à partir des électrodes de SCP sous-thalamiques, impliquant les structures adjacentes (hypothalamus, substance grise périaqueducale, tronc cérébral), pourraient donc expliquer une perturbation de ces circuits, provoquant l'apparition de symptômes psychiatriques. Une autre explication à ces troubles pourrait impliquer deux neuromédiateurs, le GABA (acide gamma-aminobutyrique) et le glutamate. La SCP des NST provoque en effet une augmentation de l'activité inhibitrice GABAergique par les neurones striataux, et une diminution de la libération glutamatergique par le NST (Piasecki & Jefferson, 2004 (108)). Or la dysfonction de ces neurotransmetteurs est connue pour engendrer des troubles psychiatriques. Un élément à prendre en compte également, tel que retrouvé ci-après, est l'importante baisse des traitements dopaminergiques dans les suites de la stimulation. En moyenne selon Volkmann et al. (2010), cette diminution est de 50 à 60% (exprimé en « dose-équivalent L-dopa ») par rapport au dosage préopératoire (131). Enfin, il convient de s'interroger sur la présence ou non d'antécédents psychiatriques chez les patients opérés, et l'implication de ceux-ci le cas échéant (Kalteis et al., 2006 (68)). Comme nous le verrons, les effets précoces de la SCP des NST sont polymorphes et peuvent aussi bien consister en l'apparition ou aggravation de troubles psychocomportementaux préexistants, à l'amélioration de ces troubles (Witt et al., 2008 (142) ; Castrioto et al., 2014 (27) ; Eisenstein et al., 2014 (45)), ou en l'apparition de troubles *de novo* transitoires.

Les symptômes rapportés sont de plusieurs ordres : thymiques (dépression, anxiété, suicide, manie ou hypomanie), comportementaux (apathie, trouble du contrôle des impulsions, impulsivité), ou plus rarement psychotiques.

II - B - 3 - a) Effet microlésionnel psychiatrique : symptômes psychotiques

Les manifestations psychotiques précoces après SCP sont les manifestations psychiatriques les moins rapportées dans la littérature, et on retrouve peu de cas décrits.

Une étude rétrospective sur 180 patients (Umamura et al., 2011) fait état de l'aggravation de symptômes psychotiques hallucinatoires (préexistants, iatrogènes, non décrits sémiologiquement) chez 2 patients opérés, immédiatement après la chirurgie et résolutifs après diminution des

traitements dopaminergiques. 2 autres patients ont développé un trouble du contrôle des impulsions, transitoire (hypersexualité et *punding*) (127).

Plus récemment et de façon plus détaillée, en 2013, Widge et al rapportent le cas de deux patients présentant un état psychotique dans les deux semaines suivant la chirurgie, et avant initiation de la stimulation (140). Les deux patients étaient jeunes (47 ans) avec une durée d'évolution de la maladie de 10 et 5 ans, et avaient un antécédent de trouble du contrôle des impulsions identifié par une addiction aux jeux de grattage sous agonistes dopaminergiques (pramipexole). Le syndrome psychotique était caractérisé par l'apparition d'un délire de persécution et d'hallucinations visuelles, s'accompagnant d'un état d'agitation et de trouble des conduites instinctuelles. L'un des patients a initialement bénéficié d'un traitement par quetiapine, inefficace, puis par olanzapine 15 mg diminué progressivement jusqu'à l'arrêt devant une évolution symptomatique favorable. L'autre patient a lui aussi été traité initialement par quetiapine, là encore inefficace. Devant l'aggravation rapide des symptômes psychotiques et après évaluation de la balance bénéfice-risque, un traitement par halopéridol, antipsychotique de première génération en principe contre-indiqué chez les patients parkinsoniens compte-tenu du risque de majoration du syndrome extrapyramidal, a été administré (initialement 0.5 mg IV à 2 reprises) permettant un amendement du délire et de l'agitation sans dégradation de l'état moteur. Les 2 patients ont vu rapidement diminuer les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson après placement des électrodes et avant stimulation électrique, traduisant un EML moteur particulièrement marqué. L'hypothèse étiopathogénique principale avancée ici est la libération excessive de la dopamine par la substance noire, adjacente au NST, chez des sujets jeunes chez lesquels la dégénérescence neuronale serait moindre (en particulier si les traitements agonistes dopaminergiques sont poursuivis). Le point majeur retenu par les auteurs ici est cependant thérapeutique. En effet le traitement antipsychotique à privilégier dans la maladie de Parkinson est la clozapine (Shotbolt et al., 2006 (117)). Or celle-ci n'est pas adaptée aux situations d'urgences (contrôles de la numération formule sanguine, voie orale uniquement et donc difficile d'utilisation dans les états d'agitation). Les observations de ces deux cas montrent cependant que le recours à des antipsychotiques de première ou seconde génération serait possible dans les cas d'urgence et n'aggraverait pas la symptomatologie motrice, ceci étant dû à un EML moteur « protecteur » concomitant.

II - B - 3 - b) Effet microlésionnel psychiatrique : troubles thymiques

Les troubles thymiques pouvant correspondre à un EML sont les cas les plus fréquemment rapportés dans la littérature internationale, en ce qui concerne les troubles psychiatriques. Ceux-ci

peuvent apparaître dès la période postopératoire immédiate, ou dans le mois suivant l'intervention, régressant spontanément en 3 à 6 mois dans la plupart des cas.

Une décompensation de la thymie sur un versant dépressif, ou au contraire une élation de l'humeur faisant évoquer un état hypomaniaque ou maniaque constituent la majorité des cas. Nous rapportons ici les principaux cas d'intérêt, en tentant d'analyser leur rationnel et d'en tirer leurs principales implications.

Dépression

Case-reports

Dès 1999, 2 *case-reports* (cités notamment par Romito et al. en 2002 (115)) considérés comme *princeps* depuis lors font état de troubles psychiatriques aigus dans les jours ayant suivi la SCP chez des patients parkinsoniens. Bejjani et al. y rapportent un « épisode dépressif transitoire » chez une patiente par stimulation du noyau sous-thalamique gauche. Peu après, Kumar et al. décrivent la survenue de rires immotivés chez 2 patients sur 100 ayant bénéficié de l'intervention (après stimulation unilatérale chez l'un, bilatérale chez l'autre). Chez ces derniers, les rires s'accompagnaient d'un ludisme et une sensation apparente de joie, bien que totalement inappropriés. Les symptômes, s'atténuant avec une diminution des amplitudes de stimulation, étaient reproductibles. Ces éléments contribuent à l'époque à continuer à sous-tendre que les noyaux sous-thalamiques sont impliqués dans le réseau neuronal qui influence l'état émotionnel, et commencent à démontrer que leur altération peut entraîner une décompensation tant sur le versant dépressif que sur un versant (hypo)maniaque.

Tommasi et al., en 2008, font état d'un *case-report* d'une patiente de 63 ans opérée de SCP 16 ans après le diagnostic de maladie de Parkinson, sans antécédents psychiatriques connus, pour laquelle a été observée la survenue de plusieurs « épisodes dépressifs transitoires » consécutifs au cours du paramétrage électrique initial, une semaine après l'intervention et 12 heures après l'arrêt des traitements médicamenteux antiparkinsoniens (123). Dans les 5 secondes suivant l'activation (paramétrage unilatéral et alternatif), la patiente a ainsi manifesté brutalement une tristesse manifeste avec des pleurs incontrôlés, et a verbalisé un sentiment de profond désespoir avec une autodépréciation et une peur irrationnelle. Les symptômes ainsi observés cédaient dans les 30 secondes après l'arrêt de la stimulation. Ces symptômes étaient reproductibles lors des visites de contrôle à 3, 18 et 48 mois de l'intervention uniquement via stimulation de certaines faces des électrodes quadripolaires, et à des voltages plus élevés, indépendamment des effets moteurs et des

traitements concomitants, traduisant selon les auteurs une évolution de l'effet microlésionnel initial, dans le sens d'une atténuation ce dernier. Cependant, comme l'indiquent les auteurs, cette hypothèse est à confronter avec la diminution concomitante des traitements médicamenteux.

Un autre *case-report* plus ancien de Stefurak et al., décrit un cas comparable mais chez une patiente présentant cette fois un antécédent de trouble unipolaire à type de dépression récurrente ayant bénéficié de nombreux traitements médicamenteux et même d'électroconvulsivothérapie (121). Les manifestations d'ordre psychiatrique observées étaient indépendantes des symptômes moteurs, et n'étaient d'autre part par retrouvées à 4 semaines de l'intervention (avec des paramètres de stimulation identiques). L'IRMf suggère des modifications structurelles des structures corticales mésolimbiques, et traduit selon les auteurs non seulement une preuve supplémentaire de la séparation des systèmes moteurs et non-moteurs du circuit cortico-sous-cortical qui convergeraient avec une forte proximité au niveau des noyaux gris centraux et de la matière blanche périadjacente (Champ de Forel et zona incerta), mais également un témoignage de la plasticité neuronale.

Etudes prospectives

Dans une étude prospective de Berney et al. portant sur 24 patients (16) opérés de SCP (moyenne d'évaluation à 4.5 +/- 2.6 mois postopératoires), 6 d'entre eux (25%) ont présenté un syndrome dépressif d'intensité modéré à sévère (évaluation via échelles MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) et HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*); (préopératoire : HDRS 8.7 +/- 6.9; postopératoire : HDRS 17.7 +/- 9.3, $p = 0.003$; préopératoire : MADRS 10.1 +/- 5.6; postopératoire : MADRS 18.3 +/- 9.0, $p = 0.023$). Sur ces 6 patients, 3 ont présenté des pensées suicidaires transitoires. Pour 5 de ces 6 patients, les symptômes dépressifs sont apparus au cours du premier mois post-opératoire, et tous ont dû bénéficier d'un traitement antidépresseur. Sur les 24 patients de la cohorte à l'étude 9 présentaient des antécédents personnels de dépression, dans des proportions comparables entre les deux groupes (« déprimés » vs « non-déprimés »), et aucun ne présentait d'antécédent suicidaire. Il n'a pas été noté de différence significative en ce qui concerne l'amélioration motrice, et la diminution des traitements antiparkinsoniens entre les 2 groupes était conduite de façon similaire.

Plus récemment, une autre étude conduite sur 46 patients sur les 6 mois postopératoires (Antosik-Wójcińska et al., 2017 (6)) et utilisant notamment les échelles d'évaluation HDRS, MADRS, BDI et YMRS met en évidence une amélioration globale sur le plan psychique, avec en particulier une amélioration de l'humeur, du sommeil, de l'apathie et de l'hédonie (capacité à éprouver du plaisir ; au cœur des troubles thymiques). Le score à la HDRS montrait une diminution

moyenne, significative de 15% dans le premier mois suivant l'initiation de la stimulation, tout comme ceux à la MADRS (22.9% en moyenne) et à la BDI (6.9% en moyenne). En particulier, la sévérité de l'hypohédonie montrait une diminution moyenne de 8.84%. Toujours à un mois de l'activation, on retrouvait également des améliorations significatives du sommeil (25.3%) et de l'apathie (31.9%). Ces améliorations sont retrouvées à l'évaluation à 6 mois, et sont indépendantes de l'amélioration motrice. Ces conclusions font émettre 2 grandes évolutions pour cette procédure aux auteurs à l'avenir :

- ➔ En pratique, dans de nombreux cas, un épisode dépressif d'intensité sévère voire modérée constitue une contre-indication à la SCP. Compte-tenu de l'amélioration démontrée sur ces symptômes, il pourrait être intéressant d'inclure ces patients de façon plus large.
- ➔ Confirme de l'intérêt de la SCP dans les troubles de l'humeur et du sommeil.

Risque suicidaire

Concernant le risque suicidaire, Weintraub et al. en 2013 dans une étude comprenant 255 patients randomisés et comparant le risque suicidaire entre patients opérés de SCP et patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux considéré comme optimal, ne retrouvent aucune survenue d'idées suicidaires (a fortiori, aucun passage à l'acte) à 3 mois post-intervention, et une différence minime non significative entre patients opérés (1.9%) ou non (0.9%) à 6 mois (aucun passage à l'acte) (137). Ces résultats récents sont en contraste avec les précédents, notamment l'étude de Voon de 2008 qui retrouvait un taux de mortalité par suicide évalué à 0,45% et une fréquence des tentatives de suicide à 1% chez les patients opérés en particulier dans la première année postopératoire, et qui tendaient ainsi à démontrer que la chirurgie de SCP augmentait le risque suicidaire (134). En combinant ces résultats avec ceux des 2 études contrôlées randomisées du même type, celles de Deuschl et al. (2006, (40)) et de Williams et al. (2010, (141)), on obtient *au total* un suicide sur 377 patients opérés (0.27%) dans les 6 à 12 mois postopératoires. Pour comparaison, ce taux est 3 fois inférieur à celui des décès par hémorragie cérébrale secondaire à l'intervention dans ces mêmes études. Le rôle de la réduction drastique des traitements dopaminergiques après chirurgie a également été évoqué, pouvant entraîner une apathie voire un passage à l'acte suicidaire, tel que rapporté pour 2 patients par Lhommée et al. en 2012 dans la première année post-intervention (81). Les données récentes les plus fiables concernant le risque suicidaire à court ou moyen terme, allant à l'encontre de certains résultats précédents, tendent donc à montrer que la SCP en elle-même

n'augmenterait pas le risque suicidaire. En revanche, les diminutions importantes des traitements dopaminergiques, les affections somatiques graves concomitantes, les comorbidités psychiatriques ou d'une manière plus générale les facteurs de risque suicidaire valables dans la population générale peuvent engendrer des idées voire des (tentatives de) suicides chez les patients parkinsoniens opérés.

(Hypo)Manie

Un *case-report* publié en 2002 par Kulisevsky et al. décrit 3 cas d'épisodes maniaques apparus dans les jours suivant l'intervention neurochirurgicale, entre J1 et J12 (critères diagnostics du DSM-IV ; sévérité évaluée via l'échelle YMRS) avec notamment élation de l'humeur, excitation psychomotrice ou encore idées de grandeur (74). Aucun des patients ne présentait d'antécédent psychiatriques connus. Bien que l'hypothèse d'une réaction psychologique à l'amélioration motrice post-chirurgicale ait pu être évoquée (Menza et al., 1990 (90)), l'explication la plus probable énoncée par les auteurs est celle lié directement au positionnement des électrodes de stimulation et impliquant la SNr. Cependant, dans les 3 cas rapportés la trajectoire des électrodes épargnait les régions limbiques (notamment cortex orbitofrontal et thalamus), lesquelles avaient pu être liées dans des études précédentes à l'émergence de symptômes maniaques après traumatisme cérébral (Kulisevsky et al., 1993 (72) et 1995 (73)), ce qui fait dire aux auteurs que la SCP aurait plutôt provoqué une atteinte des boucles cortico-striato-thalamo-corticales (atteinte des projections neuronales) impliquées dans le système limbique, entraînant les symptômes maniaques constatés. L'explication principale avancée ici peut donc bien être décrite comme un effet lésionnel directement liée à la procédure chirurgicale, en lien avec l'œdème périfocal et la lésion des fibres neuronales impliquées dans le système limbique, et entraînant la survenue des symptômes maniaques dans les premiers jours post-opératoires.

Toujours en 2002, Romito et al., rapportent, sur une série de 30 patients, la survenue de syndromes hypomaniaque ou maniaque chez 5 d'entre eux (115). Sur 3 patients ayant présenté des symptômes hypomaniaques, figurant notamment élation de l'humeur et hypersexualité, chacun présentait des antécédents psychiatriques différents des autres (dépression pour l'un, trouble bipolaire pour l'autre, aucun pour le troisième). Dans ces 3 cas, les symptômes apparaissaient au cours du premier mois suivant l'intervention, persistaient puis s'atténaient en quelques mois (jusqu'à 18 mois dans le cas le plus long). 2 cas remplissaient les critères d'un épisode maniaque selon le DSM-IV. Un homme de 52 ans, aux antécédents personnels familiaux de dépression, a développé 2 jours après l'intervention (et un jour avant le début de la stimulation) des symptômes maniaques à type d'augmentation de l'estime de soi et idées de grandeur, avec augmentation anormale de l'activité dirigée vers un but, labilité émotionnelle, fuite des idées, dépenses

inconsidérées, hyposomnie sans fatigue et hypersexualité. Il ne présentait pas de symptômes psychotiques. Malgré la symptomatologie franche, ce patient n'a pas reçu de traitement spécifique (bien qu'il ait fait l'objet d'un suivi très rapproché). Les symptômes ont régressé jusqu'à leur amendement total au bout de 3 mois. Le second patient, un homme de 42 ans sans antécédents psychiatriques connus, a vu quant à lui les symptômes (comparables au cas précédemment décrit) apparaître 3 jours après l'intervention, soit quelques heures après la mise en route de la stimulation. De la même manière, le patient n'a pas reçu de traitement psychotrope spécifique, et les symptômes se sont amendés au bout de 6 à 8 mois. Ces 2 patients ayant développé un épisode maniaque ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 12 mois postopératoires, et aucun d'entre eux n'a présenté une récurrence symptomatique. Les auteurs attirent notre attention sur le fait qu'alors que l'amélioration motrice apparaît directement corrélée à la stimulation, cela n'est pas le cas dans la survenue des symptômes psychiatriques ce qui semble confirmer l'existence d'un EML psychiatrique.

En 2006, Mandat et al. rapportent 2 cas d'épisodes hypomaniaques survenus dans les 2 mois suivant l'implantation, et résolutifs après ajustement des paramètres de stimulation et ajustement des traitements médicamenteux (82). Dans les 2 cas, les patients ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques connus.

Une étude publiée en 2009 par Coenen et al. (31) s'intéresse quant à elle au rôle du circuit de la récompense dans la survenue des épisodes d'(hypo)manie suite à la chirurgie de SCP. Sur les 6 patients à l'étude, l'un d'entre eux a présenté dans les dix jours suivant l'intervention une élévation de l'humeur, une hypersexualité, ainsi qu'une augmentation des comportements à risque (notamment conduite dangereuse), ayant conduit à une ré-hospitalisation. Utilisant l'IRM en tenseur de diffusion, les auteurs ont émis l'hypothèse d'une hyperactivation inadvertante, unilatérale (gauche) des fibres du faisceau de la récompense (qui traversent entre autres l'aire tegmentale ventrale et l'hypothalamus latéral), ce qui pourrait impliquer un rôle du circuit de la récompense dans la survenue des épisodes maniaques post-SCP. L'implication neurochirurgicale qui en découlerait serait d'éviter au maximum les positions inférieures et médiales pour le placement des électrodes de stimulation, qui pourraient entraîner l'activation involontaire du circuit de la récompense.

Nous proposons à ce stade **2 cas cliniques** de patients (**Patients 1 et 2**) opérés d'une SCP des NST au CHU de Rouen et ayant présenté des symptômes d'allure hypomaniaque précocement après la chirurgie.

Le **Patient 1** est un homme âgé de 58 ans, présentant un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique depuis une dizaine d'années. Titulaire d'un CAP, il était au moment de l'intervention gérant de son propre commerce avec l'aide de son épouse. Il n'y avait pas de plainte d'ordre cognitif ou thymique, seulement une fatigue qu'il mettait en lien avec son travail. Il existait en revanche des illusions visuelles depuis plusieurs années. L'évaluation neuropsychologique préopératoire mettait en évidence un déficit mnésique et exécutif, ainsi que quelques difficultés visuo-perceptives et langagières qui contrastaient avec l'absence de plainte du patient. Il décrivait une tendance au grignotage depuis l'instauration du pramipexole. La plainte principale ayant motivé l'intervention était l'existence de fluctuations motrices et des dyskinésies invalidantes d'intensité croissante depuis 5 ans.

Dès les premiers jours suivant l'intervention, le patient a manifesté une euphorie qui constituait une vraie rupture avec l'état antérieur. Sont également apparus rapidement par la suite des troubles du comportement avec une impulsivité et une labilité émotionnelle importante. Il a dû être ré-hospitalisé afin d'ajuster son traitement médicamenteux et les paramètres de la stimulation. A la consultation suivante peu de temps après, les troubles du comportement n'étaient pas retrouvés et à l'inverse le patient était décrit comme plutôt apathique et déprimé. La persistance des fluctuations motrices sévères et d'un *freezing* important a motivé une modification des paramètres de stimulation.

Par la suite, les troubles psychocomportementaux et notamment l'irritabilité et l'impulsivité sont réapparus.

Le scanner de contrôle réalisé alors retrouvait une trajectoire un peu antérieure de l'électrode gauche, ceci pourrait ainsi rattacher la symptomatologie constatée à un EML psychiatrique.

Le **Patient 2**, âgé de 68 ans avec une maladie de Parkinson évoluant depuis 9 ans, ne présentait quant à lui ni antécédents psychiatriques, ni de TCI, ni de troubles objectivables à l'évaluation neuropsychologique. Dans les premiers jours suivant l'intervention, il a présenté une élévation de l'humeur avec une excitation psychomotrice nette, des projets multiples, une réduction du temps de sommeil, une irritabilité et une impulsivité. Environ 3 semaines après l'intervention, il a lui aussi dû être ré-hospitalisé. Par la suite, à environ 6 mois de l'intervention, il a présenté une franche inversion de l'humeur qui a motivé l'introduction d'un traitement antidépresseur par escitalopram (ISRS).

Dans ces deux cas, on retrouve donc des manifestations psychiatriques précoces qui témoigneraient d'un EML puisqu'apparues dans les suites immédiates de l'acte chirurgical. En particulier dans le cas du **Patient 1**, les données d'imageries étayaient cette hypothèse. On notera

enfin que dans les deux cas il existait aussi une amélioration motrice peu de temps après la chirurgie, traduisant l'existence d'un EML moteur concomitant.

Synthèse sur l'EML psychiatrique

Comme nous avons pu le constater, les effets potentiellement attribuables à l'EML sur le plan psychiatrique sont divers, et l'étiopathogénie des troubles qui provoquera plutôt tel ou tel type de décompensation (thymique, dépression vs manie ; psychotique,) restent encore largement méconnus.

- ➔ Parmi les troubles d'ordre thymique, la survenue de symptômes maniaques semble la plus fréquente dans les suites immédiates de l'intervention comme en témoigne notamment l'étude rétrospective réalisée sur notre centre de recrutement du CHU de Rouen. L'hypothèse dopaminergique à l'origine de ces troubles reste l'hypothèse principale, dans laquelle les microlésions, d'abord, puis la stimulation électrique, ensuite, secondaires à la SCP augmenterait la libération dopaminergique à partir de la SNr à l'origine de l'élévation de l'humeur voire de symptôme productif. A cet effet pourrait s'ajouter celui des traitements médicamenteux dopaminergiques, avant leur diminution suffisante (détaillé ci-après). Précisons toutefois qu'une élévation transitoire de l'humeur peut aussi être liée à la satisfaction d'une chirurgie bien conduite, avec des résultats sur le plan moteur appréciables rapidement (EML moteur).
- ➔ Concernant les symptômes dépressifs, les effets attendus sont plus flous ; les résultats des études prospectives vont plutôt dans le sens d'une amélioration thymique globale après une chirurgie de SCP des NST. Cependant à l'inverse la survenue de ce type de symptômes a pu être rapportée en postopératoire rapproché, ceux-ci pourraient être en lien avec la diminution des traitements dopaminergiques, ou encore une atteinte du système sérotoninergique (le NST recevant les afférences des noyaux du raphé).
- ➔ Concernant le type d'effets attendus par rapport à la localisation précise des électrodes, les données restent peu étayées. Une localisation plus antérieure au sein de la partie ventro-médiale du STN semblerait davantage corrélée à la survenue de symptômes de type maniaque (Tsai et al., 2007 (124)).
- ➔ Enfin, concernant le risque suicidaire, les études les plus récentes ne semblent pas retrouver de risque significativement supérieur précocement après chirurgie de SCP, par rapport à une

population non opérée. Cependant, il conviendra dans tous les cas de rester vigilant compte-tenu de la survenue possible de troubles aigus tels que décrits précédemment, qui eux augmenteraient ce risque suicidaire.

Rôles des traitements dopaminergiques

Les traitements dopaminergiques dans maladie de Parkinson peuvent améliorer l'apathie et induire une euphorie (Krack et al., 2003, (71)). Ces effets peuvent d'ailleurs contribuer à expliquer pourquoi certains patients opérés de SCP continuent à prendre ces traitements à des doses plus importantes que nécessaire, malgré l'amélioration des symptômes moteurs et les dyskinésies secondaires éventuelles (Funkiewiez et al., 2003 (54)). Ces effets imputables aux traitements pourraient donc expliquer en partie la survenue de symptômes de type dépressifs après réduction drastique des doses, mais au contraire n'expliquent pas la survenue des épisodes maniaques.

En revanche, une synergie entre les effets de la stimulation et des traitements dopaminergique pourrait expliquer une symptomatologie de type hypomaniaque. Déjà en 2000, Miyawaki et al. rapportent le cas d'un patient ayant opéré ayant développé une symptomatologie maniaque franche, mais résolutive à l'arrêt des traitements dopaminergiques (94). En revanche dans les 2 cas rapportés par Romito et al., les symptômes persistent jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt complet de ces traitements médicamenteux. Les autres facteurs pouvant contribuer à l'apparition de ces symptômes comprennent l'emplacement exact des électrodes de stimulation, des variations anatomiques individuelles des NST, ou encore une prédisposition individuelle telle que des antécédents de troubles de l'humeur.

II - B - 3 - c) Effet microlésionnel limbique : autres troubles

Les autres troubles recensés qui pourraient correspondre à l'EML limbique sont l'apathie, la reconnaissance des émotions et la colère.

L'apathie se caractérise essentiellement par un trouble de la motivation. Elle associe principalement une perte d'initiative, une réduction des intérêts et un émoussement affectif. Elle regroupe des composantes cognitives, émotionnelles et comportementales. Plusieurs études retrouvent une réduction des scores d'apathie après SCP des NST à 3 mois mais aussi à 6 mois (Drapier et al., 2006 (43) ; Le Jeune et al., 2009 (79) ; Eisenstein et al., 2014 (45)). L'étude récente de 2017 déjà citée de Antosik-Wójcińska et al., bien que portant sur une population relativement faible, établit une corrélation entre la réduction de l'apathie en postopératoire et la variation des symptômes dépressifs, suggérant un rôle de la modification des circuits impliqués dans les émotions.

La méta-analyse de Wang et al. (2018) incluant 9 articles avec évaluation des scores d'apathie sur des périodes de suivi allant de trois à 17 mois après la chirurgie retrouvait une aggravation globale de l'apathie, ce qui pourrait correspondre à l'atténuation d'un EML (136).

Drapier et al., en 2008 (44) et Aiello et al., en 2014 (3) ont également retrouvé un défaut de reconnaissance des émotions, tant au niveau des expressions faciales (Aiello) que prosodiques (Drapier), après la SCP des NST. Dans l'étude la plus récente d'Aiello en particulier, comparant 12 patients opérés à 13 sujets contrôle, il est mis en évidence que les patients parkinsoniens présentent une moins bonne reconnaissance des expressions faciales et en particulier de l'expression du dégoût que les sujets contrôle (probablement en lien avec l'altération des fonctions cognitives liée à la maladie). Or chez ces patients, on constate après intervention mais avant stimulation une amélioration pour la reconnaissance de l'expression faciale du dégoût, avec en revanche une diminution de celle de l'expression de la tristesse (ainsi que de celle de la peur). La comparaison entre conditions « on » et « off » de traitement ne retrouvait pas de différence significative. Il s'agirait donc d'un EML jouant un rôle dans les troubles de discrimination et de reconnaissance faciale. Par ailleurs Assogna et al. en 2008 (10) retrouvent une corrélation significative entre la reconnaissance des émotions, la fluence verbale et les praxies constructives.

Enfin, selon Burdick et al., (2011, (23)), il est également rapporté une corrélation entre la majoration de la colère et le nombre de microélectrodes d'enregistrement utilisées lors de la procédure chirurgicale, témoignant là encore d'un EML au niveau limbique.

II - B - 4 Effet microlésionnel sur les troubles du sommeil

La SCP des NST chez les patients parkinsoniens a montré une amélioration globale des troubles du sommeil (Chahine et al., 2011 (28)). Une étude récente (Seijo Zazo et al., 2017 (116)) sur 30 patients évaluait, entre autres symptômes non-moteurs, l'amélioration du sommeil et de la qualité de celui-ci selon l'*Oviedo Sleep Questionnaire* (OSQ) à un mois puis à 6 mois de l'intervention et confirme cette constatation. Dans cette étude, 25 patients remplissaient les critères de l'insomnie selon le DSM-IV. Plus de la moitié des patients disait être insatisfaite de son sommeil, avec une sensation prégnante de sommeil non-réparateur. 6 mois après l'intervention (conditions « on » de stimulation et de traitement), on obtenait une amélioration significative des scores à l'OSQ (23.9 avant intervention vs 14.8 en postopératoire, $p < 0.0001$). La satisfaction des patients pour la qualité de leur sommeil était également significativement augmentée, et les améliorations constatées persistaient de façon comparable à un an. Bien que les mécanismes qui permettent cette amélioration

du sommeil ne soient pas encore bien connus, l'amélioration de la mobilité nocturne via l'amélioration des symptômes moteurs parkinsoniens soit par l'EML initial soit par la stimulation, semble tenir un rôle majeur.

Merlino et al en 2014 ont comparé les paramètres du sommeil pré et postopératoires, avant mise en route du stimulateur, chez 15 patients (92). Le sommeil était évalué à la fois par des paramètres subjectifs regroupés dans la *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) ; et des paramètres objectifs mesurés par une polysomnographie. La PDSS est une échelle d'auto-évaluation portant sur 15 items concernant les troubles du sommeil, nocturnes et diurnes (dont syndrome des jambes sans repos, ou fatigue excessive en journée) côté chacun de 0 à 10. Les patients rapportaient ainsi une augmentation du temps de sommeil associé à une diminution du temps de somnolence diurne, et une amélioration du syndrome des jambes sans repos. Cette amélioration subjective était confirmée par l'analyse de la polysomnographie mesurant une augmentation de la durée totale de sommeil (308.9 ± 72.2 min en pré opératoire et 364.7 ± 77 min en post opératoire, $p = 0,03$) associée à une amélioration de la qualité de sommeil mesurée par une diminution du nombre de réveils après endormissement.

Plus récemment (Kurcova et al., 2018 (75)), une étude prospective sur 24 patients évaluant l'impact de la SCP sur le sommeil de nouveau via l'échelle PDSS a montré également une amélioration significative (111.2 ± 21.3 en préopératoire et 121.7 ± 23.4 en postopératoire, $p = 0.026$). Ces résultats sont concordants avec la méta-analyse récente de Eugster et al. (2016, (46)) : sur les 8 études recensées utilisant la même échelle, le score moyen à la PDSS était significativement augmenté (de 16 à 41%) dans 6 d'entre elles après la SCP des NST. Dans ces 6 études, l'amélioration était visible dès le premier mois et persistait pendant les 6 mois suivant l'intervention. Là encore, l'explication préférentielle avancée par les auteurs consiste en un EML moteur qui atténuerait les symptômes à l'origine des troubles du sommeil.

A l'inverse, Piette et al rapportent le cas d'un patient parkinsonien qui a présenté immédiatement après l'implantation d'une électrode de stimulation dans le NST gauche, un trouble du comportement en sommeil paradoxal avec défaut de l'atonie et des cauchemars. Ce patient ne présentait aucun trouble de ce type avant l'intervention (109). 7 jours après l'épisode, la polysomnographie du patient était à nouveau normale. L'hypothèse évoquée serait dans ce cas une microlésion de la partie supérieure SNpc, possiblement impliquée dans la physiopathologie des troubles du comportement en sommeil paradoxal (Matheson et al., 2003 (89)).

Concernant enfin le cas particulier du syndrome des jambes sans repos, les études sont contradictoires allant de l'amélioration (Chahine et al., 2011 (28)) à l'apparition (Marques et al.,

2015 (86)) de ce syndrome après SCP des NST. La revue systématique de la littérature de Eugster et al. de 2016 ne permet pas de conclure de façon définitive dans le sens d'une amélioration ou d'une aggravation liée directement à la SCP, d'autant que la réduction des doses des traitements agonistes dopaminergiques est un facteur confondant. L'implication de l'EML n'est pas proprement étudiée.

La réalité d'un EML est sous-tendue par des preuves anatomo-pathologiques (lésions axonales modérées, remaniements hémorragiques) et d'imagerie (œdème le long de la trajectoire de l'électrode). Si les EML moteur et cognitifs sont étudiés depuis plusieurs années et bien démontrés, l'EML psychiatrique est encore méconnu comme en témoigne la rareté des études prospectives qui en font l'objet dans notre bibliographie. Le champ des indications de la SCP tendant à s'étendre, incluant notamment des troubles psychiatriques, une poursuite des évaluations spécifiques et standardisées apparaît donc opportune pour progresser dans sa compréhension et prendre en charge de façon optimale les patients candidats à la SCP des NST.

Notre protocole PSYLES-STIM, présenté dans la partie suivante, propose d'y contribuer.

III - OBJECTIFS

III - A Objectif principal

- ➔ Recherche de manifestations psychocomportementales secondaires à une chirurgie de stimulation cérébrale profonde, chez les patients diagnostiqués porteurs d'une maladie de Parkinson, après pose des électrodes de stimulation mais avant activation de celles-ci, traduisant un effet lésionnel psychiatrique.
- ➔ Réévaluation à distance (un mois) afin d'étudier l'évolution de l'effet lésionnel psychiatrique (le cas échéant) dans le temps.

III - B Objectifs secondaires

- ➔ Déterminer si les manifestations psychiatriques éventuellement observées sont davantage corrélées ou non à certains profils de personnalité.

IV - MATERIELS ET METHODES

IV - A Critères d'inclusions

Il s'agit d'une étude pilote, monocentrique, proposant d'inclure tous les patients opérés d'une SCP des NST au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen à compter du début effectif de l'étude et consentant librement à celle-ci. Les critères d'inclusion sont donc identiques à ceux permettant de valider cette indication chirurgicale, à savoir présentant un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique associé à un handicap moteur important malgré un traitement médical optimal, une dopasensibilité satisfaisante ; l'absence d'un trouble neurocognitif majeur évolué, d'une pathologie psychiatrique non stabilisée ou d'une contre-indication à la chirurgie.

IV - B Modalités d'évaluation pré et post-opératoires, et Déroulement des visites

Les patients participant à notre étude ont préalablement fait l'objet d'un bilan préopératoire, réalisé dans l'unité d'hospitalisation programmée du service de Neurologie pendant une durée de 5 jours. Il a lieu classiquement dans les 4 à 6 mois avant l'intervention neurochirurgicale.

Notre protocole comprend 3 visites, une première visite préopératoire (visite d'inclusion) et 2 visites postopératoires. Au cours de chaque visite plusieurs échelles d'évaluation (détaillées dans la section suivante), notamment celles correspondant à l'évaluation du critère de jugement principal ou secondaire, sont remplies par l'examineur. Les patients concernés par l'étude, c'est-à-dire correspondant aux critères énumérés plus haut, seront informés de l'étude lors d'une visite pendant leur hospitalisation ou contactés par téléphone par l'un des médecins participant à l'étude. L'objectif et les bénéfices de la recherche leur seront décrits, et ils pourront bénéficier à leur demande d'un délai de réflexion.

IV - B - 1 Évaluation préopératoire

IV - B - 1 - a) Bilan préopératoire

Il suit les recommandations du protocole CAPSIT-PD et comprend notamment :

- ➔ Un recueil de données démographiques et cliniques (âge, sexe, durée d'évolution de la maladie...);

- ➔ Une évaluation du handicap moteur via les scores UPDRS ;
- ➔ Une évaluation de la dopasensibilité via le test aigu à la L-dopa ;
- ➔ Un bilan neuropsychologique (conditions *on-dopa*), comprenant notamment l'échelle de Mattis (évaluation cognitive globale) ;
- ➔ Une évaluation psychiatrique afin d'éliminer un trouble psychiatrique décompensé ;
- ➔ Des examens complémentaires : IRM cérébrale à la recherche de lésions vasculaires ou d'atrophie cortico-sous-corticale évoluée ; bilan biologique notamment d'hémostase.

IV - B - 1 - b) Visite d'inclusion

La visite d'inclusion (V1) a lieu dans le Secteur de Psychiatrie Générale Rouen rive Droite (Service Hospitalo-Universitaire, SHU) du Centre Hospitalier du Rouvray, dans les quinze jours précédant l'intervention chirurgicale. Lors de cette visite, les explications claires et intelligibles sont fournies au patient concernant les objectifs, l'intérêt et le déroulement de l'étude.

Si le patient signe le consentement à la participation, la passation des différentes échelles d'évaluation est réalisée. Celles-ci se déclinent en :

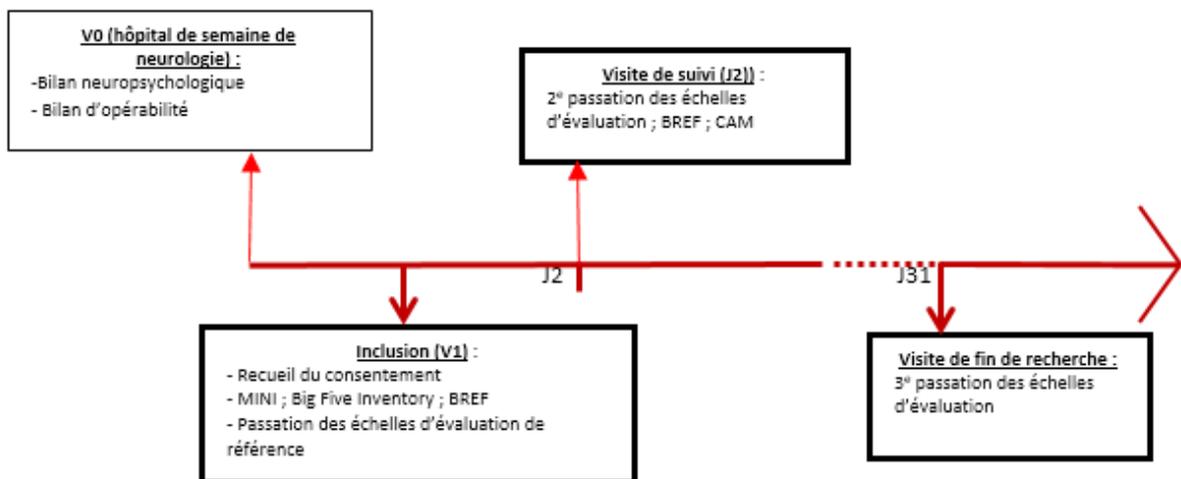
- ➔ Echelles d'évaluation du critère de jugement principal : échelle de manie de Young (YMRS) ; échelle *Hospital Anxiety and Depression* (HAD) ; échelle d'Ardouin (évaluation des troubles comportementaux hyper et hypodopaminergiques) ; échelle de Dickman (évaluation de l'impulsivité) ; échelle d'apathie de Marin.
- ➔ Evaluation du critère de jugement secondaire via le *Big Five Inventory* (recherchant une corrélation entre manifestations psychiatriques éventuelles et cluster de personnalité).
- ➔ Recueil des antécédents psychiatriques via la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI).
- ➔ Evaluation des fonctions exécutives via la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF).

IV - B - 2 Évaluations post-opératoires

La seconde visite se déroule 48 h après l'intervention chirurgicale (J2), dans le service de Neurochirurgie, et a donc lieu avant la mise en route de la stimulation ; la passation des échelles suivantes est effectuée :

- ➔ Echelles d'évaluation du critère de jugement principal (YMRS ; HAD ; échelles d'Ardouin, de Dickman et de Marin).
- ➔ Evaluation des fonctions exécutives via la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF).
- ➔ Evaluation de la confusion mentale via la *Confusion Assessment Method* (CAM).

La troisième et dernière visite a lieu un mois après l'opération (J31). Elle se déroule dans le Secteur de Psychiatrie Générale de Rouen rive Droite du Centre Hospitalier du Rouvray, et consiste en la passation des échelles d'évaluation du critère de jugement principal (YMRS ; HAD ; échelles d'Ardouin, de Dickman et de Marin).



Récapitulatif du déroulement des visites

IV - C Echelles d'évaluation

Toutes les échelles d'évaluation utilisées dans notre étude sont détaillées dans cette section.

IV - C - 1 Critère de jugement principal

Il consiste en l'étude des variations relatives des scores aux échelles : YMRS, HAD, d'Ardouin (évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques), de Dickman (impulsivité) et d'apathie de Marin entre nos différents temps de mesure (V1, J2 et J31).

Echelle de manie de Young (Young Mania Rating-Scale ; Annexe 1)

Elle comporte 11 items servant à évaluer la gravité de la manie.

Elle présente une fiabilité inter-évaluateurs élevée, et comprend des anomalies qui caractérisent tous les degrés de la maladie (de légère à grave). La cotation est basée sur le rapport subjectif que font les patients de leur état au cours des 48 dernières heures, ainsi que sur les observations du comportement du patient par le clinicien au cours de l'entrevue (un plus grand poids étant accordé à ces dernières). Chaque item comprend des points d'ancrage clairement décrits. Elle se caractérise par sa fiabilité et son temps de passation relativement rapide.

Echelle HAD d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (Hospital Anxiety and Depression ; Annexe 2)

L'échelle HAD permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle se présente sous la forme d'un auto-questionnaire à remplir en fonction de son état sur la semaine écoulée.

Elle présente en particulier l'intérêt d'être bien comprise, facile à compléter et de passation rapide. Elle comprend 14 items répartis en deux sous-échelles :

- ➔ 7 items pour la dépression (un pour la dysphorie, un pour le ralentissement, cinq pour l'hypohédonie) : numéros 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.
- ➔ 7 items pour l'anxiété : numéros 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Pour chaque item on compte quatre modalités de réponses, cotées de 0 à 3. Les items de dépressions et d'anxiété sont présentés de façon alternée.

Le score global varie de 0 à 42 ; les sous-scores correspondant aux deux sous-échelles varient chacun de 0 à 21. Les seuils sont les suivants :

- ➔ Pour les sous-échelles : 0 à 7 : absence de trouble anxieux et/ou dépressif ; de 8 à 10 : trouble anxieux ou dépressif suspecté ; de 11 à 21 : trouble anxieux ou dépressif avéré.
- ➔ Pour le score global : 0 à 14 : pas de trouble anxio-dépressif ; de 15 à 42 : existence de trouble anxio-dépressif.

Echelle d'Ardouin (Annexe 3)

L'échelle d'Ardouin est une échelle d'évaluation comportementale spécifiquement adaptée à la maladie de Parkinson. Elle est basée sur les concepts d'hyper et d'hypodopaminergie. Elle est construite en 18 items, regroupés en quatre parties : évaluation psychique générale (sur 24 points),

apathie (sur 4 points), fluctuations non-motrices (sur 8 points) et comportements hyperdopaminergiques (sur 48 points). Une cotation sur cinq points (0-4 ; d'absent à sévère) pour chaque item se fait au cours d'un entretien semi-structuré. Des questions ouvertes permettent au patient de s'exprimer le plus librement possible tandis que des questions fermées précisent l'évaluation en termes de sévérité. Le score total est sur 84 points et le score minimal est de 0. Plus le score obtenu est élevé, moins bonne est l'évaluation comportementale.

Echelle de Dickman d'impulsivité (Annexe 4)

Elle explore l'impulsivité fonctionnelle et l'impulsivité dysfonctionnelle.

11 items explorent l'impulsivité fonctionnelle. Il s'agit des items marqués par des chiffres impairs, à l'exception du 23. La réponse « oui » aux items 3/7/9/13/15/17, et « non » aux items 1/5/11/19/21, est en faveur de l'impulsivité fonctionnelle. Un exemple d'item explorant l'impulsivité fonctionnelle est : « je sais profiter d'occasions inattendues où il faut savoir décider rapidement ».

Les items explorant l'impulsivité dysfonctionnelle sont marqués par les chiffres pairs, plus 23. La réponse « oui » en 2/6/8/10/12/14/16/23, et « non » en 4/18/20/22, est en faveur de l'impulsivité dysfonctionnelle. Un exemple des items proposés à l'évaluation de l'impulsivité dysfonctionnelle est : « mes projets ont échoué à plusieurs reprises parce que je n'avais pas pris le temps d'y réfléchir » ; cela peut aussi être une réponse négative à un item tel que « je suis efficace dans les raisonnements rigoureux ».

L'impulsivité fonctionnelle est notée sur 11. Dans l'impulsivité fonctionnelle, plus le score est élevé, plus le patient est adapté. Au contraire, dans l'impulsivité dysfonctionnelle, plus le score est faible, plus le patient est adapté. Celle-ci est notée sur 12.

Bien qu'il s'agisse à la base d'une auto-évaluation, l'examineur est le plus souvent présent.

Inventaire Apathie de Marin Soignant (Annexe 5)

Le but de l'Inventaire Apathie est de recueillir des informations sur la présence d'apathie chez des patients souffrant de pathologies cérébrales. Les trois dimensions évaluées sont l'émoussement affectif, la perte d'initiative et la perte d'intérêt.

L'inventaire comporte trois versions : accompagnant, patient et soignant.

Compte-tenu du déroulement de l'étude, on utilisera uniquement ici la version Soignant puisque qu'il ne sera pas possible pour l'évaluateur de planifier ses visites en fonction de la présence

d'éventuels accompagnants, et que la version Patient est considérée comme de moindre intérêt en recherche clinique.

Au moment de la première évaluation, les questions se rapportent aux changements de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie. Les comportements présents tout au long de la vie du patient et qui n'ont pas changé au cours de l'évolution de la maladie ne sont pas cotés même s'ils sont anormaux. L'Inventaire Apathie sera par la suite utilisé pour étudier d'éventuelles modifications comportementales sur la période à l'étude.

En pratique l'évaluation sera réalisée directement par le soignant avec le patient au cours d'un entretien. Chaque dimension (émoussement, initiative, intérêt) est évaluée par un score de 0 (absence de trouble) à 4 (trouble majeur).

IV - C - 2 Critère de jugement secondaire

Il vise à déterminer si les variations éventuellement observées sont corrélées ou non à un profil de personnalité selon le modèle du *Big Five Inventory* (BFI ; **Annexe 6**).

Cet inventaire se compose de 44 items dans sa version américaine, constitués de courtes phrases basées sur les adjectifs des traits connus pour être les marqueurs prototypiques des « *Big Five* ». Le BFI a pour objectif d'offrir aux chercheurs et aux cliniciens un moyen efficace, sûr et valide de mesure des différences individuelles des cinq grandes dimensions de la personnalité. Il se caractérise par sa brièveté, son temps de passation court, sa facilité de compréhension, de passation et de cotation. Il peut être aussi bien utilisé en auto-questionnaire qu'en hétéro-évaluation.

Les items des cinq facteurs se répartissent ainsi : E (Extraversion, Energie, Enthousiasme ; huit items) ; A (Agréabilité, Altruisme, Affection ; dix items) ; C (Conscience, Contrôle, Contrainte ; neuf items) ; N (Emotions négatives, Névrosisme, Nervosité ; huit items) ; O (Ouverture, Originalité, Ouverture d'esprit ; dix items). La cotation pour chaque item varie de 1 (« désapprouve fortement ») à 5 (« approuve fortement ») ; chaque facteur correspond à la moyenne des sommes des items en inversant les items marqués d'un « R » (*Reverse*, 5 devant 1, 4 : 2, 3 :3 etc).

IV - C - 3 Recueil des antécédents psychiatriques éventuels

La **MINI** est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève, utilisé dans les études cliniques et le recensement des données épidémiologiques explorant de façon standardisée les principaux troubles de l'axe I du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) et de la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies, 10^e révision).

Il est divisé en plusieurs modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique (exemple : A = épisode dépressif majeur ; B = dysthymie ; C = risque suicidaire...). Chaque module explore à la fois la période dite « vie entière » et la période actuelle (pouvant elle-même varier en durée selon le module), à l'exception du module C (risque suicidaire) qui porte sur la période actuelle (et classe le risque éventuel en différents degrés : absent, léger, moyen ou élevé). Chaque module déroule une liste de questions fermées « oui/non », et la cotation se fait en fonction du nombre et du type de réponse à celles-ci selon les modules.

IV - C - 4 Limitation des biais de confusion

Afin de limiter au maximum les biais de confusion, il a été décidé d'inclure au protocole la passation des deux échelles suivantes :

➔ Une **BREF (Annexe 7)**, réalisée avant (à V1) et au décours immédiat de la chirurgie (J2) : il s'agit d'un test de dépistage spécifique aux troubles des fonctions exécutives. Elle évalue 6 domaines : Similitude ; Fluences Verbales ; Programmation ; Sensibilité à l'interférence ; Inhibition de comportement ; Autonomie environnementale. Chacun des 6 domaines est coté de 0 à 3. Un score total inférieur à 16 (15 en cas de faible niveau éducatif) est considéré comme anormal. Elle est réalisée afin d'objectiver un éventuel trouble des fonctions exécutives, pouvant perturber la passation des échelles d'évaluation et fausser le recueil de données ayant été pu attribuées à tort à l'EML psychiatrique.

➔ Une **CAM (Annexe 8)**, réalisée à J2 :

Elle évalue la confusion mentale aiguë. Les critères recherchés pour le diagnostic de confusion sont : modification soudaine du statut cognitif et fluctuation des symptômes ; difficultés de concentration ; pensée incohérente ; modification de l'état de conscience.

Le diagnostic nécessite la présence des deux premiers critères précédemment énumérés, en association avec au moins l'un des deux derniers.

	V0 (bilans pré-opératoires ; M-4/6)	Inclusion (V1)	Visite à 48h (J2)	Evaluation à distance (J31)
Bilan neuro-psychologique	✓			
Bilan pré-opératoire	✓			
Information du patient		✓		
Signature du consentement par le patient et l'accompagnant		✓		
Données socio-démographiques		✓		
Critères diagnostiques CIM-10		✓		
MINI		✓		
BREF		✓	✓	
CAM			✓	
Big Five Inventory		✓		
YMRS		✓	✓	✓
HAD		✓	✓	✓
Echelle d'Ardouin		✓	✓	✓
Echelle de Dickman		✓	✓	✓
Echelle d'apathie de Marin – version soignant		✓	✓	✓

Tableau récapitulatif du suivi du patient.

IV - D Méthode statistique

Nombre de patients à inclure dans la recherche

Il s'agit d'une étude pilote qui nécessite peu de patients. A notre connaissance, jusqu'à présent, aucune étude standardisée n'a recherché spécifiquement à mettre en évidence des

manifestations pouvant traduire un effet lésionnel psychiatrique en postopératoire sur des délais comparables aux nôtres chez les patients concernés.

Nous nous sommes basés sur le nombre d'interventions chirurgicales pour la même indication sur l'année 2017 sur notre centre d'étude, et avons ainsi déterminé le nombre de quinze patients à inclure sur l'ensemble de la durée de l'étude. Tous les patients opérés pour l'indication fixée peuvent être pris en compte dans l'analyse.

Description de la méthode statistique

Les caractéristiques des patients seront décrites globalement pour tous les patients inclus en utilisant les paramètres suivants : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et valeurs extrêmes pour les caractéristiques de nature quantitative ; fréquence et fréquence cumulée (si pertinent) pour les caractéristiques qualitatives.

Concernant le critère de jugement principal, c'est-à-dire la variation relative des scores aux différentes échelles utilisées entre V1 (avant intervention), J2 (à 48 h de l'intervention) et J31, les analyses suivantes seront conduites : compte-tenu de l'effectif attendu et de l'appariement des données, l'existence d'une variation entre V1 et J2/31 sera évaluée par le test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées portant sur cette même variation relative du score entre V1 et J2/31. Le test de McNemar pourra être utilisé pour comparer les pourcentages d'échantillon appariés. Concernant le critère de jugement secondaire, on utilisera le χ^2 ou le test exact de Fisher, en fonction de l'effectif et du pourcentage de troubles psychiatriques mis en évidence.

Le seuil habituel de significativité de 0,05 sera retenu pour les tests statistiques réalisés. Il est prévu un calcul final à la fin de l'étude. Pour d'éventuels patients sans mesure pour certaines échelles après intervention, le critère principal de jugement ne sera pas disponible. Pour ces patients éventuels, on considèrera que la variation du nombre d'erreurs est nulle pour l'analyse principale pour ces échelles. Une analyse de sensibilité sera effectuée en excluant ces patients. Une analyse intermédiaire est prévue dans les 6 mois qui suivent le début de l'étude.

IV - E Ethique

Ce protocole a bénéficié d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP Nord-Ouest II ; Amiens), en date du 28 août 2018. Le CPP rappelle que la date effective du début de l'étude correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

V - RESULTATS ATTENDUS / DISCUSSION

Les données présentées précédemment semblent corroborer l'existence d'un EML psychiatrique, défini par la survenue de manifestations psychiatriques après SCP de NST et avant mise en route de la stimulation électrique. Cependant dans les quelques études prospectives s'intéressant à ce phénomène, les évaluations ont lieu à 3 ou 6 mois (Drapier et al., 2006 (43) ; Le Jeune et al., 2009 (79)) et seule l'étude de Antosik-Wójcińska et al. (6) propose une évaluation rapprochée notamment à un mois de l'activation du stimulateur.

Nous proposons donc un protocole original afin d'étudier spécifiquement l'EML psychiatrique, en recherchant non seulement l'apparition d'éventuels symptômes dépressifs ou (hypo)maniaques mais aussi en évaluant les dimensions impulsives et des comportements hyper- et hypo-dopaminergiques. Nous apportons également la nouvelle dimension de corrélation à des profils de personnalité.

V - A Effets Psychiatriques : hypothèses

Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations psychiatriques survenant précocement après la SCP sont variables. En particulier concernant les troubles de l'humeur, les symptômes observés peuvent varier d'un extrême à l'autre d'un même spectre selon les patients (symptômes de type dépressifs ou maniaques). Les mécanismes qui sous-tendent l'EML psychiatriques restent encore très largement méconnus.

Piasecki & Jefferson (2004) décrivent un triple effet de la SCP des NST pouvant engendrer la survenue, à plus ou moins court terme, de manifestations psychiatriques : l'effet du placement des électrodes au sein du NST lui-même, auquel il convient de rajouter la trajectoire de celles-ci ; les modifications du relargage des neurotransmetteurs, et l'aggravation éventuelle de troubles psychiatriques préexistants (108). A ces conséquences d'ordre lésionnel, il faut rajouter les effets liés au traitement dopaminergique.

L'atteinte lésionnelle focale ou découlant de la stimulation électrique pourrait donc affecter les circuits limbiques faisant notamment intervenir la partie antéro-médiale du NST mais aussi ses structures adjacentes telles que l'hypothalamus et le tronc cérébral. De même, une atteinte lésionnelle le long de la trajectoire de l'électrode qui traverse en particulier initialement le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué dans le contrôle des émotions avec les structures qui lui sont associées (suscitées ; Drevets et al., 1997 (42)), pourrait également contribuer à la survenue de ces troubles. Le rôle de la perturbation du relargage des neurotransmetteurs GABA (inhibiteur) et

glutamate (excitateur) est également évoquée. En outre, le NST recevant des afférences des noyaux du raphé (Redgrave et al., 2010 (112)), la perturbation secondaire du système sérotoninergique est probable. L'hypothèse évoquée par Coenen et al. (2009, (31)) dans la survenue de troubles du registre maniaque est celle d'une atteinte du faisceau de la récompense, impliquant notamment l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale.

La diminution des traitements dopaminergiques, permise par la stimulation des NST, est à prendre en compte dans l'interprétation des symptômes observée. Elle est variable selon les auteurs ; Volkman et al. (2010) l'estiment de 50 à 60% par exemple (131). Cette diminution pouvant s'accompagner d'une diminution de l'apathie et d'une euphorie (Krack et al., 2003 (71)), leur diminution provoquerait les effets inverses. De la même manière, cela diminuerait les TCI liés aux traitements. En revanche une synergie entre les effets de la SCP des NST, EML ou stimulation, et les traitements dopaminergiques encore non suffisamment diminué pourraient favoriser la survenue d'accès hypomaniaque ou maniaques (Miyawaki et al., 2000 (94)).

L'une des conséquences de la survenue de troubles psychiatriques la plus grave est le suicide des patients. Le risque de passage à l'acte de suicide, ou de suicide effectif à court terme ne semble cependant pas majoré chez les patients opérés par rapport à ceux traités médicalement (Weintraub et al., 2013 (137)). Cependant la surveillance régulière de ces patients reste nécessaire, notamment compte-tenu de la réduction concomitante des traitements dopaminergiques (et donc du risque de survenue de symptômes de type dépressif).

V - B Résultats et Bénéfices attendus

Dans l'étude précédemment citée présentée par M. Moussion pour son DES de Psychiatrie en 2013 et portant sur 74 patients opérés de SCP des NST, on retrouvait parmi les patients ayant manifesté des effets secondaires d'ordre psychiatrique une majorité de patient chez qui étaient apparus des symptômes hypomaniaques (15 patients, 20.27%) ou maniaques (5 patients, 6.75%) (96).

Une donnée fondamentale présentée dans ce Mémoire est qu'un nombre important des signes hypomaniaques sont apparus tout de suite après la chirurgie, mais avant le début de la stimulation. Cela est un argument majeur en faveur de la survenue d'EML psychiatrique chez ces patients. En revanche s'agissant d'une étude rétrospective sur dossier, la caractérisation précise (à l'aide d'échelles psychométriques) et la temporalité exacte des effets psychiatriques immédiats manquent.

En outre, les 5 patients ayant fait un accès maniaque ont nécessité une prise en charge spécifique psychiatrique. Pour ces 5 patients, l'évaluation des critères de jugement secondaires (qui comprenaient notamment les caractéristiques psychiatriques des patients à l'étude) retrouvait des différences significatives avec l'autre groupe de patient (n'ayant pas manifesté d'effets secondaires d'ordre psychiatrique) concernant les antécédents d'épisodes dépressifs (respectivement, 80% vs 21.15%), et un score plus élevé au BDI pour les patients maniaques. La comparaison retrouvait également une tendance pour des scores UPDRS III moins améliorés en phase « on » traitement, et des doses de traitements dopaminergiques à l'évaluation postopératoire plus importantes pour les patients maniaques, bien que la différence ne soit pas significative.

Cette étude met en évidence une survenue importante de troubles psychiatriques dans les suites de la SCP bilatérale des NST. Près de la moitié des patients a été concernée au total, 5 ont du faire l'objet d'une prise en charge spécialisée et un a présenté des idées suicidaires.

L'intérêt de pouvoir repérer précocement la survenue de tels troubles, potentiellement en lien avec l'EML psychiatrique, représente donc un véritable gain dans la prise en charge des patients et leur évolution favorable après l'intervention.

Nous pensons que l'intérêt principal de notre étude réside dans l'évaluation à très court terme, 48 h après l'intervention, des manifestations psychiatriques éventuelles. En effet, la survenue de celles-ci en condition « off » de stimulation serait un argument majeur en faveur de la survenue d'un EML psychiatrique.

L'évaluation à un mois permettra d'évaluer l'évolution de cet EML psychiatrique.

Une évaluation neurologique et neuropsychologique ayant lieu de principe à 6 mois, il apparaît pertinent de comparer nos évaluations précoces à cette évaluation de contrôle afin de pouvoir constater si le dépistage précoce des troubles psychiatrique, permettant leur prise en charge adaptée, a permis une diminution de ces effets indésirables à plus long terme.

Sur les 15 patients évalués, nous cherchons donc à mettre en évidence une symptomatologie d'ordre psychiatrique, thymique et/ou comportementale, caractérisée par une modification des scores aux échelles psychométriques utilisées. En outre, de même que pour les antécédents psychiatriques, établir une corrélation éventuelle entre EML psychiatrique et profil de personnalité permettrait d'anticiper au mieux le suivi des patients en postopératoire.

V - C Limites prévisibles de l'étude

Compte-tenu du faible nombre de patients à inclure dans notre étude, en lien avec la lourdeur de l'intervention chirurgicale, on peut anticiper une faible puissance statistique de l'étude. Il est cependant prévu que cette étude soit prolongée sur une année supplémentaire.

L'étude étant réalisé en ouvert, par un seul évaluateur, la subjectivité de ce dernier peut constituer un biais.

L'attente des patients concernant la chirurgie et le bénéfice attendu, la diminution de l'anxiété anticipatoire présente avant l'intervention au décours d'un acte chirurgical réussi, l'amélioration motrice rapide après l'intervention peuvent occasionner une euphorie qu'il s'agira de ne pas méconnaître au moment de l'évaluation. A l'inverse, une amélioration jugée insuffisante par rapport aux attentes de départ pourrait engendrer une tristesse contextuelle.

L'interprétation des échelles réalisée un mois après la chirurgie pourrait être faussée par la stimulation haute fréquence, qui est effective aux environs de cette période. En d'autres termes, la distinction entre effets imputables à l'EML et effets imputables à la stimulation pourrait ne pas être claire. Il serait judicieux d'envisager une nouvelle évaluation de contrôle à 3 mois ; l'évolution ou la stabilité des symptômes sous stimulation apportant ainsi en argument en faveur de l'une ou l'autre des étiologies.

Comme rappelé auparavant, il conviendra de prendre en compte la part imputable à l'adaptation des traitements dopaminergiques après la chirurgie.

En outre, des effets sur le plan cognitif ont été décrit, avec notamment un possible déclin des fluences verbales (Lefaucheur et al., 2012 (80) ; Le Goff et al., 2015 (78)) ou des fonctions exécutives (Witt et al., 2008 (142) ; Morishita et al., 2014 (95)), qui pourrait perturber l'interprétation de l'évaluation psychiatrique. Il en va de même concernant une éventuelle confusion postopératoire ; des échelles (BREF et CAM) ont été prévues afin de limiter ces biais.

Enfin, nous précisons que compte-tenu des délais d'examen puis de validation du protocole par le Comité de Protection des Personnes, nous n'avons pu obtenir le nécessaire avis favorable dans des délais suffisants pour commencer l'inclusion des patients afin de pouvoir présenter des résultats préliminaires. Nous avons donc dû nous limiter à la présentation des éléments sous-tendant notre objet d'étude, à partir de données de la littérature mais aussi de cas cliniques de notre centre de recrutement, ainsi qu'à celle de notre protocole.

VI - CONCLUSION

La maladie de Parkinson est la 2^e pathologie neurodégénérative la plus fréquente. Depuis sa description par James Parkinson en 1817, la mise en évidence des fréquents troubles psychiatriques qui lui sont associés ont pu la faire évoluer du point de vue nosographique vers une pathologie neuropsychiatrique. Les traitements de la maladie ont considérablement évolué, comme en témoigne l'essor depuis plusieurs années de la stimulation cérébrale profonde. En particulier, la SCP des noyaux sous-thalamiques est aujourd'hui la procédure de choix pour l'amélioration de la triade parkinsonienne.

Au-delà des bénéfiques moteurs évidents attendus après ces interventions, il existe des complications parmi lesquelles la survenue de troubles psychiatriques. Si les effets psychiatriques à long terme de la stimulation sont de mieux en mieux connus, il semble que des effets précoces, survenant dans les suites immédiates de l'intervention et avant mise en route de la stimulation, puissent exister. Ces derniers pourraient être rattachés à un effet microlésionnel, à l'instar des EML moteur et cognitif déjà décrits dans la littérature et en lien direct avec l'atteinte des parties limbique, sensorimotrice et associative (respectivement) du NST.

Ce travail a pour objectif de présenter un protocole d'étude visant à mettre en évidence cet effet microlésionnel psychiatrique.

En dépit de ses limitations prévisibles, cette étude originale prospective, ouverte, semble en effet bien s'inscrire dans la nécessaire démarche d'un meilleur repérage précoce des troubles psychiatriques pouvant survenir après l'intervention de SCP des NST. Comme nous l'avons vu, la survenue de tels troubles est fréquente et peut parfois nécessiter une hospitalisation ou un suivi spécialisé. Leur prise en charge optimale est donc d'un intérêt majeur pour le pronostic de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1255–63.
2. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010; 289 : 18–22.
3. Aiello M, Eleopra R, Lettieri C, Mondani M, D'Auria S, Belgrado E, et al. Emotion recognition in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: differential effects of microlesion and STN stimulation. *Cortex*. 2014 Feb;51:35–45.
4. Alexander GE, Crutcher MD, et al. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 1990, vol. 13, no 7, p. 266-271.
5. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
6. Antosik-Wójcińska, A., Świącicki, Ł., Dominiak, M., Sołtan, E., Bieńkowski, P., & Mandat, T. Impact of STN-DBS on mood, drive, anhedonia and risk of psychiatric side-effects in the population of PD patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017 375, 342–347.
7. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):217–23.
8. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*. 2009 Nov;165(11):845–56.
9. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019–24.
10. Assogna, F., Pontieri, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology*, 2008 18(11), 835-848.
11. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641–9.
12. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344–6.

13. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*. 2003 Dec;13(6):696–706
14. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):67–81.
15. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72(2): 507-20.
16. Berney, A., Vingerhoets, F., Perrin, A., Guex, P., Villemure, J.-G., Burkhard, P. R., Ghika, J. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease A consecutive series of 24 patients. *Neurology*, 2002 59(9), 1427–1429.
17. Bódi N, Kéri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality : A between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 2009 ; 132 : 2385–95.
18. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):833– 42.
19. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M, et al. Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STNDBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci*. 2014 Nov 15;346(1-2):299–302.
20. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012 Feb;135(Pt 2):320–44.
21. Bouwryn, J.-P., Derrey, S., Lefaucheur, R., Fetter, D., Rouille, A., Le Goff, F., & Maltête, D. Age Limits for Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nuclei in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 2016 ;6(2), 393–400.
22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
23. Burdick AP, Foote KD, Wu S, Bowers D, Zeilman P, Jacobson CE, et al. Do patient's get angrier following STN, GPi, and thalamic deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2011 Jan;54 Suppl 1:S227–232.
24. Burn DJ. Beyond the iron mask : Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 : 445–54.
25. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(11):1899–907.

26. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1106–17.
27. Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):287–305.
28. Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Mar;17(3):208–11.
29. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB, et al. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECDSPECT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Jul;13(5):290–4.
30. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573–588.
31. Coenen, V. A., Honey, C. R., Hurwitz, T., Rahman, A. A., McMaster, J., Bürgel, U., & Mädler, B. Medial Forebrain Bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. 2009 *Neurosurgery*, 64(6), 1106–1115.
32. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998 Aug;51(2):526–9.
33. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med.* 1968 Mar 14;278(11):630.
34. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969 Feb 13;280(7):337–45.
35. Counelis GJ, Simuni T, Forman MS, Jaggi JL, Trojanowski JQ, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced PD: correlation of intraoperative MER and postoperative MRI with neuropathological findings. *Mov Disord.* 2003 Sep;18(9):1062–5.
36. Cummings, J. L., & Masterman, D. L. Depression in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1999 ;14(9), 711–718.
37. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):525–35.
38. Defer GL, Widner H, Marie RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14:572–84

39. Derrey S, Lefaucheur R, Chastan N, Gérardin E, Hannequin D, Desbordes M, et al. Alleviation of off-period dystonia in Parkinson disease by a microlesion following subthalamic implantation. *J Neurosurg*. 2010 Jun;112(6):1263–6.
40. 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.
41. Deuschl, G., & Agid, Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *The Lancet Neurology*, 2013 ;12(10), 1025–1034.
42. Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997 ;386(6627), 824–827.
43. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2006 Aug;253(8):1083–91.
44. Drapier D, Péron J, Leray E, Sauleau P, Biseul I, Drapier S, et al. Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia*. 2008 Sep;46(11):2796–801.
45. Eisenstein SA, Dewispelaere WB, Campbell MC, Lugar HM, Perlmutter JS, Black KJ, et al. Acute changes in mood induced by subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease are modulated by psychiatric diagnosis. *Brain Stimul*. 2014 Oct;7(5):701–8.
46. Eugster L, Bargiotas P, Basseti CL, et al. Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;32:12–9.
47. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004 Aug;17(4):393–8.
48. Ey H, Bernard, Brisset C. *Manuel de psychiatrie*. Elsevier Masson, 2010.
49. Fassino S, Daga GA, Gramaglia C, Pierò A, Zibetti M, Castelli L, et al. Novelty-Seeking in Parkinson's Disease After Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Case–Control Study. *Psychosomatics*. 2010;51(1):62–7.
50. Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):93–8.
51. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1333–4.
52. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5–15.
53. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(3): 259-72.

54. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Moro E, Benabid AL, Pollak P. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 18: 524–530.
55. Funkiewiez A. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004 Jun 1;75(6):834–9.
56. Glosser G, Clark C, Freundlich B, Kliner-Krenzel L, Flaherty P, Stern M. A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1995;10:201–206.
57. Gonera EG, Hof MV, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1997;12(6):871–6.
58. Granziera C, Pollo C, Russmann H, Staedler C, Ghika J, Villemure J-G, et al. Sub-acute delayed failure of subthalamic DBS in Parkinson's disease: the role of micro-lesion effect. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(2):109–13.
59. Grill WM. Safety considerations for deep brain stimulation: review and analysis. *Expert Rev Med Devices*. 2005 Jul;2(4):409–20.
60. Haberler C, Alesch F, Mazal PR, Pilz P, Jellinger K, Pinter MM, et al. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000 Sep;48(3):372–6.
61. Hauser, R. A., Abler, V., Eliaz, R. E., Eyal, E., & Choudhry, A. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease (PD): a meta-analysis of data from the tempo and adagio studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015 357, e262.
62. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;50(2):318–318.
63. Holiga, Š., Mueller, K., Möller, H. E., Uργοšík, D., Růžička, E., Schroeter, M. L., & Jech, R. Resting-state functional magnetic resonance imaging of the subthalamic microlesion and stimulation effects in Parkinson's disease: Indications of a principal role of the brainstem. *NeuroImage: Clinical*, 2015 ;9, 264–274.
64. 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 Psychiatr*. 1992 Mar;55(3):181–4.
65. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: A systematic review. *Movement Disorders*. 2006 Aug;21(8):1066–72.

66. Ishihara L, Brayne C, *Neurol Scand Acta*. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113 : 211–20.
67. Jech R, Mueller K, Uργοšić D, Sieger T, Holiga Š, Růžička F, et al. The subthalamic microlesion story in Parkinson's disease: electrode insertion-related motor improvement with relative cortico-subcortical hypoactivation in fMRI. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49056.
68. Kalteis, K., Standhardt, H., Kryspin-Exner, I., Brücke, T., Volc, D., and Alesch, F. Influence of bilateral STN stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease. 2006 *J. Neural. Transm.* 113, 1191–1206.
69. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1755–62.
70. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290–304.
71. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1925–34.
72. Kulisevsky J, Berthier ML, Pujol J. Hemiballismus and secondary mania following a right thalamic infarction. *Neurology* 1993;43:1422–1424.
73. Kulisevsky J, Avila A, Berthier ML. Bipolar affective disorder and unilateral parkinsonism after brainstem infarction. *Mov Disord* 1995;10:799–802.
74. Kulisevsky, J., Berthier, M. L., Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Molet, J., & Pares, P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology*, 2002 59(9), 1421–1424.
75. Kurcova, S., Bardon, J., Vastik, M., Vecerkova, M., Frolova, M., Hvizdosova, L., ... Kanovsky, P. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Medicine*, 2018 97(5), e9750.
76. Lang AE. Surgery for Parkinson's disease: a critical evaluation of the state of the art. [Review]. *Arch Neurol* 2000; 57:1118±25.
77. Le Goff, F. Effet lésionnel lié à l'implantation d'électrodes de stimulation des noyaux sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson : Relation entre la trajectoire de l'électrode et le déclin des fluences verbales. [Thèse pour le doctorat en médecine] ; 2015.

78. 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 Parkinsons Dis* 2015;5(1):95-104.
79. Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Péron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1746–51.
80. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, Gérardin E, et al. Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? *J Neurol Sci*. 2012 Oct 15;321(1-2):96–9.
81. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviors. *Brain* 2012;135:1463–77.
82. Mandat, T. S., Hurwitz, T., & Honey, C. R. Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochirurgica*, 2006 148(8), 895–898.
83. Maltête D, Chastan N, Derrey S, Debono B, Gérardin E, Lefaucheur R, et al. Microsubthalamotomy effect at day 3: screening for determinants. *Mov Disord*. 2009 Jan 30;24(2):286–9.
84. Maltête D, Derrey S, Chastan N, Debono B, Gérardin E, Fréger P, et al. Microsubthalamotomy: an immediate predictor of long-term subthalamic stimulation efficacy in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):1047–50.
85. Mann JM, Foote KD, Garvan CW, Fernandez HH, Jacobson CE, Rodriguez RL, et al. Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009 Jul;80(7):794–7.
86. Marques A, Fantini ML, Morand D, Pereira B, Derost P, Ulla M, et al. Emergence of restless legs syndrome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a dopaminergic overstimulation? *Sleep Med*. 2015 May;16(5):583–8.
87. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B, NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders*. 2006 Feb;21(2):148–58.
88. 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 Feb 15;26(3):399–406.

89. Matheson JK, Saper CB. REM sleep behavior disorder: a dopaminergic deficiency disorder? *Neurology*. 2003 Nov 25;61(10):1328–9.
90. Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and “on-off” phenomena in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 1990;5:148–151.
91. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S117–122.
92. Merlino G, Lettieri C, Mondani M, Belgrado E, Devigili G, Mucchiut M, et al. Microsubthalamotomy improves sleep in patients affected by advanced Parkinson’s disease. *Sleep Med*. 2014 Jun;15(6):637–41.
93. Mestre, T. A., Lang, A. E., & Okun, M. S. Factors influencing the outcome of deep brain stimulation: Placebo, nocebo, lessebo, and lesion effects. *Movement Disorders*, 2016 ;31(3), 290–298.
94. Miyawaki, E., Perlmutter, J. S., Tröster, A. I., Videen, T. O., & Koller, W. C. The Behavioral Complications of Pallidal Stimulation: A Case Report. *Brain and Cognition*, 2000 42(3), 417–434.
95. Morishita, T., Okun, M. S., Jones, J. D., Foote, K. D., & Bowers, D. Cognitive declines after deep brain stimulation are likely to be attributable to more than caudate penetration and lead location. *Brain*, 2014 ;137(5), e274–e274.
96. Moussion M. Les effets psychiatriques de l’électrostimulation chez les parkinsoniens. Etudes rétrospectives sur 74 patients. [Mémoire d’obtention du diplôme d’études spécialisées de psychiatrie] ; 2013.
97. Mueller, C., Rajkumar, A. P., Wan, Y. M., Velayudhan, L., ffytche, D., Chaudhuri, K. R., & Aarsland, D. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson’s Disease. *CNS Drugs*, 2018 32(7)
98. Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011 ; 26 : 158–65.
99. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000; 84(1): 289–300. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson’s disease in adults. 2017.
100. Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111–117.
101. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2008 Aug 15;23(11):1573–9.

102. Nielsen MS, Bjarkam CR, Sørensen JC, Bojsen-Møller M, Sunde NA, Østergaard K. Chronic subthalamic high-frequency deep brain stimulation in Parkinson's disease--a histopathological study. *Eur J Neurol.* 2007 Feb;14(2):132–8.
103. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1356–64.
104. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol.* 2009 May;65(5):586–95.
105. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):140–9.
106. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1056-71.
107. Parent, A., & Hazrati, L.-N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, 1995 ;20(1), 128–154.
108. Piasecki, S. D., and Jefferson, J. W. Psychiatric complications of deep brain stimulation for Parkinson's disease. 2004 *J. Clin. Psychiatry* 65, 845–849.
109. Piette T, Mescola P, Uytdenhoef P, Henriët M, Vanderkelen B, Jacquy J, et al. A unique episode of REM sleep behavior disorder triggered during surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007 Feb 15;253(1-2):73–6.
110. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease : Patient selection. *Handb Clin Neurol* 2013; 116 : 97–105.
111. Pourfar M, Tang C, Lin T, Dhawan V, Kaplitt MG, Eidelberg D. Assessing the microlesion effect of subthalamic deep brain stimulation surgery with FDG PET. *J Neurosurg.* 2009 Jun;110(6):1278–82.
112. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(11): 760-72.
113. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 : 183–9.

114. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124(9): 1777-90.
115. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Nov;17(6):1371–4.
116. Seijo Zazo, E., Fernandez, F., Liebana, E., Ayala, A., Aragoneses, B., Campa, J., Vega, M. Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease: Effect on Psychiatric Symptoms and Quality of Life. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 2017 79(02), 130–138.
117. Shotbolt, P., Samuel, M., & Anthony, D. Psychosis in Parkinson's disease: how should we treat it? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2006 6(9), 1243–1246.
118. Singh A, Kammermeier S, Mehrkens JH, Bötzel K. Movement kinematic after deep brain stimulation associated microlesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2012 Oct;83(10):1022–6.
119. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1992 May;55(5):377–82.
120. Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, Maltête D, Mesnage V, Agid Y. Neurosurgery in Parkinson disease A distressed mind in a repaired body?, *Neurology* 2006;66(12):1811-1816.
121. Stefurak, T., Mikulis, D., Mayberg, H., Lang, A. E., Hevenor, S., Pahapill, P., ... Lozano, A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: A functional MRI case study. *Movement Disorders*, 2003 ;18(12), 1508–1516.
122. Su-Youne Chang, Young Min Shon, Agnesi, F., & Lee, K. H. (2009). Microthalamotomy effect during deep brain stimulation: Potential involvement of adenosine and glutamate efflux. 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.
123. Tommasi, G., Lanotte, M., Albert, U., Zibetti, M., Castelli, L., Maina, G., & Lopiano, L. Transient acute depressive state induced by subthalamic region stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, 2008 273(1-2), 135–138.
124. Tsai, S.-T., Lin, S.-H., Lin, S.-Z., Chen, J.-Y., Lee, C.-W., & Chen, S.-Y. Neuropsychological effects after chronic subthalamic stimulation and the topography of the nucleus in Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 2007 ;61(5), e1024–e1030.

125. Tupak SV, Badewien M, Dresler T, Hahn T, Ernst LH, Herrmann MJ, et al. Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia*. 2012 Jun;50(7):1565–9.
126. Tykocki T, Nauman P, Koziara H, Mandat T. Microlesion effect as a predictor of the effectiveness of subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(1):12–7.
127. Umemura, A., Oka, Y., Yamamoto, K., Okita, K., Matsukawa, N., & Yamada, K. Complications of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 2011 51(11), 749–755.
128. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Jun 1;157(>11):1015–22.
129. Vedam-Mai, V., Baradaran-Shoraka, M., Reynolds, B. A., & Okun, M. S. Tissue Response to Deep Brain Stimulation and Microlesion: A Comparative Study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2016 ;19(5), 451–458.
130. Vedam-Mai V, Yachnis A, Ullman M, Javedan SP, Okun MS. Postmortem observation of collagenous lead tip region fibrosis as a rare complication of DBS. *Mov Disord*. 2012 Apr;27(4):565–9.
131. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Sep;6(9):487–98.
132. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto J-L, Tröster AI. Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders*. 2006 Jun;21(S14):S305–S327.
133. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2007;64(8):1089.
134. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2720–8.
135. Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J*. 2001 Feb;77(904):89–93.
136. Wang, Y., Li, Y., Zhang, X., & Xie, A. Apathy following Bilateral Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinson's Disease*, 2018, 1–7.

137. Weintraub, D., Duda, J. E., Carlson, K., Luo, P., Sagher, O., Stern, M. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013 84(10), 1113–1118.
138. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease : A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67 : 589–95.
139. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factor of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:575–583.
140. Widge AS, Agarwal P, Giroux M, Farris S, Kimmel RJ, Hebb AO. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion effect. *Surg Neurol Int.* 2013;4:7.
141. 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 SURB trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581–91.
142. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008 Jul;7(7):605–14.
143. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain.* 2013 Jul;136(Pt 7):2109–19.
144. Wu B, Han L, Sun B-M, Hu X-W, Wang X-P. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2014 Feb;30(1):153–61.
145. York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci.* 2009 Dec 15;287(1-2):159–71.
146. Zheng Z, Shemmassian S, Wijekoon C, Kim W, Bookheimer SY, Pouratian N. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2014 Apr;35(4):1325–33.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle d'évaluation de la manie de Young

Guide pour attribuer des points aux items : le but de chaque item est d'estimer la sévérité chez le patient. Lorsque plusieurs descriptions sont données pour un degré particulier de sévérité, une seule description est suffisante pour pouvoir attribuer ce degré.

1. Élévation de l'humeur

0. Absente
1. Légèrement ou possiblement élevée lorsqu'on l'interroge
2. Élévation subjective nette ; optimiste, plein d'assurance ; gai ; contenu approprié
3. Élevée, au contenu inapproprié ; plaisantin
4. Euphorique ; rires inappropriés ; chante

2. Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes
1. Subjectivement élevées
2. Animé ; expression gestuelle plus élevée
3. Énergie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé)
4. Excitation motrice ; hyperactivité continuelle (ne peut être calmé)

3. Intérêt sexuel

0. Normal ; non augmenté
1. Augmentation légère ou possible
2. Clairement augmenté lorsqu'on l'interroge
3. Parle spontanément de la sexualité ; élabore sur des thèmes sexuels ; se décrit comme étant hyper sexuel
4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe, ou l'évaluateur)

4. Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil
1. Dort jusqu'à une heure de moins que d'habitude
2. Sommeil réduit de plus d'une heure par rapport à l'habitude
3. Rapporte un moins grand besoin de sommeil
4. Nie le besoin de sommeil

5. Irritabilité

0. Absente
1. Subjectivement augmentée
2. Irritable par moment durant l'entretien ; épisodes récents d'énerverment ou de colère dans le service
3. Fréquemment irritable durant l'entretien ; brusque ; abrupt
4. Hostile, non coopératif ; évaluation impossible

6. Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté
1. Se sent bavard
2. Augmentation du débit ou de la quantité par moment ; prolixie par moment
3. Soutenu ; augmentation consistante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre
4. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours continu

7. Langage – troubles de la pensée

0. Absent
1. Circonstanciel ; légère distractivité ; pensées rapides
2. Distractivité ; perd le fil de ses idées ; change fréquemment de sujet ; pensées accélérées
3. Fuite des idées ; réponses hors sujet ; difficile à suivre ; fait des rimes, écholalie
4. Incohérent ; communication impossible

8. Contenu

0. Normal
1. Projets discutables ; intérêts nouveaux
2. Projet(s) particulier(s) ; hyper religieux
3. Idées de grandeur ou de persécution ; idées de référence
4. Délires ; hallucinations

9. Comportement agressif et perturbateur

0. Absent, coopératif
1. Sarcastique ; parle fort par moment, sur la défensive
2. Exigeant ; fait des menaces dans le service
3. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile
4. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible

10. Apparence

0. Soignée et habillement adéquat
1. Légèrement négligé
2. Peu soigné ; modérément débraillé ; trop habillé
3. Débraillé ; à moitié nu ; maquillage criard
4. Complètement négligé ; orné ; accoutrement bizarre

11. Introspection

0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement
1. Éventuellement malade
2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie
3. Admet de possibles changements de comportement, mais nie la maladie
4. Nie tout changement de comportement

Annexe 2 : Echelle HAD d'évaluation de l'Anxiété et de la Dépression

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- | | |
|---|--|
| <p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0 <p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3 <p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0 <p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3 <p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0 <p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0 <p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3 <p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0 | <p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3 <p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0 <p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0 <p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3 <p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0 <p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3 |
|---|--|

Annexe 3 : Echelle d'ardouin

Evaluation comportementale dans la maladie de Parkinson (échelle D'Ardouin)

	0	1	2	3	4	Antécédents	
I – EVALUATION PSYCHIQUE							
1) Humeur dépressive						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
2) Humeur hypomaniaque, maniaque						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
3) Anxiété						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
4) Irritabilité, agressivité						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
5) Hyperémotivité						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
6) Symptômes psychotiques						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
II – FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE							
Mode apathique :						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
III – FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON-OFF)							
1) ON						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
2) OFF						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
IV – COMPORTEMENT HYPERDOMAPINERGIQUES							
1) Hyperactivité nocturne						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
2) Somnolence diurne						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
3) Comportement alimentaire						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
4) Créativité						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
5) Bricolage						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
6) Punding						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
7) Comportement à risque						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
8) Achats compulsifs						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
9) Jeux pathologique						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
10) Hypersexualité						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
11) Addiction dopaminergique						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Fonctionnement sur le mode appétitif						<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Annexe 4 : Echelle de Dickman

Echelle d'impulsivité fonctionnelle et dysfonctionnelle. Scott Dickman (1990)

Traduction en français et validation : H.Caci, L.Nadalet (1998)

	OUI	NON
1. Je n'aime pas prendre des décisions rapides, même les plus simples comme choisir les vêtements que je vais porter dans la journée, ou ce que je vais manger le soir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Il m'arrive souvent de dire la première chose qui me vient à l'esprit sans y penser d'abord.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je sais profiter d'occasions inattendues où il faut savoir réagir rapidement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. J'aime prendre tout mon temps pour réfléchir aux problèmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je ne suis pas à mon aise lorsqu'il faut se décider rapidement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je fixe souvent des rendez-vous sans même savoir si je vais pouvoir y être moi-même.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'aime les discussions animées lorsqu'il faut répondre du « tac au tac ».	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. J'achète souvent des choses sans même m'inquiéter de savoir si je peux me les offrir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. La plupart du temps, je n'ai pas de difficultés pour mettre rapidement mes pensées en paroles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je me décide souvent sans prendre le temps d'examiner la situation sous tous ses aspects.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je n'aime pas faire les choses rapidement, même si ce que je fais n'est pas très compliqué.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Souvent, je ne réfléchis pas assez longtemps avant d'agir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je serais heureux(se) de faire un travail nécessitant de nombreuses prises de décision rapides.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. J'ai parfois des problèmes parce que je ne réfléchis pas avant d'agir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. J'aime les sports et les jeux dans lesquels il faut réagir très rapidement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Mes projets ont échoué à de nombreuses reprises parce que je n'avais pas pris le temps nécessaire d'y réfléchir précisément.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. On m'a souvent félicité pour la rapidité de mon esprit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je m'investis rarement dans des projets sans évaluer au préalable les éventuels problèmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. J'ai souvent manqué de bonnes occasions parce que je n'avais pas pu me décider assez vite.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avant de prendre une décision importante, je pèse longuement le pour et le contre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. J'essaie d'éviter les activités dans lesquelles il faut agir avec un temps de réflexion très court.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je suis efficace dans les raisonnements rigoureux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je dis et je fais souvent des choses sans tenir compte des conséquences.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Echelle d'impulsivité fonctionnelle (11 items)

Oui : 3, 7, 9, 13, 15, 17

Non : 1, 5, 11, 19, 21

Echelle d'impulsivité dysfonctionnelle (12 items)

Oui : 2, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 23

Non : 4, 18, 20, 22

Annexe 5 : Echelle de Marin (Soignant)

INVENTAIRE APATHIE - IA SOIGNANT

Nom : _____ date : _____

Type d'évaluation:

Première Evaluation

Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente = _____

Sur cette page (recto) figurent les questions retrouvées dans les versions accompagnant et patient ainsi que la grille de cotation (score Observation + Globale)

Sur la page suivante (verso) figurent des informations aidant à la cotation selon la situation du patient (ambulatoire ou en institution)

IA dimension	Score / 4
<p><i>Emoussement affectif</i> : Le patient se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> <i>1</i> <i>2 Trouble modéré</i> <i>4 trouble majeur</i></p>	
<p><i>Perte d'initiative</i>: Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prends-il des décisions ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> <i>1</i> <i>2 Trouble modéré</i> <i>3</i> <i>4 trouble majeur</i></p>	
<p><i>Perte d'intérêt</i> : Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> <i>1</i> <i>2 Trouble modéré</i> <i>3</i> <i>4 trouble majeur</i></p>	

SCORE TOTAL (sur 12)

Annexe 6 : Big five Inventory

Instructions:

Vous allez trouver un certain nombre de qualificatifs qui peuvent ou non s'appliquer à vous.

Par exemple, acceptez-vous d'être quelqu'un qui aime passer du temps avec les autres?

Ecrivez devant chaque affirmation le chiffre indiquant combien vous approuvez ou désapprouvez l'affirmation :

- 1 désapprouve fortement
- 2 désapprouve un peu
- 3 n'approuve ni ne désapprouve
- 4 approuve un peu
- 5 approuve fortement

Je me vois comme quelqu'un qui

1. ___ est bavard
2. ___ a tendance à critiquer les autres
3. ___ travaille consciencieusement
4. ___ est déprimé, cafardeux
5. ___ est créatif, plein d'idées originales
6. ___ est réservé
7. ___ est serviable et n'est pas égoïste avec les autres
8. ___ peut être parfois négligent
9. ___ est "relaxe", détendu, gère bien les stress
10. ___ s'intéresse à de nombreux sujets
11. ___ est plein d'énergie
12. ___ commence facilement à se disputer avec les autres
13. ___ est fiable dans son travail
14. ___ peut être angoissé
15. ___ est ingénieux, une grosse tête
16. ___ communique beaucoup d'enthousiasme
17. ___ est indulgent de nature
18. ___ a tendance à être désorganisé
19. ___ se tourmente beaucoup
20. ___ a une grande imagination
21. ___ a tendance à être silencieux
22. ___ fait généralement confiance aux autres
23. ___ a tendance à être paresseux
24. ___ est quelqu'un de tempéré, pas facilement troublé
25. ___ est inventif
26. ___ a une forte personnalité, s'exprime avec assurance
27. ___ est parfois dédaigneux, méprisant
28. ___ persévère jusqu'à ce que sa tâche soit finie
29. ___ peut être lunatique d'humeur changeante
30. ___ apprécie les activités artistiques et esthétiques
31. ___ est quelquefois timide, inhibé
32. ___ est prévenant et gentil avec presque tout le monde
33. ___ est efficace dans son travail
34. ___ reste calme dans les situations angoissantes
35. ___ préfère un travail simple et routinier
36. ___ est sociable, extraverti
37. ___ est parfois impoli avec les autres
38. ___ fait des projets et les poursuit
39. ___ est facilement anxieux

40. ___ aime réfléchir et jouer avec des idées
41. ___ est peu intéressé par tout ce qui est artistique
42. ___ aime coopérer avec les autres
43. ___ est facilement distrait
44. ___ a de bonnes connaissances en art, musique ou en littérature
45. ___ cherche des histoires aux autres

Vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions. Merci

Score= moyenne des items dans la dimension

E (Extraversion, Energie, Enthousiasme)

8 items: 1, 6R, 11, 16, 21R, 26, 31R, 36;

A (Agréabilité, Altruisme, Affection)

10 items: 2R, 7, 12R, 17, 22, 27R, 32, 37R, 42, 45R;

C (Conscience, Contrôle, Contrainte)

9 items: 3, 8R, 13, 18R, 23R, 28, 33, 38, 43R;

N (émotions Négatives, Névrosisme, Nervosité)

8 items: 4, 9R, 14, 19, 24R, 29, 34R, 39;

O (Ouverture, Originalité, Ouverture d'esprit)

10 items: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35R, 40, 41R, 44;

Chaque facteur correspond à la moyenne de la somme des items en inversant les items marqués d'un R « reverse » (5 devenant 1 ; 4 : 2 ; 3 : 3 ; 2 : 4 et 1 : 5).

Note. Copyright © 1991 by Oliver P. John.

Traduction et adaptation française par Odile Plaisant et al., 2005.

Reproduit avec permission.

Annexe 7 : Batterie Rapide d'Efficienc Frontale

Test	Cotation
<p>1. Similitudes (conceptualisation)</p> <p>« En quoi se ressemblent :</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>une banane et une orange</i> <i>une table et une chaise</i> <i>une tulipe, une rose et une marguerite</i> »</p> <p>Si le patient donne une réponse complètement incorrecte (il dit par exemple: « Ceux-ci n'ont rien en commun ») ou en partie incorrecte (« les deux ont une écorce »), vous l'aidez en disant : « <i>La banane et aussi l'orange sont un fruit.</i> » N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants.</p>	<p>Nombre de réponses correctes : ____ </p>
<p>2. Fluence verbale (flexibilité mentale)</p> <p>« Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre S, sauf des prénoms ou des noms propres. »</p> <p>Donnez 1 minute de temps pour l'épreuve.</p> <p>Si le patient n'a pas répondu au bout de 5 secondes dites: « <i>par exemple, serpent.</i> » Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites une autre suggestion et dites-lui: « <i>N'importe quel mot qui commence par la lettre S</i> »</p>	<p>0 = moins de 3 mots 1 = 3 à 5 mots 2 = 6 à 9 mots 3 = > 9 mots</p>
<p>3. Séquence motrice de Luria (programmation)</p> <p>« Regardez exactement ce que je fais. »</p> <p>L'examineur est assis devant le patient et il effectue seul trois fois la séquence « Poing – bord de main – paume » de la main gauche.</p> <p>« Faites la même chose de la main droite d'abord avec moi puis tout seul. »</p> <p>L'examineur effectue la série avec le patient trois fois et dit ensuite : « <i>Maintenant faites le tout seul.</i> »</p>	<p>0 = ne peut pas effectuer 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examineur 1 = échoue seul mais peut effectuer 3 séquences correctes à l'aide de l'examineur 2 = peut effectuer seul au moins 3 séquences consécutives correctement 3 = peut effectuer seul 6 séquences consécutives correctement</p>
<p>4. Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</p> <p>« Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice: 1-1-1.</p> <p>« Tapez une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice: 2-2-2.</p> <p>L'examineur effectue ensuite la série suivante: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examineur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur 9 = refusé/abandonné</p>
<p>5. Go / no go (inhibition de comportement)</p> <p>« Tapez une fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice: 1-1-1.</p> <p>« Ne tapez pas quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice: 2-2-2.</p> <p>L'examineur effectue ensuite la série suivante: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.</p>	<p>0 = frappe au moins quatre fois consécutives comme l'examineur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur</p>
<p>6. Comportement d'utilisation (autonomie environnementale)</p> <p>L'examineur est assis devant le patient. Le patient met ses mains sur ses genoux plaçant ses paumes en haut. Sans rien dire et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains à la proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main.</p> <p>Si le patient prend sa main, l'examineur essaye de nouveau après avoir dit: « <i>Ne me prenez pas mes mains cette fois-ci.</i> »</p>	<p>0 = prend la main de l'examineur bien qu'on lui ait dit de ne pas prendre la main 1 = prend la main de l'examineur sans hésiter 2 = hésite et demande ce qu'elle/il doit faire 3 = ne prend pas la main de l'examineur</p>
<p>Nom : _____ Prénom : _____ Date : _____</p>	<p>Total de la BREF : ____ </p>

Annexe 8 : Confusion Assessment Method

1. Modification soudaine de l'état mental (<1 mois) et/ou fluctuation au cours de la journée ?

Se référer aux proches (famille, aidants, soignants): recherche d'une altération de la mémoire à court terme, d'une désorientation dans le temps ou dans l'espace, d'une agitation soudaine, de références à un défunt, de troubles du comportement.

OUI NON Incertain

Description des troubles: (texte libre : préciser depuis quand a lieu la modification ou fluctuation de l'état mental)

Source de l'information: (texte libre)

2. Existe-t-il des troubles de l'attention?

Rechercher des difficultés à focaliser son attention, une distractibilité (perte du fil des idées), des difficultés à retenir ce qui a été dit, de la nécessité de répéter les questions, d'une conversation impossible, de réponses inadaptées, de réponses à la question précédente. Aide au dépistage: retrancher trois fois 7 en partant de 100, épeler "MONDE" à l'envers.

OUI NON Incertain

Description des troubles: (texte libre)

Source de l'information: (texte libre)

3. Existe-t-il d'une désorganisation de la pensée?

Rechercher une conversation décousue ou non pertinente, une suite vague ou illogique des idées, des passages du coq à l'âne.

Aides au dépistage: "Avez-vous faim?", "Avez-vous mal?", "Avez-vous bien dormi?", "Combien mesurez-vous?", "Combien pesez-vous?".

OUI NON Incertain

Description des troubles: (texte libre)

Source de l'information: (texte libre)

4. Existe-t-il une altération de l'état de la conscience?

Rechercher si le patient est vigilant mais hyperalerte (excessivement sensible aux stimuli de l'environnement, sursaute très facilement), léthargique (sommolent mais facilement réveillable), stuporeux (difficilement réveillable), ou comateux (impossible à réveiller).

OUI NON Incertain

Description des troubles: (texte libre)

RESUME

Titre : Effet lésionnel psychiatrique lié à l'implantation d'électrodes de stimulation des noyaux sous-thalamiques dans le traitement de la maladie de Parkinson : présentation d'un protocole d'étude.

Introduction : Des manifestations psychiatriques survenant chez des patients après stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques, après chirurgie mais avant stimulation effective, sont décrites. Elles sont appelées « effet microlésionnel psychiatrique ».

Objectifs : Mise en évidence de l'effet microlésionnel psychiatrique ; corrélation éventuelle avec un profil de personnalité.

Matériel et Méthodes : Les données de la littérature actuelle n'établissent pas de manière formelle l'EML psychiatrique. En effet il existe peu d'études prospectives, standardisées visant à étudier les manifestations psychiatriques en postopératoire immédiat. Cependant du fait du trajet des électrodes et de la somatotopie du NST, une atteinte lésionnelle de ces circuits et structures limbiques pourrait expliquer la survenue des troubles psychocomportementaux parfois observés. Nous proposons un protocole d'étude afin de les mettre en évidence, et d'étudier leur évolution le cas échéant.

Résultats attendus / Discussion : Des symptômes d'allure hypomaniaque ou plus rarement dépressif survenant précocement après SCP des NST sont décrits dans la littérature. La survenue de ceux-ci en condition « off » de stimulation serait un argument majeur en faveur de la survenue d'un EML psychiatrique. Notre protocole consiste en leur évaluation à court terme à l'aide d'échelles psychométriques.

Repérer précocement de tels troubles représenterait un gain dans la prise en charge des patients dans les suites de l'intervention.

Conclusion : La mise en évidence de manifestations psychiatriques après intervention mais avant stimulation traduirait l'existence d'un EML psychiatrique.

Mots clés : Maladie de Parkinson – Stimulation cérébrale profonde – Noyau sous-thalamique – Effet microlésionnel – Manifestations psychiatriques.