



HAL
open science

Évolution et facteurs prédictifs à court terme des dyskinésies après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson

Agathe Vrillon

► **To cite this version:**

Agathe Vrillon. Évolution et facteurs prédictifs à court terme des dyskinésies après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03216015

HAL Id: dumas-03216015

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03216015>

Submitted on 3 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 188

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évolution et facteurs prédictifs à court terme des dyskinésies après
stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique
dans la maladie de Parkinson

Présentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2019

Par

Agathe Vrillon

Née le 02 juillet 1990 à Paris

Dirigée par Mme Le Docteur Élodie Hainque

Jury :

M. Le Professeur David Grabli, PU-PH Président

Mme Le Professeur Isabelle Arnulf, PU-PH

M. Le Professeur Jean-Christophe Corvol, PU-PH

Mme. Le Professeur Claire Paquet, PU-PH

Aux docteurs J. et M. Darcy, cette thèse vous est dédiée. J'espère exercer la médecine avec autant de compétence et de passion que vous l'avez fait.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Élodie Hainque, tu as accepté de bien vouloir diriger cette thèse. Merci de la compétence, de la bonne humeur et de la gentillesse avec lesquelles tu m'as encadrée. Merci pour tes conseils toujours très avisés, merci d'avoir toujours été disponible pour mes innombrables doutes et questions. Sois assurée de ma plus profonde gratitude.

Au Professeur David Grabli, vous m'avez fait l'honneur d'être le président du jury. Merci de votre investissement dans ma formation d'interne et dans cette thèse qui m'ont permis de beaucoup progresser. J'ai énormément appris à vos côtés. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

Au Professeur Isabelle Arnulf, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci de m'avoir ouvert les portes du monde passionnant du sommeil, vous m'y avez tout appris. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Jean-Christophe Corvol, merci de bien avoir voulu évaluer ce travail. Merci pour votre encadrement toujours bienveillant et enthousiaste lors de mon master et pour tous vos conseils. Soyez assuré de mes remerciements.

Au Professeur Claire Paquet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements cliniques, votre disponibilité et vos conseils précieux. Merci d'avoir rendu mon projet de thèse de sciences possible. Je me réjouis de continuer à travailler sous votre direction. Soyez assurée de ma plus sincère gratitude.

Merci au Docteur Eric Bardinnet et à Jordan Cornillaut pour leur aide dans le traitement de l'imagerie. Merci à Anne-Sophie Rolland pour la gestion des données. Merci à Maeva Kyheng pour son aide statistique. Merci à l'équipe du CET pour m'avoir permis l'accès aux dossiers cliniques.

À tous les médecins, chefs de cliniques, internes que j'ai croisé au cours de l'externat et l'internat, merci de m'avoir appris mon métier. Merci tout particulièrement à toutes les équipes des services de neurologie d'Henri Mondor, de la Pitié-Salpêtrière, au Centre de Neurologie Cognitive et aux Explorations du Sommeil de la Pitié-Salpêtrière.

À mon équipe de Master 2, et en particulier au Docteur François Mouton-Liger, merci de m'avoir donné l'envie de poursuivre dans la recherche.

À tous mes cointernes, le plus grand merci, vous êtes très souvent devenus des amis, je n'aurais jamais pu traverser l'internat sans vous.

Aux copains de la fac et du centre Laennec, merci, on aura quand même bien rigolé. Une pensée spéciale pour Clémence, Clémence et Alice, merci pour votre soutien et votre amitié.

Aux amies du 15^{ième}, merci pour tout, merci d'être là depuis presque toujours.

À mon frère et à toute ma famille, merci de votre présence aimante et indéfectible.

Enfin, à mes parents, merci pour votre soutien et votre présence inconditionnels depuis le début de mes études, ces quelques mots ne suffisent pas à exprimer tout ce que je vous dois.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLES	- 9 -
LISTES DES FIGURES	- 10 -
ABRÉVIATIONS	- 11 -
1. INTRODUCTION	- 12 -
1.1 MALADIE DE PARKINSON : GÉNÉRALITÉS	- 12 -
1.1.1 Épidémiologie	- 12 -
1.1.2 Physiopathologie	- 13 -
1.1.3 Clinique	- 19 -
1.2 DYSKINÉSIES	- 23 -
1.2.1 Sémiologie	- 23 -
1.2.2 Physiopathologie	- 25 -
1.3 LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE	- 26 -
1.3.1 Principe	- 26 -
1.3.2 Cibles anatomiques dans la maladie de Parkinson	- 27 -
1.3.3 Technique	- 28 -
1.3.4 Indication	- 30 -
1.3.5 Complications	- 30 -
1.3.6 Efficacité	- 30 -
1.4 STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE ET DYSKINÉSIES : ÉTAT DES LIEUX	- 32 -
2. OBJECTIFS	- 35 -
3. MATÉRIELS ET MÉTHODES	- 36 -
3.1 CADRE	- 36 -
3.2 POPULATION	- 36 -
3.3 CRITÈRES D'INCLUSION	- 36 -
3.4 CRITÈRES D'EXCLUSION	- 37 -
3.5 PARAMÈTRES CLINIQUES RECUEILLIS	- 37 -
3.6 TRAITEMENT DE L'IMAGERIE : LOCALISATION DES CONTACTS ACTIFS DE STIMULATION ET DÉTERMINATION DE LEURS COORDONNÉES	- 41 -
3.7 ANALYSE STATISTIQUE	- 45 -
3.7.1 Critères de jugement	- 45 -
3.7.2 Plan d'analyse statistique	- 45 -
4. RÉSULTATS	- 47 -
4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	- 47 -
4.1.1 Population à V0	- 47 -
4.1.2 Critère principal à V0	- 48 -
4.1.3 Caractéristiques associées au statut dyskinétique à V0	- 50 -
4.2 ÉVOLUTION DES DYSKINÉSIES APRÈS SCP ET FACTEURS PRÉDICTIFS	- 52 -
4.2.1 Évolution de la population à V1	- 52 -
4.2.2 Localisation des électrodes et paramètres de stimulation	- 53 -
4.2.3 Évolution des dyskinésies à V1	- 57 -
4.2.4 Facteurs associés à l'évolution des dyskinésies à V1	- 61 -
4.2.5 Facteurs prédictifs de l'évolution des dyskinésies à V1	- 62 -

4.2.6 Facteurs associés à l'apparition de dyskinésies de novo.....	- 70 -
5. DISCUSSION.....	- 72 -
5.1 REPRÉSENTATIVITÉ CLINIQUE DE NOTRE COHORTE.....	- 72 -
5.2 ÉVOLUTION DES DYSKINÉSIES À UN AN DE LA SCP	- 73 -
5.3 LOCALISATION DES ÉLECTRODES	- 75 -
5.4 FACTEURS PRÉDICTIONNELS.....	- 77 -
5.5 MÉCANISMES DE L'AMÉLIORATION DES DYSKINÉSIES	- 78 -
5.6 AGGRAVATION DES DYSKINÉSIES	- 80 -
5.7 LIMITES DE CE TRAVAIL.....	- 81 -
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	- 83 -
7. RÉFÉRENCES	- 84 -
8. ANNEXES	- 96 -
8.1 UNITED KINGDOM PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CRITERIA	- 96 -
8.2 MOVEMENT DISORDER SOCIETY –UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE III (MDS – UPDRSIII) ...	- 97 -
8.3 ÉCHELLE DE HOEHN & YAHR.....	- 98 -
8.4 MOVEMENT DISORDER SOCIETY - UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE IV (UPDRS IV)	- 99 -
8.5 ÉCHELLE DE MARCONI	- 102 -
8.6 MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA).....	- 103 -
8.7 ÉCHELLE D'ANXIÉTÉ DE HAMILTON.....	- 104 -
8.8 ÉCHELLE DE DÉPRESSION DE HAMILTON	- 105 -
8.9 LILLES APATHY RATING SCALE (LARS)	- 106 -
8.10 ÉCHELLE D'AUTOÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ39)	- 107 -
8.11 ÉCHELLE COMPORTEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON (ECMP)	- 108 -
9. RÉSUMÉS.....	- 109 -

Liste des tables

Table 1 : Caractéristiques cliniques des patients à V0.....	- 48 -
Table 2 : Scores de dyskinésies à V0.....	- 49 -
Table 3 : Facteurs associés au statut dyskinétique à V0.....	- 51 -
Table 4 : Caractéristiques cliniques des patients à V1.....	- 53 -
Table 5 : Localisation des contacts actifs des électrodes et combinaisons de localisations--	- 55 -
Table 6 : Paramètres électriques de stimulation à V1.....	- 55 -
Table 7 : Scores de dyskinésies à V1.....	- 57 -
Table 8 : Scores à l'échelle de Marconi à V0 et V1.....	- 60 -
Table 9 : Facteurs associés à l'évolution des dyskinésies à V1.....	- 62 -
Table 10 : Facteurs prédictifs des dyskinésies à V1 en analyse univariée.....	- 63 -
Table 11 : Analyse des facteurs prédictifs de l'évolution des dyskinésies à V1.....	- 63 -
Table 12 : Paramètres de stimulation selon l'évolution des dyskinésies à V1.....	- 66 -
Table 13 : Répartition des combinaisons de localisation des contacts actifs selon l'évolution... des dyskinésies à V1.....	- 66 -
Table 14 : Facteurs associés à l'apparition de dyskinésies <i>de novo</i> à V1.....	- 71 -

Listes des figures

Figure 1 : Ganglions de la base en coupe coronale (a) et axiale (b)	16-
Figure 2 : Circuit striato-thalamo-cortical physiologique.....	18 -
Figure 3 : Circuit striato-thalamo-cortical dans la maladie de Parkinson.....	19 -
Figure 4 : Subdivisions fonctionnelles et projections du noyau sous-thalamique.....	28 -
Figure 5 : Visualisation IRM du NST dans les 3 plans, coronal, axial et sagittal.	29 -
Figure 6 : Application de l'atlas sur les primitives.....	43 -
Figure 7 : Recalage de l'IRM pré-opératoire sur la TDM post-opératoire	43 -
Figure 8 : Visualisation des électrodes sur l'atlas et en 3D	44 -
Figure 9 : Sous-scores de l'UPDRS DYSK à V0	49 -
Figure 10 : Prévalence des dyskinésies et de leurs types à V0 selon l'échelle de Marconi. -	50 -
Figure 11 : Exemples de combinaison de localisation des contacts actifs.....	54 -
Figure 12 : Analyse de corrélation entre fréquence et UPDRS III On Stim On Med.....	56 -
Figure 13 : Évolution des sous-scores UPDRS IV 4.1, 4.2 et 4.6 entre V0 et V1	58 -
Figure 14 : Évolution des dyskinésies à V1 selon l'UPDRS DYSK.....	59 -
Figure 15 : Évolution à V1 des sous-types de dyskinésies selon l'échelle de Marconi	60 -
Figure 16 : Corrélation de l'UPDRS DYSK à V1 avec l'UPDRS IV à V0, l'UPDRS DYSK à V0 et le score de Marconi à V0.....	64 -
Figure 17 : Courbes ROC évaluant l'UPDRS DYSK à V0, l'UPDRS IV total à V0 et le score de Marconi à V0.....	65 -
Figure 18 : Variation du score UPDRS DYSK V1 selon la localisation des contacts actifs-	67 -
Figure 19 : Scores UPDRS III et UPDRS DYSK selon le nombre de contacts actifs dans le..... NST.....	67 -
Figure 20 : Variation du score UPDRS DYSK selon la localisation des contacts actifs....	68 -
Figure 21 : Corrélation des coordonnées Y avec les scores UPDRS III et UPDRS DYSK -	69 -

Abréviations

AC : Commissure Antérieure
AC-PC (ligne) : ligne entre la Commissure Antérieure et la Commissure Postérieure
AD : Agoniste(s) Dopaminergique(s)
AMS : Aire Motrice Supplémentaire
CP : Commissure Postérieure
COMT : Catéchol-O-méthyltransferase
ECMP : Echelle Comportementale de la Maladie de Parkinson
GPe : Globus Pallidum externe
GPi : Globus Pallidum interne
Hz : Hertz
MAO : Inhibiteur de Monoamine Oxydase
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LARS : Lille Apathy Rating Scale
L-dopa : Lévodopa
LEDD : L-Dopa Equivalent Daily Dose
MDS-UPDRS : Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
mg : Milligrammes
MOCA : Montreal Cognitive Assessment
MP : Maladie de Parkinson
µs : Microsecondes
NGC : Noyaux Gris centraux
NST : Noyau Sous-Thalamique
 AS : Associatif
 LI : Limbique
 SM : Sensorimoteur
PDQ-39 : Parkinson Disease Quotation-39
PHRC : Projet Hospitalier de Recherche Clinique
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
TCI : Trouble du Contrôle des Impulsions
TEED : Total Electrical Energy Delivered
V : Volt
V0 : Visite d’inclusion
V1 : Visite à 1 an post-opératoire
VTA : Volume Total d’Activation

1. INTRODUCTION

1.1 Maladie de Parkinson : généralités

En 1817, dans son essai intitulé « An Essay on the Shaking Palsy » (« Essai sur la paralysie tremblante ou *paralysis agitans* »), Sir James Parkinson fait une description détaillée de six patients présentant les symptômes d'une maladie qui prendra plus tard son nom sur la proposition du Professeur Jean-Martin Charcot, à l'Hôpital de la Salpêtrière. Sir James Parkinson a observé ces six patients pendant leur promenade quotidienne. Il montre dans ses écrits que les signes cliniques de cette maladie constituent un syndrome, une entité clinique propre.

« Le cas suivant avait été remarqué incidemment dans la rue. Le sujet était un homme d'environ 65 ans, d'une silhouette remarquablement athlétique. L'agitation des membres et notamment de la tête et de tout le corps était trop véhémence pour que cela fut désigné comme un tremblement. Il était en fait incapable de marcher ; son corps était tellement penché et sa tête tellement jetée vers l'avant, comme le contraignant à une course continuelle et à l'utilisation d'une canne qu'il projetait avec une force prodigieuse contre le pavé tous les cinq ou six pas pour maintenir une posture plus droite. Il me dit qu'il avait auparavant été marin et attribuait ses symptômes à une détention dans les geôles espagnoles, où il avait été confiné à même le sol pendant plusieurs mois. La maladie avait progressé jusqu'à ne lui laisser aucune perspective de rémission. C'était par ailleurs un homme peu compliant qui, en plus de l'aide d'un traitement médical, aurait eu besoin d'un soutien que seul l'hôpital aurait pu lui fournir. Il lui fut donc recommandé d'essayer ce qu'on aurait pu lui apporter par ce biais. Le pauvre homme, cependant, se révéla absolument opposé à toute intervention. »

1.1.1 Épidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) est en fréquence la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer (1,2). En France, 120 000 à 150 000 personnes sont touchées. Son incidence est identique dans toutes les régions du monde. Sa prévalence augmente en fonction

de l'âge, elle dépasse 1% après 65 ans et elle est de 4 % à l'âge de 85 ans. Il existe une prédominance masculine modérée, avec un sex-ratio de 1,13 (3). Selon le Global Burden of Disease, la MP est la pathologie neurologique qui a présenté l'augmentation de prévalence la plus forte entre 1990 et 2015 (3). Les prédictions indiquent que le nombre de patients souffrant de MP augmentera encore de manière significative dans les années à venir, en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie (4).

1.1.2 Physiopathologie

L'origine de la MP apparaît multifactorielle, résultant de facteurs génétiques multiples, de facteurs environnementaux et d'interactions entre les gènes et l'environnement.

1.1.2.1 Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été associés au développement de la MP (5). L'exposition aux pesticides, la consommation de produits laitiers, des antécédents de mélanome et des lésions cérébrales traumatiques sont associés à un risque accru de MP, alors qu'un risque réduit est associé au tabagisme, à la consommation de caféine, à des concentrations sériques d'urate plus élevées, à l'activité physique, et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (6).

1.1.2.2 Formes génétiques

On estime que 5 à 10 % des cas de MP sont d'origine génétique (7). On distingue les formes monogéniques autosomiques dominantes liées à des mutations des gènes *SNCA*, *LRKK2*, *VPS35* et les formes récessives associées à des mutations des gènes *PINK*, *PARKINE* ou *DJI* (8). Il existe également des facteurs de prédisposition génétique liés à des variants des gènes *LRRK2*, *SNCA*, *GBA* ou à des polymorphismes nucléotidiques : une méta-analyse de Genome Wide Associations Studies par Nalls *et al.* a pu mettre en évidence 28 variants à risque de MP sur 24 loci différents (9). Ces mutations génétiques sont associées à des phénotypes cliniques variables de la MP. Les porteurs de mutations du gène de la Glucosylcéramidase β (*GBA*) ont une plus grande probabilité de développer des troubles cognitifs, une instabilité posturale et de faire des chutes. Les patients avec une mutation du gène *PARKINE*, *PINK* ou *DJI* présentent

une atteinte cognitive rare, des fluctuations motrices et des dyskinésies précoces, une très bonne réponse thérapeutique et une évolution plus lente sur le plan moteur (7).

1.1.2.3 Histologie

Le diagnostic de certitude de la MP est classiquement anatomopathologique, la maladie se caractérisant principalement par deux lésions constantes : la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la région ventrolatérale de la substance noire et la présence d'une synucléinopathie définie par la présence de corps de Lewy dans le tronc cérébral (10). La perte neuronale prédomine au niveau de la *pars compacta* de la substance noire. Les symptômes moteurs apparaissent lorsqu'environ 50 % des neurones nigro-striés ont dégénéré avec une diminution de 80 % de la dopamine striatale (11). Les corps de Lewy sont des inclusions éosinophiles retrouvées dans les neurones et les neurites, constituées de protéines, principalement d'alphasynucléine (12). La théorie de Braak de la progression des lésions histologiques décrit une extension des lésions selon un schéma constant qui peut être décomposé en différents stades avec des stades tardifs associés aux signes cliniques de la maladie (13). La pathologie de type Lewy débute dans les neurones cholinergiques et monoaminergiques du tronc cérébral et dans le bulbe olfactif, puis s'étend aux régions cérébrales limbiques et néocorticales. Sa présence dans des zones autres que la *pars compacta* de la *substantia nigra* signerait d'autres atteintes cérébrales responsables des signes non moteurs de la maladie (bulbe optique, *locus coeruleus*, noyau du raphé). Des hypothèses d'une dissémination de proche en proche des corps de Lewy avec une accumulation d'alphasynucléine selon un mécanisme de type « prion » ont été formulées à partir de modèles animaux dans lesquels il a été montré qu'une injection d'alphasynucléine de forme fibrillaire dans un cerveau sain pouvait induire sa propagation avec la formation de pseudos corps de Lewy dans les régions adjacentes à la zone de l'injection (14,15). Bien que la perte neuronale dopaminergique de la substance noire et les dépôts d'alphasynucléine ne soient individuellement pas spécifiques de la MP, associées ces deux lésions sont nécessaires et spécifiques au diagnostic de MP idiopathique (16).

1.1.2.4 Mécanismes moléculaires

Les mécanismes aboutissant à la mort neuronale dopaminergique ne sont pas entièrement élucidés. Le lien entre alphasynucléine et perte neuronale n'apparaît pas constant en histologie, avec la mise en évidence chez certains sujets de lésions pathologiques de type corps de Lewy mais sans symptôme ni perte neuronale (17). Néanmoins, les données de la littérature montrent que les lésions anatomopathologiques de type Lewy mises en évidence au sein de la substance noire, la mort neuronale et les symptômes moteurs dopamine-dépendants semblent coïncider dans la maladie de Parkinson.

De plus, au niveau moléculaire, il est bien montré que l'alphasynucléine entraîne de nombreux dysfonctionnements cellulaires, impliquant et s'associant au stress oxydant, au stress endoplasmique, au défaut d'autophagie, à la dysfonction mitochondriale, au trouble du métabolisme lipidique et à la neuroinflammation (18).

1.1.2.5 Une molécule clef, la dopamine

Au niveau du système nerveux central, trois principaux groupes de neurones dopaminergiques synthétisent, stockent et libèrent de la dopamine :

- La voie nigrostriatale représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux et contrôle la motricité automatique. Leurs corps cellulaires se situent au niveau du *locus niger*. Ces neurones se projettent depuis le mésencéphale jusqu'au striatum constitué du noyau caudé et du putamen pour constituer la voie nigrostriée.
- La voie mésocortico-limbique est composée de corps cellulaires se situant dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et se projetant vers différentes structures limbiques.
- La voie tuberculo-infundibulaire allant du noyau arqué de l'hypothalamus à l'hypophyse est la voie impliquée dans la libération de la prolactine.

1.1.2.6 Ganglions de la base et circuit moteur

Les ganglions de la base sont constitués d'un ensemble de noyaux gris sous-corticaux interconnectés, recevant des projections du cortex et projetant vers le thalamus. Ils jouent un rôle fondamental dans la motricité. Ils sont impliqués dans la planification de l'action,

l'intégration sensorimotrice, l'apprentissage des tâches motrices et la détermination des paramètres basiques du mouvement (19).

D'un point de vue anatomique, les ganglions de la base regroupent principalement la substance noire, divisée en *pars compacta* et *pars reticulata*, le noyau sous-thalamique (NST), le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe) et le striatum formé par le noyau caudé et le putamen (**Figure 1**).

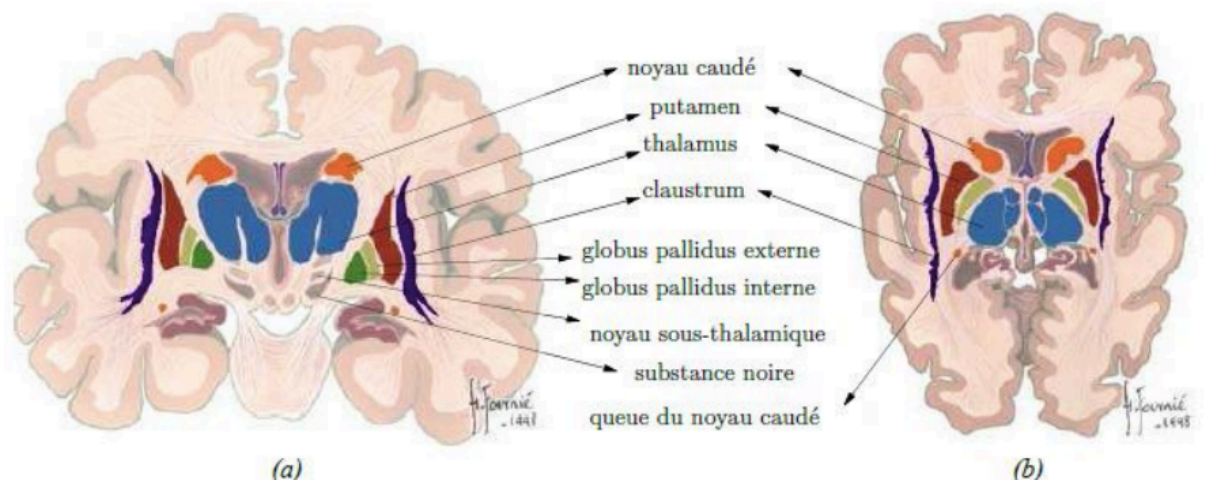


Figure 1: Ganglions de la base en coupe coronale (a) et axiale (b).

Dessins d'H. Fournié, 1998.

À cette organisation anatomique se juxtapose une organisation fonctionnelle. Les ganglions de la base forment avec le cortex cérébral et le thalamus un circuit striato-thalamo-cortical clé dans la motricité volontaire. En parallèle, il existe une organisation superposable définissant des circuits associatifs et limbiques impliqués dans des processus cognitifs et émotionnels.

Ce circuit moteur striato-thalamo-cortical démarre au niveau des cortex moteur et prémoteur et implique une connexion de type excitatrice avec les cellules du striatum. Selon le modèle classique, les neurones de projection du striatum déterminent une organisation en deux voies distinctes : une voie dite directe et une voie dite indirecte. Ces connexions striatofuges sont de nature GABAergique inhibitrice.

La voie directe naît des neurones striataux exprimant les récepteurs dopaminergiques D1, qui se projettent vers les structures de sortie des ganglions de la base (GPi et substance noire *pars reticulata*). Ces structures projettent leurs neurones vers le noyau ventro-latéral du thalamus ;

cette projection neuronale est également inhibitrice. La projection thalamo-corticale glutamatergique excitatrice facilite la décharge des neurones de l'aire motrice supplémentaire (AMS). La conséquence de l'activation du striatum par le cortex cérébral via la voie directe est donc, en retour, une activation des neurones de l'AMS au travers du noyau ventro-latéral du thalamus.

La voie indirecte naît des neurones de projection du striatum exprimant les récepteurs dopaminergiques D2 qui se projettent vers le GPe (projections GABAergiques inhibitrices). Les neurones du GPe adressent une projection GABAergique également inhibitrice vers le NST dont la projection vers le GPi et la *pars reticulata* de la substance noire est excitatrice. L'activation striatale via la voie indirecte résulte en une hyperactivation des structures de sortie des ganglions de la base et au final en une inhibition des neurones de l'AMS, cibles de la projection thalamo-corticale. La voie directe est donc globalement favorable au mouvement alors que la voie indirecte est inhibitrice renforçant le frein sur la voie thalamo-corticale. Parallèlement, la substance noire *compacta* module l'activité du striatum via des projections dopaminergiques excitatrices de la voie directe (médiée par les récepteurs D1) et inhibitrices de la voie indirecte (médiée par les récepteurs D2).

Au repos, les neurones du GPi et de la substance noire *pars reticulata* sont spontanément actifs et exercent une inhibition (frein moteur) sur le thalamus. L'activation corticale lors d'un mouvement excite les neurones du putamen, qui inhibent les neurones du GPi via la voie directe. Cette activation désinhibe la voie thalamo-corticale et facilite l'activité de l'AMS. Cette facilitation, ou levée du frein moteur, du GPi est renforcée par la *pars compacta* via son action sur le striatum : d'une part, les connexions D1 stimulent la voie directe, d'autre part, les connexions D2 inhibent la voie indirecte (dont l'action est globalement antagoniste du mouvement).

Il faut toutefois souligner que si ce modèle des voies directe et indirecte permet de comprendre certains aspects de la physiologie des ganglions de la base (**Figure 2**), l'organisation des réseaux qui interconnectent ces structures est en réalité extrêmement complexe. Il existe par exemple une voie hyperdirecte qui relie le cortex moteur au NST et qui jouerait un rôle clé dans le contrôle moteur (20). La dichotomie de la répartition des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 sur les neurones striataux ne serait par ailleurs pas stricte et certains d'entre eux exprimeraient les deux types de récepteurs (21).

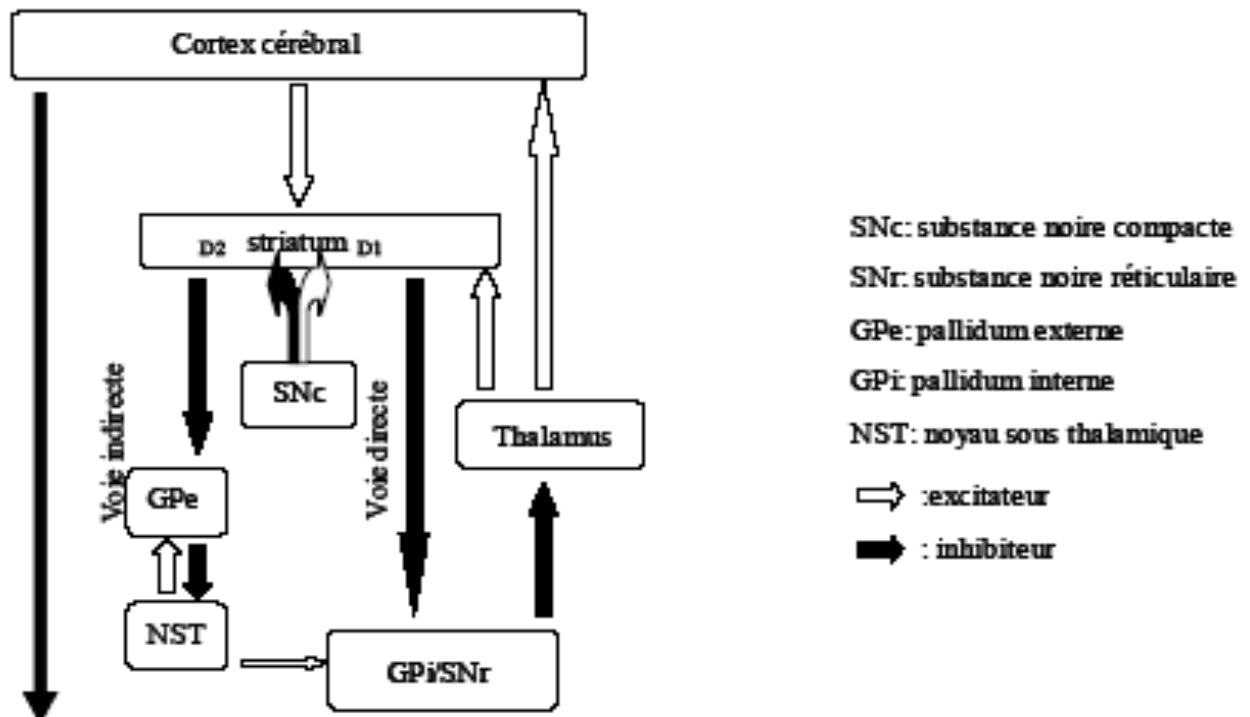


Figure 2 : Circuit striato-thalamo-cortical physiologique

D'après Boulanger, 2006.

Dans la MP, l'atteinte des neurones de la *pars compacta* rompt l'équilibre dopaminergique désorganisant le réseau des ganglions de la base. Selon le modèle actuellement le plus validé, la dénervation dopaminergique nigro-striée serait responsable d'une hypoactivité de la voie directe modulée par les récepteurs dopaminergiques D1 et d'une hyperactivité de la voie indirecte médiée par les récepteurs D2 (**Figure 3**) (22,23). La diminution de la stimulation dopaminergique du striatum induirait une augmentation de l'activité inhibitrice du GPi et de la *pars reticulata* sur le thalamus, et une diminution de l'activation des aires corticales motrices et pré-motrices par les projections thalamo-corticales, conduisant à un défaut du mouvement volontaire (24). Au sein de la voie indirecte, la levée d'inhibition du NST par le GPe aboutirait à une augmentation de l'activité du GPi qui à son tour entraînerait une inhibition du thalamus. L'ensemble de ces altérations conduirait alors à une perturbation et un appauvrissement du mouvement volontaire.

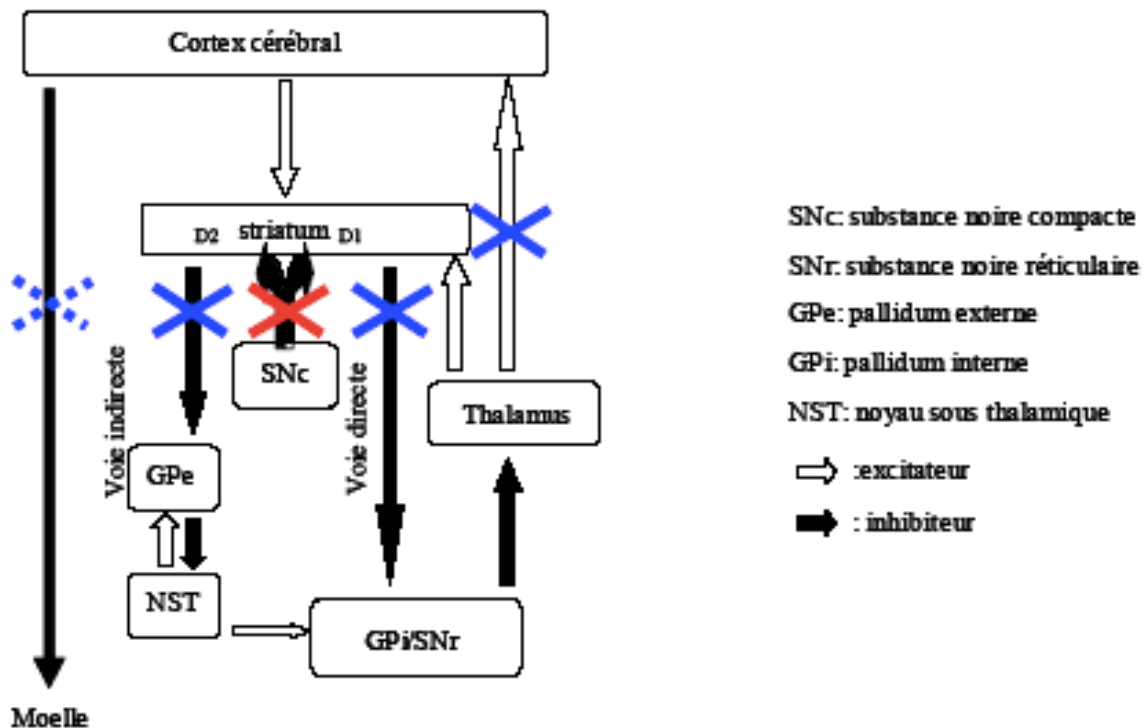


Figure 3: Circuit striato-thalamo-cortical dans la maladie de Parkinson

D'après Boulanger, 2006.

1.1.3 Clinique

1.1.3.1 Symptômes moteurs

Les symptômes moteurs de la MP se caractérisent classiquement par une triade motrice associant tremblement de repos, akinésie, et hypertonie, sur laquelle repose le diagnostic de syndrome parkinsonien (25).

Le tremblement de repos est révélateur de la maladie dans 60 à 70% des cas. Le tremblement est au départ unilatéral ou très asymétrique. Il apparaît volontiers au niveau de la main, du pied ou de la tête (lèvres, mâchoire, langue). Le tremblement disparaît lors de l'exécution de mouvements volontaires pour réapparaître quelques secondes après la fin de ceux-ci. Il est présent au repos, lorsque le segment de membre se retrouve en position de relâchement musculaire complet. L'enregistrement du mouvement par un accéléromètre met en évidence des oscillations rythmiques régulières de faible amplitude ayant un rythme lent (4 à 6 cycles par seconde). L'akinésie est la lenteur et la réduction de la mobilité automatique et volontaire.

Elle est volontiers associée à la rigidité de façon isolée dès les premiers stades de la maladie dans 20 à 30 % des cas.

L'hypertonie parkinsonienne est marquée par une prédominance aux muscles fléchisseurs. Elle est de type plastique (maintien de la position dans laquelle le membre est placé après manipulation par l'examineur). Asymétrique initialement, elle est continue, homogène et égale quel que soit le degré d'étirement exercé (« rigidité en tuyau de plomb »).

La MP est définie comme cliniquement établie lorsqu'il existe un syndrome parkinsonien, l'absence des critères d'exclusion absolus, la présence de 2 critères de support et l'absence de signes cliniques « drapeaux rouges » qui orienteraient vers une autre étiologie (Critères de la MDS, Postuma *et al.*, 2015, modifiés par Berg *et al.*, 2018) (25,26).

1.1.3.2 Symptômes non moteurs

Même si le diagnostic de la MP repose sur les effets cliniques moteurs du déficit en dopamine, la MP est associée à des altérations d'autres systèmes qui peuvent être à l'origine de symptômes non moteurs (27). Ces symptômes non moteurs comprennent la dysautonomie, les troubles du sommeil (troubles du comportement en sommeil paradoxal, insomnies, syndrome des jambes sans repos, somnolence), les troubles digestifs (gastroparésie, constipation), les troubles vésico-sphinctériens, l'atteinte psychiatrique (troubles thymiques, anxiété, apathie), les troubles de la vision des couleurs et les troubles cognitifs (atteinte visuo-spatiale, troubles de l'attention) (28). Leur présence est associée à une réduction importante de la qualité de vie (29).

Ces symptômes résultent de l'extension des lésions histologiques à différentes structures cérébrales : système nerveux autonome, noyaux latéraux de l'hypothalamus, noyau dorsal du vague, *locus coeruleus*, noyau d'Edinger-Westphal, colonnes intermedio-latérales de la moelle et ganglions sympathiques périphériques.

Certains symptômes non moteurs surviennent parfois près de 20 ans avant l'apparition des signes moteurs ; c'est le cas notamment de l'anosmie, de la constipation ou des troubles du sommeil paradoxal (30).

1.1.3.3 Traitement médicamenteux

À ce jour, les traitements pharmacologiques disponibles sont des traitements symptomatiques s'adressant essentiellement aux symptômes dopa-sensibles. Trois approches peuvent se combiner :

- la supplémentation dopaminergique par l'apport de Lévodopa (L-dopa) exogène,
- la stimulation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques,
- la réduction du catabolisme de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques.

La dopamine ne pouvant pas directement être utilisée en thérapeutique, du fait de son incapacité à passer la barrière hémato-encéphalique, c'est la L-dopa, son précurseur, qui est utilisée, associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Celle-ci est absorbable par le tube digestif et passe la barrière hémato-encéphalique par un mécanisme de transport compétitif avec les acides aminés neutres.

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques. Ils se caractérisent par une demi-vie plus longue, une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-dopa. Toutefois, leur utilisation en première intention permettrait de retarder l'apparition des dyskinésies (31).

Ils vont néanmoins être pourvoyeurs de Troubles du Contrôle des Impulsions (TCI), trouble comportemental caractérisé par l'impossibilité de résister à une pulsion d'avoir une activité source de plaisir, devenant nocive par excès (32,33). Ces troubles touchent préférentiellement les hommes jeunes traités par agonistes dopaminergiques pour une maladie ayant une longue durée d'évolution. Le jeu pathologique est le TCI le plus fréquemment rencontré ; viennent ensuite l'hypersexualité, les achats compulsifs, les troubles alimentaires et le punding (tâches répétitives sans cause ni but). Les formes les plus sévères réalisent le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), un comportement d'addiction au traitement antiparkinsonien.

Les inhibiteurs sélectifs de la MAO B centrale (IMAO-B) passent la barrière et diminuent ainsi le catabolisme de la dopamine et augmentent par conséquence le tonus dopaminergique striatal. En association à la L-dopa, ils augmentent environ de 10 % son efficacité.

Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT) inhibent la Catéchol-O-Méthyl transférase (COMT) qui du fait de son action diminue la biodisponibilité de la L-dopa. L'usage de son inhibiteur augmente donc la biodisponibilité, mais aussi la demi-vie de la L-dopa.

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe A, l'action antiparkinsonienne de l'Amantadine a été découverte de manière fortuite. Son efficacité

antiparkinsonienne est plus faible que celle de la L-dopa, et son utilisation est principalement déterminée par son effet antidyskinétique (34).

1.1.3.4 Évolution

La maladie de Parkinson évolue classiquement en trois phases successives : une phase dite de "lune de miel" avec un bon contrôle des symptômes moteurs, une phase de complications motrices et enfin une phase de déclin caractérisée par l'apparition ou la majoration de la fréquence et de la sévérité des symptômes moteurs ou non moteurs résistants au traitement dopaminergique. Une autre difficulté dans la prise en charge au long cours de la MP est déterminée par l'existence d'effets indésirables des traitements dopaminergiques tels que les TCI.

La lune de miel se caractérise par une réponse totale ou subtotale des symptômes moteurs au traitement, durant en moyenne de 3 à 8 ans.

Néanmoins, le traitement dopaminergique substitutif ne ralentit en rien la perte neuronale, qui progresse avec l'évolution de la maladie. La libération dopaminergique présynaptique résiduelle de la substance noire agit comme une réserve en dopamine, assurant une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Lorsque la perte neuronale atteint 95%, la stimulation devient pulsatile, dépendante des taux plasmatiques de L-dopa dont les fluctuations sont favorisées par la demi-vie courte de la L-dopa et une absorption irrégulière (interférence des repas, gastroparésie...). De ce fait, la réponse à la prise des traitements anti-parkinsoniens se modifie avec l'évolution de la maladie. On désigne classiquement sous le terme de complications motrices l'association de fluctuations des symptômes - moteurs et non moteurs - et l'apparition de mouvements involontaires, les dyskinésies (*cf.* paragraphe 1.2). Les fluctuations motrices comportent des fluctuations prévisibles en lien avec les prises du traitement dopaminergique (akinésie de fin de dose, nocturne ou matinale, dyskinésies) et des fluctuations imprévisibles sans rapport avec le traitement (effet On/Off, akinésie paradoxale). Les manifestations non motrices peuvent également varier avec les prises médicamenteuses : on parle de fluctuations non motrices. Ces symptômes, plus difficiles à identifier (douleurs, symptômes psychiques ou végétatifs) peuvent se présenter de manière concomitante aux fluctuations motrices, dans les phases Off (cas le plus fréquent) mais également dans les phases On motrices.

Plus tardivement (10 à 15 ans en moyenne après le diagnostic), la maladie entre dans une phase dite de déclin. Elle est définie par la survenue avec une fréquence et une sévérité accrue de symptômes résistants aux traitements dopaminergiques et en particulier : (i) de troubles de la marche et de l'équilibre et (ii) de déficits cognitifs. L'apparition de ces manifestations est associée à une augmentation de la mortalité à moyen terme (35). L'instabilité posturale et les troubles de la marche sont des signes tardifs de la MP, qui surviennent chez jusqu'à 80% des patients selon les séries, après 10 à 15 ans d'évolution. On observe un freezing, qui peut être sensible ou non à la L-dopa (enrayage cinétique à l'initiation ou lors de la marche) et la perte des réflexes d'adaptation posturale avec rétropulsion (36). L'instabilité posturale est alors peu sensible voire résistante aux traitements dopaminergiques. Les troubles cognitifs vont se majorer progressivement pouvant aboutir à un tableau de démence. Elle survient chez environ 20 à 40 % des patients dont l'efficacité cognitive globale se dégrade après des années d'évolution. Il s'agit d'une démence sous-corticale caractérisée par une majoration du ralentissement cognitif, une aggravation notable des troubles dysexécutifs, et l'apparition de phénomènes psychotiques mineurs (illusions, fausses présences) puis d'hallucinations visuelles et non visuelles voire de véritables délires (37).

1.2 Dyskinésies

1.2.1 Sémiologie

Les complications motrices touchent 40% des patients après 4 à 6 ans de traitement (38). Parmi celles-ci, les dyskinésies sont des mouvements anormaux pouvant apparaître chez les patients parkinsoniens traités de manière chronique avec de la L-dopa. Elles ont été décrites pour la première fois par Cotzias *et al.* en 1969 (39). Il s'agit de mouvements involontaires débutant le plus souvent controlatéralement à l'hémisphère cérébral le plus affecté par la MP et touchant principalement les muscles faciaux, le cou, les membres supérieurs et inférieurs, et le tronc (40). Leur prévalence augmente au cours de l'évolution de la maladie et près de 90% des patients à 9 ans d'évolution de la maladie vont présenter des dyskinésies (38).

Les dyskinésies peuvent être divisées en trois types selon les patterns de mouvement et leur relation temporelle à la prise de L-dopa : les dyskinésies de pic de dose, les dyskinésies de OFF et les dyskinésies biphasiques :

-Les **dyskinésies de pic de dose** surviennent en période d'amélioration maximale des symptômes parkinsoniens et sont contemporaines des taux plasmatiques élevés de L-dopa. Elles sont les plus fréquentes. Elles sont majoritairement de type choréo-balliques. Majorées par le stress ou l'activité, elles sont généralement asymétriques. Ces dyskinésies peuvent être limitées en réduisant les doses de L-dopa (41).

-Les **dyskinésies dites de « off »** sont dystoniques et douloureuses. Les postures dystoniques sont dues à la contraction simultanée et soutenue des muscles agonistes et antagonistes. Localisées fréquemment à l'extrémité du membre inférieur, elles surviennent essentiellement le matin avant la prise du traitement (42). Elles peuvent également toucher le visage, les muscles laryngés et respiratoires.

-Les **dyskinésies biphasiques** ont initialement été dénommées Parkinsonisme-Dystonie-Amélioration-Dystonie-Parkinsonisme par Muenter *et al.* en 1997 (38). De nature dystonique ou ballique, les dyskinésies de début et fin de dose prédominent aux membres inférieurs. Elles marquent le début ou la fin de l'effet thérapeutique, annonçant, pour les premières, l'efficacité du traitement et, pour les secondes, le retour à l'état parkinsonien. Elles sont moins fréquentes que les dyskinésies de pic de dose et sont généralement présentes chez des patients jeunes avec une akinésie sévère et une bonne réponse à la L-dopa (43).

Les différents types de dyskinésies peuvent coexister ou apparaître alternativement chez le même patient.

Les dyskinésies ont des facteurs de risque multiples. Un âge précoce de début de la maladie, la durée de l'évolution de la maladie, la durée de traitement par L-dopa sont des facteurs de risque bien identifiés (40,44). Dans plusieurs études, les femmes étaient plus susceptibles de présenter des dyskinésies et le délai d'apparition des dyskinésies était plus court chez elles (45). Les phénotypes très akinétiques étaient également plus souvent associés à des dyskinésies que les phénotypes très tremblants (46). En plus de la durée d'exposition à la L-dopa, la dose quotidienne de L-dopa apparaît un facteur clé. Même si plusieurs études rapportent que de la L-dopa même à haute dose n'induisait pas de dyskinésie chez les sujets sains, la L-dopa à haute dose peut induire des dyskinésies chez le singe (47). Dans une large étude multicentrique ELLADOPA, la L-dopa à haute dose induisait des dyskinésies de manière plus précoce chez des patients naïfs de traitements que la L-dopa à faible dose (48).

Au cours de la maladie, la durée d'effet de la prise de L-dopa se raccourcit, un effet fin de dose survient alors que le seuil d'apparition de dyskinésies s'abaisse et que le seuil de l'efficacité

thérapeutique devient plus élevé ; la fenêtre thérapeutique devient donc plus étroite avec le temps.

Outre le raccourcissement de la réponse à chaque prise de L-dopa liée au raccourcissement de la demi-vie striatale, les patients vont développer des dyskinésies pour des doses de L-dopa de plus en plus faibles, conduisant finalement à une réponse plus imprévisible et à un rétrécissement de la fenêtre thérapeutique. La réponse au traitement va être plus imprédictible sans lien évident avec la dose de L-dopa et vont apparaître des effets On-Off.

1.2.2 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques des dyskinésies ne sont pas encore entièrement élucidés à ce jour. Deux facteurs sont nécessaires pour l'apparition des dyskinésies : un traitement chronique par L-dopa à dose élevée et une dénervation dopaminergique (49). En effet, des sujets sains traités avec de la L-dopa pendant de longues périodes, à des doses similaires à celles utilisées dans la MP, ne développent pas de dyskinésies.

Plusieurs mécanismes centraux et périphériques ont été proposés : une perte de plasticité neuronale, la prise de protéines alimentaires, un rôle des récepteurs à la dopamine D3 anormalement présents dans le striatum et un rôle des récepteurs glutamatergiques (50).

Alors que les facteurs digestifs (prise de protéines, absorption intestinale) sont plus pertinents dans les fluctuations et les effets « fin de dose » associés au traitement chronique par la L-dopa, les mécanismes centraux pharmacodynamiques sont au premier plan dans la genèse des dyskinésies.

Au niveau post-synaptique, le comportement des récepteurs dopaminergiques semble modifié par les stimulations répétitives en dopamine. Leur sensibilité se majore, on parle d'effet priming : dès la modification du taux de dopamine, les récepteurs post-synaptiques « libèrent » l'activité neuronale et les programmes moteurs, faisant apparaître des mouvements anormaux involontaires (46). Les traitements de courte durée d'action et produisant une stimulation pulsatile des récepteurs à la dopamine post-synaptiques sont plus susceptibles d'induire des dyskinésies que les traitements à action prolongée qui produisent une stimulation continue du récepteur (51). Un agoniste des récepteurs D2 administré chez des singes exposés au MPTP améliorait l'état moteur quand il était administré de manière continue mais induisait un tableau choréique quand l'administration était pulsatile (52).

Plusieurs études récentes sont également en faveur d'une hyperactivité du système glutamatergique au niveau des ganglions de la base. La stimulation intermittente chronique de

récepteurs dopaminergiques ayant normalement une activité tonique aboutit à des altérations dans les voies de signalisation cellulaire dans les neurones du striatum, avec une potentialisation des signaux glutamatergiques (53).

Il a été montré qu'il existe des facteurs de susceptibilité génétique aux dyskinésies qui peuvent prédisposer les patients aux dyskinésies et à un sous-type de dyskinésies par rapport à un autre : on peut citer des mutations du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), des polymorphismes des gènes des transporteurs de la dopamine, des polymorphismes de la COMT (44).

Les dyskinésies constituent un problème invalidant limitant la dopathérapie et compromettant le bénéfice moteur du traitement. Les patients souffrant de dyskinésies ont une diminution de leur qualité de vie majorée par rapport aux patients sans dyskinésies (54). Des doses plus faibles et une administration plus fréquente de la L-dopa peuvent réduire les dyskinésies chez certains patients, mais également, de ce fait, engendrer une majoration des fluctuations motrices. Des traitements de seconde ligne des symptômes moteurs ont donc été développés afin de pallier ces complications motrices. Deux d'entre eux font appel à une administration continue d'un traitement pharmacologique : l'infusion intra-digestive continue de L-Dopa ou la perfusion continue sous-cutanée d'agoniste dopaminergique (pompe à Apomorphine). Le dernier est un traitement chirurgical, la stimulation électrique continue de structures cérébrales profondes habituellement désignée sous le terme de stimulation cérébrale profonde.

1.3 La stimulation cérébrale profonde

1.3.1 Principe

La stimulation cérébrale profonde est un traitement neurochirurgical stéréotaxique invasif non lésionnel consistant à effectuer l'implantation d'électrodes dans des structures cérébrales profondes pour permettre leur modulation directe ainsi que celle de leur réseau d'aval via l'administration d'un courant électrique permanent. L'émergence de cette chirurgie a été permise par la convergence (i) des connaissances anatomiques et fonctionnelles issues des chirurgies lésionnelles, (ii) d'une meilleure compréhension de la physiologie des ganglions de la base et en particulier du rôle du NST dans l'apparition des symptômes moteurs (23), (iii)

d'innovations technologiques (cadre de stéréotaxie permettant le repérage avec précision en 3D d'une structure anatomique située dans la profondeur du cerveau non directement accessible, imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant l'identification de cette structure anatomique).

Bien que son efficacité soit établie, les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement élucidés. Devant des effets bénéfiques similaires à ceux des traitements lésionnels, il a été initialement supposé que la SCP inhibe les neurones localement. A l'opposé, devant le rôle excitateur du NST sur le GPi, l'hypothèse inverse d'excitation neuronale déclenchée par la SCP a été formulée. Actuellement, le modèle privilégié est celui de la « lésion informationnelle » : la SCP dissocierait les signaux d'entrée et de sortie, ce qui empêcherait le passage du flux d'informations anormales à travers le site de stimulation.

1.3.2 Cibles anatomiques dans la maladie de Parkinson

Le NST est le plus petit noyau des ganglions de la base. Il est situé dans la région ventrale du thalamus, au contact de la partie rostrale de la substance noire (55). Il a pour particularité d'être la seule structure des ganglions de la base qui émet des projections glutamatergiques (56). Le NST est fonctionnellement subdivisé en trois territoires : le NST sensorimoteur dorsolatéral, le NST associatif intermédiaire, et le NST limbique antérieur. Le NST reçoit des projections issues du cortex, du GPe, de la substance noire (57,58) et projette sur différentes cibles (**Figure 4**). Le territoire sensorimoteur reçoit des entrées du cortex moteur primaire organisées de manière somatotopique et projette à la fois sur le GPe et le GPi. Le territoire associatif du NST reçoit des entrées du cortex préfrontal dorsolatéral et des aires oculaires frontales et projette sur la substance noire, qui est impliquée dans le contrôle oculomoteur et les aspects cognitifs du comportement moteur. Le territoire limbique reçoit des informations du cortex préfrontal médial et du cortex cingulaire antérieur et projette sur le pallidum ventral et médial, qui contrôlent les aspects motivationnels et émotionnels du comportement moteur.

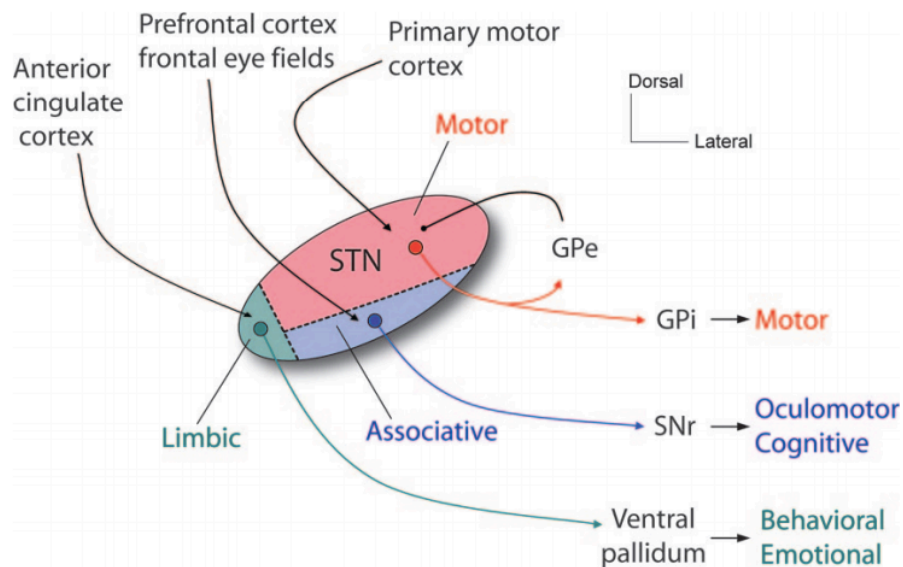


Figure 4: Subdivisions fonctionnelles et projections du noyau sous-thalamique

D'après Benarroch et al., 2008.

Dans les modèles animaux, la lésion chirurgicale du NST a permis une amélioration de l'état moteur (23). Chez l'homme, la subthalamotomie n'a été utilisée qu'avec parcimonie dans la MP, en raison du risque d'hémiballisme ou d'hémichorée controlatérale à la lésion (59). La stimulation cérébrale profonde du NST a été pratiquée la première fois chez l'être humain en 1993 par l'équipe du Pr Benabid (60). La cible de la stimulation était le territoire sensorimoteur du NST. Il a en effet été montré qu'il existe une corrélation négative entre la distance entre ce territoire dont le repère anatomique est la bordure médiale du NST et l'efficacité de la SCP (61). C'est actuellement la cible privilégiée par les équipes françaises de SCP.

Deux autres cibles thérapeutiques de la MP ont été rapportées. Le noyau ventral intermédiaire au sein du thalamus moteur est également une cible de stimulation du fait de sa forte efficacité anti-tremorique (62). La SCP du GPi est, elle, très efficace sur les dyskinésies (63).

1.3.3 Technique

La cible anatomique est d'abord localisée par une IRM cérébrale en condition stéréotaxique : le NST apparaît sous la forme d'un hyposignal en séquence T2 (**Figure 5**).

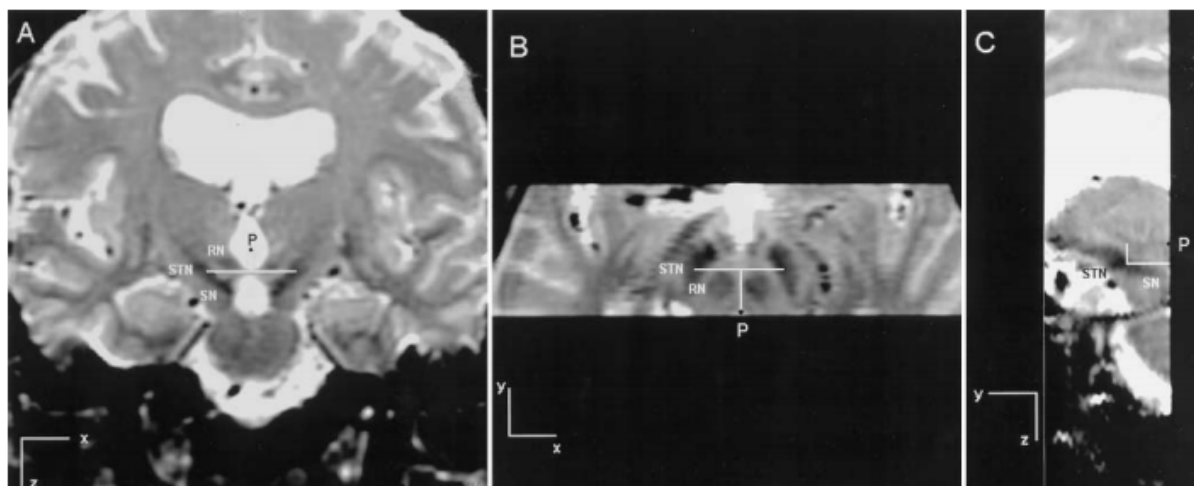


Figure 5 : Visualisation IRM du NST dans les 3 plans, coronal, axial et sagittal

D'après Bejjani et al., 2000.

Selon les centres, 3 à 5 microélectrodes peuvent être utilisées pour compléter le repérage anatomique par un repérage électrophysiologique (enregistrement multi-unitaire extracellulaire permettant l'identification de l'activité spécifique des neurones du NST et des structures anatomiques de proximité : noyau thalamique, zona incerta et substance noire principalement).

La chirurgie éveillée permet également de vérifier le bon emplacement de la microélectrode retenue avant son remplacement par l'électrode définitive en réalisant un testing clinique de l'effet d'une stimulation aiguë ; cela permet de vérifier l'efficacité et l'absence d'effet secondaire de la stimulation. Le chirurgien procède alors au remplacement de la microélectrode sélectionnée par une électrode de stimulation chronique quadripolaire (4 plots). Après fixation de l'électrode au crâne, on la relie via une extension à un neurostimulateur implanté généralement dans la région sous-claviculaire.

Le choix du contact actif, le meilleur rapport bénéfices/effets secondaires et les paramètres sont ensuite ajustés selon l'effet clinique et définis par le type de stimulation (monopolaire, double monopolaire, bipolaire, entrelacée), par la fréquence des impulsions (80 à 250 Hz, plus fréquemment à 130Hz), par la durée des impulsions (60 à 120 μ s) et par la tension (usuellement inférieure à 4.5 Volts).

1.3.4 Indication

La SCP s'adresse à une population de patients souffrant de complications motrices de la MP persistantes en dépit d'une optimisation de leur traitement médical. La qualité de la dopa-sensibilité, l'absence de troubles cognitifs et de troubles psychiatriques non contrôlés sont des critères primordiaux d'opérabilité (Conférence de Consensus HAS, 2015). Cela limite ce traitement à un nombre restreint de patients (5 à 10 %) au sein de la population parkinsonienne. La question de l'indication de la stimulation cérébrale profonde bilatérale du NST dans le traitement des signes axiaux est un sujet délicat, certains symptômes comme le freezing pouvant dans certains cas être améliorés mais aussi aggravés par la SCP (64).

1.3.5 Complications

Les complications peuvent être secondaires à la procédure chirurgicale : hémorragies cérébrales dans 1 à 2 % des cas, infections (3-10 % des cas en fonction des séries), une confusion transitoire dans 10 % des cas, particulièrement chez les sujets âgés ou ayant une détérioration cognitive débutante.

Les effets secondaires directs de la stimulation comprennent les symptômes réversibles à l'arrêt de celle-ci. Les manifestations varient en fonction de la cible et du positionnement des électrodes : prise de poids, troubles comportementaux (apathie, hypomanie voire manie), dystonie pyramidale, dysarthrie, freezing, apraxie de l'ouverture des yeux. Ils peuvent être limités par l'utilisation d'un potentiel électrique inférieur au seuil de survenue de l'effet secondaire. Dans certains cas, l'amélioration clinique ne peut se faire sous ce seuil et le clinicien doit faire le choix d'un compromis entre bénéfice thérapeutique et effets secondaires.

1.3.6 Efficacité

Depuis les premières études de Benabib et Pollak démontrant la valeur de la stimulation du NST, de nombreuses études ont confirmé son efficacité sur les symptômes moteurs.

L'amélioration motrice de l'UPDRS III était en moyenne de 25 à 69 % dans les cohortes rapportées dans la littérature, concernant des patients avec une maladie de Parkinson évoluée avec des fluctuations anciennes (65,66). La SCP des NST permettait une réduction de

l'akinésie, de la rigidité et du tremblement (triade parkinsonienne), un lissage des fluctuations motrices, une amélioration de la marche.

Plusieurs essais randomisés ont montré la supériorité de la stimulation cérébrale profonde par rapport au traitement médicamenteux seul sur l'état moteur et la qualité de vie. Deuschl *et al.* retrouvait une amélioration motrice significativement supérieure chez 78 patients traités par SCP du NST avec un score UPDRS III en ON de 13.7 ± 7.2 à six mois contre 22.5 ± 7.9 à l'inclusion, alors que l'UPDRS III restait inchangé chez les patients sous traitement médicamenteux seul (17.5 ± 10.6 à l'inclusion et 17.3 ± 9.6 à six mois) (67). Les résultats de la SCP étaient également positifs chez des patients plus jeunes avec des fluctuations précoces. Chez 122 patients stimulés précocement à 7,5 années d'évolution de la maladie, le score UPDRS III s'améliorait de 53% à 2 ans de la stimulation et la différence entre le groupe stimulé et les patients sous traitement médicamenteux seul était de 16,4 points à l'UPDRS III en faveur de la neurostimulation (68).

La SCP permettait une réduction de la posologie des traitements antiparkinsoniens à un an de l'ordre de 50 % en moyenne dans les différentes études (68,69).

A plus long terme, un effet moteur positif était toujours observé à 10 ans, prédominant sur le tremblement et la rigidité, même s'il était inférieur à celui obtenu à un an de stimulation (70,71).

Les facteurs prédictifs de l'efficacité de la SCP mis en évidence étaient un âge précoce de début de la maladie et une durée courte d'évolution de la maladie (72), un score moteur sévère en Off en pré-opératoire, des fluctuations sévères (73). Les signes axiaux en Off étaient au contraire associés à un pronostic plus péjoratif à 8 ans (71).

Le réglage des paramètres de stimulation était l'un des points déterminants de l'efficacité de la SCP. Le voltage était le facteur le plus critique pour modifier l'activité du NST par rapport à des changements d'autres paramètres, à énergie constante délivrée. Chez 12 patients étudiés par Moro *et al.*, en 2002, le bénéfice moteur le plus important était obtenu à 3 Volt, sans amélioration supplémentaire à des voltages supérieurs (74). Les meilleurs résultats moteurs étaient obtenus par la stimulation à haute fréquence avec une amélioration de l'akinésie et de la rigidité à partir de 50 Hz avec un effet plateau entre 130 et 185 Hz (74). Les études initiales s'intéressant aux effets de la variation de la durée d'impulsion entre 60 et 450 μ s sur l'efficacité

de la stimulation et ses effets secondaires montraient une meilleure fenêtre thérapeutique à des durées d'impulsion basses. Une durée d'impulsion de 60 μ s était établie comme optimale pour un contrôle des symptômes sans effet secondaire. Actuellement, l'utilisation d'une durée d'impulsion ultra courte semble prometteuse (75).

Sur la base des connexions connues du NST, la stimulation propre du NST (comparativement aux fibres adjacentes externes au NST) et plus précisément la stimulation de la région dorso-latérale comparativement à la région ventro-médiale semblerait pouvoir être associée à de meilleurs résultats moteurs. L'analyse de la littérature montre en effet qu'une stimulation dans le NST est associée à une meilleure amélioration motrice (61,76). Dans une cohorte de 262 patients de Welter *et al.*, les meilleurs résultats moteurs étaient obtenus avec une stimulation par des contacts actifs situés dans le NST par rapport à une stimulation hors du NST : l'amélioration de l'UPDRS III était de 64% pour une stimulation dans le NST contre 49% hors du NST dans la *zona incerta*. La stimulation des structures extérieures à la NST, tels que la *zona incerta* ou le noyau lenticulaire, avaient des résultats fortement variables allant de l'amélioration à l'aggravation des symptômes (76).

L'analyse de la littérature est assez pauvre concernant les différences d'efficacité selon le territoire fonctionnel du NST stimulé. Il semble qu'un meilleur pronostic puisse être associé à une stimulation dans la région sensorimotrice, plus dorso-postérieure. Aviles-Olmos *et al.* retrouve un pronostic moteur plus favorable chez 41 patients quand un contact actif est situé dans la région sensori-motrice du NST (77). Yokoyama *et al.* dans une série de 17 patients montrait que la stimulation autour de la limite dorsale du NST permettait l'amélioration la plus importante des symptômes moteurs (78).

1.4 Stimulation cérébrale profonde et dyskinésies : état des lieux

Les données de la littérature concordent pour montrer que la stimulation cérébrale profonde des NST améliore de manière significative les dyskinésies (67,71,79–81). Chez 49 patients suivis sur 5 ans après SCP des NST, le sous-score de l'UPDRS IV concernant les dyskinésies était à $1,9 \pm 0,8$ avant chirurgie (79). A 6 mois post-opératoire, il était de $0,7 \pm 0,8$. La sévérité des dyskinésies était diminuée de 63,1% à 12 mois, de 68,4% à 36 mois et de 57,8% à 60 mois

après chirurgie. Une étude randomisée contre traitement médicamenteux seul chez 156 patients stimulés montrait une amélioration significativement plus importante sur l'échelle de dyskinésie UDysRS avec 54 % d'amélioration (67). La durée de On sans dyskinésies rapportée par un agenda du mouvement était augmentée de 4,4 heures par jour chez les patients stimulés.

La SCP semblait améliorer tout le spectre des dyskinésies. Krack *et al.* a étudié 8 patients souffrant de dyskinésies sévères, associant dyskinésies biphasiques, dyskinésies de pic de dose et dystonie de Off. Après SCP, la dystonie de Off était réduite de 90% à six mois. La durée des dyskinésies de pic de dose et des dyskinésies biphasiques était diminuée de 52% et la sévérité de 68% dans la vie courante. Au test à la L-dopa effectué 6 mois après la SCP à la même dose qu'en pré-opératoire, les dyskinésies biphasiques étaient diminuées de 50% et les dyskinésies de pic de dose de 30 %. Chez 76 patients évalués par l'échelle UDysRS, l'amélioration portait aussi bien sur les dyskinésies de ON que sur les dyskinésies de Off (82).

Sur le long terme, il semble persister un bénéfice de la SCP sur les dyskinésies à 10 ans. Merola *et al.* a étudié à long terme un groupe de patients stimulés et un groupe de patients non opérés pour raisons extérieures à la MP alors que le bilan d'opérabilité était favorable (83). A 6 ans, l'amélioration des fluctuations motrices et des dyskinésies était plus importante chez les patients implantés que chez les patients traités médicalement. A 10 ans, chez 18 patients, les scores UPDRS IV de sévérité et de durée des dyskinésies étaient encore significativement améliorés par rapport à l'état pré-implantation (71).

L'effet antidyskinésiant de la SCP du NST était observé à des paramètres optimaux pour réduire l'akinésie et la rigidité. L'augmentation de la TEED montrait un effet prodyskinésiant (74). A TEED constante, des dyskinésies et des dystonies ont été observées pour des voltages supérieurs à 5 V. Des fréquences supérieures à 190 à 220 Hz induisaient des dyskinésies à amplitude et durée d'impulsion constantes (84).

Les données concernant l'effet sur les dyskinésies de la localisation des électrodes restent discordantes à ce jour. Yelnik *et al.* rapporte une amélioration de la durée des dyskinésies de 93.3% et de 100% pour des contacts localisés respectivement dans le NST et hors du NST, et une amélioration de la sévérité de 78 % et 88.9 % pour des contacts localisés respectivement dans le NST et hors du NST. En revanche, Paek *et al.* décrivent une amélioration significativement plus importante des dyskinésies chez des patients dont les deux contacts actifs

étaient dans le NST versus les patients avec un seul contact actif dans le NST ; ces patients étaient eux-mêmes plus améliorés que les patients dont les deux contacts actifs étaient hors du NST (85).

Au final si l'effet de la SCP apparaît largement positif sur la dyskinésies, l'amélioration des dyskinésies ne survient pas chez tous les patients et son effet n'est pas exactement le même sur les différents types de dyskinésies. Plusieurs questions restent donc non résolues. De plus, la localisation optimale des électrodes et les facteurs prédictifs de l'amélioration sont encore à déterminer.

2. OBJECTIFS

L'**objectif principal** de ce travail était d'évaluer l'évolution des dyskinésies après SCP du NST à un an de l'implantation et d'en rechercher des facteurs prédictifs.

Les **objectifs secondaires** étaient :

- d'étudier l'évolution des différents sous-types de dyskinésies à un an de l'implantation,
- d'étudier l'association entre la localisation des contacts actifs des électrodes et l'évolution des dyskinésies à un an de l'implantation,
- de déterminer les facteurs associés à l'apparition de dyskinésies à un an de l'implantation.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.1 Cadre

Ce projet de thèse était une étude ancillaire du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease (PREDI-STIM), piloté par le CHRU de Lille.

Débutée le 18 novembre 2013, l'objectif de l'étude PREDI-STIM est de déterminer les facteurs prédictifs ou modulateurs des résultats de la stimulation subthalamique dans la MP à 1, 3 et 5 ans. C'est une étude prospective, observationnelle, multicentrique ayant inclus des patients issus de 17 centres de référence de la MP en France. L'étude est toujours en cours, mais les inclusions sont achevées.

Notre étude ne comprenait aucune procédure supplémentaire par rapport à celles déjà programmées dans PREDI-STIM. Il n'y avait pas de risque supplémentaire par rapport à ceux décrits pour l'étude PREDI-STIM.

3.2 Population

Nous avons inclus les patients de la cohorte PREDI-STIM ayant déjà effectué leur visite à 1 an post-opératoire (V1).

3.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de l'étude PREDISTIM étaient les suivants :

- MP selon les critères de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria définis par Hughes en 1992 (86)(Annexe 1),
- MP de plus de 5 ans d'évolution,
- âge compris entre 18 et 75 ans (inclus),
- consentement libre et éclairé et consentement de participation au PHRC-N PREDI-STIM,
- couverture par l'Assurance Maladie.

Les critères d'inclusion supplémentaires à cette étude ancillaire étaient les suivants :

- réalisation d'une stimulation bilatérale des NST dans l'intervalle de temps entre V0 et V1,
- réalisation d'un bilan à 1 an de la chirurgie (V1),
- implantation d'électrodes de stimulation de type Medtronic ®3389.

3.4 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude PREDI-STIM étaient :

- syndrome parkinsonien atypique,
- MP de moins de 5 années d'évolution,
- amélioration clinique inférieure à 30% sous L-dopa (signant une mauvaise dopa-sensibilité),
- âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 75 ans,
- déficit cognitif sévère (score de Moca inférieur à 24),
- troubles psychiatriques,
- contre-indication à la chirurgie,
- SCP autorisée par la réunion collégiale mais dans une autre cible que le NST,
- implantation dans les NST pour une autre indication que la MP (tremblements mixtes, dystonies et troubles obsessionnels compulsifs),
- stimulation unilatérale d'un des NST,
- atrophie cérébrale sévère ou toute anomalie morphologique à l'IRM cérébrale,
- présence d'une pathologie évolutive mettant en jeu le pronostic vital à court terme (néoplasie...).

3.5 Paramètres cliniques recueillis

Pour chaque patient étaient recueillies les données suivantes :

- **Données démographiques**
 - Âge
 - Sexe
 - Âge au début de la maladie

- Durée d'évolution de la maladie
- Poids à V0 et à V1

- **Traitement médicamenteux**

- L-Dopa Equivalent Daily Dose (LEDD) ou la quantité totale de traitements antiparkinsoniens, exprimée en équivalent dopaminergique (milligrammes), prise quotidiennement par le patient, à V0 et à V1, calculée telle que proposée par Tomlinson *et al.* (87). La variation de cette LEDD, exprimée en milligrammes d'équivalent dopaminergique (LEDD V1- LEDD V0) a été calculée : un chiffre négatif indique une baisse du traitement, un chiffre positif son augmentation.
- L-Dopa Equivalent Daily Dose en agonistes dopaminergiques (LEDD en AD) : quantité totale d'agonistes dopaminergiques, exprimée en milligrammes d'équivalent dopaminergique, prise quotidiennement à la V0 et à la V1, calculée telle que proposée par Tomlinson *et al.* (87). La variation de cette LEDD en AD, exprimée en milligrammes d'équivalent dopaminergique a été calculée (LEDD en AD V1- LEDD en AD V0).

- **Paramètres de stimulation :**

- Fréquence : en Herz (Hz)
- Amplitude: en Volt (V)
- Durée d'impulsion: en microsecondes (μ s)
- Total Electrical Energy Delivered (TEED) : puissance totale délivrée par l'électrode de stimulation cérébrale à la cible

Son calcul est établi à partir de l'amplitude (Volt), de la fréquence (Hz), de la durée d'impulsion (ms) et de l'impédance (Ohm) ; elle est calculée pour l'électrode de droite et de gauche, à la V1, suivant l'équation de Koss *et al.* (88) :

$$TEED = \frac{\text{amplitude}^2 \cdot \text{fréquence} \cdot \text{durée d'impulsion}}{\text{impédance}} \cdot 1s$$

Pour les stimulations monopolaires ou bipolaires, la TEED était calculée sur les valeurs d'intensité, de fréquence, de durée d'impulsion et d'impédance du contact négatif. Pour les stimulations double monopolaire ou entrelacée, la valeur notée était celle de la moyenne des TEED des deux contacts négatifs.

- **Etat moteur**

L'état moteur était évalué à partir de l'échelle MDS-UPDRS III (examen moteur). À V0, la cotation était effectuée au cours d'un test aigu à la L-dopa. Le test était pratiqué après une fenêtre de 12h d'arrêt de la L-dopa (Off Med). Selon leur demi-vie, les agonistes étaient arrêtés 72 heures à 24 heures avant l'évaluation. La réponse à la L-dopa était évaluée après la prise d'environ 1,5 fois l'équivalent dopa de la prise matinale. Les patients étaient évalués en continu par l'examineur tout au long du test avec une attention particulière portée aux dyskinésies (sémiologie et timing par rapport à la prise de L-dopa). Le score On Med était déterminé au meilleur de l'effet de la prise de L-Dopa. À V1, l'état moteur était déterminé dans les 4 conditions possibles (Off / On Stim et Off / On Med) au cours d'un test aigu à la L-dopa combiné à une évaluation stimulation éteinte, après 2 heures d'arrêt au minimum, puis stimulation active).

Les fluctuations et les dyskinésies étaient évaluées à l'aide de la partie IV de la MDS-UPDRS à partir de l'interrogatoire des patients reflétant la situation des 7 jours précédant l'examen. Pour les dyskinésies, l'échelle de Marconi a également été utilisée (*cf infra*). Les données suivantes étaient collectées :

-Score MDS-UPDRS III (89) (Annexe 2) : qui a été réalisé à V0 et à V1 dans les conditions suivantes :

- à V0 On Med sous traitement oral, au pic d'efficacité de la prise
- à V0 Off Med sans traitement oral
- à V1 On stimulation + On Med (stimulation active et pic d'efficacité du traitement oral)
- à V1 On stimulation + Off Med (stimulation active et sans traitement oral)
- à V1 Off stimulation + On Med (au pic d'efficacité du traitement oral et stimulation éteinte depuis au moins 2 heures)
- à V1 Off stimulation + Off Med (sans traitement oral et stimulation éteinte depuis au moins 2 heures)

Le score varie de 0 (pas de signe moteur) à 132 (syndrome extra-pyramidal majeur).

-Échelle de Hoehn & Yahr (90) (Annexe 8.3) : évaluant la sévérité globale de la maladie, de 1 (atteinte unilatérale) à 5 (confinement au lit ou au fauteuil)

-Score MDS-UPDRS IV 4.3-4.5 (Annexe 8.4) : somme des sous-score 4.3, 4.4 et 4.5 du score MDS-UPDRS IV évaluant les fluctuations motrices non dyskinétiques

-Dyskinésies

- UPDRS 4.1+4.2+4.6 (UPDRS DYSK) : correspondant à la somme des sous-scores 4.1, 4.2 et 4.6 de la MDS-UPDRS IV (**Annexe 8.4**), réalisée à V0 et à V1, avec un score variant de 0 (absence de dyskinésies) à 12 (dyskinésies sévères) L'item 4.1 évaluait la fréquence journalière des dyskinésies ; l'item 4.2 leur retentissement fonctionnel et l'item 4.6 la fréquence de la dystonie de OFF. Ces items étaient à coter pour les 7 jours précédant la passation de l'échelle. Un score UPDRS DYSK entre 1 et 3 caractérisait les dyskinésies légères ; entre 4 et 6, les dyskinésies étaient dites modérées ; entre 7 et 12 les dyskinésies étaient dites sévères.
 - Échelle de Marconi à V0 (Annexe 8.5) : qui évalue l'intensité des dyskinésies au moment du test à la L-dopa réalisé pour coter l'UPDRS III (*cf* paragraphe précédent), développée par Marconi *et al.* (91). Les dyskinésies de Off étaient évaluées en Off avant l'administration de la L-dopa. Les dyskinésies biphasiques étaient évaluées dans les minutes suivants la prise du traitement oral. Les dyskinésies de pic de dose étaient évaluées au pic d'efficacité du traitement oral (Best On). L'intensité des dyskinésies était scorée selon l'échelle de Goetz allant de 0 à 4 dans 7 territoires (Visage, cou, 4 membres, tronc) pour les 3 modalités de dyskinésies avec un score total allant de 0 à 84.
 - Échelle de Marconi à V1 (Annexe 8.5) : le score à l'échelle de Marconi était disponible à V1 dans le centre de la Pitié-Salpêtrière pour un groupe de 39 patients ; ces données ont été recueillies localement par l'auteur de ce travail. L'échelle de Marconi était cotée stimulation éteinte. La dystonie de OFF était évaluée stimulation éteinte depuis au moins deux heures et en absence de traitement oral (Off Med Off Stim). Le traitement oral était ensuite donné pour l'évaluation des dyskinésies biphasiques et des dyskinésies de pics de dose (On Med Off Stim).
- **État neuropsychologique :**
 - Montreal Cognitive Assessment (MOCA) : à V0 et V1, qui est un test d'évaluation cognitive globale adapté pour le dépistage des troubles cognitifs mineurs, développé par Nasreddine *et al.* (92), avec un score allant de 30 (normal) à 0 (démence extrême) (**Annexe 8.6**)
 - Échelle d'anxiété de Hamilton : à V0 et V1, développée par Hamilton *et al.* (94) avec un score allant de 0 (absence d'anxiété) à 56 (présence d'une anxiété sévère) (**Annexe 8.7**)

- Échelle de dépression de Hamilton : à V0 et à V1, développée par Hamilton *et al.* (93) dans sa version 17 items qui est la plus utilisée, avec un score allant de 0 (pas de dépression) à 51 (dépression sévère) (**Annexe 8.8**)
- Échelle Lille Apathy Rating Scale : à V0 et à V1 (LARS) évaluant l'apathie, développée par SocKeel *et al.* (95), avec un score allant de -36 (absence totale d'apathie) à + 36 (apathie sévère) (**Annexe 8.9**)
- Échelle d'autoévaluation de la qualité de vie de la MP *Parkinson Disease Quotation* (PDQ-39) (96) : à V0 et à V1, avec un score allant de 0 (qualité de vie parfaite) à 156, qualité de vie très altérée (**Annexe 8.10**)
- Échelle comportementale de la Maladie de Parkinson (ECMP) : à V0 et V1, échelle d'évaluation des modifications comportementales dans la MP (97), cotant les troubles du comportement de 0 (absent) à 4 (sévere) (**Annexe 8.11**). Un score supérieur à 2 sur deux items différents de l'échelle ECMP, soit d'un score égal ou supérieur à 3 sur un item, parmi les items suivants : comportement alimentaire (item 3), créativité (item 4), bricolage (item 5), punding (item 6), comportement à risque (item 7), achat compulsif (item 8), jeu pathologique (item 9), hypersexualité (item 10) et addiction dopaminergique (item 11).

Un TCI sévère était défini comme un score supérieur ou égal à 3 à un de ces items.

3.6 Traitement de l'imagerie : : localisation des contacts actifs de stimulation et détermination de leurs coordonnées

L'objectif était d'identifier les structures cérébrales profondes concernées par la stimulation cérébrale profonde chez chacun des patients.

Le traitement des données de localisation des électrodes a été effectué à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris).

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM 3 Tesla en pré-opératoire (marque Philips, Siemens ou General Electrics selon le centre d'inclusion) et d'une TDM non injectée en post-opératoire.

Nous avons recueilli de manière anonymisée les IRM cérébrales pré-opératoires en séquence 3D T1 et les TDM cérébrales sans injection post-opératoires des patients inclus. Les données d'imagerie (TDM et IRM cérébrales) étaient centralisées au Centre d'Acquisition et de Traitement des Images (CATI), plateforme nationale multicentrique dédiée aux études de neuro-imagerie des cohortes de recherche. Cette plateforme permettait une standardisation

des acquisitions IRM, le transfert sécurisé des données vers une base de données centralisée, le contrôle qualité des données, et leur analyse à partir d'un ensemble d'outils couvrant l'ensemble des modalités d'imagerie.

Nous avons utilisé le logiciel de traitement d'image PyDBS (98) pour le traitement des images. L'interface utilisée était la plateforme logicielle 3DSlicer (<https://www.slicer.org>). L'objectif était d'établir pour chaque patient la localisation anatomique de chaque électrode et de chacun de ses plots. Pour cela, nous avons généré des modélisations 3D des structures cérébrales profondes de chaque patient et une modélisation des électrodes de stimulation sur les images post-opératoires, permettant ainsi d'établir la localisation des électrodes et de leurs contacts, et d'en permettre la visualisation 3D.

Les étapes étaient les suivantes :

-Extraction des séquences primitives

L'objectif de cette étape était l'extraction d'une « séquence primitive » constituant une référence pour le recalage. Nous avons d'abord importé les séquences 3D T1 des patients à partir du CATI. La séquence primitive était sélectionnée à partir d'un repère anatomique, la ligne commissure antérieure-commissure postérieure. Cette étape était « manuelle ». L'intensité des voxel de l'image était définie par une segmentation basée sur l'intensité du scalp, du parenchyme et des sillons corticaux

-Segmentation basée sur l'atlas YeB développé par Yelnik et Bardinet (99)(100)

Il s'agit d'un atlas histologique 3D déformable construit à partir de l'IRM post-mortem d'un cerveau humain sur lequel ont été reproduites les coupes histologiques de ce même cerveau (tous les 70 μm). Une analyse histologique en coupes fines (70 micromètres) centrée sur les ganglions de la base a été effectuée après congélation du cerveau. Les contours des structures cérébrales profondes et les subdivisions fonctionnelles des ganglions de la base étaient déterminés par des marqueurs histologiques. Ces données d'imagerie et d'histologie ont permis d'établir un atlas qui est constitué de 80 maillages 3D représentant les noyaux gris centraux (NGC) d'un hémisphère cérébral. Du fait de sa déformabilité, il peut être appliqué au cerveau d'un patient donné et permet de reconstruire en 3D les NGC de ce patient.

Après extraction des séquences primitives, nous avons réalisé la segmentation basée sur l'atlas des ventricules et des NGC du patient, par déformation de l'atlas YeB recalé sur l'IRM 3D T1 (**Figure 6**).

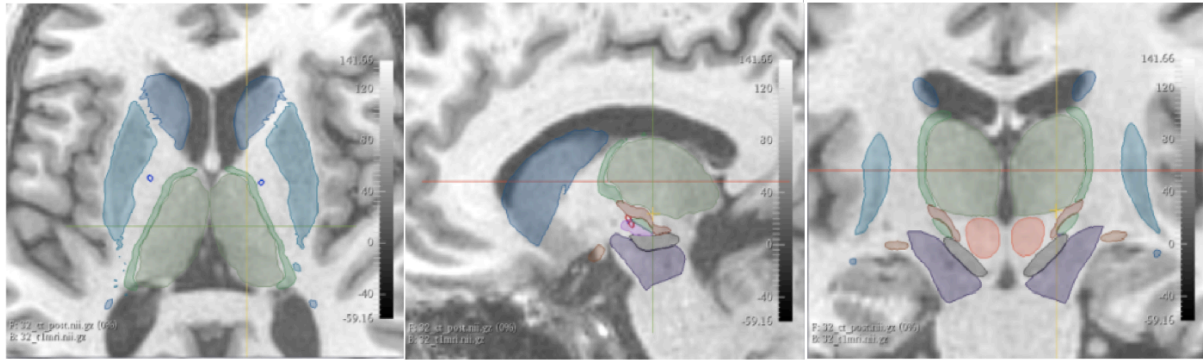


Figure 6 : Application de l'atlas sur les primitives

(Bleu foncé : noyau caudé, bleu clair : putamen, vert : thalamus, rouge : noyau rouge, noir : substance noire, violet : pédoncule cérébral, rose : NST associatif ; vert : NST sensorimoteur)

-Recalage

La TDM post-opératoire effectuée dans la semaine suivant l'implantation était recalée sur l'IRM préopératoire (sur laquelle l'atlas YeB était déjà importé) par transformation (ou recalage) rigide. Les artéfacts scannographiques des électrodes de stimulation étaient segmentés sur la TDM post-opératoire (**Figure 7**).

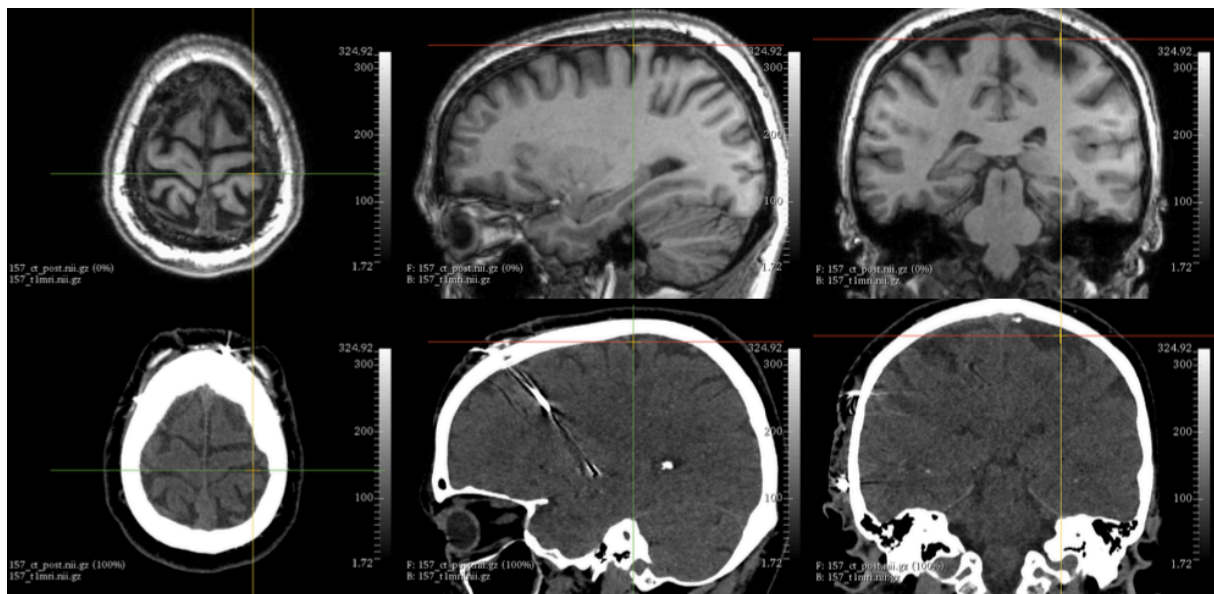


Figure 7 : Recalage de l'IRM pré-opératoire sur la TDM post-opératoire

La scène post-opératoire superposait au final la séquence IRM, l'atlas YeB et les électrodes.

-Localisation des contacts et label anatomique

On obtenait alors une visualisation des électrodes dans les 3 plans de l'espace (axial, coronal et sagittal), leur visualisation en 3D ainsi que celle du NST (Figure 8). Les contacts des électrodes

étaient automatiquement détectés par recalage du modèle géométrique 3D (maillage) de l'électrode sur l'artéfact scannographique produit par celle-ci en post-opératoire. Les coordonnées du voxel de l'artéfact étant situé le plus bas donnaient la position de l'extrémité inférieure de l'électrode. A partir de là, les coordonnées précises de chaque point de contact « plot » de chaque électrode étaient automatiquement calculées et données en mm dans le repère constitué par la ligne commissure antérieure- commissure postérieure.

La visualisation des électrodes en 3D permettait d'établir manuellement la position anatomique de chaque contact actif au sein des territoires du NST : sensorimoteur, associatif ou limbique. Si le contact était à cheval sur plusieurs subdivisions du NST, la localisation prédominante était notée. Le territoire était labélisé « 0 » quand l'électrode n'était pas implantée dans le NST.

Les coordonnées du contact actif étaient déterminées sur les paramètres de stimulation :

- en cas de stimulation monopolaire, les coordonnées (X,Y,Z) du contact négatif ;
- en cas de stimulation bipolaire, les coordonnées (X,Y,Z) du contact négatif ;
- en cas de stimulation double monopolaire (ou entrelacée), on faisait la moyenne des coordonnées (X,Y,Z) des 2 contacts négatifs.

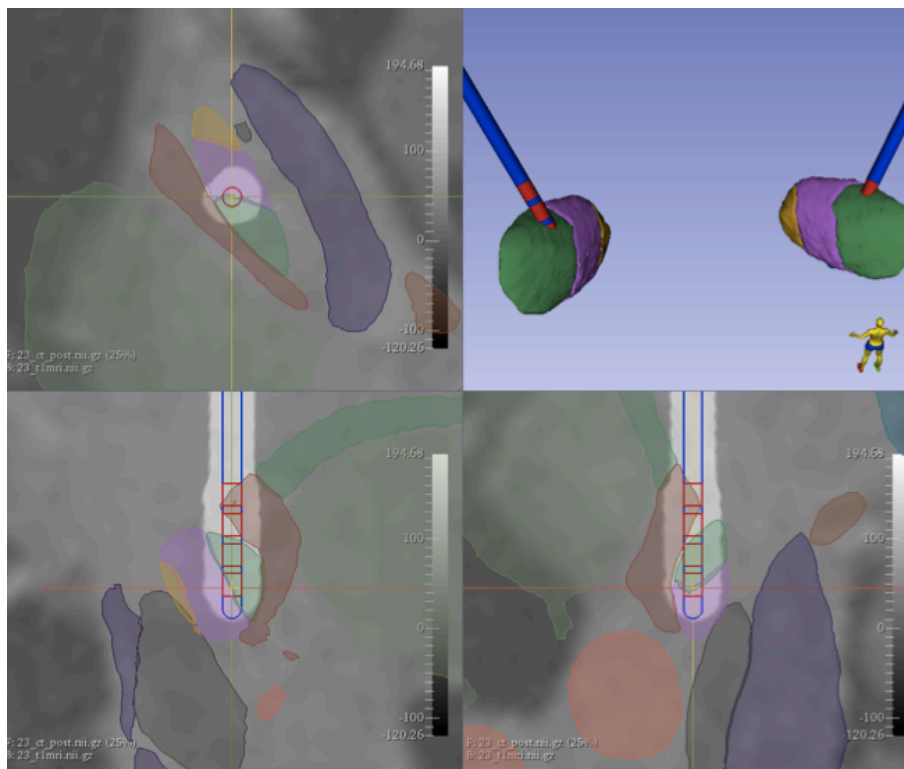


Figure 8 : Visualisation des électrodes sur l'atlas et en 3D

Pour chaque électrode, on obtenait les variables suivantes :

- les coordonnées (X, Y, Z) du contact actif pour chaque électrode, à droite et à gauche,
- le territoire anatomique prédominant du contact actif : sensorimoteur / associatif / limbique, à droite et à gauche,
- la combinaison des territoires anatomiques des deux électrodes d'un même patient.

3.7 Analyse statistique

3.7.1 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le score UPDRS DYSK à V1 permettant de déterminer l'évolution des dyskinésies, favorable ou défavorable.

Les critères de jugement secondaires étaient le score à l'échelle de Marconi à V1, le score de fluctuation global UPDRS IV total à V1 et le score moteur UPDRS III On Stim Off Med à V1.

3.7.2 Plan d'analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons réalisé des analyses descriptives pour caractériser notre cohorte à V0 et son évolution à 1 an de la SCP. Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage, les paramètres numériques gaussiens en termes de moyenne et d'écart-type et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les facteurs associés au statut dyskinétique à V0 et à V1 et à l'apparition des dyskinésies *de novo* ont été analysés à l'aide de tests de Mann-Whitney pour les paramètres numériques non gaussiens et à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs. L'analyse de l'évolution en fonction des combinaisons de localisation des contacts actifs a été effectuée à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les analyses de corrélation ont été réalisées par des test de Spearman pour étudier la corrélation entre des paramètres numériques non gaussiens. Le niveau de significativité était de 5% ($p < 0.05$).

Nous avons ensuite analysé différents facteurs recueillis à V0 pour voir s'ils étaient prédictifs de l'évolution des dyskinésies – évolution favorable ou défavorable - à V1 à l'aide de tests t-de Student et de Wilcoxon pour les variables continues, d'un test de Fischer pour les TCI et à l'aide d'un test du Chi-deux pour le sexe. Nous avons exclu les patients stables pour cette analyse (soit 39 patients). Lorsque le test global était significatif (niveau de significativité à 5%), des analyses post-hoc avec une correction de Bonferoni ont été réalisées. Une analyse par régression logistique en modèle binaire a été effectuée pour les facteurs significativement associés à l'évolution des dyskinésies.

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été générées pour déterminer la sensibilité et la spécificité des différents scores prédictifs de l'évolution favorable ou défavorable du statut dyskinétique à V1. L'aire sous la courbe (AUC) était déterminée pour évaluer la performance statistique de chaque score étudié. Les valeurs seuils optimales ont été définies comme la valeur associée à la somme maximale de spécificité et de sensibilité (visant à maximiser l'indice de Youden).

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille à l'aide du logiciel statistique SAS (version 9.4) et par l'auteur à l'aide du logiciel GraphPad Prism (Prism, version 8.0).

4. RÉSULTATS

4.1 Description de la population

4.1.1 Population à V0

L'ensemble des caractéristiques cliniques de la population est rapporté au sein de la **Table 1**. Nous avons inclus 269 patients dont 65,8% étaient des hommes et 34,2% des femmes (sex-ratio= 1,92). L'âge des patients était de $59,95 \pm 9,27$ ans et la durée d'évolution de la maladie de $11,86 \pm 4,38$ années. Sur le plan étiologique, 8,2% des patients (soit 22) avaient bénéficié d'une analyse génétique : 2,2% des patients (soit 6) étaient porteurs d'une forme génétique de MP : 5 patients présentaient une mutation du gène LRRK2 et un patient était porteur d'une mutation du gène Parkin.

La dopathérapie avait été instaurée dans un délai de $3,32 \pm 3,41$ années après le diagnostic. Les patients présentaient des fluctuations motrices depuis $7,15 \pm 3,77$ années et des fluctuations non motrices depuis $6,88 \pm 4,27$ années.

Le traitement antiparkinsonien total en équivalent L-dopa était de $1372,79 \pm 815,92$ mg et l'équivalent L-dopa du traitement par agonistes dopaminergiques était de $321,20 \pm 370,54$ mg. Sur le plan moteur, le score MDS-UPDRS III moteur était de $42,08 \pm 14,83$ en Off Med et de $11,31 \pm 7,55$ en On Med. La dopa sensibilité moyenne des signes moteurs était de 73,2 %.

Le stade de Hoehn & Yahr moyen était de $1,32 \pm 0,81$ en On et de $2,63 \pm 0,84$ en Off. La symptomatologie motrice était asymétrique à l'inclusion chez 36,4% des patients, définie comme une différence du score moteur trémolo-akinéto-rigide de plus de 50% entre les deux côtés.

Les données concernant les TCI étaient disponibles pour 263 patients : 8,7 % des patients présentaient des TCI à l'inclusion dont 4,6 % étaient des TCI sévères. Les troubles du comportement alimentaires étaient les plus fréquents concernant 4,6% des patients, puis la créativité excessive (3,4%), le bricolage (3,0%) et le punding (2,7%).

	Moyenne ou nombre de sujets	Ecart-type ou pourcentage
Sexe		
Homme, %	177	65,8%
Femme, %	92	34,2%
Âge, années	59,95	9,27
Durée d'évolution, années	11,86	4,38
Délai dopathérapie, années	3,32	3,41
Délai fluctuations motrices, années	7,15	3,77
Délai fluctuations non motrices, années	6,88	4,27
Délai dyskinésies, années	8,10	3,95
Formes génétiques, %	6	2,2%
Traitement, mg		
LEED totale	1372,79	815,92
LEED agonistes dopam.	321, 20	370,54
Stades Hoehn&Yahr		
On	1,32	0,81
Off	2,62	0,84
MDS-UPDRS III		
Off Med	42,08	14,83
On Med	11, 31	7,55
UPDRS IV total	8,74	3,35
Symptômes non moteurs		
MOCA	26,64	3,15
Anxiété Échelle d'Hamilton	5,63	4,66
Dépression Échelle d'Hamilton	4,81	3,95
PDQ-39	51,83	18,64
LARS	-27,68	5,9
TCI		
ECMP	1,67	2,14
Présence de TCI, %	23	8,7%

Table 1: Caractéristiques cliniques des patients à V0

4.1.2 Critère principal à V0

Les données concernant le critère principal (dyskinésies évaluées par le score UPDRS DYSK) étaient disponibles à V0 et V1 pour tous les sujets inclus. Les scores à l'échelle de Marconi étaient disponibles pour 255 patients à V0. Ces données sont rassemblées **Table 2**.

À l'inclusion, 84,4% des patients présentaient des dyskinésies définies par un score UPDRS DYSK supérieur à 0. Les dyskinésies étaient apparues dans un délai de $8,10 \pm 3,95$ années, soit en moyenne 4,78 années après instauration de la dopathérapie. Les dyskinésies étaient légères chez 41,6% des patients, modérées chez 34,2% et sévères chez 8,6%. L'UPDRS DYSK moyen des patients était de $3,26 \pm 2,31$. Le score UPDRS IV 4.1 évaluant la fréquence des dyskinésies en On était de $1,24 \pm 0,91$ et le score UPDRS IV 4.2 évaluant leur retentissement était de $1,1 \pm$

1,15. Une dystonie de Off était présente chez 55% des patients à l’item UPDRS IV 4.6 (valeur moyenne de $0,92 \pm 1,15$) dont 7.8% chez qui elle était sévère.

	Moyenne ou nombre de sujets	Ecart-type ou pourcentage
UPDRS IV Total	8,74	3,35
Patients avec dyskinésies	227	84,4%
UPDRS DYSK	3,26	2,31
UPDRS IV 4.1	1,24	0,91
UPDRS IV 4.2	1,1	1,15
UPDRS IV 4.6	0,92	1,15
Sévérité des dyskinésies		
Légère (1-3), %	112	41,6%
Modérée (3-6), %	92	34,2%
Sévère (7-10), %	23	8,6%
UPDRS 4.3+4.4+4.5	5,44	2,1
Échelle de Marconi -Total	5,74	5,38
Dyskinésies de pic de dose	3,21	3,39
Dyskinésies biphasiques	1,27	3,21
Dystonie de OFF	1,26	2,12

Table 2: Scores de dyskinésies à V0

Scores UPDRS IV : $n=269$. Scores à l’échelle de Marconi : $n=254$.

La répartition des scores aux items du score UPDRS DYSK est présentée **Figure 9**.

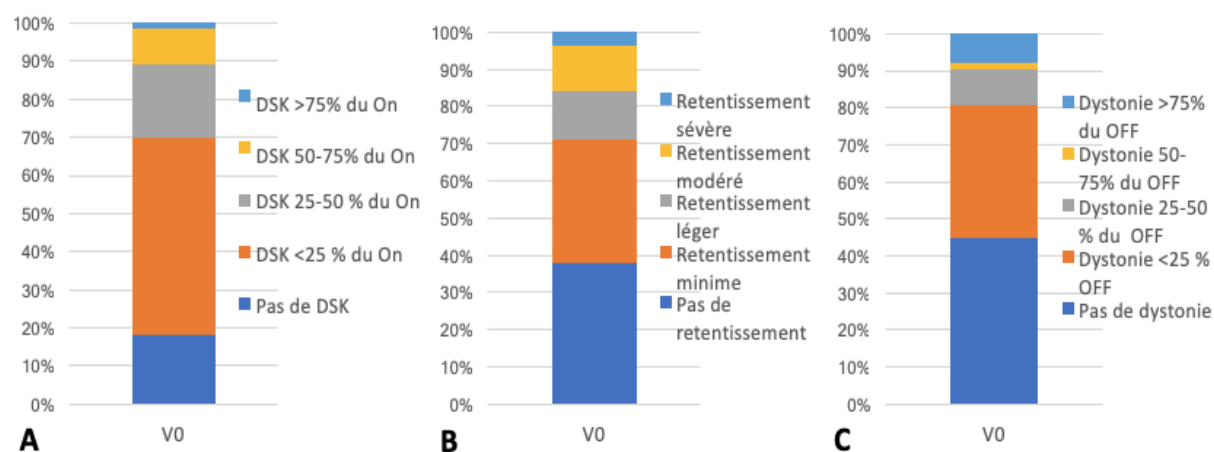


Figure 9 : Sous-scores de l’UPDRS DYSK à V0

A : Durée des dyskinésies (DSK) évaluée par l’UPDRS IV 4.1 à V0. **B** : Retentissement des DSK évalué à V0 par l’UPDRS IV 4.2. **C** : Dystonie de Off évaluée par l’UPDRS IV 4.6 à V0. $n=269$.

À V0, 82,3% des patients présentaient des dyskinésies à l'échelle de Marconi, définies par un score total supérieur à 0 (**Figure 10**) : 71,6% des patients présentaient des dyskinésies de pic de dose, 33,1% des patients présentaient des dyskinésies biphasiques et 39,4% des patients présentaient une dystonie de OFF. Les scores moyens sont rapportés **Table 2**.

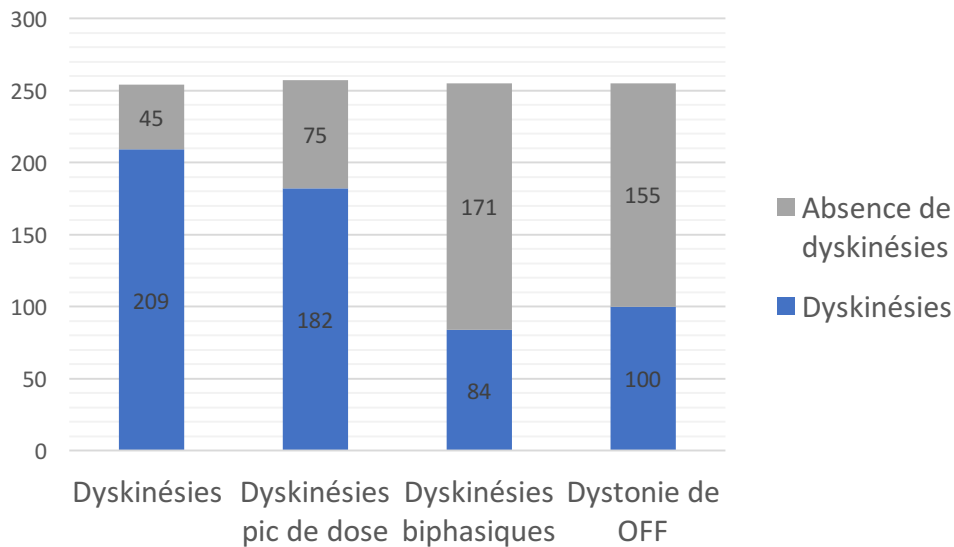


Figure 10 : Prévalence des dyskinésies et de leurs types à V0 selon l'échelle de Marconi
n=254.

4.1.3 Caractéristiques associées au statut dyskinétique à V0

Les caractéristiques cliniques associées au statut dyskinétique à V0 sont rapportées **Table 3**.

Les patients avec et sans dyskinésies ne présentaient pas de différence significative de sexe, d'âge ou de durée d'évolution de la maladie ($p > 0.05$). La LEDD totale et la LEDD en agonistes dopaminergiques ne différaient pas ($p > 0.05$). Le score à l'échelle de Marconi à V0 était disponible pour 214 patients dyskinétiques et 40 patients non dyskinétiques à l'UPDRS DYSK. Les patients avec et sans dyskinésies à l'UPDRS DYSK différaient sur l'échelle de Marconi : 87,6% des patients dyskinétiques à l'UPDRS DYSK étaient dyskinétiques sur l'échelle de Marconi et 45,2% des patients sans dyskinésies à l'UPDRS DYSK étaient dyskinétique à l'échelle de Marconi ($p < 0.0001$). Le score de Marconi total des patients dyskinétiques était significativement supérieur (respectivement $6,53 \pm 5,41$ versus $1,32 \pm 1,8$, $p < 0.0001$) et c'était également le cas pour les différentes modalités de dyskinésies (dyskinésies biphasiques : $1,45 \pm 2,43$ versus $0,22 \pm 0,66$, $p = 0.0017$, dyskinésies de pic de dose $3,67 \pm 3,45$ versus $0,72 \pm 1,24$, $p < 0.0001$ et dystonies de Off : $1,41 \pm 2,23$ versus $0,37 \pm 0,90$, $p = 0.0041$). Les

patients présentant des dyskinésies à l'inclusion avaient un score de Hoehn & Yahr significativement plus élevé en On par rapport aux patients non dyskinétiques ($1,37 \pm 0,8$ versus $1,02 \pm 0,8$, $p=0.012$) ; le score Hoehn & Yahr en Off ne différait pas. Leur état moteur ne différait pas à l'UPDRS III que cela soit en On ou en Off. Le score UPDRS IV 4.3-4.5 représentant les fluctuations motrices non dyskinétiques n'était pas significativement plus élevé chez les patients dyskinétiques ($5,45 \pm 1,99$ versus $5,38 \pm 2,60$, $p=0.8367$). Les patients dyskinétiques avaient une qualité de vie significativement plus altérée à la PDQ-39 que les patients non dyskinétiques ($52,95 \pm 18,46$ versus $45,79 \pm 18,67$, $p=0.0218$). L'état cognitif et les scores d'anxiété, de dépression et d'apathie ne différaient pas entre les deux groupes. La prévalence des TCI ne différait pas entre les deux groupes : 9,3% chez les patients dyskinétiques versus 4,8% chez les patients non dyskinétiques ($p>0.05$).

ET : écart-type	Patients dyskinétiques à V0 (n=227)		Patients non dyskinétiques à V0 (n=42)		P
	Moyenne sauf indication	ET	Moyenne sauf indication	ET	
Sexe	H147 (64,7%) F 80 (35,3%)		H30 (71,4%) F12 (28,6%)		
Âge	59,79	9,6	60,81	7,35	0.5151
Âge de début	48,44	8,15	49,1	8,68	0.6339
Durée d'évolution	11,89	4,42	11,71	4,24	0.8132
Traitement					
LEDD totale V0	1368,62	854,41	1396,41	557,11	0.845
LEDD agonistes V0	316,8	368,2	346,26	387,59	0.6479
État moteur V0					
UPDRS III V0 On Med	11,32	7,48	11,29	8,08	0.9851
UPDRS III V0 Off Med	14,03	14,03	42,14	18,74	0.9747
Stades Hoehn&Yahr					
V0 ON	1,37	0,8	1,02	0,8	0.012
V0 OFF	2,67	0,82	2,43	0,93	0.103
Fluctuations					
UPDRS IV V0	9,28	3,17	5,76	2,69	<0.0001
UPDRS IV 4.3-4.5 V0	5,45	1,99	5,38	2,60	0.8367
Dyskinésies à la Marconi					
Marconi Totale	191	87,6%	19	45,2%	<0.0001
Dyskinésies biphasiques	6,53	5,41	1,32	1,8	<0.0001
Pic de dose	1,45	2,43	0,22	0,66	0.0017
Dystonie de OFF	3,67	3,45	0,72	1,24	<0.0001
	1,41	2,23	0,37	0,90	0.0041
Scores neuro-psychiatriques					
MOCA V0	26,66	3,22	26,567	2,72	0.8822
Anxiété Hamilton V0	5,57	4,66	5,93	4,68	0.6551
PDQ-39 V0	52,95	18,46	45,79	18,67	0.0218
LARS V0	-27,70	6,06	-27,59	5	0.9104
Dépression Hamilton V0	4,86	4,08	4,55	3,22	0.636
TCI V0 (263)	21	9,3%	2	4,8%	0.3342

Table 3: Facteurs associés au statut dyskinétique à V0

4.2 Evolution des dyskinésies après SCP et facteurs prédictifs

4.2.1 Évolution de la population à V1

L'évolution des paramètres cliniques à V1 est rapportée **Table 4**. La SCP était associée à une réduction du traitement antiparkinsonien total à un an de 47 % en moyenne : la LEDD totale diminuait en moyenne de $657,91 \pm 534,5$ mg ($683,43 \pm 445,37$ versus $1372,79 \pm 815,92$ mg, $p < 0.0001$). De manière similaire, la LEDD en agonistes dopaminergiques diminuait de $220,42$ mg ($101,11 \pm 107,45$ versus $321,20 \pm 370,54$ mg, $p < 0.0001$) soit une diminution de 69%.

À un an, le score moteur UPDRSIII en l'absence de traitement (Off Med) était significativement amélioré avec la stimulation active (Off Med On Stim) ($22,19 \pm 12,31$ versus $42,08 \pm 14,83$, $p < 0.0001$). Le score On Med On Stim n'était pas significativement différent du score On Med en pré-opératoire ($10,97 \pm 8,38$ versus $11,31 \pm 7,55$, $p = 0.6444$).

Les performances cognitives évaluées par la MOCA étaient significativement diminuées à V1 ($25,73 \pm 2,99$ versus $26,64 \pm 3,15$, $p = 0.0024$). L'anxiété et la dépression évaluées par les échelles d'Hamilton respectives étaient significativement diminuées (respectivement : $4,32 \pm 4,12$ versus $5,63 \pm 4,66$, $p = 0.0004$; $3,95 \pm 3,95$ versus $4,81 \pm 3,95$, $p = 0.0088$). La qualité de vie était améliorée : le score à l'échelle PDQ-39 passait de $51,83 \pm 18,64$ à $43,55 \pm 21,06$ ($p < 0.0001$). Le score d'apathie à la LARS était significativement augmenté à V1 ($-24,79 \pm 8,7$ versus $-27,68 \pm 5,9$, $p < 0.0001$). La prise de poids moyenne était de $3,51 \pm 10,40$ kg à un an ($p < 0.0001$).

Les TCI évoluaient favorablement à V1 avec une prévalence de 4,8% contre 8,7% à V0 ($p = 0.0071$). Le score ECMP était également significativement diminué à V1 ($1,07 \pm 1,70$ versus $1,67 \pm 2,14$, $p < 0.0001$).

<i>n=269</i>	Moyenne ou nombre de sujets	Ecart-type ou pourcentage	p
Traitement, mg			
LEED totale	683,43	445,37	<0.0001
LEED agonistes dopam.	101,11	107,45	<0.0001
Stades Hoehn & Yahr			
On	1,29	0,9	0.3800
Off	2,44	0,82	0.0033
MDS-UPDRS III			
MDS-UPDRS III			
Off Med On Stim	22,19	12,31	<0.0001
On Med On Stim	10,97	8,38	0.6444
Off Med Off Stim	44,67	16,55	
On Med Off Stim	19,51	12,03	
UPDRS IV	4,03	3,7	<0.0001
Symptômes non moteurs			
MOCA	25,73	2,99	0.0024
Anxiété Echelle d'Hamilton	4,32	4,12	0.0004
Dépression Echelle d'Hamilton	3,95	3,95	0.0088
PDQ-39	43,55	21,06	<0.0001
LARS	-24,79	8,7	<0.0001
Troubles du contrôle des impulsions			
ECMP	1,07	1,70	<0.0001
Présence de TCI, %	12	4,8%	0.0071

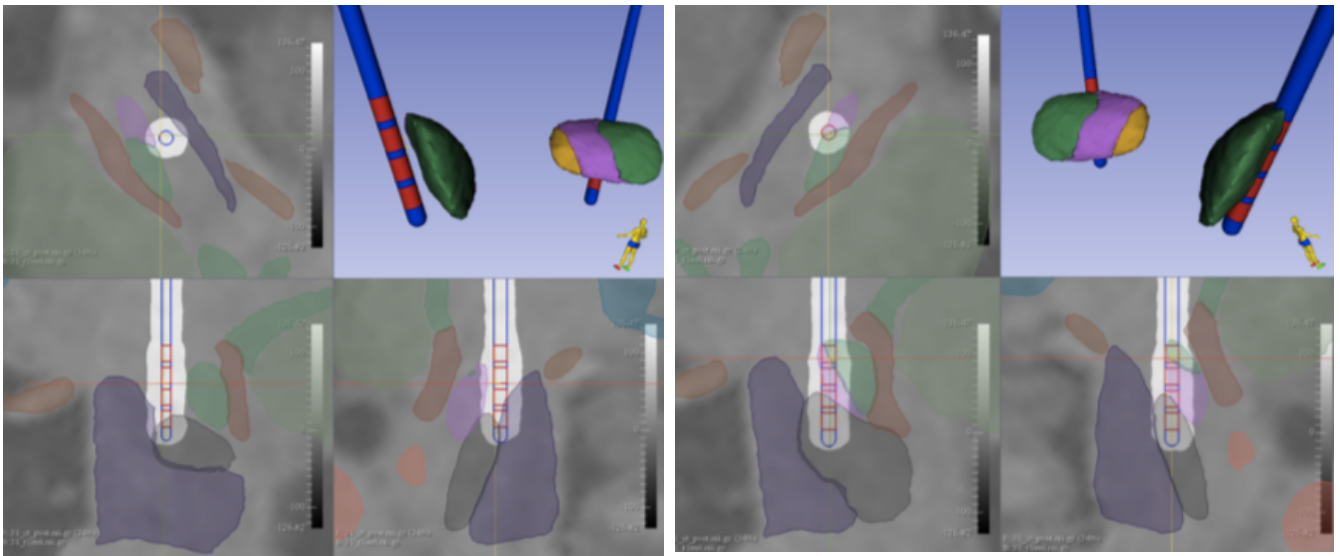
Table 4 : Caractéristiques cliniques des patients à V1

4.2.2 Localisation des électrodes et paramètres de stimulation

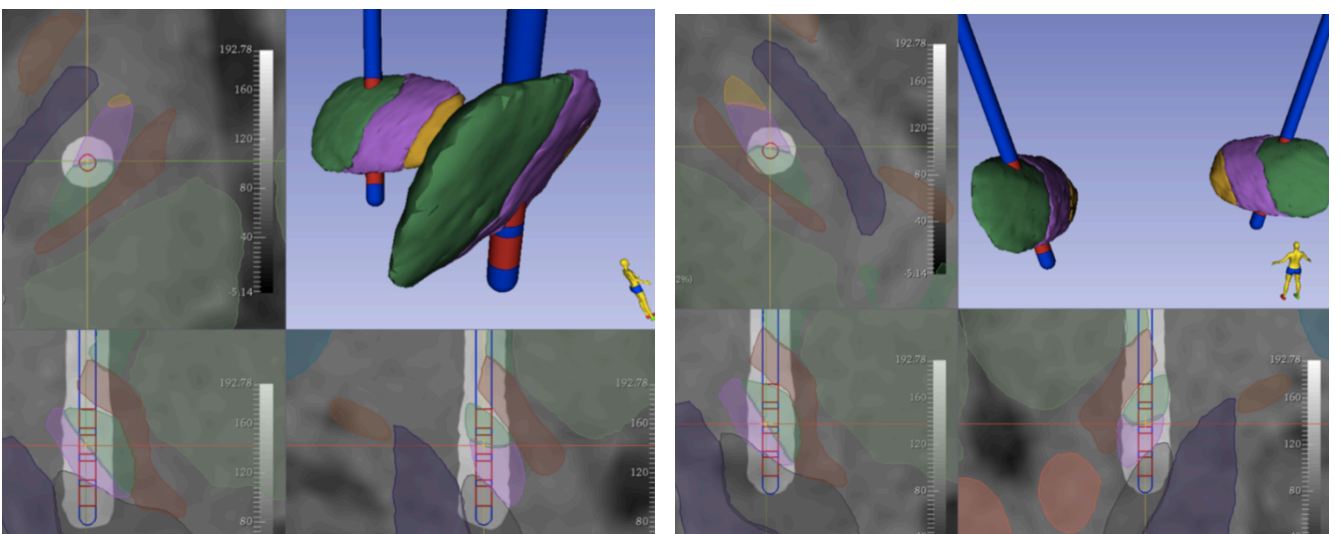
4.2.2.1 Localisation des contacts actifs

Les données de localisation des contacts actifs étaient disponibles pour 89 patients de manière bilatérale et pour 2 patients de manière unilatérale (**Table 5**).

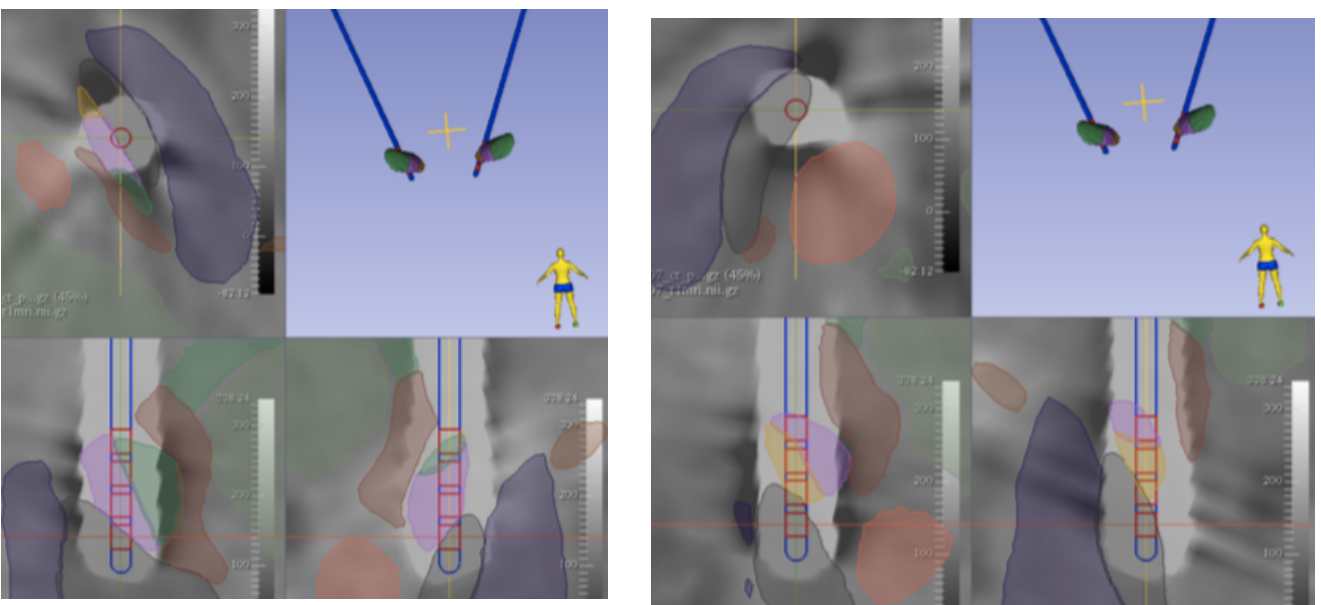
Côté gauche, le contact actif était localisé en dehors du NST pour 19 électrodes (20,9%), au sein du NST sensorimoteur (SM) pour 29 électrodes (31,9%), dans le NST associatif (AS) pour 42 (46,1%) et dans le territoire limbique (LI) pour 1 patient (1,1%). Côté droit, le contact actif était localisé en dehors du NST pour 14 électrodes (15,7%), au sein du NST sensorimoteur pour 31 électrodes (34,8%), dans le NST associatif pour 43 (48,3%) et dans le NST limbique pour 1 électrode (1,2%). Des exemples de localisation sont donnés **Figure 11**. Pour les 33 électrodes situées en dehors des NST, les localisations principales étaient la substance noire (8 électrodes), la zona incerta (6 électrodes) et le pédoncule cérébral (5 électrodes).



A-Localisation du contact actif hors du NST à gauche et dans le territoire associatif (rose) du NST à droite



B-Localisation des contacts actifs dans le territoire sensori-moteur du NST (vert) à gauche et à droite



C-Localisation du contact actif dans le NST associatif à gauche (rose) et limbique (jaune) à droite

Figure 11 : Exemples de combinaison de localisation des contacts actifs

Chez 59,6% des patients (soit 53), les 2 contacts actifs ne se trouvaient pas dans le même territoire. Les combinaisons de localisation des contacts actifs sont rapportées **Table 5**.

Territoire	Gauche (<i>n</i> =91)	Droite (<i>n</i> =89)
NTS sensori-moteur	29	31
NST associatif	42	43
NST limbique	1	1
Autre territoire	19	14

Combinaison de localisation	<i>n</i> =89
0 - 0	5
0 - AS	13
0 - SM	10
SM - SM	13
AS - AS	23
AS - SM	23
AS - LI	2

Table 5 : Localisation des contacts actifs des électrodes et combinaisons des localisations
0 : hors du NST. AS : territoire associatif. SM : territoire sensorimoteur. LI : territoire limbique.

4.2.2.2 Paramètres électriques de stimulation

Les paramètres de stimulation étaient disponibles pour 187 patients à gauche et 186 patients à droite (**Table 6**) : 87,6% (163 patients) étaient stimulés en monopolaire de manière bilatérale ; 7,5% (14 patients) étaient stimulés en monopolaire d'un côté et en double monopolaire de l'autre ; 2,2% (4 patients) étaient stimulés en double monopolaire de manière bilatérale ; 1,6% (3 patients) étaient stimulés en monopolaire d'un côté et en bipolaire de l'autre; 1,1% (2 patients) étaient stimulés en bipolaire de manière bilatérale.

<i>n</i> =186	Gauche		Droite	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
TEED, μ W	57,89	36,77	60,41	42,01
Amplitude, V	2,49	0,74	2,5	0,72
Durée, μ s	63,05	10,91	63,38	12,86
Fréquence, Hz	133,52	25,26	133,87	25,66

Table 6 : Paramètres électriques de stimulation à V1

La TEED moyenne était de $57,89 \pm 36,77 \mu\text{W}$ à gauche et de $60,41 \pm 42,01 \mu\text{W}$ à droite. L'ensemble des paramètres de stimulation ne différait pas entre la droite et la gauche ($p > 0.05$). Une fréquence plus élevée était associée à un score UPDRSIII all On plus bas ($p = 0.0089$) (**Figure 12, A**) et à un score UPDRS III On Stim Off Med plus bas ($p = 0.0493$) (**Figure 12, B**). Le score UPDRS III ne corrélait pas avec l'amplitude ou la durée d'impulsion ($p > 0.05$).

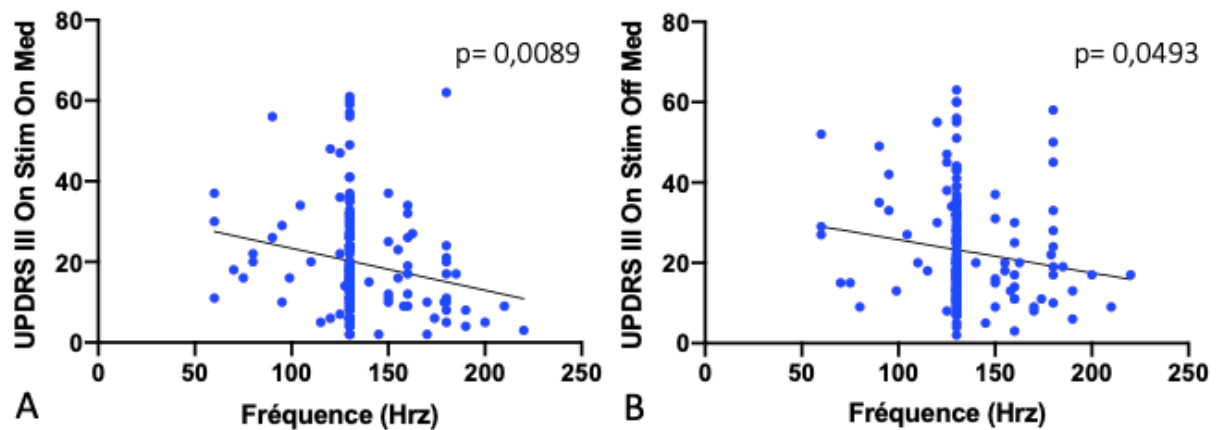


Figure 12 : Analyse de corrélation entre fréquence et UPDRS III On Stim On Med

A : Score UPDRS III en On Stim On Med en fonction de la fréquence moyenne droite-gauche de stimulation, coefficient de Spearman $p = 0.0089$; **B** : Score UPDRS III en On Stim Off Med en fonction de la fréquence moyenne droite-gauche de stimulation, coefficient de Spearman $p = 0.0493$.

4.2.3 Évolution des dyskinésies à V1

4.2.3.1 Description de l'évolution des dyskinésies analysées avec le score UPDRS DYSK

À V1, le pourcentage de patients présentant des dyskinésies était significativement diminué : 47,9 % versus 84,34% ($p < 0.0001$). Le score UPDRS DYSK total diminuait significativement de $3,26 \pm 2,31$ à $1,3 \pm 1,73$ ($p < 0.001$). Les sous-scores diminuaient tous de manière significative : le score UPDRS IV 4.1 passait de $3,26 \pm 2,31$ à $0,39 \pm 0,57$ à ($p < 0.001$) ; le score UPDRS IV 4.2 passait de $1,1 \pm 1,15$ à $0,36 \pm 0,74$ à ($p < 0.001$), et le score UPDRS IV 4.6 diminuait de $0,92 \pm 1,15$ à $0,55 \pm 1,02$ ($p < 0.001$) (**Table 7**). Le score de fluctuations non dyskinétiques UPDRS IV 4.3-4.5 était significativement diminué passant de $5,44 \pm 2,1$ à $2,8 \pm 2,66$ ($p < 0.001$).

<i>n</i> =269	Moyenne ou nombre de sujets	Ecart-type ou pourcentage	p
UPDRS IV	4,03	3,7	<0.0001
Patients avec dyskinésies, %	129	47,95%	<0.0001
UPDRS IV DYSK	1,3	1,73	<0.0001
UPDRS IV 4.1	0,39	0,57	<0.0001
UPDRS IV 4.2	0,36	0,74	<0.0001
UPDRS IV 4.6	0,55	1,02	<0.0001
UPDRS 4.3+4.4+4.5	2,8	2,66	<0.0001

Table 7 : Scores de dyskinésies à V1

Les histogrammes de la répartition des scores à V0 et V1 sont présentés **Figure 13**.

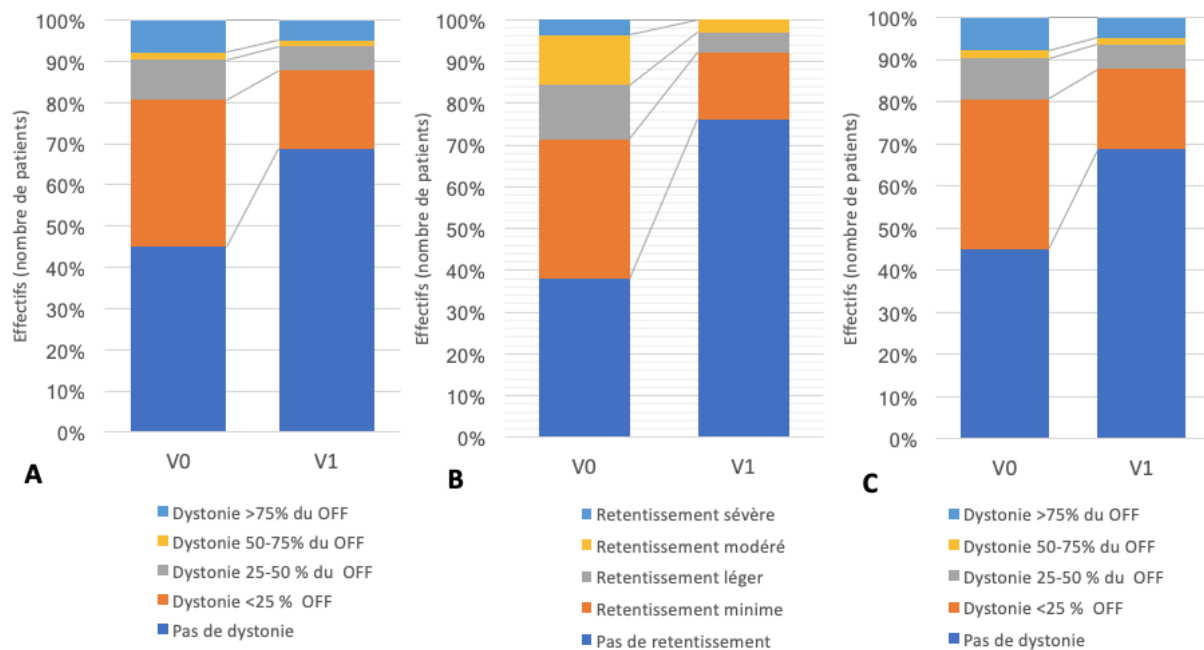


Figure 13 : Évolution des sous-scores UPDRS IV 4.1, 4.2 et 4.6 entre V0 et V1

A : Durée des dyskinésies (DSK) évaluée par l'UPDRSIV 4.1 à V0 et V1 ; **B** : Retentissement des DSK évalué à V0 et V1 par l'UPDRS 4.2 ; **C** : Dystonie de Off évaluée par l'UPDRS 4.6 à V0 et V1.

À V1, 31,2% des patients présentaient une dystonie de Off contre 55,02% à V0 ($p < 0.0001$). La proportion de patients avec une dystonie discrète à modérée diminuait significativement (26,39% versus 47,21%, $p < 0.0001$). La proportion des patients avec une dystonie sévère n'était, elle, pas significativement modifiée (4,83% versus 7,81%, $p = 0.1569$).

L'évolution du score l'UPDRS DYSK ne différait pas entre les patients ayant eu une diminution faible du traitement dopaminergique (inférieure à 10%, $n = 28$), modérée (entre 10% et 30%, $n = 39$) et une diminution importante du traitement dopaminergique (plus de 30%, $n = 202$) (Kruskall-Wallis, $p = 0.6228$). L'amélioration de l'UPDRS DYSK ne corrélait pas avec la diminution du traitement dopaminergique (corrélation de Spearman $r = -0,06$, $p > 0.05$).

L'évolution du statut dyskinétique des patients est rapportée **Figure 14**. À un an de la stimulation cérébrale profonde, 38,66% des patients avaient vu leurs dyskinésies disparaître avec un score à l'UPDRS DYSK à 0. Un groupe de 30,85% des patients avaient une amélioration de leurs dyskinésies définie comme la diminution d'au moins un point à l'UPDRS DYSK. Les dyskinésies étaient stables chez 5,20% des patients. On observait une aggravation des dyskinésies définie comme une augmentation d'au moins un point à l'UPDRS DYSK chez

9,66% des patients. L'apparition de dyskinésies était observée chez 6,32% des patients. Le dernier groupe constituant 9,29% des patients n'avait jamais présenté de dyskinésies avant ou après SCP. Au final, 82,4% des patients dyskinétiques à V0 avaient une évolution favorable de leurs dyskinésies.

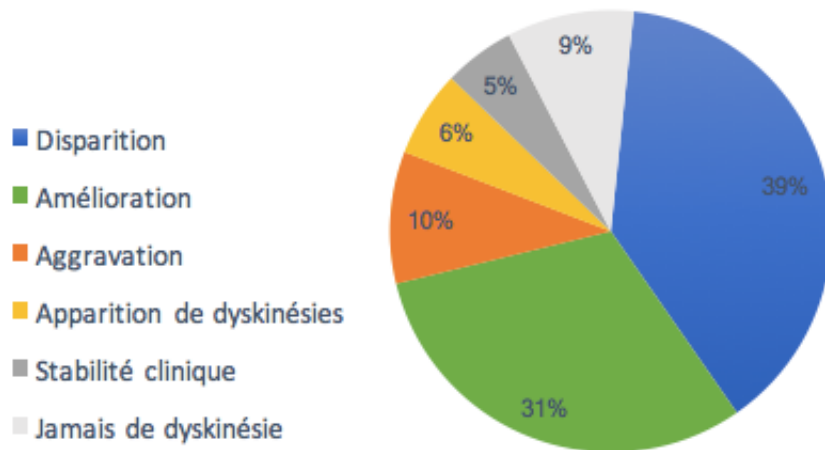


Figure 14 : Évolution des dyskinésies à V1 selon l'UPDRS DYSK

4.2.3.2 Description de l'évolution des dyskinésies analysées avec l'échelle de Marconi

Les scores à l'échelle de Marconi étaient disponibles à V1 pour un sous-groupe de 39 patients inclus dans un même centre (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris). La dose de L-dopa utilisée pour le test était de 301,28 mg à V0 et de 226,15 mg à V1.

Les scores totaux et ceux des différentes modalités de dyskinésies à V0 et V1 sont présentés **Table 8**. Le score total de dyskinésies était significativement diminué à V1 ($4,28 \pm 4,47$ versus $7,82 \pm 6,13$, $p=0.0143$). Concernant les modalités de dyskinésies, les scores de dyskinésies biphasiques et de pic de dose étaient significativement réduits à V1 (respectivement $1,10 \pm 2,87$ versus $2,92 \pm 3,03$, $p=0.017$ et $2,00 \pm 3,19$ versus $3,67 \pm 3,46$, $p=0.0394$). Le score de dystonie de OFF n'était pas significativement modifié à V1 ($1,08$ versus $1,33$, $p=0.5565$).

Les sous-scores moyens concernant la dystonie de Off axiale (cou, visage et tronc) étaient significativement augmentés à V1, passant de 0 à $0,308$ ($p=0.0346$) avec l'apparition de dystonie faciale ou cervicale chez 5 patients. Il n'y avait pas de modification significative des sous-scores concernant la dystonie de Off des membres entre V0 et V1 ($1,33$ versus $0,77$, $p=0.1647$).

<i>n</i> =39	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	<i>p</i>
	VO		V1		
<i>Dose de Lévodopa, mg</i>	301,28	83,89	226,15	74,68	<0.001
Score de Marconi total	7,82	6,13	4,28	4,47	0.0143
Dyskinésies biphasiques	2,92	3,03	1,10	2,87	0.017
Dyskinésies de pic de dose	3,67	3,46	2,00	3,19	0.0394
Dystonie de Off	1,33	1,66	1,08	1,98	0.5565

Table 8 : Scores à l'échelle de Marconi à V0 et V1

À V1, 64,1% des patients présentaient une amélioration sur le score de Marconi total, 23,1% présentaient une aggravation et 12,8% des patients avaient un score total inchangé (**Figure 15**). Une amélioration du score était observée chez 59,0%, 56,4% et 43,6% des patients concernant respectivement les dyskinésies biphasiques, les dyskinésies de pic de dose et la dystonie de Off. Une aggravation était observée chez 10%, 17,5%, et 17,5 % des patients sur respectivement les dyskinésies biphasiques, les dyskinésies de pic de dose et la dystonie de Off. La stabilité était observée chez 30,8%, 25,6%, et 38,5 % des patients concernant respectivement les dyskinésies biphasiques, les dyskinésies de pic de dose et la dystonie de Off.

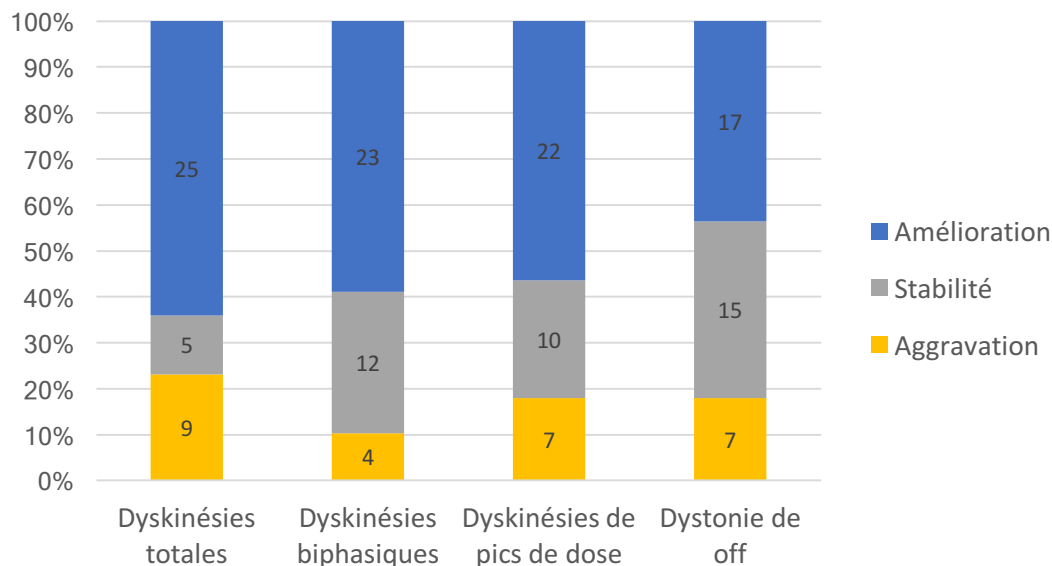


Figure 15 : Évolution à V1 des sous-types de dyskinesies selon l'échelle de Marconi

4.2.3.1 Évolution selon le statut dyskinétique initial

À un an, la prévalence des dyskinesies n'était pas significativement différente entre le groupe de patients initialement dyskinétique et celui non dyskinétique (respectivement 48,50% versus

40,47%, $p=0.1031$). Le score de dyskinésies UPDRS DYSK ne différait pas ($1,37 \pm 1,77$ versus $0,90 \pm 1,39$, $p=0.1054$). Il n'y avait pas de différence sur les sous-scores d'intensité, de fréquence et de dystonie de Off. Les patients dyskinétiques à V0 gardaient en revanche un score de fluctuations motrices UPDRS IV global plus élevé à V1 par rapport aux patients initialement non dyskinétiques ($4,46 \pm 3,62$ versus $3,62 \pm 4,24$, $p=0.0164$). Les patients dyskinétiques à V0 et ceux non dyskinétiques à V0 ne différaient pas sur l'état moteur au score UPDRS III en On Stim On Med ($11,32 \pm 8,57$ chez les patients dyskinétiques versus $9,1 \pm 7,11$ chez les patients non dyskinétiques, $p>0.05$). De même, le score en On Stim Off Med ne différait pas ($p>0.05$). Les stades Hoehn & Yahr à V1 en Off et en On n'étaient pas différents entre les deux groupes ($p>0.05$). L'état neuropsychiatrique et la qualité de vie ne différaient pas entre les deux groupes à V1 ($p>0.05$).

4.2.4 Facteurs associés à l'évolution des dyskinésies à V1

Les patients qui présentaient une évolution défavorable des dyskinésies à V1 n'étaient pas différents, en termes de traitement ou d'état moteur, des patients avec une évolution favorable (**Table 9**). Leur score UPDRS IV total était significativement supérieur à celui des patients avec une évolution favorable ($7,60 \pm 3,90$ versus $3,40 \pm 3,00$, $p<0.0001$). Leur score UPDRS IV 4.3-4.5 de fluctuations non dyskinétiques était significativement supérieur à celui des patients évoluant favorablement sur les dyskinésies ($4,60 \pm 3,10$ versus $2,60 \pm 2,5$, $p<0.001$). L'amélioration de leur qualité de vie était significativement inférieure ($-3,10 \pm 5,20$ versus $-9,20 \pm 19,20$, $p=0.0497$) et leur score de dépression augmentait alors que celui des patients avec une évolution favorable des dyskinésies diminuait ($1,20 \pm 4,30$ contre $-0,90 \pm 4,60$, $p=0.0152$).

	Amélioration/disparition des DSK		Apparition/aggravation des dyskinésies		P
	Moyenne ou nbre sujets <i>n</i> =187	ET ou %	Moyenne ou nbre sujets <i>n</i> =43	ET ou %	
LEDD totale V1	666,20	434,80	742,50	379,80	0.2175
Variation LEDD totale	-663,44	540,80	-665,00	431,30	0.5858
LEDD agonistes V1	91,50	100,90	120,00	126,60	0.2642
Variation LEDD agonistes	-205,00	347,00	-250,00	465,10	0.7882
Hoehn&Yahr On V1	1,30	0,90	1,50	0,90	0.1225
Hoehn&Yahr Off V1	2,50	0,90	2,40	0,60	0.3847
Scores moteurs					
UPDRS III OffMedOnStim	23,00	12,70	22,00	11,80	0.6656
UPDRSIII all OFF à V1	46,70	16,00	44,50	19,20	0.5321
UPDRSIII OnMedOffStim	20,70	12,70	18,60	10,40	0.3606
UPDRS III total ON	11,20	8,80	10,90	7,80	0.9825
UPDRS IV Total V1	3,40	3,00	7,60	3,90	<0.0001
UPDRS IV 4.3-4.5 V1	2,60	2,5	4,60	3,10	<0.0001
Variation UPDRS IV Total	-6,20	3,70	0,10	3,50	<0.0001
Variation UPDRS IV 4.3-4.5	-3,00	2,80	-1,30	3,50	0.005
Symptômes neuro-psychiatriques					
Variation MOCA	-0,90	2,6	-0,60	2,50	0.4647
Variation anxiété	-1,40	5,60	0,30	3,30	0.1016
Variation PDQ-39	-9,60	19,20	-3,10	-15,20	0.0497
Variation Lars	2,50	7,80	3,70	7,80	0.3899
Variation Dépression	-0,90	4,60	1,20	4,30	0.0152
TCI V1	8	4,50%	2	5%	>0.999
Variation ECMP	-0,74	2,36	-0,30	1,90	0.5805

Table 9 : Facteurs associés à l'évolution des dyskinésies à V1

ET : écart-type

4.2.5 Facteurs prédictifs de l'évolution des dyskinésies à V1

4.2.5.1 Facteurs cliniques

En analyse univariée (**Table 10**), les patients dont les dyskinésies évoluaient favorablement avaient un score UPDRS DYSK significativement plus élevé que celui des patients qui évoluaient défavorablement ($4,1 \pm 2,0$ versus $1,3 \pm 1,5$, $p < 0.001$). De même, le score UPDRS IV total était significativement supérieur chez les patients évoluant favorablement ($9,6 \pm 3,2$ versus $7,5 \pm 2,4$, $p < 0.001$). Un score de Marconi total plus élevé était également associé à une évolution favorable ($6,8 \pm 5,5$ versus $4,1 \pm 4,4$, $p = 0.02$). Seul le sous-score concernant les dyskinésies de pic de dose différait entre les deux groupes ($3,9 \pm 3,5$ dans le groupe

amélioration/disparition des dyskinésies à V1 contre $2,1 \pm 2,9$ dans le groupe aggravation/disparition, $p < 0.001$). Les données démographiques, la durée de l'évolution, le traitement et l'état neuropsychiatrique à V0 ne différaient pas entre les deux groupes de patients.

	Amélioration/disparition <i>n</i> =187	Aggravation/Apparition <i>n</i> =43	p
Sexe			0.57
Homme	122	30	
Femme	65	13	
Âge	60,2 +- 7,9	60,7 +- 8,3	0.68
Durée d'évolution	11,9 +- 4,4	12,2 +- 3,8	0.41
Poids V0	73,0 +-14,8	74,8 +-15,2	0.51
LEED Totale V0	1310 +-486,1	1374 +-430,8	0.37
LEED Agonistes V0	304,1 +-360,3	358,7 +- 419,2	0.29
UPDRS III On Med V0	11,4 +- 7,4	10,2 +-6,7	0.36
UPDRS III Off Med V0	41,9 +-13,4	44,0 +-20,7	0.93
UPDRS IV total	9,6 +-3,2	7,5+-2,4	<0.001
UPDRS DYSK	4,1 +-2,0	1,3 +-1,5	<0.001
UPDRS IV 4.3-4.5	5,5 +-2,0	5,9 +-2,0	0.13
Echelle de Marconi V0	6,8 +-5,5	4,1 +-4,4	0.002
<i>Dyskinésies de pic de dose</i>	3,9 +-3,5	2,1 +-2,9	<0.001
<i>Dyskinésies biphasiques</i>	1,5 +-2,5	0,8 +-1,9	0.11
<i>Dystonie de Off</i>	1,4 +-2,3	1,2 +-1,19	0.67
MOCA V0	26,7 +-2,6	26,9 +-2,8	0.72
LARS V0	_27,3 +-6,3	_29,3 +-5,1	0.054
TCI	18 (9,7%)	2 (4,7%)	0.38

Table 10 : Facteurs prédictifs des dyskinésies à V1 en analyse univariée

Dans un modèle de régression logistique binaire (**Table 11**), les scores UPDRS IV et UPDRS DYSK plus élevés à V0 restaient indépendamment associés à une évolution favorable des dyskinésies (respectivement OR= 1,256 IC95 [1,096-1,439], $p=0.010$ et OR=3,105 IC95 [2,129-4,529], $p < 0.001$). Un score de Marconi total plus élevé était également associé à une évolution favorable (OR=1,090 IC95 [1,001-1,187], $p=0.010$). En revanche, après ajustement, le sous-score de dyskinésies de pic de dose à l'échelle de Marconi n'était plus associé à l'évolution des dyskinésies à V1 (OR=1,076 IC95 [0,919-1,260], $p=0.3635$).

	Odd-ratio	IC 95%	p
UPDRS IV Total	1,256	[1,096-1,439]	0.010
UPDRS DYSK	3,105	[2,129- 4,529]	<0.001
Marconi Totale	1,090	[1,001-1,187]	0.0483
Marconi de pic de dose	1,076	[0,919-1,260]	0.3635

Table 11 : Analyse des facteurs prédictifs de l'évolution des dyskinésies à V1

La variation de l'UPDRS DYSK à V1 corrélait avec le score UPDRS DYSK à V0, le score UPDRS IV total à V0 ainsi qu'avec le score de Marconi total ($p < 0,001$) (**Figure 16**).

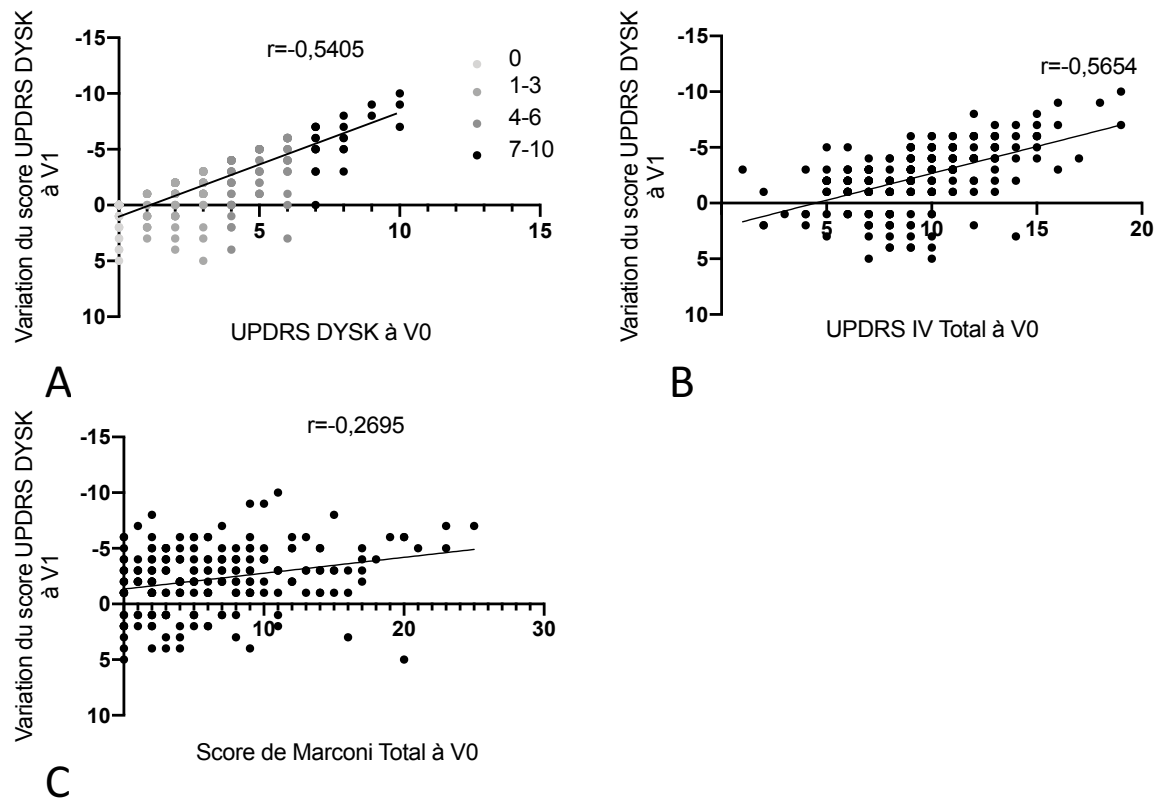
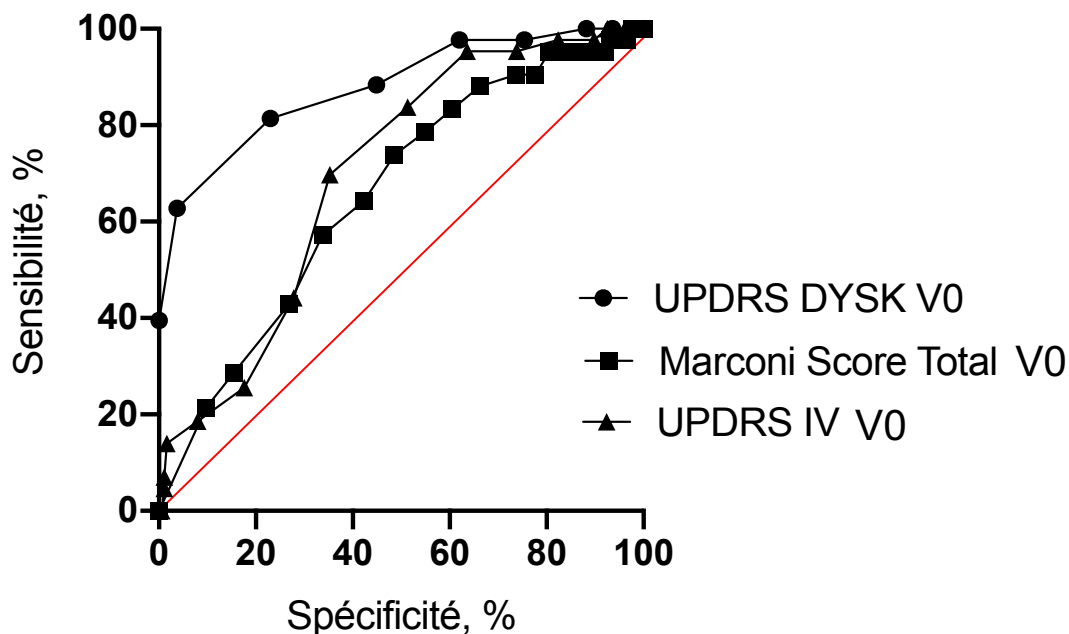


Figure 16: Corrélation de l'UPDRS DYSK à V1 avec l'UPDRS IV à V0, l'UPDRS DYSK à V0 et le score de Marconi à V0

A : Corrélation de l'UPDRS DYSK à V0 et sa variation à V1, $n=269$ (coefficient r de Spearman : $r=-0,5405$, $p < 0.0001$). Les catégories de sévérité des dyskinésies sont indiquées par le code couleur. **B :** Corrélation entre le score l'UPDRS IV Total à V0 et la variation de l'UPDRS DYSK à V1, $n=269$ (coefficient r de Spearman : $r=-0,5654$, $p < 0.0001$). **C :** Corrélation entre le score de Marconi Total à V0 et la variation de l'UPDRS DYSK à V1, $n=254$ (coefficient r de Spearman : $r=-0,2695$, $p < 0.0001$)

Pour discriminer les patients avec une évolution défavorable de ceux avec une évolution favorable à V1, le score de la Marconi avait les moins bonnes performances (sensibilité 57,14%, spécificité 66,29%, $p=0.0018$) pour une valeur seuil de 4. Le score UPDRS IV total discriminait les patients avec une évolution défavorable avec une sensibilité de 69,77% et une spécificité de 64,71% pour une valeur seuil de 9. La meilleure discrimination entre les deux catégories était obtenue par le score UPDRS DYSK pour une valeur de 3 avec une sensibilité de 81,4% et une spécificité de 77,01%. Ces résultats sont présentés **Figure 17**.



	AUC	Sensibilité, %, IC95	Spécificité, %, IC95	p
UPDRS IV Total	0,6976	69,77 [54,89-81,40]	64,71 [57,62-71,20]	<0.0001
UPDRS DYSK	0,8783	81,4 [67,38-90,26]	77,01 [70,47-82,46]	<0.0001
Marconi score Total	0,6549	57,14 [42,21-70,88]	66,29 [59,0-72,87]	0.0018

Figure 17 : Courbes ROC évaluant l'UPDRS DYSK à V0, l'UPDRS IV total à V0 et le score de Marconi à V0

Courbes ROC, selon l'évolution favorable ou défavorable de l'UPDRS DYSK à V1 selon l'UPDRS DYSK à V0 (ronds, $n=230$), le score Marconi Total à V0 (carrés, $n=217$) et l'UPDRS IV Total (triangles, $n=230$). AUC : aire sous la courbe. Significativité $p<0.05$.

4.2.5.2 Paramètres électriques de stimulation

Les paramètres de stimulation étaient disponibles pour 130 patients ayant eu une évolution favorable des dyskinésies (disparition ou amélioration) et 34 patients ayant eu une évolution défavorable (aggravation ou apparition). Ils sont présentés **Table 12**. La TEED n'était pas significativement différente entre le groupe amélioration/disparition des dyskinésies et le groupe aggravation/apparition. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence, l'amplitude et la durée d'impulsion ($p>0.05$).

ET : écart-type	Amélioration/disparition		Aggravation/apparition		p
	n=130		n=34		
Paramètre	Moyenne	ET	Moyenne	ET	
TEED gauche, μW	56,60	36,50	57,70	33,20	0.7184
<i>Amplitude, V</i>	2,50	0,80	2,40	0,60	0.7985
<i>Durée, μs</i>	62,30	64,40	64,40	13,00	0.2429
<i>Fréquence, Hz</i>	131,30	24,00	138,10	27,10	0.445
TEED droite, μW	60,80	44,30	56,50	28,80	0.9145
<i>Amplitude, V</i>	2,50	0,70	2,50	0,60	0.9319
<i>Durée, μs</i>	63,30	13,90	63,00	9,20	0.9787
<i>Fréquence, Hz</i>	132,10	24,90	135,60	28,80	0.9632

Table 12 : Paramètres de stimulation selon l'évolution des dyskinésies à V1

4.2.5.3 Localisation des contacts actifs

Les combinaisons de localisation des contacts actifs dans le NST n'étaient pas significativement associées aux différents groupes d'évolution des dyskinésies (**Table 13**). La disparition des dyskinésies était observée pour des patients avec toutes les combinaisons de localisation des contacts actifs en dehors du groupe de patients sans aucun contact actif dans le NST. Les patients ayant observé l'apparition de dyskinésies étaient implantés dans les territoires AS ou SM sans qu'on puisse relier l'apparition de dyskinésies à une combinaison de localisation ou à un territoire spécifique. Les patients n'ayant jamais présenté de dyskinésies étaient implantés dans territoire SM ou AS. Les deux patients implantés dans le territoire limbique évoluaient de manière favorable. Parmi les patients implantés hors des NST de manière bilatérale, leur évolution était majoritairement favorable (3 sur 5) sans que toutefois aucun de ces patients ne voit une disparition complète de ses dyskinésies.

n=89	Disparition n=32	Amélioration n=33	Aggravation n=8	Apparition n=9	Stabilité clinique n=4	Aucune dyskinésie n=3	p
0-0	0	3	1	0	1	0	>0.05
0-AS	4	4	2	2	0	1	>0.05
0-SM	5	5	0	0	0	0	>0.05
SM-SM	4	4	2	3	0	0	>0.05
AS-AS	9	8	1	2	2	1	>0.05
AS-SM	9	8	2	2	1	1	>0.05
AS-LI	1	1	0	0	0	0	>0.05

Table 13 : Répartition des combinaisons de localisation des contacts actifs selon l'évolution des dyskinésies à V1

La variation du score UPDRS DYSK à V1 (**Figure 18**) n'était pas significativement différente entre les différentes combinaisons de localisation (test de Kruskal Wallis, $p=0.3054$).

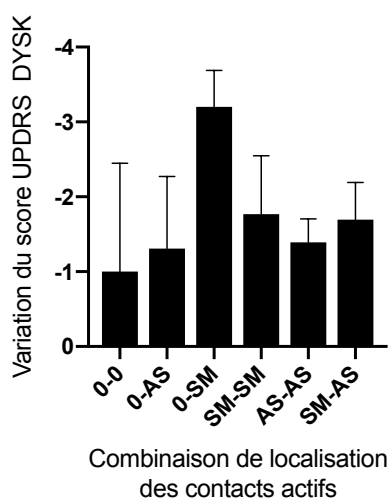


Figure 18 : Variation du score UPDRS DYSK à V1 selon la localisation des contacts actifs

La localisation d'un ou de deux contacts actifs dans le NST par opposition à l'absence de contact actif dans le NST n'était pas associée à une meilleure évolution du score UPDRS III ($p>0.05$) (**Figure 19, A**). La diminution du score UPDRS DYSK était plus importante dans le groupe de patients avec un ou deux contacts actifs dans le NST que chez les patients sans contact actif dans le NST, sans atteindre le seuil de significativité statistique ($p>0.05$) (**Figure 19, B**).

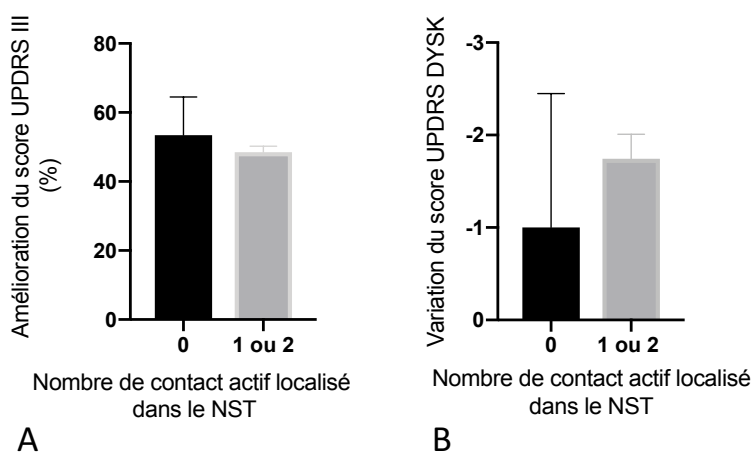


Figure 19 : Scores UPDRS III et UPDRS DYSK selon le nombre de contacts actifs dans le NST

A : Amélioration en % du score UPDRS III en On Stim Off Med à V1 selon le nombre de contact actif dans le NST (0 : $n=5$; 1 ou 2 : $n=84$, $p=0.6898$). **B** : Variation du score UPDRS DYSK à V1 selon le nombre de contact actif dans le NST (0 : $n=5$; 1 ou 2 : $n=84$, $p=0.4156$)

L'étude des localisations des contacts actifs montrait que l'amélioration du score UPDRS DYSK était significativement supérieure quand un contact actif au moins était localisé dans le territoire sensorimoteur par rapport à l'absence de contact actif dans ce territoire ($p=0.0303$, **Figure 20, A**). L'amélioration obtenue était inférieure quand un ou deux des contacts actifs étaient situés dans le territoire associatif par rapport à l'absence de contact situé dans ce territoire, sans toutefois atteindre le seuil de significativité ($p=0.2033$, **Figure 20, B**). L'amélioration des dyskinésies était significativement supérieure dans le groupe ayant un ou deux contacts actifs dans le territoire sensorimoteur sans contact actif dans le territoire associatif par rapport aux patients ayant un ou deux contacts actifs dans le territoire associatif sans contact actif dans le territoire sensorimoteur ($p=0.0322$, **Figure 20, C**).

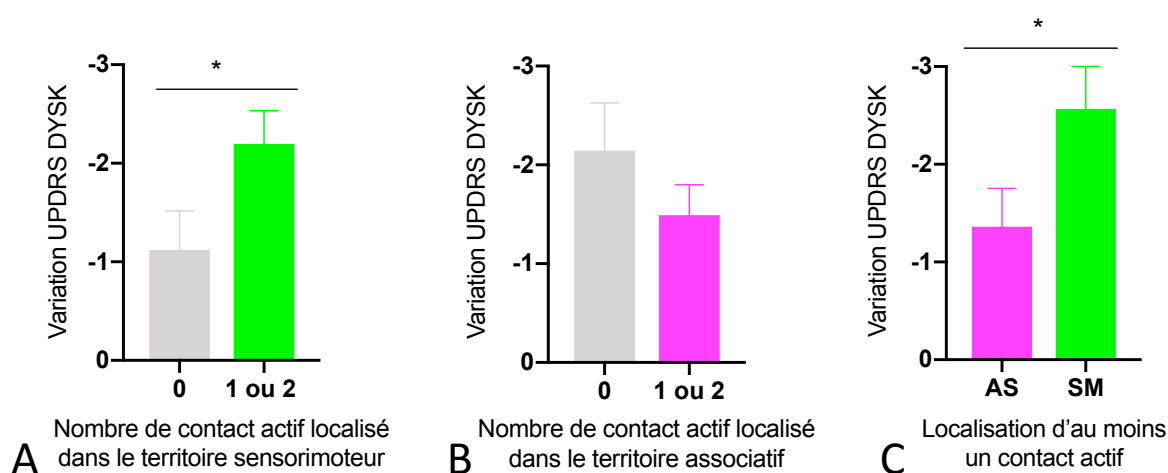


Figure 20 : Variation du score UPDRS DYSK selon la localisation des contacts actifs

Variation du score de dyskinésies UPDRS DYSK à V1 selon : **A** : le nombre de contact actif dans le territoire sensorimoteur (0 : $n=43$; 1 ou 2 : $n=46$) ; **B** : le nombre de contact actif dans le territoire associatif (0 : $n=28$; 1 ou 2 : $n=59$) ; **C** : la localisation d'un ou de deux contacts actifs dans le territoire associatif (combinaison 0-AS et AS-AS : $n=36$) ou la localisation d'un ou de deux contacts actifs dans le territoire sensorimoteur (combinaisons 0-SM et SM-SM : $n=23$). * : $p<0.05$.

Concernant les coordonnées des contacts actifs, la variation de l'UPDRS DYSK était significativement corrélée à la coordonnée Y antéropostérieure du contact actif à gauche ($r=0,2138$ $p<0.05$) et à droite ($r=0,2238$ $p<0.05$) : une distance plus faible avec la commissure postérieure était associée à une réduction plus importante du score UPDRS DYSK à V1 (**Figure 21, A et B**). L'amélioration des dyskinésies à V1 était donc d'autant plus importante que l'électrode était postérieure.

De même, la diminution du score UPDRSIII à V1 après SCP était significativement corrélée à la coordonnée antéropostérieure du contact actif concernant l'électrode gauche ($r=0,2726$, $p<0.05$) et droite ($r=0,2109$, $p<0.05$) : une distance plus faible avec la commissure postérieure était associée à une amélioration plus importante du score UPDRS III à V1 (Figure 21, C et D). L'amélioration motrice à V1 était donc d'autant plus importante que l'électrode était postérieure.

Les coordonnées Z (profondeur des électrodes) et X (latéralité) n'étaient pas corrélées à l'UPDRS DYSK ou à l'UPDRS III à droite comme à gauche ($p>0.05$) : la profondeur du contact actif et sa latéralité (latéral ou médial) n'étaient pas corrélées à l'amélioration des dyskinésies ou l'amélioration motrice.

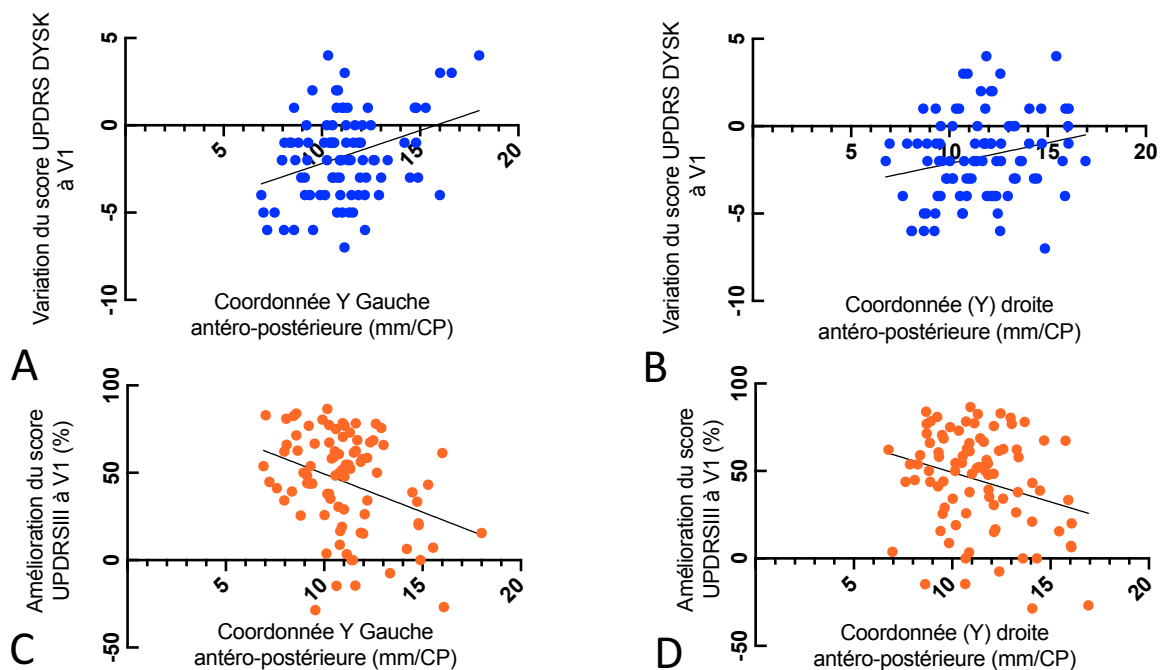


Figure 21 : Corrélation des coordonnées Y avec les scores UPDRSIII et UPDRS DYSK

Corrélation de la coordonnée antéropostérieure Y du contact actif avec la variation du score de dyskinésies UPDRS DYSK à gauche (A, Spearman $r=0.2138$, $p=0.0455$) et à droite (B, Spearman $r=0,2238$, $p=0.0350$) et avec l'amélioration du score moteur UPDRS III (%) en *OFF drug ON stim* à V1 par rapport au *OFF drug* à V0, à gauche (C, Spearman $r=0,2726$, $p=0.0102$) et droite (D, Spearman $r=0,2109$, $p=0.0485$). CP : Commissure Postérieure.

4.2.6 Facteurs associés à l'apparition de dyskinésies *de novo*

À V1, 6,31% des patients (soit 17 patients) présentaient des dyskinésies *de novo*. Leurs caractéristiques sont présentées **Table 14**. Ils ne différaient pas du reste de la cohorte sur l'âge, le sexe ou le poids. Leurs traitements par L-dopa ou par agonistes n'étaient pas significativement différents à V0 et V1. La gravité motrice de la maladie évaluée par le score Hoehn & Yahr et l'UPDRS III à V0 et V1 ne différait pas.

Leur score total à l'échelle de Marconi à V0 n'était pas nul. Il était significativement inférieur à celui des patients dyskinétiques ($p=0.0054$) ainsi que sur le sous-score évaluant les dyskinésies de pic de dose (0.0163). En revanche, ils ne différaient pas sur les items évaluant les dyskinésies biphasiques et la dystonie de Off.

Un score significativement plus élevé à l'UPDRS III 4.3-4.5 à V0 était associé à l'apparition de dyskinésies *de novo* ($6,47 \pm 2,27$ versus $5,37 \pm 2,10$, $p=0.0116$). À V1, ces patients conservaient un score UPDRS III 4.3-4.5 plus élevé ($4,24 \pm 3,91$ versus $2,71 \pm 2,54$, $p=0.0023$). Il n'y avait pas de différence significative sur les échelles neuropsychiatriques et comportementales.

Les données de localisation des contacts actifs étaient disponibles pour 9 patients : 2 patients étaient stimulés dans le NST sensorimoteur d'un côté et hors du NST de l'autre ; 3 patients dans le NST sensorimoteur de manière bilatérale ; 2 patients dans le territoire associatif de manière bilatérale et 2 patients dans le NST sensorimoteur d'un coté et dans le NST associatif de l'autre. Ces faibles effectifs ne permettaient pas d'analyse statistique.

Leur TEED n'était pas significativement différente ainsi que l'amplitude et la durée d'implusion ; en revanche, une fréquence de stimulation significativement plus élevée de manière bilatérale était associée à l'apparition de dyskinésies ($143,36 \pm 24,36$ Hz versus $132,45 \pm 25,11$ Hz, $p=0.0475$ à gauche et $143 \pm 24,36$ versus $132,83 \pm 25,56$, $p=0.043$).

	<i>n</i> =269		Amélioration/stabilité des DSK à V1 (<i>n</i> =252)		Apparition de dyskinésies à V1 (<i>n</i> =17)	
	Moyenne ou nbre de sujets	ET ou %	Moyenne ou nbre de sujets	ET ou %	p	
Sexe	H 164 F 88	H 65,1% F 34,9%	H 13 F 4	H 76,5% F 23,5%		
Âge, années	60,35	7,61	61,12	9,12	0.6909	
Durée d'évolution, années	11,80	4,41	12,82	4,00	0.3506	
LEDD totale V0, mg	1327,15	488,46	1396,53	494,15	0.5721	
LEDD totale V1, mg	689,65	453,31	603,00	325,90	0.3508	
LEDD agonistes V0, mg	317,42	358,86	375,53	521,42	0.4556	
LEDD agonistes V1, mg	100,12	106,16	113,91	126,05	0.5835	
Hoehn & Yahr ON V0	1,33	0,81	1,15	0,96	0.3409	
Hoehn & Yahr OFF V0	2,64	0,83	2,32	0,88	0,0558	
Hoehn & Yahr ON V1	1,29	0,91	1,36	0,86	0,8509	
Hoehn & Yahr OFF V1	2,46	0,85	2,21	0,32	0,1457	
Scores moteurs						
UPDRSIII On Med V0	11,44	7,63	9,31	6,31	0.2126	
UPDRSIII Off Med V0	41,93	13,92	44,12	25,17	0.7376	
UPDRS III Off Med On Stim V1	22,30	12,47	20,65	9,85	0.4482	
UPDRS III all On V1	11,10	8,46	9,12	7,12	0.4438	
UPDRS IV 4.3-4.5 V0	5,37	2,10	6,47	2,27	0.0116	
UPDRS IV 4.3-4.5 V1	2,71	2,54	4,24	3,91	0.0023	
Marconi Totale à V0	5,96	5,44	2,13	1,71	0.0054	
<i>Dyskinésies biphasiques</i>	1,34	2,35	0,25	0,58	0.0665	
<i>Dyskinésies de pic de dose</i>	3,34	3,44	1,25	1,53	0.0163	
<i>Dystonie de Off</i>	1,31	2,17	0,63	1,09	0.2149	
Paramètres de stimulation						
TEED gauche, µW	57,97	37,49	55,14	28,19	0.3694	
Amplitude, V	2,50	0,75	2,36	0,52	0.5028	
Durée, µs	63,13	11,13	62,14	8,02	0.7471	
Fréquence, Hz	132,45	25,11	146,36	24,36	0.0475	
TEED Droite, µW	60,44	43,00	60,03	28,63	0.9726	
Amplitude, V	2,51	0,74	2,44	0,45	0.7503	
Durée, µs	63,31	13,04	64,29	10,89	0.7851	
Fréquence, Hz	132,83	25,56	143,36	24,36	0.0483	
Evaluation neuro-psychiatrique						
MOCA V0	26,82	2,49	26,15	3,48	0.3682	
MOCA V1	25,83	2,74	25,63	2,75	0.7748	
Anxiété Hamilton V0	5,72	4,73	4,19	3,06	0.2028	
Anxiété Hamilton V1	4,35	4,16	3,87	3,56	0.6592	
PDQ39 V0	52,37	18,68	43,94	16,73	0.0713	
PDQ39 V1	44,02	21,07	36,76	20,31	0.17	
LARS V0	-27,65	5,90	-28,18	5,94	0.7206	
LARS V1	-24,76	8,69	-25,25	9,16	0.8278	
Dépression Hamilton V0	4,85	3,98	4,24	3,63	0.5344	
Dépression Hamilton V1	4,00	3,96	3,67	3,94	0.7551	
TCI V0	23	9,1%	0	0%	0.1806	
TCI V1	11	4,34%	0	0%	0.3499	

Table 14 : Facteurs associés à l'apparition de dyskinésies *de novo* à V1.

ET : écart-type

5. DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de caractériser l'évolution précoce des dyskinésies après SCP du NST dans la MP et d'en identifier des facteurs prédictifs. Nous avons pu montrer que la SCP du NST améliorait les dyskinésies à un an dans une cohorte de 269 patients avec une MP évoluée au stade des complications motrices. À un an, une amélioration ou une disparition des dyskinésies était survenue chez 82,4 % des patients. Cette amélioration portait sur tous les types de dyskinésies. Elle était associée à une position plus postérieure des contacts actifs dans le NST et à la localisation d'au moins un contact actif dans le territoire sensorimoteur. Un score élevé initial de dyskinésies était prédictif d'une évolution favorable : l'amélioration à un an était corrélée à la gravité initiale des dyskinésies évaluées par le score UPDRS DSK et également par le score de Marconi.

5.1 Représentativité clinique de notre cohorte

Notre cohorte était constituée de patients avec une MP évoluée avec une durée d'évolution de 11,9 années en moyenne et une durée de dopathérapie moyenne de 8,5 années. Nous avons retrouvé à l'inclusion une prévalence des dyskinésies tous types confondus de 84,4%. Ce résultat était concordant avec les données de la littérature. Une large méta-analyse pratiquée par Ahlskog et Muenter retrouvait une prévalence des dyskinésies de 87,7 % après 9 à 15 ans d'évolution de la maladie (38). Une étude multicentrique menée par Hely *et al.* montrait qu'après 15 ans d'évolution de la maladie, 94% des 149 patients parkinsoniens avaient développé des dyskinésies (101). Conformément aux données de la littérature (102), les dyskinésies les plus fréquentes rencontrées dans notre série étaient les dyskinésies de pic de dose (rencontrées chez 71,6% des patients), suivies des dyskinésies biphasiques (chez 33,1% des patients) puis de la dystonie de Off (chez 39,4% des patients).

Les patients dyskinétiques à V0 avaient un score de Hoehn & Yahr significativement plus élevé en On et leur qualité de vie était plus altérée que celle des patients non dyskinétiques. Les dyskinésies sont associées à des troubles de l'équilibre et de la marche et à un risque de chute

plus élevé, rendant compte du score Hoehn & Yahr plus élevé (44). L'impact des dyskinésies sur la qualité de vie est bien décrit dans la littérature dans de larges cohortes, indépendamment de l'état moteur et des fluctuations non dyskinétiques : la qualité de vie apparaît altérée via une diminution de la mobilité, une perte d'autonomie dans les actes de la vie quotidienne et des symptômes dépressifs (54,103). Il n'y avait pas dans notre cohorte d'association à un début précoce de la maladie, à une longue durée d'évolution, au sexe féminin ou à une LEDD élevée, contrairement à ce qui a pu être décrit dans la littérature (44).

À un an de la stimulation, l'amélioration motrice après stimulation correspondait à celle rapportée dans de très larges cohortes : le score UPDRS III en Off Med s'améliorait de 47,2% pour des scores rapportés dans la littérature allant de 25,1% à 56,6% (79,104–106). Le score UPDRS III On Med Off Drug n'était lui pas modifié. La LEDD totale diminuait de 47 %, pour des valeurs retrouvées dans la littérature pour la diminution du traitement dopaminergique allant de 31,5% à 49,2% (67,104). La qualité de vie s'améliorait de 16% à un an, de manière cohérente avec les données de la littérature : dans un essai randomisé contre traitement médical seul chez 156 patients, Deuschl *et al.* retrouvait une amélioration de la qualité de vie de 23,0% (67). Le score d'apathie augmentait de 12%, conformément à ce qui avait déjà été rapporté (107). Les symptômes anxiodépressifs évoluaient favorablement : le score d'anxiété s'améliorait de 26,8% et le score de dépression de 21,8%, tel que rapporté dans la méta-analyse de Combs *et al.* regroupant 1622 patients (108). L'évaluation cognitive ne montrait pas un fléchissement cognitif significatif (109). Les TCI étaient significativement améliorés, leur prévalence passant de 8,7% à 4,8%, de manière concordante à ce qui avait déjà été rapporté (110).

5.2 Évolution des dyskinésies à un an de la SCP

À un an, une disparition des dyskinésies était observée chez 36,4% des patients et près de 40% des patients s'amélioraient d'au moins un point sur le score UPDRS DYSK. Cette amélioration d'un point de notre sous-score semble cliniquement pertinente. En effet, un travail par Makkis *et al.* étudiant les variations du score UPDRS IV total chez 436 patients et son application dans des essais thérapeutiques a déterminé le seuil minimal d'amélioration de 0,9 point comme cliniquement significatif (111). Notre score UPDRS DYSK étant l'association de trois sous-scores sur six du score UPDRS IV, l'amélioration peut être considérée comme significative. Conformément à nos résultats, Juhász *et al.* retrouvait une disparition des dyskinésies chez

36,2% d'une cohorte de 72 patients parkinsoniens stimulés dans le NST (82). Dans un essai randomisé contre traitement médical seul chez 156 patients, Deuschl *et al.* mettait en évidence une diminution de 50% des dyskinésies chez les patients stimulés contre une stabilité chez les patients ayant reçu le traitement médical seul (67). Chez nos patients, la fréquence journalière des dyskinésies en On était améliorée de 68,5%. Cette amélioration de 68,5% était similaire à celle retrouvée dans la cohorte de Juhász *et al.* (68,0%) ou de Portman *et al.* (57%) (112). Le retentissement fonctionnel des dyskinésies s'améliorait de 67% de manière comparable aux résultats obtenus par Juhász *et al.* et Fraix *et al.* (102). La dystonie de Off s'améliorait de 40,2%, entre les 28% d'amélioration par Juhász *et al.* et l'amélioration de 87% mise en évidence par Fraix *et al.*

Une aggravation était observée chez 9,7% de nos patients définie par une augmentation d'un point à l'UPDRS DYSK (l'aggravation minimale significative étant évaluée à 0,8 points dans la littérature (111)) et 6,3% des patients observaient une apparition de dyskinésies *de novo*. La survenue d'une aggravation des dyskinésies après SCP des NST a déjà rapportée dans la littérature : elle était observée chez 8,2% des patients dans la cohorte rapportée par Krack *et al.* (79). Sriram *et al.* rapporte les cas de 4 patients, issus d'une cohorte de 79 patients stimulés, dont les dyskinésies préopératoires se sont aggravées après stimulation ; chez ces patients, le réglage des paramètres, la modification de contact actif et les adaptations thérapeutiques médicamenteuses n'avaient pas permis d'amélioration (113). À notre connaissance, l'apparition de dyskinésies *de novo* n'a été décrite dans la littérature que très rarement : Herzog *et al.* rapporte le cas d'un patient sans dyskinésie pré-opératoire (que cela soit à l'UPDRS IV ou à l'échelle de Marconi) ayant installé des dyskinésies très sévères ne s'améliorant pas après diminution du traitement dopaminergique, adjonction d'un traitement antidyskinétique et diminution de la fréquence et du voltage (114).

Chez les 39 patients pour lesquels nous disposons de l'échelle de Marconi à 1 an, l'évolution des dyskinésies montrait une amélioration chez 64,1% des patients ; les dyskinésies biphasiques étaient les plus améliorées (59,0%), suivies des dyskinésies de pic de dose (56,4%) puis de la dystonie de Off (43,6%). L'étude par Krack *et al.* chez 8 patients évalués lors d'un test à la L-Dopa retrouvait une diminution des dyskinésies biphasiques de 50% et une réduction de 30% des dyskinésies de pic de dose alors que la dose de L-Dopa testée était inchangée entre les deux évaluations (84).

5.3 Localisation des électrodes

Notre étude soulevait la question du rôle de la localisation des électrodes dans le NST dans l'évolution des dyskinésies. Notamment, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'association entre stimulation dans les différents sous-territoires fonctionnels du NST et l'évolution du statut dyskinétique.

Les données de la littérature tendent à montrer que la stimulation dans le NST est associée et à une meilleure évolution motrice et à une meilleure évolution des dyskinésies (85,115). Chez 262 patients décrits par Welter *et al.*, la stimulation dans le NST, indépendamment du sous-territoire fonctionnel, était associée à un handicap moteur et un score d'akinésie plus faible (stimulation active, sans traitement médicamenteux) par rapport à la stimulation hors du NST (115). Dans l'étude de Paek *et al.*, sur 57 patients, le score de dyskinésies était significativement plus bas chez les patients dont les deux contacts actifs étaient dans le NST (85). Dans notre cohorte, la présence d'un ou des deux contacts actifs dans le NST, par opposition à l'absence de contact actif dans le NST, n'était pas associée à un score UPDRS III plus bas. Néanmoins, les effectifs dans le groupe sans contact actif dans le NST était faible (5 patients) donc il paraît donc difficile d'en tirer des conclusions. Concernant les dyskinésies, l'évolution était plus favorable chez les patients avec au moins un contact actif dans le NST, sans toutefois atteindre le seuil de significativité.

Chez nos patients, l'amélioration de l'atteinte motrice – évaluée par l'UPDRS III - et l'amélioration des dyskinésies – évaluée par l'UPDRS DYSK - étaient significativement corrélées à la coordonnée antéro-postérieure Y des contacts actifs, à droite comme à gauche. Une position postérieure du contact actif était associée à un meilleur résultat moteur et à une évolution favorable des dyskinésies. Des résultats similaires ont largement été rapportés dans la littérature (61,116–118). Hamel *et al.* a étudié chez 25 patients la position des contacts actifs, définie par un atlas et confirmée par des micro-enregistrements électrophysiologiques et retrouvait une amélioration motrice plus importante pour une stimulation au niveau de la bordure dorsale du NST (61). Herzog *et al.* retrouvait les mêmes données chez 14 patients (119). Zaidel *et al.* s'est intéressé en enregistrement électrophysiologique de potentiels de champs locaux aux fréquences mesurées dans le NST via des micro-électrodes implantées lors de la mise en place des contacts de SCP (118). L'enregistrement de ces oscillations a permis

d'identifier un rythme d'oscillation β (13-30 Hz) le mieux corrélé à l'amélioration motrice. Chez 128 patients, ces oscillations étaient enregistrées via les microélectrodes implantées dans la région dorso-postérieure. Alterman *et al.* a publié un cas où la relocalisation plus dorso-postérieure d'une électrode initialement placée centralement au sein du NST a entraîné une diminution majeure des dyskinésies à l'hémicorps controlatéral, sans modification du traitement dopaminergique (120).

Nos résultats mettant en évidence un meilleur contrôle des dyskinésies lorsqu'au moins un des deux contacts actifs se situe dans le territoire sensorimoteur vont également dans ce sens, le territoire sensorimoteur étant plus postérieur que les autres territoires fonctionnels du NST (121,122).

Néanmoins, certains auteurs retiennent une cible anatomique plus antérieure dans le NST. C'est le cas de l'équipe de Welter *et al.* qui montre une réduction plus importante de l'ensemble des complications motrices pour les contacts de localisation plus antérieure dans le territoire associatif (115). Cette divergence pourrait être expliquée par plusieurs facteurs. Les études réalisées sur le sujet se sont le plus souvent intéressées aux fluctuations motrices dans leur ensemble et non spécifiquement aux dyskinésies. Les fluctuations motrices non dyskinétiques relèvent en partie de mécanismes différents et il n'est pas incohérent que la cible de stimulation optimale pour leur amélioration ne corresponde pas exactement à celle des dyskinésies. Ensuite, des études suggèrent que certaines fonctions motrices ne relèvent pas seulement de l'implication des réseaux moteurs mais également de réseaux cognitifs frontaux qui sont liés fonctionnellement au territoire associatif, expliquant que la stimulation dans le territoire associatif possède également une fonction antidyskinétique (123). Par ailleurs, d'autres structures anatomiques sont efficaces sur les dyskinésies. Ces le cas de la SCP thalamique du noyau ventral antérieur et du noyau ventral intermédiaire (62). C'est également le cas de la SCP pallidale (104,105). La SCP thalamique, dont les contacts sont situés dans le noyau thalamique ventral latéral antérieur ou dans le noyau thalamique du noyau ventral intermédiaire à proximité du complexe centre médian parafasciculaire, possède un fort effet anti-dyskinétique (124,125). Il est également bien connu que la SCP bilatérale du GPi améliore les dyskinésies (63). Des contacts placés dans la zone située à la limite dorso-postérieure du STN pourraient stimuler les fibres traversant cette zone et notamment la voie pallido-thalamique. Enfin, le volume de tissu cérébral affecté par la stimulation électrique et l'impact du stimulus sur la cible et sur les structures adjacentes et à distance demeurent partiellement inconnus. Des modèles mathématiques de la stimulation dans le tissu neuronal commencent à éclairer cette problématique (126). McIntyre *et al.* a montré qu'une stimulation par la cathode à la bordure

dorsale du NST délivre assez d'énergie pour propager des potentiels d'action le long d'axones jusqu'à une distance de 3 mm (127). L'analyse des coordonnées des contacts actifs et des paramètres de stimulation ne rend sans doute pas compte du territoire cérébral activé et de sa topographie exacte. Nous n'avons pas effectué l'étude du Volume Total Activated (VTA) (128,129). Il est donc possible que pour des électrodes situées dans le territoire associatif, des structures adjacentes sensorimotrices aient été stimulées et inversement. Le calcul de la TEED permettait une estimation indirecte de ce VTA. Nous n'avons néanmoins pas mis en évidence de différence de TEED entre les patients dyskinétiques et ceux non dyskinétiques à V1.

5.4 Facteurs prédictifs

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs de l'évolution des dyskinésies. Cette problématique est essentielle dans un contexte où un éventail croissant de traitement continu est disponible (traitement en continu par agonistes dopaminergiques, dopathérapie par voie intra-digestive) et où d'autres sites de stimulation ont montré leur efficacité, notamment antidyskinétique comme la stimulation dans le GPi (104).

Le score UPDRS DYSK initial était positivement prédictif de l'amélioration des dyskinésies un an après la SCP du NST. En effet, l'amélioration des dyskinésies étaient significativement plus importante chez les patients avec des dyskinésies modérées et sévères que chez les patients avec des dyskinésies légères. L'amélioration des dyskinésies chez des patients avec des phénotypes dyskinétiques sévères a déjà été rapportée dans la littérature.

Juhász *et al.* a rapporté une amélioration très significative des dyskinésies chez 76 patients dyskinétiques dont 94,4% chez qui elles étaient sévères, évaluées par l'Unified Dyskinesia Rating Scale (82). Martinez-Ramirez *et al.* a rapporté 19 patients avec un phénotype de type « brittle dyskinesia » défini comme la survenue de dyskinésies majeures pour des doses de L-dopa inférieures à 100 mg à chaque prise : 5 de ces patients ont eu une très bonne efficacité de la SCP avec un score de dyskinésies comparable à 6 mois au reste des patients stimulés (130). En revanche, le fait que la catégorie de patients souffrant des dyskinésies légères ait un bénéfice moindre sur ce paramètre avec la SCP n'avait pas été décrit à notre connaissance.

Nous avons essayé de définir un seuil du score UPDRS DYSK en-dessous duquel une amélioration des dyskinésies était statistiquement improbable. Un score inférieur à 3

discriminait les patients avec une évolution défavorable de ceux avec une évolution favorable, avec les meilleures sensibilité et spécificité. Certains patients avec un score UPDRS DYSK initial inférieur à ce seuil ont néanmoins vu une évolution positive de leurs dyskinésies après SCP. Ces seuils ne doivent donc pas être appliqués strictement et conduire à une décision de non-éligibilité de la SCP du NST ; ils pourraient constituer une aide à la décision thérapeutique pour le clinicien qui doit prendre en compte tous les éléments à sa disposition dans sa prise de décision chirurgicale. La faible amélioration, voire l'aggravation, des dyskinésies peu sévères mises en évidence dans notre étude pourrait conduire à reconsidérer l'indication de la SCP du NST chez les patients peu dyskinétiques en l'absence de fluctuations motrices importantes. La pertinence de ce résultat est renforcée par le fait qu'un score total élevé sur l'échelle de Marconi était également prédictif d'une évolution favorable des dyskinésies. Contrairement à l'UPDRS IV qui est un questionnaire, l'échelle de Marconi est une évaluation objective obtenue à l'examen physique par le clinicien. Il est bien établi que les patients souffrant de MP peuvent avoir une perception imparfaite de leur symptômes moteurs (131), notamment de leurs dyskinésies (132). Le résultat obtenu à l'échelle de Marconi nous permet de penser que cette différence d'évolution observée entre patients peu dyskinétiques et patients très dyskinétiques n'est pas à rattacher à une appréciation subjective de leur évolution par les patients. La sévérité des dyskinésies apparaît donc comme un facteur important à prendre en compte dans la décision de SCP.

5.5 Mécanismes de l'amélioration des dyskinésies

La SCP permettait donc une évolution favorable des dyskinésies dans une majorité des cas. Les mécanismes de cette amélioration clinique ne sont pas entièrement élucidés à ce jour.

Les données de la littérature indiquent que l'amélioration post-opératoire des dyskinésies est largement corrélée à une réduction postopératoire significative du traitement par la L-dopa (133). En effet, l'amélioration motrice induite par la stimulation permet une diminution de la posologie de la L-dopa et donc une diminution de la stimulation pulsatile dopaminergique, dont on sait qu'elle est impliquée dans les dyskinésies.

Cependant, les données de notre cohorte suggèrent que la réduction du traitement dopaminergique n'est potentiellement pas la seule cause. Nous avons observé une réduction du

traitement dopaminergique de 47%. Néanmoins, elle ne corrélait pas avec la variation du score UPDRS DSK. De plus, l'amélioration des dyskinésies n'était pas différente entre les patients avec une diminution faible du traitement (diminution de moins de 10%), ceux avec une diminution modérée (entre 10 et 30%) et ceux avec une diminution importante du traitement (plus de 30%). D'autres auteurs ont fait des constatations similaires. Dans une étude de Kim *et al.*, l'efficacité antidyskinétique de la SCP chez 60 patients n'était pas significativement différente entre un groupe de patients dont le traitement dopaminergique avait été réduit (diminution de plus de 15%) et un groupe dont le traitement n'avait pas été réduit (134).

Seuls des rapports de cas et de petites séries ont étudié l'effet spécifique (non lié aux modifications pharmacologiques) de la SCP du NST sur l'occurrence des dyskinésies. Østergaard *et al.* a décrit une réduction des dyskinésies de 86% à 12 mois d'une SCP bilatérale du NST chez 28 patients dont le traitement par L-dopa n'avait été réduit que de 19%, ce qui représente une réduction plus faible que dans d'autres études similaires (138). En effet, les réductions de traitement observées dans plusieurs grandes cohortes allaient de 31,5% à 49,2% pour des réductions moyennes du score de dyskinésies de 50% à 68% (67,104,105).

Katayama *et al.* a lui analysé l'effet spécifique de la SCP du NST sur les dyskinésies pendant une période de deux semaines après la chirurgie sans réduction de la dose de traitement dopaminergique ; les dyskinésies de pic de dose s'étaient rapidement amendées après introduction de la stimulation chez 8 (18%) des 45 patients (139). De plus, les scores moyens de dyskinésies de pic de dose et de dystonie de Off chez les 45 patients étaient significativement diminués à deux semaines de l'introduction de la stimulation (donc en l'absence de modification des traitements médicamenteux).

Plusieurs hypothèses sur les mécanismes de cet effet propre de la SCP peuvent être discutées. La stimulation du NST pourrait atténuer les fluctuations pathologiques dans les noyaux gris centraux, ce que certains auteurs ont comparé à l'effet d'une administration continue de L-dopa (42,141), bien qu'il soit bien établi que la SCP n'altère pas la libération proprement dite de la dopamine (142). Une autre possibilité est que la stimulation du NST puisse stimuler, par opposition à inhiber ou stabiliser, l'activité neuronale ou axonale dans les noyaux gris centraux, et, ce faisant, contourner la synchronisation anormale observée dans la MP à l'origine de dyskinésies. Hammond *et al.* a appelé cela le « double effet » de la stimulation haute fréquence dans le NST: il y a initialement une suppression de l'activité neuronale spontanée et ensuite l'induction d'un nouveau pattern d'activité à une fréquence plus élevée (143).

L'amélioration des dyskinésies après la SCP fait suggérer que la pression continue exercée sur le NST par la stimulation à haute fréquence, parallèlement à la diminution de la dose quotidienne de L-dopa, pourrait induire des modifications plastiques de la sensibilité neuronale du circuit striato-thalamo-cortical.

5.6 Aggravation des dyskinésies

Dans notre cohorte, 15,9 % des patients ont observé une aggravation de leurs dyskinésies ou leur apparition chez des patients indemnes avant la chirurgie. Cette aggravation potentielle était déjà rapportée dans la littérature. Plusieurs cas de patients ayant bénéficié d'une SCP du GPi « de secours » devant des dyskinésies sévères après SCP du NST ont été décrits (113,144).

Plusieurs facteurs de risque ont été suggérés dans la littérature pour le développement de dyskinésies induites par la SCP du NST, telles que des dyskinésies graves préopératoires, une MP récente, facteurs que nous n'avons pas retrouvés dans notre cohorte (134). Au contraire, l'aggravation survenait chez des patients avec un score initial de dyskinésies modéré. En revanche, la survenue de dyskinésies *de novo* était associée de manière significative à un score plus élevé de fluctuations non dyskinétiques.

Dans notre étude, les localisations des contacts actifs n'étaient disponibles que pour 17 des 43 patients ayant vu leurs dyskinésies s'aggraver ; ce trop petit nombre de patient ne nous a pas permis d'étudier l'association éventuelle entre localisation et évolution défavorable des dyskinésies. On peut néanmoins constater que chez tous les patients chez qui des dyskinésies *de novo* sont apparues, au moins un contact actif était situé dans le NST même.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer l'évolution défavorable des dyskinésies.

Des données de la littérature suggèrent que l'activité glutamatergique puisse être à l'origine de dyskinésies post-SCP. Boulet *et al.* a développé un modèle de rat parkinsonien chez lequel la SCP des NST induisait des dyskinésies (145). Il a pu mettre en évidence sur ce modèle que la stimulation à haute fréquence augmentait l'expression de transporteurs vésiculaires du glutamate dans les ganglions de la base, couplé à l'augmentation de la concentration en glutamate dans la *pars reticulata* de la substance noire, le GP et le NST. La concentration glutamatergique augmentait linéairement avec l'augmentation de la fréquence et les

comportements dyskinétiques observés. Dans notre étude, une fréquence plus élevée de stimulation était associée à l'apparition de dyskinésies *de novo* chez, ce qui est cohérent avec cette hypothèse.

De plus, la distribution et l'effet physiologique d'un stimulus peuvent être influencés par des facteurs variés pouvant différer selon la cible neuronale de la SCP. Grill et MacIntyre ont observé qu'un stimulus électrique donné peut avoir des effets opposés sur les différents éléments d'un même neurone et que la réponse du neurone à la stimulation va être principalement dépendante de l'orientation de son axone par rapport aux stimuli (146). Une stimulation aux paramètres classiquement utilisés dans la SCP du NST en pratique courante peut inhiber l'activité le long du corps cellulaire tout en facilitant la transmission des potentiels d'action le long de son axone. Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse selon laquelle la SCP agit en modulant l'activité pathologiques de réseaux neuronaux et il semble possible que ce nouveau pattern se fasse aux dépens de la survenue de dyskinésies.

5.7 Limites de ce travail

Ce travail présente un certain nombre de limites. Nos patients ont été inclus dans le cadre d'un PHRC ayant fait participer 17 centres de référence Maladie de Parkinson. Cela a conduit à un nombre important de données manquantes limitant la portée de nos analyses. Notamment, les données de localisation des électrodes n'étaient disponibles que pour 89 patients. La récupération de données directement auprès de certains centres a permis de diminuer ce biais, mais elle n'a pas toujours été possible. Cependant, la cohorte ayant inclus un nombre élevé de patients (près de 800), les données recueillies nous ont permis d'avoir assez d'effectif pour réaliser les analyses statistiques.

Notre critère de jugement principal était un sous-score de l'UPDRS IV qui est un questionnaire sur l'intensité et la fréquence des dyskinésies sur les 7 derniers jours. Cette évaluation des dyskinésies effectuée par les patients encadrés par un investigateur clinicien est une évaluation subjective ; cela a pu constituer un biais.

Le caractère multicentrique a été à l'origine d'une variabilité dans la passation des différentes échelles, notamment pour l'échelle de Marconi. De ce fait, nous avons choisi de ne pas intégrer à notre travail l'échelle de Marconi à V1 de l'intégralité de notre cohorte et nous avons donc préféré faire les analyses de l'évolution des scores de Marconi chez 39 patients issus du même

centre et pour lesquels le recueil de données a été fait par l'auteur de ce travail. Par ailleurs, l'échelle de Marconi a été évaluée lors du test 4 conditions (dans l'ordre Off Med On Stim/ Off Med Off Stim/ On Med Off Stim/ On Med On Stim) et les dyskinésies (tous types confondus) ont été quantifiées lors de l'administration de la L-dopa et stimulation éteinte. Cette échelle ne semble donc pas adaptée au test 4 conditions et à l'évaluation de l'effet de la SCP sur l'occurrence des dyskinésies. La création et l'utilisation d'une nouvelle échelle d'évaluation des dyskinésies après SCP constitue une perspective intéressante.

Du fait du caractère bilatérale de la SCP, les combinaisons de localisation des contacts étaient hétérogènes et les effectifs dans certains groupes étaient faibles. La relation exacte entre les coordonnées des contacts actifs et les territoires fonctionnels du NST restait difficile à évaluer. De plus, l'analyse des coordonnées des contacts actifs et des paramètres de stimulation ne rend sans doute pas compte du territoire cérébral activé et de sa topographie exacte. Nous n'avons pas effectué l'étude du Volume Total Activated (VTA), il est donc possible que pour des électrodes situées dans le territoire associatif, des structures adjacentes sensorimotrices aient été stimulées et inversement. Le calcul de la TEED permettait néanmoins une estimation indirecte de ce VTA.

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre travail a montré que l'évolution à un an des dyskinésies chez 269 patients avec une maladie de Parkinson ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique était favorable chez 82,4% des patients. Cette amélioration portait sur tous les types de dyskinésies confondues et n'était pas corrélée à la diminution du traitement dopaminergique. Une localisation plus postérieure des électrodes ainsi que la présence d'au moins un contact actif dans le territoire sensorimoteur étaient associées à une évolution favorable chez les 89 patients pour lesquels nous disposions de la localisation des contacts actifs. Des dyskinésies *de novo* apparaissaient après l'introduction de la stimulation cérébrale profonde chez 6,3% des patients, sans que nous puissions en identifier des facteurs prédictifs. L'amélioration était, elle, corrélée à la sévérité des dyskinésies initiales : les patients les plus dyskinétiques en pré-opératoire voyaient leurs dyskinésies évoluer le plus favorablement. Chez nos patients, un score de dyskinésies UPDRS DYSK inférieur à trois en pré-opératoire constituait le seuil en dessous duquel l'évolution des dyskinésies à un an était très majoritairement défavorable. Ces nouveaux éléments pourraient guider les futures décisions thérapeutiques : la sévérité initiale des dyskinésies devrait être prise en compte comme un facteur prédictif du bénéfice potentiel de la SCP du NST.

L'ensemble des données de la cohorte PREDI-STIM qui devrait inclure à terme 800 patients permettra de valider ces résultats et l'analyse des localisations des contacts actifs devrait permettre de préciser la corrélation entre amélioration des dyskinésies et position des électrodes et de statuer sur l'existence d'un « hot spot anti-dyskinétique ». L'augmentation des effectifs devrait permettre de mieux caractériser les patients avec des dyskinésies *de novo* et d'en identifier des facteurs prédictifs. Le suivi longitudinal permettra d'étudier le bénéfice de la stimulation du noyau sous-thalamique sur les dyskinésies à long terme et d'en rechercher des facteurs prédictifs.

7. RÉFÉRENCES

1. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292–300.
2. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):473–90.
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939–53.
4. Wanneveich M, Moisan F, Jacqmin-Gadda H, Elbaz A, Joly P. Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Mov Disord*. 2018;33(9):1449–55.
5. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1257–72.
6. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med*. 2017 Mar;46(2 Pt 1):175–81.
7. Kim CY, Alcalay RN. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):135–46.
8. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Apr;19(4):407–15.
9. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2014 Sep;46(9):989–93.
10. Kalia LV, Kalia SK. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):375–81.
11. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S656-664.
12. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1056–71.

13. 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.
14. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain*. 2013 Apr;136(Pt 4):1128–38.
15. Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*. 2012 Nov 16;338(6109):949–53.
16. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):187–204.
17. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Netherlands Brain Bank, Rozemuller AJM, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Sep;29(10):1244–51.
18. Zeng X-S, Geng W-S, Jia J-J, Chen L, Zhang P-P. Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:109.
19. Nelson AB, Kreitzer AC. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:117–35.
20. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res*. 2002 Jun;43(2):111–7.
21. Aizman O, Brismar H, Uhlén P, Zettergren E, Levey AI, Forsberg H, et al. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci*. 2000 Mar;3(3):226–30.
22. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990 Jul;13(7):281–5.
23. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990 Sep 21;249(4975):1436–8.
24. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*. 2000 Feb;123 (Pt 2):394–403.
25. Berg D, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Gasser T, Goetz CG, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1643–6.
26. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591–601.

27. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435–50.
28. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S23-29.
29. Santos García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Borrué C, Mata M, Solano Vila B, et al. Non-motor symptoms burden, mood, and gait problems are the most significant factors contributing to a poor quality of life in non-demented Parkinson's disease patients: Results from the COPPADIS Study Cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul 29;
30. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Feb;3(1):145–52.
31. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1484–91.
32. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S80-84.
33. Cossu G, Rinaldi R, Colosimo C. The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46 Suppl 1:S24–9.
34. Ory-Magne F, Corvol J-C, Azulay J-P, Bonnet A-M, Brefel-Courbon C, Damier P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):300–7.
35. Lau B, Meier N, Serra G, Czernecki V, Schuepbach M, Navarro S, et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology*. 2019 May 28;92(22):e2559–70.
36. Grabli D, Karachi C, Welter M-L, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Jul 24];83(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852420/>
37. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):435–63.
38. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448–58.
39. 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.

40. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-16.
41. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):384-8.
42. Obeso JA, Merello M, Rodríguez-Oroz MC, Marin C, Guridi J, Alvarez L. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;84:185-218.
43. Lhermitte F, Agid Y, Signoret JL, Studler JM. ["Beginning and end of dose" dyskinesias caused by L-DOPA]. *Rev Neurol (Paris)*. 1977 May;133(5):297-308.
44. Tran TN, Vo TNN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Aug;125(8):1109-17.
45. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):601-5.
46. Zhang Y-H, Tang B-S, Song C-Y, Xu Q, Lou M-X, Liu Z-H, et al. The relationship between the phenotype of Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesia. *Neurosci Lett*. 2013 Nov 27;556:109-12.
47. Pearce RK, Heikkilä M, Lindén IB, Jenner P. L-dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Aug;156(4):402-9.
48. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol*. 1999 May;56(5):529-35.
49. Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology*. 1990 Feb;40(2):340-5.
50. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, Chakrabarty K, Drucker-Colín R, Garcia-Montes JR, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014 Aug;130(4):472-89.
51. Obeso JA, Grandas F, Herrero MT, Horowski R. The role of pulsatile versus continuous dopamine receptor stimulation for functional recovery in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 1994 Jun 1;6(6):889-97.
52. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bédard PJ, Di Paolo T, Walters RR, et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Feb;272(2):854-9.
53. Mellone M, Gardoni F. Glutamatergic mechanisms in L-DOPA-induced dyskinesia and therapeutic implications. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Aug;125(8):1225-36.

54. Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol*. 2005 Dec;12(12):956–63.
55. Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*. 1979;4(11):1717–43.
56. Kita H, Kitai ST. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol*. 1987 Jun 15;260(3):435–52.
57. Kitai ST, Deniau JM. Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res*. 1981 Jun 15;214(2):411–5.
58. Carter DA, Fibiger HC. The projections of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol*. 1978 Jan 1;177(1):113–23.
59. Alvarez L, Macias R, Pavón N, López G, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez R, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):979–85.
60. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175–6.
61. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1036–46.
62. Mao Z, Ling Z, Pan L, Xu X, Cui Z, Liang S, et al. Comparison of Efficacy of Deep Brain Stimulation of Different Targets in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:23.
63. Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):367–72.
64. Karachi C, Cormier-Dequaire F, Grabli D, Lau B, Belaid H, Navarro S, et al. Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 May;62:91–7.
65. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995 Jan 14;345(8942):91–5.

66. Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, et al. Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. *Adv Neurol.* 1996;69:591–4.
67. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 31;355(9):896–908.
68. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson’s disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 Feb 14;368(7):610–22.
69. Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Mallet L, Agid Y, Bejjani BP. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson’s disease: two-year follow-up. *Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):154–5; author reply 154-155.
70. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2019 Apr;15(4):234–42.
71. Castrioto A, Lozano AM, Poon Y-Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2011 Dec;68(12):1550–6.
72. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20(1):47–52.
73. Fukaya C, Watanabe M, Kobayashi K, Oshima H, Yoshino A, Yamamoto T. Predictive Factors for Long-term Outcome of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Apr 15;57(4):166–71.
74. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson’s disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):706–13.
75. Dayal V, Grover T, Limousin P, Akram H, Cappon D, Candelario J, et al. The Effect of Short Pulse Width Settings on the Therapeutic Window in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson’s disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(2):273–9.
76. Yelnik J, Damier P, Demeret S, Gervais D, Bardinet E, Bejjani B-P, et al. Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method. *J Neurosurg.* 2003 Jul;99(1):89–99.
77. Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson’s disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Dec;85(12):1419–25.

78. Yokoyama T, Ando N, Sugiyama K, Akamine S, Namba H. Relationship of stimulation site location within the subthalamic nucleus region to clinical effects on parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(4):170–5.
79. 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.
80. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol*. 2009 Feb;256(2):225–33.
81. Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJG. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(2):114–9.
82. Juhász A, Deli G, Aschermann Z, Janszky J, Harmat M, Makkos A, et al. How Efficient Is Subthalamic Deep Brain Stimulation in Reducing Dyskinesia in Parkinson's Disease? *Eur Neurol*. 2017;77(5–6):281–7.
83. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, Artusi CA, Montanaro E, Angrisano S, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):552–9.
84. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*. 1999 Jun;122 (Pt 6):1133–46.
85. Paek SH, Lee J-Y, Kim H-J, Kang D, Lim YH, Kim MR, et al. Electrode Position and the Clinical Outcome after Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *J Korean Med Sci*. 2011 Oct;26(10):1344–55.
86. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181.
87. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2649–53.
88. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Annals of Neurology*. 2005 Jul;58(1):168–168.
89. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007 Jan;22(1):41–7.

90. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
91. Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord*. 1994 Jan;9(1):2–12.
92. Nasreddine ZS, Patel BB. Validation of Montreal Cognitive Assessment, MoCA, Alternate French Versions. *Can J Neurol Sci*. 2016 Sep;43(5):665–71.
93. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56–62.
94. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
95. Sockeel P. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 May 1;77(5):579–84.
96. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353–7.
97. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Nov;165(11):845–56.
98. D'Albis T, Haegelen C, Essert C, Fernández-Vidal S, Lalys F, Jannin P. PyDBS: an automated image processing workflow for deep brain stimulation surgery. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2015 Feb;10(2):117–28.
99. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*. 2007 Jan;34(2):618–38.
100. Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach M, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*. 2009 Feb;110(2):208–19.
101. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):190–9.
102. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000 Dec 26;55(12):1921–3.

103. Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol*. 2008;60(2):57–66.
104. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010 Jun 3;362(22):2077–91.
105. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):554–60.
106. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez-Palmero M, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S45-51.
107. Wang Y, Li Y, Zhang X, Xie A. Apathy following Bilateral Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2018 May 21 [cited 2019 Sep 6];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987292/>
108. Combs HL, Folley BS, Berry DTR, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2015 Dec;25(4):439–54.
109. Feeney J, Savva GM, O'Regan C, King-Kallimanis B, Cronin H, Kenny RA. Measurement Error, Reliability, and Minimum Detectable Change in the Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Color Trails Test among Community Living Middle-Aged and Older Adults. *J Alzheimers Dis*. 2016 31;53(3):1107–14.
110. Amami P, Dekker I, Piacentini S, Ferré F, Romito LM, Franzini A, et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):562–4.
111. Makkos A, Kovács M, Pintér D, Janszky J, Kovács N. Minimal clinically important difference for the historic parts of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jan;58:79–82.
112. Portman AT, van Laar T, Staal MJ, Rutgers AWF, Journee HL, Leenders KL. Chronic stimulation of the subthalamic nucleus increases daily on-time without dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Apr;12(3):143–8.
113. Sriram A, Foote KD, Oyama G, Kwak J, Zeilman PR, Okun MS. Brittle Dyskinesia Following STN but not GPi Deep Brain Stimulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014;4:242.
114. Herzog J, Pinsker M, Wasner M, Steigerwald F, Wailke S, Deuschl G, et al. Stimulation of subthalamic fibre tracts reduces dyskinesias in STN-DBS. *Mov Disord*. 2007 Apr 15;22(5):679–84.

115. Welter M-L, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard J-L, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2014 Apr 15;82(15):1352–61.
116. Caire F, Ranoux D, Guehl D, Burbaud P, Cuny E. A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Sep;155(9):1647–54; discussion 1654.
117. Bot M, Schuurman PR, Odekerken VJJ, Verhagen R, Contarino FM, De Bie RMA, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: defining the optimal location within the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):493–8.
118. Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2007–21.
119. Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1050–4.
120. Alterman RL, Shils JL, Gudesblatt M, Tagliati M. Immediate and sustained relief of levodopa-induced dyskinesias after dorsal relocation of a deep brain stimulation lead. Case report. *Neurosurg Focus*. 2004 Jul 15;17(1):E6.
121. Romanelli P, Heit G, Hill BC, Kraus A, Hastie T, Brontë-Stewart HM. Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2004 Apr;100(4):611–8.
122. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995 Jan;20(1):128–54.
123. Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology*. 2008 May 20;70(21):1991–5.
124. Caparros-Lefebvre D, Pollak P, Feltin MP, Blond S, Benabid AL. [The effect of thalamic stimulation on levodopa induced dyskinesias--evaluation of a new target: the center parafascicular median]. *Rev Neurol (Paris)*. 1999 Sep;155(8):543–50.
125. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Vermersch P, Pécheux N, Guieu JD, Petit H. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Mar;56(3):268–73.
126. Chaturvedi A, Luján JL, McIntyre CC. Artificial neural network based characterization of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *J Neural Eng*. 2013 Oct;10(5):056023.

127. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clinical Neurophysiology*. 2004 Mar;115(3):589–95.
128. Warman EN, Grill WM, Durand D. Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: determination of excitation thresholds. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1992 Dec;39(12):1244–54.
129. McNeal DR. Analysis of a model for excitation of myelinated nerve. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1976 Jul;23(4):329–37.
130. Martinez-Ramirez D, Giugni J, Vedam-Mai V, Shukla AW, Malaty IA, McFarland NR, et al. The “brittle response” to Parkinson’s disease medications: characterization and response to deep brain stimulation. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94856.
131. Maier F, Prigatano GP. Impaired Self-Awareness of Motor Disturbances in Parkinson’s Disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Nov 1;32(7):802–9.
132. Amanzio M, Monteverdi S, Giordano A, Soliveri P, Filippi P, Geminiani G. Impaired awareness of movement disorders in Parkinson’s disease. *Brain Cogn*. 2010 Apr;72(3):337–46.
133. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson’s disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2498–508.
134. Kim JH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease. *Yonsei Med J*. 2015 Sep 1;56(5):1316–21.
135. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2013 Jul;28(8):1064–71.
136. Locke M, Wu S, Foote K, Sassi M, Jacobson C, Rodriguez R, et al. Weight Changes in STN versus GPi DBS: Results from the COMPARE Parkinson’s Disease DBS Cohort. *Neurosurgery*. 2011 May;68(5):1233–8.
137. Mills KA, Scherzer R, Starr PA, Ostrem JL. Weight change after globus pallidus internus or subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson’s disease and dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(6):386–93.
138. Østergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson’s disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2006 May;21(5):624–31.
139. Katayama Y, Oshima H, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T. Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson’s disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(4):176–9.

140. Gago MF, Rosas MJ, Linhares P, Ayres-Basto M, Sousa G, Vaz R. Transient disabling dyskinesias: a predictor of good outcome in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2009;61(2):94–9.
141. Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AA, Manrique M. L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2008 Feb;62(2):311–23; discussion 323-325.
142. Abosch A, Kapur S, Lang AE, Hussey D, Sime E, Miyasaki J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease does not produce striatal dopamine release. *Neurosurgery.* 2003 Nov;53(5):1095–102; discussion 1102-1105.
143. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2111–21.
144. Cook RJ, Jones L, Fracchia G, Anderson N, Miu J, Meagher LJ, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation as rescue therapy for refractory dyskinesias following effective subthalamic nucleus stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93(1):25–9.
145. Boulet S, Lacombe E, Carcenac C, Feuerstein C, Sgambato-Faure V, Poupard A, et al. Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci.* 2006 Oct 18;26(42):10768–76.
146. Grill WM, McIntyre CC. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus & Related Systems.* 2001 Nov;1(3):269–77.

8. Annexes

8.1 United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria

Step 1. Diagnosis of Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- At least one of the following
 - Muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3 supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease in combination with step one

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of ten years or more

8.2 Movement Disorder Society –Unified Parkinson’s Disease Rating Scale III (MDS – UPDRSIII)

	On stim/ Off drug	Off stim/ Off drug	Off stim/ On drug	On stim/ On drug
Heure : Minute
AKINESIE				
Parole				
Expression faciale				
RIGIDITE				
Cou				
MS droit				
MS gauche				
MI droit				
MI gauche				
TAPOTEMENT DES DOIGTS				
MS droit				
MS gauche				
MOUVEMENTS DES MAINS				
MS droit				
MS gauche				
MOUVEMENTS ALTERNATIFS				
MS droit				
MS gauche				
TAPOTEMENT DU PIED				
MI droit				
MI gauche				
AGILITE DE LA JAMBE				
MI droit				
MI gauche				
LEVER				
MARCHE				
FREEZING				
STABILITE POSTURALE				
POSTURE				
BRADYKINESIE CORPORELLE				
Sous total 1				

TREMBLEMENT POSTURAL				
MS droit				
MS gauche				
TREMBLEMENT ACTION MAINS				
MS droit				
MS gauche				
AMPLITUDE TREMBLEMENT REPOS				
Lèvre/mâchoire				
MS droit				
MS gauche				
MI droit				
MI gauche				
CONSTANCE TREMBLEMENT				
Sous total 2				
TOTAL				

8.3 Échelle de Hoehn & Yahr

ECHELLE DE HOEHN ET YAHR

Stade 0 : pas de signe de la maladie

Stade 1 : maladie unilatérale

Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale

Stade 2 : maladie unilatérale sans trouble de l'équilibre

Stade 2,5 : maladie unilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée

Stade 3 : maladie unilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome

Stade 4 : handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide

Stade 5 : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé.

D'après Hoehn et Yahr, Neurology, 1967

8.4 Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale IV (UPDRS IV)

4.1 TEMPS PASSÉ AVEC DES DYSKINÉSIES

- 0 : Normal : Pas de dyskinésies.
- 1 : Minimale : $\leq 25\%$ du temps éveillé dans la journée.
- 2 : Léger : De 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.
- 3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.
- 4 : Sévère : $> 75\%$ du temps éveillé dans la journée.

1 - Total des heures éveillées _____
2 - Total des heures avec dyskinésies _____
3 - % de dyskinésies = $((2/1)*100)$: _____

4.2 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES DYSKINÉSIES

- 0 : Normal : Pas de dyskinésies ou pas de retentissement des dyskinésies sur les activités et les interactions sociales.
- 1 : Minimale : Les dyskinésies retentissent sur quelques activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.
- 2 : Léger : Les dyskinésies retentissent sur beaucoup d'activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.
- 3 : Modéré : Les dyskinésies retentissent sur les activités au point que le patient ne peut effectuer habituellement certaines activités ou ne peut habituellement pas participer à certaines activités sociales pendant les épisodes dyskinétiques.
- 4 : Sévère : Les dyskinésies retentissent sur la fonction au point que le patient ne peut effectuer la plupart des activités ou participer à la plupart des interactions sociales pendant les épisodes dyskinétiques.

4.3 DURÉE DU TEMPS PASSÉ EN OFF

- 0 : Normal : Pas de période OFF.
- 1 : Minimale : $\leq 25\%$ du temps éveillé dans la journée.
- 2 : Léger : 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.
- 3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.
- 4 : Sévère : $> \text{à } 75 \%$ du temps éveillé dans la journée.

- 1 - Total des heures éveillées _____
- 2 - Total des heures avec OFF _____
- 3 - % de OFF = $((2/1)*100)$: _____

4.4 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES FLUCTUATIONS

- 0 : Normal : Pas de fluctuation ou pas de retentissement des fluctuations sur l'accomplissement des activités ou des interactions sociales.
- 1 : Minimale : Les fluctuations retentissent sur quelques activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.
- 2 : Léger : Les fluctuations retentissent sur beaucoup d'activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit encore habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.
- 3 : Modéré : Les fluctuations retentissent sur la réalisation des activités pendant la période OFF au point que le patient n'accomplit habituellement pas certaines activités ou ne participe pas à certaines interactions sociales qui sont effectuées durant les périodes ON.
- 4 : Sévère : Les fluctuations retentissent sur le fonctionnement au point que durant la période OFF le patient n'accomplit habituellement pas la plupart des activités, ni ne participe à la plupart des interactions sociales qui sont effectuées pendant les périodes ON.

4.5 COMPLEXITÉ DES FLUCTUATIONS MOTRICES

- 0 : Normal : Pas de fluctuation motrice.
- 1 : Minimale : Les périodes OFF sont prévisibles tout ou presque tout le temps (> à 75 %).
- 2 : Léger : Les périodes OFF sont prévisibles la plupart du temps (51-75%).
- 3 : Modéré : Les périodes OFF sont prévisibles quelquefois (26-50%).
- 4 : Sévère : Les périodes OFF sont rarement prévisibles (\leq à 25 %).

4.6 DYSTONIE DOULOUREUSE EN ÉTAT OFF

- 0 : Normal : Pas de dystonie ou PAS DE PERIODE OFF.
- 1 : Minimale : < 25% du temps en état OFF.
- 2 : Léger : 26% à 50% du temps en état OFF.
- 3 : Modéré : 51 à 75 % du temps en état OFF.
- 4 : Sévère : > à 75 % du temps en état OFF.

- 1 - Total des heures OFF _____
- 2- Total des heures OFF avec dystonie _____
- 3 - % de dystonie OFF = $((2/1)*100)$: _____

8.5 Échelle de Marconi

Observer le malade à la marche et lors des tâches motrices de l'UPDRS et cocher pour chaque partie du corps la dyskinésie la plus sévère observée.

Évaluer l'INTENSITÉ des dyskinésies selon l'échelle de Goetz pour chaque segment corporel. Vérifier quel TYPE de dyskinésies est observé (plus d'une réponse possible) : chorée (C), dystonie (D), ballisme (B) et autres dyskinésies (A) en combinaison.

Intensité (Echelle de Goetz)

0 : Absente

1 : Sévérité minimale : pas d'interférence avec les actes volontaires impliqués dans la tâche évaluée

2 : Les mouvements volontaires sont gênés par les dyskinésies mais le malade est capable de réaliser les actes moteurs impliqués dans la tâche évaluée

3 : Interférence intense avec le contrôle des mouvements de sorte que l'achèvement de la tâche est très limitée

4 : Dyskinésies violentes incompatibles avec la tâche évaluée

Dystonie de OFF

Évaluer en phase Off et tenir compte de l'anamnèse et des observations effectuées lors des autres tâches

Echelle d'intensité

0 : Absente

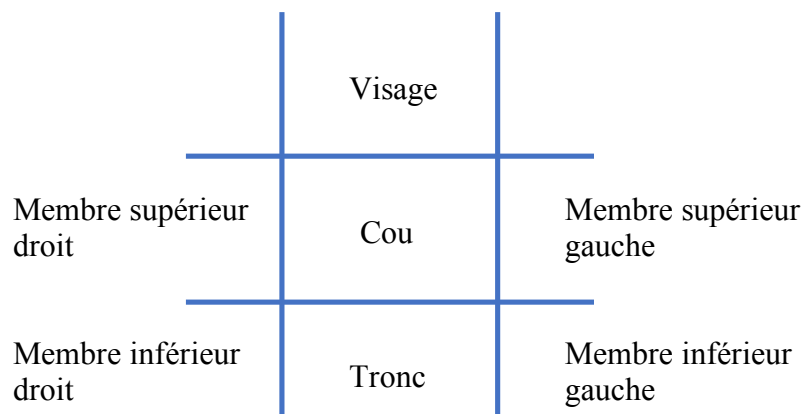
1 : Dystonie légère ou simple posture anormale

2 : Dystonie modérée

3 : Dystonie sévère interférant modestement avec le mouvement

4 : Dystonie sévère interférant considérablement avec le mouvement

Segments corporels

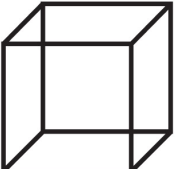
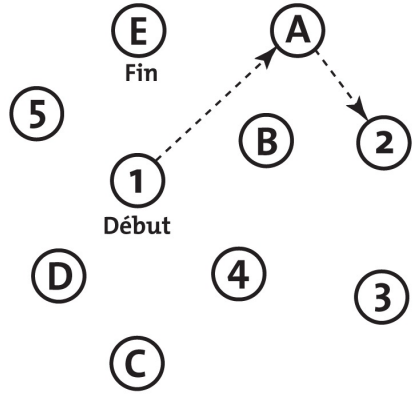
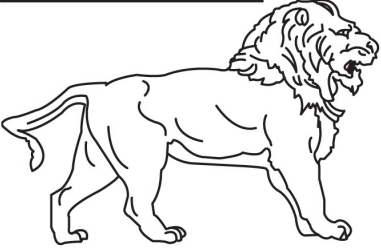
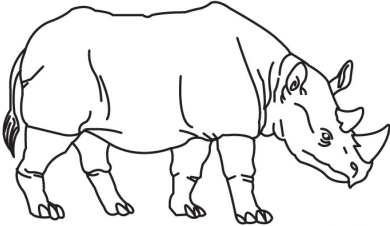
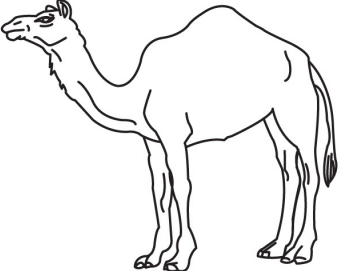


8.6 Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS	
		[]		[]	[]	[]	
		[]	[]	[]	Chiffres	[]	
		[]	[]	[]	Aiguilles	___/5	
DÉNOMINATION							
							
[]		[]		[]			
MÉMOIRE							
Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
1 ^{er} essai							
2 ^{ème} essai							
Pas de point							
ATTENTION							
Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4					
		Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2					
___/2							
ABSTRACTION							
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					
___/1							
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt							
___/3							
LANGAGE							
Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. []		L'argument de l'avocat les a convaincus. []					
___/2							
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N≥11 mots)					
___/1							
RAPPEL							
Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
		[]	[]	[]	[]	[]	
Optionnel		Indice de catégorie		Indice choix multiples		Points pour rappel SANS INDICES seulement	
___/5							
ORIENTATION							
[] Date		[] Mois		[] Année		[] Jour	
						[] Endroit	
						[] Ville	
___/6							
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30	
Administré par : _____							Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

8.7 Échelle d'anxiété de Hamilton

Échelle d'Anxiété d'Hamilton

Humeur anxieuse: Inquiétude -Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité-Consommation de tranquillisants	0 1 2 3 4
Tension: Impossibilité de se détendre -Réaction de sursaut -Pleurs faciles - Tremblements Sensation d'être incapable de rester en place – Fatigabilité.	0 1 2 3 4
Peurs: De mourir brutalement -D'être abandonné - Du noir - Des gens - Des animaux - De la foule -Des grands espaces - Des ascenseurs -Des avions - Des transports ...	0 1 2 3 4
Insomnie: Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars – Angoisses ou malaises nocturnes.	0 1 2 3 4
Fonctions intellectuelles (cognitives): Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire – Recherche ses mots – Fait des erreurs.	0 1 2 3 4
Humeur dépressive: Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Tristesse -Insomnie du matin.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (musculaires): Douleurs et courbatures -Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Grincements des dents - Contraction de la mâchoire - Voix mal assurée.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (sensoriels): Sifflements d'oreilles -Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid -Sensations de faiblesse - Sensations de fourmis, de picotements.	0 1 2 3 4
Symptômes cardiovasculaires: Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux Sensations syncopales - Extra-systoles.	0 1 2 3 4
Symptômes respiratoires: Oppression, douleur dans la poitrine - Sensations de blocage, d'étouffement - Soupirs – Respiration rapide au repos.	0 1 2 3 4
Symptômes gastro-intestinaux: Difficultés pour avaler - Douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, reflux, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales Borborygmes - Diarrhée - Constipation.	0 1 2 3 4
Symptômes génito-urinaires: Règles douloureuses ou anormales - Troubles sexuels (impuissance, frigidité) - Mictions fréquentes, urgentes, ou douloureuses.	0 1 2 3 4
Symptômes du système nerveux autonome: Bouche sèche - Accès de rougeur -Pâleur -Sueur - Vertiges -Maux de tête -	0 1 2 3 4
Comportement lors de l'entretien: Général : Mal à l'aise - Agitation nerveuse - Tremblement des mains -Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire, Physiologique : Avale sa salive - Eructations - Palpitations au repos – Accélération respiratoire - Réflexe tendineux vifs -Dilatation pupillaire - Battements des paupières.	0 1 2 3 4
TOTAL: (Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20 sur 56). N'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.	

(Ref: Hamilton MC .(1959), «Hamilton nxiety rating scale -HAM A-»).

Parmi les quatorze propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant à chaque groupe de symptômes une note entre 0 et 4:

0: Abscent, 1: Léger, 2: Moyen, 3: Fort, 4: Maximal.

8.8 Échelle de dépression de Hamilton

Hamilton Rating Scale for Depression (17-items)

Instructions: For each item select the "cue" which best characterizes the patient during the past week.

1. **Depressed Mood**
(sadness, hopeless, helpless, worthless)
 - 0 Absent
 - 1 These feeling states indicated only on questioning
 - 2 These feeling states spontaneously reported verbally
 - 3 Communicates feeling states nonverbally, i.e., through facial expression, posture, voice and tendency to weep
 - 4 Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and nonverbal communication
2. **Feelings of Guilt**
 - 0 Absent
 - 1 Self-reproach, feels he has let people down
 - 2 Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds
 - 3 Present illness is a punishment. Delusions of guilt
 - 4 Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations
3. **Suicide**
 - 0 Absent
 - 1 Feels life is not worth living
 - 2 Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self
 - 3 Suicide ideas or gesture
 - 4 Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)
4. **Insomnia - Early**
 - 0 No difficulty falling asleep
 - 1 Complains of occasional difficulty falling asleep i.e., more than ½ hour
 - 2 Complains of nightly difficulty falling asleep
5. **Insomnia - Middle**
 - 0 No difficulty
 - 1 Patient complains of being restless and disturbed during the night
 - 2 Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding)
6. **Insomnia - Late**
 - 0 No difficulty
 - 1 Waking in early hours of the morning but goes back to sleep
 - 2 Unable to fall asleep again if gets out of bed
7. **Work and Activities**
 - 0 No difficulty
 - 1 Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities; work or hobbies
 - 2 Loss of interest in activity; hobbies or work – either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or activities)
 - 3 Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. In hospital, rate 3 if patient does not spend at least three hours a day in activities (hospital job or hobbies) exclusive of ward chores.
 - 4 Stopped working because of present illness. In hospital, rate 4 if patient engages in no activities except ward chores, or if patient fails to perform ward chores unassisted.
8. **Retardation**
(slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)
 - 0 Normal speech and thought
 - 1 Slight retardation at interview
 - 2 Obvious retardation at interview
 - 3 Interview difficult
 - 4 Complete stupor
9. **Agitation**
 - 0 None
 - 1 "Playing with" hand, hair, etc.
 - 2 Hand-wringing, nail-biting, biting of lips
10. **Anxiety - Psychic**
 - 0 No difficulty
 - 1 Subjective tension and irritability
 - 2 Worrying about minor matters
 - 3 Apprehensive attitude apparent in face or speech
 - 4 Fears expressed without questioning
11. **Anxiety - Somatic**

0 Absent	Physiological concomitants of anxiety such as:
1 Mild	Gastrointestinal - dry mouth, wind, indigestion,
2 Moderate	diarrhea, cramps, belching
3 Severe	Cardiovascular – palpitations, headaches
4 Incapacitating	Respiratory - hyperventilation, sighing Urinary frequency Sweating
12. **Somatic Symptoms - Gastrointestinal**
 - 0 None
 - 1 Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
 - 2 Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medications for bowels or medication for G.I. symptoms.
13. **Somatic Symptoms - General**
 - 0 None
 - 1 Heaviness in limbs, back or head, backaches, headache, muscle aches, loss of energy and fatigability
 - 2 Any clear-cut symptom rates 2
14. **Genital Symptoms**

0 Absent	0 Not ascertained
1 Mild	Symptoms such as: loss of libido,
2 Severe	menstrual disturbances
15. **Hypochondriasis**
 - 0 Not present
 - 1 Self-absorption (bodily)
 - 2 Preoccupation with health
 - 3 Frequent complaints, requests for help, etc.
 - 4 Hypochondriacal delusions
16. **Loss of Weight**

A. When Rating by History:	
0	No weight loss
1	Probable weight loss associated with present illness
2	Definite (according to patient) weight loss
B. On Weekly Ratings by Ward Psychiatrist, When Actual Changes are Measured:	
0	Less than 1 lb. weight loss in week
1	Greater than 1 lb. weight loss in week
2	Greater than 2 lb. weight loss in week
17. **Insight**
 - 0 Acknowledges being depressed and ill
 - 1 Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
 - 2 Denies being ill at all

Total Score:

8.9 Lilles Apathy Rating Scale (LARS)

Sous échelles		Scores
Activités de la vie quotidienne (Everyday productivity)	EP	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Centres d'intérêt (Interests)	INT	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Prise d'initiative (Taking the initiative)	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intérêt pour la nouveauté (Novelty seeking)	NS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Efforts volontaires (Motivation - Voluntary actions)	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intensité des émotions (Emotional responses)	ER	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Inquiétude (Concern)	C	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vie Sociale (Social life)	SL	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
		Score total /36

	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

8.11 Échelle comportementale de la Maladie de Parkinson (ECMP)

Cotation :

- 0 = absent
- 1 = léger
- 2 = modéré
- 3 = marqué
- 4 = sévère

	0	1	2	3	4	Antécédents
I. Comportement Hypodopaminergique						
Humeur dépressive						
Anxiété						
Irritabilité, agressivité						
Hyperémotivité						
Apathie						
II. Fluctuations non motrices						
en ON						
en OFF						
III. Comportement Hyperdopaminergique						
Humeur hypomaniaque						
Symptômes psychotiques						
Hyperactivité nocturne						
Somnolence diurne						
Comportement alimentaire						
Créativité						
Bricolage						
Punding						
Comportement à risque						
Achats compulsifs						
Jeu pathologique						
Hypersexualité						
Addiction dopaminergique						
Mode appétitif						

9. RÉSUMÉS

Dyskinesia after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : short-term evolution and predictive factors

Introduction: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) improves motor state in advanced Parkinson's disease (PD). Dyskinesia is among the symptoms that reduce the most the quality of life at the stage of motor fluctuations. The aims of our study were to i) assess the evolution of dyskinesia at one year after STN-DBS, ii) identify predictors of the outcome and iii) identify an optimal location of active contacts to obtain improvement of dyskinesia.

Materials and methods: We included 269 patients from the Predi-Stim multicenter prospective cohort, who underwent STN-DBS and had had evaluation at one year post-surgery. The primary endpoint was the UPDRS IV dyskinesia sub-scores 4.1 + 4.2 + 4.6 (UPDRS DSK) scored at baseline and at one year follow-up. Motor and neuropsychiatric clinical data were collected pre-operatively and at one year. Pre-surgery cerebral MRI and post-surgery CT-scan were collected and treated to locate active contacts. Logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of outcome. An analysis by ROC curve was made in order to establish a threshold of UPDRS IV DSK at inclusion allowing to determine outcome.

Results: Dyskinesia was improved at one-year follow-up in 82,4% of patients: the UPDRS DSK mean score decreased from 3.26 \pm 2.31 to 1.3 \pm 1.73 ($p < 0.001$). This improvement concerned all subtypes of dyskinesia. Only the severity of the dyskinesia was predictive of the outcome at one year: the UPDRS DSK score at baseline was positively correlated with its decrease at one year post-surgery ($r = -0.5654$, $p < 0.0001$). A UPDRS DSK score of less than 3 at baseline allowed to identify with a specificity of 77.0% and a sensitivity of 81.4% the patients with an pejorative evolution of dyskinesia at one year. A more favorable evolution of dyskinesia was associated with a dorsal position of the active contacts ($r = 0.2238$, $p = 0.0350$) and the location of at least one active contact in the sensorimotor territory ($p = 0.0303$) in 89 patients for whom the location of active contacts was available.

Conclusion: In a homogeneous cohort of patients with advanced PD, we showed that i) STN-DBS improved dyskinesia, ii) initial severity of dyskinesia was predictive of improvement and iii) improvement correlated with a posterior location of active contacts.

Key words: Parkinson's disease, Deep brain stimulation, Subthalamic Nucleus, Dyskinesia, Predictive factors

Evolution et facteurs prédictifs à court terme des dyskinésies après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson

Introduction : La Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) du Noyau Sous-Thalamique (NST) améliore l'état moteur dans la Maladie de Parkinson (MP) évoluée. Les dyskinésies sont parmi les symptômes réduisant le plus la qualité de vie au stade des fluctuations motrices. Les objectifs de notre étude étaient i) d'évaluer l'évolution des dyskinésies à un an de la SCP du NST, ii) d'identifier des facteurs prédictifs de leur évolution et iii) d'identifier une localisation optimale des contacts actifs pour leur amélioration.

Matériels et méthodes : Nous avons inclus 269 patients de la cohorte prospective multicentrique Prédi-Stim ayant eu le bilan d'évaluation à un an de la SCP du NST. Le critère de jugement principal était le score UPDRS IV sous-scores 4.1+4.2+4.6 (UPDRS DSK) évalué à l'inclusion et à un an de la SCP. Les données cliniques motrices et neuropsychiatriques étaient recueillies en pré-opératoire et à un an. L'IRM cérébrale pré-opératoire et le scanner post-opératoire étaient collectés et traités pour localiser les contacts actifs. Une analyse de régression logistique était effectuée pour identifier des facteurs prédictifs indépendants. Une analyse par courbe ROC permettait d'établir un seuil de score UPDRS DSK à l'inclusion permettant de discriminer les patients selon leur évolution.

Résultats : Les dyskinésies étaient améliorées à un an chez 82,4% des patients : le score UPDRS DSK moyen passait de 3,26 +/- 2,31 à 1,3 +/- 1,73 ($p < 0.001$). Cette amélioration portait sur tous les sous-types de dyskinésies. Seule la sévérité des dyskinésies était prédictive de l'évolution à un an : le score UPDRS DSK à l'inclusion était positivement corrélé à sa diminution à un an post-opératoire ($r = -0,5654$, $p < 0.0001$). Un score UPDRS DSK inférieur à 3 à l'inclusion permettait d'identifier avec une spécificité de 77,0% et une sensibilité de 81,4% les patients avec une évolution défavorable des dyskinésies à un an. Une évolution plus favorable des dyskinésies était associée à une position postérieure des contacts actifs ($r = 0,2238$, $p = 0.0350$) et à la présence d'au moins un contact actif dans le territoire sensorimoteur ($p = 0.0303$) chez 89 patients pour lesquels la localisation des contacts actifs était disponible.

Conclusion : Dans une cohorte homogène de patients avec une MP évoluée, nous avons montré que i) la SCP des NST améliorait les dyskinésies, ii) la sévérité initiale des dyskinésies était prédictive de leur amélioration et iii) l'amélioration était corrélée à une position plus postérieure des contacts actifs.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Stimulation cérébrale profonde, Noyau sous-thalamique, Dyskinésies, Facteurs prédictifs

Université Paris Descartes Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06