

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2013

N° 198

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
DES de NEUROLOGIE**

par

**Hélène POUCKET-COURTEMANCHE**  
née le 8 février 1985 à Bressuire

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2013

---

**EFFICACITE ET TOLERABILITE  
DE LA NEUROSTIMULATION BIPALLIDALE  
DANS LES SYNDROMES TARDIFS  
PROVOQUES PAR LES NEUROLEPTIQUES**

**ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE  
SUR 20 PATIENTS SUIVIS PENDANT 1 AN**

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine ROUAUD

## **Remerciements**

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Philippe Damier,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour reprendre ce travail, pour votre aide et votre disponibilité. Merci de me faire l'honneur de présider mon jury.

Au directeur de thèse,

Madame le Docteur Tiphaine Rouaud,

Je te remercie pour ton encadrement tout au long de ce travail, pour ta disponibilité et pour tout ce que tu m'as appris avec passion au cours de ces années d'internat.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Marc Vérin,

Monsieur le Professeur Jean-Marie Vanelle,

Monsieur le Professeur Jean-Paul NGuyen,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel NGuyen, Madame Séverine Ledily, Monsieur Nicolas Pontoizeau et Madame Céline Mérouze pour votre implication dans ce protocole de recherche. Votre aide précieuse a grandement facilité la mise en œuvre de ce travail.

Aux investigateurs de l'étude,

Monsieur le Professeur Pierre Burbaud et Monsieur le Docteur Emmanuel Cuny pour l'inclusion des patients Bordelais, Monsieur le Professeur Franck Durif, Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lemaire et Madame le Docteur Isabelle Chereau pour l'inclusion des patients Clermontois, Monsieur le Professeur Emmanuel Broussolle, Monsieur le Docteur Jing Xie et Madame le Docteur Cécile Bonnevey pour l'inclusion des patients Lyonnais, Monsieur le Professeur Olivier Rascol et Madame le Docteur Monique Galitsky pour l'inclusion des patients Toulousains, Monsieur le Professeur Jean-Philippe Azulay, Madame le Docteur Tatiana Witjas et Monsieur le Professeur Jean-Claude Peragut pour l'inclusion des patients Marseillais

A l'ensemble des personnes (neurologues, neurochirurgiens, psychiatres, neuropsychologues, radiologues, neurophysiologistes, anesthésistes, médecins généralistes, attachés de recherche clinique, membres des équipes soignantes) qui ont participé à ce protocole de recherche clinique.

A l'ensemble du service de neurologie de Nantes, dirigé par le Docteur Sandrine Wiertlewski et du service des explorations fonctionnelles, dirigé par le Professeur Yann Péréon. Avec vous j'ai découvert et appris la neurologie dans la bonne humeur. Je vous en suis très reconnaissante.

Au Professeur Pascal Derkinderen. Merci pour ta confiance, ta disponibilité et ton soutien au cours de mes années d'internat et de Master 2.

Au Docteur Pascal Lejeune, au Docteur Olivier De Marco, et au Docteur Cédric Urbanczyk du service de neurologie de La Roche-sur-Yon. Vous m'avez fait découvrir, aimer et choisir la neurologie. Je vous en suis très reconnaissante.

A tous ceux qui ont compté dans ma formation de jeune médecin,

A mes parents et mes frères,

A Florence, Livia-Flore, Manou et Grand-Mamie,

A tous mes amis,

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABRÉVIATIONS</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1) INTRODUCTION</b>  | <b>7</b>  |
| <b>2) ETAT DES CONNAISSANCES</b>  | <b>8</b>  |
| a) Présentation clinique des syndromes tardifs .....                                      | 8         |
| b) Épidémiologie .....  | 9         |
| c) Physiopathologie.....  | 10        |
| d) Une prise en charge difficile .....  | 13        |
| e) L'essor de la neurostimulation cérébrale profonde .....                                | 16        |
| f) Quelle place pour la stimulation cérébrale profonde dans les syndromes tardifs ? ..... | 18        |
| <b>3) PATIENTS ET METHODES</b>  | <b>19</b> |
| a) Critères de sélection .....  | 20        |
| b) Chirurgie – Paramètres de stimulation .....  | 21        |
| c) Paramètres d'évaluation .....  | 22        |
| d) Analyse statistique .....  | 24        |
| <b>4) RESULTATS</b>   | <b>25</b> |
| a) Population.....  | 25        |
| b) Scores moteurs.....  | 28        |
| c) Tolérabilité cognitive .....   | 30        |
| d) Effets psychiatriques .....  | 31        |
| e) Effets sur la qualité de vie .....   | 31        |
| f) Evènements indésirables.....   | 32        |
| <b>5) DISCUSSION</b>  | <b>34</b> |
| a) Caractéristiques de la population .....  | 34        |
| b) Efficacité sur les scores moteurs.....   | 35        |
| c) La tolérabilité cognitive est excellente .....   | 37        |
| d) Tolérabilité psychiatrique et effets sur la qualité de vie .....                       | 38        |
| e) Evènements indésirables.....   | 39        |
| f) Physiopathologie et choix de la cible et des paramètres .....                          | 40        |
| g) Validation et choix des indications .....  | 41        |
| <b>6) CONCLUSION</b>  | <b>42</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>  | <b>43</b> |
| <b>ANNEXES</b>  | <b>50</b> |

## **Abréviations**

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale

AMS : Aire motrice supplémentaire

BFMDRS : Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale

CA-CP : Ligne intercommissurale Commissure antérieure – Commissure postérieure

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

DM : Donnée manquante

ESRS : Extrapiramidal Symptoms Rating Scale

FAB : Frontal Assessment Batterie

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GAD : Glutamate décarboxylase

GPe : Globus pallidus externe

GPI : Globus pallidus interne

ICG : Impression clinique globale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

L-DOPA : Lévodopa

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MMSE : Mini-Mental Status Examination

NA : Non adapté

NST : Noyau sous-thalamique

PANSS : Positive and Negative Syndrom Scale for Schizophrenia

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

QoLI : The Lehman Quality of Life Interview

rCBF : Débit sanguin cérébral régional

SEM : Erreur standard de la moyenne

SNc : Substance noire pars compacta

SNr : Substance noire pars reticulata

TOC : Troubles obsessionnels compulsifs

Vim : Noyau ventral-intermédiaire du thalamus

# 1) Introduction

Les syndromes tardifs sont des mouvements anormaux involontaires chroniques induits par les neuroleptiques, qui associent des composantes dystoniques, choréiques et parkinsoniennes. Ils peuvent être invalidants et retentir sur la qualité de vie. Malgré l'arrêt du neuroleptique, qui n'est pas toujours possible du fait de la comorbidité psychiatrique, ils sont souvent irréversibles et leur prise en charge médicale est souvent décevante. La stimulation cérébrale profonde s'est développée dans le domaine des mouvements anormaux depuis une vingtaine d'années. Elle pourrait être une alternative en cas d'échec des traitements médicamenteux, comme le suggèrent les premiers résultats du groupe français d'étude de la neurostimulation dans les dyskinesies tardives (STARDYS) <sup>1</sup>. Cette étude de phase II montrait l'efficacité de la stimulation bipallidale sur une cohorte de 10 patients, suivis de façon prospective sur 6 mois, avec pour la première fois une évaluation en double-aveugle. Devant les difficultés de recrutement pour une étude de phase III, il a été décidé de compléter cette série avec 10 patients supplémentaires, afin de mieux préciser la variabilité interpatient en termes d'efficacité et de tolérabilité. Ces 10 nouveaux patients, ainsi que les 10 premiers ont été suivis à plus long terme, sur 1 an.

Entre janvier 2003 et juin 2007, ces 20 patients présentant un syndrome tardif sévère, réfractaire au traitement médical, ont été traités par stimulation bipallidale dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC) auquel ont participé 6 centres hospitalo-universitaires (CHU) français. Tous ont été suivis à 3 mois, 6 mois et 1 an de l'intervention.

Le principal objectif de cette thèse est d'évaluer les effets de la stimulation bipallidale chez ces 20 patients à 1 an, sur les plans moteur, cognitif et psychiatrique, et de recenser les événements indésirables. Le second est de discuter des implications physiopathologiques et fonctionnelles découlant de l'analyse des résultats obtenus, sur les mécanismes d'action de la stimulation bipallidale dans le cadre des syndromes tardifs aux neuroleptiques.

## 2) Etat des connaissances

### *a) Présentation clinique des syndromes tardifs*

La première description de mouvements anormaux en rapport avec les neuroleptiques date de 1957, 5 ans après le début de leurs utilisations <sup>2</sup>. Le terme de « dyskinésies tardives » fut proposé en 1964 <sup>3</sup>, et celui de « dystonie tardive » en 1973 <sup>4</sup>.

Les syndromes tardifs sont des mouvements anormaux involontaires d'évolution chronique, secondaires à la prise d'un agent bloquant les récepteurs dopaminergiques (neuroleptique) classiquement pendant plus de 3 mois <sup>5</sup>. La sémiologie de ces manifestations est très variable d'un patient à l'autre. Le large spectre clinique du syndrome tardif associe à des degrés variables des composantes dystoniques et choréiques, un syndrome extrapyramidal, un tremblement, des tics, des myoclonies et/ou une akathisie <sup>6</sup>.

**Les mouvements de type choréiques** sont des mouvements spontanés, irréguliers, polymorphes, répétitifs, stéréotypés qui prédominent classiquement au niveau bucco-lingual (« dyskinésies oro-bucco-faciales »), associant des mouvements de protraction-retrait de la langue et des mouvements de la mâchoire inférieure et des lèvres à type de purlèchage, mâchonnement, mastication, diduction, et de bruxisme <sup>6</sup>. Ces dyskinésies peuvent être plus diffuses, et concerner le diaphragme (dyskinésies respiratoires avec respiration irrégulière <sup>7</sup>), le larynx (dysphonie laryngée et dyspnée laryngée parfois menaçante <sup>8</sup>), le rachis, les épaules et le bassin, avec des mouvements d'ondulations et de balancements, et les extrémités des membres avec une présentation choréo-athétosique. Elles disparaissent dans le sommeil et augmentent avec les émotions, la marche, la station debout et la parole <sup>9</sup>.

**Les manifestations dystoniques** sont des postures anormales prolongées en rapport avec des contractions musculaires involontaires soutenues. Elles prédominent à l'étage cervico-céphalique imposant un rétrocolis, un antécolis ou un torticolis <sup>6</sup>. Mais elles peuvent s'étendre au reste du tronc et aux membres, leur imprimant des attitudes en torsion. Lorsque la composante dystonique prédomine largement sur les dyskinésies, le terme de dystonie tardive peut être utilisé <sup>10</sup>. Les dystonies tardives apparaîtraient plus précocement après la prise de neuroleptique, et seraient plus douloureuses et plus handicapantes que les dyskinésies <sup>11</sup>. Les présentations majoritairement dystoniques sont plus rares que les dyskinésies tardives, concernant 1 à 2% des patients traités par neuroleptiques <sup>11</sup>.

**L'akathisie** est un sentiment interne d'agitation avec incapacité à rester immobile, un besoin incessant de bouger, pouvant être temporairement contrôlé par la volonté <sup>12</sup>. Les mouvements les plus fréquents consistent assis, à croiser/décroiser les jambes et debout, à marcher sur place.

**Le syndrome tardif peut se manifester à différents moments** du traitement par neuroleptique : au cours du traitement (« dyskinésies manifestes »), lors d'une diminution de la posologie (« dyskinésies masquées »), à l'arrêt (« dyskinésies de retrait ») ou à distance de la prise <sup>13</sup>. Son délai d'apparition après le début de la prise peut être court, notamment dans les dystonies tardives où il est parfois de quelques jours <sup>10</sup>.

**L'impact sur la qualité de vie est important.** Les dyskinésies bucco-faciales peuvent retentir sur la parole et la prise alimentaire et des boissons, et leur caractère disgracieux peut être à l'origine d'une gêne sociale <sup>9</sup>. Les dyskinésies laryngées et respiratoires peuvent causer une dyspnée, une alcalose respiratoire, une pneumopathie d'inhalation <sup>7,8</sup>. Les mouvements de l'axe et des membres peuvent gêner la station debout et la marche et être à l'origine de chutes. Le handicap est modéré à sévère dans 10% des cas <sup>14</sup>. Les taux de mortalité et de comorbidité sont plus élevés chez les patients présentant un syndrome tardif que chez les autres patients suivis en psychiatrie <sup>15,16</sup>.

**Le caractère souvent irréversible du syndrome tardif explique aussi sa sévérité.** Malgré l'arrêt du neuroleptique une amélioration n'est constatée que dans 25 à 50% des cas <sup>17,18</sup>.

## ***b) Épidémiologie***

**La prévalence** du syndrome tardif chez les sujets traités par neuroleptiques est difficile à estimer. Elle varie de 3% à 62% selon les études <sup>19</sup>, probablement du fait de différences méthodologiques concernant la définition du syndrome tardif. Elle est le plus souvent entre 15 et 35% <sup>20-27</sup>. Le risque d'apparition du syndrome tardif varie de 5% par an chez les jeunes adultes <sup>20</sup> à 25 à 30% chez les personnes âgées <sup>28</sup>. Ce risque augmente avec la durée du traitement <sup>21,23</sup>. Ainsi sur une cohorte de personnes âgées sous neuroleptique la prévalence du syndrome tardif était de 25%, 34% et 53% à 1,2 et 3 ans <sup>28</sup>.

**Les facteurs favorisants** clairement établis sont l'âge <sup>25,29</sup> et le sexe féminin <sup>25,30</sup>. Chez les sujets âgés, les rémissions après arrêt du neuroleptique sont moins fréquentes <sup>29</sup>. Les hommes jeunes et les femmes âgées sont les plus à risque <sup>26,27,30</sup>. Classiquement les premiers présentent plus souvent une dystonie tardive, et les secondes des dyskinésies oro-

bucco-faciales <sup>11,31</sup>. Une posologie élevée <sup>20,32</sup>, une maladie psychiatrique autre que la schizophrénie <sup>33</sup>, des antécédents neurologiques (anoxie néonatale, traumatisme crânien) <sup>34</sup> sont des facteurs de risque probables. Un nombre important d'interruptions et de reprises du traitement et le diabète sont des facteurs de risque plus controversés <sup>35</sup>. Sous neuroleptique atypique, l'incidence des syndromes tardifs serait plus basse <sup>36</sup>, sauf pour certains auteurs qui affirment qu'elle serait la même que sous neuroleptiques classiques <sup>37</sup>.

### **c) Physiopathologie**

**Selon le modèle classique de fonctionnement des ganglions de la base**, le striatum est la structure d'entrée principale du circuit moteur. Il reçoit des afférences excitatrices de l'aire motrice supplémentaire (AMS), du cortex prémoteur et du cortex moteur primaire. Il véhiculerait ensuite l'information vers le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire pars reticulata (SNr) par deux voies principales, directe et indirecte, passant par le globus pallidus externe (GPe) et le noyau sous-thalamique (NST), et par une voie hyperdirecte passant par le NST (**Figure 1**).

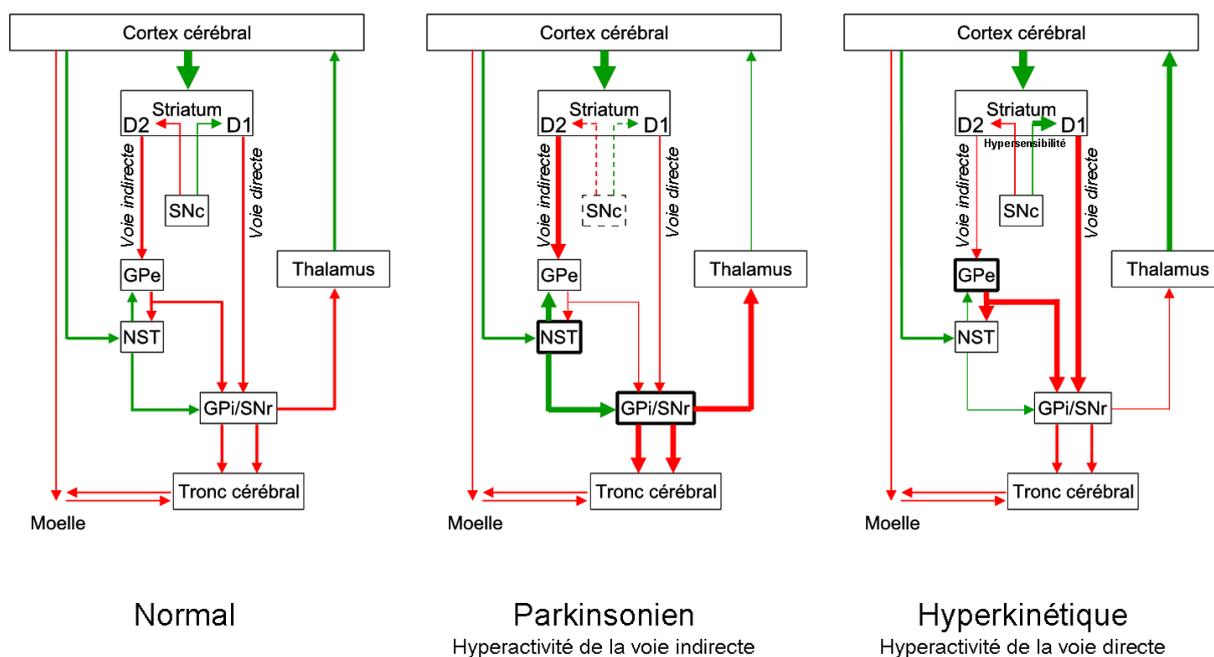
La 1<sup>ère</sup> voie (striatum - GPi/SNr) ou voie directe est monosynaptique. Les neurones striataux à l'origine de cette voie expriment à leur surface membranaire des récepteurs dopaminergiques D1 soumis à l'influx excitateur dopaminergique de la voie nigro-striée. Il s'agit de neurones GABA-ergiques. Le GABA y est associé à la dynorphine et à la substance P et exerce un effet inhibiteur sur le complexe GPi/SNr. Le GPi et la SNr envoient des projections GABA-ergiques inhibitrices sur les noyaux ventro-latéral et ventral antérieur du thalamus. Activée, la voie directe lève l'inhibition du GPi sur le thalamus, libérant ainsi l'activité excitatrice du thalamus sur l'AMS et le cortex prémoteur. Cette voie est activatrice du cortex et du mouvement.

La 2<sup>nde</sup> voie (striatum - GPe - NST - Gpi/SNr) ou voie indirecte est polysynaptique. Les neurones striataux à l'origine de cette voie expriment à leur surface membranaire des récepteurs dopaminergiques D2 soumis à l'influx inhibiteur dopaminergique de la voie nigro-striée. Il s'agit de neurones GABA-ergiques. Le GABA y est associé à l'enképhaline et exerce un effet inhibiteur sur le GPe. Le GPe envoie des projections inhibitrices GABA-ergiques sur le NST ; qui adresse à son tour des projections excitatrices glutamatergiques sur le complexe GPi/SNr. Activée, la voie indirecte augmente l'inhibition du GPi sur le thalamus par

hyperactivité du NST, diminuant de fait l'influx excitateur thalamo-cortical. Cette voie est inhibitrice du cortex et du mouvement.

La physiopathologie des dyskinésies tardives est encore mal comprise. **Un déséquilibre de l'activation des récepteurs dopaminergiques striataux D1 et D2** est probablement en cause. Les neuroleptiques de première génération bloquent sélectivement les récepteurs dopaminergiques striataux D2. Une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D1 serait alors induite par la stimulation chronique par la dopamine endogène (**Figure 2**). Cette hypersensibilité aurait pour conséquence une hyperactivation de la voie striato-pallidale directe inhibitrice GABA-ergique sur le GPi et la SNr<sup>38</sup>. Le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D2 par la prise de neuroleptique génère l'inhibition de la voie de sortie striato-pallidale indirecte inhibitrice GABA-ergique sur le GPe puis sur le NST et sur le GPi et la SNr, à l'origine également d'une inhibition du GPi et de la SNr. Or le GPi et la SNr ont un rôle important de freinage des projections thalamo-corticales excitatrices. La levée de l'inhibition des voies thalamo-corticales est probablement à l'origine des mouvements anormaux involontaires (**Figure 1**).

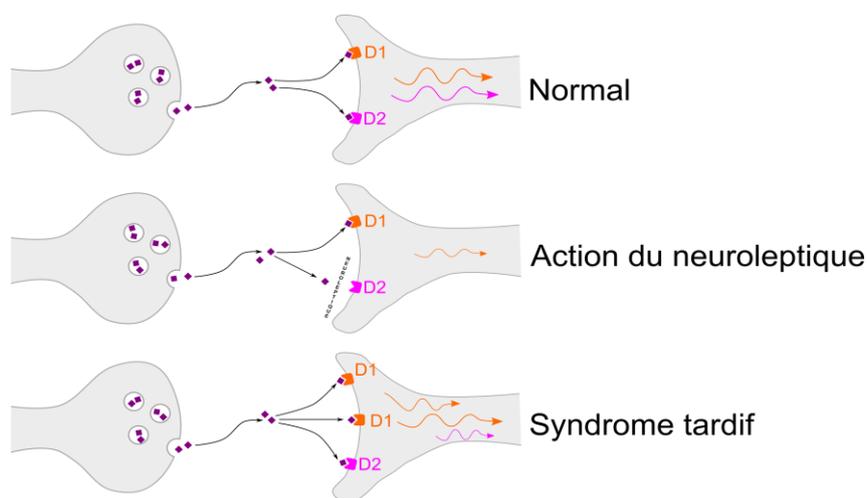
**L'implication d'une dégénérescence ou à moindre degré d'un dysfonctionnement des interneurons GABA-ergiques et cholinergiques striataux** a également été proposée<sup>39,40</sup>. Une excitotoxicité et un stress oxydant, du fait de la production de radicaux libres par l'augmentation de la synthèse dopaminergique, pourraient être à l'origine de la mort neuronale<sup>41,42</sup>. Une diminution d'activité de la glutamate-décarboxylase (GAD) pourrait expliquer le dysfonctionnement des voies GABA-ergiques striatales<sup>43</sup>. D'autres auteurs suggèrent qu'une plasticité corticale et cortico-basale anormale pourrait expliquer la persistance au long cours du syndrome tardif malgré l'arrêt des neuroleptiques<sup>44</sup>.



**Figure 1. Organisation anatomo-fonctionnelle des noyaux gris centraux en situations normale et pathologique, d'après DeLong et al. <sup>45</sup>.** Les projections inhibitrices sont en rouge et les projections excitatrices sont en vert. L'épaisseur des flèches indique le niveau d'activité relatif des neurones. Dans les situations pathologiques, les noyaux dont le tour est épais ont un niveau d'activité anormalement élevé.

Ce schéma met en exergue l'importance de l'équilibre entre l'activité des neurones de la voie directe, exprimant les récepteurs D1 et ceux de la voie indirecte, exprimant les récepteurs D2. Leur effet est modulé par les neurones nigro-striés, qui se projettent de la substance noire pars compacta (SNc) sur le striatum.

Chez les sujets parkinsoniens, il existe une hyperactivité de la voie D2, à l'origine d'une hyperactivité du noyau sous-thalamique (NST), du globus pallidus interne (GPi) et de la substance noire pars reticulata (SNr), tandis que chez les sujets hyperkinétiques, il existe une hyperactivité de la voie D1, à l'origine d'une hyperactivité du globus pallidus externe (GPe).



**Figure 2. Illustration de l'hypothèse de l'hypersensibilité D1 à l'origine du syndrome tardif, adaptée de Jeste et Wyatt <sup>18</sup>.** A l'état normal, il existe un équilibre entre les voies directe (en orange), activée par les récepteurs dopaminergiques D1 et indirecte (en mauve), activée par les récepteurs D2. Les neuroleptiques classiques ont une action antagoniste dopaminergique préférentiellement sur les récepteurs D2. Lors de la stimulation chronique par la dopamine endogène, il apparaîtrait une hypersensibilité des récepteurs D1. Cette hypersensibilité persisterait après sevrage du neuroleptique, du fait d'une réorganisation synaptique. Elle serait à l'origine de l'hyperactivité de la voie directe et du syndrome tardif.

### d) Une prise en charge difficile

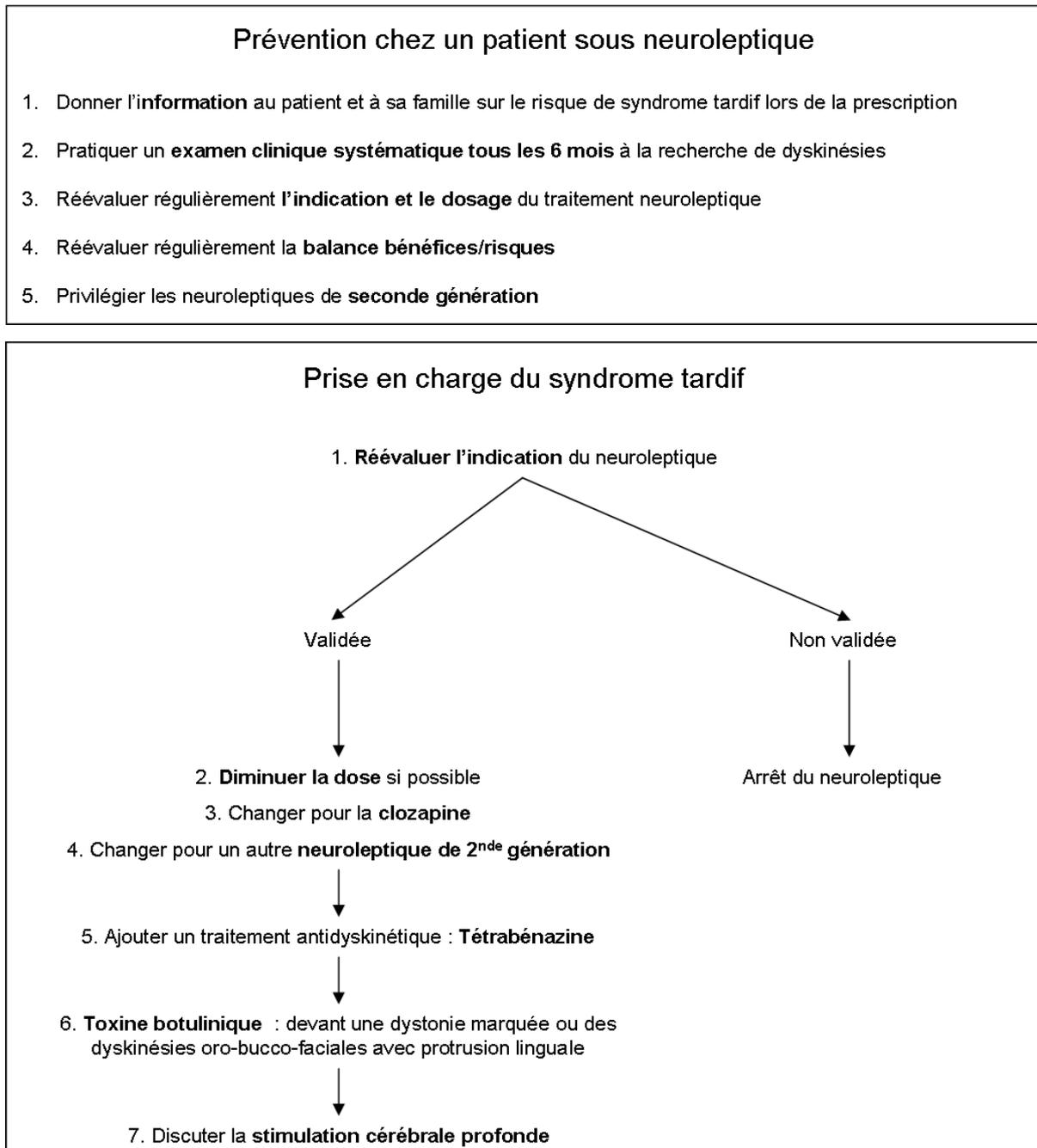
De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été essayées (**Tableau 1**). Mais leurs niveaux de preuve sont faibles. Plusieurs revues notent la difficulté d'interprétation de ces études <sup>9,18,35,46</sup>, dont beaucoup ont été faites sur de petites séries en ouvert, avec une méthodologie variable, et un nombre de patients parfois restreint. Pour décider de la meilleure prise en charge, il reste au clinicien de peser la balance bénéfices/risques au cas par cas devant chaque patient. Une proposition de stratégie de prévention et de prise en charge, non consensuelle, est proposée avec la **Figure 3**.

**Tableau 1. Traitements testés dans les dyskinésies tardives, d'après Duncan et al. <sup>47</sup>**

| Classe pharmacologique                         | Traitement  |
|--|---|
| <b>Antagonistes dopaminergiques</b>            | Neuroleptiques atypiques <sup>48-50</sup>   |
| <b>Anticholinergiques</b>                      | Trihexyphénidyle <sup>10,51</sup>   |
| <b>Dépléteurs en dopamine</b> <sup>18,52</sup> | Réserpine<br>Tétrabénazine<br>Alpha-méthyl dopa   |
| <b>Cholinomimétiques</b> <sup>35</sup>         | Choline<br>Déanol<br>Lécithine<br>Physostigmine   |
| <b>Anticonvulsivants</b>                       | Valproate de sodium <sup>35</sup><br>Clonazépam <sup>53</sup> , Diazépam<br>Baclofène <sup>35</sup> |
| <b>Benzodiazépines et agonistes du GABA</b>    | Muscimol<br>Progabide<br>Gamma-acétylénique GABA<br>Gamma-vinyl GABA (vigabatrin)                   |
| <b>Calcium-bloquants</b> <sup>54</sup>         | Diltiazem<br>Nifédipine<br>Vérapamil  |
| <b>Bétabloquants</b>                           | Propranolol <sup>17</sup>   |
| <b>Antioxydants</b>                            | Vitamine E <sup>55,56</sup><br>Pyridoxine   |
| <b>Produits administrés par voie locale</b>    | Toxine botulinique <sup>57</sup>  |
| <b>Autres médicaments</b> <sup>35,46,58</sup>  | Amantadine<br>Apomorphine<br>Bromocriptine<br>Buspirone<br>L-DOPA<br>Oestrogènes<br>Opiacés         |
| <b>Traitements non médicamenteux</b>           | Electroconvulsivothérapie <sup>59</sup>   |

**La pertinence et la rigueur lors de la prescription d'un neuroleptique** doivent être la règle afin de diminuer l'incidence des syndromes tardifs. Cette prévention primaire passe par l'information des prescripteurs, qui ne doivent réserver les neuroleptiques qu'aux seules indications validées, comme les états psychotiques chroniques <sup>60</sup>. En présence de facteurs de risques notamment chez les sujets âgés, le rapport bénéfices/risques doit être évalué. Dans tous les cas, il convient de traiter avec la plus petite dose et pendant la durée la plus courte

possible. L'association avec les correcteurs anticholinergiques doit être limitée au maximum, car elle pourrait augmenter la symptomatologie tardive <sup>17</sup>.



**Figure 3. Proposition de prise en charge pour prévenir et traiter les syndromes tardifs, d'après Van Harten et al. <sup>9</sup>.** Du fait du bas niveau de preuve des études, il n'existe pas de recommandation validée dans la prise en charge des syndromes tardifs.

**L'arrêt ou la diminution de la dose du neuroleptique** sont actuellement recommandés en première intention, lorsque le risque de rechute de la maladie psychiatrique n'est pas trop important. Malheureusement chez les patients psychotiques, ces mesures ne sont

généralement pas envisageables <sup>35</sup>. Le résultat est souvent décevant <sup>46</sup> car le syndrome tardif ne s'améliorerait que dans 25-50 % des cas <sup>17,18</sup>, et peut parfois être aggravé par l'interruption du traitement (dyskinésies de retrait)<sup>24</sup>. Il n'est plus recommandé d'augmenter les doses de neuroleptiques. En effet un effet bénéfique peut être observé <sup>18</sup>, mais transitoire, nécessitant une ré-augmentation de la dose, selon un cercle vicieux.

**Le remplacement par un neuroleptique de nouvelle génération** (clozapine, risperidone, olanzapine) peut être proposé, sans preuve formelle d'efficacité, mais avec de bons résultats en pratique <sup>50</sup>. La clozapine est le plus efficace pour traiter le syndrome tardif <sup>48,49</sup>. Sa plus grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D1 et une moindre affinité pour les récepteurs D2 que les neuroleptiques classiques (D2-sélectifs), expliquerait son efficacité <sup>38</sup>. Le principal risque avec cette molécule est une agranulocytose.

**Les agents dépleteurs dopaminergiques**, comme la tétrabénazine et la réserpine, peuvent être proposés. Les études qui ont montré une amélioration du syndrome tardif ont été réalisées en ouvert <sup>18,52</sup>. Une étude multicentrique randomisée en aveugle est actuellement en cours pour augmenter le niveau de preuve de la tétrabénazine dans les syndromes tardifs (XELADYS) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01543321). Ses principaux effets indésirables sont une dépression, un syndrome extrapyramidal et une akathisie.

**Des substances actives sur d'autres neurotransmetteurs** ont montré une certaine efficacité. Ce sont les benzodiazépines <sup>53</sup>, les inhibiteurs calciques <sup>54</sup>, le propranolol <sup>17</sup> et les antagonistes noradrénergiques <sup>35</sup>. Mais aucun essai randomisé de grande échelle n'a démontré clairement leur efficacité. L'efficacité du valproate semble très limitée dans les syndromes tardifs <sup>35</sup>.

**La vitamine E** a été testée au cours de plusieurs études contrôlées en double aveugle <sup>35</sup>. Alors que certaines études sont en faveur d'une efficacité <sup>55</sup>, d'autres ne montrent pas de différence par rapport au placebo <sup>56</sup>.

**Les anticholinergiques ne sont pas recommandés.** Ils n'apporteraient pas d'amélioration et pourraient aggraver la symptomatologie, notamment les dyskinésies bucco-faciales <sup>17</sup>. Leur interruption serait suivie d'une amélioration des symptômes chez près de 60% des sujets <sup>61</sup>. Seul le trihéphénidyle fait exception, car permettrait une amélioration des dystonies <sup>10,51</sup>. A l'inverse, les cholinomimétiques ont été testés, mais ne semblent pas efficaces sur le syndrome tardif <sup>35</sup>.

**La toxine botulinique** peut apporter un bénéfice dans certains cas, notamment les blépharospasmes, la dystonie laryngée, les spasmes hémifaciaux, les torticolis, les protusions linguales et les dyskinésies oro-faciales sévères <sup>57</sup>. Comme dans les autres causes de dystonie, les injections doivent être répétées tous les 3-4 mois.

**Des séances d'électroconvulsivothérapie** ont été suivies d'une amélioration motrice chez quelques patients <sup>59</sup>.

### ***e) L'essor de la neurostimulation cérébrale profonde***

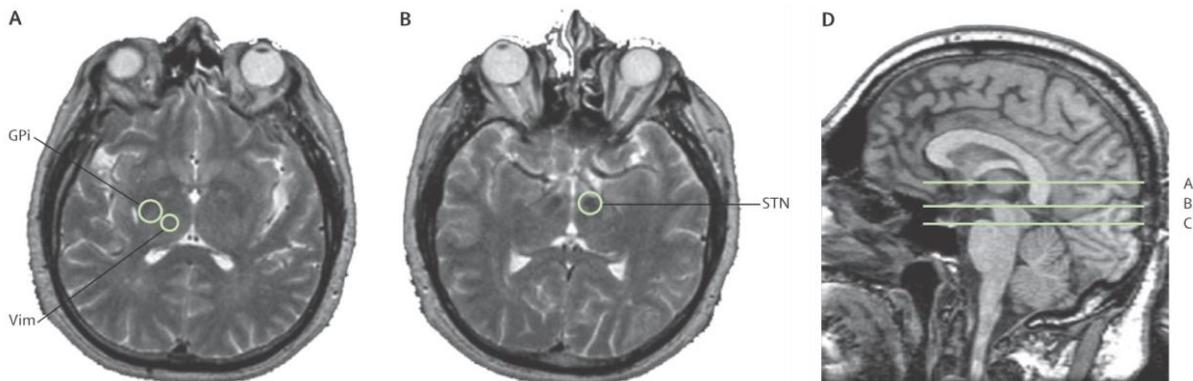
**Au début du 20<sup>e</sup> siècle la maladie de Parkinson était parfois traitée par neurochirurgie.** Une lésion du faisceau cortico-spinal permettait la disparition du tremblement de repos, parallèlement à l'apparition d'une parésie. A partir des années 1930-1940, la réalisation de lésions lenticulaires, pallidales ou thalamiques avait permis l'essor de la chirurgie lésionnelle de la maladie de Parkinson. Mais suite à la découverte de la L-DOPA et à son efficacité symptomatique, ces techniques avaient été progressivement abandonnées dans les années 1970-1980. Seules les thalamotomies focalisées au noyau ventral-intermédiaire du thalamus (Vim), réservées aux formes tremblantes étaient encore proposées <sup>62</sup>. Au cours des années 1990, devant les limites des traitements médicamenteux face aux fluctuations motrices, plusieurs équipes avaient remis la pallidotomie à jour <sup>63,64</sup>. Cette technique, dont l'efficacité est variable selon les patients, présente de nombreux effets indésirables, parfois sévères, comme l'apparition d'une parésie par lésion du faisceau cortico-spinal <sup>63</sup>, d'une dysarthrie, d'une dysphagie et d'une hypophonie par atteinte pseudobulbaire <sup>65</sup>, de troubles cognitifs, et de troubles visuels par lésion des tractus optiques <sup>63,64</sup>.

**La neurostimulation s'était développée dans le but de cibler un noyau sans créer de lésion définitive** <sup>66</sup>. Ses débuts remontaient aux années 1960-1970, suite à la constatation de l'amélioration du syndrome extrapyramidal ou du tremblement au cours du repérage électrophysiologique par stimulation à haute-fréquence, lors de pallidotomies ou de thalamotomies stéréotaxiques <sup>67,68</sup>. Cette technique présente l'avantage d'être réversible, car le stimulateur peut être éteint si nécessaire. Les paramètres de stimulation (fréquence, voltage, durée d'impulsion) sont réglables pour obtenir la meilleure efficacité par rapport aux effets secondaires. Des traitements bilatéraux, jusqu'alors très risqués avec la chirurgie lésionnelle, sont désormais possibles. La neurostimulation a maintenant une place bien définie dans le traitement de la maladie de Parkinson au stade des fluctuations avec pour

cibles le NST ou le GPi <sup>69</sup>. Dans les formes tremblantes de maladie de Parkinson, elle cible le Vim <sup>70</sup>. La **Figure 4** montre le système de stimulation cérébrale profonde, qui est constitué d'une électrode quadripolaire, d'un câble sous-cutané et d'un générateur d'impulsions électriques. La **Figure 5** montre les principales cibles de la stimulation cérébrale profonde.



**Figure 4. Système de stimulation cérébrale profonde (illustration Medtronic®).** L'électrode quadripolaire est reliée par un câble sous-cutané à un générateur d'impulsions électriques (pace maker) placé dans la région sous-clavière. Ce système permet la délivrance d'une stimulation continue à haute fréquence au niveau du noyau cible. Lors d'une stimulation bilatérale, il peut être choisi la pose soit de deux soit d'un seul générateur sous-clavier raccordé aux 2 électrodes.



**Figure 5 Principales cibles de la stimulation cérébrale profonde dans les mouvements anormaux, sur des coupes axiales d'IRM en séquence T2. Illustration tirée de Fasano et Al. <sup>70</sup>** (A) Coupe axiale passant par la commissure antérieure, mettant en évidence le globus pallidus interne (GPi), en hyposignal, latéralement au bras postérieur de la capsule interne. Le noyau intermédiaire ventral du thalamus (Vim) n'apparaît pas distinctement sur l'IRM. (B) Coupe axiale passant par le colliculus supérieur, mettant en évidence le noyau sous-thalamique (NST) dont la forme lenticulaire est en hyposignal en avant du noyau rouge. (D) Coupe sagittale médiane.

Par la suite, les indications de la neurostimulation se sont étendues à d'autres pathologies du mouvement comme les dystonies primaires ou secondaires et la maladie de Gilles de la Tourette <sup>71</sup>. L'amélioration des dystonies primaires par la stimulation bipallidale est spectaculaire <sup>72</sup>, concernant plus de 70-80% des cas <sup>73</sup> et jusqu'à 90% des patients porteurs de la mutation DYT1 <sup>74</sup>. Dans les dystonies secondaires, mis à part les dystonies

tardives, l'amélioration est moins fréquente, et plus variable selon les patients <sup>75</sup>. Les perspectives actuelles sont d'ouvrir les indications de la neurostimulation à la maladie de Huntington <sup>76</sup>, à des pathologies psychiatriques comme la dépression <sup>77,78</sup> et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) <sup>79</sup>, à la maladie d'Alzheimer <sup>80</sup>, à l'épilepsie <sup>81</sup> et aux troubles du comportement alimentaire <sup>82,83</sup>.

### **f) Quelle place pour la stimulation cérébrale profonde dans les syndromes tardifs ?**

**L'efficacité de la chirurgie lésionnelle dans les dyskinésies tardives est rapportée par de rares case-reports.** Ces études ont été faites en ouvert, avec un niveau de preuve par conséquent bas <sup>84</sup>. En 1997 une pallidotomie droite permettait une nette diminution de dyskinésies tardives prédominant sur la sphère oro-faciale <sup>85</sup>. A 8 mois d'une pallidotomie bilatérale, une franche amélioration d'une dystonie tardive était constatée <sup>65</sup>. En 1999, une thalamotomie unilatérale avec 2 lésions (une antérieure et une postéro-médiale) permettait l'amélioration d'un syndrome tardif à prédominance dystonique <sup>86</sup>.

**La plupart des publications évaluant l'efficacité de la neurostimulation** cérébrale profonde dans les syndromes tardifs sont des *case-reports* <sup>87-94</sup> ou des études en ouvert sur de petites séries de patients <sup>95-99</sup>. D'autres publications concernent des cohortes hétérogènes, composées de patients atteints de dystonies primaires et secondaires, d'étiologies variées, dont les syndromes tardifs <sup>100-108</sup>. Ces études sont rapportées dans le **Tableau 2**. La majorité de ces études ont choisi la cible pallidale.

**Les premiers résultats du groupe français d'étude de la neurostimulation dans les dyskinésies tardives (STARDYS) <sup>1</sup>**, étaient très encourageants car montraient l'efficacité de la stimulation bipallidale sur une cohorte de 10 patients, suivis de façon prospective sur 6 mois, avec pour la première fois une évaluation en double-aveugle.

**Notre étude a pour but de confirmer, sur un plus grand nombre de patients et à plus long terme, les résultats observés sur la cohorte de 10 patients de l'étude du groupe STARDYS <sup>1</sup>.** Pour cela nous avons complété cette série par 10 patients supplémentaires. **L'objectif primaire est de confirmer l'efficacité à 1 an de la stimulation bipallidale sur le syndrome tardif, par l'étude des scores moteurs. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la tolérabilité et de la sécurité de la procédure, notamment sur les plans cognitif et psychiatrique, et l'évaluation de la qualité de vie.**

**Tableau 2. Cas publiés de syndromes tardifs traités par stimulation bipallidale d'après Spindler et al. <sup>94</sup>.** Certains cas proviennent de cohortes incluant également des dystonies primaires et/ou secondaires (<sup>†</sup>). Le nombre total de patients de la cohorte est alors donné après la barre. BFMDRS : Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, ESRS : Extrapyrarnidal Symptoms Rating Scale.

|                                       | Nombre de patients | Durée du suivi | Echelles     |
|---------------------------------------|--------------------|----------------|--------------|
| Trottenberg, 2001 <sup>87</sup>       | 1                  | 6 mois         | BFMDRS, AIMS |
| Yianni, 2003 <sup>100</sup>           | 1/25 <sup>†</sup>  | 12 mois        | BFMDRS, AIMS |
| Eltahawy, 2004 <sup>88</sup>          | 1                  | 18 mois        | BFMDRS       |
| Schrader, 2004 <sup>89</sup>          | 1                  | 5 mois         | AIMS         |
| Krause, 2004 <sup>101</sup>           | 3/17 <sup>†</sup>  | 30 -42 mois    | BFMDRS       |
| Trottenberg, 2005 <sup>95</sup>       | 5                  | 6 mois         | BFMDRS, AIMS |
| Franzini, 2005 <sup>90</sup>          | 2                  | 12 mois        | BFMDRS       |
| Hälbig, 2005 <sup>102</sup>           | 2/15 <sup>†</sup>  | DM (3-12 mois) | BFMDRS       |
| Starr, 2006 <sup>103</sup>            | 4/23 <sup>†</sup>  | 9-27 mois      | BFMDRS       |
| Egidi, 2007 <sup>104</sup>            | 5/69 <sup>†</sup>  | DM (3-84 mois) | BFMDRS       |
| Kosel, 2007 <sup>92</sup>             | 1                  | 18 mois        | BFMDRS       |
| Cohen, 2007 <sup>91</sup>             | 2                  | 7 et 13 mois   | BFMDRS       |
| Sako, 2008 <sup>96</sup>              | 6                  | 3-48 mois      | BFMDRS       |
| Pretto, 2008 <sup>106</sup>           | 1/13 <sup>†</sup>  | 3 mois         | BFMDRS, AIMS |
| Magarinos-Ascone, 2008 <sup>105</sup> | 1/10 <sup>†</sup>  | 2 ans          | BFMDRS       |
| Katsakiori, 2009 <sup>107</sup>       | 1/8 <sup>†</sup>   | 12 mois        | BFMDRS       |
| Kefalopoulou, 2009 <sup>93</sup>      | 1                  | 6 mois         | BFMDRS, AIMS |
| Gruber, 2009 <sup>99</sup>            | 9                  | 18-80mois      | BFMDRS, AIMS |
| Capelle, 2010 <sup>97</sup>           | 4                  | 16-36mois      | BFMDRS, AIMS |
| Chang, 2010 <sup>98</sup>             | 5                  | 2-8 ans        | BFMDRS       |
| Kim, 2011 <sup>108</sup>              | 1/9 <sup>†</sup>   | DM             | BFMDRS       |
| Spindler, 2012 <sup>94</sup>          | 1                  | 5 ans          | ESRS, AIMS   |

### 3) Patients et Méthodes

Cette étude s'est déroulée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC 2001). Il s'agissait d'un essai thérapeutique de phase II, évaluant l'efficacité de la neurostimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, avec bénéfice individuel direct.

### **a) Critères de sélection**

Le recrutement des patients était multicentrique, sur 6 centres hospitalo-universitaires (CHU) : Nantes, Lyon, Clermont-Ferrand, Toulouse, Bordeaux, Marseille. Il s'est déroulé entre janvier 2003 et juin 2007. Vingt patients ont été inclus.

**Les critères d'inclusion étaient les suivants :** patients âgés de 18 à 70 ans, traités ou ayant été traités par neuroleptique pendant plus de 3 mois, présentant un syndrome tardif caractéristique, invalidant (item 5 de l'*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* (ESRS) supérieur à 4) (**Annexe 1**). Ces symptômes ne devaient pas être expliqués par une autre affection neurologique, avec un examen neurologique normal en dehors du syndrome tardif et une IRM cérébrale sans anomalie significative. Les traitements reconnus avaient été insuffisamment efficaces ou mal tolérés (sevrage en neuroleptique et essai de la clozapine ou de la tétrabénazine). Les patients devaient être stabilisés sur le plan psychiatrique avec une échelle *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* (PANSS) (**Annexe 3**) inférieure à 50. Les traitements psychotropes ne devaient pas avoir été modifiés récemment (3 mois pour les neuroleptiques et antidépresseurs, 1 mois pour les benzodiazépines). Un avis psychiatrique favorable était nécessaire, quant à la coopération et la compréhension du patient pour le bon déroulement de la procédure chirurgicale et du suivi. Le score au *minimal status examination* (MMSE) devait être supérieur ou égal à 24. La signature par le patient du consentement éclairé et une affiliation au régime de la sécurité sociale étaient également requis.

**Les critères de non-inclusion étaient :** une pathologie cardio-vasculaire, respiratoire, métabolique, rénale ou hépatique ou une infection chronique cliniquement significative, une anomalie biologique cliniquement significative, une toxicomanie, la participation à un autre essai clinique, une contre-indication à l'IRM ou à l'anesthésie générale, une maladie ou un traitement favorisant le saignement, une psychose non stabilisée risquant de compromettre la prise en charge postopératoire.

La sélection des patients s'est faite de façon collégiale au cours de réunions où les investigateurs des différents centres étaient présents. Le protocole a été approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale des Pays de la Loire N°2 (CCPPRB).

## **b) Chirurgie – Paramètres de stimulation**

**Le repérage de la cible pallidale** était direct par une IRM pré-opératoire couplée à un scanner peropératoire, et/ou indirect par ventriculographie réalisée avec le cadre de stéréotaxie, selon les habitudes de chaque centre. Ces examens permettaient de localiser les commissures antérieure et postérieure et la ligne bicommissurale CA-CP. Il était ainsi possible de définir les cibles (partie postéro-latéro-ventrale du GPi) selon les coordonnées déterminées par Laitinen<sup>109</sup> : 3 mm en avant du point midcommissural, 6 mm en dessous de CA-CP et 18 à 22 mm latéralement.

**L'intervention s'est déroulée sous anesthésie locale ou générale**, selon l'état moteur. L'anesthésie générale était réalisée lorsqu'une dystonie cervicale importante ne permettait pas l'installation du patient.

Un trou de trépan de 6 à 14 mm était réalisé pour permettre la descente de 3 à 5 guides parallèles, distants de 2 mm chacun. La localisation du trou de trépan définissait la trajectoire. Il était positionné à 20° environ de la ligne médiane dans le plan coronal, et 20° à 30° de la verticale perpendiculaire à la ligne CA-CP dans le plan sagittal. Des microélectrodes d'enregistrement étaient mises en place et descendues par micro-descendeur permettant l'enregistrement unitaire des neurones du GPi de 5 mm avant la cible à 5 mm après la cible. Des contrôles radiographiques et des tests cliniques peropératoires permettaient de confirmer la position des électrodes. Des flashes visuels induits par la stimulation indiquaient la proximité du tractus optique, proche du GPi. L'apparition d'une dystonie au cours d'une stimulation < 3 volts témoignait de la diffusion du courant à la capsule interne et donc une position trop médiane de l'électrode. Pour ces tests, l'anesthésie générale était brièvement levée. Un à 5 trajets exploratoires étaient faits avant de déterminer le trajet le plus pertinent. Une électrode définitive (Electrode quadripolaire DBS 3387 Medtronic®) était alors mise en place. L'implantation des 2 électrodes était réalisée en un seul temps opératoire, selon la même procédure. Puis les électrodes étaient tunnelisées et connectées à un stimulateur Kinetra® ou 2 stimulateurs Solettra® Medtronic placés dans la région sous-claviculaire. Le stimulateur était systématiquement installé sous anesthésie générale.

**En fin d'intervention un contrôle radiographique** de face et de profil ou une IRM permettait de déterminer la position des électrodes définitives par rapport à la ligne CA-CP.

**Au cours de l'hospitalisation entourant l'intervention**, dont la durée prévue était de 2 à 4 semaines, les effets de la stimulation étaient évalués et les paramètres optimaux déterminés. Une stimulation monopolaire a été appliquée chez tous les patients. La fréquence et la durée d'impulsion du courant étaient 130 Hz et 150  $\mu$ s respectivement. Le traitement antidyskinétique était adapté aux effets de la stimulation. Idéalement, la tétrabénazine devait être arrêtée au moins 5 jours avant la visite prévue à 1 mois.

**Un mois après la chirurgie, les paramètres de stimulation étaient optimisés** au cours d'une hospitalisation de 3 à 5 jours. Les effets de la stimulation de chaque plot étaient évalués successivement en augmentant de façon progressive l'intensité. L'évaluateur notait pour chaque intensité la présence ou l'absence d'effets indésirables (dystonie, dysarthrie, flashes visuels). Le plot qui n'induisait pas d'effet indésirable à un voltage < 3V était choisi pour appliquer une stimulation de 2,5 V. Si aucune amélioration sur les dyskinésies n'était observée dans les 24 heures, le voltage était augmenté jusqu'au maximum toléré, sans dépasser 5 V. Le patient était ensuite évalué après au moins 1 semaine de stimulation à ce voltage. En l'absence d'amélioration, la même procédure était appliquée au plot sus-jacent. Le patient était également examiné après arrêt de la stimulation afin de déterminer la durée d'arrêt nécessaire pour voir réapparaître la symptomatologie pré-opératoire.

### **c) Paramètres d'évaluation**

**Le critère principal de jugement était l'évaluation motrice** lors de la visite d'inclusion, et à 3, 6, et 12 mois par 2 échelles développées spécifiquement pour l'évaluation des dyskinésies tardives : l'*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* (ESRS)<sup>110</sup> (**Annexe 1**) et l'*Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS)<sup>110,111</sup> (**Annexe 2**).

L'ESRS évalue la sévérité du syndrome tardif grâce à un interrogatoire sur 36 points et un examen clinique sur 221 points. L'intensité et la sévérité des symptômes sont évaluées sur une échelle de 0 à 6 points pour chaque partie du corps. Le sous-score « syndrome parkinsonien » est sur 102 points, le sous-score « dystonie » sur 48 points (l'item dystonie aiguë n'a pas été retenu dans notre étude), le sous-score « mouvements choréiques » sur 42 points, l'impression clinique globale (ICG) « dyskinésies » sur 8 points, l'ICG « syndrome parkinsonien » sur 8 points, l'ICG « dystonie » sur 8 points, et le stade du syndrome parkinsonien selon Hoehn et Yahr sur 5 points. Le score total varie de 0 à 257 points.

L'AIMS est l'échelle la plus couramment utilisée pour l'évaluation des syndromes tardifs. Elle comporte une appréciation globale de la sévérité des mouvements anormaux (aussi bien par le patient que par le médecin), et permet de quantifier les dyskinésies dans les différentes parties du corps (face, lèvres, langue, mâchoire, cou, tronc, bassin, membres supérieurs et inférieurs) en utilisant 10 items gradués de 0 à 4 points. Deux items côtés 0 ou 1 évaluent les répercussions sur l'état dentaire. Le score total varie de 0 à 42 points.

A 6 mois, une évaluation en double-aveugle a été réalisée sur 2 jours consécutifs. Au cours de chaque journée l'une ou l'autre des 2 conditions de stimulation (allumée ou éteinte) était appliquée selon un ordre donné par écrit par le coordinateur de l'étude, variable selon les patients. Cette évaluation s'est faite à la même heure les 2 jours. Ni le patient ni l'examineur n'étaient informés de la condition de stimulation. Il était demandé au patient de ne pas parler à l'examineur pendant cette évaluation. Le délai entre l'application de la condition de stimulation et l'évaluation clinique variait entre 2 et 12 heures selon les patients. Ce délai était déterminé selon l'évaluation faite à 1 mois (durée nécessaire pour que les effets de la stimulation disparaissent après qu'elle ait été éteinte). Lors des évaluations post-chirurgicales les paramètres de stimulation devaient avoir été inchangés depuis au moins 4 semaines. Le traitement médicamenteux antidyskinétique était diminué lors du suivi en cas d'amélioration des mouvements anormaux.

**L'évaluation cognitive et comportementale** a été faite avant et à 3, 6, et 12 mois de la chirurgie grâce aux échelles *Mini-Mental Status Examination* (MMSE), *Mattis* (**Annexe 4**), *Frontal Assessment Batterie* (FAB) et *Batterie Rapide d'Efficiency Frontale* (BREF).

**L'évaluation psychiatrique** a été faite par la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (**Annexe 5**) pour l'humeur et la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (**Annexe 3**) pour les signes de psychose. Un suivi psychiatrique rapproché était réalisé avec des entretiens avant et à 3, 6, 12 mois de la chirurgie et entre les visites si besoin.

**La qualité de vie** a été évaluée par la *Lehman Quality of Life Interview* (QoLI) (**Annexe 6**) avant la chirurgie et à 6 mois chez 7 patients (patients 3, 4, 6, 10, 11, 15, 19). Ce questionnaire mesure de façon subjective la qualité de vie dans 8 domaines (logement, activités quotidiennes, famille, relations sociales, finances, travail, loi et sécurité, santé) et la satisfaction générale. Il est construit à partir d'échelles de satisfaction allant de 1 (très mécontent) à 7 (très content).

**Les évènements indésirables**, leur sévérité, leur relation avec la neurostimulation, le traitement adopté et leur évolution, étaient renseignés par l'examineur à chaque visite.

Le récapitulatif du suivi de la visite de sélection au terme de l'étude est récapitulé dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3. Tableau résumant le déroulé de l'étude à chaque visite.**

|  | Sélection   | Inclusion  | Chirurgie | V 1  | V2   | V3    | V4    |
|--|-------------|------------|-----------|------|------|-------|-------|
|  | J-90 - J-30 | J-15 - J-8 | J0        | J+30 | J+90 | J+180 | J+360 |
| Signes vitaux  | X           |            |           |      |      |       |       |
| Examen physique  | X           |            |           |      |      |       |       |
| Consultation d'anesthésie                                  |             | X          |           |      |      |       |       |
| Biologie   | X           |            |           |      |      |       |       |
| IRM  | X           |            | X         |      |      |       |       |
| Recueil des traitements                                    | X           | X          | X         | X    | X    | X     | X     |
| Événements indésirables                                    |             | X          | X         | X    | X    | X     | X     |
| Echelle de qualité de vie                                  |             | X          |           |      |      | X     |       |
| <b><u>Evaluation de l'efficacité de la stimulation</u></b> |             |            |           |      |      |       |       |
| ESRS   |             | X          |           |      | X    | X     | X     |
| AIMS   |             | X          |           |      | X    | X     | X     |
| Paramètres de stimulation                                  |             |            | X         | X    | X    | X     | X     |
| Evaluation ON/OFF en double aveugle                        |             |            |           |      |      | X     |       |
| Vidéo  | X           | X          |           |      | X    | X     | X     |
| <b><u>Evaluation cognitive</u></b>                         |             |            |           |      |      |       |       |
| FAB  |             | X          |           |      | X    | X     | X     |
| BREF   | X           |            |           |      | X    | X     | X     |
| MMS  | X           |            |           |      | X    | X     | X     |
| MATTIS   | X           |            |           |      | X    | X     | X     |
| <b><u>Evaluation psychiatrique</u></b>                     |             |            |           |      |      |       |       |
| Consultation psychiatrique                                 | X           | X          |           | X    | X    | X     | X     |
| MADRS  |             | X          |           |      | X    | X     | X     |
| PANSS  | X           | X          |           |      | X    | X     | X     |

#### ***d) Analyse statistique***

Les analyses statistiques ont été effectuées par Jean-Michel NGuyen du Service d'Epidémiologie et de Biostatistiques (SEB) du CHU de Nantes. Les comparaisons des variables quantitatives pré-chirurgicales et à 3, 6 et 12 mois (scores moteurs : ESRS, AIMS, cognitifs : MMS, MATTIS, BREF, psychiatriques : PANSS, MADRS) a été faite selon un modèle linéaire mixte, avec effet aléatoire du patient, effet fixe du temps. La comparaison des observations en double-aveugle à 6 mois du score ESRS stimulateur allumé et éteint, la comparaison des sous-scores AIMS préchirurgicaux et à 1 an et la comparaison des scores de l'échelle de qualité de vie pré-chirurgicaux et à 6 mois ont été faites avec un test de Wilcoxon apparié.

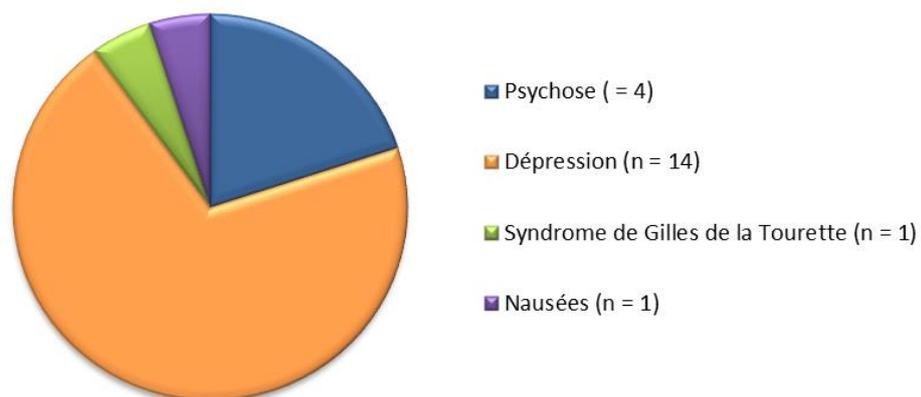
L'analyse statistique a été faite avec les logiciels Splus version 6.2 software (Insightful Corporation, Seattle, Wash) et GraphPadPrism 5.00 pour Windows (Graphpad Software Inc, La Jolla, CA, USA).

## 4) Résultats

### a) Population

Entre mai 2003 et juillet 2007, 20 patients ont été inclus dans 6 CHU différents : Nantes (n = 5), Toulouse (n = 3), Bordeaux (n = 3), Lyon (n = 4), Clermont-Ferrand (n = 3), Marseille (n = 2). Ils étaient âgés de 25 à 69 ans (moyenne  $52,4 \pm 12,6$  ans). Parmi les 20 patients, 4 étaient des hommes. Le **Tableau 4** résume les caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population.

Tous avaient été traités par un ou des antagonistes dopaminergiques pendant une période allant de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. Les indications du neuroleptique étaient variées, comme le montre la **Figure 6** : dépression (n = 14), psychose (n = 4), syndrome de Gilles de la Tourette (n = 1), nausées sous métoclopramide (n = 1). Les dyskinésies se sont installées entre quelques jours à 47 ans après le début de la prise de neuroleptique (moyenne  $8,7 \pm 12,1$  ans). Au moment de la chirurgie, les patients présentaient des dyskinésies depuis 6 mois à 38 ans (moyenne  $6,2 \pm 7,9$  ans).



**Figure 6. Indications du traitement neuroleptique dans la cohorte de 20 patients.**

La sémiologie des mouvements anormaux était variée, associant à divers degrés une dystonie, le plus souvent à prédominance axiale cervicale, des mouvements de type choréiques, notamment bucco-linguo-faciaux, et un syndrome parkinsonien.

**Tableau 4. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population**

F : Femme, H : Homme, DM : donnée manquante

| Sujet | Age | Sexe | Indication du Neuroleptique | Neuroleptique en cause                                  | Durée de prise                     | Délai du Sd tardif (années) | Durée du Sd tardif (années) | Traitement antidyskinétique lors de la chirurgie |
|-------|-----|------|-----------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| 01    | 39  | F    | Dépression                  | Amisulpride<br>Cyamémazine                              | < 1 an<br>< 1 an                   | 0,5                         | 2,4                         | Trihéxyphénidyle                                 |
| 02    | 51  | H    | Psychose                    | Halopéridol<br>Thioridazine<br>Olanzapine               | DM<br>DM<br>1 an                   | DM                          | 3,1                         | Clozapine  |
| 03    | 32  | F    | Dépression                  | Halopéridol<br>Cyamémazine<br>Flupentixol               | 4 ans<br>4 ans<br>3 ans            | 3,8                         | 5,7                         | Trihexyphénidyle                                 |
| 04    | 69  | F    | Dépression                  | Thioridazine  | 5 ans                              | 5,0                         | 11,0                        | Trihéxyphénidyle                                 |
| 05    | 45  | F    | Gilles de la Tourette       | Pimozide<br>Olanzapine                                  | 6 mois<br>9 mois                   | 5,4                         | 2,7                         |  |
| 06    | 43  | F    | Psychose                    | Pimozide<br>Halopéridol                                 | DM<br>DM                           | 16,6                        | 3,7                         | Trihéxyphénidyle                                 |
| 07    | 56  | F    | Dépression                  | Cyamémazine   | 3 mois                             | 0,3                         | 3,3                         |  |
| 08    | 25  | H    | Psychose                    | Amisulpride<br>Rispéridone                              | 2 ans<br>3 ans                     | 1,5                         | 4,2                         | Baclofène  |
| 09    | 26  | F    | Psychose                    | Amisulpride   | 5 ans                              | 5,5                         | 1,4                         | Trihéxyphénidyle                                 |
| 10    | 60  | F    | Dépression                  | Lévomépromazine<br>Véralipride<br>Métoclopramide        | < 1 an<br>1 an<br>< 1 an           | 20,0                        | 10,4                        | Trihéxyphénidyle                                 |
| 11    | 54  | F    | Dépression                  | Cyamémazine<br>Chlorpromazine                           | 12 ans<br>< 1 an                   | 11,7                        | 1,8                         | Clozapine  |
| 12    | 59  | F    | Dépression                  | Cyamémazine   | 2 ans                              | 1,5                         | 7,4                         | Tétrabénazine                                    |
| 13    | 69  | F    | Psychose                    | Lévomépromazine<br>Sulpiride<br>Alimémazine             | 1 an<br>< 1 an<br>38 ans           | 29,0                        | 10,3                        | Trihéxyphénidyle                                 |
| 14    | 57  | F    | Dépression                  | Sulpiride   | 1 an                               | 2,0                         | 6,0                         |  |
| 15    | 55  | H    | Dépression                  | Rispéridone<br>Olanzapine                               | DM<br>DM                           | DM                          | 4,4                         | Tétrabénazine                                    |
| 16    | 64  | F    | Dépression                  | Cyamémazine   | 3 ans                              | 4,7                         | 0,5                         | Tétrabénazine                                    |
| 17    | 55  | F    | Nausées                     | Metoclopramide  | 48 ans                             | 47,0                        | 2,6                         | Trihéxyphénidyle                                 |
| 18    | 56  | F    | Dépression                  | Cyamémazine<br>Alimémazine                              | 2 mois<br>< 1 an                   | 0,5                         | 2,7                         |  |
| 19    | 58  | F    | Dépression                  | Halopéridol<br>Pipampérone<br>Cyamémazine<br>Olanzapine | 5 ans<br>5 ans<br>1 mois<br>1 mois | 0,0                         | 38,2                        | Toxine Botulinique                               |
| 20    | 64  | H    | Dépression                  | Amisulpride<br>Halopéridol                              | 2 mois<br>< 1 an                   | 2,5                         | 2,9                         | Tétrabénazine                                    |

Au moment de la chirurgie, 1 patient était encore sous neuroleptique classique (sujet 9, sous amisulpride), 1 était sous métoclopramide, débuté après l'apparition du syndrome tardif (sujet 4), 5 étaient sous neuroleptiques atypiques (sujets 2, 4, 6, 8, 11). Tous les

patients étaient traités par au moins un autre traitement psychotrope : antidépresseur, anxiolytique et/ou thymorégulateur ( $3,5 \pm 1,1$  psychotropes en moyenne par sujet).

Un traitement à visée antidyskinétique était en cours chez 14 patients : 8 étaient sous trihexyphénidyle (anticholinergique), 4 sous tétrabénazine (chez 6 autres elle avait été arrêtée dans les 2 mois précédents), 2 sous clozapine, 1 sous injections régulières de toxine botuliniques et 1 sous baclofène.

La cible pallidale a été définie chez 2 patients par ventriculographie seule, chez 10 patients par IRM seule et chez 8 patients par double repérage. Le repérage électrophysiologique par enregistrement unitaire des neurones pallidaux a été réalisé chez 14 patients. L'implantation des électrodes s'est déroulée sous anesthésie locale chez 4 patients et générale chez 16 patients.

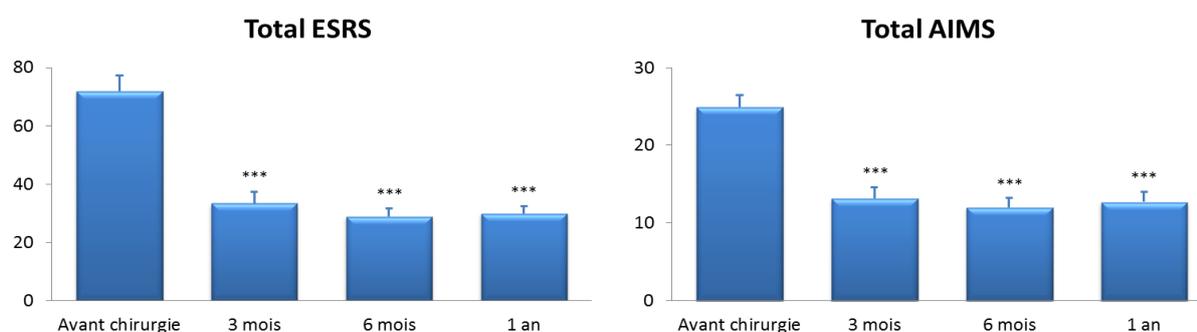
Les paramètres de stimulation en post-opératoire et à 1 an sont précisés dans le **Tableau 5**. Les plots les plus souvent choisis étaient les plots ventraux (0/4 et 1/5). En post-chirurgie, la stimulation était monopolaire chez 17 patients et bipolaire chez 3 patients. A 1 an, elle était monopolaire chez 14 patients et bipolaire sur au moins un plot chez 6 patients (2 patients associaient les 2 types de stimulation). Entre l'intervention et 1 an, la fréquence a été augmentée chez 2 patients à 140 et 185 Hz, la durée d'impulsion a été augmentée chez 9 patients et diminuée chez 3 patients, l'intensité a été augmentée chez 8 patients et diminuée chez 7 patients.

**Tableau 5. Paramètres de stimulation en post-opératoire immédiat, et lors de la dernière visite à 1 an.** En cas de stimulation bipolaire, le plot comptabilisé est le plus ventral. Pour la fréquence, l'amplitude et la durée d'impulsion, sont mentionnés la moyenne, l'écart-type, et les valeurs minimales et maximales.

|                          | Post-opératoire                      |                                      | A 1 an                                 |  |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
|                          | Gauche                               | Droit                                | Gauche                                 | Droit                                  |
| <b>Choix du plot</b>     |                                      |                                      |  |  |
| 0 ou 4                   | 8                                    | 7                                    | 8                                      | 7                                      |
| 1 ou 5                   | 7                                    | 7                                    | 9                                      | 10                                     |
| 2 ou 6                   | 3                                    | 4                                    | 2                                      | 2                                      |
| 3 ou 7                   | 2                                    | 2                                    | 1                                      | 1                                      |
| <b>Stimulation</b>       |                                      |                                      |  |  |
| Monopolaire              | 17                                   | 17                                   | 15                                     | 15                                     |
| Bipolaire                | 3                                    | 3                                    | 5                                      | 5                                      |
| <b>Fréquence</b>         | 130,0 ± 0,0 Hz<br>(130,0 - 130,0 Hz) | 130,0 ± 0,0 Hz<br>(130,0 - 130,0 Hz) | 133,25 ± 12,1 Hz<br>(130,0 - 185,0 Hz) | 133,25 ± 12,1 Hz<br>(130,0 - 185,0 Hz) |
| <b>Amplitude</b>         | 3,0 ± 0,6 V<br>(2,0 - 4,0 V)         | 3,0 ± 0,6 V<br>(2,0 - 4,0 V)         | 3,2 ± 0,6 V<br>(2,4 - 5,0 V)           | 3,1 ± 0,7 V<br>(2,0 - 5,0 V)           |
| <b>Durée d'impulsion</b> | 105,0 ± 32,1 µs<br>(60,0 - 150,0 µs) | 105,0 ± 33,5 µs<br>(60,0 - 150,0 µs) | 123,0 ± 31,3 µs<br>(60,0 - 150,0 µs)   | 121,5 ± 33,5 µs<br>(60,0 - 180,0 µs)   |

## b) Scores moteurs

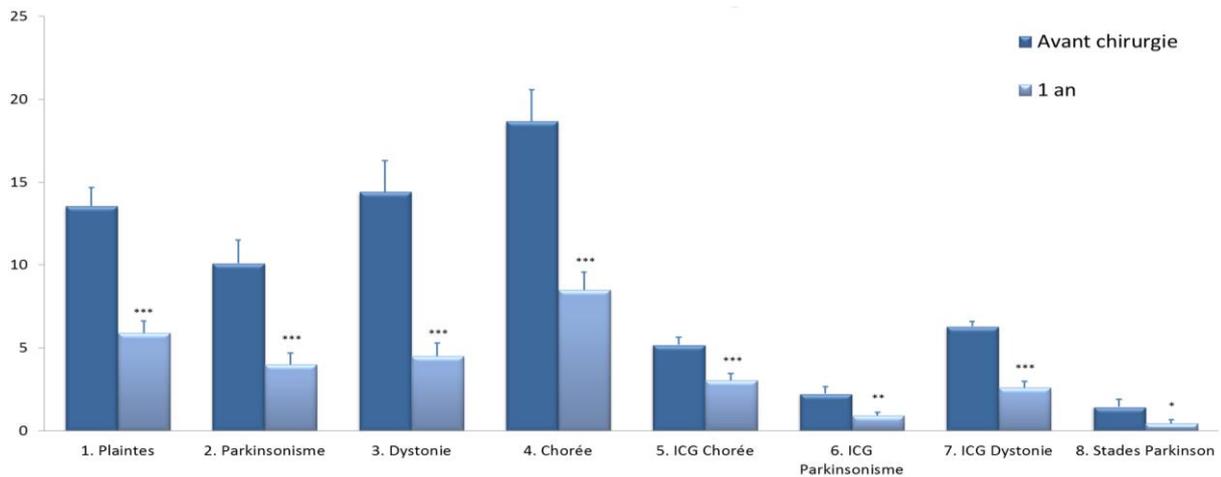
Chez tous les patients, une diminution du score total de l'ESRS était constatée dès 3 mois (score préchirurgical  $71,9 \pm 24,0$  contre  $33,3 \pm 17,5$ ,  $p < 0,0001$ ) avec une diminution moyenne de 51% (intervalle 19% - 86%). Cette diminution était aussi constatée pour l'AIMS, sauf pour un patient (score préchirurgical  $24,9 \pm 7,0$  contre  $13,1 \pm 6,3$ ,  $p < 0,0001$ ), avec une diminution moyenne de 44% (intervalle -27% - 81%). Elle persistait lors de l'évaluation faite à 1 an, aussi bien pour l'ESRS (score  $29,9 \pm 11,6$ ,  $p < 0,0001$ ) avec une diminution moyenne de 55% (intervalle 21% - 81%) que pour l'AIMS (score  $12,7 \pm 5,5$ ,  $p < 0,0001$ ) avec une diminution moyenne de 50% (intervalle 7% - 77%). A 1 an, 14 patients avaient une diminution de plus de 50 % de leur score ESRS et 13 patients de plus de 50% de leur score AIMS. La **Figure 7** montre la diminution des scores totaux ESRS et AIMS après chirurgie.



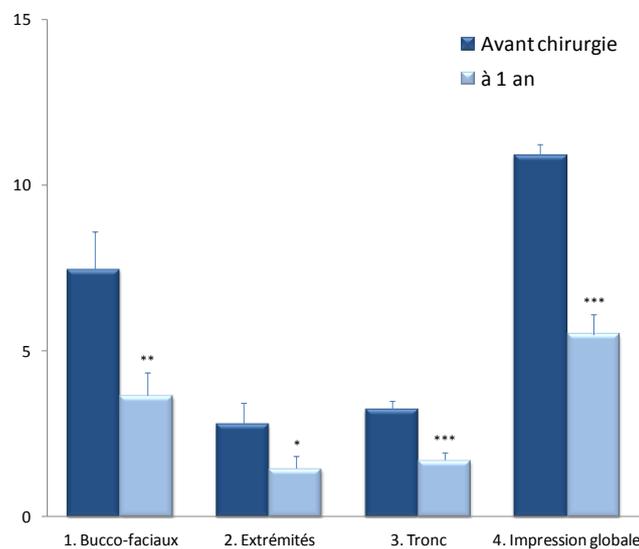
**Figure 7. Effets de la stimulation bipallidale sur les scores moteurs à 3 mois, 6 mois et 1 an.** Les barres indiquent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) des scores totaux de l'ESRS et de l'AIMS.

\*\*\*  $p < 0,0005$ .

Cette diminution était constatée à 1 an pour tous les sous-scores de l'ESRS et de l'AIMS. Concernant la sémiologie des mouvements, observée par l'analyse des sous-scores de l'ESRS (**Figure 8**), la diminution était en moyenne de 53% pour le « syndrome parkinsonien » ( $p < 0,0001$ ), de 63% pour la « dystonie » ( $p < 0,0001$ ), et de 56% pour les « mouvements choréiques » ( $p < 0,0001$ ). Concernant la topographie des mouvements, observée par l'analyse des sous-scores de l'AIMS (**Figure 9**), la diminution était en moyenne de 39% pour les « mouvements bucco-faciaux » ( $p < 0,001$ ), de 26% pour les mouvements des « extrémités » ( $p < 0,001$ ) et de 47% pour les mouvements du « tronc » ( $p < 0,001$ ).

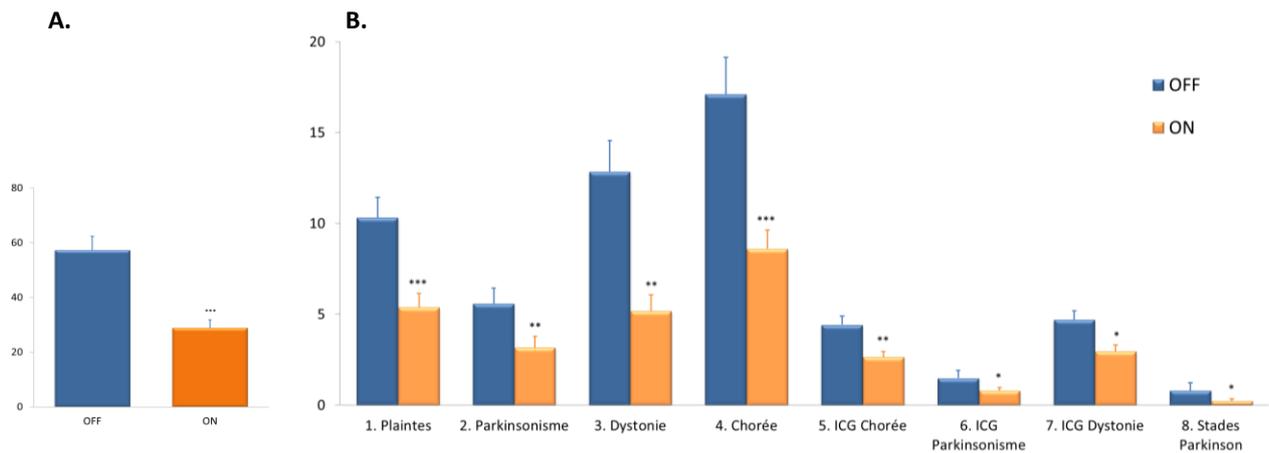


**Figure 8. Comparaison des sous-scores ESRS avant la chirurgie et à 1 an.** Les barres indiquent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) des sous-scores de l'ESRS. \*\*\*  $p < 0,0005$ , \*\*  $p < 0,005$ , \*  $p < 0,05$



**Figure 9. Comparaison des sous-scores AIMS avant la chirurgie et à 1 an.** Les barres indiquent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) des sous-scores de l'AIMS. \*\*\*  $p < 0,0005$ , \*\*  $p < 0,005$ , \*  $p < 0,05$

A 6 mois, l'évaluation en double-aveugle a été réalisée chez tous les sujets sauf un (le patient 16). Il était constatée chez tous les patients une diminution du score total de l'ESRS stimulation allumée versus éteinte (moyenne 46%, intervalle 7-84%,  $p < 0.0001$ ). Cette efficacité était retrouvée sur tous les sous-scores de l'ESRS. La **Figure 10** compare les scores totaux et sous-scores ESRS, stimulation allumée et éteinte, mesurés lors de l'évaluation en double-aveugle.



**Figure 10. Comparaison du score total (A) et des sous-scores de l'ESRS (B), stimulateur éteint (OFF, en bleu) et allumé (ON, en orange) lors de l'évaluation faite en double-aveugle à 6 mois chez 19 patients.** Les barres indiquent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) des scores totaux et sous-scores de l'ESRS. \*\*\*  $p < 0,0005$ , \*\*  $p < 0,005$ , \*  $p < 0,05$

Suite à la chirurgie, chez 11 des 16 patients sous antidyskinétique, le traitement a été arrêté ou diminué. Le trihexyphénidyle a été arrêté chez 4 patients et diminué chez 1 patient, la tétrabénazine arrêtée lors de la période pré-chirurgicale n'a pas été reprise en post-intervention chez 6 patients, et elle a pu être arrêtée à 3 mois chez 1 patient. La clozapine a été diminuée chez 1 patient.

### **c) Tolérance cognitive**

Avant la chirurgie, les scores moyens obtenus aux différents tests cognitifs étaient  $130,4 \pm 7,9$  pour la MATTIS (intervalle 116 – 143),  $27,8 \pm 1,8$  pour le MMSE (intervalle 24-30) et  $15,5 \pm 2,1$  pour la BREF (intervalle 12 – 18).

La MATTIS a été évaluée chez 19 des 20 patients. Une amélioration significative était constatée dès 3 mois (score moyen =  $135,8 \pm 5,7$ , intervalle 124 – 144,  $p = 0,001$ ). Cette différence persistait à 6 mois (score moyen =  $134,3 \pm 6,13$ , intervalle 124 - 143,  $p = 0,045$ ) et 12 mois (score moyen =  $133,5 \pm 7,29$ , intervalle 120 - 144,  $p = 0,049$ ) (**Tableau 6**). Lors de la comparaison pré-chirurgicale et post-chirurgicale des sous-scores de la MATTIS, seul le sous-score « conceptualisation » présentait une amélioration significative ( $p = 0,02$ ), et il existait une tendance forte en faveur d'une amélioration des sous-scores « attention » ( $p = 0,07$ ) et « mémoire » ( $p = 0,06$ ).

Aucune différence n'était constatée concernant les valeurs des scores MMSE et BREF lors des évaluations préchirurgicales et à 3, 6 et 12 mois. Le **Tableau 6** donne les valeurs des scores cognitifs et psychiatriques avant et à 1 an de la chirurgie.

**Tableau 6. Scores cognitifs et psychiatriques avant la chirurgie et à 1 an.** La comparaison entre les valeurs pré-chirurgicales et à 1 an est faite selon un modèle linéaire mixte. \*  $p < 0,05$

|        | Avant chirurgie | 1 an        | p-value       |
|--------|-----------------|-------------|---------------|
| MMS    | 26,9 ± 2,8      | 27,5 ± 1,9  | 0,23          |
| BREF   | 15,5 ± 2,1      | 15,2 ± 1,9  | 0,74          |
| MATTIS | 130,4 ± 7,9     | 133,5 ± 7,5 | <b>0,049*</b> |
| MADRS  | 13,8 ± 10,9     | 7,8 ± 4,9   | 0,06          |
| PANSS  | 48,2 ± 16,0     | 46,1 ± 16,7 | 0,27          |

#### **d) Effets psychiatriques**

La MADRS a été évaluée chez 17 des 20 patients. Le score moyen avant la chirurgie était de  $13,1 \pm 10,8$  (intervalle 2 – 28). A 1 an de l'intervention chirurgicale, une nette tendance à diminution du score était observée, mais non significative (score total  $7,8 \pm 4,9$ ,  $p = 0,06$ ) (**Tableau 6**). A 1 an, une diminution du score de la MADRS était observée chez 11 des 17 patients.

La PANSS a été évaluée chez 19 des 20 patients. Le score total moyen avant la chirurgie était  $48,2 \pm 16,0$ , aucune différence n'était observée à 3, 6 et 12 mois.

#### **e) Effets sur la qualité de vie**

La qualité de vie a été évaluée par la *Lehman Quality of Life Interview* (QoLI) avant la chirurgie et à 6 mois chez 7 patients (patients 3, 4, 6, 10, 11, 15, 19). Il était noté une tendance à l'amélioration, non significative, du score de satisfaction générale (score pré-test =  $4,14 \pm 1,55$  avant la chirurgie et  $5,71 \pm 0,88$  à 6 mois,  $p = 0,104$ ). Lors de l'analyse des sous-scores, il existait une tendance nette à l'amélioration des sous-scores « relations sociales », « finances » et « santé », mais non significative. Le **Tableau 7** présente les résultats du score de qualité de vie.

**Tableau 7. Résultats du questionnaire de qualité de vie, réalisé avant la chirurgie et à 6 mois, chez 7 patients.** Les scores avant la chirurgie et à 6 mois ont été comparés grâce à un test de Wilcoxon apparié. NA : question non adaptée, car aucun patient n'avait d'activité professionnelle.

|  | Pré-chirurgie | 6 mois      | p-value |
|--|---------------|-------------|---------|
| <b>1. Satisfaction générale – pré test</b>   |               |             |         |
| « ... sur votre vie en général ? »   | 4,14 ± 11,55  | 5,71 ± 0,88 | 0,104   |
| <b>2. Logement</b>   | 6,38 ± 0,37   | 6,38 ± 0,60 | 1,000   |
| « ... sur vos conditions de vie quotidienne dans le lieu où vous vivez ? »                   | 6,00 ± 0,76   | 6,43 ± 0,73 | 0,490   |
| « ... sur votre intimité personnelle dans le lieu où vous vivez ? »                          | 6,57 ± 0,49   | 6,29 ± 0,70 | 0,484   |
| « ... sur l'idée de passer une longue période de temps, là où vous vivez actuellement ? »    | 6,57 ± 0,49   | 6,43 ± 0,73 | 0,766   |
| <b>3. Activités quotidiennes</b>   | 4,57 ± 1,57   | 5,21 ± 0,89 | 0,400   |
| « ... sur la façon dont vous occupez votre temps libre ? »                                   | 3,86 ± 2,03   | 4,86 ± 1,36 | 0,429   |
| « ... sur votre aptitude à jouir des choses belles et agréables ? »                          | 4,71 ± 1,83   | 5,43 ± 1,59 | 0,500   |
| « ... sur le nombre de bons moments que vous avez ? »  | 5,29 ± 1,39   | 5,00 ± 1,77 | 0,784   |
| « ... sur la part des moments de détente dans votre existence ? »                            | 4,43 ± 1,92   | 5,57 ± 1,18 | 0,291   |
| <b>4. Famille</b>  | 5,57 ± 1,57   | 5,64 ± 1,96 | 0,850   |
| « ... sur votre attitude et celle des membres de votre famille les uns envers les autres ? » | 5,57 ± 1,59   | 5,43 ± 1,92 | 0,766   |
| « ... sur la manière dont les choses se passent entre votre famille et vous-même ? »         | 5,57 ± 1,59   | 5,86 ± 2,03 | 0,424   |
| <b>5. Relations sociales</b>   | 4,76 ± 1,31   | 5,81 ± 0,47 | 0,058   |
| « ... sur les choses que vous faites avec les autres ? »                                     | 4,86 ± 1,36   | 5,86 ± 0,64 | 0,120   |
| « ... sur la quantité de temps que vous passez en compagnie d'autres gens ? »                | 4,71 ± 1,28   | 5,43 ± 0,73 | 0,345   |
| « ... sur les gens que vous fréquentez en dehors de votre famille ? »                        | 4,71 ± 1,58   | 6,14 ± 0,35 | 0,106   |
| <b>6. Finances</b>   | 4,21 ± 1,35   | 5,19 ± 1,59 | 0,059   |
| « ... sur la somme d'argent que vous touchez ? »   | 4,00 ± 1,51   | 5,67 ± 1,37 | 0,120   |
| « ... sur votre niveau de vie ? »  | 4,57 ± 1,29   | 5,29 ± 1,58 | 0,269   |
| « ... sur la quantité d'argent que vous avez pour vos distractions ? »                       | 4,17 ± 1,77   | 5,67 ± 1,11 | 0,269   |
| <b>7. Travail</b>  | NA            | NA          | NA      |
| « ... sur votre emploi ? »   | NA            | NA          | NA      |
| « ... sur votre cadre de travail (locaux, confort, etc.) ? »                                 | NA            | NA          | NA      |
| « ... sur la quantité d'argent que vous percevez ? »   | NA            | NA          | NA      |
| <b>8. Loi et sécurité</b>  | 5,57 ± 0,81   | 6,00 ± 0,91 | 0,103   |
| « ... sur votre sécurité dans les rues de votre quartier ? »                                 | 5,43 ± 0,73   | 5,71 ± 0,88 | 0,586   |
| « ... sur votre sécurité dans votre résidence ? »  | 6,00 ± 0,53   | 6,29 ± 1,03 | 0,572   |
| « ... sur la façon dont vous êtes protégé contre le vol et l'agression ? »                   | 5,29 ± 1,83   | 6,00 ± 0,93 | 0,203   |
| <b>9. Santé</b>  | 2,81 ± 1,17   | 3,81 ± 1,37 | 0,063   |
| « ... sur votre santé en général ? »   | 2,86 ± 1,36   | 4,00 ± 1,60 | 0,053   |
| « ... sur votre condition physique ? »   | 2,57 ± 1,29   | 4,00 ± 1,31 | 0,072   |
| « ... sur votre bien-être émotionnel (sérénité, tristesse) ? »                               | 3,00 ± 1,60   | 3,43 ± 1,40 | 0,586   |
| <b>10. Satisfaction générale – post test</b>   |               |             |         |
| « ... sur votre vie en général ? »   | 4,71 ± 1,28   | 5,57 ± 0,90 | 0,203   |

## **f) Evènements indésirables**

Les évènements indésirables enregistrés lors du suivi sont présentés dans le **Tableau 8**. Trois patients ont présenté des évènements indésirables graves directement en rapport avec la chirurgie. Chez le patient 2, aucun bénéfice de la stimulation n'était initialement noté, du fait d'une position trop latérale et antérieure de l'électrode gauche. Cette mauvaise position

a été attribuée à une variation anatomique du globus pallidus interne, ayant rendu le repérage par ventriculographie peu fiable. L'électrode a été repositionnée 2 mois après la chirurgie initiale. Chez le patient 20, l'électrode gauche a été repositionnée suite à un déplacement d'environ 1,5 cm de son extrémité, 11 mois après la chirurgie initiale. Ce déplacement serait en rapport avec une désinsertion du point de fixation de l'électrode au crâne. Pour ces 2 patients, les dates des évaluations à 3, 6 et 12 mois ont été fixées par rapport à la date de la réimplantation. Chez le patient 1, le câble de connexion de l'électrode au stimulateur exerçait une traction douloureuse. Cette traction était favorisée par la modification des rapports anatomiques du fait de la correction de la dystonie cervicale. Après fixation du stimulateur à la clavicule, la douleur a disparu.

**Tableau 8. Evènements indésirables enregistrés lors du suivi**

|   | Nombre | Sujets               | Relation     | Action correctrice éventuelle   |
|---|--------|----------------------|--------------|---|
| <b>Évènements indésirables graves</b>                   |        |                      |              |   |
| Déplacement de l'électrode                              | 1      | 20                   | Certaine     | Ré intervention   |
| Mauvaise position de l'électrode                        | 1      | 2                    | Certaine     | Ré intervention   |
| Traction douloureuse par le câble de connexion          | 1      | 1                    | Certaine     | Ré intervention   |
| Chutes à répétition                                     | 6      | 2, 8, 10, 14, 15, 16 | Possible     | Kinésithérapie, modification des paramètres   |
| Avec conséquences traumatiques                          | 3      | 8, 15, 16            | Possible     | Prise en charge orthopédique  |
| Dont fracture humérale                                  | 1      | 15                   | Possible     | Prise en charge orthopédique  |
| <b>Évènements indésirables modérés</b>                  |        |                      |              |   |
| Arrêts intempestifs du stimulateur                      | 1      | 19                   | Certaine     | Remise en marche du stimulateur à 2 reprises  |
| Troubles de l'équilibre                                 | 4      | 2, 10, 15, 16        | Possible     | Kinésithérapie  |
| Dysarthrie  | 1      | 8                    | Possible     | Orthophonie   |
| Psychiatrique   | 8      |                      |              |   |
| Dépression  | 4      | 2, 3, 7, 15          | Possible     | Adaptation du traitement antidépresseur<br>Hospitalisation psychiatrique chez le sujet 15 |
| Décompensation anxieuse                                 | 1      | 17                   | Possible     | Hospitalisation psychiatrique   |
| Etat maniaque   | 1      | 10                   | Possible     | Hospitalisation psychiatrique   |
| Eléments interprétatifs et persécutifs                  | 1      | 11                   | Possible     | Augmentation de la clozapine  |
| Agitation et agressivité                                | 1      | 8                    | Possible     | Hospitalisation psychiatrique   |
| <b>Sur le trajet du câble de connexion</b>              |        |                      |              |   |
| Douleur liée au câble                                   | 1      | 3                    | Certaine     | Massage   |
| Infection d'une glande pilosébacée                      | 1      | 13                   | Certaine     | Soins locaux, surveillance  |
| Perte d'efficacité par rupture du contact du plot actif | 1      | 9                    | Certaine     | Changement de plot actif sans perte d'efficacité  |
| Syndrome polyuro-polydipsique                           | 1      | 18                   | Possible     | Surveillance  |
| Poussée d'hypertension artérielle                       | 1      | 2                    | Peu probable | Antihypertenseur  |
| Infection urinaire fébrile post-opératoire              | 1      | 12                   | Probable     | Antibiothérapie   |
| Prise poids de 5 Kg                                     | 1      | 4                    | Peu probable | Régime  |

Des chutes à répétition ont été rapportées chez 6 patients. Elles ont eu des conséquences traumatiques chez 3 de ces patients : fêlure de côte chez le sujet 8, fracture humérale chez le sujet 15, rupture tendineuse de la coiffe des rotateurs chez le sujet 16.

Une dysarthrie chez le sujet 8 a nécessité une prise en charge orthophonique.

Des évènements d'ordres psychiatriques ont été enregistrés chez 8 patients (dépression, décompensation anxieuse, état maniaque, agitation). Il est difficile de dire s'ils sont en rapport avec la stimulation ou avec une majoration de la symptomatologie psychiatrique initiale.

## **5) Discussion**

Notre étude confirme l'efficacité de la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, à la fois sur les composantes dystonique, choréique et parkinsonienne. Cet effet apparaît précocement et se prolonge à moyen terme (1 an) et est réversible, comme le montre l'évaluation stimulateur éteint et allumé.

La tolérabilité cognitive et psychiatrique est excellente. Aucune altération cognitive n'est constatée, et il y aurait même une amélioration du score total de la MATTIS. Du fait du risque potentiel de décompensation de la pathologie psychiatrique sous-jacente, cette excellente tolérabilité est une bonne surprise.

Les évènements indésirables sont les mêmes que ceux rapportés dans d'autres indications, comme la maladie de Parkinson et les dystonies primaires. Certains sont sévères.

### ***a) Caractéristiques de la population***

L'âge moyen lors du début des symptômes est comparable à celui retrouvé dans des publications antérieures (52,4 ans dans notre cohorte contre 45 et 36 ans pour les dystonies tardives, et 59 et 61,8 ans pour les dyskinésies tardives<sup>11,31</sup>). Il en est de même pour le délai d'apparition des dyskinésies, connu pour être très variable d'un patient à l'autre (de quelques jours à 47 ans dans notre cohorte, de 4 jours à 23 ans dans la cohorte de dystonies tardives de Kiriakakis<sup>112</sup> et 3 jours à 11 ans dans celle de Burke<sup>10</sup>). Les hommes sont moins nombreux que les femmes (n = 4). Il n'y a pas de données sur le sexe-ratio de l'ensemble des syndromes tardifs, mais il semblerait les dystonies tardives soient plus fréquentes chez les hommes jeunes, alors que les dyskinésies oro-bucco-faciales concernent plus souvent les femmes âgées<sup>11,31</sup>. La sémiologie pré-opératoire est représentative du spectre clinique des

syndromes tardifs, associant à différents degrés des composantes dystonique et dyskinétique ainsi qu'un certain degré de parkinsonisme. La particularité de notre cohorte est de n'être composée que de patients dont la maladie psychiatrique est stabilisée, ce qui n'est probablement pas représentatif de la population présentant un syndrome tardif.

**L'information des prescripteurs sur les effets secondaires des neuroleptiques doit être renforcée.** La prescription de neuroleptique uniquement dans les indications validées, comme les troubles psychotiques, aurait permis d'éviter le syndrome tardif chez 80% des patients de notre population. En effet, parmi les 20 patients, seuls 4 ont reçu le neuroleptique pour une psychose. Ce chiffre est un peu inférieur à celui observé chez 107 patients présentant une dystonie tardive<sup>112</sup> : 39% avaient reçu des neuroleptiques pour une schizophrénie, 21% pour une dépression, 6,5% pour des troubles anxieux, 24% pour d'autres troubles psychiatriques, et 9,5% pour des troubles non psychiatriques (vertiges, troubles gastro-intestinaux). D'autres études ont montré qu'une majorité de premières prescriptions de neuroleptiques sont pour dépression, anxiété, troubles du sommeil ou démence<sup>60,113</sup>. Les sujets psychotiques sont probablement moins représentés dans notre cohorte du fait de leur moindre propension à consulter pour des motifs somatiques. Les critères d'inclusion ne favorisaient non plus pas leur inclusion. En effet, seuls les patients stabilisés sur le plan psychiatrique et capables d'accepter les contraintes du protocole de recherche étaient inclus.

### ***b) Efficacité sur les scores moteurs***

**Notre étude montre que la stimulation bipallidale a une efficacité prolongée à 1 an sur les scores moteurs,** avec une diminution moyenne de 55% de l'ESRS et de 50% de l'AIMS. Ce résultat sur 20 patients confirme les données obtenues à 6 mois sur les 10 premiers patients de la cohorte (diminution de 61% de l'ESRS et de 56% de l'AIMS à 6 mois)<sup>1</sup>. D'autres études, sur un plus petit nombre de patients, ont montré que l'efficacité se prolonge à plus long terme<sup>94,99</sup>, avec un suivi jusqu'à 8 ans<sup>98</sup>. L'étude en double-aveugle faite à 6 mois, confirme l'efficacité et la réversibilité de la stimulation. En effet, stimulateur éteint, une altération des scores moteurs a été constatée chez tous les patients; elle a été rapidement réversible après remise en marche du stimulateur. Il s'agit de la seule étude en double aveugle évaluant la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs.

**Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature** <sup>94</sup>. Dans notre cohorte, à 1 an, 14 patients avaient une diminution de plus de 50 % de leur score ESRS. La revue de la littérature faite par Spindler <sup>94</sup> présente 66 patients provenant de 23 publications différentes traités par stimulation bipallidale. Les scores moteur et handicap de l'échelle Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) ont été réalisés chez 42 patients. Le score BFMDRS moteur évalue la sévérité de la dystonie de 9 régions corporelles. Le score varie de 0 à 120. Le score BFMDRS handicap évalue 7 activités pouvant être affectés par la dystonie. Le score varie de 0 à 30. Dans cette revue, seulement 3 cas de syndromes tardifs n'étaient pas améliorés par la stimulation bipallidale <sup>101,103</sup>. et la majorité des patients présentaient une amélioration de plus de 50%. L'amélioration était de 71% pour le score moteur et 65% pour le score handicap. Par ailleurs le score moteur était amélioré de plus de 50% chez 79% des patients et de plus de 75% chez 64% d'entre eux.

Cependant la plupart des publications répertoriées sont des case-reports ou des études en ouvert sur de petites séries de patients. En effet, peu d'études prospectives se sont intéressées aux dyskinésies tardives <sup>95-99</sup> et les cohortes ne dépassent pas 9 patients, en dehors de l'étude du groupe STARDYS <sup>1</sup>. Les autres publications sont des *case-reports* <sup>87-94</sup> et des cohortes hétérogènes, composées de patients atteints de dystonies primaires et secondaires, d'étiologies variées, dont les syndromes tardifs <sup>100-108</sup>. Parmi les dystonies secondaires, les dystonies tardives sont cependant celles qui s'améliorent le plus après stimulation bipallidale <sup>104</sup>.

**L'analyse des sous-scores de l'ESRS suggère une amélioration comparable sur les composantes dystonique et choréique.** Ce qui permet de ne pas réserver la neurostimulation aux seules dystonies tardives. Ce résultat est également retrouvé dans la revue de Spindler <sup>94</sup>, qui note une amélioration des scores BFMDRS, AIMS <sup>95,99</sup> et du sous-score dyskinésie de l'ESRS <sup>98</sup>. Dans la littérature concernant la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, plus de présentations dystoniques (52 cas dans 16 articles) que de présentations dyskinétiques (14 cas dans 5 articles) ont été publiées. Cette tendance à proposer préférentiellement la neurostimulation chez les patients ayant une dystonie tardive peut-être expliquée par le succès de la stimulation bipallidale dans les dystonies primaires <sup>74,101,103,104</sup>, et les dystonies liées aux fluctuations dopa-induites de la maladie de Parkinson. Ces patients sont également probablement plus jeunes <sup>11,31</sup>, et donc plus facilement opérables.

**L'analyse des sous-scores de l'AIMS suggère une amélioration qu'elle que soit la topographie du mouvement anormal.** Ce résultat contraste avec les effets de la neurostimulation dans les dystonies primaires, notamment DYT1. Chez ces patients, elle améliore la dystonie axiale (du tronc et cervicale) et segmentaire des membres, mais beaucoup moins la dystonie bucco-faciale <sup>114,115</sup>.

**Il existe une importante variabilité de l'effet de la stimulation.** En effet, selon les patients, l'ESRS diminue de 21 à 81 % et l'AIMS de 7 à 77% à 1 an. Des infimes variations de la position de l'électrode au sein du GPi et/ou l'hétérogénéité des présentations cliniques pourraient expliquer ces différences d'efficacité. Dans la littérature, la variabilité des résultats dépend également du choix des échelles, de durées de suivi variables et d'une large gamme de paramètres de stimulation.

**Entre la période post-opératoire et 1 an, les paramètres ont été modifiés** chez la majorité des patients, avec notamment le passage d'un mode monopolaire à bipolaire chez 5 patients (**Tableau 5**). Pour stimuler la partie postéro-latéro-ventrale du GPi, les plots les plus souvent choisis étaient de façon attendue les plots ventraux (0/4 et 1/5). Dans la littérature, les paramètres varient beaucoup selon les études, entre 1,0 à 6,5 V pour l'amplitude, 60 à 450 µs pour la durée d'impulsion et 40 à 185 Hz pour la fréquence. Pour certains auteurs une faible fréquence (60 Hz) peut améliorer l'efficacité, tout en allongeant la durée de vie de la pile du stimulateur <sup>88,89</sup>. Cet effet a également été observé dans les dystonies généralisées primaires <sup>116</sup>. Ces données suggèrent d'essayer différentes fréquences et durées d'impulsion chez les patients pour qui le bénéfice de la stimulation bipallidale n'est pas celui attendu.

### ***c) La tolérabilité cognitive est excellente***

**La tolérabilité cognitive de la neurostimulation bipallidale est bonne chez les patients atteints de syndrome tardif.** En effet aucune dégradation n'a été mise en évidence sur les scores cognitifs (MMSE, BREF, MATTIS). Du fait des comorbidités psychiatriques des patients de notre cohorte, une éventuelle aggravation sur les plans cognitifs et psychiatriques était surveillée. Cette excellente tolérabilité est donc une bonne surprise et contraste avec les effets de la neurostimulation dans la maladie de Parkinson, notamment avec la cible NST <sup>69</sup>. Ces résultats concordent avec les données concernant les dystonies primaires <sup>72,102</sup> et tardives <sup>99,102</sup> traitées par stimulation bipallidale.

**Le score total de la MATTIS est plus élevé après l'intervention** avec notamment une amélioration significative du sous-score « conceptualisation » et une nette tendance à l'amélioration des sous-scores « attention » et « mémoire ». Or l'évaluation de ces sous-scores n'implique pas d'épreuve motrice, qui auraient pu expliquer cette amélioration. Une amélioration des fonctions exécutives, de la conceptualisation et du raisonnement a été observée dans les dystonies généralisées après neurostimulation bipallidale <sup>72</sup>. L'amélioration du syndrome anxieux et/ou dépressif, du fait de l'amélioration motrice, peut expliquer une amélioration des capacités attentionnelles. L'amélioration cognitive pourrait également être en rapport avec une réallocation des ressources cognitives préalablement investies dans le contrôle moteur <sup>72</sup>. Les traitements anticholinergiques comme le trihexyphénidyle peuvent altérer les performances cognitives <sup>117</sup>. Leur diminution ou leur arrêt peut donc avoir un impact favorable sur la cognition. On ne peut enfin pas exclure la participation d'un effet re-test.

#### ***d) Tolérabilité psychiatrique et effets sur la qualité de vie***

**Du fait des comorbidités psychiatriques, une décompensation de la symptomatologie psychiatrique pouvait être crainte.** Des événements indésirables psychiatriques n'ont été notés que chez 8 patients. Nous savons que l'équilibration de ces pathologies est difficile. De plus il peut exister des fluctuations thymiques liées aux événements de vie. En effet, chez 3 des 4 patients ayant présenté un syndrome dépressif, un facteur favorisant était identifié (difficultés familiales, impression de moins bonne efficacité de la stimulation) et le report de la date d'intervention du fait d'un problème organisationnel a favorisé un épisode d'agitation avec des éléments persécutifs et interprétatifs chez un patient. Il est donc difficile d'apprécier l'imputabilité directe de la neurostimulation dans ces événements observés à l'échelle individuelle. Quoi qu'il en soit, chez aucun patient la stimulation n'a dû être arrêtée du fait d'une mauvaise tolérabilité psychiatrique.

**Nos résultats sont même en faveur d'une amélioration de l'humeur après la neurostimulation,** devant la nette tendance à la diminution de la MADRS à 1 an. A l'échelle individuelle, il existe un bénéfice chez 11 des 17 sujets dont le score a été rempli. Il est probable que l'absence de significativité soit en rapport avec un manque de puissance. Une amélioration significative de l'humeur, avec une diminution moyenne de la MADRS de 59%, a été décrite sur une cohorte de 9 patients <sup>99</sup>. Le cas d'une patiente dépressive pharmaco-

résistante, traitée par stimulation bipallidale pour des dyskinésies tardives a également montré une amélioration significative de ses symptômes dépressifs <sup>92</sup>. L'amélioration des symptômes dépressifs peut en partie être la conséquence d'une amélioration des symptômes moteurs, du handicap fonctionnel et du retentissement social des mouvements tardifs, consécutive à la chirurgie. Une autre hypothèse est que la neurostimulation ait un effet intrinsèque sur les boucles sous-corticales, impliquées dans la genèse de la dépression <sup>92</sup>. En effet, d'autres observations ont montré une efficacité de la neurostimulation sur la dépression, avec des cibles variées : l'aire 25 de Brodmann <sup>77</sup>, le pédoncule thalamique <sup>78</sup>, la partie ventrale du noyau caudé <sup>79</sup>. Dans la maladie de Parkinson, il existe une discrète amélioration de l'humeur après la stimulation bipallidale alors qu'un effet dépressogène est observé après stimulation des STN <sup>69</sup>.

**Aucun cas de suicide n'a été rapporté dans les publications concernant les syndromes tardifs neurostimulés.** Le risque suicidaire serait augmenté dans d'autres indications de la neurostimulation bipallidale <sup>118</sup> dont la maladie de Parkinson <sup>69</sup> et les dystonies primaires <sup>119</sup>. Le faible nombre de patients traités pour un syndrome tardif par neurostimulation bipallidale et l'absence de suivi à long terme ne permettent pas de conclure sur le risque suicidaire dans cette population.

**Il existe une tendance à l'amélioration du score de qualité de vie,** mais qui n'est pas significative. Notre étude manque probablement de puissance car ce score n'a été effectué que chez 7 patients. Une amélioration est notée dans d'autres études faites chez des patients atteints de dystonies primaires et secondaires <sup>72</sup>, dont des dystonies tardives <sup>99,102,106</sup>.

### ***e) Evènements indésirables***

**Les évènements indésirables graves liés à la procédure chirurgicale (hématome, fracture et déplacement de la sonde, infection) sont bien connus** <sup>100,101,103,104</sup>. Dans la revue de la littérature sur les dystonies tardives de Spindler <sup>94</sup>, le nombre d'effets indésirables graves est de 6/66 (9%). Il est le même après stimulation bipallidale dans la maladie de Parkinson <sup>69</sup>. La ré intervention suite au déplacement de la sonde (chez 2 des 20 patients) ou pour fixer le stimulateur (chez 1 patient) n'est donc pas une complication exceptionnelle. Concernant la procédure chirurgicale, la principale contrainte est la nécessité fréquente de requérir à une

anesthésie générale, du fait de la dystonie axiale, notamment cervicale, qui peut gêner l'installation.

**Des troubles de l'équilibre et de la marche à l'origine de chutes**, parfois traumatisantes, ont été rapportés chez 6 des 20 patients. Cet effet, relativement fréquent, a déjà été rapporté dans les dystonies primaires et secondaires, dont des dystonies tardives, traitées par stimulation bipallidale<sup>99,120</sup>. Sa prévalence serait d'environ 8,5%<sup>120</sup>. Une marche hypokinétique, à petits pas, avec décomposition du demi-tour, et avec des épisodes de « freezing » est décrite<sup>120</sup>. Elle serait réversible après arrêt de la stimulation en 30 minutes, ce qui est contre un effet en rapport avec la diffusion capsulaire du courant<sup>120</sup>. L'hypothèse privilégiée est celle d'une dysrégulation des boucles sous-cortico-frontales vers l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur<sup>120</sup>. L'optimisation des paramètres de stimulation, en diminuant l'intensité et la fréquence de stimulation et en testant les contacts plus dorsaux, permet de trouver le meilleur compromis entre l'amélioration du syndrome tardif et les troubles de la marche. En effet, dans la maladie de Parkinson, les effets varient selon le site précis de stimulation du GPi. Ventrale, elle réduit la rigidité et les dyskinésies dopa-induites mais aggrave les troubles de la marche et l'akinésie, alors que dorsale, elle améliore la marche et l'akinésie mais favorise les dyskinésies.

Une des limites de notre observation est que nous n'avons pas de données concernant l'équilibre et les chutes chez nos patients avant la chirurgie. En effet, le syndrome tardif peut être à l'origine de troubles de la marche et de chutes du fait des mouvements anormaux du tronc et des membres<sup>9</sup>. Notre étude mériterait d'être complétée par l'évaluation systématique de la marche et de l'hypokinésie grâce à des échelles spécifiques.

**Un patient a présenté une dysarthrie** nécessitant une rééducation orthophonique. Cet effet secondaire a également été rapporté dans le cadre des dyskinésies tardives<sup>97,99</sup> et des dystonies généralisées primaires neurostimulées<sup>72,101</sup>. Il est probablement en rapport avec une diffusion du courant au faisceau géniculé dans la capsule interne<sup>72</sup>, et impose une diminution des paramètres de stimulation ou le passage à une stimulation bipolaire, pouvant conduire à une moindre efficacité.

### ***f) Physiopathologie et choix de la cible et des paramètres***

**L'effet de la stimulation sur le GPi est encore mal compris.** Il a été évoqué que la stimulation du GPi à haute fréquence dans les modèles animaux de maladie de Parkinson

induirait une augmentation de l'activité de ses voies de sortie inhibitrices <sup>121</sup>, permettant de restaurer le freinage des projections thalamo-corticales excitatrices (voir **Figure 1**), et donc la diminution des dyskinésies. Cependant, ce modèle d'activation/inhibition est simpliste, et il faut aussi probablement prendre en compte le patron de décharge des neurones, dont l'activité serait plus régulière lors de la stimulation <sup>122,123</sup>, normalisant ainsi l'activité de sortie des ganglions de la base.

**Plusieurs études, dont une ancillaire à notre projet <sup>122</sup>, ont montré une augmentation du débit sanguin cérébral régional (rCBF) des aires motrices et frontales dans les dystonies, notamment tardives <sup>93,107,122</sup>, suggérant une synchronisation anormale de ces aires.** La diminution du freinage thalamo-cortical par les ganglions de la base pourrait expliquer ce phénomène. Lorsque la stimulation est allumée il existe une diminution du rCBF dans ces régions corticales <sup>93,107,122</sup>. Ces résultats sont aussi retrouvés chez des patients atteints de dystonie primaire <sup>123</sup>.

**La majorité des études concernant les syndromes tardifs ont choisi la cible pallidale.** D'autres cibles ont été testées, comme le Vim <sup>87,124</sup> et le NST <sup>125</sup> mais aucune étude n'a fait la preuve de leur efficacité.

### ***g) Validation et choix des indications***

**Des recommandations pratiques sur les critères d'inclusion et d'exclusion et la prise en charge post-opératoire à court et long terme sont nécessaires** pour sélectionner les patients candidats à la neurostimulation dans les syndromes tardifs. Les recommandations écrites par le groupe du « Consensus Committee members of the Task Force » <sup>128-130</sup> pour les dystonies primaires et secondaires peuvent aiguiller le clinicien, mais leur implication dans les dystonies tardives est limitée, faute d'études de taille suffisante.

**Dans les dystonies primaires,** des facteurs de bon pronostic sous neurostimulation ont été identifiés <sup>131</sup>, comme un âge jeune, une courte durée d'évolution de la dystonie <sup>132</sup> et les formes mobiles de dystonie. La présence d'une mutation DYT1 est également en faveur d'une meilleure efficacité <sup>74,101,103,104,131</sup>. A l'inverse, un score de dystonie préopératoire élevé et la présence de déformations squelettiques fixées ou d'une myélopathie cervicarthrosique sont de plus mauvais pronostic <sup>131</sup>. Il est probable que ces facteurs aient une implication dans les syndromes tardifs, mais cela reste à confirmer.

**Il est essentiel de rechercher par la clinique et l'imagerie les diagnostics différentiels** pouvant associer des mouvements anormaux et des troubles psychiatriques, comme la maladie de Wilson, de Huntington, les neurodégénérescences par accumulation intracérébrale en fer ou les neuroacanthocytoses. En effet, l'efficacité de la neurostimulation est moins bonne dans ces indications, qui restent compassionnelles<sup>75</sup>.

**Il est recommandable d'attendre la stabilisation des symptômes moteurs** et de ne proposer la chirurgie qu'après échec du traitement médical, avec essai de plusieurs classes pharmacologiques à dose maximale tolérée. En effet, dans certains cas une rémission peut être observée. Enfin la sévérité de la dystonie et le degré de handicap doivent être pris en compte dans le cadre de la balance bénéfices/risques.

## **6) Conclusion**

Il s'agit de la plus large cohorte de patients traités par stimulation cérébrale profonde pour un syndrome tardif, et de la seule étude en double aveugle stimulateur allumé et éteint. L'évaluation des scores moteurs confirme l'efficacité de la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, à la fois sur les composantes dystonique, choréique et parkinsonienne. Cet effet apparaît précocement et se prolonge à moyen terme (1 an).

Malgré les comorbidités psychiatriques, il n'y a pas eu d'altération des scores cognitifs. Il existe même une amélioration cognitive enregistrée sur le score total de la MATTIS. Il est difficile d'estimer l'imputabilité de la stimulation sur les variations des symptômes psychiatriques. Aucune décompensation sévère de la pathologie initiale, nécessitant l'arrêt de la stimulation, n'a été recensée. Et l'évaluation de l'humeur par l'échelle MADRS est en faveur d'une tendance à l'amélioration. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux rapportés dans d'autres indications, comme la maladie de Parkinson et les dystonies primaires.

Cette étude sur la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs donne des résultats très encourageants, méritant d'être confirmés par des études contrôlées, en double-aveugle et avec un suivi à plus long terme.

## **Bibliographie**

1. Damier, P. *et al.* Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 170–176 (2007).
2. SCHONECKER, M. [Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen]. *Nervenarzt* **28**, 550–553 (1957).
3. FAURBYE, A., RASCH, P. J., PETERSEN, P. B., BRANDBORG, G. & PAKKENBERG, H. NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PHARMACOTHERAPY OF PSYCHOSES. *Acta Psychiatr Scand* **40**, 10–27 (1964).
4. Keegan, D. L. & Rajput, A. H. Drug induced dystonia tarda: treatment with L-dopa. *Dis Nerv Syst* **34**, 167–169 (1973).
5. Schooler, N. R. & Kane, J. M. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry* **39**, 486–487 (1982).
6. Fernandez, H. H. & Friedman, J. H. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist* **9**, 16–27 (2003).
7. Kruk, J., Sachdev, P. & Singh, S. Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* **7**, 223–229 (1995).
8. Christodoulou, C. & Kalaitzi, C. Antipsychotic drug-induced acute laryngeal dystonia: two case reports and a mini review. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* **19**, 307–311 (2005).
9. Van Harten, P. N. & Tenback, D. E. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment. *Int. Rev. Neurobiol.* **98**, 187–210 (2011).
10. Burke, R. E. *et al.* Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* **32**, 1335–1346 (1982).
11. Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Jampala, V. C. & Mathews, T. The current status of tardive dystonia. *Biol. Psychiatry* **45**, 715–730 (1999).
12. Sachdev, P. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacology (Berl.)* **114**, 181–186 (1994).
13. Villeneuve, A. & Lajeunesse, C. [Clinical aspects of tardive dyskinesias induced by neuroleptics]. *Encephale* **14 Spec No**, 209–214 (1988).
14. Yassa, R. Functional impairment in tardive dyskinesia: medical and psychosocial dimensions. *Acta Psychiatr Scand* **80**, 64–67 (1989).
15. Youssef, H. A. & Waddington, J. L. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* **75**, 74–77 (1987).
16. Chong, S.-A., Tay, J. A. M., Subramaniam, M., Pek, E. & Machin, D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* **29**, 5–8 (2009).
17. Jeste, D. V. & Wyatt, R. J. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. Two decades of experience. *Arch. Gen. Psychiatry* **39**, 803–816 (1982).
18. Jeste, D. V. & Wyatt, R. J. In search of treatment for tardive dyskinesia: review of the literature. *Schizophr Bull* **5**, 251–293 (1979).
19. Yassa, R. & Jeste, D. V. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* **18**, 701–715 (1992).
20. Baldessarini, R. J. A summary of current knowledge of tardive dyskinesia. *Encephale* **14 Spec No**, 263–268 (1988).

21. Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A. & Mercier, P. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. *J Clin Psychopharmacol* **8**, 215–265 (1988).
22. Jeste, D. V. & Wyatt, R. J. Changing epidemiology of tardive dyskinesia: an overview. *Am J Psychiatry* **138**, 297–309 (1981).
23. Glazer, W. M., Morgenstern, H. & Doucette, J. T. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* **54**, 133–139 (1993).
24. Gardos, G. *et al.* Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* **151**, 836–841 (1994).
25. Kane, J. M. & Smith, J. M. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch. Gen. Psychiatry* **39**, 473–481 (1982).
26. Yassa, R., Nair, N. P., Iskander, H. & Schwartz, G. Factors in the development of severe forms of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* **147**, 1156–1163 (1990).
27. Woerner, M. G. *et al.* The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* **11**, 34–42 (1991).
28. Woerner, M. G., Alvir, J. M., Saltz, B. L., Lieberman, J. A. & Kane, J. M. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* **155**, 1521–1528 (1998).
29. Smith, J. M. & Baldessarini, R. J. Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 1368–1373 (1980).
30. Bourgeois, M. [Tardive Dyskinesia induced by neuroleptics: a survey of 3140 patients in a psychiatric hospital]. *Encephale* **3**, 299–320 (1977).
31. Giménez-Roldán, S., Mateo, D. & Bartolomé, P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia. A comparison of risk factors and prognosis. *Acta Psychiatr Scand* **71**, 488–494 (1985).
32. Morgenstern, H. & Glazer, W. M. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. *Arch. Gen. Psychiatry* **50**, 723–733 (1993).
33. Jeste, D. V. & Caligiuri, M. P. Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* **19**, 303–315 (1993).
34. Pourcher, E., Baruch, P., Bouchard, R. H., Filteau, M. J. & Bergeron, D. Neuroleptic associated tardive dyskinesias in young people with psychoses. *Br J Psychiatry* **166**, 768–772 (1995).
35. Egan, M. F., Apud, J. & Wyatt, R. J. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* **23**, 583–609 (1997).
36. Correll, C. U. & Schenk, E. M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* **21**, 151–156 (2008).
37. Woods, S. W. *et al.* Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* **71**, 463–474 (2010).
38. Trugman, J. M., Leadbetter, R., Zalis, M. E., Burgdorf, R. O. & Wooten, G. F. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis. *Mov. Disord.* **9**, 441–446 (1994).
39. Grimm, J. W., Chapman, M. A., Zahm, D. S. & See, R. E. Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats. *Synapse* **39**, 51–57 (2001).

40. Miller, R. & Chouinard, G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **34**, 713–738 (1993).
41. Tsai, G. *et al.* Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* **155**, 1207–1213 (1998).
42. Parikh, V., Khan, M. M. & Mahadik, S. P. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* **37**, 43–51 (2003).
43. Andersson, U. *et al.* Reduced glutamate decarboxylase activity in the subthalamic nucleus in patients with tardive dyskinesia. *Mov. Disord.* **4**, 37–46 (1989).
44. Teo, J. T., Edwards, M. J. & Bhatia, K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov. Disord.* **27**, 1205–1215 (2012).
45. DeLong, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* **13**, 281–285 (1990).
46. Soares, K. V. & McGrath, J. J. The treatment of tardive dyskinesia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* **39**, 1–16; discussion 17–18 (1999).
47. Duncan, D., McConnell, H. & Taylor, D. Tardive dyskinesia — how is it prevented and treated? *Psychiatric Bulletin* **21**, 422–425 (1997).
48. Spivak, B. *et al.* Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* **58**, 318–322 (1997).
49. Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Moran, M., Kakigi, T. & Gao, X. M. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry* **55 Suppl B**, 102–106 (1994).
50. Chouinard, G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* **15**, 36S–44S (1995).
51. Fahn, S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* **33**, 1255–1261 (1983).
52. Kenney, C., Hunter, C. & Jankovic, J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov. Disord.* **22**, 193–197 (2007).
53. Thaker, G. K. *et al.* Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* **147**, 445–451 (1990).
54. Essali, A., Deirawan, H., Soares-Weiser, K. & Adams, C. E. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* CD000206 (2011). doi:10.1002/14651858.CD000206.pub3
55. Lohr, J. B. & Caligiuri, M. P. A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* **57**, 167–173 (1996).
56. Shriqui, C. L., Bradwejn, J., Annable, L. & Jones, B. D. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* **149**, 391–393 (1992).
57. Slotema, C. W., van Harten, P. N., Bruggeman, R. & Hoek, H. W. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **32**, 507–509 (2008).
58. Soares-Weiser, K. V. & Joy, C. Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* CD000208 (2003). doi:10.1002/14651858.CD000208

59. Nobuhara, K., Matsuda, S., Okugawa, G., Tamagaki, C. & Kinoshita, T. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *J ECT* **20**, 262–263 (2004).
60. Boonstra, G., Grobbee, D. E., Hak, E., Kahn, R. S. & Burger, H. Initiation of antipsychotic treatment by general practitioners. a case-control study. *J Eval Clin Pract* **17**, 12–17 (2011).
61. Yassa, R. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs. A critical review of the literature. *Encephale* **14 Spec No**, 233–239 (1988).
62. Defebvre, L. & Vérin, M. *La maladie de Parkinson*. (Elsevier Masson, 2011).
63. Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T. & Hariz, M. I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* **76**, 53–61 (1992).
64. Alkhani, A. & Lozano, A. M. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J. Neurosurg.* **94**, 43–49 (2001).
65. Weetman, J., Anderson, I. M., Gregory, R. P. & Gill, S. S. Bilateral posteroventral pallidotomy for severe antipsychotic induced tardive dyskinesia and dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **63**, 554–556 (1997).
66. Iacono, R. P. *et al.* Chronic anterior pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* **137**, 106–112 (1995).
67. Blomstedt, P. & Hariz, M. I. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* **16**, 429–433 (2010).
68. Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. & de Rougemont, J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* **50**, 344–346 (1987).
69. Follett, K. A. *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2077–2091 (2010).
70. Fasano, A., Daniele, A. & Albanese, A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* **11**, 429–442 (2012).
71. Porta, M. *et al.* Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* **73**, 1375–1380 (2009).
72. Vidailhet, M. *et al.* Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* **6**, 223–229 (2007).
73. Coubes, P. *et al.* Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J. Neurosurg.* **101**, 189–194 (2004).
74. Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S. & Echenne, B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* **355**, 2220–2221 (2000).
75. Vercueil, L., Krack, P. & Pollak, P. Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. *Mov. Disord.* **17 Suppl 3**, S89–93 (2002).
76. Kang, G. A., Heath, S., Rothlind, J. & Starr, P. A. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **82**, 272–277 (2011).
77. Mayberg, H. S. *et al.* Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* **45**, 651–660 (2005).
78. Jiménez, F. *et al.* A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* **57**, 585–593; discussion 585–593 (2005).

79. Aouizerate, B. *et al.* Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J. Neurosurg.* **101**, 682–686 (2004).
80. Laxton, A. W. *et al.* A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **68**, 521–534 (2010).
81. Lega, B. C., Halpern, C. H., Jaggi, J. L. & Baltuch, G. H. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol. Dis.* **38**, 354–360 (2010).
82. Lipsman, N. *et al.* Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* **381**, 1361–1370 (2013).
83. Pisapia, J. M. *et al.* Deep brain stimulation compared with bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a decision analysis study. *Neurosurg Focus* **29**, E15 (2010).
84. Thobois, S., Poisson, A. & Damier, P. Surgery for tardive dyskinesia. *Int. Rev. Neurobiol.* **98**, 289–296 (2011).
85. Wang, Y., Turnbull, I., Calne, S., Stoessl, A. J. & Calne, D. B. Pallidotomy for tardive dyskinesia. *Lancet* **349**, 777–778 (1997).
86. Hillier, C. E., Wiles, C. M. & Simpson, B. A. Thalamotomy for severe antipsychotic induced tardive dyskinesia and dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **66**, 250–251 (1999).
87. Trottenberg, T. *et al.* Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **70**, 557–559 (2001).
88. Eltahawy, H. A. *et al.* Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov. Disord.* **19**, 969–972 (2004).
89. Schrader, C., Peschel, T., Petermeyer, M., Dengler, R. & Hellwig, D. Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. *Mov. Disord.* **19**, 583–585 (2004).
90. Franzini, A. *et al.* Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J. Neurosurg.* **102**, 721–725 (2005).
91. Cohen, O. S., Hassin-Baer, S. & Spiegelmann, R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **13**, 541–544 (2007).
92. Kosel, M. *et al.* Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* **41**, 801–803 (2007).
93. Kefalopoulou, Z. *et al.* A double-blind study on a patient with tardive dyskinesia treated with pallidal deep brain stimulation. *Acta Neurol. Scand.* **119**, 269–273 (2009).
94. Spindler, M. A., Galifianakis, N. B., Wilkinson, J. R. & Duda, J. E. Globus pallidus interna deep brain stimulation for tardive dyskinesia: Case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat. Disord.* (2012). doi:10.1016/j.parkreldis.2012.09.016
95. Trottenberg, T. *et al.* Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* **64**, 344–346 (2005).
96. Sako, W. *et al.* Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov. Disord.* **23**, 1929–1931 (2008).
97. Capelle, H.-H. *et al.* Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov. Disord.* **25**, 1477–1481 (2010).
98. Chang, E. F., Schrock, L. E., Starr, P. A. & Ostrem, J. L. Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* **88**, 304–310 (2010).

99. Gruber, D. *et al.* Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* **73**, 53–58 (2009).
100. Yianni, J. *et al.* Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov. Disord.* **18**, 436–442 (2003).
101. Krause, M. *et al.* Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* **55**, 1361–1368; discussion 1368–1370 (2004).
102. Hälbig, T. D. *et al.* Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **76**, 1713–1716 (2005).
103. Starr, P. A. *et al.* Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *J. Neurosurg.* **104**, 488–501 (2006).
104. Egidi, M. *et al.* A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci* **51**, 153–158 (2007).
105. Magariños-Ascone, C. M., Regidor, I., Gómez-Galán, M., Cabañes-Martínez, L. & Figueiras-Méndez, R. Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience* **152**, 558–571 (2008).
106. Pretto, T. E., Dalvi, A., Kang, U. J. & Penn, R. D. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J. Neurosurg.* **109**, 405–409 (2008).
107. Katsakiori, P. F. *et al.* Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. *Acta Neurochir (Wien)* **151**, 473–478; discussion 478 (2009).
108. Kim, J. P., Chang, W. S. & Chang, J. W. Treatment of secondary dystonia with a combined stereotactic procedure: long-term surgical outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* **153**, 2319–2327; discussion 2328 (2011).
109. Laitinen, L. V. Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Results of a survey of neurosurgeons. *J. Neurosurg.* **62**, 349–351 (1985).
110. Chouinard, G. & Margolese, H. C. Manual for the Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr. Res.* **76**, 247–265 (2005).
111. Marsden, C. D. & Schachter, M. Assessment of extrapyramidal disorders. *Br J Clin Pharmacol* **11**, 129–151 (1981).
112. Kiriakakis, V., Bhatia, K. P., Quinn, N. P. & Marsden, C. D. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* **121** ( Pt 11), 2053–2066 (1998).
113. Kaye, J. A., Bradbury, B. D. & Jick, H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* **56**, 569–575 (2003).
114. Vidailhet, M. *et al.* Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* **352**, 459–467 (2005).
115. Grabli, D. *et al.* Interruption of deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *Mov. Disord.* **24**, 2363–2369 (2009).
116. Isaias, I. U., Alterman, R. L. & Tagliati, M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch. Neurol.* **66**, 465–470 (2009).
117. Campbell, N. *et al.* The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* **4**, 225–233 (2009).
118. Burkhard, P. R. *et al.* Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* **63**, 2170–2172 (2004).

119. Foncke, E. M. J., Schuurman, P. R. & Speelman, J. D. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* **66**, 142–143 (2006).
120. Schrader, C. *et al.* GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* **77**, 483–488 (2011).
121. Anderson, M. E., Postupna, N. & Ruffo, M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J. Neurophysiol.* **89**, 1150–1160 (2003).
122. Liu, Y., Postupna, N., Falkenberg, J. & Anderson, M. E. High frequency deep brain stimulation: what are the therapeutic mechanisms? *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 343–351 (2008).
123. Montgomery, E. B., Jr & Gale, J. T. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 388–407 (2008).
124. Thobois, S. *et al.* Globus pallidus stimulation reduces frontal hyperactivity in tardive dystonia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **28**, 1127–1138 (2008).
125. Detante, O. *et al.* Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H2150 PET study. *Brain* **127**, 1899–1908 (2004).
126. Vercueil, L. *et al.* Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J. Neurol.* **248**, 695–700 (2001).
127. Zhang, J., Zhang, K. & Wang, Z. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. *Chin. Med. J.* **119**, 789–792 (2006).
128. Bronte-Stewart, H. *et al.* Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov. Disord.* **26 Suppl 1**, S5–16 (2011).
129. Kupsch, A. *et al.* Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov. Disord.* **26 Suppl 1**, S37–53 (2011).
130. Tagliati, M. *et al.* Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov. Disord.* **26 Suppl 1**, S54–62 (2011).
131. Vasques, X., Cif, L., Gonzalez, V., Nicholson, C. & Coubes, P. Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov. Disord.* **24**, 846–853 (2009).
132. Isaias, I. U. *et al.* Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J. Neurol.* **258**, 1469–1476 (2011).

## Annexes

### **Annexe 1. Extrapiramidal Symptoms Rating Scale (ESRS)**

#### **1. SYNDROME PARKINSONNIEN, DYSTONIE ET DYSKINESIE : PLAINTES**

*Questionnaire et échelle de comportement*

*Répondez aux questions en cochant la case appropriée pour chaque item*

|   | Absent                   | Léger                    | Modéré                   | sévère                   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        |
| 1. Impressions de lenteur ou de faiblesse, difficulté à exécuter les tâches routinières                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Difficulté à marcher ou équilibre incertain  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Difficulté à avaler ou à parler  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Raideur  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Crampes ou douleurs dans les membres, le dos ou le cou   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Besoin de bouger continuellement, nervosité, incapacité de rester immobile                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Tremblements   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Crises oculogyres ou crises dystoniques  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Sialorrhée   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) des extrémités ou du tronc                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) de la langue, de la mâchoire, des lèvres ou du visage. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Etourdissement lors du passage à la station debout (particulièrement le matin)                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### **2. SYNDROME PARKINSONNIEN - examen médical**

*Inscrire la note appropriée pour chaque item*

|   |   |
|---|---|
| <b>A. Mouvements Expressifs Automatiques :</b><br>(masque facial, élocution)<br><br>/_ /                                      | 0. Normaux<br>1. Très légère diminution de l'expression faciale<br>2. Légère diminution de l'expression faciale<br>3. Rare sourire spontané, diminution du clignement des yeux, voix légèrement monotone<br>4. Absence de sourire spontané, fixité du regard, faiblesse et monotonie de l'élocution, marmonnement<br>5. Masque facial marqué, incapacité de froncer les sourcils, bredouillement.<br>6. Masque facial extrêmement sévère accompagné d'une élocution inintelligible. |
| <b>B. Rigidité :</b><br>Bras droit     /_ /<br><br>Bras gauche    /_ /<br><br>Jambe droite    /_ /<br><br>Jambe gauche   /_ / | 0. Tonus musculaire normal<br>1. Très légère, à peine perceptible<br>2. Légère (certaine résistance aux mouvements passifs)<br>3. Modérée (résistance clairement présente aux mouvements passifs)<br>4. Modérément sévère (résistance sensible mais mouvement du membre encore facile)<br>5. Sévère (résistance marquée avec difficulté certaine à bouger le membre)<br>6. Très sévère (presque gelé)   |

|   |   |  |  |                                     |   |
|---|---|--|--|-------------------------------------|---|
| <b>C. Démarche et Posture :</b><br><br>/ _ /  | 0. Normales<br>1. Légère diminution des mouvements pendulaires des bras<br>2. Diminution modérée des mouvements pendulaires des bras, marche normale<br>3. Absence de mouvements pendulaires des bras, têtes fléchies, marche plus ou moins normale<br>4. Posture rigide (cou, dos), marche à petits pas (démarche traînante)<br>5. Plus marqué, festination ou difficulté à tourner<br>6. Triple flexion, à peine capable de marcher |  |  |                                     |   |
| <b>D. Tremblement :</b><br><br>Bras droit : / _ /<br>Bras gauche : / _ /<br>Jambe droite : / _ /<br>Jambe gauche : / _ /<br>Tête : / _ /<br>Mâchoire/menton : / _ /<br>Langue : / _ /<br>Lèvres : / _ / | Absent : 0<br>Douteux : 1<br>Petite amplitude :<br>Amplitude modérée :<br>Grande amplitude :  |  | Occasionnel<br><br>2<br><br>3<br><br>4 | Fréquent<br><br>3<br><br>4<br><br>5 | Continuel ou quasi continu<br><br>4<br><br>5<br><br>6 |
| <b>E. Akathisie :</b><br><br>/ _ /  | 0. Absente<br>1. Semble agité, nerveux, impatient, mal à l'aise<br>2. Présente le besoin de bouger au moins une extrémité<br>3. Présente souvent le besoin de bouger une extrémité ou de changer de position<br>4. Remue une extrémité presque constamment en position assise ou piétine en position debout.<br>5. Incapable de demeurer assis même pour une période brève<br>6. Bouge ou marche constamment                          |  |  |                                     |   |
| <b>F. Sialorrhée :</b><br><br>/ _ /   | 0. Absente<br>1. Très légère<br>2. Légère<br>3. Modérée : altère l'élocution<br>4. Modérément sévère<br>5. Sévère<br>6. Très sévère : bave  |  |  |                                     |   |
| <b>G. Stabilité posturale :</b><br><br>/ _ /  | 0. Normale<br>1. Hésitation au cas de poussée mais absence de rétropulsion<br>2. Rétropulsion mais récupération sans assistance<br>3. Rétropulsion exagérée sans chute<br>4. Absence de réponse posturale, tomberait s'il n'était pas retenu par le médecin<br>5. Instabilité en position debout, même en l'absence de poussée<br>6. Incapacité de conserver la position debout sans assistance                                       |  |  |                                     |   |

### 3. DYSTONIE : examen médical

Inscrire la note appropriée pour chaque item

#### Dystonie non aiguë ou chronique ou tardive

|                      |                  |                       |
|----------------------|------------------|-----------------------|
| Bras droit : / _ /   | Tête : / _ /     | 0 : Absente           |
| Bras gauche : / _ /  | Mâchoire : / _ / | 1 : Très légère       |
| Jambe droite : / _ / | Langue : / _ /   | 2 : Légère            |
| Jambe gauche : / _ / | Lèvres : / _ /   | 3 : Modérée           |
|                      |                  | 4 : Modérément sévère |
|                      |                  | 5 : Sévère            |
|                      |                  | 6 : Très sévère       |

#### 4. MOUVEMENTS CHOREIQUES : examen médical

Entourer la note appropriée pour chaque item

##### A. Mouvements de la langue (lent mouvement latéral ou de torsion de la langue)

|   |   |             |          |                               |
|---|---|-------------|----------|-------------------------------|
| • Absents   | 0 | Occasionnel | Fréquent | Continuel ou quasi continuuel |
| • Douteux   | 1 |             |          |                               |
| • Clairement présents, à l'intérieur de la cavité buccale |   | 2           | 3        | 4                             |
| • Avec protrusion occasionnelle partielle                 |   | 3           | 4        | 5                             |
| • Avec protrusion complète                                |   | 4           | 5        | 6                             |

##### B. Mouvements de la mâchoire (mouvement latéral, mâchonnement, mordillement, serrement de dents)

|  |   |             |          |                               |
|--|---|-------------|----------|-------------------------------|
| • Absents  | 0 | Occasionnel | Fréquent | Continuel ou quasi continuuel |
| • Douteux  | 1 |             |          |                               |
| • Clairement présents, faible amplitude                      |   | 2           | 3        | 4                             |
| • Amplitude modérée, mouvements des lèvres vers l'avant      |   | 3           | 4        | 5                             |
| • Grande amplitude : claquement bruyant et marqué des lèvres |   | 4           | 5        | 6                             |

##### C. Mouvements bucco-labiaux (plissement, moue, claquement, etc.)

|  |   |             |          |                               |
|--|---|-------------|----------|-------------------------------|
| • Absents  | 0 | Occasionnel | Fréquent | Continuel ou quasi continuuel |
| • Douteux  | 1 |             |          |                               |
| • Clairement présents, faible amplitude                      |   | 2           | 3        | 4                             |
| • Amplitude modérée, mouvements des lèvres vers l'avant      |   | 3           | 4        | 5                             |
| • Grande amplitude : claquement bruyant et marqué des lèvres |   | 4           | 5        | 6                             |

##### D. Mouvements du tronc (balancement, torsion, giration pelvienne)

|   |   |              |          |                               |
|---|---|--------------|----------|-------------------------------|
| • Absents                               | 0 | Occasionnel* | Fréquent | Continuel ou quasi continuuel |
| • Douteux                               | 1 |              |          |                               |
| • Clairement présents, faible amplitude |   | 2            | 3        | 4                             |
| • Amplitude modérée                     |   | 3            | 4        | 5                             |
| • Amplitude plus importante             |   | 4            | 5        | 6                             |

##### E. Extrémités supérieures (uniquement mouvements choréo-athétosiques : bras, poignets, mains, doigts)

|  |   |              |            |                               |
|--|---|--------------|------------|-------------------------------|
| • Absents  | 0 | Occasionnel* | Fréquent** | Continuel ou quasi continuuel |
| • Douteux  | 1 |              |            |                               |
| • Clairement présents, faible amplitude, mouvements d'un membre                                    |   | 2            | 3          | 4                             |
| • Amplitude modérée, mouvement d'un membre ou mouvement de faible amplitude indiquant deux membres |   | 3            | 4          | 5                             |
| • Amplitude plus importante, mouvement impliquant deux membres                                     |   | 4            | 5          | 6                             |

**F. Extrémités inférieures (uniquement mouvements choréo-athétosiques : jambes, genoux, chevilles, orteils)**

|   |   |                  |            |                            |
|---|---|------------------|------------|----------------------------|
| • Absents   | 0 | Occasionnel<br>* | Fréquent** | Continuel ou quasi continu |
| • Douteux   | 1 |                  |            |                            |
| • Clairement présents, faible amplitude, mouvements d'un membre                                     |   | 2                | 3          | 4                          |
| • Amplitude modérée, mouvement d'un membre ou mouvement de faible amplitude impliquant deux membres |   | 3                | 4          | 5                          |
| • Amplitude plus importante, mouvement impliquant deux membres                                      |   | 4                | 5          | 6                          |

**G. Autres mouvements involontaires (déglutition, respiration irrégulière, froncement des sourcils, clignement des yeux, grimaces, soupirs, etc.)**

|   |   |                  |            |                            |
|---|---|------------------|------------|----------------------------|
| • Absents                               | 0 | Occasionnel<br>* | Fréquent** | Continuel ou quasi continu |
| • Douteux                               | 1 |                  |            |                            |
| • Clairement présents, faible amplitude |   | 2                | 3          | 4                          |
| • Amplitude modérée                     |   | 3                | 4          | 5                          |
| • Amplitude plus importante             |   | 4                | 5          | 6                          |

\* rarement spontané et présent lorsqu'activité

\*\* fréquent de façon spontanée et présent lorsqu'activité

**5. SEVERITE DE LA DYSKINESIE TARDIVE : IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE**

Considérant votre expérience clinique, quelle est présentement la sévérité de la dyskinesie tardive ?

|                |                       |                        |
|----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absent     | 3 : léger             | 6 : marqué             |
| 1 : douteux    | 4 : modéré            | 7 : sévère             |
| 2 : Très léger | 5 : Modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

**6. SEVERITE DU SYMPTOMES PARKINSONIENS : IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE**

Considérant votre expérience clinique, quelle est présentement la sévérité des symptômes parkinsoniens ?

|                |                       |                        |
|----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absent     | 3 : léger             | 6 : marqué             |
| 1 : douteux    | 4 : modéré            | 7 : sévère             |
| 2 : Très léger | 5 : Modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

**7. SEVERITE DE LA DYSTONIE : IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE**

Considérant votre expérience clinique, quelle est présentement la sévérité de la dystonie ?

|                |                       |                        |
|----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absent     | 3 : léger             | 6 : marqué             |
| 1 : douteux    | 4 : modéré            | 7 : sévère             |
| 2 : Très léger | 5 : Modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

**8. STADE DU SYNDROME PARKINSONIEN (Hoehn et Yahr).**

0 : normal.

1 : atteinte unilatérale seulement, absence légère atteinte du fonctionnement (stade I).

2 : atteinte bilatérale ou de la ligne médiane, sans atteinte de l'équilibre (stade II).

3 : incapacité légère à modérée : premiers signes d'atteinte du « réflexe postural », le patient est physiquement indépendant dans la vie quotidienne (stade III).

4 : incapacité sévère : le patient est encore capable de marcher et de se tenir debout sans assistance mais est sérieusement frappé d'incapacité (stade IV).

5 : confiné à la chaise roulante ou alité (stade V).

## ESRS

Examineur : \_\_\_\_\_

Date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/

1. Syndrome parkinsonien, dystonie et dyskinésies : \_\_\_/ 36

2. Syndrome parkinsonien - examen médical

- mouvements expressifs automatiques : \_\_\_/ 6
- rigidité : \_\_\_/ 24
- démarche et posture : \_\_\_/ 6
- tremblement : \_\_\_/ 48
- akathisie : \_\_\_/ 6
- sialorrhée : \_\_\_/ 6
- stabilité posturale : \_\_\_/ 6

3. Dystonie - examen médical

- dystonie non aiguë ou chronique ou tardive : \_\_\_/ 48

4. Mouvements choréiques - examen médical

- mouvements de la langue : \_\_\_/ 6
- mouvements de la mâchoire : \_\_\_/ 6
- mouvements bucco-labiaux : \_\_\_/ 6
- mouvements du tronc : \_\_\_/ 6
- extrémités supérieures : \_\_\_/ 6
- extrémités inférieures : \_\_\_/ 6
- autres mouvements involontaires : \_\_\_/ 6

5. Sévérité de la dyskinésie tardive- impression clinique globale : \_\_\_/ 8

6. Sévérité des symptômes parkinsoniens- impression clinique globale : \_\_\_/ 8

7. Sévérité de la dystonie- impression clinique globale : \_\_\_/ 8

8. Stade du syndrome parkinsonien : \_\_\_/ 5

TOTAL : \_\_\_/257

## Annexe 2. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Examineur : \_\_\_\_\_

Date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_

Evaluation des mouvements anormaux : la cotation reflète les mouvements les plus sévères. Les mouvements anormaux qui ne sont présents qu'après une stimulation sont cotés avec un point en moins par rapport à ceux présents spontanément.

0 = absent, 1 = minime, à la limite du pathologique, 2 = léger, 3 = modéré, 4 = sévère.

### Mouvements anormaux bucco-faciaux

|   | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Muscles de la face, par exemple mouvements du front, des sourcils, des joues. Sont inclus les clignements, les sourires, les grimaces, le froncement des sourcils. | <input type="checkbox"/> |
| 2. Lèvres et région périorale.  | <input type="checkbox"/> |
| Mâchoire, par exemple mâchonnement, ouverture de la bouche, mouvements de diduction, mordillement.  | <input type="checkbox"/> |
| Langue. Ne coter que les mouvements à l'intérieur et à l'extérieur de la cavité buccale et non la difficulté à maintenir la protraction.                              | <input type="checkbox"/> |

### Mouvements anormaux des extrémités

|   | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5. Membres supérieurs. Coter les mouvements choréo-athétosiques mais pas les tremblements                                 | <input type="checkbox"/> |
| 6. Membres inférieurs, par exemple les mouvements latéraux des jambes, le tapotement, l'inversion et l'éversion des pieds | <input type="checkbox"/> |

### Mouvements anormaux du tronc

|   | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 7. Cou, épaules, bassins par exemple balancement, torsion, giration pelvienne | <input type="checkbox"/> |

### Impression globale

|   | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Sévérité des mouvements anormaux   | <input type="checkbox"/> |
| 9. Gêne fonctionnelle induite par les mouvements anormaux   | <input type="checkbox"/> |
| Perception des mouvements anormaux par le patient<br>0 = non conscient des mouvements ; 1 = conscient des mouvements mais ne s'en inquiète pas ; 2 = conscient des mouvements, inquiétude légère ; 3 = conscient des mouvements, inquiétude modérée ; 4 = conscient des mouvements, forte inquiétude. | <input type="checkbox"/> |

### Etat dentaire

11. Problèmes actuels de dentition ou d'appareils dentaires :  oui = 1  non = 0

12. Le patient a-t-il un appareil dentaire ?  oui = 1  non = 0

**SCORE TOTAL : \_\_\_/ 42**

## **Annexe 3. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

NOM:

PRENOM:

AGE:

DATE:

EXAMINATEUR:

### **CONSIGNES**

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique :

1. Absence 2. Minimale 3. Légère 4. Moyenne 5. Modérée à sévère 6. Sévère 7. Extrême

### **Echelle positive**

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| P 1 Idées délirantes.             | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 2 Désorganisation conceptuelle. | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 3 Activité hallucinatoire.      | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 4 Excitation.                   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 5 Idées de grandeur.            | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 6 Méfiance/Persécution.         | 1 2 3 4 5 6 7 |
| P 7 Hostilité.                    | 1 2 3 4 5 6 7 |

### **Echelle négative**

|   |               |
|---|---------------|
| N 1 Eroussement de l'expression des émotions                    | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 2 Retrait affectif.   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 3 Mauvais contact.  | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 4 Repli social passif/apathique.                              | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 5 Difficultés d'abstraction.                                  | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation. | 1 2 3 4 5 6 7 |
| N 7 Pensée stéréotypée.   | 1 2 3 4 5 6 7 |

### **Echelle psychopathologique générale**

|  |               |
|--|---------------|
| G 1 Préoccupations somatiques.                                   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 2 Anxiété  | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 3 Sentiments de culpabilité.                                   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 4 Tension  | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 5 Maniérisme et troubles de la posture.                        | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 6 Dépression.  | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 7 Ralentissement psychomoteur.                                 | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 8 Manque de coopération.                                       | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 9 Contenu inhabituel de la pensée.                             | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 10 Désorientation.   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 11 Manque d'attention.   | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 12 Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie. | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 13 Trouble de la volition.                                     | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 14 Mauvais contrôle pulsionnel.                                | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 15 Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).     | 1 2 3 4 5 6 7 |
| G 16 Evitement social actif.                                     | 1 2 3 4 5 6 7 |

### Annexe 4. Echelle MATTIS

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| <b><u>1. Attention</u></b>    | Total __ / 37  |
| <b><u>2. Initiation</u></b>   |                |
| Verbale                       | __ / 30        |
| Motrice                       | __ / 7         |
|                               | Total __ / 37  |
| <b><u>3. Construction</u></b> | Total __ / 6   |
| <b><u>4. Concepts</u></b>     | Total __ / 39  |
| <b><u>5. Mémoire</u></b>      |                |
| Orientation                   | __ / 9         |
| Rappel                        | __ / 7         |
| Reconnaissance                |                |
| Verbale                       | __ / 5         |
| Visuelle                      | __ / 4         |
|                               | Total __ / 25  |
|                               | Total __ / 144 |

## **Annexe 5. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

L'interrogatoire porte exclusivement sur le mois qui a précédé l'examen. L'évaluation sera fondée sur un examen clinique avec un interrogatoire allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus détaillées qui permettront une appréciation précise de leur sévérité. Le médecin chargé de l'évaluation doit décider si celle-ci doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur les points intermédiaires (1, 3, 5).

Pour chaque rubrique, noter dans les cases celles qui caractérisent le mieux l'état du patient.

### **TRISTESSE APPARENTE**

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique, et la posture. Coter selon la profondeur et la fréquence.

0 = Pas de tristesse

1 =

2 = Semble découragé, mais peut se déridier sans difficulté

3 =

4 = Paraît triste et malheureux la plupart du temps

5 =

6 = Semble malheureux tout le temps

### **TRISTESSE EXPRIMÉE**

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la fréquence et la façon dont l'humeur est influencée par les événements.

0 = Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances

1 =

2 = Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté

3 =

4 = Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression

5 =

6 = Tristesse, désespoir ou découragement permanent ou sans fluctuation

### **TENSION INTÉRIEURE**

Correspond aux sentiments de malaise mal définis, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 = Calme. Tension seulement passagère

1 =

2 = Sentiment occasionnel d'irritabilité et de malaise mal défini

3 =

4 = Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté

5 =

6 = Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante

### **RÉDUCTION DU SOMMEIL**

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil habituel du patient.

0 = Dort comme d'habitude

1 =

2 = Légère difficulté à s'endormir ou sommeil réduit, léger ou agité

3 =

4 = Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures

5 =

6 = Moins de deux ou trois heures de sommeil

### RÉDUCTION DE L'APPÉTIT

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté
- 1 =
- 2 = Appétit légèrement réduit
- 3 =
- 4 = Pas d'appétit. Nourriture sans goût
- 5 =
- 6 = Ne mange que si on le persuade

### DIFFICULTÉ DE CONCENTRATION

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité de se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 = Pas de difficulté de concentration
- 1 =
- 2 = Difficultés occasionnelles
- 3 =
- 4 = Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation
- 5 =
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté

### LASSITUDE

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou à une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes

- 0 = Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur
- 1 =
- 2 = Difficultés à commencer des activités
- 3 =
- 4 = Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort
- 5 =
- 6 = Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

### INCAPACITÉ A RESENTIR

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens
- 1 =
- 2 = Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels
- 3 =
- 4 = Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances
- 5 =
- 6 = Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis

### PENSÉES PESSIMISTES

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remord et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes
- 1 =
- 2 = Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation
- 3 =
- 4 = Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou de péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur
- 5 =
- 6 = Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

### IDÉES DE SUICIDE

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs de suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 = Jouit de la vie ou la prend comme elle vient
- 1 =
- 2 = Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères
- 3 =
- 4 = Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précise
- 5 =
- 6 = Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

## Annexe 6. The Lehman Quality of Life Interview (QoLI)

L'échelle va de « Très Mécontent » avec une valeur de 1, jusqu'à « Très Content » avec une valeur de 7.

### 1. SATISFACTION GENERALE DE SA VIE

---

Quelle appréciation portez-vous sur votre vie en général ? 1 2 3 4 5 6 7

### 2. LOGEMENT

---

Quelle appréciation portez-vous sur :

A. Vos conditions de vie quotidienne dans le lieu où vous vivez ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre intimité personnelle dans le lieu où vous vivez ? 1 2 3 4 5 6 7

C. L'idée de passer une longue période de temps, là où vous vivez actuellement ? 1 2 3 4 5 6 7

### 3. FONCTIONNEMENT ET ACTIVITES QUOTIDIENNES

---

Quelle appréciations portez-vous sur :

A. La façon dont vous occupez votre temps libre ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre aptitude à jouir des choses belles et agréables ? 1 2 3 4 5 6 7

C. Le nombre de bons moments que vous avez ? 1 2 3 4 5 6 7

D. La part des moments de détente dans votre existence ? 1 2 3 4 5 6 7

### 4. LA FAMILLE

---

Quelle appréciation portez-vous sur :

A. Votre attitude et celle des membres de votre famille les uns envers les autres ? 1 2 3 4 5 6 7

B. La manière dont les choses se passent entre votre famille et vous-même ? 1 2 3 4 5 6 7

### 5. RELATIONS SOCIALES

---

Quelle appréciation portez-vous sur :

les choses que vous faites avec les autres ? 1 2 3 4 5 6 7

La quantité de temps que vous passez en compagnie d'autres gens ? 1 2 3 4 5 6 7

Les gens que vous fréquentez en dehors de votre famille ? 1 2 3 4 5 6 7

### 6. FINANCES

---

Quelle appréciation portez-vous sur :

A. La somme d'argent que vous touchez ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre niveau de vie ? 1 2 3 4 5 6 7

C. La quantité d'argent que vous avez pour vos distractions ? 1 2 3 4 5 6 7

### 7. LE TRAVAIL

---

Que pensez-vous de :

A. Votre emploi ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre cadre de travail (locaux, confort, etc.) ? 1 2 3 4 5 6 7

C. La quantité d'argent que vous percevez ? 1 2 3 4 5 6 7

### 8. LA LOI ET LA SECURITE

---

Quelle appréciations portez-vous sur :

A. Votre sécurité dans les rues de votre quartier ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre sécurité dans votre résidence ? 1 2 3 4 5 6 7

C. La façon dont vous êtes protégé contre le vol et l'agression ? 1 2 3 4 5 6 7

### 9. LA SANTE

---

Quelle appréciation portez-vous sur :

A. Votre santé en général ? 1 2 3 4 5 6 7

B. Votre condition physique ? 1 2 3 4 5 6 7

C. Votre bien-être émotionnel (sérénité, tristesse) ? 1 2 3 4 5 6 7

### 10. EVALUATION GLOBALE

---

Pour finir, quelle appréciation portez-vous sur votre vie en général ? 1 2 3 4 5 6 7

**Efficacité et tolérabilité de la neurostimulation bipallidale dans les syndromes tardifs provoqués par les neuroleptiques, étude prospective multicentrique sur 20 patients suivis pendant 1 an**

---

**Résumé**

**Objectif.** Les syndromes tardifs sont des mouvements anormaux involontaires chroniques provoqués par les neuroleptiques. Ils peuvent être invalidants et retentir sur la qualité de vie. Leur prise en charge médicale est souvent décevante. Les premiers résultats du groupe français d'étude de la neurostimulation dans les dyskinésies tardives (STARDYS) suggèrent l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde sur 10 patients suivis pendant 6 mois. Notre objectif est de confirmer l'efficacité et la bonne tolérabilité de la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, en complétant cette série par 10 patients supplémentaires.

**Méthodes.** Vingt patients présentant un syndrome tardif sévère, ont participé à cet essai multicentrique thérapeutique de phase II. Avant stimulation bipallidale, puis à 3, 6 et 12 mois, des évaluations motrices (scores ESRS et AIMS), cognitives, psychiatriques, et de qualité de vie ont été réalisées. A 6 mois, une évaluation en double aveugle stimulation éteinte et allumée a été faite. Les évènements indésirables étaient recensés à chaque visite.

**Résultats.** Une diminution significative de 51% de l'ESRS ( $p < 0,0001$ ) et de 44% de l'AIMS ( $p < 0,0001$ ) était constatée dès 3 mois et persistait à 12 mois. Tous les sous-scores de l'ESRS étaient concernés. L'évaluation en double aveugle confirmait cette amélioration motrice, avec une diminution moyenne de l'ESRS de 46% ( $p < 0,0001$ ). Malgré les comorbidités psychiatriques, aucune dégradation cognitive n'a été retrouvée. Il existe même une amélioration cognitive sur le score total de la MATTIS et une tendance à l'amélioration de l'humeur est constatée. Trois patients ont présenté des évènements indésirables graves liés à l'intervention, non spécifiques des syndromes tardifs.

**Conclusion.** Cette étude confirme l'efficacité de la stimulation bipallidale dans les syndromes tardifs, sur les composantes dystonique, choréique et parkinsonienne, avec une bonne tolérabilité cognitive et psychiatrique. Il s'agit de la plus grande cohorte de patients traités par cette procédure.

---

**Mots-clés :** neurostimulation bipallidale, syndromes tardifs, dyskinésies, neuroleptiques