



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Identification des profils cognitifs et de leurs bases anatomiques chez des patients parkinsoniens candidats à une stimulation cérébrale profonde**

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2017 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par Alice Dormeuil**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Luc Defebvre**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David Devos**

**Madame le Professeur Kathy Dujardin**

**Madame le Docteur Christine Delmaire**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Nicolas Carrière**

---



## Liste des abréviations

MCI	Trouble cognitif mineur
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PHRC-N	Programme hospitalier de recherche clinique national
PREDI-STIM	<i>Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease</i>
MOCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
BEPC	Brevet d'étude du premier cycle
BEP	Brevet d'études professionnelles
CAP	Certificat d'aptitude professionnelle
BAC	Baccalauréat
BAC+	Etudes supérieures
A/R	Akinéto-rigide
TD	Trémulant
Mx	Mixte
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HARS	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
LARS	<i>Lille Apathy Rating Scale</i>
WAIS-IV	4 <sup>e</sup> édition de l'échelle de Wechsler
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
D-KEFS	<i>Color-Word Interference Test</i>

BJLOT	<i>Benton Judgement of Line Orientation Test (15-item)</i>
BNT	<i>Boston Naming Test (15-item modèle court)</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
CATI	Centre d'acquisition et de traitement des images
VBM	<i>Voxel Based Morphometry</i>
SPHARM	<i>Spherical Harmonics</i>
PDM	Modèle de distribution de points
ANOVA	Analyse de variance
FWER	<i>Family-wise error rate</i>
VIT	Volume intra-crânial total
FDR	<i>False discovery rate</i>
NSC	Niveau socio-culturel
FdR Vasc	Facteurs de risque vasculaire
ATCD Vasc	Antécédents vasculaires
H&Y	Hoehn & Yahr
LED	Dose équivalente L-Dopa
NS	Valeur non significative
SPV	Lésions de substance blanche péri-ventriculaire
SBP	Lésions de substance blanche profonde
QSM	<i>Quantitative Suceptibility Mapping</i>

## Table des matières

Résumé.....	7
1 Introduction.....	9
1.1 La maladie de Parkinson.....	9
1.1.1 Epidémiologie et généralités.....	9
1.1.2 Etiopathogénie.....	11
1.1.3 Physiopathologie – Organisation des ganglions de la base.....	15
1.1.4 Traitements.....	19
1.2 Stimulation cérébrale profonde.....	20
1.2.1 Critères de sélection.....	20
1.2.2 Stimulation cérébrale profonde et cognition.....	21
1.3 Troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson.....	23
1.3.1 Hypothèse du double syndrome.....	28
1.4 Imagerie.....	30
1.4.1 Troubles cognitifs et IRM.....	30
1.4.2 Quantification de la charge en fer.....	31
2 Objectifs et hypothèses.....	33
3 Méthodes.....	34
3.1 Patients.....	34
3.1.1 Critères d’inclusion.....	34
3.1.2 Critères d’exclusion.....	35
3.1.3 Ethique.....	35
3.2 Données socio-démographiques et cliniques étudiées.....	35
3.2.1 Données comportementales.....	36
3.2.2 Exploration cognitive.....	37
3.3 Acquisition IRM et analyses.....	38
3.3.1 Voxel-Based Morphometry.....	39
3.3.2 L’épaisseur corticale.....	39
3.3.3 Volume des structures sous-corticales.....	40
3.3.4 Analyse de forme.....	40
3.3.5 Surcharge en fer.....	42
3.3.6 Lésions de substance blanche.....	43
3.4 Données statistiques.....	44
3.4.1 Analyse de l’objectif principal.....	44
3.4.2 Analyses des critères de jugement secondaires.....	45
4 Résultats.....	48
4.1 Profils neuropsychologiques.....	48
4.2 Données cliniques et démographiques.....	50

4.3	Données d'imagerie .....	52
4.3.1	Voxel-Based Morphometry et épaisseur corticale.....	53
4.3.2	Volume des structures sous-corticales .....	54
4.3.3	Analyse de forme.....	54
4.3.4	Surcharge en fer .....	55
4.3.5	Lésions de substance blanche .....	56
5	Discussion .....	57
5.1	Profils cognitifs des patients candidats à une stimulation cérébrale profonde .....	57
5.2	Facteurs associés aux différents profils cognitifs .....	60
5.2.1	Données socio-démographiques et cliniques .....	60
5.2.2	Variables comportementales .....	61
5.2.3	Données d'imagerie .....	64
5.3	Limites de l'étude.....	69
5.4	Avantages de l'étude.....	70
6	Conclusion .....	72
	Bibliographie.....	73
	Annexes .....	84
	Annexe 1 – Classement en sous-groupes moteurs des phénotypes cliniques de la maladie de Parkinson – version modifiée de l'échelle décrite par Schiess et al. (88).....	84
	Annexe 2 – Caractéristiques IRM des séquences 3D-T1 selon les centres .....	85
	Annexe 3 – Caractéristiques IRM des séquences FLAIR selon les centres.....	86
	Annexe 4 – Caractéristiques IRM des séquences MULTIGRE selon les centres.....	87

## Résumé

### Contexte

Les troubles cognitifs, fréquents au cours de la maladie de Parkinson, peuvent être aggravés par la stimulation cérébrale profonde.

L'objectif principal de l'étude est de caractériser les profils cognitifs des patients parkinsoniens candidats à une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques. Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs démographiques, cliniques et anatomiques associés à ces profils.

### Méthodes

Il s'agit d'une étude ancillaire de la cohorte observationnelle multicentrique PREDISTIM, qui vise à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration de la qualité de vie des patients parkinsoniens candidats à la chirurgie. Les bilans cliniques et les IRM d'inclusion ont été analysés. Les données cliniques et démographiques, l'atrophie évaluée par *Voxel-based morphometry* et l'épaisseur corticale ; le volume, la forme et la charge en fer des putamens et noyaux caudés ; le volume hippocampique ; le nombre de lésions de substance blanche selon l'échelle FAZEKAS ont été comparés entre les patients (1) ne présentant pas de déficit cognitif, (2) présentant des signes striato-frontaux isolés (déficit en attention et mémoire de travail et/ou fonctions exécutives), (3) présentant des signes corticaux postérieurs (déficit en capacités langagières et/ou fonctions visuo-spatiales et/ou en mémoire épisodique) associés ou non à des signes striato-frontaux.

## **Résultats**

Cent quarante patients ne présentaient aucun trouble cognitif, trente avaient une atteinte striato-frontale, quatorze des signes corticaux postérieurs. Par rapport aux patients sans trouble cognitif, les patients ayant une atteinte corticale postérieure avaient des symptômes moteurs plus sévères sous traitement (meilleur score à l'échelle MDS-UPDRS-III :  $15,86 \pm 8,62$  vs  $10,35 \pm 6,95$  ;  $p=0,031$ ) et ceux ayant une atteinte striato-frontale avaient des symptômes dépressifs plus importants (score à l'échelle HDRS  $7,47 \pm 6,03$  vs  $4,63 \pm 3,75$  ;  $p=0,047$ ).

Ces derniers avaient un amincissement cortical temporal bilatéral et une atrophie focale de la jonction tête – corps du noyau caudé droit et de la face externe du putamen gauche par rapport aux patients sans trouble cognitif ( $p<0,05$ ).

## **Conclusion**

Malgré l'absence d'altération de l'efficacité cognitive globale, certains patients présentent des troubles sous-cortico-frontaux et/ou corticaux postérieurs associés à des symptômes moteurs et dépressifs plus sévères et une atrophie corticale temporale, du noyau caudé droit et putaminale gauche.

# 1 Introduction

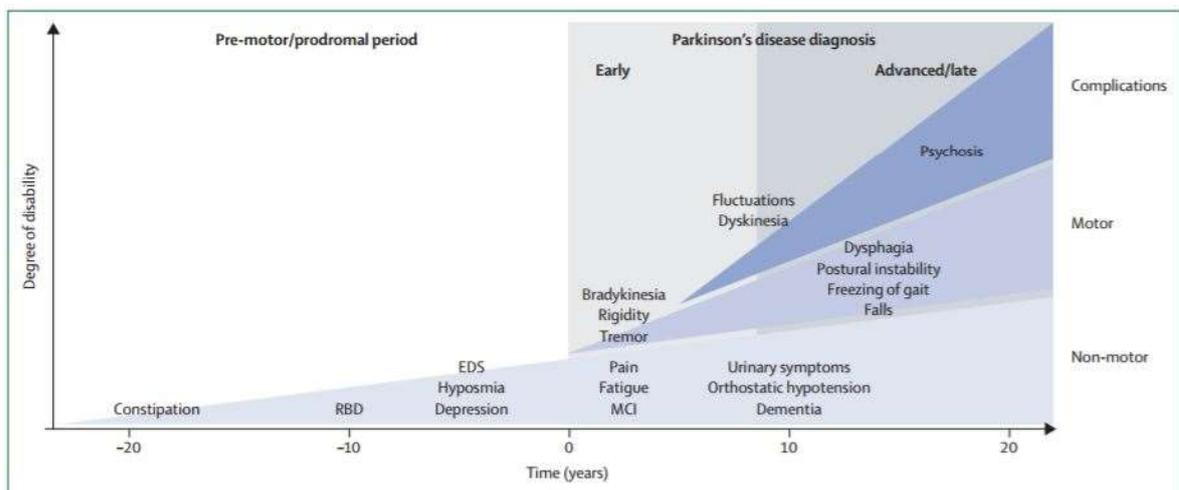
## 1.1 La maladie de Parkinson

### 1.1.1 Epidémiologie et généralités

Décrite en 1817 (1), la maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus fréquente (2). Son incidence varie selon les pays de cinq à plus de trente-cinq nouveaux cas par 100.000 habitants et par an (3,4). Maladie rare avant 50 ans, sa prévalence augmente avec l'âge et est estimée à 3% chez les plus de 80 ans en Europe, Amérique du Nord et Australie (5). L'âge moyen de début de cette pathologie est de 60 ans. Du fait du vieillissement de la population on s'attend à ce qu'elle double entre 2005 et 2030 (6).

Elle se caractérise par un syndrome parkinsonien, défini par l'existence d'une bradykinésie associée à au moins un autre signe cardinal (tremblement ou hypertonie) et par l'absence d'élément orientant vers un diagnostic différentiel (7,8). Bien que la maladie soit caractérisée par son atteinte motrice, des symptômes non-moteurs sont également présents. Ils peuvent précéder de plusieurs années les symptômes moteurs. Ils touchent plusieurs domaines : dysfonction du système nerveux autonome (troubles intestinaux et urinaires, hyperhidrose, hypotension orthostatique), troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne, troubles du comportement en sommeil paradoxal, syndrome des jambes sans repos), symptômes sensoriels (hyposmie, douleur), troubles cognitifs et comportementaux (9). Ces symptômes s'accroissent avec l'évolution de la maladie et ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients et sur leur autonomie (10,11). L'évolution de la maladie est marquée par une aggravation progressive des symptômes moteurs et l'émergence de complications liées aux traitements symptomatiques : leur durée d'efficacité devient plus courte et les symptômes moteurs réapparaissent

en fin de dose (fluctuations motrices). Ces épisodes peuvent alterner avec des périodes de surdosage qui entraînent des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies). A un stade plus tardif, des troubles psychotiques, une démence, ou des symptômes moteurs moins sensibles aux traitements symptomatiques (dysarthrie, chutes) peuvent apparaître. Ces symptômes, notamment l'existence d'une instabilité posturale, de chutes, d'un trouble cognitif majeur et d'hallucinations sont des facteurs prédictifs d'institutionnalisation et de décès (12). Les signes cliniques de la maladie sont illustrés en **Figure 1**.



**Figure 1 : Symptômes de la maladie de Parkinson en fonction du temps. Reproduite à partir de Kalia & al. (9)**

RBD : Troubles du comportement en sommeil paradoxal ; EDS : somnolence diurne excessive ; MCI : trouble cognitif mineur.

L'échelle d'Hoehn & Yahr (**Figure 2**) a été développée pour décrire la sévérité de la maladie de Parkinson. Bien qu'imparfaite et peu exhaustive, elle reste très utilisée et semble corrélée aux scores de qualité de vie et de dysfonction motrice (13,14).

- Stade 0 = pas de signe de la maladie
- Stade 1 = maladie unilatérale
- Stade 1.5 = maladie unilatérale, plus atteinte axiale
- Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre
- Stade 2.5 = maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée
- Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, une certaine instabilité posturale, physiquement autonome
- Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout, sans aide
- Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé

*Figure 2 : Stades de Hoehn et Yahr modifiés, sous échelle V de l'échelle MDS-UPDRS.*

### 1.1.2 Etiopathogénie

#### 1.1.2.1 Anatomopathologie

Le processus au cœur de la maladie de parkinson est la perte des neurones dopaminergiques (3,9,15,16). Ces neurones sont principalement présents dans le mésencéphale et ont été identifiés dans cinq structures distinctes (16):

- La *substantia nigra pars compacta*. Les neurones de ce groupe participent à l'innervation dopaminergique du striatum.
- L'aire tegmentale ventrale innervant préférentiellement le cortex frontal et le système limbique.
- L'aire rétro-rubrale
- La *substantia nigra pars reticulata*.
- La région périaqueducale.

La perte neuronale est hétérogène (15). Elle est massive au niveau de la *substantia nigra pars compacta* alors qu'elle épargne la région périaqueducale. Au sein même

de ces structures la dégénérescence est inhomogène et peut expliquer le caractère focal des symptômes cliniques initiaux avec une organisation somatotopique (16,17). La dénervation de la *substantia nigra pars compacta* suit un gradient dorso-ventral (15,18).

Les neurones dopaminergiques sont également retrouvés dans des structures extra-mésencéphaliques mais en nombre plus restreint comme : la moelle épinière, l'hypothalamus mais aussi des structures extra-neurologiques comme la rétine et le système digestif pouvant expliquer certains symptômes non moteurs de la maladie (19,20).

D'autres systèmes neuronaux sont atteints, mais leurs liens avec les symptômes de la maladie sont moins établis. Il a été décrit une atteinte des systèmes noradrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques via le *locus coeruleus*, le noyau basal de Meynert, le *nucleus raphes dorsalis*, qui semblent impliqués dans les symptômes dopa-résistants de la maladie tels que les signes axiaux, les troubles psycho-comportementaux et les troubles du sommeil (21–23).

#### 1.1.2.2 Mécanismes conduisant à la mort neuronale

Les bases moléculaires de la maladie de Parkinson sont peu connues. Deux grands mécanismes ont été décrits : une agrégation anormale de protéines avec la formation de corps de Lewy et une dysfonction mitochondriale.

Les corps de Lewy résultent d'une accumulation de protéines mal formées, essentiellement l' $\alpha$ -synucléine qui devient insoluble, s'agrège et s'accumule dans la partie intracellulaire des neurones. Cette accumulation provoque une neurodégénérescence. Elle peut être expliquée par un excès de production, un

défaut de dégradation, une accumulation de mutations favorisant la mauvaise conformation de la protéine (3,9).

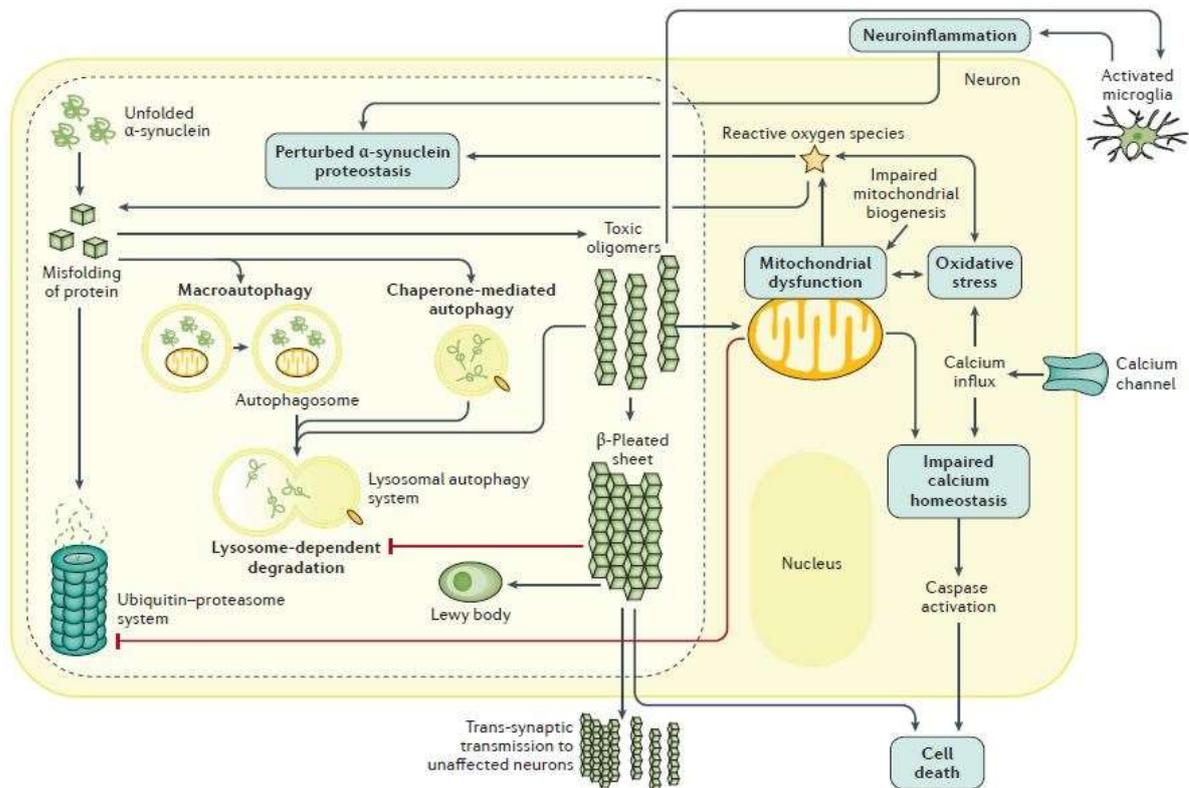
Les mitochondries semblent jouer un rôle primordial dans le développement de la maladie de Parkinson. Une dysfonction du complexe I de la chaîne respiratoire a principalement été décrite. Elle entraîne un excès de production de radicaux libres qui activent les voies apoptotiques et déclenche une neuro-senescence (24).

Ces deux mécanismes sont synergiques. En effet la dysfonction mitochondriale favorise l'agrégation protéique et les dépôts d' $\alpha$ -synucléine participent à la dysfonction mitochondriale.

D'autres mécanismes pathologiques ont été démontrés plus récemment (3,9). Premièrement, l'accumulation de fer notamment dans la substance noire contribue à la dégénérescence des neurones dopaminergiques. En effet cette accumulation est neurotoxique en majorant le stress oxydatif et favorisant la production de radicaux libres qui altèrent le fonctionnement du protéasome et favorisent l'agrégation protéique. Ces accumulations ferriques précèdent la dégénérescence cellulaire et semblent être un marqueur précoce de la maladie (25,26).

Deuxièmement, la dysrégulation de l'immunité humaine entraîne, via des mécanismes génétiques, mais également secondaire aux dépôts d' $\alpha$ -synucléine, une neuro-inflammation qui elle-même participe à la mauvaise conformation des agrégats d' $\alpha$ -synucléine (3).

Ces mécanismes sont illustrés par la **Figure 3**.

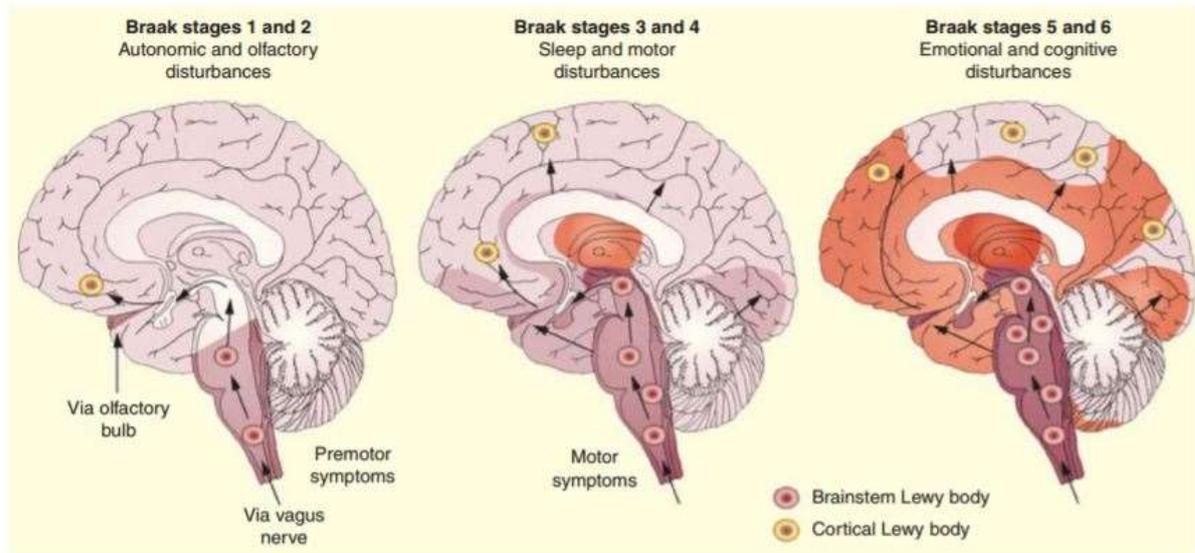


**Figure 3 : Mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Parkinson.** Reproduite à partir de Poewe & al. (3)

### 1.1.2.3 Hypothèse d'une propagation des lésions

Les dépôts d' $\alpha$ -synucléine se propagent de manière progressive du nerf vague et du système olfactif à l'ensemble du néocortex (27). Six stades ont été décrits :

- Stade 1 : système nerveux périphérique, système olfactif, moelle allongée
- Stade 2 : pont, substance grise de la moelle épinière
- Stade 3 : pont, mésencéphale, noyau basal de Meynert, système limbique
- Stade 4 : système limbique, thalamus, cortex temporal
- Stade 5 et 6 : atteinte multiple du système nerveux central



**Figure 4 : Progression théorique des agrégats d'α-synucléine dans la maladie de Parkinson selon Braak. Reproduite à partir de Jellinger & al. (15)**

Les stades 1 et 2 correspondraient au stade prodromal de la maladie de Parkinson, le stade 3 à l'atteinte motrice débutante, les stades 4 à 6 correspondent à un stade avancé de la maladie avec apparition des symptômes cognitifs et psychotiques (**Figure 4**).

Afin d'expliquer cette extension progressive, l'hypothèse d'une propagation de type *prion-like* a été avancée (28).

### 1.1.3 Physiopathologie – Organisation des ganglions de la base

La compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les signes cliniques de la maladie ont d'abord été décrit pour les symptômes moteurs.

Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux tiennent un rôle primordial dans l'élaboration et la réalisation du mouvement. Ils comprennent : le striatum, le pallidum (*globus pallidus internus* et *externus*), le thalamus, le noyau sous thalamique et la substance noire. Ces noyaux interconnectés, forment un circuit thalamo-cortico-basal présenté dans la **Figure 5** (3). Le caractère unidirectionnel

des connexions nerveuses suggère une polarité fonctionnelle avec des pôles d'entrée, de sortie et des niveaux intermédiaires.

- Le pôle d'entrée est constitué du striatum et du noyau sous thalamique, qui reçoivent des terminaisons nerveuses du cortex cérébral. Celles-ci sont glutamatergiques donc excitatrices.
- Le pôle de sortie est constitué du *Globus pallidus internus* et de la *substantia nigra pars reticulata*. Il reçoit des projections de l'ensemble du striatum, du noyau sous-thalamique, du *globus pallidus externus*. Ces deux structures de sorties projettent sur le thalamus puis sur le cortex cérébral et vers le tronc cérébral.
- Les noyaux intermédiaires jouent un rôle de transmission et de régulateur interne.

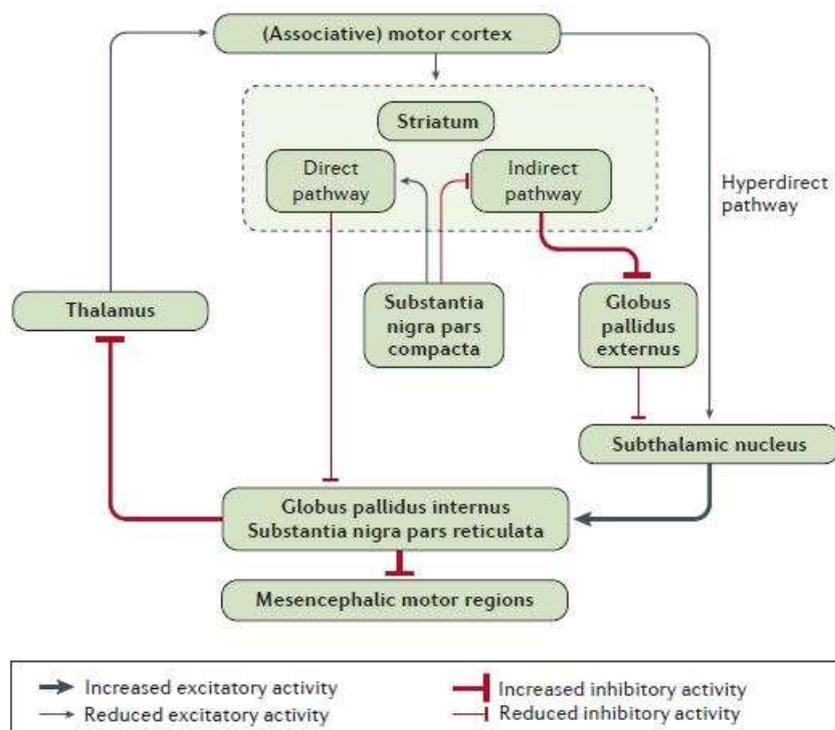


Figure 5 : Plan d'organisation général des ganglions de la base et leur activité dans la maladie de Parkinson. Reproduite à partir de Poewe & al. (3)

Plusieurs circuits (15,16,29,30) ont alors été décrits à partir de ces noyaux :

- Le circuit trans-striatal direct : le striatum projette des afférences inhibitrices sur les neurones du pôle de sortie, eux-mêmes inhibiteurs. Ceci entraîne une levée d'inhibition des structures cibles, et facilite le mouvement.
- Les circuits trans-sous-thalamiques (voies hyper-directe et indirecte) exercent une influence excitatrice sur les ganglions de la base et le pôle de sortie, entraînant une inhibition des structures cibles, s'opposant donc à la voie directe.

Les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* modulent ces circuits en ayant une action excitatrice sur la voie directe via les récepteurs post synaptiques D1 et une action inhibitrice sur la voie indirecte via les récepteurs D2.

Les noyaux gris centraux réalisent des boucles cortico-sous-cortico-corticales traversant les voies directe, indirecte et hyper-directe sous formes de circuits parallèles avec une organisation fonctionnelle spécifique. Plusieurs circuits parallèles ont été décrits, on en distingue trois en particulier (**Figure 6**) (17,31–33):

- Le circuit moteur est composé d'une boucle passant par le putamen et recevant des afférences du cortex sensorimoteur et exerçant une influence sur les aires prémotrices. Il a un rôle dans la préparation et l'exécution du mouvement.
- Le circuit associatif ou préfrontal a un rôle dans les fonctions exécutives. Il est composé d'une boucle passant par le noyau caudé, reçoit des afférences des aires associatives et exerce une influence sur le cortex préfrontal.
- Le circuit méso-limbique ou circuit limbique a un rôle dans la cognition implicite lié au système de récompense et dans le contrôle des émotions. Il

est composé d'une boucle passant par le *nucleus accumbens*, recevant des afférences des aires limbiques et exerçant une influence sur le cortex frontal et le cortex cingulaire.

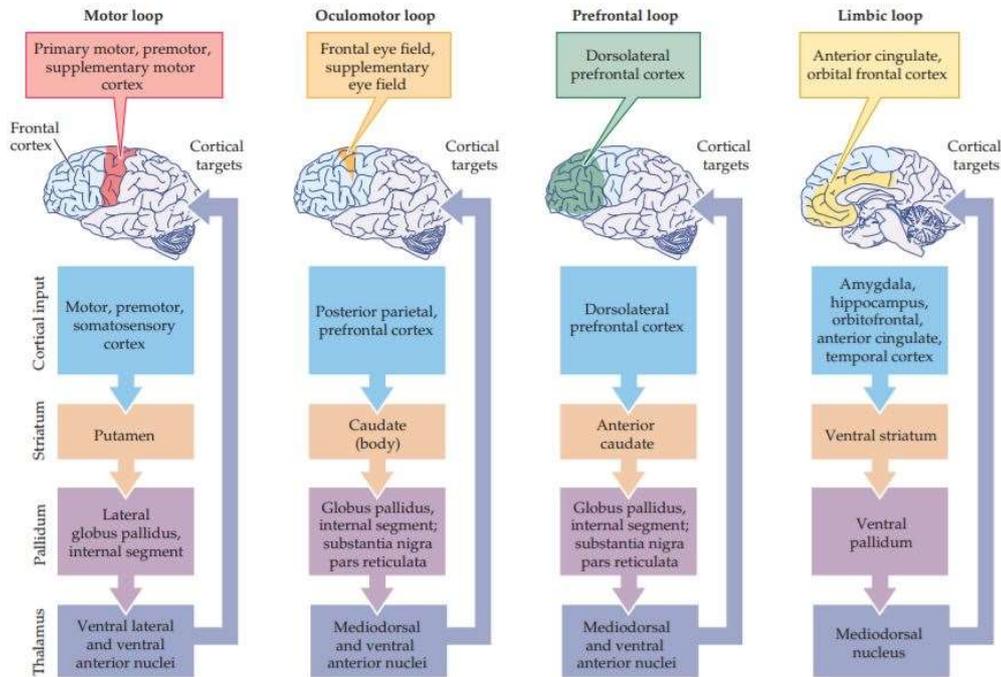
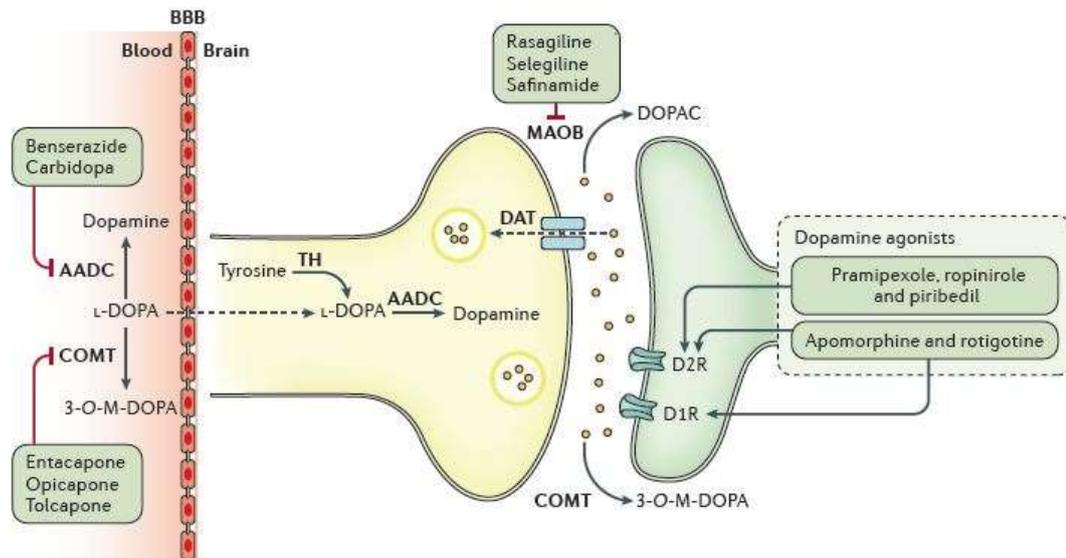


Figure 6 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base. Reproduite à partir de Purves & al. (33).

### 1.1.4 Traitements

La déplétion dopaminergique est donc le mécanisme principal des symptômes cardinaux moteurs de la maladie. L'essentiel des traitements médicamenteux vise à compenser ce déficit. Les cibles potentielles des traitements dopaminergiques dans la maladie de Parkinson sont illustrées dans la **Figure 7**.



**Figure 7 : Cibles de traitements dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.** Reproduite à partir de Poewe & al. (3)

AADC : aromatic amino acid decarboxylase ; COMT : catechol-O-methyltransferase ; MAOB : Monoamine oxidase type B ; BBB : Barrière hémato-encéphalique ; DAT : transporteurs présynaptiques de la dopamine ; D1R : récepteur dopaminergique D1 ; D2R : récepteur dopaminergique D2 ; DOPAC : acide 3,4-dioxyphenylacétique ; TH : Tyrosine Hydroxylase

Le traitement de référence est la L-dopa. Ce traitement a comme complications principales la survenue, après un délai variable au cours duquel les symptômes moteurs de la maladie sont bien contrôlés, de fluctuations de l'état moteur et de dyskinésies. Une des explications seraient la libération discontinue de la dopamine via la demi-vie courte de la molécule, son absorption intestinale et son transport via la barrière hémato-encéphalique, entraînant une stimulation pulsatile des récepteurs striataux. C'est pourquoi d'autres stratégies thérapeutiques ont été développées, telles que la libération continue de L-Dopa par voie intestinale et l'administration continue d'apomorphine (un agoniste dopaminergique) par voie

sous-cutanée. La stimulation cérébrale profonde est une alternative aux traitements dopaminergiques chez les patients au stade des fluctuations.

## 1.2 Stimulation cérébrale profonde

Les traitements chirurgicaux dans la maladie de Parkinson ont été développés dès les années 1940 mais se résument à des traitements lésionnels notamment du thalamus et du *globus pallidus internus*. Dès la fin des années 1980, l'intérêt d'une chirurgie fonctionnelle non lésionnelle par l'implantation d'électrodes de stimulation intra-cérébrale a pu être démontré (34). C'est depuis une alternative. Trois cibles sont possibles : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), le *globus pallidus internus*, et le noyau sous-thalamique. En Europe, le noyau sous-thalamique est la cible préférentielle. La chirurgie améliore les symptômes moteurs, la qualité de vie des patients, réduit la dose équivalente L-Dopa. Une stimulation précoce, dès l'apparition des complications dopaminergiques, semble bénéfique (35,36).

### 1.2.1 Critères de sélection

Plus de 30% des échecs de stimulation sont attribués à une mauvaise sélection des patients (36). C'est pourquoi des critères consensuels ont été développés (37) :

- Maladie de Parkinson avancée, au stade de complications invalidantes telles que : fluctuations motrices, dyskinésies ou tremblement invalidant, malgré un traitement médical optimal.
- Exclusion des syndromes parkinsoniens atypiques
- Persistance d'une bonne sensibilité à la L-Dopa (critère prédictif le plus important à une bonne réponse au traitement (38)), tremblement excepté. Le seuil d'au moins 30 % d'amélioration à la partie motrice de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) est le plus souvent utilisé.

- Absence de déficit cognitif. Cependant il n'existe pas de consensus quant aux tests utilisés ni au seuil d'exclusion
- Absence de trouble psychiatrique. En effet il est rapporté une augmentation du taux de suicide chez les patients ayant subi un traitement chirurgical (39).

L'âge et la durée d'évolution ne sont pas des critères discriminants. Cependant un âge avancé est associé plus fréquemment à des troubles cognitifs et à une résistance aux traitements dopaminergiques (40,41). Une opération avant 5 ans d'évolution de la maladie pourrait entraîner une inclusion de patients avec un syndrome parkinsonien atypique, faisant également, le plus souvent, exclure ces patients.

Les symptômes axiaux tels que les troubles de la marche, de l'équilibre ou de la parole ne tirent pas de bénéfice de la stimulation et peuvent même être aggravés (36).

### 1.2.2 Stimulation cérébrale profonde et cognition

Malgré son efficacité sur les symptômes moteurs de la maladie, son effet sur les symptômes non moteurs de la maladie est débattu. Des changements psycho-comportementaux et cognitifs ont été rapportés après traitement par stimulation cérébrale profonde (42).

Malgré une sélection rigoureuse des patients, on note un déclin cognitif dans le domaine des fonctions exécutives et mnésiques (notamment l'apprentissage verbal) après la chirurgie (42). Ce déclin semble plus important pour les fluences verbales phonémique et sémantique indépendamment de l'âge, de la durée de la maladie, des paramètres de stimulation et des doses équivalentes L-Dopa après la chirurgie (42). En revanche il a été décrit un effet bénéfique sur la mémoire de travail

et la vitesse de traitement des informations (42). Ces altérations cognitives restent cependant mineures et les résultats aux tests d'efficacité cognitive globale restent inchangés avant et après la chirurgie (43). Les patients âgés, avec des troubles cognitifs mineurs et une dose équivalente L-Dopa avant la chirurgie plus importante, semblent plus à risque de développer des troubles cognitifs après la chirurgie (43,44).

Une sélection rigoureuse des patients avant la chirurgie est donc nécessaire ainsi qu'une évaluation cognitive approfondie des différents domaines cognitifs avant et après la chirurgie.

### 1.3 Troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson

Bien que non décrit initialement par James Parkinson : « *the senses and intellects being uninjured* » (1), il est aujourd'hui bien établi que les troubles cognitifs sont fréquents et ce dès le stade précoce (45–47).

On distingue les troubles cognitifs majeurs des troubles cognitifs mineurs. Ces troubles se distinguent par l'atteinte de l'autonomie du patient (48). Des critères diagnostiques spécifiques à la maladie de Parkinson ont récemment été définis (49,50). Les troubles cognitifs peuvent toucher un seul domaine cognitif (atteinte de deux tests dans le même domaine) ou plusieurs domaines (au moins un test atteint dans deux domaines distincts).

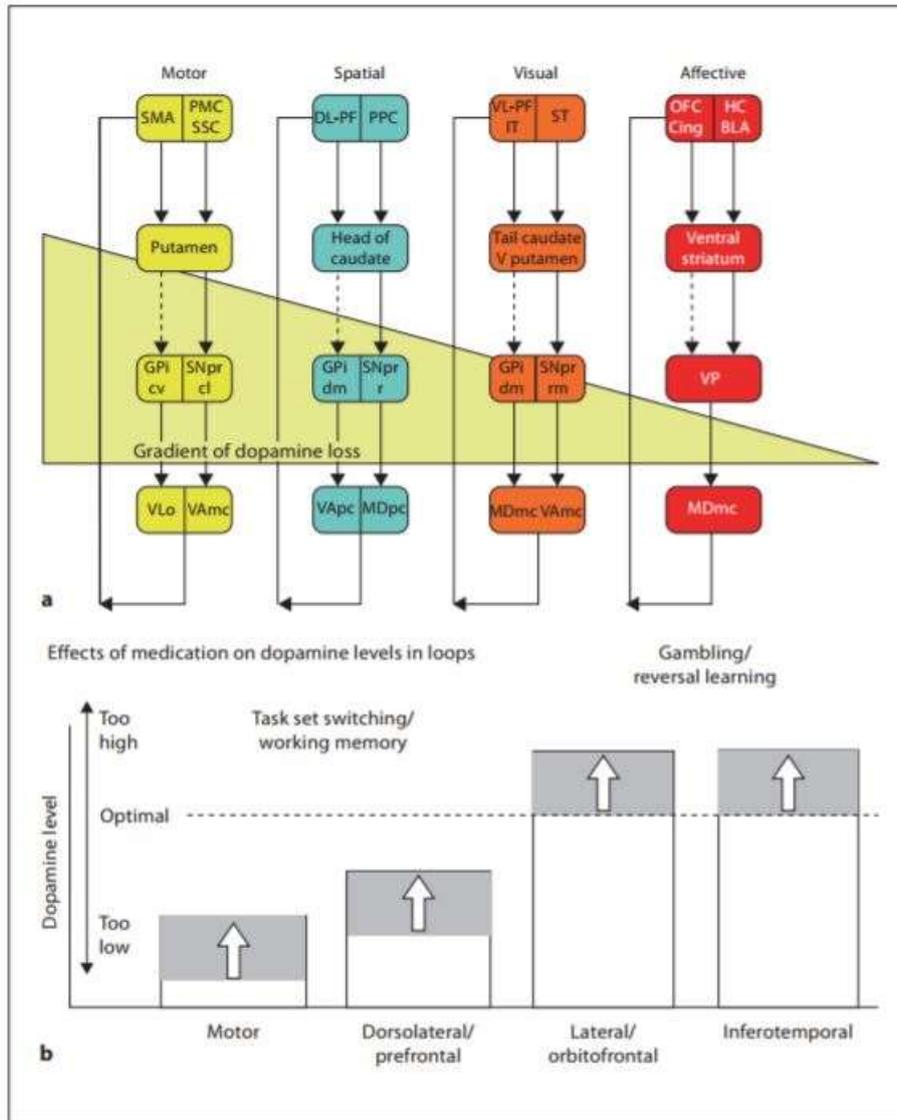
La prévalence des troubles cognitifs majeurs augmente avec l'âge. Ils peuvent toucher jusqu'à 80% des patients parkinsoniens au bout de 20 ans d'évolution (51).

Les troubles cognitifs mineurs sont présents dès le début de la maladie et concernent jusqu'à 40% des patients nouvellement diagnostiqués (52). L'existence de troubles cognitifs précoces a d'ailleurs été retirée des critères d'exclusion de la maladie en 2015 (7). Ces troubles sont un facteur prédictif de développement de trouble cognitif majeur (53). Les profils cliniques de ces patients semblent différer des patients sans atteinte cognitive. En effet l'équipe de Yarnall *et al.* (52) a montré que ces patients sont significativement plus vieux, avec un niveau d'éducation plus faible, une sévérité de la maladie et un score de dépression plus important.

Certains facteurs ont été identifiés comme prédictifs d'un transfert plus rapide vers des troubles cognitifs majeurs : un âge plus vieux au début des symptômes (supérieur à 72 ans), des performances médiocres aux tests des fluences

sémantiques et à la copie des pentagones enlacés au MMSE (*Mini Mental State Examination*) (54).

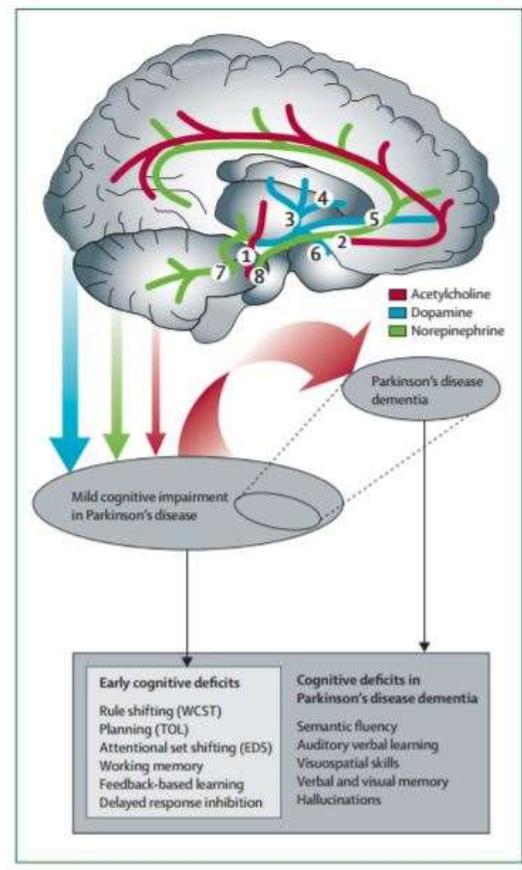
Une atteinte dysexécutive est caractéristique de la maladie de Parkinson et est attribuée à la déplétion dopaminergique de la partie dorsale du striatum (21,55–57), altérant ses connexions avec le cortex préfrontal (32). En effet une déplétion dopaminergique expérimentale entraîne des dysfonctions exécutives (58) et l'instauration d'un traitement dopaminergique améliore certains domaines cognitifs (21) notamment la mémoire de travail spatiale et les fonctions de planification (21,59). Ceci est également corroboré par la découverte de l'influence cognitive de certains polymorphismes génétiques impliqués dans la régulation dopaminergique (21,55). L'influence des traitements dopaminergiques sur la cognition n'est pas uniquement positive. Ils altèrent certains domaines cognitifs auparavant sains ou aggravent des déficits connus. Afin d'expliquer ce phénomène, il a été émis l'hypothèse d'un surdosage dopaminergique des régions du striatum ventral, épargnées à la phase précoce de la maladie (**Figure 8**) (18,21,55,56). Ces régions sont connectées au cortex orbitofrontal (32). L'inondation dopaminergique de ces régions entraîne la réapparition de la distractibilité et les altérations observées lors des tâches d'apprentissage inversé (21,56). Cette hypothèse explique également la diminution de sensibilité au système de récompense en supprimant l'effet de la libération sur un mode dit « phasique » de dopamine par surabondance dans le système méso-limbique (59–64).



**Figure 8 : Hypothèse du "surdosage" dopaminergique : Hétérogénéité de la déplétion dopaminergique dans les systèmes des ganglions de la base pouvant expliquer que l'apport de Dopamine permet une amélioration motrice et de la flexibilité mentale mais une détérioration des résultats lors des tâches testant l'inhibition et le mémoire visuelle. Reproduite à partir de Kehagia & al. (59).**

SMA : aire motrice supplémentaire, SSC : cortex somatosensoriel, PMC : cortex prémoteur, PPC : cortex pariétal postérieur, DL-PF : cortex préfrontal dorso-latéral, VL-PF : cortex préfrontal ventro-latéral, ST : cortex temporal supérieur, OFC : cortex orbitofrontal, Cing : cortex cingulaire, HC : hippocampe, BLA : amygdale basolatérale, V putamen : putamen ventral, GPi : Globus pallidus internus, VP : pallidum ventral, SNpr : substantia nigra pars reticulata, cv : caudoventral, cl : caudolatéral, dm : dorsomédial, r : rostral, rm : rostromédial, VLo : thalamus ventro-latéral, VA : Thalamus ventro-antérieur, MD : thalamus médio-dorsal, mc : magnocellulaire, pc : parvocellulaire

Des atteintes des fonctions mnésiques et visuo-spatiales ont également été mises en évidence. L'atteinte mnésique, longtemps attribuée à un déficit de récupération de l'information, secondaire à l'atteinte dysexécutive, semble plus complexe (65,66). En effet un défaut d'encodage a été décrit suggérant une implication temporelle aux troubles cognitifs des patients (65,66). L'atteinte visuo-spatiale est aussi à distinguer de l'atteinte dysexécutive et est en lien avec une atteinte corticale postérieure, plus particulièrement pariétale (67). Ces altérations ne seraient pas dues à l'atteinte dopaminergique, mais à une atteinte des systèmes cholinergique, sérotoninergique et noradrénergique (59). Ces neurotransmetteurs participent également à l'atteinte dysexécutive de la maladie (**Figure 9**) (21,59).

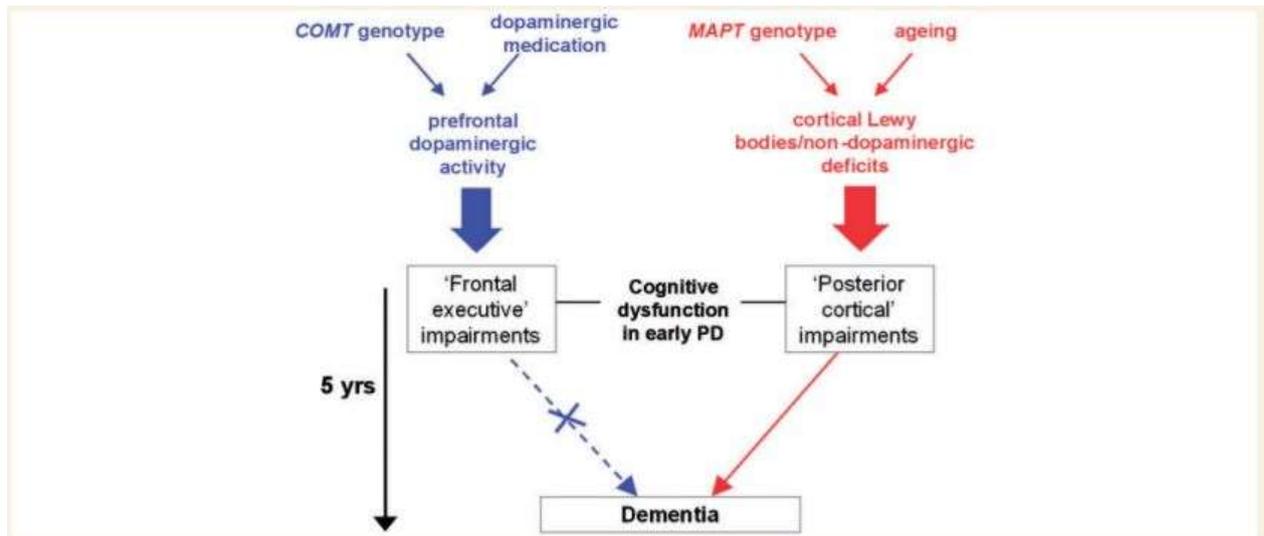


**Figure 9 : Atteinte cognitive dans la maladie de Parkinson.** Reproduite à partir de Kehagia & al. (21)

Les troubles caractérisant le syndrome dysexécutif dans le trouble cognitif mineur de la maladie de Parkinson précoce sont médiés principalement par un dysfonctionnement dopaminergique nigro-strié (bleu). Le dysfonctionnement noradrénergique (vert) entraîne un déficit attentionnel. Un déficit cholinergique frontal (rouge) participe aux troubles cognitifs mineurs de la maladie de Parkinson. La régulation cognitive médiée par le système cholinergique a probablement un rôle clé dans la survenue d'une démence parkinsonienne (flèche rouge). Les voies cholinergiques proviennent du noyau pédonculo-pontin, se dirigent vers le thalamus (1) et du noyau basal de Meynert vers le néocortex (2). Les voies dopaminergiques dites nigrostriées, partent de la substantia nigra (pars compacta) et se dirigent vers le striatum (3) ; la voie méso-limbique, de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens (4) ; la voie méso-corticale, de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex frontal (5) ; la voie tubéro-infundibulaire, de l'hypothalamus vers l'hypophyse (6). Les voies noradrénergiques partent du noyau tegmental latéral et vont vers l'amygdale et l'hippocampe (7) ; et du locus coeruleus vers l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale, le cortex et le cervelet (8). Les dysfonctionnements sérotoninergiques sont également présents dans la maladie de Parkinson (non représenté). WCST = Le Wisconsin Card Sorting Test. TOL = le test de Tower of London. EDS = extra-dimensional shifting.

### 1.3.1 Hypothèse du double syndrome

Au vu de l'hétérogénéité des troubles cognitifs liés à la maladie de Parkinson et de l'évolution cognitive différente des patients, l'équipe de Kehagia *et al.* (21,55,59) a proposé une dichotomie des troubles cognitifs en 2 syndromes, présents dans les troubles cognitifs mineur et majeur de la maladie de Parkinson (**Figure 10**) (54,59) :



**Figure 10** : Représentation schématique des dysfonctions cognitives dans la maladie de Parkinson et leurs relations avec le développement de troubles cognitifs majeurs dans les 5 ans. Reproduite à partir de Williams Gray & al. (54)

PD : Maladie de Parkinson

- Une atteinte dysexécutive reflétant une dysfonction striato-frontale, modulée par le système dopaminergique. Ce syndrome entraîne un défaut de planification, de mémoire de travail, d'inhibition des réponses et de contrôle attentionnel. Il est plus fréquent chez les patients présentant un trouble cognitif mineur, avec un phénotype clinique trémulant. Le traitement dopaminergique module ces troubles en les améliorant potentiellement mais également en les aggravant en cas de surdosage.
- Une altération des fonctions visuo-spatiales, mnésiques et des fluences sémantiques témoignant d'une atteinte corticale postérieure et temporale, liée à l'extension de la maladie (aux corps de Lewy) et à la perte secondaire de neurones cholinergiques. Ce sous-groupe est de moins bon pronostic, il

évolue plus fréquemment vers des troubles cognitifs majeurs. Les patients présentent plus fréquemment un syndrome akinétique au premier plan de la maladie avec une atteinte prononcée de la marche et de la posture. Les traitements cholinergiques apportent un bénéfice partiel dans ce syndrome.

## 1.4 Imagerie

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique. L'imagerie cérébrale a peu d'intérêt à visée diagnostique. Cependant il existe des anomalies structurelles et fonctionnelles en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Le développement de techniques d'analyse de volume, de forme et d'imagerie fonctionnelle a permis une description de ces modifications permettant une meilleure compréhension des mécanismes sous tendant la pathologie.

### 1.4.1 Troubles cognitifs et IRM

#### 1.4.1.1 Troubles cognitifs et atrophie

Il est aujourd'hui bien établi qu'il existe un lien entre atrophie corticale globale et trouble cognitif majeur dans la maladie de Parkinson (68). Ce lien est plus débattu dans les troubles cognitifs mineurs. Certains auteurs ont décrit une atrophie des cortex temporal, pariétal et frontal (69). Plus particulièrement un lien entre atrophies hippocampique et thalamique et des troubles de l'encodage a été démontré (52,69–71). Enfin un amincissement cortical frontal paraît prédictif d'un déclin cognitif plus rapide et ces régions corticales s'amincissent plus vite chez les patients avec des troubles cognitifs (72).

#### 1.4.1.2 Troubles cognitifs et atteinte de la substance blanche

Des anomalies de la substance blanche étendues ont été mis en évidence quel que soit le stade des troubles cognitifs et semblent précéder l'atrophie corticale (69,73). En effet on note une réduction de la fraction d'anisotropie reflétant des altérations axonales chez les patients parkinsoniens, suggérant une atteinte initiale de l'axone précédant l'atteinte du corps cellulaire. Ces atteintes chez les patients atteints de

trouble cognitif mineur sont fréquemment retrouvées dans les régions frontales et temporales (69,74,75).

Certaines équipes ont par ailleurs identifié une association entre déclin cognitif et hyper-signaux de substance blanche d'origine vasculaire dans la maladie de Parkinson et ces lésions seraient un facteur prédictif de démence (76,77).

#### 1.4.2 Quantification de la charge en fer

Il a été démontré une accumulation de fer dans la *substantia nigra pars compacta* dans la maladie de Parkinson, corrélée à la sévérité motrice clinique (78–80) et qui semble précéder l'atrophie (26,78). Celle-ci reste débattue dans les ganglions de la base (79). Les dépôts de fer créent une inhomogénéité de champ magnétique entraînant un déphasage des protons à leurs contacts aboutissant à une modification du signal IRM. La séquence T2\* est particulièrement sensible à ces modifications et permet une quantification de la charge en fer (81). Chez les sujets sains, la charge en fer augmente avec l'âge et est corrélée aux mauvaises performances cognitives (82). A notre connaissance aucune étude n'a analysé la possible association entre atteinte cognitive dans la maladie de Parkinson et dépôts ferriques.

**Les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson sont fréquents et plusieurs profils cognitifs avec des évolutions différentes ont été décrits. Ils peuvent être aggravés par la stimulation cérébrale profonde. Si la démence est une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde, les profils cognitifs des patients candidats à la chirurgie n'ont été que peu décrits. Une identification de ces profils et des facteurs cliniques et anatomiques qui leurs sont associés est une première étape dans la mise en évidence des facteurs pronostiques d'évolution vers des troubles cognitifs majeurs et donc permettrait une meilleure sélection des patients.**

## 2 Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de l'étude est de caractériser les profils cognitifs de patients parkinsoniens candidats à une stimulation cérébrale profonde. L'hypothèse étant que les patients peuvent se distinguer en 4 profils distincts selon l'hypothèse du double syndrome : absence de trouble cognitif, signes striato-frontaux, signes cortico-postérieurs et signes mixtes : striato-frontaux et corticaux postérieurs.

Les objectifs secondaires sont :

- De comparer les caractéristiques cliniques et socio-démographiques des patients selon leur profil cognitif.
- De mettre en évidence des anomalies structurelles IRM associées aux profils cognitifs des patients. Notre hypothèse est que les patients présentant un trouble cognitif même mineur présentent une atrophie corticale et des noyaux gris centraux, une surcharge en fer au niveau striatal, ainsi que des anomalies de substance blanche plus importante que les patients sans trouble cognitif.

### 3 Méthodes

Il s'agit d'une étude ancillaire d'un programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N) visant à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration de la qualité de vie suite à une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques (*Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease* - PREDI-STIM). Il est prévu que 1.000 patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde soient inclus. Il s'agit donc d'une cohorte observationnelle, multicentrique étudiant des données récoltées de manière prospective dans des centres de référence de la maladie de Parkinson en France. L'étude a débuté en janvier 2015 et est toujours en cours. Les données analysées dans notre travail étaient celles récoltées lors de l'inclusion dans l'étude.

#### 3.1 Patients

##### 3.1.1 Critères d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude les patients répondant aux critères suivants :

- Présentant une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de Gibb (83)
- Pour qui une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique bilatérale était envisagée
- Bénéficiant d'un bilan pré thérapeutique
- Capable de fournir un consentement libre et éclairé
- Ayant lu la lettre d'information et signé le consentement à participer à l'étude
- Ayant une efficacité cognitive globale préservée (définie par un score au *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) (84) d'au moins 22 (85))

### 3.1.2 Critères d'exclusion

Etaient exclus de l'étude les patients n'ayant pas bénéficié d'une exploration cognitive approfondie selon les recommandations françaises (86).

### 3.1.3 Ethique

Toutes les analyses cliniques ont été réalisées conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Tous les participants ont fourni un consentement écrit et éclairé avant l'inclusion. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Lille (numéro de référence du comité de protection des personnes Nord-Ouest IV : 13/23, délivré le 09/04/2013). La base de données était déclarée à la commission de protection des personnes et des données numériques.

## 3.2 Données socio-démographiques et cliniques étudiées

Pour chaque patient était recueilli :

- L'âge.
- Le sexe.
- Le niveau socio-culturel (classé en 3 groupes : niveau primaire (aucune étude, certificat d'étude, Brevet d'étude du premier cycle (BEPC), Brevet d'études professionnelles (BEP), Certificat d'aptitude professionnelle (CAP)) / niveau secondaire (Baccalauréat (BAC)) / niveau supérieur (études supérieures (BAC+)).
- Les antécédents vasculaires : les patients avec au moins un antécédent vasculaire étaient comptabilisés.
- Les facteurs de risque vasculaire classés en trois groupes : 0 : aucun facteur de risque, 1 : un facteur de risque, 2 : au moins deux facteurs de risque.
- La durée d'évolution de la maladie de Parkinson.

- Les résultats à la sous-échelle motrice de l'échelle MDS-UPDRS (87) (partie III) : meilleurs résultats lors du test d'administration aiguë de L-Dopa (*Best ON*) et résultats sans traitement (*Worst OFF*). Cette échelle permet d'évaluer la sévérité des symptômes moteurs de la maladie.
- La latéralité des symptômes moteurs calculés à partir des scores sans traitement de l'échelle MDS-UPDRS-III (*Worst OFF*).
- Le phénotype clinique des patients classé en : Akinéto-rigide (A/R), Trémulant (TD) et mixte (Mx), calculé à partir des scores sans traitement de l'échelle MDS-UPDRS (*Worst OFF*) et selon la formule proposée par l'équipe de Schiess (88). Seul le détail des scores de l'échelle MDS-UPDRS-III était disponible dans notre étude, nous avons donc modifié l'échelle proposée par Schiess en retirant les deux items de la sous-échelle MDS-UPDRS-II utilisés dans la formule initiale. Le détail des items utilisés et le calcul de ratio permettant la classification des sous-groupes sont présentés en **Annexe 1**.
- La dopa-sensibilité calculé selon les scores Best ON et OFF :
 
$$DopaSe = [1 - (BestON \div OFF)] \times 100$$
- La gravité de la maladie selon les stades de Hoehn & Yahr (13) sous traitement (ON) et sans traitement (OFF).
- Les traitements antiparkinsoniens en cours permettant de calculer la dose journalière équivalente L-Dopa (89).

### 3.2.1 Données comportementales

Etaient étudiées :

- La sévérité des troubles dépressifs via l'échelle *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (90). Un score supérieur à 7 témoigne d'une dépression.

- La sévérité des troubles anxieux via l'échelle *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) (91). Un score supérieur à 17 témoigne d'une anxiété modérée à sévère.
- La sévérité de l'apathie via l'échelle *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) (92). Un score supérieur à - 22 témoigne d'une tendance à l'apathie.
- La présence ou non d'hallucinations grâce à l'item 2 de MDS-UPDRS-I. la présence d'hallucination était caractérisée par un score supérieur ou égal à 1.

### 3.2.2 Exploration cognitive

L'efficacité cognitive globale était évaluée via la MOCA (84) (un score inférieur à 26/30 est considéré comme pathologique et un score inférieur à 22/30 serait témoin d'un trouble cognitif majeur (85)). Puis une évaluation cognitive approfondie était effectuée pour chaque patient selon les recommandations françaises (86). Les cinq principaux domaines cognitifs étaient évalués par les deux tests cognitifs suivants :

- Attention et mémoire de travail :
  - Empans de chiffres endroit et envers selon la 4<sup>e</sup> édition de l'échelle de Wechsler (WAIS-IV) (93)
  - *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) (94)
- Fonction exécutive
  - *Color-Word Interference Test* (D-KEFS) (95)
  - *Letter-Number Sequencing task* (version orale du *Trail making test*) (96)
- Mémoire épisodique
  - Rappel libre/rappel indicé 16 items (97)
  - *10/36 Spatial Recall Test* (97)

- Fonction visuo-spatiale
  - *Benton Judgement of Line Orientation Test* (15-item) (BJLOT) (98)
  - *CLOX clock-drawing test* (99)
- Langage
  - *Boston Naming Test* (15-item modèle court) (BNT) (100)
  - Fluence catégorielle (60 sec)

### 3.3 Acquisition IRM et analyses

Tous les patients bénéficiaient d'une IRM 3 Tesla lors de l'inclusion dans le protocole (marque Philips, Siemens ou General Electrics selon le centre d'inclusion).

Toutes les IRM étaient centralisées au Centre d'acquisition et de traitement des images (CATI), plateforme nationale dédiée aux études de neuro-imagerie multicentriques. Cette plateforme permet une standardisation des acquisitions et leur homogénéité en validant chaque séquence sur chaque machine et un contrôle de la qualité des images.

Les séquences utilisées pour cette étude étaient : 3D-T1, FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) et séquence multi-échocs pondérés en T2\* nommée MULTI-GRE. Les caractéristiques IRM selon les centres sont détaillées en **Annexes 2, 3 et 4**.

Pour chaque patient étaient effectuées des analyses de :

- Structure corticale par morphométrie voxel-à-voxel (*Voxel-Based Morphometry* : VBM).
- Epaisseur corticale.
- Volume et forme : des putamens et noyaux caudés.

- Volume des hippocampes.
- Calcul de la charge en fer du striatum via la mesure du R2\*.
- Lésions vasculaires de substance blanche.

### 3.3.1 Voxel-Based Morphometry

L'analyse par VBM permet d'évaluer les variations du volume des tissus cérébraux avec une bonne spécificité régionale (101,102). Elle s'effectue à partir des séquences IRM pondérées en T1. L'analyse s'effectue en plusieurs étapes :

1. Segmentation tissulaire : différenciation des substances grise, blanche et du liquide céphalo-rachidien.
2. Normalisation spatiale : les tissus d'intérêt sont normalisés dans un espace commun créé à partir d'un atlas stéréotaxique standardisé.
3. Puis un lissage spatial est effectué permettant de compenser les imperfections de la normalisation en s'assurant que les erreurs engendrées par la normalisation suivent une distribution gaussienne. Dans notre étude le lissage était fixé à 10 mm.
4. Une comparaison statistique voxel par voxel peut alors être effectuée entre les groupes de sujets.

L'analyse VBM a été effectuée avec le logiciel SPM v12 (103).

### 3.3.2 L'épaisseur corticale

A partir des séquences IRM pondérées en T1 des patients, l'épaisseur corticale est estimée en plusieurs étapes (104) :

1. Segmentation tissulaire : extraction des interfaces substance grise – substance blanche et substance grise – liquide céphalo-rachidien.
2. Calcul de l'épaisseur entre ces deux surfaces.

3. Normalisation dans un repère commun.
4. Lissage spatial (10 mm).
5. Comparaisons statistiques.

Les comparaisons d'épaisseur corticale ont été réalisées avec le logiciel FreeSurfer v5.3 (105).

### 3.3.3 Volume des structures sous-corticales

Les volumes des noyaux caudés et des putamens étaient segmentés automatiquement par le logiciel FreeSurfer (105). Chaque segmentation était vérifiée visuellement et corrigée manuellement par deux expérimentateurs indépendants et en aveugle des profils cognitifs des patients.

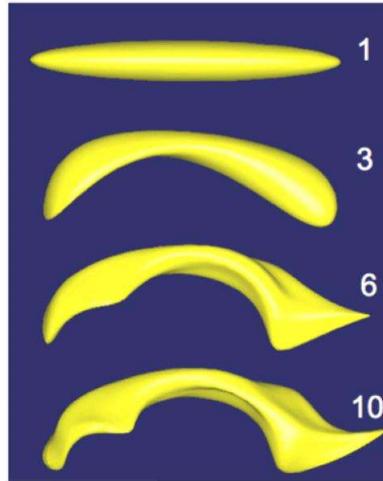
La segmentation hippocampique a été réalisée grâce au logiciel SACHA (106).

### 3.3.4 Analyse de forme

Une analyse de forme des putamens et noyaux caudés de chaque hémisphère a été effectuée par modélisation en harmoniques sphériques (*Spherical Harmonics* : SPHARM) (107). Dans ce modèle la forme est décrite comme une association d'harmoniques. Elle s'effectue en plusieurs étapes :

- Segmentation des noyaux et ré-échantillonnage avec une résolution isotrope de 0,5 mm.
- Conversion des voxels de surface du noyau segmenté, en maillage tridimensionnel.
- Calcul d'un paramétrage sphérique du noyau permettant de représenter le noyau en fonctions dites de base selon des harmoniques. Chaque description SPHARM est composée d'un ensemble de coefficients pondérant

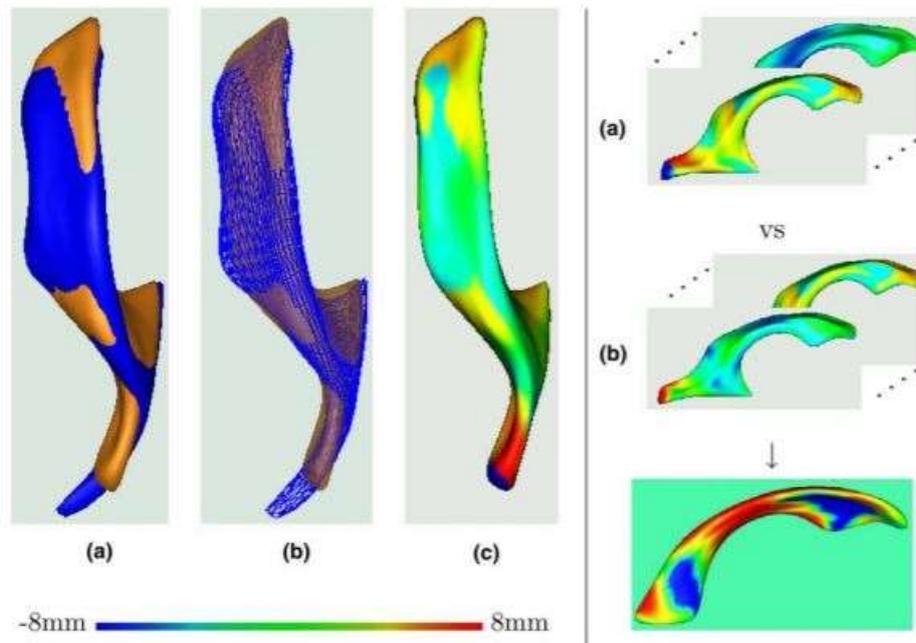
les fonctions de base. Plus le nombre de coefficients est important, plus le modèle est précis (**Figure 11**).



**Figure 11 : Ventricule latérale selon l'analyse de forme SPHARM. Présentation de 4 coefficients (harmoniques : 1, 3, 6, 10). Reproduite selon Styner & al. (107)**

*Plus le coefficient augmente plus le modèle est précis.*

- Calcul d'un pôle Nord vs. Sud et d'un méridien de chaque structure.
- Calcul d'un modèle de distribution de points (PDM) grâce à une subdivision selon un icosaèdre uniforme.
- Alignement et mise à l'échelle des différentes structures.
- Création d'un modèle standard : moyenne de tous les structures.
- Pour chaque objet, calcul de la distance entre chaque point de la structure et son correspondant du modèle standard permettant d'établir une carte de déformation pour chaque noyau et de comparer ces déformations entre les groupes (**Figure 12**).



**Figure 12 : analyse de forme selon SPHARM-PDM. Reproduite selon Styner & al. (108)**

A gauche : cartographie de la distance signée entre un objet individuel en bleu et le modèle standardisé en orange. (a) Objets après alignement et mise à l'échelle. (b) mais le modèle est schématisé en transparent et l'objet en maillage. (c) cartographie des distances selon un code couleur représentant les distances entre chaque point associé.

A droite : modélisation de l'analyse statistique : pour 2 groupes d'objets, les cartographies des distances sont comparées statistiquement. Cartographie des différences significatives selon un code couleur (différence non significative en bleu, différence significative (verte : faible, à rouge : forte).

### 3.3.5 Surcharge en fer

A partir des séquences MULTIGRE comprenant 5 à 6 échos selon les centres, étaient générées des cartographies  $T2^*$  et leurs inverses  $R2^*$  ( $R2^* = 1/T2^*$ ). Des courbes de décroissance exponentielle du signal  $T2^*$  étaient calculées pour chaque sujet, voxel par voxel. A chaque moment donné, l'intensité du signal était définie par l'équation :  $S = S_0 e^{-TE/R2^*}$  où TE était le temps d'échos et  $R2^*$  était donc la pente de la courbe. Les régions d'intérêt entourées sur l'imagerie T1 étaient recalées linéairement sur l'imagerie  $T2^*$  en utilisant le logiciel SPM v12 (103). Le temps moyen  $R2^*$  ( $s^{-1}$ ) a été calculé pour chaque région d'intérêt définie et délimitée antérieurement (putamens, noyaux caudés). Le fer en augmentant l'aimantation

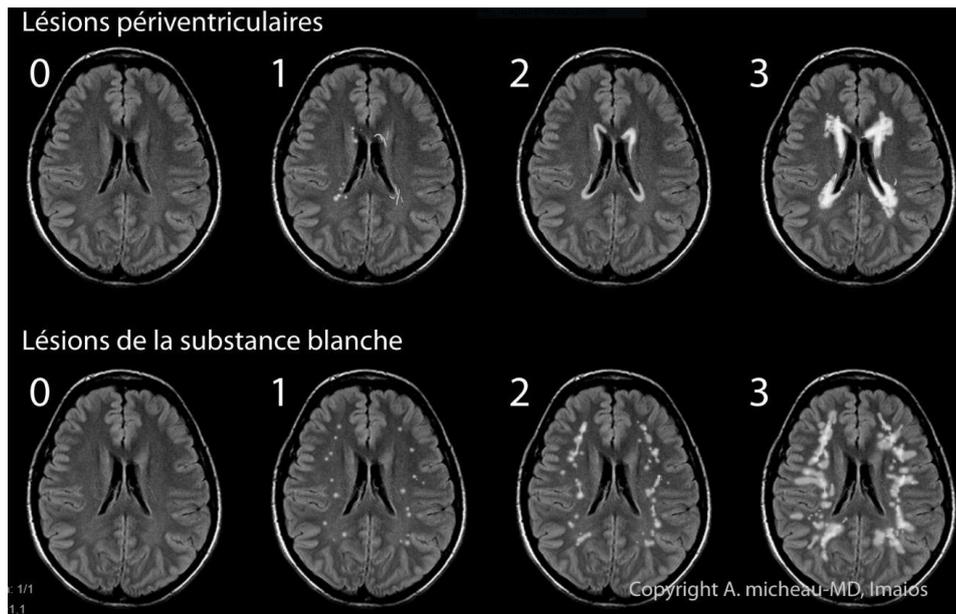
locale entraîne une modification du champ magnétique, diminue le temps de relaxation et donc augmente le R2\*.

### 3.3.6 Lésions de substance blanche

A partir des images FLAIR, les anomalies de substance blanche d'origine vasculaire ont été évaluées et classées selon l'échelle FAZEKAS (109) par 2 expérimentateurs indépendants, en aveugle des profils cognitifs des patients.

Nous avons différencié 2 sous-types :

- Anomalies péri-ventriculaires :
  - Grade 0 (absence) : absence d'anomalie.
  - Grade I (léger) : hyper-signaux présents au niveau des extrémités des ventricules et/ou hyper-intensité linéaire le long des ventricules.
  - Grade II (moyen) : « halo » hyper-intense.
  - Grade III (sévère) : hyper-signaux irréguliers s'étendant dans la substance blanche profonde.
- Anomalies de substance blanche profonde :
  - Grade 0 (Absence) : absence d'hyper-signaux.
  - Grade I (léger) : foyers ponctuels hyper-intenses.
  - Grade II (moyen) : foyers hyper-intenses peu confluentes.
  - Grade III (sévère) : larges zones hyper-intenses confluentes.



**Figure 13 : Echelle de FAZEKAS.** Reproduite à partir du logiciel d'imagerie Imaios.

*Lésions péri-ventriculaire : 0 : Pas de lésion ; 1 : Punctiformes ou fines lignes ; 2 : Halo ; 3 : Extensives à la substance blanche.*

*Lésions de la substance blanche profonde : 0 : Pas de lésion ; 1 : Punctiformes ; 2 : Confluence débutante ; 3 : Multiples zones confluentes.*

En cas de résultats discordants entre les deux expérimentateurs, une nouvelle analyse visuelle conjointe était réalisée.

### 3.4 Données statistiques

#### 3.4.1 Analyse de l'objectif principal

Pour chaque domaine cognitif étudié, un score aux 2 tests inférieur ou égal à 1,65 écarts-type de la moyenne (soit au moins 1,5 déviation standard en dessous de la moyenne, selon les recommandations actuelles (49)) ou au 5<sup>e</sup> percentile (données normatives), caractérisait une déficience du domaine.

Selon leurs performances cognitives, les patients étaient classés en 4 groupes :

- Groupe I : absence de trouble cognitif.
- Groupe II : dysfonction striato-frontale :
  - o Déficit attentionnel et en mémoire de travail et/ou des fonctions exécutives.
  - o Absence d'atteinte mnésique, langagière et visuo-spatiale.
- Groupe III : atteinte corticale postérieure et temporale :
  - o Atteinte mnésique, langagière et/ou visuospatiale.
  - o Absence de déficits attentionnel, de mémoire de travail et attentionnel.
- Groupe IV : profil mixte.

### 3.4.2 Analyses des critères de jugement secondaires

#### 3.4.2.1 Données démographiques, cliniques, comportementales

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.3.1).

Les variables quantitatives ont été représentées par la moyenne et l'écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en termes d'effectif et de pourcentage.

Pour les variables quantitatives, une analyse de variance (ANOVA) à un facteur a été réalisée. Lorsque ces variables ne suivaient pas une loi normale ou en cas d'hétéroscédasticité, un test de Kruskal-Wallis était utilisé. Le nombre de degrés de liberté était fixé à 2.

Pour les variables qualitatives un test de Chi-2 était employé.

Le seuil de significativité était fixé à 5% ( $p < 0,05$ ) pour l'ensemble de ces analyses.

Dans un second temps, les variables significatives étaient analysées plus spécifiquement avec une comparaison entre les groupes deux à deux à l'aide du test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Pour limiter le risque d'erreurs du fait des comparaisons multiples, une correction était appliquée grâce à la procédure de Benjamini-Hochberg. Le seuil de significativité ajusté était de 0,033.

#### 3.4.2.2 Données d'imagerie

Afin de limiter les biais liés à la différence d'effectif entre le groupe I et les deux autres groupes, un groupe plus restreint de patients sans trouble cognitif a été créé (groupe I'). Pour cela nous avons sélectionné certains patients du groupe I en effectuant un appariement strict entre les groupes I et II selon le sexe, l'âge et le niveau socio-culturel. Les patients du groupe I' étaient comparés au patient du groupe I pour contrôler l'homogénéité des deux groupes.

##### 3.4.2.2.1 Voxel-Based Morphometry

Une méthode statistique d'inférence a été réalisée basée sur des permutations pour un seuillage non-paramétrique. La comparaison a été réalisée à l'échelle du voxel. Les résultats ont été corrigés pour les comparaisons multiples grâce à la méthode « *family-wise error rate* » (FWER). Les groupes ont été comparés deux à deux et des cartographies des valeurs de  $p < 0,05$  ont été établies.

##### 3.4.2.2.2 Epaisseur corticale

Des comparaisons inter-groupes ont été réalisées au moyen d'un modèle linéaire général à l'échelle du vertex. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

#### 3.4.2.2.3 Volumes des structures sous corticales

Le volume de chaque structure était normalisé par le volume intra-crânial total (VIT). Un test de Kruskal-Wallis a été appliqué pour permettre la comparaison inter-groupes. Le seuil de significativité était fixé à  $p < 0,05$  et le nombre de degrés de liberté à 2. En cas de résultats significatifs, des comparaisons entre les groupes deux à deux étaient réalisées grâce au test U de Mann-Whitney. Une correction par la méthode de Benjamini-Hochberg était appliquée pour limiter les biais liés aux comparaisons multiples. Le seuil de significativité ajusté était à 0,033.

#### 3.4.2.2.4 Analyse de forme

Les déformations des structures sous-corticales ont été comparées deux à deux entre chaque groupe à l'aide d'un test de permutation basé sur une analyse de covariance multivariée (MANCOVA). Cette méthode non-paramétrique basée sur des permutations permet l'obtention d'une carte des valeurs de  $p < 0,05$ , corrigée par la suite avec la méthode « *false discovery rate* » (FDR).

#### 3.4.2.2.5 Cartographie R2\*

Les scores moyens de R2\* étaient comparés grâce à une analyse de variance (ANOVA) à un facteur. Lorsque ces variables ne suivaient pas une loi normale ou en cas d'hétéroscédasticité, un test de Kruskal-Wallis était utilisé. Le nombre de degrés de liberté était fixé à 2.

#### 3.4.2.2.6 Lésions de substance blanche

Deux profils ont été établis à partir des scores à l'échelle de Fazekas (109) : un profil « léger » regroupant les scores 0 - 1 et un profil « modéré à sévère » regroupant les scores 2 - 3. Des comparaisons inter-groupes ont été réalisées au moyen du test exact de Fisher. Le seuil de significativité était fixé à  $p < 0,05$ .

## 4 Résultats

Trois cent quatre-vingts patients ont été inclus dans l'étude PREDI-STIM de janvier 2015 à mars 2017. Cent quatre-vingt-quatre patients avaient bénéficié d'un bilan neuropsychologique approfondi, permettant leurs inclusions dans notre étude (**Figure 14**). Parmi eux on comptait une majorité d'hommes (127 hommes, 69%) et l'âge moyen à l'inclusion était de 59,57 ( $\pm 8,29$ ) ans.

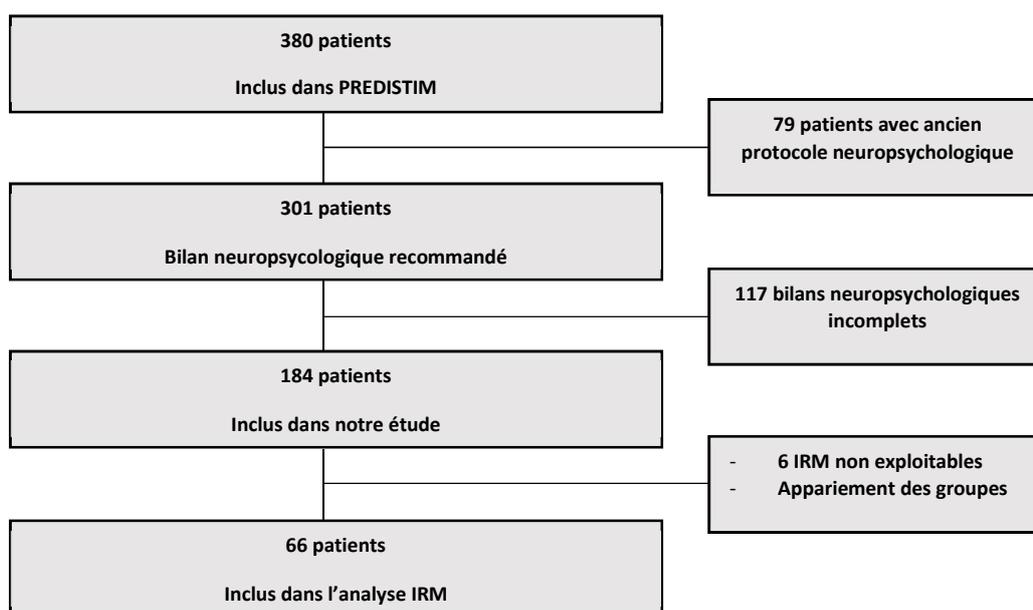
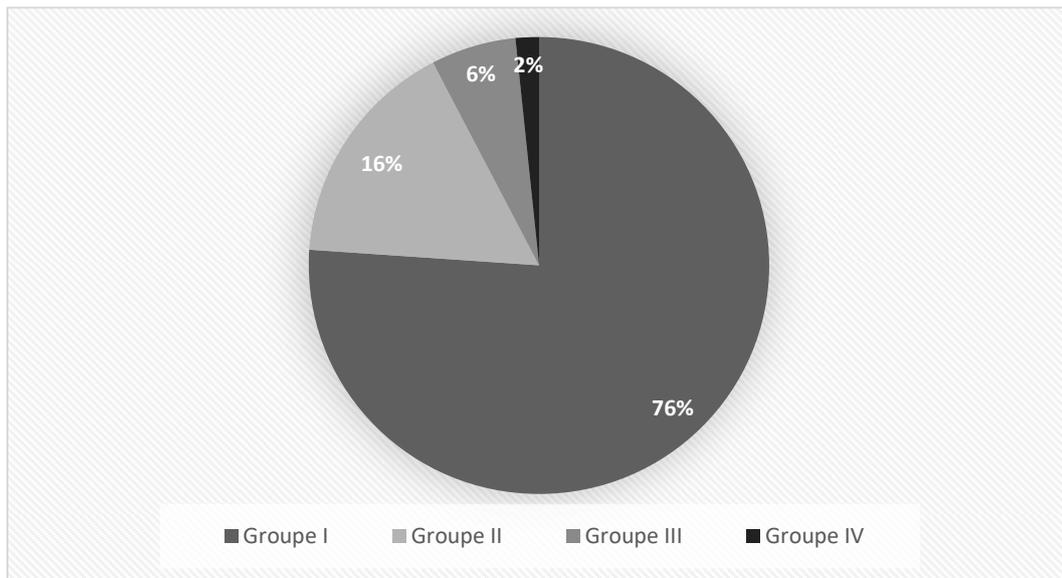


Figure 14 : Diagramme de flux

### 4.1 Profils neuropsychologiques

A partir des résultats aux différents tests cognitifs les patients ont été répartis en 4 profils définis (**Figure 15**). Cent quarante patients (76,09%) patients ne présentaient aucun trouble cognitif (Groupe I), trente (16,30%) présentaient une dysfonction striato-frontale (Groupe II), onze (5,98%) présentaient des signes corticaux postérieurs et temporaux (Groupe III) et trois (1,63%) avaient un profil mixte (groupe IV).



**Figure 15 : Répartition des patients selon les profils cognitifs.**

*Groupe I : absence de trouble cognitif ; Groupe II : dysfonction striato-frontale ; Groupe III : signes corticaux postérieurs et temporaux ; Groupe IV : profil mixte*

Devant le faible effectif du Groupe IV, les groupes III et IV ont été regroupés dans un nouveau profil caractérisé par des patients avec au moins des signes corticaux postérieurs et temporaux (Groupe III'). Ce groupe représente 7,61% des patients (n=14).

## 4.2 Données cliniques et démographiques

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 1**. Le phénotype clinique n'a pas pu être calculé pour six patients du groupe I et un patient du groupe II.

	Groupe I (n=140)	Groupe II (n=30)	Groupe III' (n=14)	p
Age (ans)	59,46 ± 8,29	58,63 ± 9,39	62,71 ± 5,00	NS
Hommes	94 (67,14)	24 (80,00)	9 (64,29)	NS
Femmes	46 (32,86)	6 (20,00)	5 (35,71)	
NSC (%)				NS
1	NSC 1 : 64 (45,71)	NSC 1 : 13 (43,33)	NSC 1 : 11 (78,57)	
2	NSC 2 : 17 (12,15)	NSC 2 : 6 (20,00)	NSC 2 : 1 (7,14)	
3	NSC 3 : 59 (42,14)	NSC 3 : 11 (36,67)	NSC 3 : 2 (14,29)	
FdR Vasc (%)				NS
0	93 (66,43)	22 (73,33)	7 (50)	
1	32 (22,86)	4 (13,33)	3 (21,43)	
2	15 (10,71)	4 (13,33)	4 (28,57)	
ATCD Vasc (%)	5 (3,57)	1 (3,33)	2 (6,67)	NS
Durée de la maladie (ans)	10,14 ± 4,37	9,37 ± 3,40	10,07 ± 4,98	NS
% Dopa-sensibilité	74,94 ± 14,43	71,17 ± 13,82	65,85 ± 15,82	0,051
MDS-UPDRS-III – Best ON	10,35 ± 6,95	12,66 ± 8,71	15,86 ± 8,62	<b>0,031*</b>
MDS-UPDRS-III – OFF	42,56 ± 15,67	43,38 ± 15,94	45,93 ± 11,21	NS
Latéralité (%)				NS
Côté Droit	52 (37,14)	15 (50)	7 (50)	
Côté Gauche	88 (62,86)	15 (50)	7 (50)	
Sous-groupes moteur (%)				NS
A/R	116 (84,67)	20 (68,97)	12 (85,71)	
TD	17 (12,41)	7 (24,14)	2 (14,29)	
Mx	4 (2,92)	2 (6,90)	0 (0)	
H&Y				NS
ON	1,37 ± 0,91	1,77 ± 0,99	1,62 ± 0,65	
OFF	2,79 ± 0,87	2,86 ± 0,71	3,00 ± 0,68	NS
LED (mg/jour)	1304,04 ± 563,87	1370,98 ± 458,01	1371,42 ± 410,91	NS
MOCA (/30)	27,28 ± 1,78	26,23 ± 2,46	26,07 ± 2,23	<b>0,025*</b>
HDRS (/52)	4,63 ± 3,75	7,47 ± 6,03	5,64 ± 3,10	<b>0,047*</b>
HARS (/56)	5,99 ± 4,86	8,43 ± 6,77	6,71 ± 4,89	NS
LARS (/36)	-28,97 ± 4,91	-27,60 ± 4,60	-26,14 ± 4,97	<b>0,034*</b>
MDS-UPDRS 1.2 (%)	19 (13,57)	7 (23,33)	3 (21,43)	NS
Patients avec score ≥ 1				

**Tableau 1 : résultats selon les variables socio-démographiques, cliniques et comportementales.**

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne ± écart-type et les variables qualitatives en effectif (pourcentage %) ; NS : Valeur non significative ; \* : valeurs significative ( $p < 0.05$ )

NSC : Niveau socio-culturel : 1 = niveau primaire, 2 = niveau secondaire, 3 = niveau supérieur ; FdR Vasc : facteurs de risque vasculaires ; ATCD Vasc : antécédents vasculaires ; Latéralité : latéralité des signes parkinsoniens ; A/R : akinéto-rigide ; TD : Trémulant H&Y ; Mx : Mixtes ; H&Y : Hoehn & Yahr ; LED : dose équivalente L-Dopa ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; HDRS : Hamilton Depression Rating Scale ; HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale ; LARS : Lille Apathy Rating Scale.

Les scores au *Best-ON* de la sous-échelle MDS-UPDRS-III et à la MOCA présentaient une différence statistiquement significative (MDS-UPDRS-III :  $p=0,031$  et MOCA :  $p=0,025$ ) entre les différents groupes.

Après comparaisons deux à deux le score *Best-ON* MDS-UPDRS-III était statistiquement plus élevé dans le groupe III' par rapport au groupe I ( $p=0,014$ ), témoignant de troubles moteurs plus importants. Aucune différence n'était mise en évidence entre les groupes I et II et II et III. La latéralité des symptômes parkinsoniens et la proportion des sous-types moteurs akinéto-rigide, trémulant ou mixte ne différaient pas entre les groupes.

On note une tendance non significative à une diminution de la dopa sensibilité chez les patients présentant une dysfonction cognitive ( $p=0,051$ ).

On notait une efficacité cognitive globale plus faible dans le groupe II par rapport au groupe I ( $p=0,033$ ). Aucune différence n'était retrouvée entre les groupes I et III' et entre les groupes II et III'. Tous les groupes de patients présentaient en moyenne une efficacité cognitive préservée définie par un score à la MOCA supérieur ou égal à 26.

Trente-quatre patients présentaient des symptômes dépressifs significatifs (score supérieur à huit à l'échelle HDRS) : dix-sept dans le groupe I, douze dans le groupe II et cinq dans le groupe III'. Aucun patient ne présentait de dépression sévère (score HDRS supérieur à 23). Deux patients dans le groupe I (1,45%), cinq dans le groupe II (16,67%) et 1 dans le groupe III' (7,14%) présentaient une dépression modérée (score HDRS compris entre 17 et 23). Quinze patients du groupe I (10,87%), sept patients du groupe II (23,33%) et quatre du groupe III' (28,57%) présentaient une dépression légère (score HDRS compris entre 8 et 16). Vingt

patients présentaient des signes d'apathie significatifs selon l'échelle LARS (quatorze patients dans le groupe I, deux dans le groupe II et quatre dans le groupe III'). Des différences significatives étaient mise en évidence concernant les scores de dépression à l'échelle HDRS ( $p=0,047$ ) et d'apathie à la LARS ( $p=0,034$ ). Les comparaisons deux à deux montraient des symptômes dépressifs significativement plus marqués dans le groupe II comparativement au groupe I ( $p=0,027$ ). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes I et III' et entre les groupes II et III'. Concernant l'apathie, lors des comparaisons deux à deux aucune différence n'était mise en évidence.

Les scores à l'échelles HARS ne présentaient pas de différence significative entre les différents groupes de notre étude. La présence d'hallucination évaluée par l'item de 2 de l'échelle MDS-UPDRS I ne différait pas selon les groupes. Aucun patient ne présentait un score supérieur à 1.

#### 4.3 Données d'imagerie

Les données IRM n'étaient pas exploitables pour deux patients du groupe II et quatre patients du groupe III' (IRM non disponibles, IRM 1.5 Tesla). Les analyses ont donc été effectuées pour vingt-huit patients du groupe II et dix patients du groupe III'.

Après appariements entre les groupes I et II sur le sexe, l'âge et le niveau socio-culturel, vingt-huit patients du groupe I ont été sélectionnés (Groupe I'). Les groupes I et I' étaient homogènes tant sur le plan des données socio-démographiques, cliniques, comportementales que sur les résultats aux différents tests cognitifs.

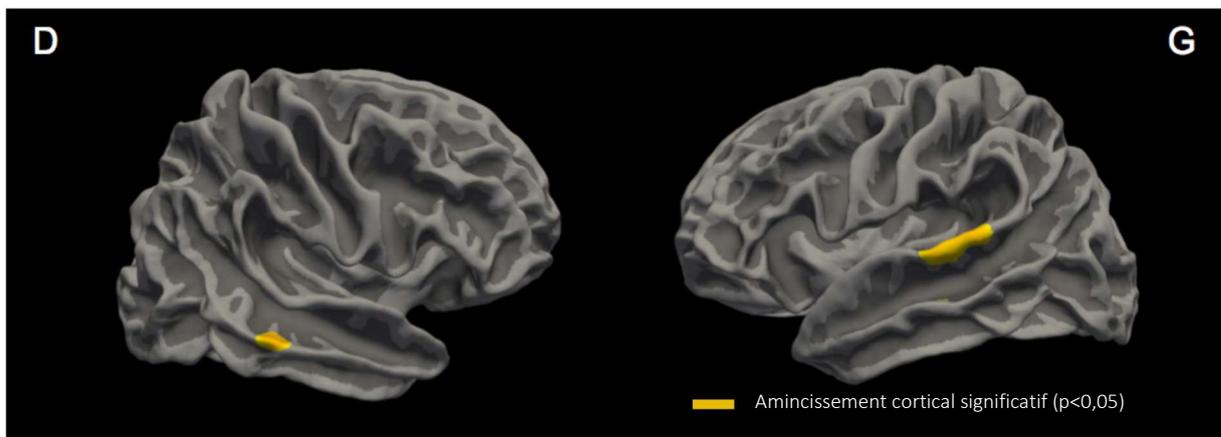
Au total les données IRM de soixante-six patients ont été analysées (Groupe I' :  $n=28$  ; Groupe II :  $n=28$  ; Groupe III :  $n=10$ ).

Les données socio-démographiques, et cliniques étaient homogènes entre les groupes I', II, III'. Aucune différence n'était mise en évidence entre les groupes tant sur le plan du centre d'inclusion où était réalisé l'IRM que sur l'expérimentateur ayant corrigé volumes des noyaux gris centraux segmentés.

#### 4.3.1 Voxel-Based Morphometry et épaisseur corticale

Aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence lors de l'analyse par VBM.

En comparant l'épaisseur corticale, les patients du groupe II présentaient par contre un amincissement cortical aux niveaux des gyrus temporal supérieur gauche et temporal moyen droit par rapport aux patients du groupe I' (**Figure 16**). Il n'était pas mis en évidence de différence significative avec le groupe III'.



**Figure 16 : différences d'épaisseur corticale entre les groupes I' et II.**

La zone en jaune représente la zone d'amincissement cortical significativement plus important dans le groupe II par rapport au groupe I'. D : droit ; G : gauche ( $p < 0.05$ ).

### 4.3.2 Volume des structures sous-corticales

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 2**.

	Groupe 1 (n=28)	Groupe 2 (n=28)	Groupe 3 (n=10)	Valeur de p
Putamen gauche (cm <sup>3</sup> )	4,368 ± 0,709	4,916 ± 0,789	4,913 ± 0,406	NS
Putamen droit (cm <sup>3</sup> )	4,447 ± 0,690	4,924 ± 0,871	4,881 ± 0,582	NS
Noyau caudé gauche (cm <sup>3</sup> )	3,482 ± 0,418	3,576 ± 0,500	3,674 ± 0,780	NS
Noyau caudé droit (cm <sup>3</sup> )	3,720 ± 0,570	3,648 ± 0,552	3,798 ± 0,840	NS
Hippocampe gauche (cm <sup>3</sup> )	3,068 ± 0,421	3,135 ± 0,354	3,271 ± 0,311	NS
Hippocampe droit (cm <sup>3</sup> )	3,159 ± 0,330	3,178 ± 0,367	3,299 ± 0,207	NS

**Tableau 2 : Résultats des analyses de volumétrie des structures sous-corticales et des lésions de substance blanche.**

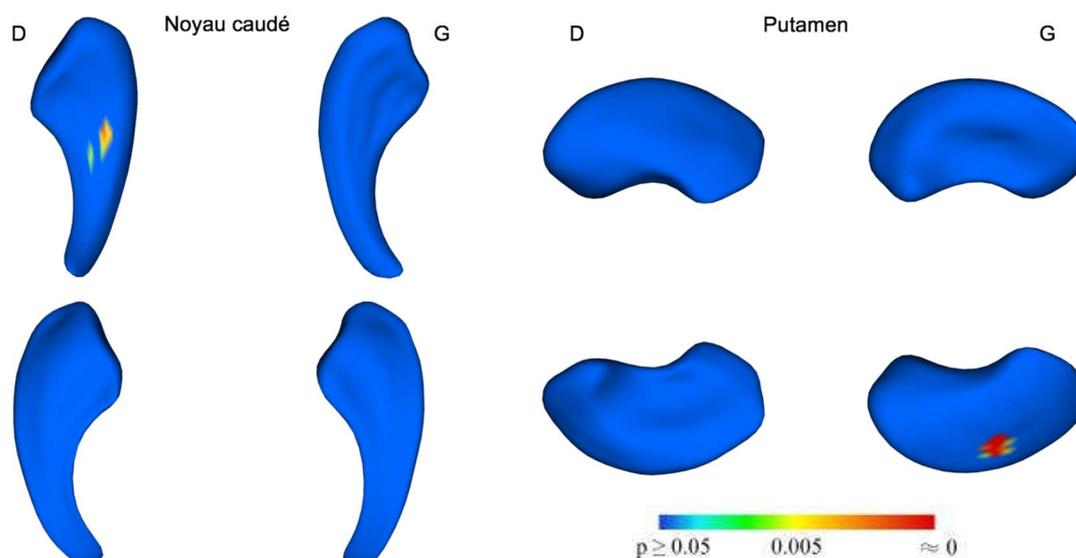
Les résultats sont présentés en volume moyen ± écart-type des structures sus-citées, non normalisés par le volume intra-crânien total ; \* valeur significative de p (seuil fixé à 0,05) ; NS : résultats non significatifs.

Aucune différence significative de volume n'a été mise en évidence entre les groupes pour les putamens droit et gauche, et les noyaux caudé droit et gauche.

Concernant les volumes hippocampiques, seules les données de 25 patients du groupe I', 28 du groupe II et 8 du groupe III' étaient exploitables pour l'hippocampe gauche et 27 du groupe I', 28 du groupe II et 9 du groupe III' pour l'hippocampe droit. Aucune différence significative de volume n'était retrouvée entre les différents groupes aussi bien concernant l'hippocampe droit, que l'hippocampe gauche.

### 4.3.3 Analyse de forme

Des différences de formes étaient mise en évidence entre la jonction de la tête et du corps de la face interne du noyau caudé droit et sur la face externe du putamen gauche entre les groupes I' et II (p<0,05) (**Figure 17**). Les patients avec une dysfonction striato-frontale présentaient une déformation de forme de ces noyaux vers l'intérieur par rapport aux patients sans trouble cognitif, pouvant témoigner d'une atrophie focale. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes I' et III' et II et III'.



**Figure 17 : différence de formes du noyau caudé et du putamen entre les groupes I' et II.**

Les déformations vers l'intérieur statistiquement significatives sont représentées par les taches colorées jaunes/rouges ( $p < 0,05$ ) sur les formes moyennes de tous les sujets des groupes I' et II, représentées en bleu.

Noyaux du cadran supérieur : face interne, noyaux du cadran inférieur : face externe ; D : droit, G : gauche.

#### 4.3.4 Surcharge en fer

Les images IRM des séquences MULTIGRE n'étaient pas disponibles pour quatre patients du groupe I', six du groupe II et deux du groupe III'. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 3**.

	Groupe 1 (n=24)	Groupe 2 (n=22)	Groupe 3 (n=8)	Valeur de p
Putamen gauche ( $s^{-1}$ )	32,15 ± 4,168	31,27 ± 3,572	31,29 ± 3,695	NS
Putamen droit ( $s^{-1}$ )	32,13 ± 3,719	31,06 ± 4,116	31,74 ± 4,929	NS
Noyau caudé gauche ( $s^{-1}$ )	34,81 ± 3,100	34,48 ± 3,385	34,70 ± 3,359	NS
Noyau caudé droit ( $s^{-1}$ )	35,29 ± 2,525	34,33 ± 3,228	34,68 ± 2,897	NS

**Tableau 3 : Résultats des analyses de R2\*.**

Les résultats sont présentés en moyenne ± écart-type de la valeur moyenne du R2\* au sein des structures sus-citées ; \* valeur significative de p (seuil fixé à 0,05) ; NS : résultats non significatifs.

Aucune différence n'a été mise en évidence après comparaison de la charge en fer des différents noyaux sous-corticaux.

#### 4.3.5 Lésions de substance blanche

Les images IRM des séquences FLAIR n'étaient pas disponibles pour un patient du groupe II et un patient du groupe III'.

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**.

	Groupe 1 (n=28)	Groupe 2 (n=28)	Groupe 3 (n=10)	Valeur de p
<b>Fazekas – SPV (%)</b>	0-1 : 27 (96,43)	0-1 : 24 (88,89)	0-1 : 8 (88,89)	NS
	2-3 : 1 (3,57)	2-3 : 3 (11,11)	2-3 : 1 (11,11)	
<b>Fazekas – SBP (%)</b>	0-1 : 28 (100)	0-1 : 23 (85,19)	0-1 : 8 (88,89)	NS
	2-3 : 0 (0)	2-3 : 4 (14,81)	2-3 : 1 (11,11)	

**Tableau 4 : Résultats des analyses des hyper-signaux de substance blanche selon l'échelle de FAZEKAS.**

*SPV : lésions de substance blanche péri-ventriculaire ; SBP : lésions de substance blanche profonde*

*Résultats présentés en effectifs (et pourcentage %) ; \* valeur significative de p (seuil fixé à 0,05) ; NS : résultats non significatifs*

Aucune différence significative n'a été mise en évidence aussi bien concernant les lésions de substance blanche péri-ventriculaire que les lésions de substance blanche profonde.

## 5 Discussion

En analysant les bilans réalisés avant une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques, nous avons mis en évidence que la grande majorité des patients (76%) ne présentait aucun trouble cognitif, et que lorsqu'un déficit était noté dans un domaine, il s'agissait le plus souvent (68%) d'une atteinte striato-frontale. Les patients avec au moins une atteinte corticale postérieure ou temporale présentaient une atteinte motrice (MDS-UPDRS-III) plus sévère sous traitement, avec une tendance à une dopa-sensibilité plus faible par rapport aux patients sans trouble cognitif. Les patients avec une atteinte striato-frontale présentaient des symptômes dépressifs plus sévères que les sujets sans trouble cognitif.

Sur le plan anatomique, les patients avec une dysfonction striato-frontale présentaient une atrophie au niveau des gyrus temporaux supérieur gauche et moyen droit, ainsi qu'au niveau de la jonction tête – corps du noyau caudé droit et de la face externe du putamen gauche par rapport aux patients sans trouble cognitif.

### 5.1 Profils cognitifs des patients candidats à une stimulation cérébrale profonde

24% des patients présentaient un trouble cognitif mineur dans notre étude. Ce chiffre est particulièrement bas. En effet la prévalence des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson varie de 20% à 40% chez les patients nouvellement diagnostiqués (52,110) et augmente avec la durée d'évolution de la maladie avec un taux de progression atteignant 43% à 6 ans (111). Au bout de 8 ans d'évolution l'équipe de Galtier a estimé que 60,5% des patients parkinsoniens présentent un trouble cognitif mineur (112). Le faible nombre de patients dans notre étude présentant un trouble cognitif mineur peut être expliqué par le choix de notre

population d'étude. En effet tous nos patients sont candidats à la stimulation cérébrale profonde qui est contre-indiquée chez des sujets présentant un trouble cognitif majeur et déconseillé chez les patients de plus de 70 ans (54,113). Les patients fluctuants connus pour avoir un trouble cognitif n'ont donc pas été inclus dans cette étude et nos patients sont plus jeunes que ceux des études citées (52,110) avec un âge moyen inférieure à 65 ans. Cependant l'équipe d'Abboud (114) a décrit des troubles cognitifs mineurs chez près de 80% des patients parkinsoniens candidats à la stimulation cérébrale profonde. Cette différence peut s'expliquer par la différence de critères utilisés. En effet le seuil à partir duquel il existe un déclin cognitif était différent : supérieur ou égal à une déviation standard dans leur étude contre 1,5 dans la nôtre (114). Par ailleurs, afin d'étudier spécifiquement les différents domaines cognitifs nous avons choisis d'analyser les patients avec au moins deux tests cognitifs d'un même domaine atteints. Ceci permet une meilleure spécificité mais sous-estime la prévalence des troubles cognitifs (115).

Les troubles cognitifs de nos patients sont hétérogènes et ont pu être classés selon l'hypothèse du double syndrome (59). L'atteinte des fonctions exécutives étaient l'atteinte la plus fréquente dans notre étude. 68% des patients avec un trouble cognitif mineur présentaient une atteinte des fonctions exécutives de manière isolée, 31% des patients présentaient une altération des fonctions corticales postérieures et temporales (dont 6,8% en association avec une atteinte des fonctions exécutives). Cette prédominance des troubles des fonctions exécutives au cours de la maladie de Parkinson est bien connue (59,116–118). Cependant la proportion de patients avec une altération isolée des fonctions exécutives était plus importante qu'attendue. En effet l'atteinte isolée des fonctions exécutives et attentionnelles

parmi les patients présentant un trouble cognitif mineur varie de 20 à 40% selon les études (118–120). Il est possible que les patients parkinsoniens fluctuants qui présentent une atteinte identifiée des fonctions corticales postérieures, associée à un risque d'évolution vers la démence (59) n'aient pas bénéficié d'un bilan pré-stimulation et entraîne de ce fait une surreprésentation des troubles des fonctions exécutives et attentionnelles. Par ailleurs les critères utilisés étaient différents de ceux des études sus-citées. En effet il est classiquement considéré comme trouble cognitif mineur multi-domaine une atteinte d'au moins un test cognitif dans plus de deux domaines cognitifs différents. Or dans notre étude les patients devaient avoir au moins deux tests pathologiques dans chaque domaine cognitif pour être considérés comme atteints. L'utilisation de ces critères spécifiques a pu entraîner une faible représentation des patients présentant une atteinte visuo-spatiale qui s'intègre le plus souvent dans un trouble cognitif mineur multi-domaine (115).

## 5.2 Facteurs associés aux différents profils cognitifs

### 5.2.1 Données socio-démographiques et cliniques

Les patients présentant au moins des signes corticaux postérieurs et temporaux avaient une atteinte motrice plus sévère sous traitement et une tendance à une dopa-sensibilité plus faible. Cependant on note un score moteur sans traitement similaire dans les différents groupes et une dose équivalente L-Dopa similaire chez les patients présentant un trouble cognitif mineur. Ces résultats suggèrent une plus grande prépondérance des symptômes moteurs dopa-résistants chez ces patients. Une association entre symptômes dopa-résistants, particulièrement les signes axiaux de la maladie (12), et atteinte corticale postérieure et temporale a déjà été mise en évidence notamment par l'équipe de Kehagia *et al.* (59). Cette dopa-résistance peut s'expliquer par un stade plus avancé de la maladie, une diminution de la biodisponibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et par l'altération d'autres neurotransmetteurs. Une altération du système cholinergique semble pouvoir expliquer ces troubles moteurs et non moteurs (9). En effet, des études ont décrits l'implication du système cholinergique dans certains symptômes moteurs de la maladie tels que les signes axiaux, les troubles de la marche et les chutes (22) et des études thérapeutiques en cours semblent montrer un effet bénéfique des traitements anticholinestérasiques sur ces symptômes et notamment sur les chutes (121). Les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson ont été mis en lien avec un déficit cholinergique et particulièrement les dysfonctions corticales postérieures et temporales (59,122,123). Les traitements anticholinestérasiques sont également bénéfiques chez les patients présentant des troubles cognitifs majeurs mais sembleraient apporter un bénéfice dès le stade de trouble cognitif mineur (124).

Les troubles cognitifs n'étaient pas dans notre étude, associés à un phénotype moteur particulier. Pourtant l'équipe de Kehagia (59) avait décrit une association entre atteinte striato-frontale et phénotype trémulant ainsi qu'entre atteinte corticale postérieure et phénotype akinéto-rigide. Nos résultats peuvent être expliqués par la faible proportion de patients trémulants dans notre étude. Il est possible que chez certains patients présentant un tremblement important la cible proposée ne soit pas le noyau sous-thalamique mais le noyau intermédiaire ventral du thalamus (VIM) qui a montré son efficacité pour réduire le tremblement (125).

On retrouve une efficacité cognitive globale significativement plus faible chez les patients présentant une atteinte striato-frontale. Ces résultats étaient attendus et sont le reflet de l'altération cognitive chez ces patients. Aucune altération cognitive globale n'était mise en évidence dans notre groupe de patients présentant au moins des signes corticaux postérieurs et temporaux possiblement en raison du faible effectif de ce groupe. On note que les résultats à la MOCA restent dans les normes témoignant d'une efficacité cognitive globale préservée. Ceci souligne l'importance d'une analyse approfondie des différentes fonctions cognitives.

### 5.2.2 Variables comportementales

Les patients avec une dysfonction striato-frontale étaient plus fréquemment dépressifs. Une association entre troubles cognitifs et symptômes dépressifs a déjà été rapportée (52). Ces résultats n'étaient cependant pas retrouvés chez les patients présentant une atteinte corticale postérieure et temporale ; plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- Un lien entre dépression et altération du système dopaminergique a été mis en évidence (9), plus spécifiquement au niveau striatal (126) pouvant

expliquer la prédominance des symptômes dépressifs chez les patients ayant une atteinte cognitive striato-frontale. Cependant d'autres neurotransmetteurs, altérés dans les atteintes corticale postérieure et temporale, ont également été impliqués dans la survenue de symptômes dépressifs au cours de la maladie de Parkinson comme notamment les systèmes sérotoninergique et cholinergique (121).

- Les symptômes dépressifs pourraient aggraver l'atteinte exécutive des patients parkinsoniens comme le suggère Uekermann *et al.* (127). Dans cette étude (127), le déclin cognitif particulièrement dans le domaine exécutif est plus important chez les patients parkinsoniens présentant des symptômes dépressifs par rapport à des sujets sains contrôles. Cet effet ne semble pas lié à la maladie de Parkinson ni aux symptômes dépressifs seuls mais à l'association de ces deux syndromes puisque aucune différence n'est retrouvée entre les sujets sains et les patients parkinsoniens sans symptômes dépressifs et les sujets présentant des symptômes dépressifs sans maladie de Parkinson associée. Les auteurs font l'hypothèse d'une diminution de l'activation des régions frontales antéro-médiales et cingulaires chez les patients parkinsoniens avec des symptômes dépressifs (127,128).
- Enfin la faible puissance liée à l'effectif limité du groupe III' peut également expliquer l'absence de différence dans l'importance de la symptomatologie dépressive entre les patients avec une dysfonction corticale postérieure et les patients sans trouble cognitif.

Vingt patients (11,63%) candidats à la stimulation profonde présentaient une apathie (score LARS supérieur à -22), ce qui est faible pour une population de patients parkinsoniens chez qui l'apathie est estimée à environ 40% au bout de 5 à

10 ans d'évolution chez les patients sans trouble cognitif majeur (129). Ceci est probablement le reflet de la population de l'étude candidate à une stimulation cérébrale profonde. En effet ces patients présentent plus fréquemment des symptômes dits « hyper-dopaminergiques » avec une motivation excessive (130) plutôt qu'une apathie. Par ailleurs la stimulation cérébrale profonde pouvant aggraver les symptômes apathiques (129), il est probable qu'il n'a pas été proposé d'envisager une stimulation cérébrale profonde aux patients les plus apathiques qui pourraient cependant en bénéficier sur le plan moteur.

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les groupes concernant l'anxiété et la présence d'hallucinations. Une association entre anxiété et troubles cognitifs a cependant été montrée (131), avec un risque de développement de troubles cognitifs trois fois supérieur chez les patients parkinsoniens anxieux. Seulement cinq patients (2,84%) de notre étude présentaient des symptômes d'anxiété significatif. Ce résultat est bien inférieur au 20% environ retrouvé dans l'étude Lamberti (130). Cette différence peut être expliquée par l'évolution des critères de sélection à la stimulation cérébrale profonde au cours de l'étude Lamberti qui s'étend sur une période de 10 ans. Les symptômes psychiatriques étant une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde du fait du risque d'aggravation et l'anxiété étant associée aux troubles cognitifs, il est possible qu'une sélection des patients plus stricte, excluant les patients les plus anxieux, ait été faite en amont de notre étude.

L'absence d'hallucination était attendue puisque pour la même raison, il n'est pas proposé de stimulation cérébrale profonde aux patients qui ont un trouble cognitif majeur (stade où les hallucinations sont plus fréquentes (3)).

### 5.2.3 Données d'imagerie

#### 5.2.3.1 Voxel-Based Morphometry et épaisseur corticale

Un amincissement cortical temporal bilatéral (gyrus temporal supérieur gauche et moyen droit) est mis en évidence chez les patients présentant une dysfonction striato-frontale. Cette atrophie a été identifiée lors de l'analyse de l'épaisseur corticale mais n'a pas été retrouvée lors des analyses par VBM. Ceci pourrait témoigner d'une moins bonne sensibilité de l'analyse par VBM pour mettre en évidence des changements minimes de la substance grise. En effet une atrophie des régions temporales chez les patients présentant un trouble cognitif mineur a été démontré dans de nombreuses études par analyse de surface (132–134), par contre les résultats sont discordants lors des analyses par VBM (70,71,73,135,136). Au vu des données de la littérature (détails des études présentés dans le **Tableau 5**), on se serait attendu à un amincissement plus diffus et touchant notamment les régions postérieures (70,71,73,132–136). L'amincissement dans les régions temporales semble peu spécifique d'une atteinte cognitive (133,136) et est retrouvé dans la majorité des domaines cognitifs touchés dans la maladie de Parkinson. L'atrophie temporale retrouvée dans notre étude et dans la littérature pourrait être le reflet d'un stade de la maladie plus avancé, avec une extension plus étendue des lésions cérébrales selon les stades de Braak (27).

Etude	IRM	Cognition	Atrophie corticale (régions)
Melzer	VBM	MCI	Frontales (notamment supérieur et médian et gyri pré et post central) Pariétale (precuneus) Occipitale (latérale supérieure) Temporales
Song	VBM	MCI	Frontale (partie médiane)
Hattori	VBM	MCI	Absence d'atrophie
Dalaker	VBM	MCI	Aucune atrophie
		<i>Att. Dysexécutive et attention</i>	<i>Frontale (orbitofrontale bilatérale)</i> <i>Temporale (gyrus temporo-médian postérieur droit)</i>
Mak	VBM	MCI	Frontale (supérieure gauche) Temporale (temporo-médiane gauche) Insulaire (gauche)
		<i>Att. Dysexécutive et attention</i>	<i>Temporale (temporo-médiane gauche)</i> <i>Insulaire (gauche)</i>
		<i>Mémoire</i>	<i>Temporale (temporo-médiane gauche)</i>
		<i>Attention</i>	<i>Frontale (supérieure gauche)</i>
Pagona barraga	E.C.	MCI	Occipitale (cuneus, occipitale latérale droite) Temporale (temporale supérieure, temporale inférieure droite, pôle temporelle antérieure gauche, Cx entorhinal, gyrus fusiforme, flancs du sillon temporal supérieur)
		<i>Attention soutenue</i>	<i>Occipitale (cuneus droit)</i> <i>Temporale (flancs du sillon temporal supérieur, gyrus fusiforme droit)</i>
		<i>Mémoire verbale immédiate</i>	<i>Occipitale (cuneus droit)</i>
		<i>Att. Sémantique lexicale</i>	<i>Temporale (gyrus fusiforme droit)</i>
Segura	E.C.	MCI	Pariétale (precuneus droit, gyrus supra marginal)
		<i>Att. Dysexécutive et attention</i>	<i>Frontale (frontale supérieure gauche, orbitofrontale gauche dans sa partie médiane)</i> <i>Insulaire (droite)</i>
		<i>Fluence sémantique</i>	<i>Pariétale (notamment precuneus)</i> <i>Temporale</i>
		<i>Toute atteinte confondue</i>	<i>Postérieure (notamment temporelle)</i>
Pereira	E.C.	MCI	Frontale (précentrale) Pariétale (supérieure, precuneus) Occipitale (droite) Temporale
		<i>Visuospatial</i>	<i>Frontale (supérieur droite, précentrale gauche)</i> <i>Pariétale (supérieure bilatérale, precuneus droit)</i> <i>Temporale (gauche)</i>
		<i>Att. Dysexécutive et attention</i>	<i>Frontale (supérieure, précentrale)</i> <i>Pariétale</i> <i>Temporale</i>
		<i>Mémoire verbale immédiate</i>	<i>Temporale (supérieure, médiane et inférieure)</i>
		<i>Fluence sémantique</i>	<i>Frontale</i> <i>Pariétale (médiane, gyrus supra marginale)</i> <i>Occipitale</i> <i>Temporale</i>
		<i>Mémoire globale, mémoire verbale différée, fluence phonémique</i>	<i>Aucune corrélation</i>

**Tableau 5 : Atrophie corticale selon le profil cognitif - données de la littérature. (70,71,73,132-136)**

Les patients présentent tous des troubles cognitifs mineurs et ont été comparés à des patients parkinsoniens sans troubles cognitifs.

VBM : Voxel based morphometry ; E.C. : Epaisseur corticale ; MCI : Trouble cognitifs mineurs ; Att. : Atteinte

Les régions corticales antérieures sont, dans notre étude, relativement préservées chez les patients ayant des troubles cognitifs. Ces résultats sont similaires à plusieurs études évaluant l'atrophie corticale chez les patients parkinsoniens ayant un trouble cognitif léger (133,136). L'atrophie temporale semble donc précéder l'amincissement frontal retrouvé au stade de trouble cognitif majeur (69,70).

Cette atrophie focale des gyrus temporaux supérieur gauche et temporal moyen droit n'est pas retrouvée dans le groupe de patients présentant une dysfonction mnésique, contrairement à ce qui a pu être démontré antérieurement (134,136). Le faible effectif de notre groupe et le manque de puissance statistique peuvent expliquer cette discordance.

#### 5.2.3.2 Volumes et analyse de forme des structures sous corticales

Le volume des structures sous-corticales ne différait pas entre les trois groupes de patients, mais il existait une différence de forme du noyau caudé droit et du putamen gauche entre les patients sans trouble cognitif et ceux présentant une atteinte striato-frontale. L'analyse de forme est probablement plus sensible que la volumétrie pour détecter des modifications minimales de ces noyaux, au stade précoce de la maladie (137), notamment du fait de leur ségrégation fonctionnelle (17). Une atrophie focale, associée à une atteinte spécifique d'une région fonctionnelle d'un noyau peut ainsi ne pas être mise en évidence par la comparaison du volume total de la structure. Ces différences de formes allaient dans le sens d'une atrophie au niveau de la jonction tête – corps de la face interne du noyau caudé droit et au niveau de la face externe du putamen gauche, chez les patients présentant une atteinte dysexécutive et de la mémoire de travail.

Les modifications de formes du putamen sont probablement en lien avec l'atteinte motrice plus sévère des patients présentant un trouble cognitif et peuvent expliquer

leur faible dopa-sensibilité. En effet le putamen joue un rôle clé dans la boucle motrice des noyaux gris centraux (17,31–33). Ces modifications de forme sont également en lien avec l'atteinte dysexécutive comme l'ont montrées certains auteurs (138). Cette corrélation pourrait être expliquée par la connexion entre la partie dorsale du putamen avec les régions associatives (139). L'absence de modification de forme chez les patients avec des signes corticaux postérieurs et temporaux est probablement liée au faible effectif de ce groupe. La latéralisation du côté gauche ne peut être expliquée par la dominance des symptômes moteurs. En effet aucune différence de latéralisation des symptômes moteurs n'a été mise en évidence entre les groupes.

Les modifications de formes du noyau caudé en lien avec l'atteinte attentionnelle, de mémoire de travail et des fonctions exécutives étaient attendues. En effet le noyau caudé et notamment sa tête, tient un rôle prépondérant dans la boucle associative (17,31–33). Des résultats similaires ont été retrouvés au stade précoce et tardif de la maladie (138,140). La latéralisation des modifications de forme du côté droit, déjà décrite (140), peut être expliquée par l'altération de la mémoire de travail visuelle chez ces patients. En effet il a été démontré une activation du cortex préfrontal, faisant partie de la boucle associative, dorsolatéral droit dans les tâches de mémoire de travail visuel (141) et d'attention (142).

Par ailleurs, ces localisations suggèrent l'implication du système dopaminergique dans la modification de forme et dans l'atteinte dysexécutive. En effet la déplétion dopaminergique nigro-striée suit un gradient dorso-ventral avec une déplétion dopaminergique maximale au niveau de la tête du noyau caudé et des régions caudales du putamen (18). Ces localisations sont les sites de modification de forme retrouvés dans notre étude. On peut émettre l'hypothèse que nos patients sont à un

stade plus avancé de la maladie, entraînant une dénervation dopaminergique plus importante, une dysfonction exécutive puis une atrophie de ces noyaux. Cependant ces résultats sont à interpréter avec précautions, puisque notre étude ne permet pas de quantifier la dénervation dopaminergique.

Aucune différence de volume des régions hippocampiques n'était mise en évidence entre nos groupes. L'atteinte hippocampique chez les patients présentant une altération cognitive semble survenir au stade de trouble cognitif plus avancé et notamment au stade de trouble cognitif majeur (143).

#### 5.2.3.3 Surcharge en fer

L'augmentation du R2\* a été démontrée dans la substance noire (78,79) mais les résultats sont controversés dans le striatum. La charge en fer augmente avec l'âge (82) et chez les patients parkinsoniens les sous-types moteurs de la maladie ont été associés avec une charge en fer variable au niveau striatal (144). L'absence de différence significative entre nos groupes de patients peut donc s'expliquer par l'homogénéité de nos groupes concernant l'âge et les sous-groupes moteurs. Enfin on peut émettre l'hypothèse que les troubles cognitifs et la charge en fer des noyaux sous-corticaux sont deux phénomènes distincts comme l'avait évoqué Pujol *et al.* (82). Elle souligne l'absence de lien entre atrophie focale du striatum et surcharge en fer. Il est probable qu'il s'agisse d'un processus dynamique et que cette surcharge précède l'atrophie. En effet la surcharge en fer dans le putamen et dans une moindre mesure dans le noyau caudé augmente de façon non linéaire avec l'évolution de la maladie, avec une augmentation maximale les premières années (78). Celle-ci est retrouvée de manière précoce avant toute modification de volume de ces noyaux (78). Le suivi de nos patients permettra de confirmer cette hypothèse. Par ailleurs certaines techniques d'imagerie semblent avoir une

meilleure sensibilité pour quantifier la charge en fer comme la cartographie quantitative de susceptibilité magnétique (*Quantitative Susceptibility Mapping QSM* (145)). Il serait intéressant de les utiliser par la suite.

#### 5.2.3.4 Lésions de substance blanche

Les lésions de substances blanches n'étaient pas différentes entre les groupes. Les résultats dans la littérature sont controversés et ces lésions semblent plus importantes au stade de trouble cognitif majeur (69,77). L'absence de différence entre nos groupes peut être expliquée par un stade trop précoce du déclin cognitif, et le peu de patients notamment avec un trouble cognitif mineur présentant des hyper-signaux de substance blanche. Il sera intéressant de suivre les patients avec un score élevé à l'échelle de Fazekas. En effet, il a été montré que le volume des lésions de substance blanche est associé à l'apparition de symptômes démentiels trois ans après la mise en place de la stimulation cérébrale profonde (146).

### 5.3 Limites de l'étude

Le nombre faible de sujets dans le groupe de patients présentant une dysfonction corticale postérieure et temporale a limité la puissance de l'étude pour la recherche de facteurs cliniques et anatomiques associés à ces troubles. Cela a pu masquer des différences, en particulier sur l'âge et le niveau socio-culturel, qui sont des variables pour lesquelles on se serait attendu à une différence entre les groupes car elles sont associées aux déclin cognitifs (113,147,148). Cependant ce résultat était attendu et est rassurant puisque ces patients présentent probablement un risque plus élevé de déclin cognitif après la stimulation cérébrale profonde. Les sujets candidats à la chirurgie étaient donc correctement sélectionnés par les différents centres.

Le nombre de patients exclus et le nombre d'IRM non disponibles sont importants. Cependant il s'agit d'une étude ancillaire d'un PHRC national impliquant un nombre important de centres, dont la mise en place a été progressive et pour lequel les modalités d'évaluations ont été adaptées en cours de protocole afin d'assurer une évaluation de bonne qualité et l'inclusion systématique de tous les patients stimulés acceptant de participer. Notre étude a permis de renforcer le contrôle des données et d'identifier les facteurs limitants qui ont pu être corrigés. Une analyse ultérieure sur l'ensemble des sujets serait souhaitable.

Nos analyses IRM des structures sous corticales se limitaient aux putamen, noyaux caudés. Des modifications IRM du *nucleus accumbens*, du thalamus et de la substance noire ont également été démontrées (149). Il serait intéressant de les inclure dans des analyses ultérieures. Par ailleurs une analyse de forme des hippocampes pourrait permettre de détecter des modifications plus précoces.

Une analyse quantitative des lésions vasculaires permettrait de limiter les biais et de détecter des modifications plus fines des hyper-signaux de substance blanche. Enfin une analyse de la charge en fer par QSM permettrait d'augmenter la sensibilité de nos analyses.

#### 5.4 Avantages de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, regroupant un grand nombre de patients et qui va se poursuivre dans le cadre de l'étude PREDI-STIM avec l'espoir d'inclure près de 1.000 patients.

Notre étude est à notre connaissance la première s'intéressant aux profils cognitifs chez les patients candidats à la stimulation cérébrale profonde or ces profils sont hétérogènes dont certains plus à risque d'évolution vers des troubles cognitifs

majeurs. Le suivi de nos patients permettra d'identifier des facteurs pronostiques de conversion vers la démence pour peut-être à terme de mieux sélectionner les patients candidats à la stimulation cérébrale profonde.

## 6 Conclusion

Malgré l'absence d'altération de l'efficacité cognitive globale, certains patients présentent des troubles sous-cortico-frontaux et/ou corticaux postérieurs associés à des symptômes moteurs et dépressifs plus sévères et une atrophie corticale temporale, du noyau caudé droit et putaminale gauche.

Le suivi de nos patients permettra d'analyser l'évolution cognitive de ces différents groupes de patients.

## Bibliographie

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223–236; discussion 222.
2. Prost T, Rey S, Fourcade N. L'état de santé de la population en France - Rapport 2015. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2015. (Collection Etudes et Statistiques). Available from: [http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds\\_v11\\_16032015.pdf](http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v11_16032015.pdf)
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Mar 23;3:17013.
4. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):14–26.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Nov;29(13):1583–90.
6. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384–6.
7. Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC*. 2017 Feb;8(1):3–7.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Oct;30(12):1591–601.
9. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
10. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Feb;29(2):195–202.
11. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Feb 15;26(3):399–406.
12. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2012 Aug;8(8):435–42.
13. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
14. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale:

- status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2004 Sep;19(9):1020–8.
15. Jellinger KA. The pathomechanisms underlying Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2014 Feb;14(2):199–215.
  16. Defebvre L, Vérin M. *La maladie de Parkinson.* Masson. 2015. (Monographies de neurologie).
  17. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1128–39.
  18. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.* 1988 Apr 7;318(14):876–80.
  19. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 Nov;31(11):2473–5.
  20. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet Lond Engl.* 1995 Sep 30;346(8979):861–4.
  21. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010 Dec;9(12):1200–13.
  22. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest.* 2010 Aug;120(8):2745–54.
  23. Sakai K. Physiological properties and afferent connections of the locus coeruleus and adjacent tegmental neurons involved in the generation of paradoxical sleep in the cat. *Prog Brain Res.* 1991;88:31–45.
  24. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 Suppl 1:216–31.
  25. Le W. Role of iron in UPS impairment model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20 Suppl 1:S158-161.
  26. Lehericy S, Vaillancourt DE, Seppi K, Monchi O, Rektorova I, Antonini A, et al. The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017 Apr;32(4):510–25.
  27. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Apr;24(2):197–211.
  28. Olanow CW. Do prions cause Parkinson disease?: the evidence accumulates. *Ann Neurol.* 2014 Mar;75(3):331–3.

29. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):281–5.
30. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989 Oct;12(10):366–75.
31. Meck WH. Neuroanatomical localization of an internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Res.* 2006 Sep;1109(1):93–107.
32. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357–81.
33. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, McNamara JO, et al. *Neurosciences.* Bruxelles: De Boeck; 2011.
34. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1–6):344–6.
35. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 Feb 14;368(7):610–22.
36. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1529–38.
37. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* 2011 Feb;68(2):165.
38. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):983–95.
39. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2008 Oct;131(Pt 10):2720–8.
40. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* 2000 Oct 1;123(10):2091–108.
41. Rusmann H, Ghika J, Villemure J-G, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1952–4.
42. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006 Jul;5(7):578–88.

43. Halpern CH, Rick JH, Danish SF, Grossman M, Baltuch GH. Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 May;24(5):443–51.
44. Massano J, Garrett C. Deep Brain Stimulation and Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Clinical Review. *Front Neurol*. 2012;3.
45. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):730–6.
46. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235–45.
47. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):550–60.
47. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013
49. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Mar;27(3):349–56.
50. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12):1689–707.
51. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Apr 30;23(6):837–44.
52. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Ffrench-Constant CJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):308–16.
53. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Aug 15;26(10):1814–24.
54. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain J Neurol*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958–69.
55. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Apr 15;29(5):597–607.

56. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2001 Dec;11(12):1136–43.
57. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain J Neurol*. 1986 Oct;109 ( Pt 5):845–83.
58. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*. 1979 Aug 31;205(4409):929–32.
59. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11(2):79–92.
60. Swinson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*. 2000;38(5):596–612.
61. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*. 2002 Oct 10;36(2):241–63.
62. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*. 2002;40(13):2257–67.
63. Kwak Y, Müller MLTM, Bohnen NI, Dayalu P, Seidler RD. Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurophysiol*. 2010 Feb;103(2):942–9.
64. Cools R, Lewis SJG, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;32(1):180–9.
65. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, Peppe A, Perri R, Fadda L, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PloS One*. 2014;9(1):e86233.
66. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2004 Dec;17(4):195–200.
67. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: more than a frontostriatal dysfunction. *Span J Psychol*. 2014 Oct 28;17:E68.
68. Vasconcellos LF, Pereira JS, Adachi M, Greca D, Cruz M, Malak AL, et al. Correlation of MRI Visual Scales with Neuropsychological Profile in Mild Cognitive Impairment of Parkinson's Disease. *Park Dis*. 2017;2017.

69. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging correlates of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Aug;21(8):862–70.
70. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Feb;83(2):188–94.
71. Song SK, Lee JE, Park H-J, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord.* 2011 Feb 1;26(2):289–96.
72. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, Mejia-Constain B, Lafontaine A-L, Soland V, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain.* 2014 Apr;137(4):1120–9.
73. Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012 Mar 1;33(3):727–39.
74. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, et al. White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Am J Neuroradiol.* 2009 Jun 1;30(6):1222–6.
75. Zhang K, Yu C, Zhang Y, Wu X, Zhu C, Chan P, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Radiol.* 2011 Feb;77(2):269–73.
76. Sunwoo MK, Jeon S, Ham JH, Hong JY, Lee JE, Lee J-M, et al. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2014 Jun;21(6):922–e50.
77. Lee S-J, Lee D-G. The cross-sectional and longitudinal relationships between white matter hyperintensities and dementia in patients with Parkinson's disease: A retrospective analysis of 132 patients in a single center. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016 Feb;62:133–7.
78. Hopes L, Grolez G, Moreau C, Lopes R, Ryckewaert G, Carrière N, et al. Magnetic Resonance Imaging Features of the Nigrostriatal System: Biomarkers of Parkinson's Disease Stages? *PloS One.* 2016;11(4):e0147947.
79. Péran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain.* 2010 Nov 1;133(11):3423–33.
80. Wallis LI, Paley MNJ, Graham JM, Grünewald RA, Wignall EL, Joy HM, et al. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Nov 1;28(5):1061–7.
81. Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology.* 2010 Nov;257(2):455–62.

82. Pujol J, Junqué C, Vendrell P, Grau JM, Martí-Vilalta JL, Olivé C, et al. Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain. *Arch Neurol*. 1992 Jul;49(7):711–7.
83. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745–52.
84. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
85. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1717–25.
86. Dujardin K, Auzou N, Lhommée E, Czernecki V, Dubois B, Fradet A, et al. French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Nov;172(11):696–702.
87. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
88. Schiess null, Zheng null, Soukup null, Bonnen null, Nauta null. Parkinson's disease subtypes: clinical classification and ventricular cerebrospinal fluid analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000 Apr 1;6(2):69–76.
89. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Nov 15;25(15):2649–53.
90. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56–62.
91. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
92. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):579–84.
93. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. Fourth Edition (WAIS–IV). Pearson. 2008;
94. Smith A. Symbol Digits Modalities Test. Western Psychological Services. 1982;
95. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Holdnack J. Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: An update. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 Mar [cited 2017 Jul 25];10(02).

96. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001 Jul 1;248(7):603–11.
97. Van der Linden M. L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille: SOLAL; 2004.
98. Benton AL. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Arch Neurol*. 1978 Jun 1;35(6):364.
99. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64(5):588–94.
100. Graves RE, Bezeau SC, Fogarty J, Blair R. Boston Naming Test Short Forms: A Comparison of Previous Forms with New Item Response Theory Based Forms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Oct;26(7):891–902.
101. VBM8-Manual.pdf [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/VBM8-Manual.pdf>
102. Kurth F, Gaser C, Luders E. A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). *Nat Protoc*. 2015 Feb;10(2):293–304.
103. SPM12 - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>
104. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp*. 2000 Sep;11(1):12–32.
105. FreeSurfer [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
106. Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*. 2009 Jun;19(6):579–87.
107. Styner M, Oguz I, Xu S, Brechbühler C, Pantazis D, Levitt JJ, et al. Framework for the Statistical Shape Analysis of Brain Structures using SPHARM-PDM. *Insight J*. 2006;(1071):242–50.
108. Styner M. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. *Med Image Anal*. 2004 Sep;8(3):197–203.
109. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
110. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*. 2017 Feb 21;88(8):767–74.

111. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1276–82.
112. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Jan 2;38(1):40–50.
113. Vasconcellos LFR, Pereira JS. Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(9):988–93.
114. Abboud H, Floden D, Thompson NR, Genc G, Oravivattanakul S, Alsallom F, et al. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Mar;21(3):249–53.
115. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Mar;26(4):629–36.
116. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1787–98.
117. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2006 Sep;21(9):1343–9.
118. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Jul 15;22(9):1272–7.
119. Lawrence BJ, Gasson N, Loftus AM. Prevalence and Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2016 Sep 21;6.
120. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, Kronenbueger M, Schulz JB, Storch A, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1099–105.
121. Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013 Feb;28(2):131–44.
122. Barker RA, Williams-Gray CH. Mild cognitive impairment and Parkinson's disease--something to remember. *J Park Dis*. 2014;4(4):651–6.
123. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1716–22.

124. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015 Jun;30(7):912–8.
125. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology.* 2017 Aug 2;
126. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EMJ, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [<sup>123</sup>I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Feb;85(2):159–64.
127. Uekermann J, Daum I, Peters S, Wiebel B, Przuntek H, Müller T. Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003 May;107(5):341–8.
128. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1994 Sep;165(3):333–9.
129. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:657–78.
130. Lamberti VMJ, Pereira B, Lhommée E, Bichon A, Schmitt E, Pelissier P, et al. Profile of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: Surgical Candidates Compared to Controls. *J Park Dis.* 2016;6(1):133–42.
131. Dissanayaka NNW, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, et al. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Mar;36:63–8.
132. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, et al. Pattern of Regional Cortical Thinning Associated with Cognitive Deterioration in Parkinson's Disease. Finkelstein DI, editor. *PLoS ONE.* 2013 Jan 24;8(1):e54980.
133. Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Garcia-Diaz AI, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Oct 1;29(12):1495–503.
134. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, Brønneck K, Lebedev A, Westman E, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology.* 2014 Jun 3;82(22):2017–25.
135. Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer MK, Cox JL, Alves G, et al. Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2010 Apr 15;25(5):629–33.
136. Mak E, Zhou J, Tan LCS, Au WL, Sitoh YY, Kandiah N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 May 1;85(5):576–80.

137. Menke RAL, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2014 Apr;35(4):1681–90.
138. Sterling NW, Du G, Lewis MM, Dimaio C, Kong L, Eslinger PJ, et al. Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2013 Nov;34(11):2510–6.
139. Besson P, Carrière N, Bandt SK, Tommasi M, Leclerc X, Derambure P, et al. Whole-Brain High-Resolution Structural Connectome: Inter-Subject Validation and Application to the Anatomical Segmentation of the Striatum. *Brain Topogr.* 2017 May;30(3):291–302.
140. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, Hwang KS, Morra JH, Chou Y-Y, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord.* 2010 Apr 30;25(6):687–95.
141. Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature.* 1993 Jun 17;363(6430):623–5.
142. Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *J Cogn Neurosci.* 2000 Jan 1;12(1):1–47.
143. Gee M, Dukart J, Draganski B, Wayne Martin WR, Emery D, Camicioli R. Regional volumetric change in Parkinson's disease with cognitive decline. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:88–94.
144. Bunzeck N, Singh-Curry V, Eckart C, Weiskopf N, Perry RJ, Bain PG, et al. Motor phenotype and magnetic resonance measures of basal ganglia iron levels in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Dec 1;19(12):1136–42.
145. Langkammer C, Pirpamer L, Seiler S, Deistung A, Schweser F, Franthal S, et al. Quantitative Susceptibility Mapping in Parkinson's Disease. *PloS One.* 2016;11(9):e0162460.
146. Blume J, Lange M, Rothenfusser E, Doenitz C, Bogdahn U, Brawanski A, et al. The impact of white matter lesions on the cognitive outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Aug;159:87–92.
147. Brennan L, Devlin KM, Xie SX, Mechanic-Hamilton D, Tran B, Hurtig HH, et al. Neuropsychological Subgroups in Non-Demented Parkinson's Disease: A Latent Class Analysis. *J Park Dis.* 2017;7(2):385–95.
148. Dujardin K, Leentjens AFG, Langlois C, Moonen AJH, Duits AA, Carette A-S, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2013 Feb;28(2):183–9.
149. Foo H, Mak E, Yong TT, Wen MC, Chander RJ, Au WL, et al. Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):341–8.

## Annexes

### Annexe 1 – Classement en sous-groupes moteurs des phénotypes cliniques de la maladie de Parkinson – version modifiée de l'échelle décrite par Schiess *et al.* (88).

Sous-groupe	Items utilisés
Trémulant	Score maximal aux items 3.15 et 3.16 (MSD, MSG), 3.17 (MSD, MSG, MID, MIG, Lèvre/mâchoire)
<b>Score TD = somme des scores ; moyenne TD = somme/7</b>	
Akinéto-rigide	3.3 (Cou, MSD, MSG, MID, MIG), 3.4 (Score maximal entre MSD et MSG), 3.5 (score maximal entre MSD et MSG), 3.9, 3.10, 3.12, 3.13, 3.14
<b>Score A/R = somme des scores ; moyenne A/R = somme/12</b>	

**Tableau 6 : Items de la sous-échelle MDS-UPDRS-III utilisés pour le calcul des scores Trémulant et Akinéto-rigide. Version modifiée de l'échelle de Schiess (88).**

TD : Trémulant ; A/R : Akinéto-rigide ; MSD : membre supérieur droit ; MSG : membre supérieur gauche ; MID : membre inférieur droit ; MIG : membre inférieur gauche.

Classification des sous-groupes : Ratio (R) = moyenne TD ÷ moyenne A/R :

$R \leq 0,8$  : Akinéto-Rigide (A/R)

$R \geq 1$  : Trémulant (TD)

$0,8 < R < 1$  : Mixte (Mx)

**Annexe 2 – Caractéristiques IRM des séquences 3D-T1 selon les centres**

<b>Centre</b>	<b>Temps de répétition (en ms)</b>	<b>Temps d'écho (en ms)</b>	<b>Taille de voxel (en mm)</b>	<b>Taille de matrice (en voxels)</b>
Lille	7,127	3,218	1 x 1 x 1	256x256 x 176
Paris	6,564	2,788	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Clermont-Ferrand	8,156	3,18	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Marseille	2300	2,98	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Poitiers	1930	3,62	0,7594 x 0,7594 x 1	320 x 320 x 176
Rennes	2300	2,98	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Rouen	8,156	3,18	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Nice	6,948	2,988	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Amiens	6,59	4,25	0,56 x 0,56 x 1	512 x 512 x 196
Lyon	7,3	3,261	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Nancy	7,208	3,06	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176

**Tableau 7 : Caractéristiques IRM des séquences 3D-T1 selon les centres**

**Annexe 3 – Caractéristiques IRM des séquences FLAIR selon les centres**

<b>Centre</b>	<b>Temps de répétition (en ms)</b>	<b>Temps d'écho (en ms)</b>	<b>Temps d'inversion (en ms)</b>	<b>Taille de vo x el (en mm)</b>	<b>Taille de matrice (en vo x els)</b>
Lille	8.000	348,763	2.400	0,4340 x 0,4340 x 0,6000	576 x 576 x 300
Paris	6.000	106,398	1.903	0,9375 x 0,9375 x 1	256 x 256 x 162
Clermont-Ferrand	9.000	123,74	2.383	1 x 1 x 0,6	256 x 256 x 244
Marseille	5.000	384	1.800	0,4492 x 0,4492 x 0,9000	512 x 512 x 176
Poitiers	5.000	399	1.800	0,4980 x 0,4980 x 1,1	512 x 512 x 144
Rennes	5.000	399	1.800	0,4980 x 0,4980 x 1,1	512 x 512 x 144
Rouen	8.000	137,72	2.220	0,5273 x 0,5273 x 0,7	512 x 512 x 232
Nice	8.000	135,88	2.223	0,5 x 0,5 x 0,8	512 x 512 x 224
Lyon	8.000	343,58	2.400	0,4340 x 0,4340 x 0,6	576 x 576 x 199
Nancy	8.000	139,12	2.068	0,4688 x 0,4688 x 0,9	512 x 512 x 220

**Tableau 8 : Caractéristiques IRM des séquences FLAIR selon les centres**

## Annexe 4 – Caractéristiques IRM des séquences MULTIGRE selon les centres

Centre	Temps de répétition (en ms)	Temps d'écho (en ms)	Pas (en ms)	Taille de vo x el (en mm)	Taille de matrice (en vo x els)
Lille	54	4,221	5,26	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Paris	54	4,06	5,076	1 x 1 x 1	256 x 256 x 158
Clermont-Ferrand	54	4,28	5,256	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Marseille	54	4,22	5,25	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Poitiers	54	4,22	5,25	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Rennes	54	4,22	5,25	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Rouen	54	4,28	5,256	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Nice	54	4,196	4,952	1 x 1 x 1	256 x 256 x 176
Lyon	54	4,22	5,26	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160
Nancy	54	4,492	5,392	1 x 1 x 1	256 x 256 x 160

**Tableau 9 : Caractéristiques IRM des séquences MULTIGRE selon les centres**



**AUTEUR : Nom : Dormeuil**

**Prénom : Alice**

**Date de Soutenance : Jeudi 5 Octobre**

**Titre de la Thèse : Identification des profils cognitifs et de leurs bases anatomiques chez des patients parkinsoniens candidats à une stimulation cérébrale profonde**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : *Thèse de Doctorat***

**DES + spécialité : *Neurologie***

**Mots-clés : *Cognition – Parkinson – IRM – Atrophie***

**Résumé :**

**Contexte**

Les troubles cognitifs, fréquents au cours de la maladie de Parkinson, peuvent être aggravés par la stimulation cérébrale profonde. L'objectif principal de l'étude est de caractériser les profils cognitifs des patients parkinsoniens candidats à une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques.

Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs démographiques, cliniques et anatomiques associés à ces profils.

**Méthodes**

Il s'agit d'une étude ancillaire de la cohorte observationnelle multicentrique PREDISTIM, qui vise à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration de la qualité de vie des patients parkinsoniens candidats à la chirurgie. Les bilans cliniques et les IRM d'inclusion ont été analysés. Les données cliniques et démographiques, l'atrophie évaluée par *Voxel-based morphometry* et l'épaisseur corticale ; les volume, forme et charge en fer des putamens et noyaux caudés ; le volume hippocampique ; le nombre de lésions de substance blanche selon l'échelle FAZEKAS ont été comparés entre les patients (1) ne présentant pas de déficit cognitif, (2) présentant des signes striato-frontaux isolés (déficit en attention et mémoire de travail et/ou fonctions exécutives), (3) présentant des signes corticaux postérieurs (déficit en capacités langagières et/ou fonctions visuo-spatiales et/ou en mémoire épisodique) associés ou non à des signes striato-frontaux.

**Résultats**

Cent quarante patients ne présentaient aucun trouble cognitif, trente avaient une atteinte striato-frontale, quatorze des signes corticaux postérieurs. Par rapport aux patients sans trouble cognitif, les patients ayant une atteinte corticale postérieure avaient des symptômes moteurs plus sévères sous traitement (meilleur score à l'échelle MDS-UPDRS-III :  $15,86 \pm 8,62$  vs  $10,35 \pm 6,95$  ;  $p=0,031$ ) et ceux ayant une atteinte striato-frontale avaient des symptômes dépressifs plus importants (score à l'échelle HDRS  $7,47 \pm 6,03$  vs  $4,63 \pm 3,75$  ;  $p=0,047$ ). Ces derniers avaient un amincissement cortical temporal bilatéral et une atrophie focale de la jonction tête – corps du noyau caudé droit et de la face externe du putamen gauche par rapport aux patients sans trouble cognitif ( $p<0,05$ ).

**Conclusion**

Malgré l'absence d'altération de l'efficacité cognitive globale, certains patients présentent des troubles sous-cortico-frontaux et/ou corticaux postérieurs associés à des symptômes moteurs et dépressifs plus sévères et une atrophie corticale temporale, du noyau caudé droit et putaminale gauche.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Luc Defebvre**

**Asseseurs : Professeur David Devos, Professeur Kathy Dujardin, Docteur Christine Delmaire, Docteur Nicolas Carrière.**