

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evolution du profil cognitif un an après une stimulation cérébrale  
profonde des noyaux sous thalamiques pour une maladie de Parkinson  
dans la cohorte PREDISTIM**

Présentée et soutenue publiquement le 30/09/2021 à 18h  
au Pôle Recherche

**par Paul MULLER**

---

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Kathy DUJARDIN**

**Monsieur le Professeur David DEVOS**

**Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Nicolas CARRIERE**

---



## **Avertissement**

---

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Remerciements

---



## Liste des abréviations

<b>10/36</b>	<i>Spatial recall test</i>
<b>AOMI</b>	Artérite oblitérante des membres inférieurs
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BJLO</b>	<i>Benton Judgment of Line Orientation</i>
<b>BMT</b>	<i>Best medical treatment</i>
<b>BNT</b>	<i>Boston Naming Test</i>
<b>CLOX</b>	<i>clock drawing task</i>
<b>DKEFS</b>	<i>Delis–Kaplan Executive Function System</i>
<b>DM</b>	Données manquantes
<b>DSM</b>	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
<b>DSMT</b>	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
<b>HAM-A</b>	Hamilton score anxiété
<b>HAM-D</b>	Hamilton score dépression
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HY</b>	Hoehn & Yahr
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LARS</b>	<i>Lille Apathy Rating Scale</i>
<b>LEDD</b>	<i>Levodopa-equivalent daily dose</i>
<b>MCI</b>	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
<b>MDRS</b>	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
<b>MDS</b>	<i>Movement Disorders Society</i>
<b>MDS-UPDRS</b>	<i>Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<b>MMSE</b>	<i>Mini Mental State Examination</i>
<b>MoCA</b>	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
<b>MP</b>	Maladie de Parkinson
<b>NFL</b>	Neurofilament
<b>NST</b>	Noyaux sous-thalamiques
<b>PDQ-39</b>	<i>Parkinson's disease Questionnaire</i>
<b>PHRC</b>	Programme hospitalier de recherche clinique
<b>PREDI-STIM</b>	<i>Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease</i>
<b>QUIP</b>	<i>Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders</i>
<b>RL/RI 16</b>	Rappel libre et rappel indicé sur 16 items
<b>Sans-TC</b>	Sans trouble cognitif
<b>SCP</b>	Stimulation cérébrale profonde
<b>Sd-CP</b>	MCI avec signes d'atteinte cortical postérieur
<b>Sd-SF</b>	MCI avec syndrome striato-frontal
<b>TCI</b>	Trouble du contrôle des impulsions
<b>TMT oral</b>	<i>Trail Making Test</i>
<b>WAIS-IV</b>	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale IV</i>

# Table des matières

---

Avertissement.....	3
Remerciements .....	4
Liste des abréviations .....	6
Résumé.....	8
<b>1 Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Profil des troubles cognitifs au cours de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Lien entre troubles cognitifs et apathie.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 La stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques .....</b>	<b>14</b>
<b>1.4 Impact de la stimulation cérébrale profonde sur la cognition.....</b>	<b>15</b>
1.4.1 <i>Impact sur les fonctions cognitives.....</i>	15
1.4.2 <i>Survenue de troubles cognitifs majeurs post SCP.....</i>	20
1.4.3 <i>Facteurs prédictifs de l'évolution cognitive.....</i>	21
<b>2 Objectifs et hypothèses .....</b>	<b>23</b>
<b>3 Méthodes.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Population .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Evaluation cognitive .....</b>	<b>25</b>
3.2.1 <i>Tests utilisés .....</i>	25
3.2.2 <i>Caractérisation du profil cognitif.....</i>	28
<b>3.3 Autres évaluations .....</b>	<b>28</b>
<b>4 Analyses statistiques.....</b>	<b>30</b>
<b>5 Résultats .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Description des patients .....</b>	<b>32</b>
5.1.1 <i>Caractéristiques de la population totale et par profils cognitifs .....</i>	33
5.1.2 <i>Evolution des profils cognitifs entre V0 et V1.....</i>	37
<b>5.2 Identification des facteurs prédictifs de l'évolution cognitive .....</b>	<b>39</b>
5.2.1 <i>Sur l'efficacité cognitive globale.....</i>	39
5.2.2 <i>Sur la survenue d'un MCI .....</i>	40
<b>5.3 Identification de clusters d'évolution du profil cognitif .....</b>	<b>41</b>
<b>6 Discussion.....</b>	<b>49</b>
<i>Impact de la SCP sur l'efficacité cognitive globale : .....</i>	50
<i>Evolution vers un MCI : .....</i>	54
<i>Evolution cognitive hétérogène :.....</i>	56
<b>7 Conclusion et perspectives .....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>64</b>
<b>Table des figures et tableaux.....</b>	<b>69</b>

# Résumé

---

## **Contexte :**

L'évolution de la cognition après Stimulation cérébrale profonde (SCP) pour une maladie de Parkinson est encore mal connue. La présence de troubles cognitifs majeurs est une contre-indication à l'intervention, mais l'impact cognitif du traitement chez des patients indemnes de troubles ou présentant un trouble cognitif léger (*MCI*) reste débattu.

Notre objectif était d'observer l'évolution des performances cognitives à un an de la SCP. Le deuxième objectif était d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution cognitive défavorable.

## **Méthodes :**

Ce travail est une étude ancillaire de la cohorte PREDISTIM. Les évaluations cognitives standardisées étaient réalisées à l'inclusion et répétées à 1 an après SCP. Trois profils cognitifs étaient définis : Sans troubles cognitifs (Sans-TC), *MCI* avec syndrome striato-frontal (Sd-SF), *MCI* avec signes corticaux postérieurs (Sd-CP).

## **Résultats :**

Sur les 242 patients inclus dans l'étude, 132 (54%) avaient un profil Sans-TC, 90 (37%) un Sd-SF, et 20 (8%) un Sd-CP. On retrouvait une aggravation significative du score au MOCA avec une perte moyenne de  $0,93 \pm 2,23$  points ( $p < 0,0001$ ). Le taux de survenue d'un *MCI* était de 43%. Les facteurs associés à une évolution cognitive défavorable étaient un âge plus avancé, un score d'apathie plus élevé, une atteinte motrice axiale plus sévère, et des fonctions attentionnelles/mémoire de travail, des fonctions exécutives et du langage plus faibles à l'inclusion. Trois clusters ont été identifiés correspondant à des profils de patients évoluant selon des trajectoires cognitives différentes : C1= aggravation diffuse, C2=



stabilité, C3= aggravation de l'efficacité cognitive globale, des fonctions visuo-spatiales et de la mémoire épisodique. Les patients les plus stables étaient plus jeunes que les patients s'aggravant et avaient une efficacité cognitive globale et des fonctions visuo-spatiales plus faibles à la *baseline*.

### **Conclusion :**

L'évolution cognitive à 1 an de la SCP reste hétérogène. Il existe une aggravation de l'efficacité cognitive globale quel que soit le profil cognitif initial, et la survenue d'un *MCI* est relativement fréquente dans notre cohorte. Un suivi sur le plus long terme semble essentiel pour étudier la pente évolutive de cette aggravation, et notamment avec des données permettant d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie.

# 1 Introduction

---

La maladie de Parkinson (MP) est la plus fréquente des pathologies du mouvement neuro-dégénérative. La prévalence et l'incidence en Europe sont estimées respectivement à 108-257/100 000 cas et 11-19/100 000 cas par an. Les facteurs de risque de survenue incluent essentiellement l'âge, le sexe masculin et des facteurs environnementaux [1].

Elle est définie cliniquement par une triade symptomatique motrice associant une bradykinésie-hypokinésie, une akinésie et au moins une rigidité dite plastique ou un tremblement de repos. Concernant sa physiopathologie, elle est caractérisée par une perte neuronale dopaminergique de la substance noire causée par une accumulation d' $\alpha$ -synucléine présente dans des inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy [1].

Bien que non nécessaire au diagnostic, les symptômes non moteurs sont nombreux, et participent significativement au handicap. Ils sont de plusieurs natures : dysautonomie (constipation, troubles urinaires, hypotension orthostatique), troubles du sommeil (insomnie, cauchemars, trouble du comportement en sommeil paradoxal, syndrome des jambes sans repos), troubles sensoriels (hyposmie, douleurs), troubles psycho-comportementaux (hallucinations, dépression, apathie, troubles du contrôle des impulsions (TCI)) [2]. Il est aujourd'hui admis que les troubles cognitifs font partie intégrante du tableau clinique de la maladie de Parkinson et qu'ils ont un impact important sur le handicap présenté par les patients ainsi que sur leur qualité de vie [2,3].

## 1.1 Profil des troubles cognitifs au cours de la maladie de Parkinson

L'atteinte cognitive est hétérogène ; elle est parfois présente dès le début de la pathologie ou survient après plusieurs années et sa vitesse d'aggravation varie selon les patients, allant d'une autonomie cognitive préservée à un tableau de troubles cognitifs majeurs après plusieurs années d'évolution de la pathologie [4]. Elle peut être de plusieurs natures :

1. **Le ralentissement de la pensée** ou bradyphrénie : il n'est pas toujours facile de dissocier la composante motrice et cognitive du ralentissement de la pensée. Pour objectiver ce symptôme, des études ont comparé les performances des patients à des épreuves de temps de réaction, en veillant à ce que les aspects perceptifs et d'exécutions des tâches soient contrôlés et constants. On constate alors un ralentissement global du temps de réponse chez les patients atteints de maladie de Parkinson. [5]
2. **Les troubles visuo-spatiaux** : ils concernent l'acuité visuelle, la vision des contrastes, la discrimination des couleurs, l'oculomotricité, la perception des distances, des formes. Leur présence aux stades précoces de la maladie a été montrée comme facteur de risque d'évolution défavorable sur le plan cognitif [6].
3. **Les troubles attentionnels.** : les capacités d'attention soutenue semblent conservées, mais le déplacement d'un centre de focalisation à l'autre serait plus difficile. On peut le constater essentiellement lors des situations de doubles tâches [7].
4. **L'atteinte mnésique** : elle est fréquente, mais la maladie ne touche pas toutes les composantes de la mémoire, elle atteint principalement la mémoire de travail, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale [4]. On peut donc voir un contraste entre le déficit constaté aux épreuves de rappel libre, et l'intégrité des performances sur les épreuves de rappel indicé ou sur les reconnaissances. L'encodage, la consolidation et le stockage sont en général conservés, ce sont plutôt les opérations de récupération du contenu de la mémoire qui sont déficitaires. Cela s'explique d'un point de vue neuro-anatomique par le fait que la récupération est essentiellement gérée par les régions corticales préfrontales dorsolatérales, plus fréquemment atteints dans la MP, alors que les autres composantes de la mémoire sont gérées par les régions hippocampiques et para-hippocampiques [8]. La présence d'un déficit

d'encodage, de consolidation ou de stockage en mémoire épisodique a également été identifiée comme facteur de risque d'évolution vers des troubles cognitifs majeurs [6].

5. **L'atteinte dysexécutive** : les fonctions exécutives sont l'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but. Elles interviennent dès qu'une situation nécessite une adaptation, des conduites nouvelles, non routinières. Elles permettent la planification des actions et d'anticiper des résultats, d'élaborer des stratégies de réorientation en cas de divergence entre le résultat attendu et obtenu. Elles interviennent également dans la coordination des actions notamment lors de multi-tâches. Dans le cadre de la maladie de Parkinson, l'atteinte de ces fonctions provient probablement de l'atteinte des régions striatales, notamment du noyau caudé. On constate chez ces patients une stratégie de traitement des informations qui est séquentielle plutôt que parallèle, réduisant la capacité des patients à gérer plusieurs tâches simultanément. L'atteinte dysexécutive est présente précocement et semble être au centre des perturbations cognitives dans la pathologie [9].

Des travaux ont suggéré l'existence d'un double syndrome cognitif dans la MP. En effet, deux profils cognitifs ont pu être identifiés [10,11] :

1. Un profil caractérisé par des troubles de l'attention et des fonctions exécutives reflétant un dysfonctionnement dopaminergique striato-frontal, d'aggravation progressive. Il est le profil le plus fréquent chez les patients présentant un trouble cognitif mineur ou *Mild cognitive impairment* (MCI). Il est généralement associé à un phénotype moteur trémulant prédominant. Une amélioration est possible avec le traitement dopaminergique.

2. Un profil caractérisé précocement par des troubles mnésiques et visuospatiaux suggérant un dysfonctionnement des régions corticales postérieures et du lobe temporal, non dopaminergique (voies cholinergiques). Ce profil est associé à une évolution plus rapide vers les troubles cognitifs majeurs. Le phénotype moteur clinique généralement associé est constitué d'une akinésie avec des troubles de la marche plus importants.

Des critères ont été proposés pour définir le diagnostic de MCI dans le cadre de maladie de Parkinson : la maladie de Parkinson doit être établie, un déclin cognitif est rapporté par le patient, l'entourage ou cliniquement constaté, avec des déficits objectivés lors d'une évaluation cognitive et sans retentissement sur l'autonomie fonctionnelle de base du patient. Selon une revue de littérature menée par la *Movement disorders society* (MDS), cette définition concerne en moyenne 26,7% des patients (18,9% à 38,2%). Sa prévalence augmente avec l'âge, la durée d'évolution de la maladie et sa sévérité. Le plus souvent, l'atteinte ne concerne qu'un domaine cognitif, et ne touche pas le domaine mnésique. La présence d'un *MCI* semble placer les patients plus à risque de progresser vers des troubles cognitifs majeurs [12,13].

Des critères ont également été établis pour définir la démence parkinsonienne [14] : la maladie de Parkinson doit être diagnostiquée, des troubles cognitifs d'évolution progressive par rapport à l'état de base doivent être objectivés dans au moins deux domaines cognitifs et avoir un retentissement assez important pour impacter l'autonomie au quotidien indépendamment des symptômes moteurs. On parle plutôt aujourd'hui de troubles cognitifs majeurs depuis le DSM-V (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5<sup>ème</sup> édition) où l'atteinte mnésique n'est plus un élément indispensable dans le diagnostic [15]. Ces troubles cognitifs majeurs ne sont pas rares dans le cadre de la MP ; leur prévalence est cumulative avec le temps, elle est en moyenne autour de 30% après 5 ans d'évolution

[16] et devient nettement plus élevée avec l'évolution de la maladie et l'âge (80% des patients à 20 ans d'évolution) [17].

## **1.2 Lien entre troubles cognitifs et apathie**

L'apathie est un symptôme fréquent de la maladie se traduisant par un intérêt et une participation réduite dans les activités de la vie quotidienne, un manque d'initiative ou une indifférence. Elle a été rapportée comme un symptôme à part entière dans la pathologie et n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes moteurs ou la présence de dépression ou d'anxiété [18,19]. C'est également un effet secondaire rapporté après stimulation cérébrale profonde (SCP) [20–22]. Ce symptôme a un retentissement sur les tests cognitifs en général et plus particulièrement sur les performances aux épreuves testant les fonctions exécutives. C'est également un symptôme plus fréquent chez les patients ayant une atteinte cognitive [18,23,24].

## **1.3 La stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques**

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est un traitement de seconde ligne bien connu dans le cadre de la maladie de Parkinson depuis bientôt trente ans [25]. Ce traitement est proposé aux patients ayant une MP présentant des fluctuations motrices difficilement contrôlables par traitement médical seul, alternant entre des états de sous dosages avec exacerbation des symptômes moteurs de la MP et de surdosages parfois mal tolérés avec la plupart du temps des mouvements involontaires choréiques appelées dyskinésies [26]. Les patients sont rigoureusement sélectionnés pour être éligibles à une SCP sur plusieurs critères [25–27] :

- La MP doit évoluer depuis au moins 5 ans afin de ne pas méconnaître un autre syndrome parkinsonien atypique.

- La dopa-sensibilité des symptômes moteurs après administration aiguë de Lévodopa sur l'échelle MDS-UPDRS III (*Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) doit être supérieure à 33% (le plus souvent supérieure à 50%).
- L'imagerie cérébrale ne doit pas montrer de contre-indication au geste chirurgical.
- L'existence de troubles psychiatriques actifs et sévères, ainsi que des troubles cognitifs significatifs, sont des contre-indications car des décompensations psychiatriques [28] ou une aggravation cognitive [25] ont été rapportées après l'intervention.

Les cibles principales de la SCP sont en général les noyaux sous thalamiques (NST). A ce jour, avec des paramètres de stimulation optimisés, la SCP a démontré son efficacité sur le contrôle des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sur le tremblement, la rigidité, la bradykinésie et l'akinésie [25,29], mais aussi sur la qualité de vie [30] et la réduction des doses de traitement dopaminergique (LEDD, *Levodopa-equivalent daily dose*). Ces bénéfices semblent être prolongés dans le temps. [31–33]

## **1.4 Impact de la stimulation cérébrale profonde sur la cognition**

L'évolution des symptômes non moteurs des patients stimulés et notamment l'évolution cognitive est encore mal connue, que ce soit à court ou long terme. Bien qu'une partie des données actuelles soit plutôt rassurante quant à l'impact de la SCP sur l'efficacité cognitive globale, il semble exister un déclin de certaines fonctions cognitives dans les suites de l'intervention [25].

### *1.4.1 Impact sur les fonctions cognitives*

Concernant l'évolution cognitive dans les suites d'une SCP les données sont hétérogènes, mais il est aujourd'hui admis qu'il existe un risque d'altération de la fluence verbale et des fonctions exécutives après intervention [25]. Nous avons à disposition des données issues

principalement de cohortes non contrôlées avec des effectifs variables, mais également quelques études contrôlées non randomisées, ainsi que des études contrôlées et randomisées permettant d'isoler plus clairement l'effet de la SCP des NST sur l'évolution de la cognition par rapport à l'évolution naturelle de la MP.

#### *Données issues de cohortes non contrôlées*

Une revue de la littérature datant de 2012 a porté sur 33 études incluant 15 à 103 patients et évalue l'impact de la SCP sur la cognition globale et les différentes fonctions cognitives. La plupart des auteurs n'ont pas retrouvé de modifications significatives en post-chirurgical sur l'efficacité cognitive globale [34]. Il est à noter que les échelles d'évaluation n'étaient pas identiques selon les études et que l'échelle *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) étaient les plus utilisées pour l'évaluation cognitive globale. L'échelle *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) a montré plus récemment une meilleure sensibilité et spécificité que la MMSE pour dépister les troubles cognitifs dans la MP [35]. La MDRS reste cependant un test d'évaluation avec de bonnes performances pour l'évaluation cognitive globale dans la MP [36].

De même, dans cette revue, l'évolution des différentes fonctions cognitives post SCP est hétérogène, mais plusieurs études ont mis en évidence un déclin significatif concernant les fluences verbales et les fonctions exécutives après stimulation, le reste des fonctions restant stable [34,37,38]. Certaines études rapportent au contraire une amélioration concernant certains domaines cognitifs, par exemple sur les fonctions attentionnelles et sur la vitesse de traitement des informations [37,39].

Il existe plusieurs méta-analyses de cohortes permettant d'étudier plus largement la population incluse dans ces études :



- Une méta-analyse publiée en 2006 incluant 28 cohortes non contrôlées (612 patients) concluait que la SCP des NST, chez des patients sélectionnés de manière rigoureuse, pouvait affecter certaines fonctions cognitives de manière légère à modérée mais en restant circonscrite à une fonction cognitive et en n'ayant pas d'impact significatif sur la cognition globale. L'effet le plus prononcé concernait la fluence verbale sémantique et phonémique, avec une atteinte plus modérée sur les fonctions exécutives et la mémoire. [38]
- Une autre méta-analyse datant de 2006, ayant inclus des études complémentaires dont les résultats étaient moins détaillés que ceux de la méta-analyse précédente, concernant 1398 patients stimulés et portant principalement sur des cohortes non contrôlées, rapporte un risque de 41% de présenter une altération cognitive après chirurgie allant d'une aggravation modérée de la fluence verbale à un déclin significatif des fonctions exécutives [40].
- Une troisième méta-analyse plus récente comprenant 26 études (25 cohortes dont 9 avec un groupe contrôle, une étude multicentrique et une étude contrôlée randomisée, ainsi que la méta-analyse précédemment citée [40]) entre 2006 et 2012 reportait également une diminution quasiment constante de la fluence verbale à travers les différents travaux. Concernant les fonctions exécutives, les auteurs ne rapportaient pas de changement significatif entre la première et deuxième année post opératoire, mais observaient un déclin de ces fonctions précocement à moins de 6 mois, et également à plus de 5 ans. L'évolution concernant les autres domaines cognitifs restait plus controversée [41].

#### *Données issues d'études contrôlées*

Ces études de cohortes, principalement non contrôlées ne permettent alors pas d'isoler clairement l'effet de la SCP sur l'évolution cognitive par rapport à l'évolution naturelle de la

pathologie. Dans ce contexte, une méta analyse a été conduite concernant 10 études contrôlées, dont 3 randomisées, comprenant au total 797 patients avec un suivi entre 6 mois et 2 ans (une jusqu'à 6 ans) après SCP des NST, et concluant à une relative sécurité de la SCP sur les fonctions cognitives [42]. Il semble tout de même exister une altération significative, mais restant de faible amplitude dans certains domaines cognitifs par rapport aux patients non stimulés. Cela concerne les scores sur la cognition globale, la fluence verbale, les fonctions exécutives et dans une moindre mesure la mémoire [42]. Afin d'étudier spécifiquement l'effet de la stimulation cérébrale en elle-même, et la dissocier d'un effet potentiel de l'intervention, une étude a comparé un groupe de 101 patients stimulés avec une activation immédiate des électrodes après la chirurgie et un autre groupe de 35 patients stimulés mais avec une activation des électrodes retardée 3 mois après intervention [43]. La majorité des tests cognitifs n'était pas différente entre les deux groupes à 3 mois et 1 an. Il existait toutefois un déclin dans l'ensemble de la population concernant la fluence verbale, les fonctions attentionnelles et la mémoire de travail, ainsi que les fonctions exécutives.

#### *Données issues d'études contrôlées randomisées*

Il existe également des études contrôlées randomisées étudiant l'impact de la SCP sur la cognition, apportant des données plus robustes, mais parfois contradictoires :

- Evaluation en simple aveugle comparant SCP et traitement médical optimisé (*best medical treatment – BMT*) [44,45] : une étude ne trouvait pas de différence sur l'efficacité cognitive globale (évaluée par la MDRS ou l'UPDRS-I) à 24 mois de l'intervention sur la MDRS, mais une amélioration significative sur la partie cognition de l'échelle de qualité de vie *Parkinson's disease Questionnaire* (PDQ-39) [44]. Une autre étude montrait 6 mois après la chirurgie, un déclin léger mais significatif concernant plusieurs domaines cognitifs (la mémoire de travail, les fonctions attentionnelles, la fluence verbale, mais également sur les fonctions visuo-spatiales)

chez les patients simulés par rapport au groupe *BMT* qui semblait s'améliorer. Il n'existait pas de différences sur l'efficacité cognitive globale évaluée par la MDRS [45].

- Evaluation en double aveugle à 3 mois après implantation d'une SCP chez 160 patients, avec un groupe stimulé de manière optimale et un ayant des réglages infra-thérapeutiques [46] : un déclin dans le groupe ayant les électrodes activées de manière optimale est constaté à 3 mois concernant l'efficacité cognitive globale (mesurée sur la Dementia rating scale 2), l'attention et l'initiation/persévérance. Le détail de ces évaluations neuropsychologiques n'est pas publié à ce jour.

#### *Evolution sur court, moyen et long terme*

La plupart des études citées ci-dessus suggèrent que l'altération des fonctions cognitives au décours de la SCP survient assez précocement, dans les deux premières années suivant la chirurgie. Par exemple, dans l'étude citée précédemment comparant à 3 mois 2 groupes de patients stimulés, un avec les électrodes actives d'emblée, l'autre avec électrodes éteintes [43], il était mis en évidence que les modifications cognitives survenant dans les 3 mois après l'intervention survenaient de manière simultanée chez les patients avec les électrodes actives d'emblée ou encore non actives, suggérant un effet micro lésionnel lors de l'intervention. Les auteurs précisent que cet effet n'explique probablement pas l'ensemble des modifications cognitives car le déclin concernant la fluence verbale et la mémoire de travail ne survenait que chez les patients du groupe où la stimulation était active d'emblée. [43]. Cet effet micro lésionnel a été évoqué également dans d'autres travaux retrouvant une altération dans les premiers jours post-interventionnels de la fluence verbale [47].

Il existe quelques études à plus long terme, montrant que cette altération se stabilise dans le temps suggérant également un effet précoce de la chirurgie. Ainsi, une étude (portant sur

77 patients stimulés) retrouvait une aggravation de la fluence verbale à 1 an après l'intervention, mais pas de différence entre la première et la troisième année [48].

D'autres études décrivent même une aggravation transitoire, ainsi, 32 patients parkinsoniens stimulés, dans un essai contrôlé versus *BMT* (33 patients), présentaient à 6 mois de l'intervention une altération de la fluence verbale et des fonctions exécutives avec à 1 an de l'intervention un retour aux valeurs pré-opératoires qui se maintenaient dans le temps à 3 ans [49].

Il existe peu de données sur l'évolution cognitive des patients stimulés à plus long terme. Un suivi à 8 ans post intervention sur 20 patients stimulés mettait en évidence un déclin significatif sur les fluences verbales, la mémoire épisodique, les fonctions exécutives dans les 5 premières années, et seulement une aggravation sur la mémoire épisodique lors de l'évaluation à 8 ans. Seulement un patient a présenté des troubles cognitifs majeurs à 5 ans s'aggravant à 8 ans [50].

#### 1.4.2 *Survenue de troubles cognitifs majeurs post SCP*

L'implication de la SCP dans la survenue de troubles cognitifs majeurs est encore mal connue, et difficile à différencier de l'évolution naturelle de la pathologie. Les patients sont sélectionnés attentivement avant intervention avec un état cognitif globalement préservé. Plusieurs études ont rapporté la survenue de troubles cognitifs majeurs dans des délais variables au sein de cohortes de patients stimulés [34]. Les données sont divergentes, probablement en lien avec des effectifs hétérogènes, des durées de suivi et des méthodes d'analyse différentes. Dans une cohorte grenobloise [31], 3 patients sur 49 (6%) ont présenté une démence dans les 3 premières années post-SCP, dont 2 dans les 3 premiers mois. Une autre étude retrouvait la survenue de démence chez 3 patients parmi les 45 (6,7%) patients suivis à 2 ans [51]. Une cohorte suisse concernant 57 patients stimulés,

suivis 3 ans, retrouvait un taux de survenue de troubles cognitifs majeurs de 24,5% [52]. Les patients présentant des troubles cognitifs majeurs semblaient présenter des caractéristiques différentes avant stimulation à savoir un âge plus avancé, des fonctions exécutives plus altérées, et plus d'hallucinations. Les auteurs de cette étude rapportent que le taux de survenue de démence dans leur cohorte est superposable aux taux observés dans l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson. Il est à noter que 36% des patients développant ces troubles cognitifs majeurs se sont aggravés dans les 6 mois après chirurgie suggérant un effet déclencheur de l'intervention sur l'aggravation cognitive.

Une étude rétrospective portant sur 175 patients stimulés avec des données disponibles jusqu'à 10 ans retrouvait une incidence et prévalence de troubles cognitifs majeurs comparable aux données retrouvées au cours de l'évolution naturelle de la MP, sans données détaillées sur les différents domaines cognitifs [53].

Une cohorte de 19 patients stimulés après plus de 20 ans d'évolution de maladie, suivi pendant au moins 7 ans retrouvait la survenue de démence chez 43% des patients. Il était établi qu'avant l'intervention ces patients ne présentaient pas de signe de troubles cognitifs majeurs. L'installation de ces troubles cognitifs semblait être progressive dans le temps touchant d'abord les fonctions exécutives puis s'étendant aux autres domaines (langage, mémoire et raisonnement) au fur et à mesure des années [54]. Rappelons que les troubles cognitifs majeurs deviennent plus fréquents avec le temps pour atteindre jusqu'à 80% de prévalence après 20 ans d'évolution [17] et que les patients de cette cohorte avaient une durée d'évolution particulièrement longue avant SCP.

### 1.4.3 *Facteurs prédictifs de l'évolution cognitive*

Dans l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson, des facteurs prédictifs de survenue d'un déclin cognitif ont été identifiés par de nombreuses études, à savoir un âge au début des symptômes avancé, le sexe masculin, la présence de troubles du comportement en

sommeil paradoxal, une dysautonomie cardiaque, une faible dopa-sensibilité, une atteinte axiale, un début d'emblée bilatéral des signes moteurs, des hallucinations, la présence d'un MCI, et des signes d'atteinte corticale postérieure sur les tests neuropsychologiques [6,11,16,55–57].

Concernant l'évolution cognitive des patients après SCP et les facteurs prédictifs d'un déclin cognitif, il existe peu d'études et les résultats en sont divergents.

Concernant l'âge préopératoire, un suivi de 77 patients pendant 3 ans après chirurgie retrouvait une corrélation entre l'âge avancé avant intervention et un déclin cognitif [48]. D'autres études à l'inverse n'ont pas mis en évidence d'association entre l'évolution des fonctions cognitives et des indicateurs préopératoires, notamment l'âge [51,58]. Une autre étude portant sur 46 patients a mis en évidence une association entre le déclin à 1 an post SCP (sur la fluence verbale, la mémoire et les fonctions exécutives) et un niveau d'éducation plus élevé, une LEDD plus élevée, mais pas avec l'âge avant intervention [59]. Enfin, une autre étude contrôlée comparant 105 patients stimulés et 40 patients contrôle a montré qu'un âge avancé, une atteinte de l'attention, un moins bonne dopa-sensibilité entraînaient un risque plus important d'évolution cognitive défavorable, et ce de façon indépendante [60].

Il n'existe donc pas à ce jour de consensus établi sur des facteurs pré-interventionnels déterminant l'évolution cognitive après SCP, et cette évolution, encore mal connue semble hétérogène.

## 2 Objectifs et hypothèses

---

Notre objectif ici était dans un premier temps d'observer sur une large cohorte de patients l'évolution des performances et profils cognitifs à un an de la chirurgie.

Le deuxième objectif était d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution défavorable des fonctions cognitives, qui permettraient de sélectionner plus facilement les patients candidats à la SCP, dans l'optique d'une prise en charge plus personnalisée.

Nous avons comme hypothèses que sur la population sélectionnée, l'efficacité cognitive globale serait conservée, en mettant en évidence comme décrit précédemment, une détérioration de certaines fonctions cognitives comme la fluence verbale. Nous faisons par ailleurs l'hypothèse d'une hétérogénéité de l'évolution des profils cognitifs permettant d'identifier un groupe de patients dont les capacités cognitives s'aggravaient plus rapidement. Concernant les facteurs prédictifs d'évolution cognitive, nos principales hypothèses étaient que ce groupe de patients serait plus âgé et aurait plus fréquemment un profil cognitif cortical postérieur avant la chirurgie.

## 3 Méthodes

---

### 3.1 Population

Cette étude porte sur les patients inclus dans l'étude nationale PREDI-STIM (*Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease*). Cette étude est une cohorte prospective débutée en novembre 2013, multicentrique française comprenant 17 centres (Lille, Paris, Nantes, Clermont-Ferrand, Marseille, Poitiers, Rennes, Bordeaux, Toulouse, Rouen, Strasbourg, Nice, Amiens, Lyon, Nancy, l'hôpital de la Fondation Rothschild et l'hôpital Foch), dont l'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs d'évolution de la qualité de vie 1 an, 3 ans et à 5ans après une stimulation subthalamique. Les données recueillies sont cliniques, biologiques, génétiques et comprennent également de l'imagerie cérébrale. Les critères d'inclusion sont les suivants : patients souffrant d'une maladie de Parkinson chez qui une stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques est prévue, âgés de 18 à 75 ans, ayant donné leur consentement pour participer à l'étude. Les critères d'exclusions sont : un diagnostic de syndrome parkinsonien atypique, une maladie dont le diagnostic remonte à moins de 5 ans, l'existence d'un trouble cognitif majeur (démence selon les critères du DSM-IV [61] ou MOCA<24 [62]), diagnostic de psychose dopaminergique, amélioration du score MDS-UPDRS III [63] de moins de 30% lors d'un test d'administration aiguë de lévodopa, refus de la chirurgie par le patient, atrophie sévère sur l'IRM cérébrale (imagerie par résonance magnétique) ou autre anomalie contre-indiquant la chirurgie. Elle a été financée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) dont l'investigateur principal est le Pr DEVOS du CHU de Lille.



## 3.2 Evaluation cognitive

### 3.2.1 Tests utilisés

L'évaluation cognitive était réalisée en se basant sur la batterie de tests cognitifs recommandée par le consensus français du réseau NS-Park [64].

Elle était réalisée à l'**inclusion (V0)** et répétée à **1 an post opératoire (V1)**, comprenait l'échelle MoCA [62] pour évaluer l'efficiences cognitive globale, associée à 10 tests permettant d'évaluer les différentes fonctions cognitives, en prenant en compte au moins 2 tests par domaine ou fonction cognitive pour établir un déficit [64–66]. Les fonctions testées étaient les suivantes :

- Les **fonctions attentionnelles et la mémoire de travail**
- Les **fonctions exécutives**
- La **mémoire épisodique** verbale et non verbale
- Les **fonctions visuo-spatiales**
- Les **fonctions du langage**

Les dix tests d'évaluation, composés chacun d'une ou plusieurs variables étaient :

- **WAIS-IV** [67] = *Wechsler Adult Intelligence Scale IV*
- **RL/RI 16** [68,69] = Rappel libre et rappel indicé sur 16 items
- **10/36** [70] = *Spatial recall test*
- **DSMT** [71] = *Digit Symbol Substitution Test*
- **TMT oral** [72] = *Trail Making Test*
- **DKEFS** [73] (*Delis–Kaplan Executive Function System*) *Color Word Interference Test*
- **BJLO** [74] = *Benton Judgment of Line Orientation*
- **CLOX** [75] = *clock drawing task*
- **BNT** [76] = *Boston Naming Test*
- **Fluence sémantique** [64]

Le tableau 1 précise les variables mesurées pour chaque test, les normes utilisées pour définir un déficit et la fonction cognitive évaluée par la variable.

**Tableau 1 :** Correspondance entre les tests/variables et les fonctions cognitives. Variables de normalisation et critères pour définir un test déficitaire.

Test	Variable	Fonction cognitive	Variable de normalisation	Critère
<b>WAIS-IV</b>	Score brut Empan ordre direct	<b>Fonctions attentionnelles et mémoire de travail</b>	Âge	Si au moins une des 2 variables est déficitaire, alors test déficitaire
	Score brut Empan ordre inverse			
<b>RL/RI 16</b>	Somme 3RL	<b>Fonctions exécutives (Processus de récupération)</b>	Âge et niveau d'étude	Si cette variable est déficitaire (mais pas la somme des 3 RT), alors déficit de récupération spontanée
	Somme 3RT	<b>Mémoire épisodique verbale</b>		Si déficitaire, alors déficit mnésique
<b>10/36</b>	Somme 3RL	<b>Mémoire épisodique non-verbale</b>	Âge	Si au moins une des 2 variables est déficitaire, alors test déficitaire
	Rappel différé			
<b>DSMT</b>	Nombre de substitutions correctes	<b>Fonctions attentionnelles et mémoire de travail</b>	Âge	Si cette variable est déficitaire, alors test déficitaire
<b>TMT oral</b>	Temps Alternance	<b>Fonctions exécutives</b>	Âge et niveau d'étude	Si au moins une des 2 variables est déficitaire, alors test déficitaire
	Erreur Alternance			
<b>DKEFS Color Word Interference Test</b>	Temps Planche 1	<b>Fonctions attentionnelles et mémoire de travail</b>	Âge	Variable considérée pour l'attention
	Temps Planche 3	<b>Fonctions exécutives</b>		Si au moins une des 4 variables est déficitaire, alors test déficitaire
	Nombre total d'erreurs Planche 3			
	Temps Planche 4			
Nombre total d'erreurs Planche 4				
<b>BJLO</b>	Nombre de réponses correctes	<b>Fonctions visuospatiales</b>	/	Si cette variable est déficitaire, alors test déficitaire
<b>CLOX</b>	Score total Dessin	<b>Fonctions visuospatiales</b>	Âge	Si au moins une des 2 variables est déficitaire, alors test déficitaire
	Score total Copie			
<b>BNT</b>	Nombre de réponses correctes	<b>Langage</b>	/	Si cette variable est déficitaire, alors test déficitaire
<b>Fluence sémantique</b>	Nombre de mots corrects	<b>Langage</b>	Âge et niveau d'étude	Si cette variable est déficitaire, alors test déficitaire

Légende : RL = Rappel libre ; RT = Rappel Total ; WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale ; RL/RI 16 = Rappel libre et rappel indicé sur 16 items ; 10/36 = Spatial recall test ; DSMT = Digit Symbol Substitution Test ; TMT oral = Trail Making Test ; DKEFS (Delis-Kaplan Executive Function System) Color Word Interference Test ; BJLO = Benton Judgment of Line Orientation ; CLOX = clock drawing task ; BNT = Boston Naming Test

Un calcul de z-score a été réalisé pour toutes les variables neuropsychologiques indiquées ci-dessus (en prenant en compte l'âge et/ou le niveau d'étude si nécessaire) [66]. Une variable était considérée comme déficitaire si elle avait un z-score inférieur à -1 (ou +1 pour le TMT) [13]. Nous avons calculé un z-score moyen par fonction cognitive, score qui permet de résumer les performances du patient à une fonction donnée.

Pour chaque patient, nous avons déterminé pour chaque fonction cognitive si elle était déficitaire. **Pour qu'une fonction cognitive soit déficitaire, au moins 2 tests/variables doivent être déficitaires** permettant un diagnostic de MCI niveau 2 selon les recommandations de la MDS [13]. Plus précisément on considère comme déficitaire ces fonctions :

- **Fonctions attentionnelles et mémoire de travail** : si au moins 2 des 3 tests/variables sont déficitaires.
- **Fonctions exécutives** : si au moins 2 des 3 tests/variables sont déficitaires.
- **Mémoire épisodique** (verbale et non-verbale) : si les 2 tests sont déficitaires.
- **Fonctions visuo-spatiales** : si les 2 tests sont déficitaires.
- **Langage** : si les 2 tests sont déficitaires.

Les patients présentant au moins une donnée manquante permettant la catégorisation cognitive, appelée donnée cognitive clé, étaient exclus. Certaines données considérées aberrantes par rapport aux règles des différents tests cognitifs ont été soit revérifiées, soit corrigées, soit exclues.

### 3.2.2 Caractérisation du profil cognitif

Pour chaque patient, nous avons donc pu déterminer son profil cognitif à V0 et V1, classé en 3 groupes :

**Sans-TC = sans trouble cognitif**

**Sd-SF = MCI avec syndrome striato-frontal** (fonctions attentionnelles et mémoire de travail et/ou fonctions exécutives déficitaires)

**Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte cortical postérieur** (fonctions visuo-spatiales, mémoire épisodique et/ou langage déficitaires, plus ou moins associée à des fonctions attentionnelles, mémoire de travail, et/ou fonctions exécutives déficitaires).

### 3.3 Autres évaluations

Les variables d'intérêt que nous avons retenues lors de l'évaluation initiale sont principalement des éléments qui sont utilisés en pratique courante pour argumenter des indications opératoires : ont été pris en compte l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la pathologie, la présence de facteurs de risque vasculaire (tabac, alcool, obésité, hypercholestérolémie, hypertension artérielle (HTA), diabète) ou d'antécédent vasculaire (infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique, artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI)).

Pour l'évaluation du handicap, les échelles utilisées ont été celle d'Hoehn et Yahr (HY) en *on* et *off* [77], échelle Schwab en *on* et *off* [78]. Les troubles psycho-comportementaux ont été évalués par les échelles d'Hamilton anxiété (HAM-A) [79] et dépression (HAM-D) [80], la *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) pour l'évaluation de l'apathie [23], et le *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders* (QUIP) pour les TCI [81].

Concernant l'évaluation de la maladie de Parkinson, l'échelle MDS-UPDRS a été utilisée, comprenant les 4 parties, ainsi que le calcul dans la partie 3 d'un sous score axial comprenant les items évaluant la dysarthrie, l'expression faciale, la marche, le *freezing*, la

posture et la stabilité posturale. La LEDD [82] a été calculée à la *baseline* et lors de l'évaluation à un an, ainsi que le pourcentage de réduction de LEDD entre ces deux évaluations.

Par ailleurs, le dosage plasmatique des neurofilaments (NFL), biomarqueur d'intérêt dans la sévérité et la progression la MP [83] a été réalisé sur une majorité des patients.

Les différentes variables seront présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane avec intervalle interquartile (Q1 ; Q3) en fonction de leur distribution.

## 4 Analyses statistiques

---

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages et les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (25ème percentile et 75ème percentile) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement à l'aide du test de Shapiro Wilk.

L'évolution de l'efficiences cognitive globale (MOCA) entre V0 et V1 a été évaluée sur la population globale et par sous-groupe cognitif à V0 par le test des rangs signés de Wilcoxon. L'identification des facteurs prédictifs à V0 de l'évolution du score MOCA à V1 a été évaluée à l'aide de l'analyse de la covariance avec comme facteur confondant la valeur du score MOCA à V0. La normalité des résidus de chaque modèle a été vérifiée graphiquement.

Les associations entre l'évolution vers un MCI entre V0 et V1 et les différents facteurs ont été évaluées à l'aide du test du Khi Deux ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, du test t de Student pour les variables quantitatives gaussiennes, et du test U de Mann Whitney pour les variables quantitatives non gaussiennes.

Afin de rechercher des profils de l'évolution cognitive, une première étape a consisté à définir des groupes de score d'évolution cognitive. Cette étape a été réalisée à partir de 6 variables sélectionnées cliniquement (les différences entre V0 et V1 du score MoCA et des z-scores des cinq fonctions cognitives). Une analyse en composantes principales a été effectuée sur ces 6 variables. Le nombre de composantes principales retenues a été choisi afin d'expliquer 90% de l'inertie totale. Ces composantes principales ont ensuite été introduites dans une classification ascendante hiérarchique, afin d'identifier des sous-

groupes de patients aux évolutions de scores cognitifs différentes.

Les associations entre les facteurs cliniques et les évolutions des fonctions cognitives et les trois clusters trouvés ont été mesurées à l'aide d'analyse de la variance pour les variables quantitatives gaussiennes, du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives non gaussiennes et du test du Khi Deux pour les variables qualitatives. Des tests post-hoc ont été réalisés pour les variables significativement liées aux clusters tels que le test de Dunn pour les variables quantitatives et le test du Khi Deux pour les variables qualitatives à plus de deux modalités, pour lesquels a été appliquée la correction de Bonferonni.

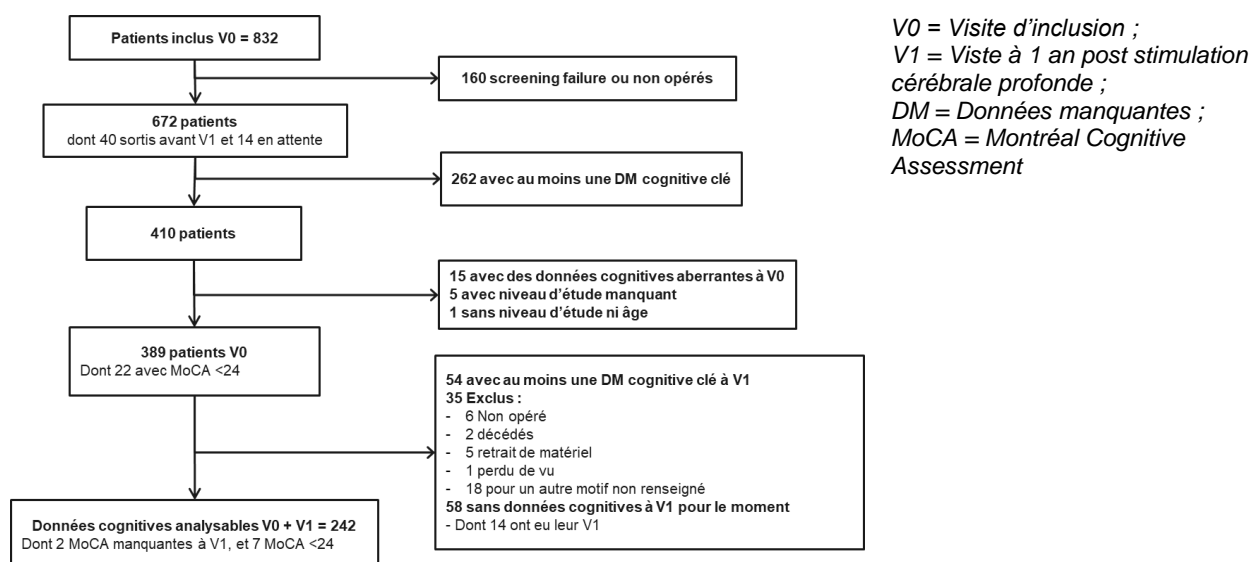
Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

## 5 Résultats

### 5.1 Description des patients

Sur les 832 patients inclus, 160 ont été exclus car non opérés à la date de l'étude ou ne répondant pas aux critères d'inclusion ("*screening failure*"). Sur les 672 patients restant, 262 présentaient au moins une donnée cognitive manquante nécessaire à la catégorisation cognitive à V0 et ont été exclus de notre analyse. Sur les patients restants, 15 avaient des données cognitives aberrantes à V0, et 6 avec un niveau d'étude manquant. Sur les 389 patients restant, 35 ont été exclus de l'étude avant la V1 pour divers motifs (6 non opérés, 2 décédés, 5 dont le matériel a été retiré, 1 perdu de vue, 18 pour un motif autre non renseigné), 54 présentaient au moins une donnée cognitive manquante à V1 nécessaire à la catégorisation, et 58 n'avaient pour le moment aucune donnée cognitive disponible à V1. Notre analyse a donc pu porter sur 242 patients ayant des données cognitives suffisantes pour leur catégorisation à V0 et V1. A noter que parmi ces patients, 2 n'avaient pas de test de MoCA disponibles à V1, et 7 avaient une MoCA inférieure à 24 à V0. Ces données sont détaillées dans la figure 1.

**Figure 1 :** Diagramme de flux des patients inclus à V0 issus de la cohorte PREDI-STIM.





### 5.1.1 *Caractéristiques de la population totale et par profils cognitifs*

L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le tableau 2.

Sur les 242 patients analysés, 149 (61,6%) étaient des hommes, et 93 (38,4%) des femmes, la moyenne d'âge était de  $58,9 \pm 7,9$  ans et la médiane de durée d'évolution de la maladie de 11 ans (Q1Q3 = 8 ; 13). Concernant la MDS-UPDRS, on peut relever une importante dopa-sensibilité ( $77,1 \pm 12,9\%$ ) en particulier pour le sous-score axial ( $92 \pm 16,8\%$ ). La LEDD médiane à V0 était de 1319 mg (981,1 mg ; 1696 mg), et à V1 669,6 mg (465,8 mg ; 1000 mg) soit un pourcentage de réduction médian de LEDD était de  $-47,4\%$  [ $-66,5\%$  ;  $-25,5\%$ ].

Les caractéristiques cognitives sont résumées dans le tableau 3 et la figure 2.

La différence moyenne des différents z-scores entre V0 et V1 sur la population totale était la suivante :  $-0,3 (\pm 0,4)$  pour l'attention et la mémoire de travail,  $-0,3 (\pm 0,6)$  pour les fonctions exécutives,  $-0,1 (\pm 0,9)$  pour la mémoire épisodique,  $-0,0 (\pm 0,7)$  pour les fonctions visuo-spatiales,  $-0,2 (\pm 0,7)$  pour le langage (Figure 2).

**Tableau 2** : Caractéristiques des patients à V0.

	Population totale		Groupes à V0		
	N= 242	Sans-TC N = 132 (54,5%)	Sd-SF N = 90 (37,2%)	Sd-CP N = 20 (8,3%)	
<b>Sexe H/F (%)</b>	149 (61,6) / 93 (38,4)	77 (58,3) / 55 (41,7)	59 (65,6) / 31 (34,4)	13 (65) / 7 (35)	
<b>Âge, Moyenne ± Ecart-type</b>	58,9 ± 7,9	58,3 ± 8,7	59,1 ± 6,7	62,4 ± 5,8	
<b>Durée d'évolution de la maladie, Médiane (Q1;Q3)</b>	11,0 (8,0 ; 13,0)	11,0 (8,0 ; 13,0)	11,0 (8,0 ; 13,0)	11,0 (8,0 ; 11,5)	
<b>Risque vasculaire, nombre (%)</b>					
Tabac	95 (39,3)	51 (38,6)	36 (40,0)	8 (40,0)	
Alcool	130 (53,7)	71 (53,8)	52 (57,8)	7 (35,0)	
Obésité	20 (8,3)	9 (6,8)	10 (11,1)	1 (5,0)	
Hypercholestérolémie	33 (13,6)	18 (13,6)	13 (14,4)	2 (10,0)	
HTA	31 (12,8)	11 (8,3)	18 (20,0)	2 (10,0)	
Diabète	13 (5,4)	5 (3,8)	5 (5,6)	3 (15,0)	
Antécédent vasculaire	9 (3,7)	4 (3,0)	5 (5,6)	0 (0,0)	
<b>Echelles cliniques à V0</b>					
<b>HY en on score &lt; 3 (%)</b>	230 (98,7)	126 (99,2)	84 (97,7)	20 (100)	
<b>HY en off score &lt; 3 (%)</b>	150 (63,0)	82 (62,6)	53 (60,2)	15 (78,9)	
<b>Schwab en on, médiane (Q1;Q3)</b>	0,9 (0,9 ; 1,0)	0,9 (0,9 ; 1,0)	1,0 (0,9 ; 1,0)	1,0 (0,9 ; 1,0)	
<b>Schwab en off, médiane (Q1;Q3)</b>	0,7 (0,6 ; 0,8)	0,7 (0,6 ; 0,8)	0,7 (0,6 ; 0,8)	0,8 (0,7 ; 0,8)	
<b>HAM-A, médiane (Q1;Q3)</b>	5,0 (2,0 ; 9,0)	4,0 (2,0 ; 7,0)	5,0 (2,0 ; 10,0)	7,0 (4,0 ; 9,0)	
<b>HAM-D, médiane (Q1;Q3)</b>	4,0 (2,0 ; 7,0)	4,0 (2,0 ; 7,0)	4,0 (2,0 ; 8,0)	6,0 (3,5 ; 7,5)	
<b>LARS, médiane (Q1,Q3)</b>	-29,0 (-32,0 ; -25,5)	-30,0 (-33,0 ; -27,0)	-29,0 (-31,0 ; -25,0)	-28,0 (-31,0 ; -24,0)	
<b>QUIP à V0, présence de TCI (%)</b>	164 (68,0)	92 (70,2)	62 (68,9)	10 (50,0)	
<b>Echelle MDS-UPDRS à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>					
Partie 1	10,6 ± 5,1	10,4 ± 5,2	10,7 ± 5,1	12,0 ± 4,9	
Partie 2 en on	6,2 ± 5,7	6,9 ± 6,5	5,5 ± 4,7	4,9 ± 3,6	
Partie 2 en off	17,9 ± 7,2	18,0 ± 7,1	18,0 ± 7,3	16,5 ± 7,0	
Partie 4	8,4 ± 3,5	8,6 ± 3,3	8,6 ± 3,6	6,8 ± 3,4	
<b>Partie 3 MDS-UPDRS à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>					
Total en Worst off	42,0 ± 16,8	43,1 ± 17,7	40,6 ± 15,2	41,1 ± 17,3	
Total en Best on	9,8 ± 7,3	10,3 ± 7,1	9,2 ± 7,8	9,6 ± 6,8	
Total dopa-sensibilité (%)	77,1 ± 12,9	76,5 ± 12,4	78,1 ± 14,1	77,3 ± 11,2	
Score axial en Worst off	6,9 ± 4,1	6,8 ± 4,1	6,9 ± 4,0	7,0 ± 4,1	
Score axial en Best on	0,6 ± 1,3	0,8 ± 1,6	0,4 ± 1,0	0,3 ± 0,6	
Score axial Dopa-sensibilité (%)	92,0 ± 16,8	89,6 ± 19,6	94,6 ± 12,8	96,5 ± 7,6	
<b>LEDD, médiane (Q1;Q3)</b>					
à V0 en mg	1319 (981,1 ; 1696)	1297 (965,0 ; 1696)	1324 (975,0 ; 1671)	1511 (1182 ; 1961)	
à V1 en mg	669,6 (465,8 ; 1000)	700,0 (532,5 ; 1051)	629,0 (333,8 ; 910,6)	649,9 (523,4 ; 831,3)	
<b>Réduction de LEDD à V1 en %</b>	-47,4 (-66,5 ; -25,5)	-43,8 (-62,8 ; -25,5)	-52,8 (-71,7 ; -23,4)	-55,9 (-64,3 ; -45,0)	
<b>Biomarqueur, Médiane (Q1;Q3)</b>					
<b>Dosage NFL plasmatique en pg/ml</b>	52,0 (40,4 ; 70,5)	51,8 (38,1 ; 74,1)	52,8 (41,6 ; 67,5)	48,7 (40,6 ; 70,5)	

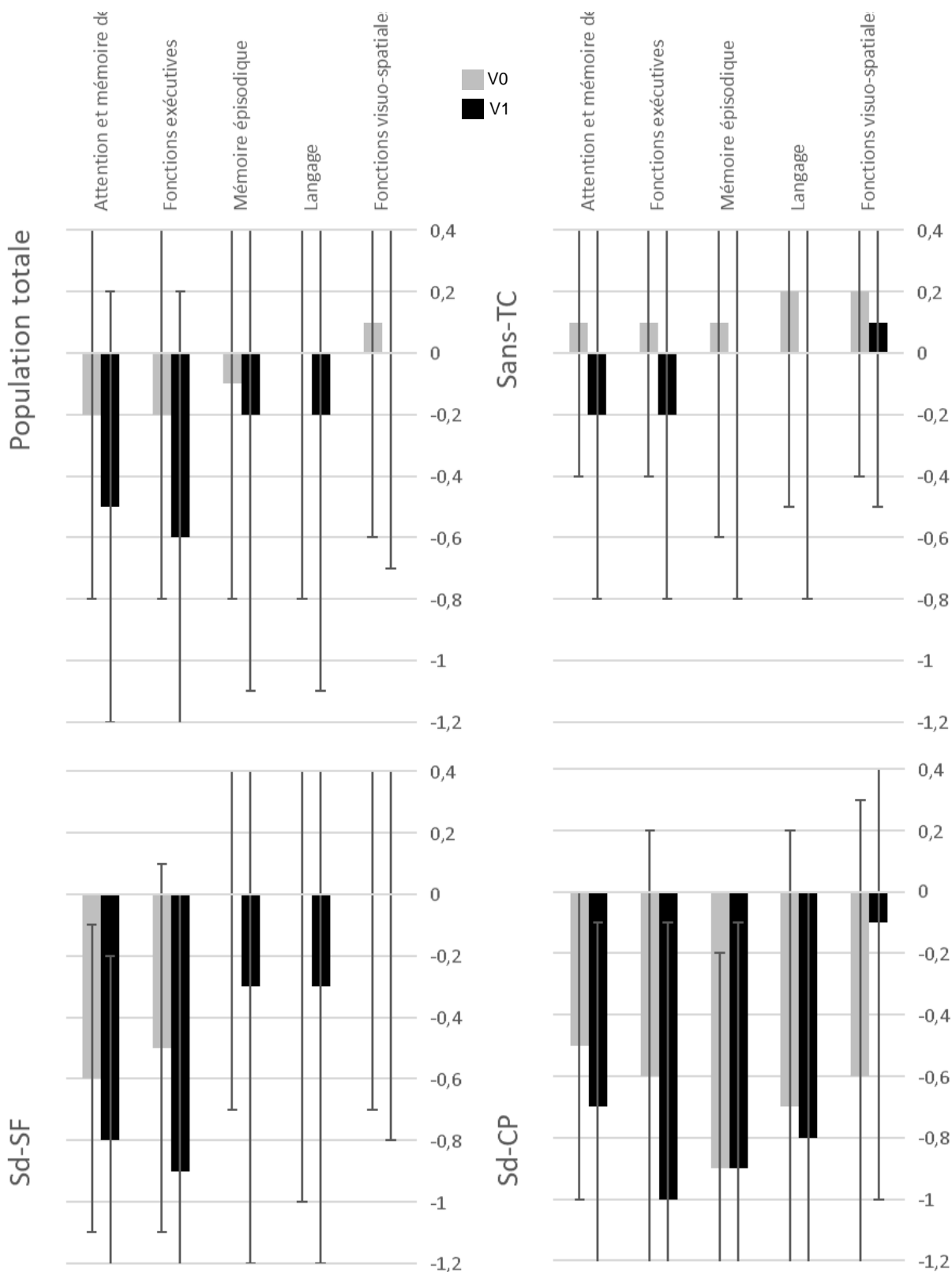
*Légende : V0 = visite d'inclusion ; V1 = Visite à 1 an de l'intervention ; Sans-TC = sans troubles cognitifs, Sd-SF = MCI de profil striato-frontal, Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticaux postérieurs ; MCI = Mild Cognitive impairment ; HY = Hoehn and Yahr ; HAM-A = Hamilton anxiété ; HAM-D = Hamilton dépression ; LARS = Lille Apathy Rating Scale ; QUIP = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease ; TCI = Trouble du contrôle des impulsions ; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; LEDD = Levodopa-equivalent daily dose ; NFL = Neurofilament. Antécédent vasculaire = Infarctus du myocarde, AVC ischémique ou hémorragique, Artérite oblitérante des membres inférieurs*

**Tableau 3** : évaluation cognitive des patients à V0 et V1 en population totale et au sein des différents groupes cognitifs.

	Population totale	Sans-TC	Sd-SF	Sd-CP
<b>MoCA,</b> Moyenne ± Ecart-type				
à V0	27,3 ± 1,9	27,5 ± 1,8	27,4 ± 1,9	25,4 ± 1,7
à V1	26,3 ± 2,4	26,7 ± 2,3	26,1 ± 2,3	24,6 ± 2,2
<b>Score Z moyen par fonction,</b> Moyenne ± Ecart-type				
Attention et mémoire de travail à V0	-0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,5	-0,6 ± 0,5	-0,5 ± 0,5
Attention et mémoire de travail à V1	-0,5 ± 0,7	-0,2 ± 0,6	-0,8 ± 0,6	-0,7 ± 0,6
Fonctions exécutives à V0	-0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,5	-0,5 ± 0,6	-0,6 ± 0,8
Fonctions exécutives à V1	-0,6 ± 0,8	-0,2 ± 0,6	-0,9 ± 0,9	-1,0 ± 0,9
Mémoire épisodique à V0	-0,1 ± 0,7	0,1 ± 0,7	-0,0 ± 0,7	-0,9 ± 0,7
Mémoire épisodique à V1	-0,2 ± 0,9	-0,0 ± 0,8	-0,3 ± 0,9	-0,9 ± 0,8
Langage à V0	0,0 ± 0,8	0,2 ± 0,7	-0,0 ± 1,0	-0,7 ± 0,9
Langage à V1	-0,2 ± 0,9	-0,0 ± 0,8	-0,3 ± 0,9	-0,8 ± 0,8
Fonctions visuo-spatiales à V0	0,1 ± 0,7	0,2 ± 0,6	0,0 ± 0,7	-0,6 ± 0,9
Fonctions visuo-spatiales à V1	0,0 ± 0,7	0,1 ± 0,6	-0,0 ± 0,8	-0,1 ± 0,9

*Légende : V0 = visite d'inclusion ; V1 = Visite à 1 an de l'intervention ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; Sans-TC = sans troubles cognitifs, Sd-SF = MCI (Mild cognitive impairment) de profil striato-frontal, Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticaux postérieurs.*

**Figure 2** : z-scores selon les différentes fonctions cognitives, à l'inclusion (en gris) et à un an de l'intervention (en noir).



Légende : Sans-TC = sans troubles cognitifs, Sd-SF = MCI (Mild cognitive impairment) de profil striato-frontal, Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticaux postérieurs ; V0 = visite d'inclusion ; V1 = Visite à 1 an de l'intervention

### 5.1.2 Evolution des profils cognitifs entre V0 et V1

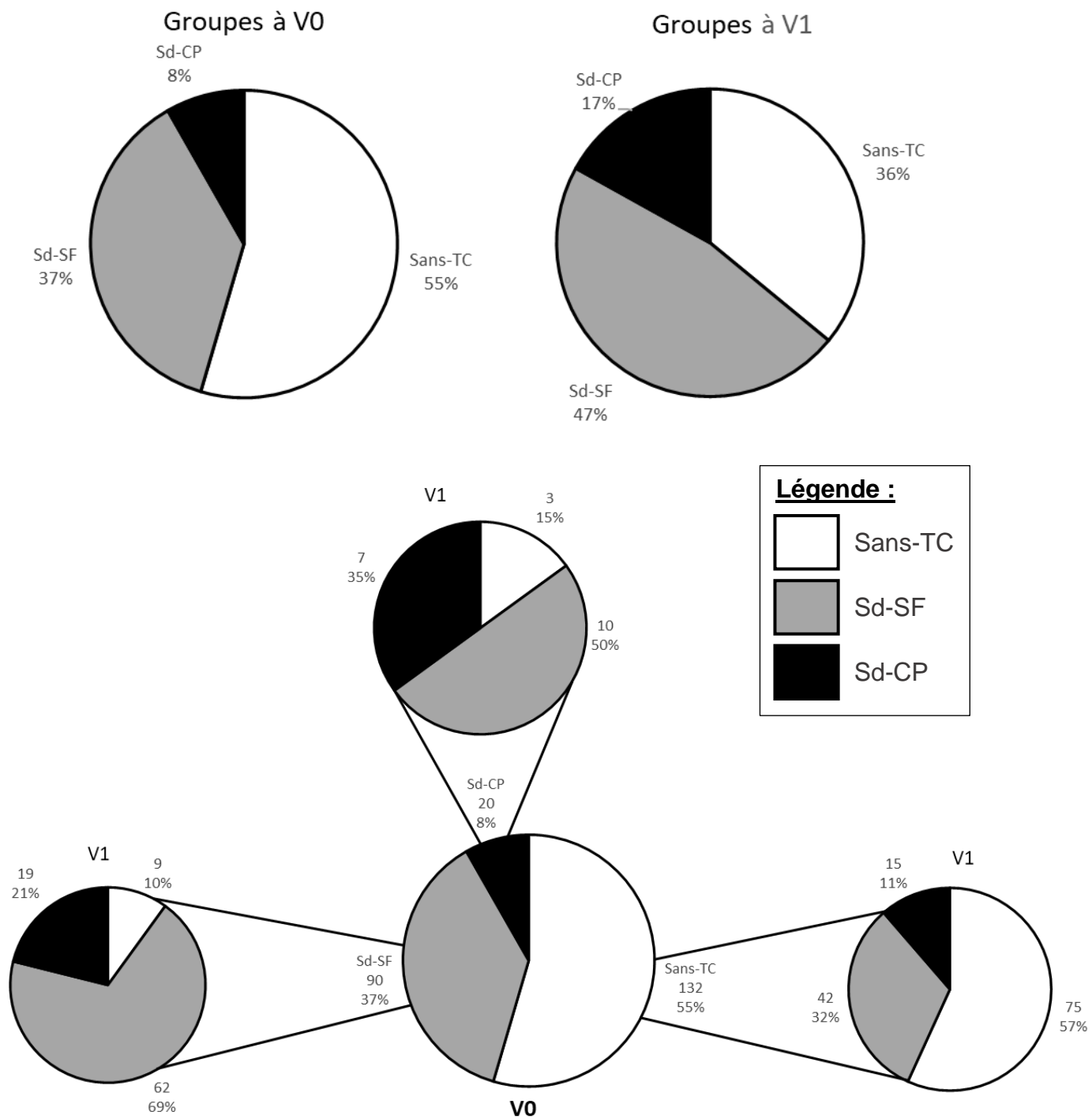
La répartition par groupe cognitif est présentée dans la figure 3 : 132 (54,5%) ne présentaient pas de troubles cognitifs, 90 (37,2%) présentaient un Sd-SF et 20 (8,3%) un Sd-CP.

A un an de l'intervention, une proportion plus importante de patients présentait un Sd-SF (n=113 ; 47,1%), et 41 (16,9%) présentaient un Sd-CP. Quarante-sept (36%) patients étaient classés Sans-TC.

Nous avons également recherché l'évolution au sein d'un groupe cognitif :

- Sur les 132 patients Sans-TC, 75 (56,8%) restaient sans troubles cognitifs, 42 (31,8%) devenaient Sd-SF, 15 (11,4%) devenaient Sd-CP.
- Sur les 90 patients présentant initialement un Sd-SF, 62 (68,9%) restaient du même profil, 19 (21%) présentaient un Sd-CP, et 9 (10%) s'amélioraient et étaient dans le groupe Sans-TC.
- Sur les 20 patients présentant initialement un Sd-CP, 7 (35%) restaient dans le même groupe, 10 (50%) présentaient un Sd-SF, et 3 (15%) s'amélioraient également pouvant être classés Sans-TC.

**Figure 3** : Répartition des profils cognitifs à V0 et V1 et évolution par profil cognitif de chacun des groupes à V0.



Légende : V0 = Visite d'inclusion à l'inclusion ; V1 = Visite à 1 an post chirurgie Sans-TC = sans troubles cognitifs ; Sd-SF = MCI (Mild cognitive impairment) de profil striato-frontal ; Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticale postérieure.

## 5.2 Identification des facteurs prédictifs de l'évolution cognitive

### 5.2.1 Sur l'efficacité cognitive globale

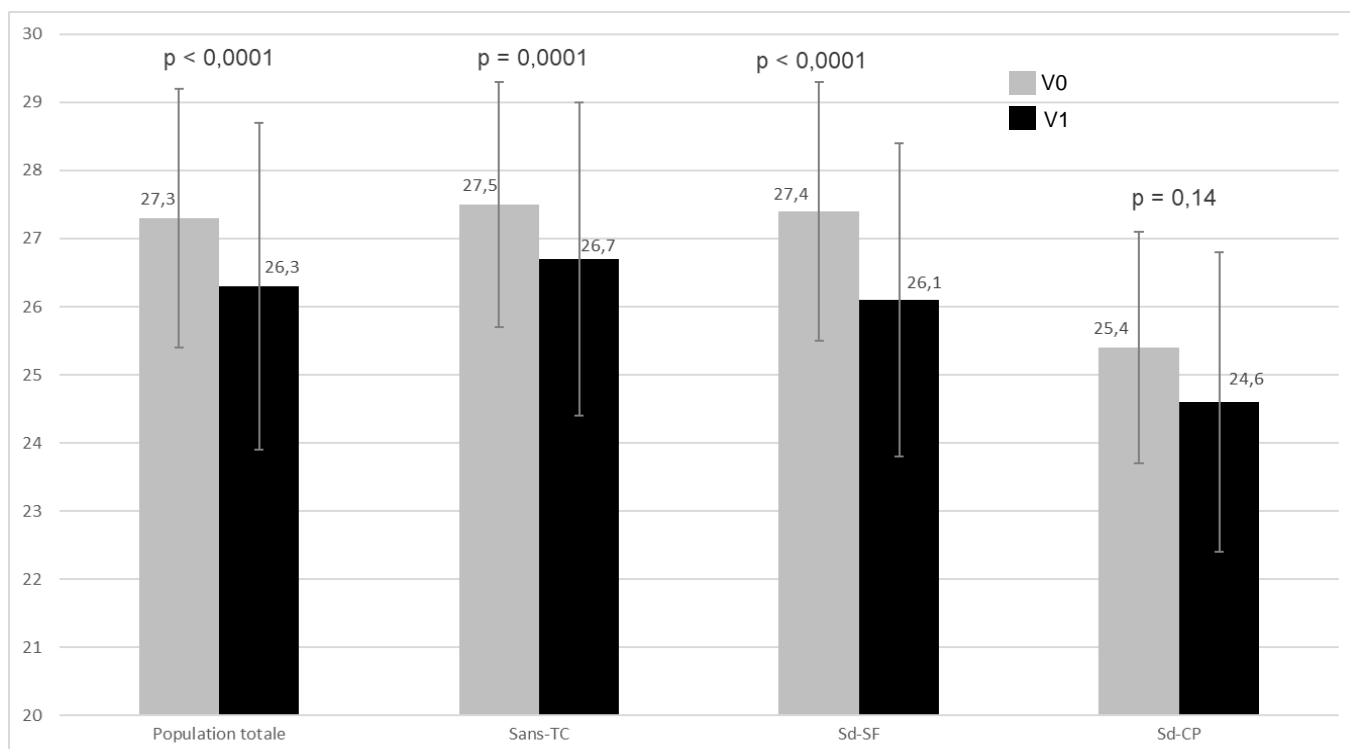
Sur les 240 patients (2 MoCA manquantes à V1), le score MoCA diminuait en moyenne de  $0,93 \pm 2,23$  points entre V0 et V1 ( $p < 0,0001$ ), avec des scores respectivement à  $27,3 \pm 1,9$  et  $26,3 \pm 2,4$  points en moyenne (Figure 4).

Les variables associées de manière significative à une détérioration de l'efficacité cognitive globale sont un âge plus élevé à l'inclusion ( $\beta = -0,07 \pm 0,02$  ;  $p < 0,0001$ ) et un score d'apathie plus important sur la LARS ( $\beta = -0,07 \pm 0,02$  ;  $p = 0,0068$ ). Une atteinte axiale plus sévère en *off* (score axial MDS-UPDRS III en *Worst off*) était corrélée de façon significative à une dégradation de la MoCA ( $r = -0,16$  ;  $p = 0,012$ ). Un score UPDRS III en *best on* plus élevé tendait à être associé à une dégradation du score obtenu au MoCA, mais cette association restait non significative ( $\beta = -0,04 \pm 0,02$  ;  $p = 0,0511$ ).

L'appartenance à un groupe cognitif à V0 n'était pas liée à une aggravation plus importante de la MoCA ( $p = 0,34$ ). Concernant les scores cognitifs, des z-scores moyen des fonctions de l'attention/mémoire de travail ( $\beta = 1,02 \pm 0,22$  ;  $p < 0,0001$ ) ainsi que du langage ( $\beta = 0,64 \pm 0,17$  ;  $p = 0,0002$ ) plus faibles étaient significativement liés à une aggravation de l'efficacité cognitive globale évaluée par la MoCA.

Le sexe, les facteurs de risque vasculaire (tabac, alcool, obésité, hypercholestérolémie, HTA, diabète, antécédent vasculaire type IDM, AVC, AOMI), la durée d'évolution de la maladie, l'échelle de la MDS-UPDRS (parties I, II, III en dehors du score axial *off*, IV), les scores HAM-A et HAM-D, les échelles HY et Schwab (en *on* et *off*), la QUIP, la LEDD à V0, le taux de NFL, et les z-scores des fonctions exécutives, mémoire épisodique, et fonctions visuo-spatiales, n'étaient pas associés statistiquement à la variation de MoCA entre V0 et V1.

**Figure 4** : Evolution de la moyenne de MoCA entre V0 et V1 en population totale et selon les groupes cognitifs.



*Légende : Sans-TC = sans troubles cognitifs ; Sd-SF = MCI de profil striato-frontal ; Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticale postérieure ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; V0 = Visite d'inclusion ; V1 = Visite à 1 an ; MCI = Mild cognitive impairment*

### 5.2.2 Sur la survenue d'un MCI

Sur les 242 patients inclus, 132 (55%) étaient classés Sans-TC lors de l'évaluation initiale. Parmi ces patients, 75 (57%) sont indemnes de troubles cognitifs et 57 (43%) présentaient un profil de MCI à 1 an de la SCP (Sd-SF ou Sd-CP) (Figure 3).

Les variables associées de manière statistiquement significative à la survenue d'un MCI chez ces patients sont les suivants : un z-score des fonctions attentionnelles/mémoire de travail plus faible à V0 ( $-0,1 \pm 0,5$  pour les patients évoluant vers un MCI, vs  $0,2 \pm 0,5$  pour les patients restant sans trouble cognitif ;  $p < 0,001$ ) et le z-score des fonctions exécutives plus faible à V0 ( $-0,1 \pm 0,5$  vs  $0,2 \pm 0,4$  ;  $p = 0,002$ ).

La MoCA à V0 tendait à être légèrement plus basse ( $27,1 \pm 2,0$  vs  $27,7 \pm 1,7$  ;  $p = 0,057$ ), et l'âge plus élevé ( $59,8 \pm 8,3$  ans vs  $57,2 \pm 8,9$  ans ;  $p = 0,089$ ) dans le groupe évoluant vers un MCI.



Enfin, la présence ou un antécédent de TCI tendait à être moins fréquente (61,4% *versus* 77%) dans le groupe de patients évoluant vers un *MCI* ( $p=0,053$ ).

Le sexe, les facteurs de risque vasculaire, la durée d'évolution de la maladie, les scores de LARS, HAM-A et HAM-D, HY et Schwab, la MDS-UPDRS, la LEDD à V0, le dosage des NFL plasmatique, les z-scores de la mémoire épisodique, des fonctions visuo-spatiales, du langage n'étaient pas associés à la survenue d'un *MCI*.

### **5.3 Identification de clusters d'évolution du profil cognitif**

Sur la base de l'évolution cognitive de l'ensemble de la population, 3 clusters ont pu être identifiés (figure 5). Le dendrogramme représentant le regroupement hiérarchique des patients et permettant de définir les trois clusters distincts est présenté dans la figure 6.

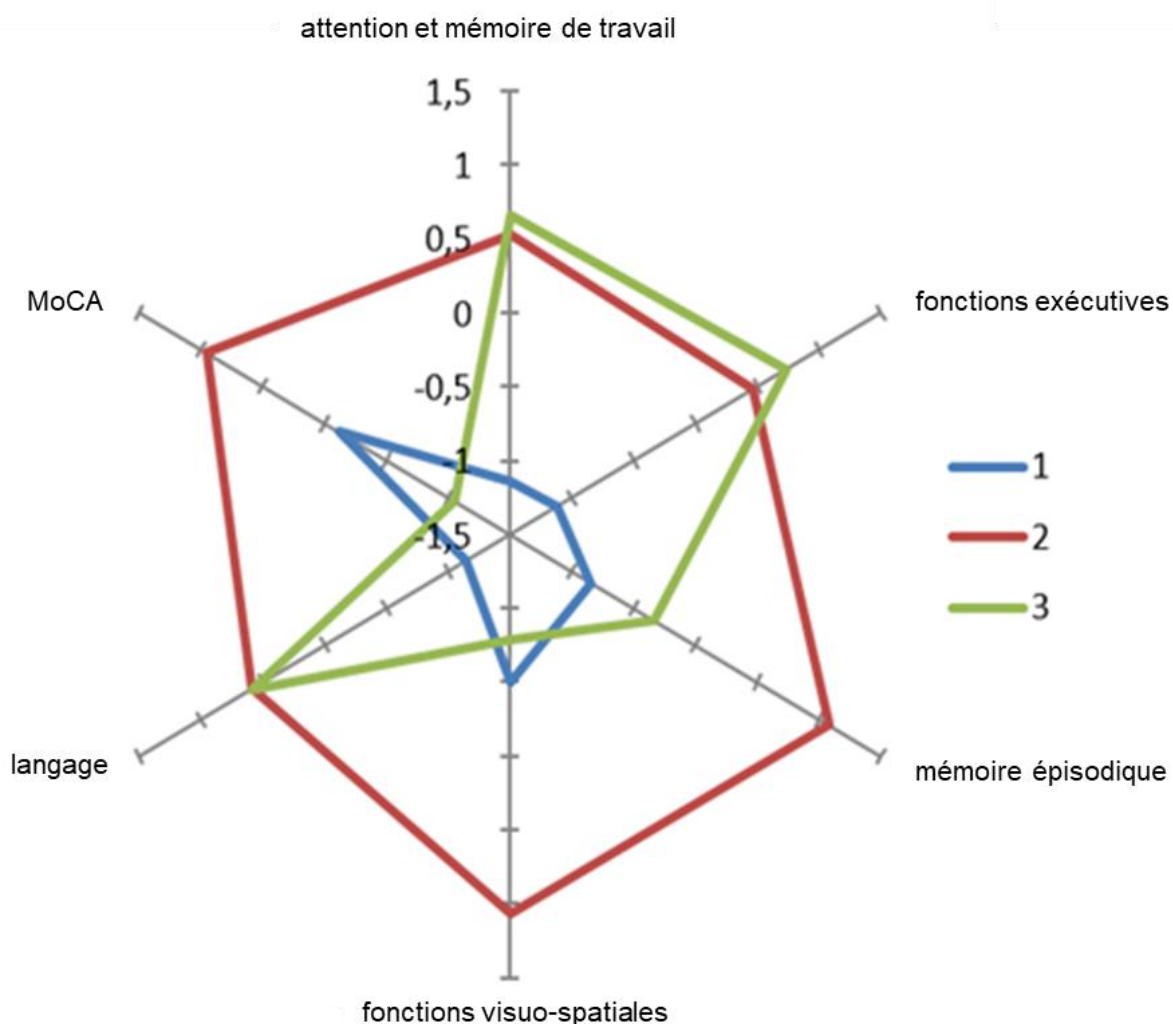
- Cluster 1 (79 patients) correspondant à des patients dont l'évolution des z-scores et de la MoCA était la plus négative (scores V1 < scores V0). Ces patients peuvent être considérés comme s'aggravant.
- Cluster 2 (89 patients) correspondant à des patients dont l'évolution de z-score par fonction cognitive était globalement stable (différence de z-score proche de zéro ou aggravation moindre que les autres clusters) ou amélioré pour les fonctions visuo-spatiales ainsi que l'efficacité cognitive globale MoCA (scores V1 > scores V0).
- Cluster 3 (72 patients) correspondant à un groupe de patients s'aggravant nettement sur l'efficacité cognitive globale et sur des fonctions corticales postérieures (visuo-spatiales et mémoire épisodique). Le reste des fonctions restait stable.

Les profils cognitifs à V0 et V1 des patients appartenant à chacun de ces clusters sont présentés dans la figure 7 et le tableau 4.

On remarquera qu'un quart des patients du cluster 1 (patients ayant tendance à s'aggraver de façon globale) restent indemnes de troubles cognitifs à V1. La répartition des profils dans le cluster 2 semble relativement stable. Au sein des clusters qui s'aggravent (1 et 3), on

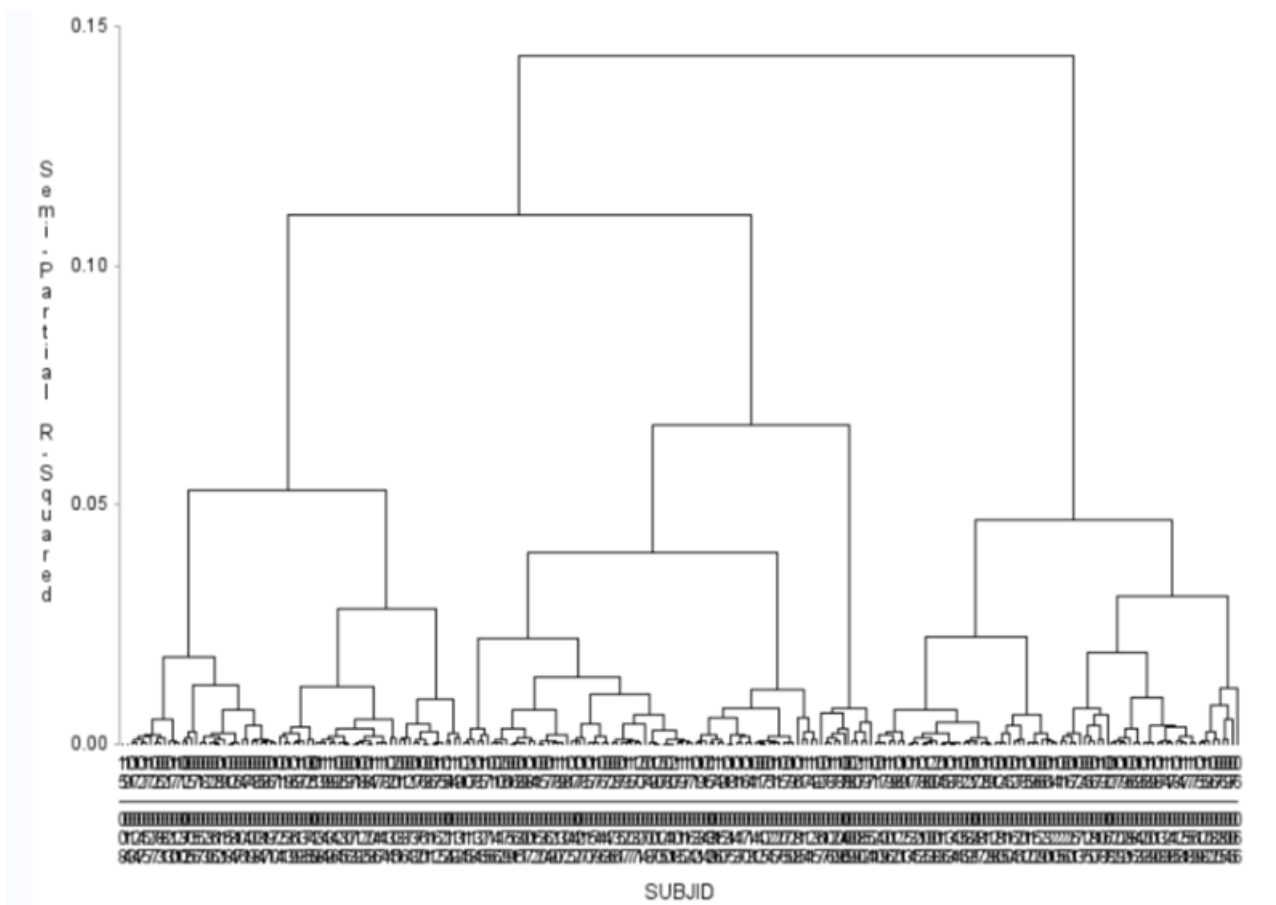
retrouve une évolution vers un profil cortical plus fréquent que dans le cluster 2 (de 6% à 20% des patients entre V0 et V1 pour le cluster 1 et de 2% à 15% pour le cluster 3).

**Figure 5** : Diagramme en radar représentant les clusters d'évolution cognitive selon la différence de la MoCA et des z-scores moyens par fonction cognitive entre V0 et V1 (attention/mémoire de travail, exécutive, mémoire épisodique, visuo-spatiale, langage). Valeurs sur le diagramme centrées et réduites sur la moyenne pour permettre une comparaison à l'échelle.



Légende : MoCA = Montreal cognitive Assessment ; V0 = Visite à l'inclusion ; V1 = Visite à 1 an.

**Figure 6** : Dendrogramme ayant permis la construction des 3 clusters.

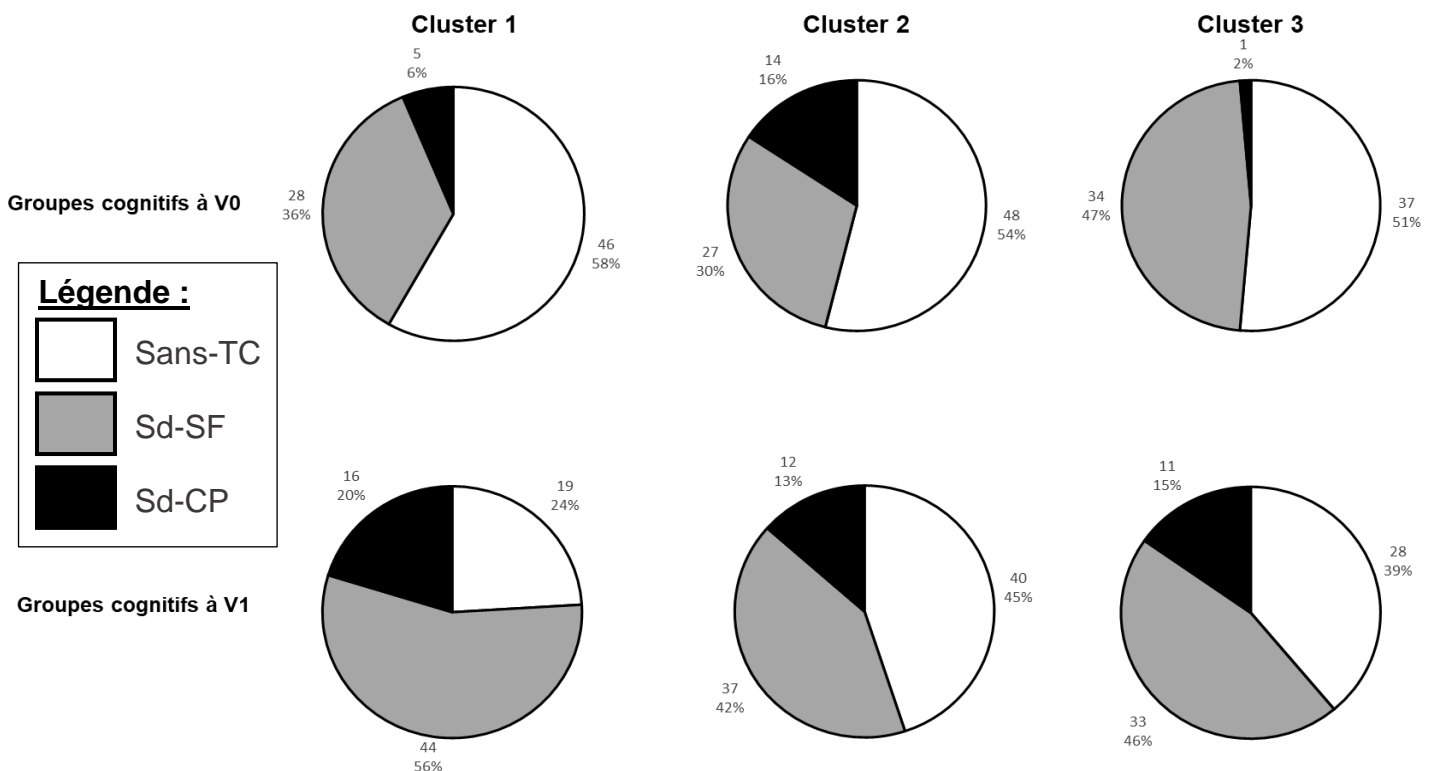


**Tableau 4** : Représentation et répartition des groupes cognitifs à V0 selon les clusters d'évolution cognitive.

Profil cognitif à V0	Nombre	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
<b>Sans-TC</b>	131	46 <b>35,11%</b>	48 <b>36,64%</b>	37 <b>28,24%</b>
<b>Sd-SF</b>	89	28 <b>31,46%</b>	27 <b>30,34%</b>	34 <b>38,20%</b>
<b>Sd-CP</b>	20	5 <b>25,00%</b>	14 <b>70,00%</b>	1 <b>5,00%</b>

Légende : V0 = Visite à l'inclusion ; Sd-SF = MCI de profil striato-frontal ; Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte cortical postérieur ; MCI = Mild Cognitive Impairment

**Figure 7** : Répartition des groupes cognitifs au sein des clusters d'évolution à V0 et V1.



Légende : Sans-TC = Sans troubles cognitifs ; Sd-SF = MCI de profil striato-frontal ; Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte cortical postérieur ; V0 = Visite à l'inclusion ; V1 = Visite à 1 an post stimulation cérébrale profonde ; MCI = Mild Cognitive Impairment

Les caractéristiques des patients appartenant à chacun des clusters d'évolution sont détaillées dans le tableau 5 et la figure 8. Les patients appartenant au cluster 2 avaient initialement une moins bonne efficacité cognitive globale que les patients appartenant au cluster 3 (MoCA à V0 :  $26,8 \pm 1,9$  vs  $27,8 \pm 1,6$  ;  $p=0,003$ ). Les patients du cluster 2 ont également obtenu de moins bons scores en moyenne concernant les fonctions visuo-spatiales que les patients des clusters 1 et 3 ( $-0,2 \pm 0,8$  contre  $0,2 \pm 0,6$  et  $0,3 \pm 0,6$  ;  $p<0,001$ ).

L'appartenance à un groupe cognitif à V0 différait entre les clusters d'évolution ( $p= 0.008$ ), la différence significative étant mise en évidence entre le cluster 3 et les deux autres.

Les patients Sans-TC à V0 étaient plus représentés dans les clusters 1 et 2 (35,11% et 36,64% respectivement contre 28,4% dans le cluster 3). Les patients Sd-SF étaient plus représentés dans le cluster 3 (38,2%) par rapport aux clusters 1 et 2 (31,46% et 30,34% respectivement). Ceux présentant un Sd-CP à V0 étaient plus représentés dans le cluster 2 (70%) que le cluster 1 (25%), et seulement un patient (5%) était dans le cluster 3.

Parmi les autres variables testées, l'âge était la seule variable significativement différente ( $p=0,0228$ ) entre les clusters 1 et 2. Les patients du cluster 1 étaient en moyenne plus âgés :  $60,4 \pm 7,1$  ans contre  $57,2 \pm 8,7$  ans pour le cluster 2.

**Tableau 5 :** Caractéristiques des patients pour illustrer les 3 clusters d'évolution cognitive.

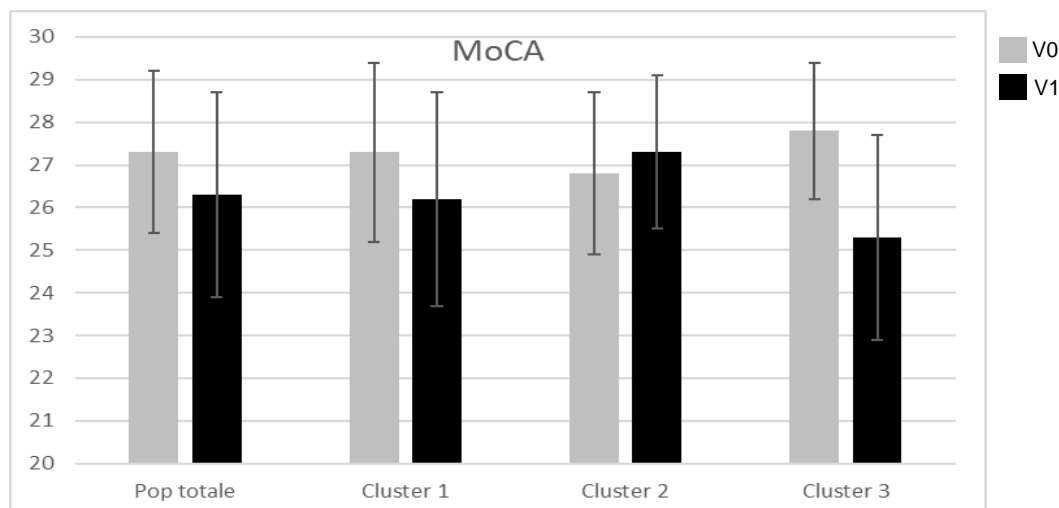
Variables	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	pvalue
	N=79	N=89	N=72	
<b>Sexe</b> , H/F (%)	50 (63,3) / 29 (36,7)	54 (60,7) / 35 (39,3)	43 (59,7) / 29 (40,3)	0,89
<b>Âge</b> Moyenne ± Ecart-type	60,4 ± 7,1	57,2 ± 8,7	59,8 ± 7,1	<b>0,017</b>
Comparaison 2 à 2	1	2		<b>0,0228</b>
	1		3	1
		2	3	0,0991
<b>Durée d'évolution de la maladie</b> Moyenne ± Ecart-type	11,5 ± 3,9	10,7 ± 4,1	11,4 ± 4,7	0,28
<b>Risque vasculaire (%)</b>				
Tabac	31 (39,2)	38 (42,7)	24 (33,3)	0,48
Alcool	45 (57,0)	44 (49,4)	41 (56,9)	0,53
Obésité	7 (8,9)	7 (7,9)	6 (8,3)	0,97
Hypercholestérolémie	11 (13,9)	10 (11,2)	12 (16,7)	0,61
HTA	8 (10,1)	16 (18,0)	7 (9,7)	0,2
Diabète	3 (3,8)	8 (9,0)	2 (2,8)	0,23
Antécédent vasculaire	3 (3,8)	5 (5,6)	1 (1,4)	0,43
<b>Echelles cliniques à V0, médiane (Q1;Q3)</b>				
<b>HY en on</b>	1.0 (1.0 ; 2.0)	1.0 (1.0 ; 2.0)	1.0 (1.0 ; 2.0)	0,83
<b>HY en off</b>	2.5 (2.0 ; 3.0)	2.5 (2.0 ; 3.0)	2.5 (2.0 ; 3.0)	0,94
<b>Schwab en on</b>	0.9 (0.9 ; 1.0)	1.0 (0.9 ; 1.0)	1.0 (0.9 ; 1.0)	0,22
<b>Schwab en off</b>	0.7 (0.6 ; 0.8)	0.7 (0.7 ; 0.8)	0.7 (0.6 ; 0.8)	0,9
<b>HAM-A</b>	5.0 (3.0 ; 9.0)	5.0 (2.0 ; 9.0)	4.0 (2.0 ; 9.0)	0,85
<b>HAM-D</b>	4.0 (2.0 ; 8.0)	4.0 (2.0 ; 7.0)	3.5 (2.0 ; 7.0)	0,79
<b>LARS</b>	-29.5 (-33.0 ; -25.0)	-29.0 (-32.0 ; -26.0)	-30.0 (-32.0 ; -26.0)	0,43
<b>QUIP à V0, présence de TCI (%)</b>	55 (69,6)	62 (69,7)	45 (63,4)	0,64
<b>Echelle MDS-UPDRS à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>				
Partie 1	10,9 ± 4,9	10,4 ± 4,7	10,7 ± 6,0	0,84
Partie 2 en <i>on</i>	6,9 ± 5,1	5,7 ± 5,3	6,1 ± 6,9	0,14
Partie 2 en <i>off</i>	19,6 ± 7,4	17,0 ± 7,0	16,8 ± 6,7	<b>0,0291</b>
Comparaison 2 à 2	1	2		0,0612
	1		3	0,0692
		2	3	1,0000
Partie 4	8,3 ± 3,8	8,0 ± 3,2	9,0 ± 3,4	0,19
<b>Partie 3 MDS-UPDRS à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>				
Total en <i>Worst off</i>	42,8 ± 18,9	40,6 ± 15,7	43,0 ± 15,7	0,6
Total en <i>Best on</i>	9,9 ± 7,7	9,1 ± 6,1	10,7 ± 8,3	0,68
Total dopa-sensibilité (%)	76,9 ± 13,9	78,2 ± 10,9	76,1 ± 14,2	0,6
Score axial en <i>Worst off</i>	7.2 ± 4.2	6.6 ± 4.3	6.9 ± 3.7	0,37
Score axial en <i>Best on</i>	0.6 ± 1.2	0.6 ± 1.3	0.6 ± 1.4	0,87
Score axial Dopa-sensibilité (%)	91.3 ± 17.5	93.2 ± 15.2	91.2 ± 18.0	0,88
<b>LEDD, Médiane (Q1 ; Q3)</b>				
<b>A V0 en mg,</b>	1297 (999.8 ; 1820)	1358 (916.5 ; 1718)	1300 (1000 ; 1613)	0,85
<b>Réduction de LEDD à V1 en %</b>	-39.6 (-66.1 ; -20.5)	-49.3 (-69.4 ; -25.5)	-46.4 (-59.6 ; -29.6)	0,38
<b>Biomarqueur, Médiane (Q1;Q3)</b>				
<b>Dosage NFL plasmatique en pg/ml</b>	52.0 (38.3 ; 70.5)	49.9 (37.0 ; 70.2)	55.8 (46.5 ; 70.7)	0,37

**Tableau 5** (suite)

Variables	Cluster 1 N=79	Cluster 2 N=89	Cluster 3 N=72	pvalue
<b>Z-Scores à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>				
Attention/mémoire de travail	-0,1 ± 0,6	-0,2 ± 0,6	-0,3 ± 0,5	0,1
Fonctions exécutives	-0,2 ± 0,7	-0,1 ± 0,6	-0,3 ± 0,6	0,45
Mémoire épisodique	-0,0 ± 0,7	-0,2 ± 0,8	0,1 ± 0,7	0,11
Langage	0,1 ± 0,9	0,0 ± 0,8	-0,0 ± 0,8	0,64
Fonctions visuo-spatiales	0,2 ± 0,6	-0,2 ± 0,8	0,3 ± 0,6	<b>&lt;0,001</b>
Comparaison 2 à 2	1	2		<b>&lt;0,0001</b>
	1		3	1
Comparaison 2 à 2		2	3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>MoCA à V0, Moyenne ± Ecart-type</b>				
	27,3 ± 2,1	26,8 ± 1,9	27,8 ± 1,6	<b>0,003</b>
Comparaison 2 à 2	1	2		0,1773
	1		3	0,4029
Comparaison 2 à 2		2	3	<b>0,0024</b>
<b>Groupe cognitif à V0 (%)</b>				<b>0,008</b>
Sans-TC	46 (58,2)	48 (53,9)	37 (51,4)	
Sd-SF	28 (35,4)	27 (30,3)	34 (47,2)	
Sd-CP	5 (6,3)	14 (15,7)	1 (1,4)	
Comparaison 2 à 2	1	2		0,8784
	1		3	<b>0,0342</b>
Comparaison 2 à 2		2	3	<b>0,0054</b>

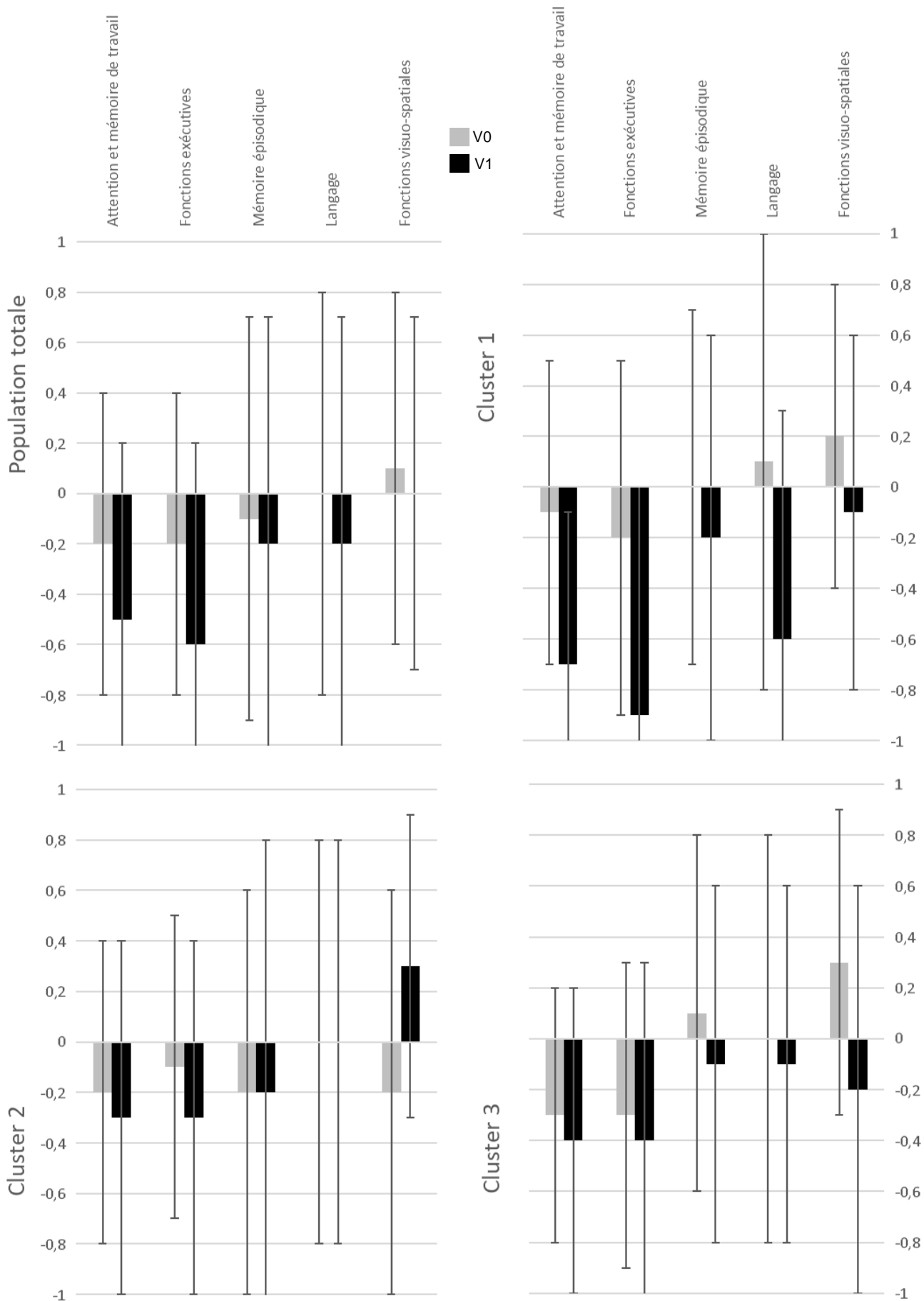
Légende :: HY = Hoehn and Yahr ; HAM-A = Hamilton anxiété ; HAM-D = Hamilton dépression ; LARS = Lille Apathy Rating Scale ; QUIP = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease ; TCI = Trouble du contrôle des impulsions ; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; LEDD = Levodopa-equivalent daily dose ; NFL = Neurofilament ; Sans-TC = sans troubles cognitifs, Sd-SF = MCI de profil striato-frontal, Sd-CP = MCI avec signes d'atteinte corticaux postérieurs ; MCI = Mild Cognitive impairment ; mg = milligrammes ; pg/ml = picogrammes par millilitres ; Antécédent vasculaire = Infarctus du myocarde, AVC ischémique ou hémorragique, Artérite oblitérante des membres inférieurs ; V0 = Visite à l'inclusion ; V1 = Visite à 1 an post stimulation cérébrale profonde

**Figure 8** : MoCA et z-scores des différents domaines cognitifs selon les différents clusters d'évolution cognitive, à l'inclusion (en gris) et 1 an après stimulation (en noir).



Légende : MoCA = Montreal Cognitive Assesment ; V0 = Visite à l'inclusion ; V1 = Visite à 1 an post stimulation cérébrale profonde

**Figure 8 (suite) :**





## 6 Discussion

---

Nous avons pu mettre en évidence une dégradation de l'efficacité cognitive globale à 1 an de la stimulation cérébrale profonde, avec une perte en moyenne de presque 1 point de MoCA, et ce quel que soit le profil cognitif initial. La survenue d'un MCI à 1 an de la SCP semble relativement fréquente avec un peu moins de la moitié des patients initialement sans troubles cognitifs qui présentaient un MCI après SCP des NST. Cette aggravation cognitive était associée à un âge plus avancé, une apathie plus marquée, une atteinte axiale plus sévère et une atteinte plus importante des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et du langage lors du bilan initial. Nous avons pu individualiser trois clusters de patients suivant une évolution différente à 1 an de la SCP : un présentant une aggravation cognitive diffuse (cluster 1), un autre une stabilité voire une amélioration sur certaines fonctions cognitives (cluster 2) et un dernier présentant une aggravation plus importante sur l'efficacité cognitive globale, la mémoire épisodique et les fonctions visuo-spatiales. Nous avons alors constaté que les patients restant les plus stables étaient plus jeunes et avaient plus fréquemment un profil cognitif que l'on considère comme plus sévère initialement et que les patients s'aggravant le plus semblaient présenter de meilleures performances globales à l'inclusion.

La principale limite de cette étude est le nombre important de patients non opérés ou dont les données disponibles ne permettaient pas d'analyser l'évolution cognitive. A ce jour, la base de données a été gelée concernant la visite d'inclusion (V0), mais les données d'évaluation à 1 an de la stimulation (V1) ne sont pas disponibles pour certains patients, parfois en raison d'un report de leur visite en raison du contexte sanitaire actuel lié à la pandémie de COVID-19. D'autres données vont être renseignées prochainement par les centres permettant d'augmenter l'effectif de la cohorte. Malgré ces difficultés, cette cohorte nationale multicentrique reste à ce jour une des plus importantes en effectif et comprend

des données cliniques standardisées et complètes permettant une évaluation cognitive approfondie. Elle comprend aussi des données génétiques, biologiques et d'imagerie qui permettront d'approfondir et d'explorer l'impact de la SCP.

*Impact de la SCP sur l'efficience cognitive globale :*

Concernant l'efficience cognitive globale que nous avons évaluée à l'aide de MoCA, nous avons pu montrer qu'à 1 an de la SCP, il existait une dégradation significative avec en moyenne une perte de presque 1 point ( $-0,93 \pm 2,2$ ) de MoCA, un score moyen passant de 27,3 à 26,3 sur la population totale.

L'évolution naturelle de la cognition dans la MP est lente et non linéaire. La perte d'un point de MoCA en moyenne sur une année semble donc plus rapide que l'histoire naturelle de la MP [84]. En comparaison, une étude de cohorte de 521 patients avec une MP a rapporté une perte moyenne annuelle de  $-0,3 \pm 0,1$  point sur la MMSE sur 5 ans de suivi, avec des patients sensiblement plus âgés que dans notre étude ( $66,2 \pm 10,8$  ans) mais une durée d'évolution de maladie moindre ( $3,5 \pm 4,8$ ) [11]. La comparaison avec les données de la littérature reste cependant difficile car les scores les plus utilisés pour évaluer l'efficience cognitive globale dans les cohortes de patients bénéficiant d'une SCP étaient la MMSE et la MDRS, dont les résultats ne peuvent être comparés directement à la MOCA. Si certaines études ne retrouvent pas d'aggravation de l'efficience cognitive globale [38,85,86] d'autres travaux ont identifié une détérioration minime de l'efficience cognitive globale [49,60,87–90] avec par exemple la perte de 2 points sur la MDRS à 6 mois et 8 points à 2 ans (sur une échelle de 144 points) [90], la perte de 2,4 points sur la MDRS à 1 an d'une SCP dans une autre cohorte [60], ou encore de 1 point de MMSE à 36 mois post-SCP (passant de 28,19 ( $\pm 2,04$ ) avant intervention à 27,19 ( $\pm 3,10$ ) après SCP) dans une troisième étude [49].

Dans notre étude, l'absence de groupe contrôle ne permet pas de distinguer l'impact de la SCP sur la cognition par rapport à l'évolution naturelle de l'atteinte cognitive liée à la MP.

Par ailleurs, si la dégradation est significative, le score moyen n'atteint cependant pas le seuil inférieur de 24 considéré comme seuil de troubles cognitifs sévères et l'impact fonctionnel de cette altération reste à explorer.

L'altération de l'efficacité cognitive globale était corrélée à l'âge des patients, les patients plus âgés présentent une dégradation plus importante. Cette association entre âge et évolution de l'efficacité cognitive est fréquemment rapportée, que ce soit chez des patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale ou non [6,48,56,60]. C'est un des éléments qui plaide pour proposer une stimulation plus précoce dont le bénéfice a pu être démontré dans l'étude EARLYSTIM dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale à un stade précoce de survenue des fluctuations motrices [44]. L'âge moyen des patients inclus dans notre étude (58,9 ans) est légèrement inférieur à celui des principales études randomisées antérieures (entre 60 et 62 ans) [45,46], ce qui pourrait refléter l'impact des résultats de l'étude EARLYSTIM sur la pratique courante.

Un score d'apathie plus élevé sur la LARS était également corrélé à une aggravation de la MoCA dans notre étude. L'apathie a déjà été rapportée comme un facteur de risque de survenue de troubles cognitifs sévères dans le cadre d'une MP [18,24].

Cependant dans notre cohorte, seul un faible nombre de patients (1,6%) était considéré comme apathique avant stimulation (score LARS supérieur à -16), et à 1 an de la SCP, seulement 8,6% patients. On peut expliquer cette faible prévalence car l'apathie peut être aggravée après SCP [20–22] et donc les patients très apathiques ne sont pas stimulés dans la plupart des centres. La plupart des patients de l'étude ne sont donc pas apathiques, on peut donc difficilement comparer nos résultats aux travaux ayant identifié ce symptôme comme à risque d'évolution cognitive défavorable. A titre indicatif, 51,6% patients avaient un score d'apathie plus élevé à 1 an de la SCP et 43,8% montraient une amélioration (4,6% de données manquantes), avec une médiane à V0 de -29 (Q1Q3 = -32 ; -25,65) et à V1 de

-28 (Q1Q3 = -31 ; -23). Sans atteindre le seuil caractérisant une apathie cliniquement définie, un score de LARS plus élevé pourrait refléter une moins grande motivation, une tendance à être moins actif ou plus sédentaire. Les patients plus facilement motivés (LARS plus basse) pourraient dès lors moins s'aggraver sur l'efficacité cognitive globale après SCP de part une plus grande activité motrice et cognitive qui jouerait un rôle protecteur. A l'inverse, une diminution de la motivation et des activités ne réunissant pas les critères d'apathie (sub-syndromique) pourrait être un prodrome d'une dégradation cognitive. Une autre explication à cette association statistique pourrait être l'existence d'un facteur confondant comme par exemple l'âge ou d'autres troubles psycho-comportementaux comme la dépression ou l'anxiété.

Sur le plan moteur, nous avons identifié une corrélation entre des signes axiaux en *off* plus sévères et une évolution défavorable de la MoCA. Cette association entre atteinte axiale et évolution cognitive péjorative a déjà été rapportée [16,56,57]. On peut noter dans notre cohorte que certains patients présentaient des signes axiaux, parfois marqués, ce qui peut être un argument en défaveur d'une SCP en raison d'une possible aggravation des troubles de la marche après intervention [25,91,92]. Néanmoins, ces signes axiaux étaient dopa-sensibles comme en témoigne un sous-score axial de l'échelle MDRS-UPDRS-III en *on* à  $0,6 \pm 1,3$ , soit une dopa-sensibilité des signes axiaux de 92%, nettement supérieure à la dopa-sensibilité globale. Ainsi, il semble qu'indépendamment de leur caractère dopa-sensible, la sévérité des symptômes axiaux en *off* doit être prise en compte dans l'indication d'une stimulation cérébrale profonde de par son association avec un risque plus important d'aggravation cognitive. Cette corrélation restant néanmoins faible ( $r=-0,16$ ), l'existence de signes axiaux dopa-sensibles isolés ne doit pas être une contre-indication à la SCP.

Nous avons également étudié l'impact du profil cognitif initial sur l'efficacité cognitive globale : des scores plus bas concernant les fonctions attentionnelles, la mémoire de travail et le langage étaient associés plus fortement à l'aggravation de la MoCA.

L'association entre l'atteinte attentionnelle, la mémoire de travail et l'évolution cognitive globale défavorable peut s'expliquer par le fait que cette atteinte reste la plus fréquente chez les patients présentant un *MCI* [7].

En dehors du langage, l'atteinte des autres fonctions corticales postérieures n'était en revanche pas associée à l'aggravation de la MoCA, possiblement en raison d'un manque de puissance car peu de patients étaient déficitaires dans ces fonctions. De la même façon, nous n'avons pas mis en évidence d'impact sur l'appartenance à un groupe cognitif à V0 et une évolution cognitive défavorable. Ainsi les patients de profil Sd-CP (*MCI* avec signes corticaux postérieurs) ne présentaient pas une aggravation plus importante après la stimulation sur la cognition globale. On notera cependant que le score de la MoCA était plus faible dans ce groupe ( $25,4 \pm 1,7$  à V0 et  $24,6 \pm 2,2$  à V1), témoignant d'une atteinte cognitive plus diffuse et sévère avant intervention.

Notre hypothèse initiale était que la présence d'atteinte corticale postérieure soit un facteur de risque d'évolution défavorable sur le plan cognitif [10]. Notre étude ne retrouve pas d'association entre l'existence de signes postérieurs et une évolution défavorable, possiblement en raison d'un manque de puissance car peu de patients présentaient ce profil dans notre cohorte (seulement 20). Par ailleurs, l'évaluation à 1 an est peut-être trop précoce pour mettre en évidence une différence d'évolution cognitive chez ces patients, et les évaluations à 3 ans et 5 ans permettront de préciser le devenir cognitif à plus long terme, ainsi que l'impact de la survenue de troubles cognitifs sur la qualité de vie. On notera cependant que les modifications cognitives rapportées dans les cohortes antérieures semblent survenir dans les premières années, voire les premiers mois [43,47–49].

### *Evolution vers un MCI :*

Si l'étude des corrélations entre les variations des z-scores des différentes fonctions cognitives et l'efficacité cognitive globale permet de mieux identifier les facteurs associés à une évolution cognitive défavorable, ces résultats sont difficiles à transposer dans la pratique clinique. En effet, sur le plan cognitif, c'est en premier lieu le caractère déficitaire ou non déficitaire d'une fonction, plutôt qu'un score linéaire, qui est utilisé pour poser l'indication du traitement. Afin de rester proche de la pratique courante, nous avons donc étudié l'évolution du profil cognitif et son impact sur le devenir.

Dans notre étude, l'évolution des profils cognitifs un an après SCP est la suivante : la majorité des patients Sans-TC et Sd-SF reste dans leur groupe à V1. L'évolution des patients de profil Sd-CP est plus hétérogène, 35% restent dans leur groupe, la moitié évolue vers un Sd-SF, pouvant possiblement témoigner d'une certaine amélioration avec une atteinte cognitive moins diffuse, et 15% sont considérés comme Sans-TC.

Il existe une proportion importante de patients évoluant vers un *MCI* avec 43% des patients initialement considérés comme cognitivement intacts qui présentent un profil de *MCI* à 1 an de la SCP. Selon nos résultats, la survenue d'un *MCI* était associée à une altération des fonctions attentionnelles et mémoire de travail ainsi que des fonctions exécutives à V0. Ces deux fonctions cognitives sont les plus fréquemment altérées chez les patients présentant un *MCI* [12]. Cette association est probablement expliquée par le fait que certains patients classés sans troubles cognitifs présentaient déjà des fonctions attentionnelles/mémoire de travail et fonctions exécutives plus fragiles sans dépasser les seuils pour classer la fonction déficitaire. Cela peut nous inciter à rester plus vigilants chez les patients présentant des scores limites mais non déficitaires dans ces fonctions. Enfin, les patients évoluant vers un *MCI* tendaient à avoir une efficacité cognitive globale plus faible et un âge plus avancé, soulignant ici aussi l'importance de l'âge dans le pronostic cognitif.

Par ailleurs, parmi les patients présentant un MCI lors de l'évaluation initiale, certains patients ont amélioré et parfois normalisé leurs performances cognitives lors du bilan réalisé à 1 an. Certaines études font également état d'une amélioration cognitive après SCP [37,39]. Cette évolution ne concernait qu'une minorité de patients dans notre étude (4,9%) dont 9 Sd-SF, et 3 Sd-CP, ne permettant pas d'analyser leurs caractéristiques. Plusieurs facteurs peuvent expliquer une amélioration des fonctions cognitives avec SCP : il peut s'agir de fluctuations de performance dont l'origine est probablement multifactorielle : l'amélioration de l'état moteur après SCP peut avoir un retentissement sur l'évaluation cognitive. L'évaluation initiale peut en effet être perturbée par les fluctuations motrices, l'existence de dyskinésies une évaluation réalisée au cours d'une hospitalisation parfois éprouvante pour les patients. Un impact positif direct de la SCP sur les fonctions cognitives chez certains patients peut aussi être évoqué.

Il a été montré que l'existence d'un *MCI* dans le cadre de la MP est un facteur de risque de survenue de troubles cognitifs majeurs [93]. Malgré des critères d'éligibilité à la SCP stricts sur le plan cognitif, certains cas d'aggravation cognitive importante ont été rapportés, avec la survenue de troubles cognitifs majeurs rapidement après SCP, parfois dans les premiers mois après la chirurgie [31,34,52].

Dans le design de la cohorte PREDISTIM, les éléments permettant de définir un trouble cognitif majeur seront recueillis lors du suivi ultérieur à 3 et 5 ans, mais ne sont pas disponibles lors de notre évaluation à 1 an. Néanmoins, la MoCA est parfois utilisée pour évaluer l'existence d'un trouble cognitif majeur avec un seuil inférieur ou égal à 24 pour assurer la meilleure sensibilité et spécificité [94,95]. En utilisant ces critères, qui correspondent toutefois à des seuils utilisés pour le dépistage et dont la spécificité reste faible, 28 patients (11.6%) présentaient une MOCA inférieure à 24 à 1 an (dont 4 avaient déjà un score entre 22 et 23 avant stimulation). Cela peut correspondre aux données

retrouvées dans différentes cohortes (6 à 24% de patients présentant des troubles cognitifs majeurs après SCP) [31,34,51,52]. Des échelles d'autonomie, de qualité de vie, et le recueil des critères de démences lors des évaluations ultérieures permettront de définir la survenue d'une démente selon les critères établis [14].

#### *Evolution cognitive hétérogène :*

Les patients de notre cohorte après SCP ne semblent pas tous emprunter la même trajectoire évolutive sur le plan cognitif. Nous avons pu individualiser trois clusters de patients suivant une évolution différente à 1 an de la SCP : Le cluster 1 représentant un groupe de patients s'aggravant dans tous les domaines cognitifs évalués et sur l'efficience cognitive globale, le cluster 2 représentant un groupe de patients préservant leur état cognitif voire présentant une légère amélioration, le cluster 3 représente un groupe de patient présentant une aggravation plus marquée sur l'évaluation cognitive globale, ainsi qu'une aggravation de la mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales (signes d'atteinte corticale postérieure), et une préservation concernant les autres domaines cognitifs.

Ces trois clusters, identifiés sur la base des données d'évolution cognitive, sans *a priori* initial, comprennent chacun environ un tiers des patients, témoignant probablement de l'existence de groupes de patients évoluant selon des trajectoires différentes après stimulation. Pour essayer de différencier ces profils avant stimulation, nous avons identifié les caractéristiques différentes entre les trois clusters évolutifs lors de l'évaluation initiale : les patients s'aggravant (cluster 1) sont significativement plus âgés à l'inclusion en moyenne que ceux du cluster 2, illustrant une nouvelle fois l'impact de l'âge sur l'évolution cognitive [44]. La durée d'évolution de la maladie était en revanche similaire dans les différents clusters. Cela peut s'expliquer possiblement par un âge de début de pathologie plus tardif chez les patients s'aggravant le plus. Les scores de la MDS-UPDRS, les différentes échelles psycho-comportementales et d'autonomie ne permettaient pas de différencier les clusters.



En effet, bien qu'ayant une pathologie ayant débuté à un âge plus avancé, les caractéristiques de la maladie sur le plan moteur et non moteur ne semblaient pas différer entre les trois clusters d'évolution. Cette homogénéité, en particulier sur le plan moteur, peut être expliquée par le fait que la population de notre étude a bénéficié d'une SCP dont l'indication a été retenue selon des critères bien précis [27].

Concernant le lien entre les évaluations cognitives avant stimulation et l'évolution des performances cognitives après SCP, notre hypothèse initiale était que les patients qui s'aggravent ont des performances cognitives plus faibles à la *baseline*, et plus fréquemment un profil d'atteinte corticale postérieure. Nous avons vu plus haut qu'en analysant l'évolution cognitive dans l'ensemble de la population en prenant comme critère uniquement la différence de MoCA pour illustrer l'efficiace cognitive globale, ou l'apparition d'un MCI chez les patients Sans-TC, on retrouvait une association entre des z-scores plus faibles sur les fonctions exécutives, l'attention et la mémoire de travail, le langage à la *baseline* et une évolution cognitive défavorable.

Dans cette analyse en cluster, nos données vont plutôt dans le sens opposé, à savoir que les patients qui restent stables (cluster 2) sont globalement moins performants en pré-opératoire. En effet, ces patients du cluster 2 présentaient une MoCA et un z-score moyen des fonctions visuo-spatiales significativement plus faible à V0 par rapport aux patients des autres clusters, et la majorité des patients présentant un Sd-CP (70%) appartenaient à ce cluster d'évolution.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces résultats semblant aller à l'encontre de notre hypothèse initiale :

- Premièrement, ce résultat peut être lié au caractère non linéaire de l'évolution cognitive et de l'aggravation des scores sur les tests cognitifs. Ainsi, en prenant l'exemple de la MoCA, les premiers points pourraient être « plus facile à perdre ». A

l'inverse, il pourrait également exister un effet plancher dans l'évaluation expliquant que des patients ayant initialement un score plus faible perdent moins de points, sans pour autant signer une aggravation moins importante. Dans cette hypothèse, l'amplitude de perte serait plus importante sur les plus hauts scores à V0, mais les groupes ayant un score de MoCA plus élevé à V0 devraient garder un score supérieur à V1. Or ce n'est pas le cas ici : le score de MOCA dans le cluster 3 étant supérieur aux deux autres groupes lors de la visite initiale et inférieur lors de l'évaluation à 1 an.

- D'autres facteurs confondants peuvent expliquer cette évolution. Par exemple, l'âge plus élevé associé au cluster 1 est peut-être plus déterminant dans l'évolution de la MoCA que le score à la *baseline*. D'autres facteurs confondants que nous n'avons pas identifiés peuvent également exister comme la persistance de fluctuations motrices, de dyskinésies ou encore une plus grande réduction de la LEDD, et/ou proportion de patients sous agonistes, le traitement dopaminergique ayant un impact sur les performances cognitives [96,97].
- Bien qu'évoluant en moyenne de manière similaire, les patients d'un même cluster pouvaient être très différents à la *baseline* créant possiblement des artefacts statistiques. Des effectifs plus importants et un suivi sur plus long terme pourraient permettre d'affiner l'identification des différentes trajectoires cognitives des patients.

Concernant l'évolution des patients de profil Sd-CP à V0, 70% appartenaient au cluster 2 correspondant aux patients stables. Ces données peuvent sembler rassurantes concernant l'impact de la SCP chez des patients cognitivement plus fragiles initialement ou présentant des signes d'atteinte corticale postérieure. Cependant, ces données sont à interpréter avec prudence ; les patients de notre cohorte présentant un Sd-CP ne sont probablement pas représentatifs de la population de patients avec une MP et des signes corticaux postérieurs.

Le faible nombre de patients avec des signes d'atteinte corticale postérieure dans notre cohorte (20 sur 242) peut expliquer un manque de puissance pour identifier les signes d'atteintes des corticales postérieurs comme facteur prédictif associé à une évolution cognitive défavorable, sur la cognition globale, le risque d'évolution vers un *MCI*, ou discriminer les différents clusters d'évolution cognitive. Ce faible effectif est probablement en rapport avec les critères de sélection des patients candidats à la SCP dans les différents centres. Si l'existence de troubles cognitifs ne répondant pas aux critères de trouble cognitifs majeurs n'était pas un critère d'exclusion pour l'étude, les patients étaient sélectionnés par les centres comme de bons candidats à la SCP. Il est probable que certains centres aient exclu ce type de profil cognitif car considéré comme profil à risque d'aggravation cognitive [6,10,11,57]. Il n'y a probablement pas d'effet centre important concernant l'inclusion de patients présentant un profil Sd-CP. En effet, les 20 patients présentant ce profil dans notre cohorte ont été inclus depuis 9 centres différents (2 à 3 patients par centre) parmi les 17 participants à la cohorte PREDI-STIM. On peut dès lors faire l'hypothèse que les patients finalement retenus pour la SCP avec ce profil présentent d'autres caractéristiques rassurantes contrebalançant les résultats cognitifs et poussant les équipes à retenir l'indication de SCP. Dès lors, cette population ne serait pas nécessairement représentative de l'ensemble de la population des patients parkinsoniens potentiellement candidats à une SCP et présentant des troubles cognitifs corticaux postérieurs. Ainsi, si ces résultats peuvent sembler à première vue relativement rassurants quant au profil cognitif initial sur l'évolution ultérieure, des données complémentaires sur un plus grand nombre de patients et avec un suivi plus prolongé sont nécessaires.

Le cluster 3 regroupe les patients qui présentaient l'aggravation la plus importante sur l'efficience cognitive globale ( $-2,5 \pm 2,1$  points de MoCA), mais également une aggravation des fonctions corticales postérieures (mémoire épisodique et fonctions visuo-spatiales). La

majorité des patients présentant un Sd-SF à V0 (38,2%) fait partie de ce cluster évolutif dont ils représentent la moitié de l'effectif. On peut penser que l'apparition d'une altération des fonctions postérieures chez des patients ayant déjà un Sd-SF peut avoir comme conséquence une diminution plus importante de l'efficacité cognitive globale évaluée par la MoCA et est probablement liée à une atteinte cognitive plus diffuse. Il est possible que la relative stabilité constatée sur les fonctions attentionnelles et exécutives définissant le Sd-SF est liée au fait que ces fonctions étaient déjà altérées avant stimulation (plus que les autres clusters, mais de manière non significative) et donc que la variation constatée peut être de moindre ampleur dans ces domaines.

Dans le cluster où l'aggravation est la plus importante, un quart des patients n'a pas de trouble cognitif significatif à V1, témoignant d'une aggravation probable des différents scores, sans dépasser le seuil définissant un déficit. Cela appuie à nouveau l'importance de rapprocher ces variations de scores à des données cliniques sur la qualité de vie et le retentissement des troubles cognitifs au quotidien. Ces patients doivent également être suivis sur plus long terme pour déterminer si la pente d'aggravation persiste à distance de l'intervention.

L'évolution dans ce cluster peut être rapprochée de résultats d'études antérieures faisant état d'une aggravation sur les fluences verbales, les fonctions exécutives, et l'efficacité cognitive globale dans l'année suivant la chirurgie notamment [34,37] : Chez ces patients en effet, l'aggravation la plus importante est retrouvée sur la différence de z-scores concernant le langage (-0,7 ±0,7), les fonctions exécutives (-0,7 ±0,6), mais également concernant l'attention et la mémoire de travail (-0,6 ±0,4), comme cela a pu être décrit dans certains travaux (28,30).

De plus, l'évaluation que nous avons sur l'évolution cognitive post-SCP est peut-être ici trop précoce, à seulement 1 an de la stimulation. Comme nous l'avons vu plus haut, d'autres études ont montré déjà l'existence de modifications cognitives modérées sur la première année [34,38,40–42], mais sur le plus long terme peu de données robustes existent à ce jour. Les données de la cohorte PREDI-STIM à 3 et 5 ans nous apporteront de précieuses informations sur la pente évolutive de cette dégradation cognitive que nous avons pu constater à 1 an. Certains auteurs évoquent plus un effet sur la cognition lié à l'intervention chirurgicale en raison de microlésions liées aux électrodes [43], ou alors ne retrouvent une aggravation que sur la première année et une stabilité, voire retour à l'état antérieur sur les évaluations ultérieures (45,46).

Le mécanisme exact des modifications cognitives après une SCP des NST n'est pour le moment pas complètement élucidé [98]. Le NST est connu pour être au cœur de réseaux cognitifs complexes, directement relié aux circuits associatifs et limbiques essentiellement [98,99]. Certains travaux évoquent un potentiel effet propre à l'intervention chirurgicale par un mécanisme micro-lésionnel sur le trajet des électrodes au sein du lobe frontal, des régions cingulaires antérieures ou des circuits ganglionnaires cortico-basaux [43,100,101]. D'autre part, des études en imagerie fonctionnelles ont suggéré une diminution de l'activation des circuits orbito-frontaux et fronto-temporaux [102] notamment durant des tâches de fluence verbale lorsque les électrodes étaient en marche. Cette hypothèse est appuyée par des travaux comme cette étude retrouvant une corrélation entre des fréquences de stimulation élevées et une altération de la fluence verbale [103].

## 7 Conclusion et perspectives

---

L'évolution cognitive à 1 an de la SCP bilatérale des NST dans le cadre d'une MP reste hétérogène. Il semble exister une aggravation de l'efficacité cognitive globale quel que soit le profil cognitif initial, et la survenue d'un *MCI* est relativement fréquente dans notre cohorte 1 an après SCP.

Nous avons pu identifier certaines variables comme potentiels facteurs prédictifs d'une aggravation globale, à savoir un âge plus avancé, un score d'apathie plus important, une atteinte axiale motrice plus sévère, et de moins bonnes performances concernant les fonctions attentionnelles, la mémoire de travail et le langage.

En revanche, contrairement à notre hypothèse de départ, parmi les patients les plus stables on retrouvait plus fréquemment des patients avec un profil d'atteinte supposé plus sévère initialement. Cependant, les patients avec un profil cortical postérieur étaient peu nombreux dans notre étude et ne représentaient probablement pas l'ensemble de la population éligible à une SCP avec un profil d'atteinte cortical postérieur.

Les patients s'aggravant le plus semblaient avoir une altération plus importante des fonctions concernant le langage et les fonctions exécutives, et dans une moindre mesure les fonctions attentionnelles et la mémoire de travail ainsi que l'efficacité cognitive globale étaient altérées.

Un suivi sur le plus long terme semble essentiel pour étudier la pente évolutive de cette aggravation, et notamment avec des données permettant d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie.

D'autres données complémentaires qui seront disponibles à terme dans la cohorte PREDI-STIM pourraient être étudiées comme de potentiels facteurs prédictifs de l'évolution cognitive. Ainsi, des données d'imagerie cérébrale pourraient être utilisées, principalement par IRM (mesures d'atrophie corticale, hippocampique et des noyaux gris centraux, imagerie de

tenseur de diffusion, imageries fonctionnelles, imageries métaboliques et quantification du fer) mais aussi par imagerie nucléaire (dénervation dopaminergique, cholinergique, amyloïde) [104]. Par ailleurs, il a déjà été identifié un lien entre certains gènes et une évolution cognitive péjorative (l'allèle  $\epsilon 4$  du gène apolipoprotéine E (APOE), l'haplotype H1 du gène tau (MAPT), des mutations du gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine (SNCA), mutations du gène codant pour la  $\beta$ -glucocérébrosidase (GBA), le polymorphisme Val158Met du gène de la catechol-o-methyl transferase (COMT)) [104]. Le dosage de NFL plasmatique que nous avons étudié ici n'a pas montré de lien avec l'évolution cognitive, mais d'autres biomarqueurs plasmatiques pourraient être étudiés. Des données sur le liquide cérébro-spinal qui ont déjà fait l'objet de plusieurs travaux pourraient être des marqueurs d'intérêt [104] mais ne seront pas disponibles dans le cadre de PREDI-STIM. Enfin, les données sur l'emplacement des électrodes et l'identification des plots activés sont également des éléments essentiels afin de permettre une meilleure compréhension de l'impact de ce traitement, tant sur le plan cognitif que sur les autres symptômes de la maladie.

# Bibliographie

- 1 Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;**27**:27–42. doi:10.1111/ene.14108
- 2 Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;**386**:896–912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- 3 Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, *et al.* Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014;**29**:195–202. doi:10.1002/mds.25664
- 4 Defebvre L, Verin M. *La maladie de parkinson 4<sup>e</sup> édition*. Elsevier-Masson. 2020.
- 5 Low KA, Miller J, Vierck E. Response slowing in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis of premotor and motor processes. *Brain* 2002;**125**:1980–94. doi:10.1093/brain/awf206
- 6 Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, *et al.* The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;**84**:1258–64. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
- 7 Dujardin K, Tard C, Duhamel A, *et al.* The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2013;**19**:300–5. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.11.001
- 8 Ding W, Ding L-J, Li F-F, *et al.* Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;**19**:2275–81.
- 9 Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol* 2013;**7**:193–224. doi:10.1111/jnp.12028
- 10 Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis*;14.
- 11 Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, *et al.* The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;**132**:2958–69. doi:10.1093/brain/awp245
- 12 Litvan I, Aarsland D, Adler CH, *et al.* MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;**26**:1814–24. doi:10.1002/mds.23823
- 13 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: *Movement Disorder Society Task Force guidelines: PD-MCI Diagnostic Criteria*. *Mov Disord* 2012;**27**:349–56. doi:10.1002/mds.24893
- 14 Emre M, Aarsland D, Brown R, *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;**22**:1689–707. doi:10.1002/mds.21507
- 15 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association 2013. <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb43583140n> (accessed 29 Aug 2021).
- 16 Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010;**20**:633–9. doi:10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x
- 17 Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, *et al.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;**23**:837–44. doi:10.1002/mds.21956
- 18 Dujardin K, Sockeel P, Devos D, *et al.* Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007;**22**:778–84. doi:10.1002/mds.21316
- 19 Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;**73**:636–42. doi:10.1136/jnnp.73.6.636
- 20 Saint-Cyr JA. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;**123**:2091–108. doi:10.1093/brain/123.10.2091
- 21 Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, *et al.* Neuropsychological Outcome of GPi Pallidotomy and GPi or STN Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition* 2000;**42**:324–47. doi:10.1006/brcg.1999.1108
- 22 Houeto JL. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*



- 2002;**72**:701–7. doi:10.1136/jnnp.72.6.701
- 23 Sockeel P, Dujardin K, Devos D, *et al.* The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**:579–84. doi:10.1136/jnnp.2005.075929
- 24 Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, *et al.* Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;**24**:2391–7. doi:10.1002/mds.22843
- 25 Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, *et al.* Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol* 2011;**68**. doi:10.1001/archneurol.2010.260
- 26 Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med* 2020;**9**:3931. doi:10.3390/jcm9123931
- 27 Defer GL, Widner H, Marié RM, *et al.* Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;**14**:572–84. doi:10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c
- 28 Voon V, Krack P, Lang AE, *et al.* A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008;**131**:2720–8. doi:10.1093/brain/awn214
- 29 St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, *et al.* A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 2010;**75**:1292–9. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f61329
- 30 Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, *et al.* Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009;**256**:1321–9. doi:10.1007/s00415-009-5121-7
- 31 Krack P, Batir A, Van Blercom N, *et al.* Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:1925–34. doi:10.1056/NEJMoa035275
- 32 Simonin C, Tir M, Devos D, *et al.* Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol* 2009;**256**:1736–41. doi:10.1007/s00415-009-5195-2
- 33 Peng L, Fu J, Ming Y, *et al.* The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2018;**97**:e12153. doi:10.1097/MD.00000000000012153
- 34 Massano J, Garrett C. Deep Brain Stimulation and Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Clinical Review. *Front Neur* 2012;**3**. doi:10.3389/fneur.2012.00066
- 35 Chou KL, Amick MM, Brandt J, *et al.* A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;**25**:2501–7. doi:10.1002/mds.23362
- 36 Kaszás B, Kovács N, Balás I, *et al.* Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;**18**:553–6. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.02.010
- 37 Witt K, Pulkowski U, Herzog J, *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;**61**:697–700. doi:10.1001/archneur.61.5.697
- 38 Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, *et al.* Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2006;**5**:578–88. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- 39 Pillon B, Ardouin C, Damier P, *et al.* Neuropsychological changes between “off” and “on” STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;**55**:411–8. doi:10.1212/WNL.55.3.411
- 40 Temel Y, Kessels A, Tan S, *et al.* Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* 2006;**12**:265–72. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.01.004
- 41 Wu B, Han L, Sun B-M, *et al.* Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2014;**30**:153–61. doi:10.1007/s12264-013-1389-9
- 42 Xie Y, Meng X, Xiao J, *et al.* Cognitive Changes following Bilateral Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2016;**2016**:1–6. doi:10.1155/2016/3596415

- 43 Tröster AI, Jankovic J, Tagliati M, *et al.* Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017;**32**:433–40. doi:10.1002/mds.26827
- 44 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;**368**:610–22. doi:10.1056/NEJMoa1205158
- 45 Weaver FM, Follett K, Stern M, *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;**301**:63–73. doi:10.1001/jama.2008.929
- 46 Vitek JL, Jain R, Chen L, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol* 2020;**19**:491–501. doi:10.1016/S1474-4422(20)30108-3
- 47 Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, *et al.* Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? *J Neurol Sci* 2012;**321**:96–9. doi:10.1016/j.jns.2012.07.033
- 48 Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, *et al.* Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:834–9. doi:10.1136/jnnp.2002.009803
- 49 Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, *et al.* Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord* 2009;**24**:1621–8. doi:10.1002/mds.22603
- 50 Fasano A, Romito LM, Daniele A, *et al.* Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010;**133**:2664–76. doi:10.1093/brain/awq221
- 51 Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, *et al.* Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007;**22**:1457–63. doi:10.1002/mds.21547
- 52 Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, *et al.* Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;**22**:974–81. doi:10.1002/mds.21478
- 53 Bove F, Fraix V, Cavallieri F, *et al.* Dementia and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease: A long-term overview. *Neurology* 2020;**95**:e384–92. doi:10.1212/WNL.00000000000009822
- 54 Merola A, Zibetti M, Angrisano S, *et al.* Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 2011;**134**:2074–84. doi:10.1093/brain/awr121
- 55 Anang JBM, Gagnon J-F, Bertrand J-A, *et al.* Predictors of dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2014;**83**:1253–60. doi:10.1212/WNL.0000000000000842
- 56 Anang JBM, Nomura T, Romenets SR, *et al.* Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *JPD* 2017;**7**:159–62. doi:10.3233/JPD-160925
- 57 Bakay S, Bechet S, Barjona A, *et al.* La démence chez le patient parkinsonien : facteurs de risque, diagnostic et traitement. *Rev Med Liège*;:7.
- 58 Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, *et al.* Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Inter Neuropsych Soc* 2007;**13**. doi:10.1017/S1355617707070105
- 59 Heo J-H, Lee K-M, Paek SH, *et al.* The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008;**273**:19–24. doi:10.1016/j.jns.2008.06.010
- 60 Smeding HMM, Speelman JD, Huizenga HM, *et al.* Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;**82**:754–60. doi:10.1136/jnnp.2007.140012
- 61 Guze SB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). *AJP* 1995;**152**:1228–1228. doi:10.1176/ajp.152.8.1228
- 62 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;**53**:695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- 63 Goetz CG. Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : une nouvelle échelle pour l'évaluation de la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique* 2010;**166**:1–4. doi:10.1016/j.neurol.2009.09.001

- 64 Dujardin K, Auzou N, Lhommée E, *et al.* French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 2016;**172**:696–702. doi:10.1016/j.neurol.2016.05.001
- 65 Goldman JG, Holden S, Ouyang B, *et al.* Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord* 2015;**30**:402–6. doi:10.1002/mds.26084
- 66 Devignes Q, Viard R, Betrouni N, *et al.* Posterior Cortical Cognitive Deficits Are Associated With Structural Brain Alterations in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2021;**13**:668559. doi:10.3389/fnagi.2021.668559
- 67 Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale. Fourth Edition (WAIS-IV), San Antonio: Pearson; 2008.*
- 68 Coyette F, Van der Linden M, Adam S, *et al.* L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique. 2004.
- 69 Pillon B, Gouider-Khouja N, Deweer B, *et al.* Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1995;**58**:174–9. doi:10.1136/jnnp.58.2.174
- 70 Gerstenecker A, Martin R, Marson DC, *et al.* Introducing demographic corrections for the 10/36 Spatial Recall Test. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016;**31**:406–11. doi:10.1002/gps.4346
- 71 Smith A. *Symbol Digits Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.*
- 72 Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, *et al.* Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2001;**248**:603–11. doi:10.1007/s004150170139
- 73 Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, *et al.* Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: An update. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004;**10**:301–3. doi:10.1017/S1355617704102191
- 74 Benton AL, Varney NR, Hamsher K deS. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Archives of Neurology* 1978;**35**:364–7. doi:10.1001/archneur.1978.00500300038006
- 75 Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998;**64**:588–94. doi:10.1136/jnnp.64.5.588
- 76 Graves RE, Bezeau SC, Fogarty J, *et al.* Boston naming test short forms: a comparison of previous forms with new item response theory based forms. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;**26**:891–902. doi:10.1080/13803390490510716
- 77 Goetz CG, Poewe W, Rascol O, *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;**19**:1020–8. doi:10.1002/mds.20213
- 78 Siderowf A. Schwab and England Activities of Daily Living Scale. In: *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier 2010. 99–100. doi:10.1016/B978-0-12-374105-9.00070-8
- 79 Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond)* 2015;**65**:601. doi:10.1093/ocmed/kqv054
- 80 Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;**23**:56–62.
- 81 Marques A, Vidal T, Pereira B, *et al.* French validation of the questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS). *Parkinsonism Relat Disord* 2019;**63**:117–23. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.02.026
- 82 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;**25**:2649–53. doi:10.1002/mds.23429
- 83 Lin C-H, Li C-H, Yang K-C, *et al.* Blood NFL: A biomarker for disease severity and progression in Parkinson disease. *Neurology* 2019;**93**:e1104–11. doi:10.1212/WNL.0000000000008088
- 84 Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *JPD* 2018;**8**:183–93. doi:10.3233/JPD-181306
- 85 Chen W, Wang M, Wang N, *et al.* The Impacts of Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation (STN-DBS) on the Neuropsychiatric Function of Patients with Parkinson's Disease Using Image Features of Magnetic Resonance Imaging under the Artificial Intelligence Algorithms. *Contrast Media Mol Imaging* 2021;**2021**:9915206.

doi:10.1155/2021/9915206

- 86 Tandra S, Ramavath B, Kandadai RM, *et al.* Functional Outcome of Bilateral Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation in Advanced Parkinson's Disease Patients: A Prospective Study. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;**23**:54–8. doi:10.4103/aian.AIAN\_357\_18
- 87 Combs HL, Folley BS, Berry DTR, *et al.* Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2015;**25**:439–54. doi:10.1007/s11065-015-9302-0
- 88 Odekerken VJJ, Boel JA, Geurtsen GJ, *et al.* Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2015;**84**:1355–61. doi:10.1212/WNL.0000000000001419
- 89 Weaver FM, Follett KA, Stern M, *et al.* Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012;**79**:55–65. doi:10.1212/WNL.0b013e31825dcdc1
- 90 Schupbach W, Chastan N, Welter M, *et al.* Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:1640–4. doi:10.1136/jnnp.2005.063206
- 91 Rossi M, Bruno V, Arena J, *et al.* Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review. *Mov Disord Clin Pract* 2018;**5**:246–54. doi:10.1002/mdc3.12592
- 92 Roemmich R, Roper JA, Eisinger RS, *et al.* Gait worsening and the microlesion effect following deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;**90**:913–9. doi:10.1136/jnnp-2018-319723
- 93 Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, *et al.* Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia: MCI as a Risk Factor For PDD. *Mov Disord* 2017;**32**:1056–65. doi:10.1002/mds.27002
- 94 Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, *et al.* Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009;**73**:1738–45. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- 95 Kim HM, Nazor C, Zabetian CP, *et al.* Prediction of cognitive progression in Parkinson's disease using three cognitive screening measures. *Clin Park Relat Disord* 2019;**1**:91–7. doi:10.1016/j.prdoa.2019.08.006
- 96 Alonso-Prieto E, Michel-Esteban E, Trujillo-Matienzo C, *et al.* [Influence of levodopa on cognition of idiopathic Parkinson's disease]. *Neurologia* 2004;**19**:710–8.
- 97 Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, *et al.* Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2007;**74**:75–83. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.05.009
- 98 Baláž M, Bočková M, Rektorová I, *et al.* Involvement of the subthalamic nucleus in cognitive functions — A concept. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;**310**:96–9. doi:10.1016/j.jns.2011.07.016
- 99 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;**9**:357–81. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- 100 Tröster AI, Woods SP, Fields JA. Verbal fluency declines after pallidotomy: an interaction between task and lesion laterality. *Appl Neuropsychol* 2003;**10**:69–75. doi:10.1207/S15324826AN1002\_02
- 101 Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, *et al.* Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: A consecutive series of 62 patients. *Annals of Neurology* 1999;**46**:217–23. doi:10.1002/1531-8249(199908)46:2<217::AID-ANA11>3.0.CO;2-Z
- 102 Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, *et al.* Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: A PET study. *Ann Neurol* 2003;**54**:445–50. doi:10.1002/ana.10683
- 103 Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, *et al.* Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2006;**63**:1273–6. doi:10.1001/archneur.63.9.1273
- 104 Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, *et al.* Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Biomarkers and Cognition in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2016;**31**:861–81. doi:10.1002/mds.26662

# Table des figures et tableaux

---

## Table des Figures :

<b>Figure 1</b> : Diagramme de flux des patients inclus à V0 issus de la cohorte PREDI-STIM.....	32
<b>Figure 2</b> : z-scores selon les différentes fonctions cognitives, à l'inclusion (en gris) et à un an de l'intervention (en noir). .....	36
<b>Figure 3</b> : Répartition des profils cognitifs à V0 et V1 et évolution par profil cognitif de chacun des groupes à V0. ....	38
<b>Figure 4</b> : Evolution de la moyenne de MoCA entre V0 et V1 en population totale et selon les groupes cognitifs. ....	40
<b>Figure 5</b> : Diagramme en radar représentant les clusters d'évolution cognitive selon la différence de la MoCA et des z-scores moyens par fonction cognitive entre V0 et V1 (attention/mémoire de travail, exécutive, mémoire épisodique, visuo-spatiale, langage). Valeurs sur le diagramme centrées et réduites sur la moyenne pour permettre une comparaison à l'échelle. ....	42
<b>Figure 6</b> : Dendrogramme ayant permis la construction des 3 clusters. ....	43
<b>Figure 7</b> : Répartition des groupes cognitifs au sein des clusters d'évolution à V0 et V1. ....	44
<b>Figure 8</b> : MoCA et z-scores des différents domaines cognitifs selon les différents clusters d'évolution cognitive, à l'inclusion (en gris) et 1 an après stimulation (en noir). ....	47

## Table des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Correspondance entre les tests/variables et les fonctions cognitives. Variables de normalisation et critères pour définir un test déficitaire. ....	26
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des patients à V0. ....	34
<b>Tableau 3</b> : évaluation cognitive des patients à V0 et V1 en population totale et au sein des différents groupes cognitifs. .....	35
<b>Tableau 4</b> : Représentation et répartition des groupes cognitifs à V0 selon les clusters d'évolution cognitive. ....	44
<b>Tableau 5</b> : Caractéristiques des patients pour illustrer les 3 clusters d'évolution cognitive. ....	46



**AUTEUR : Nom : MULLER**  
**Date de soutenance : 30/09/2021**

**Prénom : Paul**

**Titre de la thèse : Evolution du profil cognitif 1 an après une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques pour une maladie de Parkinson dans la cohorte PREDISTIM**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Thèse de médecine**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés : Parkinson, cognition, Stimulation cérébrale profonde, PREDISTIM.**

**Résumé :**

**Contexte :**

L'évolution de la cognition après Stimulation cérébrale profonde (SCP) pour une maladie de Parkinson est encore mal connue. La présence de troubles cognitifs majeurs est une contre-indication à l'intervention, mais l'impact cognitif du traitement chez des patients indemnes de troubles ou présentant un trouble cognitif léger (MCI) reste débattu. Notre objectif était d'observer l'évolution des performances cognitives à un an de la SCP. Le deuxième objectif était d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution cognitive défavorable.

**Méthodes :**

Ce travail est une étude ancillaire de la cohorte PREDISTIM. Les évaluations cognitives standardisées étaient réalisées à l'inclusion et répétées à 1 an après SCP. Trois profils cognitifs étaient définis : Sans troubles cognitifs (Sans-TC), MCI avec syndrome striato-frontal (Sd-SF), MCI avec signes corticaux postérieurs (Sd-CP).

**Résultats :**

Sur les 242 patients inclus dans l'étude, 132 (54%) avaient un profil Sans-TC, 90 (37%) un Sd-SF, et 20 (8%) un Sd-CP. On retrouvait une aggravation significative du score au MOCA avec une perte moyenne de  $0,93 \pm 2,23$  points ( $p < 0,0001$ ). Le taux de survenue d'un MCI était de 43%. Les facteurs associés à une évolution cognitive défavorable étaient un âge plus avancé, un score d'apathie plus élevé, une atteinte motrice axiale plus sévère, et des fonctions attentionnelles/mémoire de travail, des fonctions exécutives et du langage plus faibles à l'inclusion. Trois clusters ont été identifiés correspondant à des profils de patients évoluant selon des trajectoires cognitives différentes : C1= aggravation diffuse, C2= stabilité, C3= aggravation de l'efficacité cognitive globale, des fonctions visuo-spatiales et de la mémoire épisodique. Les patients les plus stables étaient plus jeunes que les patients s'aggravant et avaient une efficacité cognitive globale et des fonctions visuo-spatiales plus faibles à la baseline.

**Conclusion :**

L'évolution cognitive à 1 an de la SCP reste hétérogène. Il existe une aggravation de l'efficacité cognitive globale quel que soit le profil cognitif initial, et la survenue d'un MCI est relativement fréquente dans notre cohorte. Un suivi sur le plus long terme semble essentiel pour étudier la pente évolutive de cette aggravation, et notamment avec des données permettant d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Luc DEFEBVRE**

**Assesseurs : Pr Kathy DUJARDIN, Pr David DEVOS, Dr Thibaud LEBOUVIER**

**Directeur de thèse : Dr Nicolas CARRIERE**