

Déclin de la fluence verbale après stimulation bilatérale du noyau sous thalamique dans la maladie de Parkinson : effet lésionnel de la trajectoire de l'électrode définitive ?

Floriane LE GOFF

Directeur : Pr Maltête

Le 12 décembre 2014

Introduction

- Stimulation bilatérale du Noyau Sous Thalamique (NST)
 - Traitement efficace dans les formes avancées de la maladie de Parkinson : amélioration des performances motrices et qualité de vie ¹
 - Effets secondaires cognitifs :
 - ▶ Déclin de fluence verbale : le plus fréquemment rapporté ²
 - ▶ Altération des fonctions exécutives, mnésiques : plus discutée

1. Deuschl et al. 2006

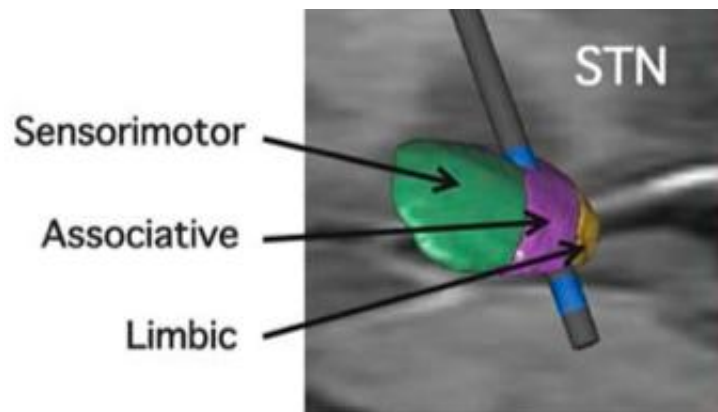
2. Parsons et al. 2006

Introduction

- Déclin de fluence verbale : 2 hypothèses

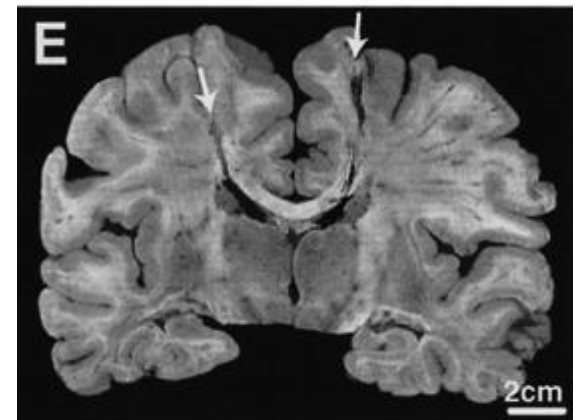
1) Stimulation du NST

- Diffusion de la stimulation électrique
- Selon les aires fonctionnelles du NST
- Partie intermédiaire associative ¹



2) Effet lésionnel de l'implantation d'électrode

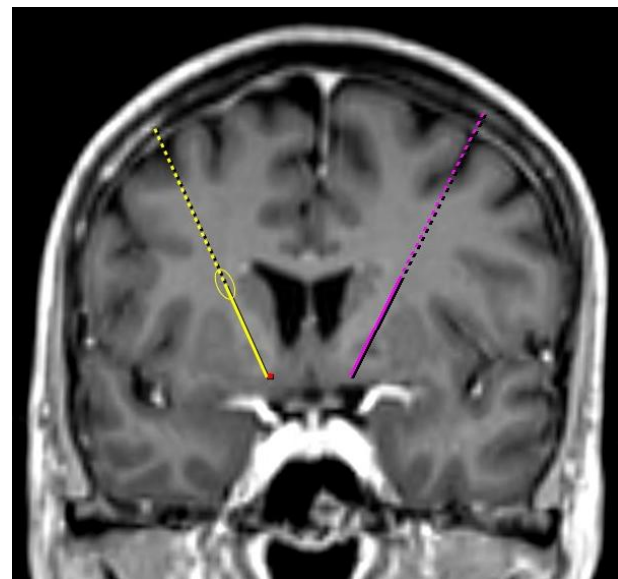
- Déclin majoré en post opératoire immédiat ²
- Déclin persiste en l'absence de stimulation ³



1. Schroder et al, 2003
2. Lefaucheur et al, 2012; Welter et al, 2013
3. Okun et al, 2009

Introduction

- Fluence verbale : sémantique et phonémique
 - Épreuve composite :
 - ▶ Processus exécutifs
 - ▶ Processus moteurs
 - ▶ Langage : accès au stock lexico-sémantique
 - Réseau cortico sous-cortical frontotemporal¹
 - Structures anatomiques traversées par l'électrode
 - ▶ Cortex préfrontal dorso latéral ²
 - ▶ NGC : noyau caudé ³, thalamus ⁴, pallidum ⁵
 - ▶ NST



1. De Gaspari et al, 2006
2. Wagner et al, 2014
3. Witt et al, 2013
4. Schuurman et al, 2002
5. Odekerken et al, 2013

Objectif

Déterminer si le déclin de fluence verbale après stimulation bilatérale des NST est en lien avec un effet lésionnel de la trajectoire de l'électrode définitive.

Méthodes

- Étude rétrospective mono-centrique, de 2007 à 2013

- Inclusion :
 - Patients parkinsoniens traités par stimulation bilatérale des NST

- Exclusion :
 - Données manquantes pré ou post opératoires :
 - ▶ neuropsychologiques
 - ▶ imagerie
 - Complications chirurgicales

Méthodes

- Evaluation neurologique : pré (M0) et post (M6) opératoires
 - Tests neuropsychologiques : *M0 : on-dopa / M6 : on-stim on-dopa*
 1. **Fluences verbales** : nb mots en 2 min
 - ▶ Sémantique (animaux) et Phonémique (commençant par « p »)
 - ▶ Séparation en 2 groupes : « **déclin** » vs « **stable** »
 - Réduction du nb de mots > 5% entre pré et post opératoire
 - Déclin supérieur à la variabilité intra individuelle du test ¹
 2. **Mattis**
 3. **Stroop**
 - Paramètres de stimulation

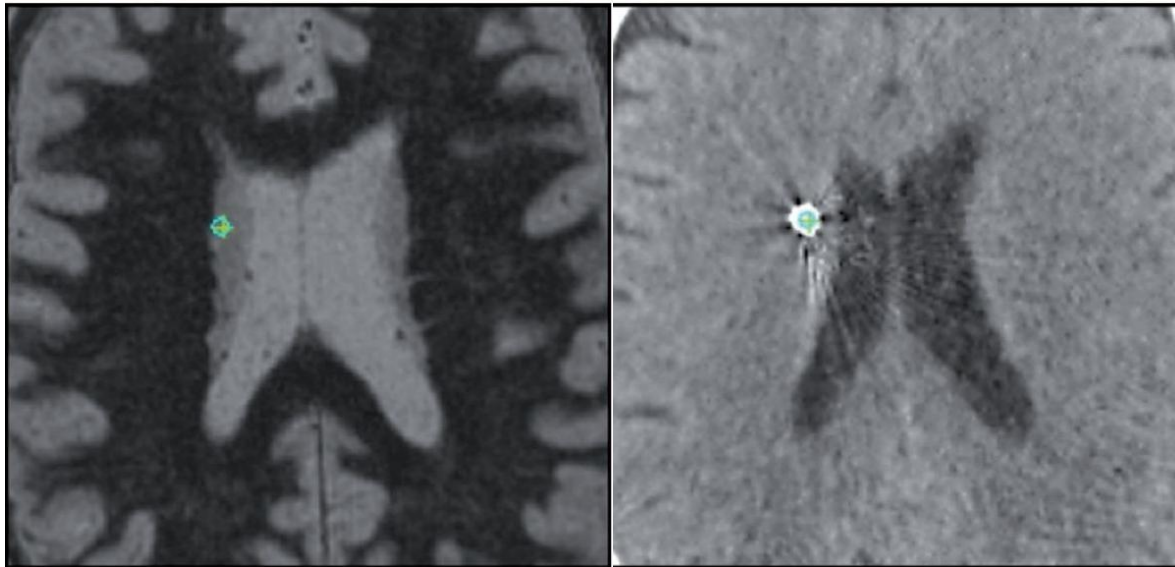
1. Godefroy et GREFEX, 2008

Méthodes

- Evaluation radiologique

1. Détermination de la trajectoire définitive

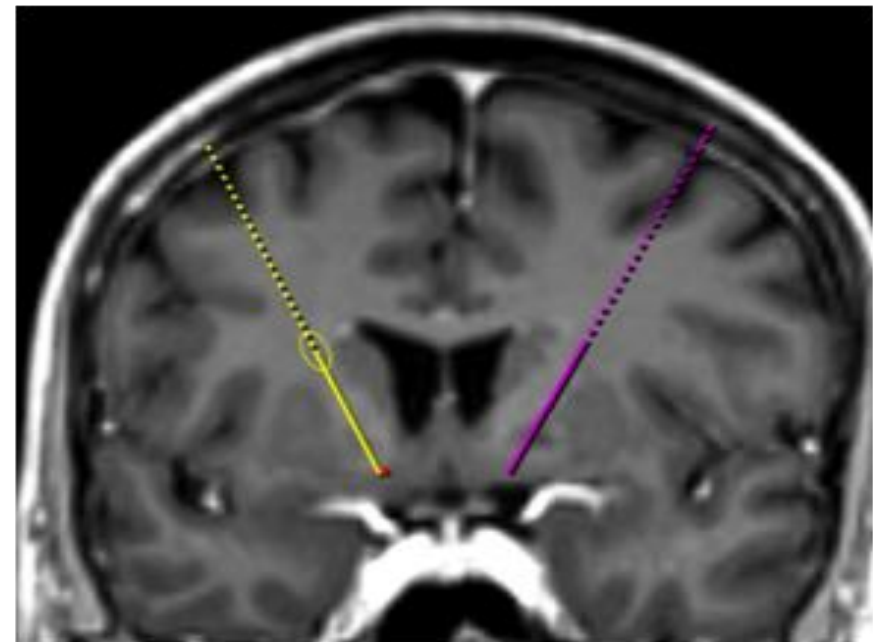
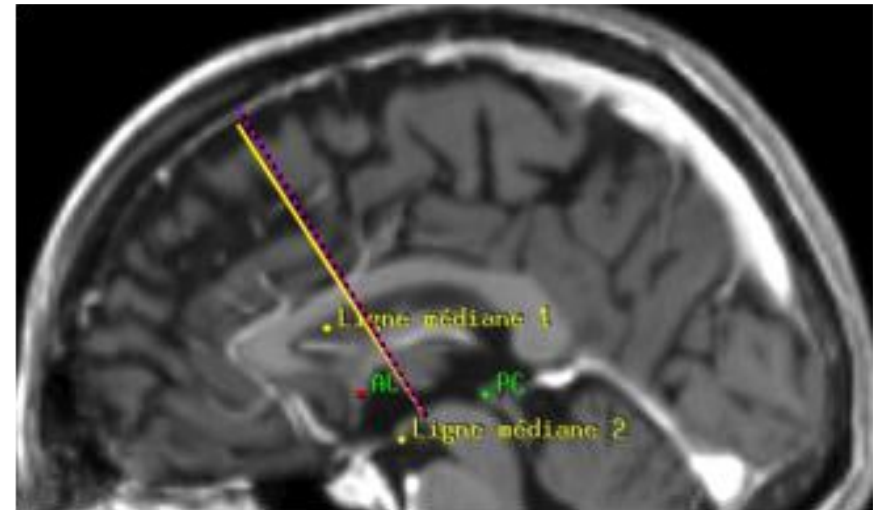
- ▶ Fusion IRM pré-opératoire et TDM post-opératoire



- ▶ Identification de la trajectoire du point d'entrée corticale au NST

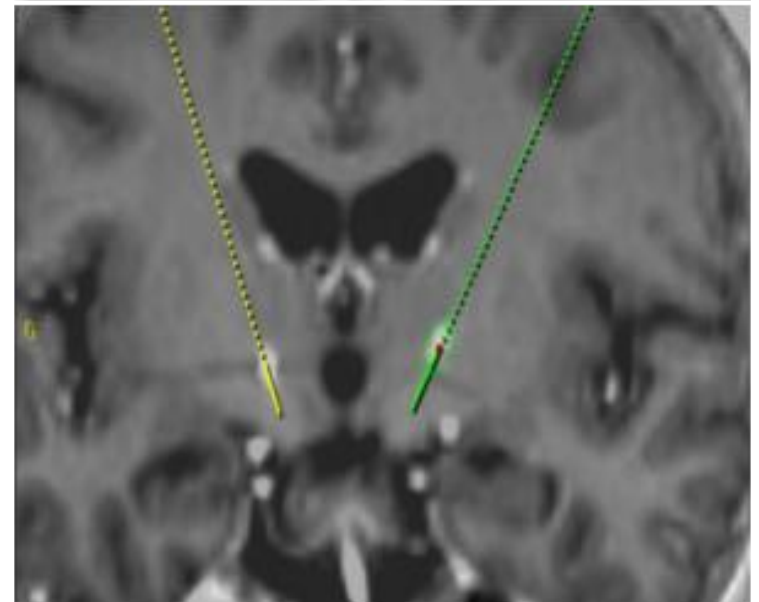
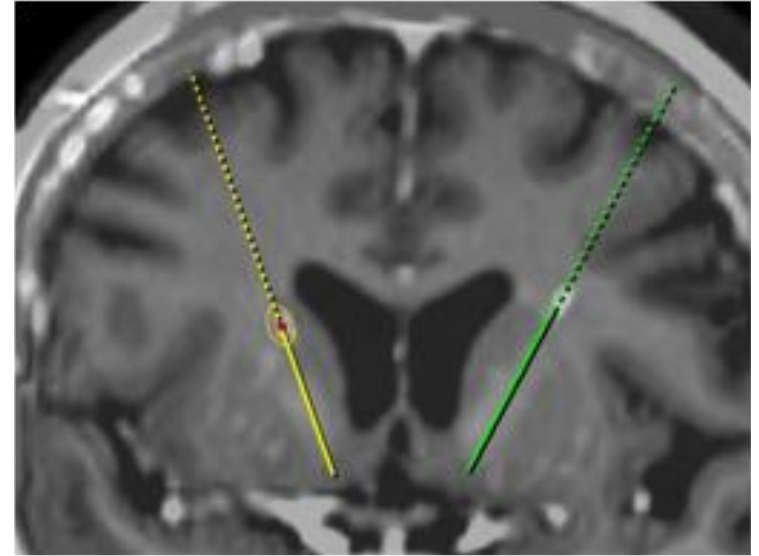
Méthodes

- Evaluation radiologique
 - 2. Analyse de 6 points d'intérêts
 - ▶ Point d'entrée corticale
 - Angle antéro-postérieur
 - Angle latéral
 - ▶ NGC
 - Noyau caudé
 - Thalamus
 - Pallidum
 - ▶ NST



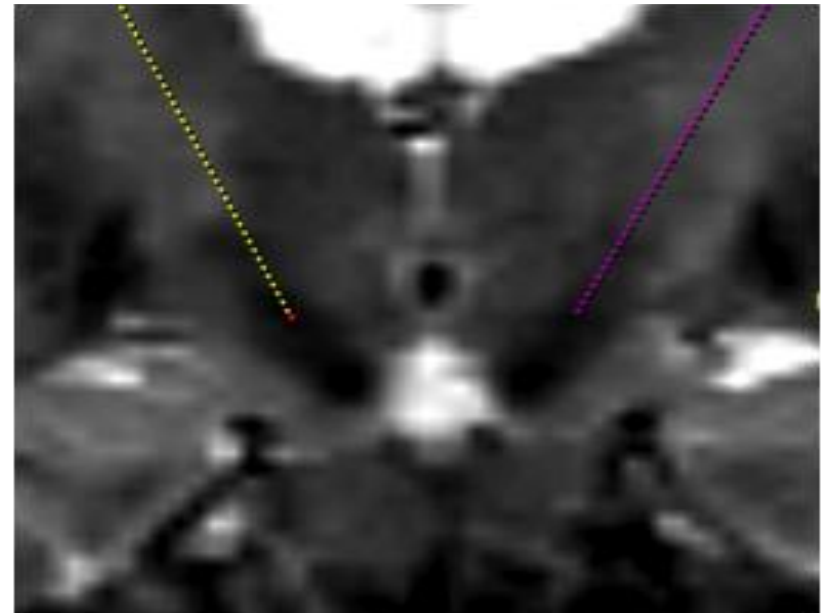
Méthodes

- Evaluation radiologique
 - 2. Analyse de 6 points d'intérêts
 - ▶ Points d'entrée corticale
 - Angle antéro-postérieur
 - Angle latéral
 - ▶ NGC
 - Noyau caudé
 - Thalamus
 - Pallidum
 - ▶ NST



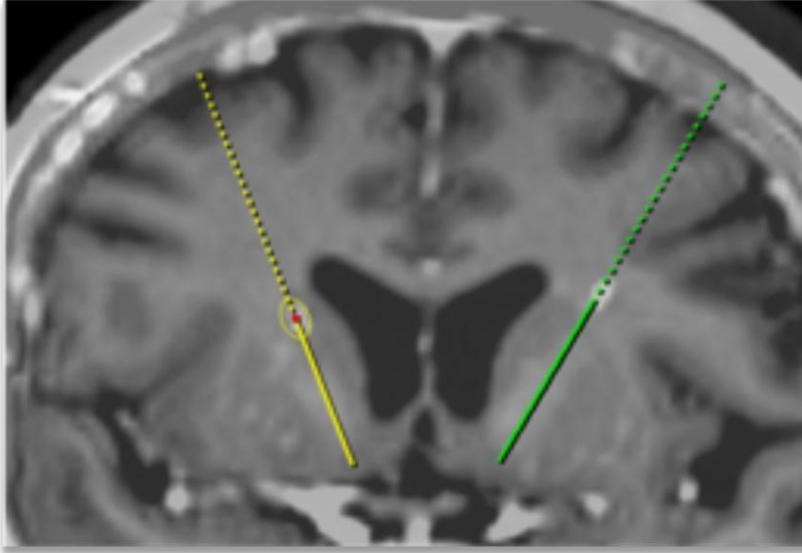
Méthodes

- Evaluation radiologique
 - 2. Analyse de 6 points d'intérêts
 - ▶ Points d'entrée corticale
 - Angle antéro-postérieur
 - Angle latéral
 - ▶ NGC
 - Noyau caudé
 - Thalamus
 - Pallidum
 - ▶ NST
 - Distance traversée par l'électrode

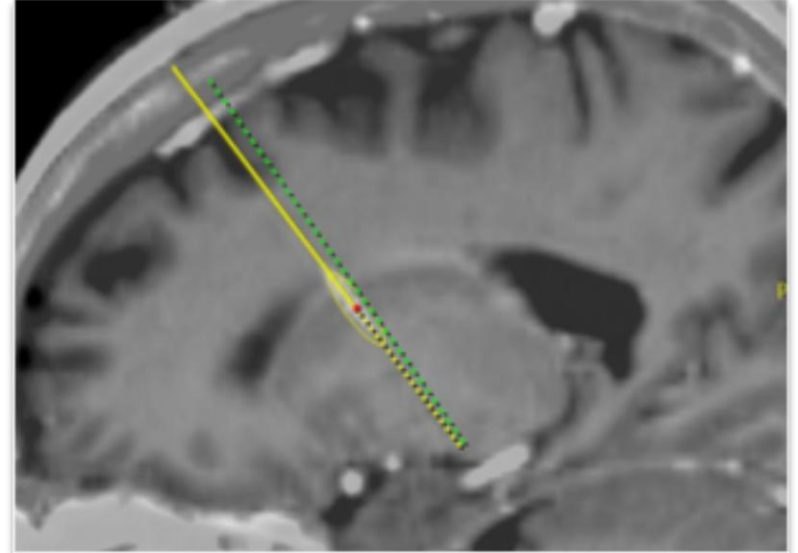


Méthodes

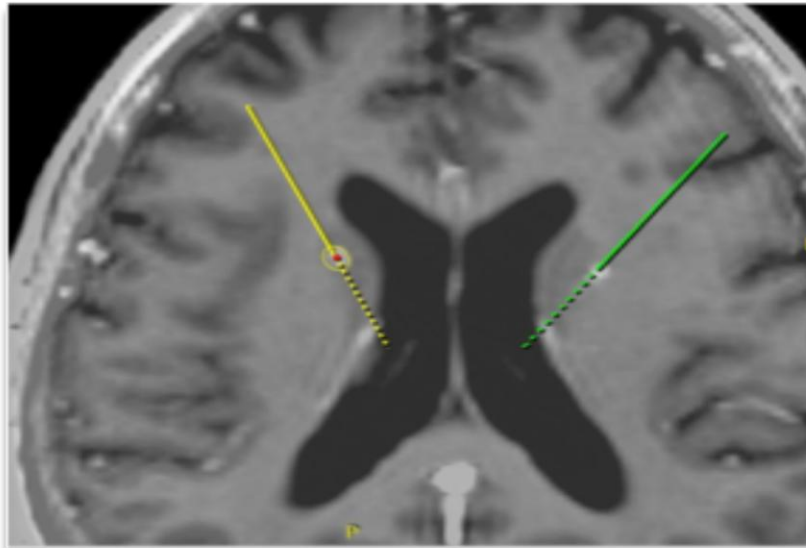
Coupe coronale



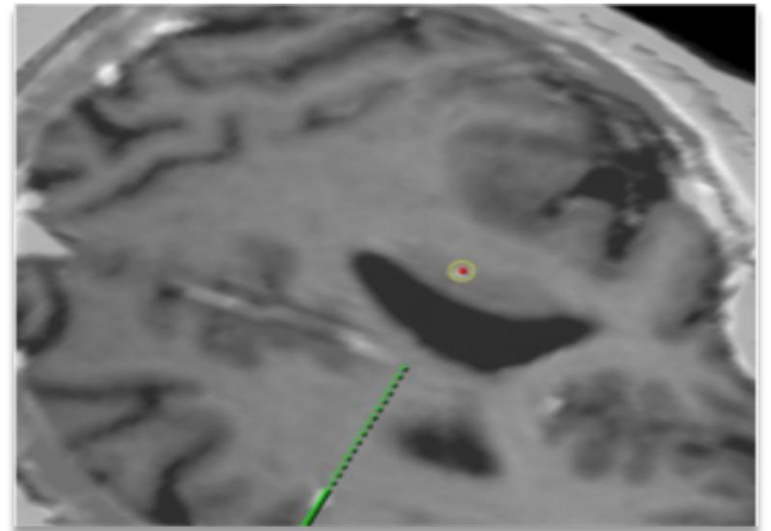
Coupe sagittale



Coupe axiale



Vue bout de sonde



Méthodes

- Statistiques

- Comparaison des groupes « déclin » vs « stable »
 - ▶ Test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives
 - ▶ Test t de Fisher pour les variables qualitatives
- Comparaison au sein d'un groupe entre pré et post opératoire
 - ▶ Test de Wilcoxon

Résultats

27 patients exclus

- Données manquantes :
14 imageries (TDM ou IRM),
8 données neuropsychologiques
- Complications chirurgicales :
3 hématomes
- 2 discordances de fusion
(pneumencéphalie)

86 patients inclus

59 patients analysés

Fluence **sémantique**

Déclin
n = 44

Stable
n = 15

Fluence **phonémique**

Déclin
n = 44

Stable
n = 15

10 patients
différents

Résultats

27 patients exclus

- Données manquantes :
14 imageries (TDM ou IRM),
8 données neuropsychologiques
- Complications chirurgicales :
3 hématomes
- 2 discordances de fusion
(pneumencéphalie)

86 patients inclus

59 patients analysés

Fluence **sémantique**

Déclin

n = 44

Stable

n = 15

Fluence **phonémique**

Déclin

n = 44

Stable

n = 15

10 patients
différents

Résultats

- Fluence sémantique : comparaison des groupes à M0

	DECLIN	STABLE
Nombre	44	15
H/F	23/21	10/5
Age à la chirurgie (années)	62,3 ± 6,6	60,5 ± 8,6
Durée d'évolution (années)	13,3 ± 4,7	12,4 ± 4
Dose d'équivalent L-dopa (mg/j)	1154 ± 393	1455 ± 1209
Fluence verbale		
Fluence sémantique	27 ± 8	25 ± 6,3
Fluence phonémique	20 ± 8,3	19 ± 9,4
Mattis	136 ± 6,2	135 ± 11,4
Stroop		
Temps de lecture (s)	78 ± 29	80 ± 14,5
Temps d'inférence (s)	157 ± 66	148 ± 40

Résultats

- Fluence sémantique : comparaison des groupes

PARAMÈTRES DE STIMULATION	DECLIN	STABLE
D Intensité	2,9 ± 0,4	3 ± 0,4
G Intensité	3,1 ± 0,4	3 ± 0,4
D Fréquence	148 ± 28	147 ± 24
G Fréquence	148 ± 28	147 ± 24
D Largeur	61,4 ± 6,4	64 ± 10
G Largeur	62,3 ± 8,8	60,7 ± 2,6

Résultats

- Fluence sémantique : analyse de la trajectoire

TRAJECTOIRE <u>GAUCHE</u>	DECLIN	STABLE	P
	n = 44	n = 15	

Angles d'entrée corticale

Antero-postérieur (degré)	55 ± 6,9	59 ± 5,9	0,03
Lateral (degré)	23 ± 4,4	22 ± 5	0,28

Intersection avec NGC

Nombre de trajectoires

Noyau caudé	18 (41%)	8 (53%)	0,55
Thalamus	16 (36%)	11 (73%)	0,02
Pallidum	13 (30%)	1 (7%)	0,09

NST

Distance NST (mm)	4,2 ± 1,5	4,6 ± 1,3	0,52
-------------------	-----------	-----------	------

Résultats

Fluence sémantique : analyse de la trajectoire

TRAJECTOIRE <u>GAUCHE</u>	DECLIN	STABLE	P
	n = 44	n = 15	

Angles d'entrée corticale

Antero-postérieur (degré)	55 ± 6,9	59 ± 5,9	0,03
Lateral (degré)	23 ± 4,4	22 ± 5	0,28

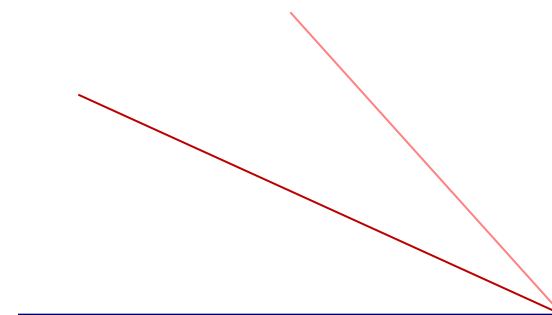
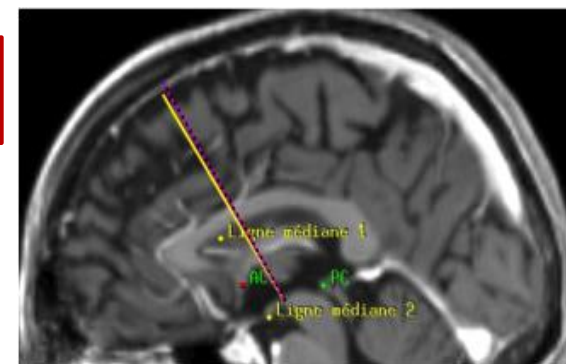
Intersection avec NGC

Nombre de trajectoires

Noyau caudé	18 (41%)	8 (53%)	0,55
Thalamus	16 (36%)	11 (73%)	0,02
Pallidum	13 (30%)	1 (7%)	0,09

NST

Distance NST (mm)	4,2 ± 1,5	4,6 ± 1,3	0,52
-------------------	-----------	-----------	------



Résultats

- Fluence sémantique : analyse de la trajectoire

TRAJECTOIRE <u>GAUCHE</u>	DECLIN	STABLE	P
	n = 44	n = 15	

Angles d'entrée corticale

Antero-postérieur (degré)	55 ± 6,9	59 ± 5,9	0,03
Lateral (degré)	23 ± 4,4	22 ± 5	0,28

Intersection avec NGC

Nombre de trajectoires

Noyau caudé	18 (41%)	8 (53%)	0,55
Thalamus	16 (36%)	11 (73%)	0,02
Pallidum	13 (30%)	1 (7%)	0,09

NST

Distance NST (mm)	4,2 ± 1,5	4,6 ± 1,3	0,52
-------------------	-----------	-----------	------

Résultats

- Fluence sémantique : caractéristiques neuropsychologiques à M6

COGNITIF	DECLIN		STABLE	
	M 0	M 6	M 0	M 6
Fluence verbale				
Fluence sémantique	27 ± 8	21 ± 7,8 **	25 ± 6,3	28 ± 7,4 **
Fluence phonémique	20 ± 8,3	16 ± 6,9 **	19 ± 9,4	16 ± 8,1 *
Mattis	136 ± 6,2	134 ± 9,1 *	135 ± 11,4	137 ± 10,7
Stroop				
Temps de lecture (s)	78 ± 29	88 ± 31 **	80 ± 14,5	84 ± 17,9
Temps d'interférence (s)	157 ± 66	200 ± 92 **	148 ± 40	168 ± 43,6

* P < 0,05 ** P < 0,001

Résultats

27 patients exclus

- Données manquantes :
14 imageries (TDM ou IRM),
8 données neuropsychologiques
- Complications chirurgicales :
3 hématomes
- 2 discordances de fusion
(pneumencéphalie)

86 patients inclus

59 patients analysés

Fluence **sémantique**

Déclin
n = 44

Stable
n = 15

Fluence **phonémique**

Déclin
n = 44

Stable
n = 15

10 patients
différents

Résultats

- Fluence phonémique
 - Trajectoire : pas de différence significative entre les groupes

Discussion

- Lien entre le déclin de fluence sémantique et 2 points d'intérêt de la trajectoire

1. Angle antéro-postérieur gauche :

- Déclin de fluence sémantique associé à une trajectoire gauche plus antérieure
 - Altération des tests de fonctions exécutives
 - ▶ Fluence sémantique : réseau fronto-temporal gauche¹
 - ▶ Stroop : dysfonction préfrontale
- Effet lésionnel de l'électrode responsable de l'interruption d'une boucle frontale cortico sous-corticale associative G

1. Tupak et al, 2012

Discussion

2. Thalamus G

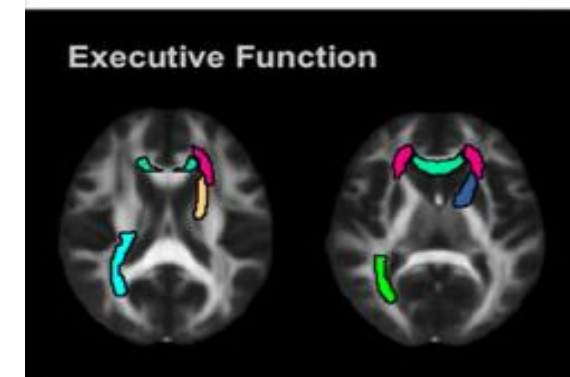
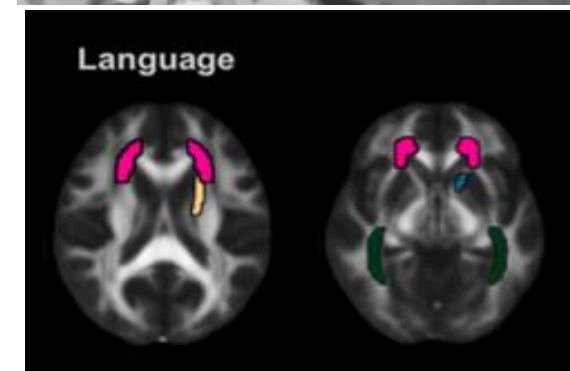
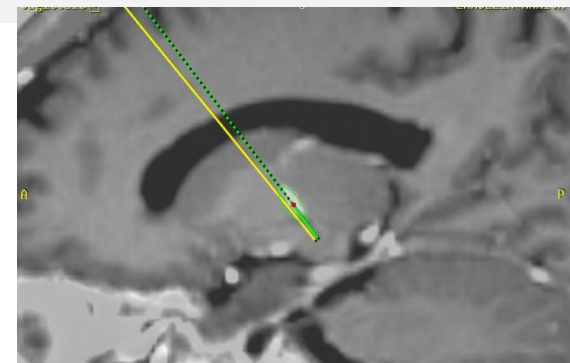
-Fluence sémantique stable : trajectoire plus postérieure et passant par le thalamus

-Effet protecteur ?

→ Trajectoire plus postérieure épargne le bras antérieur de la capsule interne gauche

-Impliqué dans les performances linguistiques

1



Discussion

- Limites

- Analyse de la trajectoire et structures traversées :

- ▶ Artefact de 2 mm à l'imagerie alors que l'électrode mesure 1.2 mm
- ▶ Un observateur
- ▶ Pas d'autres outils (neurophysiologie, atlas) utilisés

- Autre microlésion :

- ▶ Impact du nombre de micro électrodes d'enregistrement électro physiologique : pas de corrélation connue avec le déclin de fluence verbale ¹

Conclusion

- Effets secondaires cognitifs suite à la stimulation bilatérale des NST en partie liés à un effet micro lésionnel de l'électrode
- Déclin de fluence sémantique : trajectoire gauche plus antérieure épargnant le thalamus
- Planification d'une trajectoire optimale

1 Decline in Verbal Fluency After Subthalamic 2 Nucleus Deep Brain Stimulation in 3 Parkinson's Disease: A Microlesion Effect 4 of the Electrode Trajectory?

5 Floriane Le Goff^a, Stéphane Derrey^b, Romain Lefaucheur^a, Alaina Borden^a, Damien Fetter^a,
6 Maryvonne Jan^a, David Wallon^a and David Maltête^{a,c,*}

7 ^a*Department of Neurology, Rouen University Hospital and University of Rouen, France*

8 ^b*Department of Neurosurgery, Rouen University Hospital and University of Rouen, France*

9 ^c*INSERM U1079, Rouen Faculty of Medicine, France*