

Mémoire de Maîtrise en médecine N° 2443

Variation de la conductivité tissulaire et stimulation cérébrale profonde

Etudiant

Sam A. Kehtari

Ecole de Médecine, 3^{ème} année de Maîtrise, Unil

Tuteur

Dr. Jocelyne Bloch

Département des neurosciences cliniques,
Service de Neurochirurgie, CHUV

Co-tuteur

Dr. Etienne Pralong

Département des neurosciences cliniques,
Service de Neurochirurgie, CHUV

Expert

Prof. Ron Stoop

Centre de neurosciences psychiatriques,
Cery

Lausanne, décembre 2015

Abstract

Contexte

La maladie de Parkinson est une atteinte chronique des noyaux gris centraux qui affecte plus de 15'000¹ personnes et plus de 3%¹ des plus de 80 ans sur le territoire helvétique.

A l'origine de la maladie, on observe une dégénérescence des neurones dopaminergiques induisant un dérèglement au niveau des noyaux gris centraux, se traduisant par une triade caractéristique : rigidité, tremblements de repos et bradykinésie.

A l'heure actuelle, on privilégie les traitements médicamenteux qui sont généralement très efficaces, dans tous les cas au début de la maladie. Après quelques années d'évolution, certains patients présentent des fluctuations motrices (phases de blocages suivies de phases de dyskinésies), invalidantes et très difficiles à régler. A ce moment-là, l'indication à la stimulation cérébrale profonde est posée. Nous proposons une stimulation sous-thalamique qui a pour objectif principal de remplacer la médication. Cette procédure de neurochirurgie est réalisée depuis, déjà, plusieurs décennies dans le traitement de la maladie de Parkinson - ainsi que dans d'autres affections neurologiques et psychiatriques.

Malgré son succès et son efficacité immédiate, il n'en demeure pas moins une variabilité parmi les patients tant dans la réponse clinique au traitement que dans les effets indésirables de la stimulation cérébrale profonde et ce malgré un ciblage du noyau sous-thalamique similaire chez les patients.

Dans cette perspective, il convient d'étudier les variations de la conductivité tissulaire cérébrale inter-individuelle afin de tenter d'y déceler différents profils de conductivités tissulaires et de réponse au traitement.

Objectifs

1. Récolter des données de conductivité cérébrale (intensité et tension du courant) obtenues chez des patients parkinsoniens durant leur chirurgie de stimulation cérébrale profonde sous-thalamique.
2. Etudier les variations anatomiques des patients par imagerie cérébrale.
3. Calculer les conductivités tissulaires cérébrales au moyen des données obtenues pour les patients traités.
4. Etablir différents profils de conductivités tissulaires cérébrales en fonction des réponses cliniques au traitement.
5. Trouver, dans la mesure du possible, une méthode prédictive de la quantité de stimulation nécessaire à chaque patient selon son profil et l'étendue de sa lésion.

Méthodes

Il est question de récolter des données électrophysiologiques enregistrées sur une dizaine de patients et d'en constituer une base de donnée de réponses cliniques à différentes intensités de stimulations.

Parallèlement, nous calculerons divers paramètres électrophysiologiques, tels que la résistance électrique et la vitesse de conduction du courant électrique dans la matière cérébrale de chaque patient sur une distance définie entre les deux électrodes implantées.

Critères d'inclusion

Tous les patients pour qui une indication à une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a été posée.

Critères d'exclusion

Patients refusant ces enregistrements (protocole 01/2014 de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain).

Résultats escomptés

Nous nous attendons à observer une variabilité interindividuelle de la réponse à la stimulation cérébrale profonde dépendant de la variabilité de conductivité tissulaire.

Conclusion

Nous avons un collectif de patients relativement homogène puisque tous présentaient une forme de la maladie de Parkinson et ont tous bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique.

D'un point de vue physique (électrocinétique), il est clair, à une exception près (Patient 4, côté droit), que le patient qui possède la résistance la plus élevée, conduit le moins bien le courant. L'inverse est également vérifié dans nos expériences. Cela nous permet de formuler les hypothèses que, d'une part, l'application très localisée (0.5 mm) de la loi d'Ohm est vérifiée et, d'autre part, le noyau sous-thalamique se comporte comme un corps homogène lorsqu'il conduit l'électricité. Au-delà de ces plots (0, 1 et 2) de stimulation, nous ne pouvons nous prononcer. Notons également que nous sommes partis du principe que le noyau sous-thalamique se comporte comme un corps qui conduit le courant de manière homogène comme un fil de cuivre par exemple. Il va sans dire que le cerveau humain ne s'apparente pas à un fil de cuivre ou à un conducteur classique et que d'autres modèles semblent nécessaires à ce stade pour aller plus loin.

D'un point de vue anatomique (radiologique), le volume du noyau sous-thalamique ne semble pas *de facto* corrélé à une meilleure ou une moins bonne conduction électrique, ni même à une meilleure ou moins bonne réponse clinique à la stimulation.

Enfin, les effets cliniques de la stimulation ne semblent pas être en relation avec la conduction électrique.

Mots-clés

Maladie de Parkinson ; Stimulation cérébrale profonde ; Noyau sous-thalamique ; Conductivité tissulaire cérébrale.

Table des matières

Abstract	1
Introduction	5
Généralités	5
Stimulation cérébrale profonde : mécanismes électrophysiologiques	6
Stimulation, inhibition, modulation	6
Neurotransmission	6
Hypothèses de mécanismes d'action	6
Eléments stimulés	7
Champ électrique généré par une électrode de stimulation	7
Volume d'activation tissulaire	7
Géométrie de l'électrode	8
Fréquence et durée de stimulation	8
Perspectives de ce travail	10
Méthodologie	11
Objectifs	11
Méthode	11
Notions d'électrocinétique	13
Intensité et tension du courant	13
Résistance électrique	13
Résistivité et conductivité électriques	13
Matériel	15
Patients	15
Electrodes	15
Autres	15
Résultats	16
Axes 1 et 2 : résistance et conductivité, volume du noyau sous-thalamique et tension postopératoire de stimulation	16
Côté gauche	16
Côté droit	16
Axe 3 : effets cliniques de la stimulation	17
Discussion	18
Analyse des résultats	18
Côté gauche	18
Côté droit	18
Déductions	19
Corrélations possibles	20
Incohérences	20

Imprécisions	21
Difficultés rencontrées	21
Points à améliorer	21
Conclusion	22
Directions futures	22
Remerciements	23
Bibliographie	25

Introduction

Généralités

En 1817, James Parkinson est le premier à décrire les symptômes de la maladie qui portera son nom dans un ouvrage qu'il publie sous le nom de *An Essay on the Shaking Palsy*². Même si ce dernier décrit minutieusement la symptomatologie observée chez un petit nombre de patients, ce n'est qu'en 1884 que l'illustre Jean-Martin Charcot lui donne le nom de *maladie de Parkinson*.

Mondialement, avec près de 5 millions de malades³, la maladie de Parkinson est la deuxième affection neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En Suisse, le nombre de patients parkinsoniens est estimé à 15'000¹.

D'un point de vue clinique³, les symptômes cardinaux sont un tremblement de repos, une rigidité, une bradykinésie et une instabilité posturale. D'autres symptômes peuvent s'y greffer, comme d'autres troubles moteurs (dysphagie), des troubles de l'humeur, ou encore, du sommeil.

Sur les plans étiologique et pathologique⁴, la maladie de Parkinson appartient à la famille des affections neurodégénératives, qui regroupe, notamment, la démence de type Alzheimer ou encore la chorée de Huntington. La plupart des cas sont sporadiques, bien qu'il existe des formes génétiques et des formes familiales.

Histologiquement, la macroscopie révèle une pâleur de la substance noire, alors dépigmentée. A grossissement microscopique, il y a une perte des neurones cathécholaminergiques de la substance noire associée à de la gliose. En outre, les corps de Lewy sont caractéristiques de la forme sporadique.

Le diagnostic différentiel³ du parkinsonismeⁱ reste large : de la forme sporadique à la démence d'Alzheimer avec parkinsonisme en passant par les parkinsonismes secondaires induits par les médicaments ou les drogues (telles que la MPTPⁱⁱ). L'atteinte des ganglions de la base peut se lire sur une imagerie PETⁱⁱⁱ qui met en évidence une diminution de la captation de 18F-Dopa au niveau des neurones dopaminergiques du striatum.

Le traitement³ révolutionnaire de la levodopa^{iv} a supplanté la thalamotomie⁶ stéréotaxique pratiquée jusqu'alors. Plus récemment, l'essor de la stimulation cérébrale profonde (en particulier du noyau sous-thalamique) a permis de soulager les symptômes réfractaires à la médication.

Dans ce mémoire, nous nous focaliserons sur un aspect précis de la stimulation cérébrale profonde : la conductivité cérébrale dans le noyau sous-thalamique. Pendant les interventions de placement des électrodes de stimulation, nous avons stimulé le noyau sous-thalamique à différentes intensités du courant et en avons calculé des résistances et des conductivités. Le but de ce travail est de corrélérer, dans la mesure du possible, ces données d'électrophysiologie cérébrale avec l'efficacité clinique in-

i. Terme génétique définissant une bradykinésie associée à une rigidité, un tremblement, ou les deux.

ii. Le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) était une drogue utilisée chez les consommateurs d'héroïne et de morphine. Le MPTP n'est lui-même pas un opioïde, mais il peut être produit lors de la fabrication illicite de MPPP (1-méthyl-4-phényl-4-propionoxypropylpiperidine ou desméthylprodine) qui possède des propriétés opioïdes. Le MPTP, qui est liposoluble, est métabolisé en MPP+ (1-méthyl-4-phénylpyridinium) par les cellules gliales. Le MPP+ est neurotoxique et provoque une destruction des neurones dopaminergiques de la substance noire. Aujourd'hui, le MPTP est utilisé en laboratoire pour provoquer des syndromes parkinsoniens chez des primates⁵

iii. De l'anglais : *Positron Emission Tomography*, tomographie par émission de positron.

iv. Développée dans les années 1960, il s'agit d'un précurseur de la dopamine qui a la propriété de traverser la barrière hémato-encéphalique.

traopérateur de la stimulation et une imagerie cérébrale. Enfin, nous tenterons de dresser un profil de stimulation propre à chaque patient.

Les prochaines sections font brièvement l'état des connaissances actuelles sur la stimulation cérébrale profonde.

Stimulation cérébrale profonde : mécanismes électrophysiologiques

La littérature qui traite de la stimulation cérébrale profonde est abondante. Aussi, et de manière intéressante, comme l'ont relevé certaines études, l'essor de cette technique neurochirurgicale s'est faite « en l'absence d'une compréhension claire et universellement admise des mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde »⁷. D'ailleurs, l'on constatait déjà, il y a une dizaine d'années, que les « applications cliniques ont précédé la compréhension scientifique des mécanismes d'action »⁸ de la stimulation cérébrale profonde.

Historiquement, la pallidotomie⁸ soulageait les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Cliniquement, la stimulation du noyau sous-thalamique produit des effets similaires, ce qui a, naturellement, soulevé la question de savoir si la stimulation cérébrale profonde produisait une stimulation ou une inhibition.

Stimulation, inhibition, modulation

D'après modélisation⁹, la stimulation cérébrale profonde génère un profil complexe d'activation et d'inhibition sur les cellules locales qui entourent l'électrode. De plus, la réponse des neurones dépend de leur positions respectives vis-à-vis de l'électrode. Aussi, la réponse locale à la stimulation est indépendante du type de neurone. Enfin, à une fréquence de stimulation thérapeutique, la plupart des neurones dans un rayon de 2 mm de l'électrode répondent en générant des potentiels d'action.

Neurotransmission

Des expériences menées chez le rat⁹ soulignent la complexité de la modulation de la neurotransmission dans les noyaux gris centraux suite à une stimulation cérébrale à haute fréquence. Concernant la dopamine, la libération de celle-ci est augmentée durant la stimulation du noyau sous-thalamique. La libération de glutamate augmente également durant la stimulation contrastant avec le fait qu'une lésion du noyau sous-thalamique produit une diminution de la concentration de ce neurotransmetteur. Cela rappelle que, malgré des effets thérapeutiques similaires, une lésion du pallidum et une stimulation à haute fréquence ne produisent pas nécessairement les mêmes effets physiologiques. Enfin, la concentration de GABA augmente dans la substance noire réticulée à la suite d'une stimulation du noyau sous-thalamique avec une activation des fibres GABAergiques à proximité de ce noyau.

Hypothèses de mécanismes d'action

De la plupart des études relatant des mécanismes d'action propres de la stimulation cérébrale à haute fréquence, quatre hypothèses reviennent le plus souvent⁹ : bloc de dépolarisation ou dépolarisation excessive^v ; inhibition synaptique^{vi} ; dépression synaptique^{vii} ; et perturbation de l'activité d'un réseau pathologique induite par la stimulation^{viii}. La dernière hypothèse reste celle retenue. Cette modulation provient du fait que plusieurs volumes d'activation de tailles différentes sont influencés

v. De l'anglais, *depolarization blockade*.

vi. *Synaptic inhibition*.

vii. *Synaptic depression*.

viii. *Stimulation-induced disruption of pathological network activity*.

par la stimulation et, selon les volumes, les neurones et leurs projections seront stimulés ou inhibés, ce qui donne une réponse différentielle.

Eléments stimulés

Lors d'une stimulation du système nerveux central⁷, tous ses composants sont stimulés : les somas des neurones, les dendrites, les axones myélinisés et non-myélinisés, ainsi que les cellules gliales. Cependant, ces dernières, qui ne sont pas excitables, contribuent peu aux phénomènes induits par la stimulation cérébrale profonde. Il ressort de diverses études¹⁰ que les axones demeurent plus excitables que les corps cellulaires et les axones myélinisés de grands calibres sont plus aisément excitables que ceux de petits^{ix}. Ainsi, les effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sont dus à l'activation d'axones de grands diamètres. Toutefois, du fait de l'hétérogénéité des noyaux et de la position des électrodes dans ceux-ci, les effets de la stimulation demeurent hautement variables d'un patient à un autre.

Champ électrique généré par une électrode de stimulation

La forme et la taille de l'électrode de stimulation, ainsi que la distribution spatiale de la densité du courant à la surface de celle-ci, affectent le champ électrique¹¹ produit dans un milieu tissulaire stimulé. La densité du courant est distribuée de manière non-linéaire à la surface de l'électrode avec un maximum à la pointe et un minimum au niveau de la tige. Une augmentation de la surface de l'aire de l'électrode conduit à une diminution non-proportionnelle de l'amplitude de la densité du courant sur l'ensemble du conducteur. Par ailleurs, à une faible distance de l'électrode ($< 50 \mu\text{m}$), le potentiel électrique dépend de la surface du conducteur. En effet, plus l'aire est faible et plus le potentiel, à cette distance, est proche du potentiel source.

Volume d'activation tissulaire

Un champ électrique produit par une électrode engendre à son tour un volume d'activation, qui est, le volume dans lequel les axones stimulés génèrent eux-mêmes un potentiel d'action. Ce volume dépend notamment de l'impédance^x de l'électrode¹². Voici un tableau qui résume les différents paramètres influençant le volume d'activation :

Facteurs physiques	Facteurs physiologiques
Impédance de l'électrode de stimulation	Impédance du milieu stimulé
Forme de l'électrode de stimulation	Diamètre des axones
Voltage	Anisotropie cérébrale
Durée de stimulation	
Type de stimulation (mono- ou bipolaire)	

TABLE 1 – Facteurs influençant le volume d'activation tissulaire.

ix. Cela découle du fait que les axones de grands rayons possèdent des seuils d'excitation plus bas en raison de leur résistance axiale plus faible au flux longitudinal du courant⁷.

x. L'impédance traduit la résistance d'un conducteur au passage du courant électrique.

Volume d'activation dans le noyau sous-thalamique

Le noyau sous-thalamique est entouré de substances grise et blanche, ce qui confère au micro-environnement cellulaire une composante inhomogène et anisotropique^{xi} et provoque une distorsion de la forme du champ électrique¹². Cela influence également la réponse neuronale à ce stimulus.

Géométrie de l'électrode

La forme de l'électrode influe sur le champ électrique qu'elle produit, notamment dans son étendue¹⁴.

Fréquence et durée de stimulation

Ces deux paramètres¹⁵ déterminent les effets cliniques thérapeutiques, mais également les effets indésirables.

Efficacité clinique

L'effet clinique recherché^{xii} n'est pas obtenu aux fréquences de stimulation de 10 – 50 Hz pour toute durée de stimulation. En augmentant à des fréquences de 90 – 170 Hz, l'effet clinique recherché est presque toujours atteint et, ce, indépendamment de la durée de stimulation. Ainsi, à basse fréquence et à partir d'un certain seuil d'intensité, il y a une aggravation des symptômes préexistants (rigidité, tremblement, bradykinésie). A haute fréquence, il y a une diminution de ceux-ci. Cependant, en augmentant l'intensité, il y a l'apparition d'effets secondaires par recrutement de structures avoisinantes les plus proches.

Effets indésirables

Entre 2 – 50 Hz se manifestent uniquement les effets indésirables^{xiii}. A des fréquences plus élevées, de 90 – 170 Hz, apparaissent des paresthésies, des contractions musculaires et des dyskinésies. Cette fois-ci, une augmentation de la durée du stimulus abaisse le seuil d'intensité des effets indésirables.

Fenêtre thérapeutique

La différence entre le seuil d'intensité du stimulus nécessaire au déclenchement des effets secondaires et le seuil d'intensité nécessaire à l'obtention de la réponse clinique recherché constitue la fenêtre thérapeutique. En d'autres termes, il s'agit du spectre des valeurs des paramètres électriques utiles à la stimulation. Lorsque la durée de stimulation est augmentée (de 60 – 450 μ s), pour chaque fréquence de stimulation, il y a une diminution de la fenêtre thérapeutique. D'une manière globale, la fenêtre thérapeutique est la plus grande à une fréquence de 90 Hz et à une durée de stimulation de 60 μ s¹⁵.

xi. L'anisotropie est la propriété-même à différer selon l'orientation¹³.

xii. Dans l'étude citée¹⁵, l'effet clinique recherché est une disparition de la rigidité du poignet chez des patients parkinsoniens.

xiii. Qui sont une apparition ou une exacerbation du tremblement de repos, le déclenchement de myoclonies ou encore l'apparition d'une dystonie.

Maladie de Parkinson et physiopathologie

Le noyau sous-thalamique se trouve à un carrefour stratégique de la boucle formée par les noyaux gris centraux¹⁶. Effectivement, il se situe dans la voie dite *indirecte* (SNc-Putamen/D2-GPe-STN-GPi/SNr, fig. 1) qui sert de modulation à la voie *directe* (SNc-Putamen/D1-GPi/SNr, fig. 1). La voie indirecte - également sous l'influence du cortex cérébral - comprend successivement la substance noire compacte, le noyau caudé et le putamen, le pallidum externe et, enfin, le noyau sous-thalamique. Ce dernier reçoit une projection inhibitrice du pallidum externe, lui-même inhibé par le noyau caudé et le putamen. Ceux-ci sont inhibés par les neurones dopaminergiques D_2 de la substance noire compacte. Le noyau sous-thalamique fait une synapse stimulatrice sur le pallidum interne et sur la substance noire réticulée, qui complètent la boucle vers le thalamus par une synapse inhibitrice, lui-même se projetant par une terminaison stimulatrice sur le cortex frontal. Globalement, la voie indirecte tend à freiner l'activité de la voie directe. Ces deux voies sont modulées par les neurones dopaminergiques de la substance noire compacte. Les récepteurs D_1 et D_2 activent et inhibent le pallidum interne (voie directe) et le pallidum externe (voie indirecte), respectivement.

Dans la maladie de Parkinson, il y a une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte. Il en résulte une diminution de l'activité de la voie directe et une augmentation de celle de la voie indirecte. Ainsi, il y a une augmentation de la stimulation par le noyau sous-thalamique du pallidum interne et de la substance noire réticulée qui inhibent davantage le thalamus, lui-même faisant une moindre stimulation du cortex frontal. Voici un schéma^{xiv} qui résume la boucle des noyaux gris centraux¹⁷ :

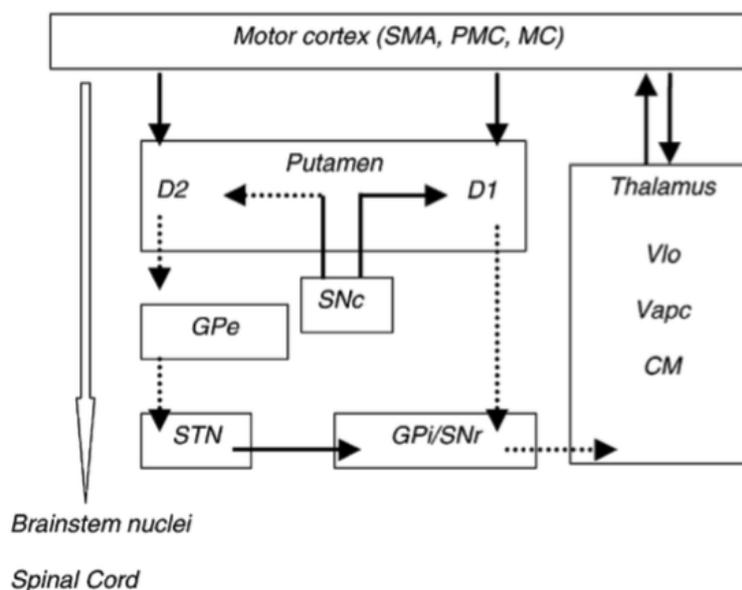


FIGURE 1 – Boucle des noyaux gris centraux. Il s'agit, ici, du schéma en conditions physiologiques. Les flèches pleines indiquent une excitation, tandis que les flèches en pointsillés indiquent une inhibition. Dans la maladie de Parkinson, qui est un trouble du mouvement hypokinétique, la dégénérescence de des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte induit une augmentation de l'activité de la voie indirecte (SNc-Putamen/D2-GPe-STN-GPi/SNr) et une diminution de l'activité de la directe (SNc-Putamen/D1-GPi/SNr). SMA : aire motrice supplémentaire ; PMC : cortex prémoteur ; MC : cortex moteur ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulée ; STN : noyau sous-thalamique ; VLo : noyau ventral latéral, partie orale ; Vapc : noyau ventral antérieur partie parvocellulaire ; CM : noyau centromédian.

xiv. Avec la permission du Dr. E. Pralong.

Stimuler le noyau sous-thalamique permet ainsi d'améliorer l'akinésie, la rigidité, le tremblement de repos et les dyskinésies¹⁸. Cela a été réalisé la première fois en 1993¹⁹. Parmi les effets indésirables²⁰ notons ceux d'ordre neurologique (dyskinésie, dysarthrie, paresthésie, etc.), neuropsychologiques (dépression, confusion, suicide), infectieux, périopératoires (hémorragie) et métaboliques (prise pondérale). Les effets secondaires neuropsychologiques sont probablement la conséquence d'un mauvais placement des électrodes de stimulation ou de voltages trop importants qui impliquent des structures avoisinantes¹⁸. Une défaillance des électrodes peut également se produire, notamment par lésion des câbles ou par le mouvement des implants mal fixés au crâne.

Perspectives de ce travail

Ce travail s'inscrit dans cette notion de variabilité inter-individuelle face à la stimulation cérébrale profonde. Nous avons, en effet, observé que les patients, en salle d'opération, réagissaient différemment à la stimulation indépendamment du fait que la même portion du noyau sous-thalamique était visée. Ces variations ont motivé l'analyse de la résistance et de la conductivité tissulaire du noyau sous-thalamique.

Méthodologie

Objectifs

1. Récolter des données de conductivité cérébrale (intensité et tension du courant) obtenues chez des patients parkinsoniens durant leur chirurgie de stimulation cérébrale profonde sous-thalamique.
2. Etudier les variations anatomiques des patients par imagerie cérébrale.
3. Calculer les conductivités tissulaires cérébrales au moyen des données obtenues pour les patients traités.
4. Etablir différents profils de conductivités tissulaires cérébrales en fonction des réponses cliniques au traitement.
5. Trouver, dans la mesure du possible, une méthode prédictive de la quantité de stimulation nécessaire à chaque patient selon son profil et l'étendue de sa lésion.

Méthode

En salle d'opération, nous avons récolté des données électrophysiologiques (l'intensité et la tension du courant) sur cinq ($n = 5$) patients chez qui une indication de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique était posée.

Après le *testing* neurologique intra-opératoire^{xv}, lorsque les patients étaient sous anesthésie générale, nous stimulons les plots des électrodes des deux côtés à des intensités différentes et notons la tension obtenue sur l'oscilloscope^{xvi}. Les électrodes de stimulation étaient positionnées au même endroit chez tous les patients, comme l'illustre cette image pour un sujet :

xv. Des neurologues du service de Neurologie du CHUV étaient venus apprécier la réponse clinique des patients lors de la recherche de la cible - noyau sous-thalamique - durant l'intervention.

xvi. Ces stimulations étaient réalisées à une fréquence de 200 Hz et à une durée de stimulus de 1 ms.

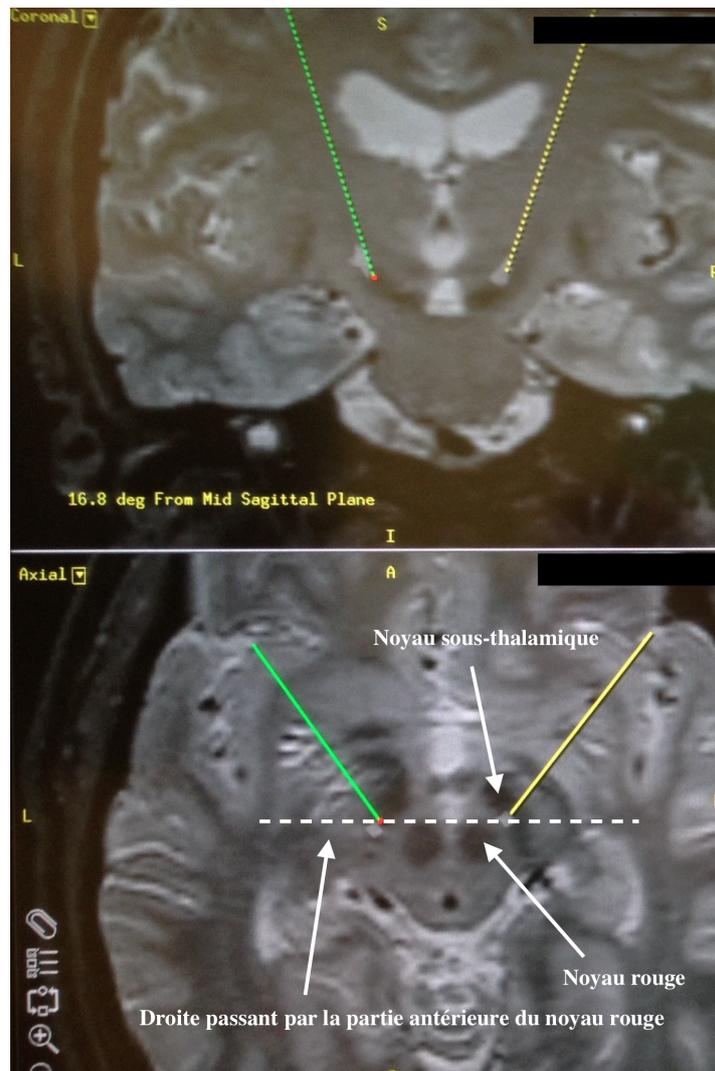


FIGURE 2 – Positionnement de l'électrode de stimulation dans le noyau sous-thalamique. Pour définir la position du noyau sous-thalamique, nous avons utilisé la coupe axiale (transversale) sur une IRM T2 où le noyau rouge était bien visualisé. A partir de là, nous traçons une droite horizontale tangente au bord antérieur du noyau rouge. Lorsque celle-ci arrivait au milieu du noyau sous-thalamique (structure antéro-latérale en forme d'amande), son centre (partie motrice) était établi. Tous les patients répondaient à ces conditions lorsqu'il s'agissait du placement des électrodes de stimulation. Comme nous le verrons par la suite, il existe des variabilités interindividuelles dans le volume du noyau sous-thalamique.

Une fois les données récoltées, nous en avons calculé la résistance et la conductivité électrique. Puis, nous avons analysé ces données selon trois axes :

1. Electrique : Nous avons calculé les résistances et des conductivités propres à chaque patient et avons établi les « meilleurs » et les « moins bons » conducteurs du courant.
2. Radiologique : Nous avons mesuré les dimensions des noyaux sous-thalamiques (et en avons calculé les volumes V_{STN} de chaque patient grâce à leur IRM^{xvii} et avons établi ceux qui possèdent des noyaux volumineux et ceux qui en possèdent des petits. Nous avons comparé des données issues des images radiologiques avec nos valeurs intraopératoires. En parallèle, nous avons utilisé un logiciel de neuronavigation afin de vérifier l'emplacement des électrodes de

xvii. sur des coupes transversales et coronales à partir desquelles nous avons mesuré la hauteur H , la largeur E et la longueur L des noyaux sous-thalamiques. Le volume a été calculé comme suit : $V_{STN} = H \cdot E \cdot L$.

stimulation dans le noyau sous-thalamique.

3. Clinique : Enfin, rétrospectivement, nous avons étudié les notes périopératoires des examens cliniques neurologiques intraopératoires et des valeurs de stimulation postopératoires et les avons comparé avec nos propres données intraopératoires.

Finalement, nous avons reporté ces données dans plusieurs tableaux de valeurs afin de faciliter leur interprétation.

Notions d'électrocinétique

Afin d'appréhender la problématique de manière adéquate et de calculer les résistances et les conductivités (point 1 de la méthode), il est judicieux de définir plusieurs termes et grandeurs.

Intensité et tension du courant

En physique²¹, le « courant électrique [est un] flux ordonné de charges ». L'intensité I , qui se mesure en *ampères* ([A]), est la quantité moyenne de charges qui traverse un conducteur électrique durant un intervalle de temps donné. La tension U , exprimée en *volts* ([V]), se définit comme la différence de potentiel électrique entre deux points d'un champ (ou d'un circuit) électrique.

Résistance électrique

La résistance électrique R , dont l'unité *Ohm* ([Ω]) fait référence à l'illustre Georg Simon Ohm qui établit la loi qui porte son nom aujourd'hui, montre une variation de l'intensité du courant pour une tension appliquée. Il s'agit de la *résistance au passage* des charges électriques dans un objet donné :

$$U = R \cdot I. \quad (1)$$

Lorsque des résistances sont arrangées en *série*, la *résistance équivalente* $R_{\text{éq}}$ vaut :

$$R_{\text{éq}} = \sum_i R_i \quad (2)$$

et, lorsqu'elles sont en *parallèle* :

$$\frac{1}{R_{\text{éq}}} = \sum_i \frac{1}{R_{\text{éq}}}. \quad (3)$$

Résistivité et conductivité électriques

En électricité, la *conductivité* σ [$\Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$] est la propriété d'un matériau à *laisser passer* des charges, c'est-à-dire, à conduire le courant. La *résistivité* ρ [$\Omega \cdot \text{m}$] est une constante propre à chaque matériau qui permet d'apprécier la résistance d'un conducteur en fonction de la longueur l [m] et de sa section S [m^2] :

$$R = \rho \cdot \frac{l}{S}. \quad (4)$$

A partir de là, la résistivité se calcule comme suit :

$$\rho = \frac{R \cdot S}{l}. \quad (5)$$

La conductivité est l'inverse de la résistivité :

$$\sigma = \frac{1}{\rho} = \frac{l}{R \cdot S} = \frac{\vec{J}}{\vec{E}} \quad (6)$$

où \vec{J} [$\text{A} \cdot \text{m}^{-2}$] représente la densité du courant et \vec{E} [$\text{V} \cdot \text{m}^{-1}$] le champ électrique.
La densité du courant représente l'intensité du courant I par unité de surface S :

$$J = \frac{I}{S} \quad (7)$$

Nous avons mesuré la tension sur l'oscilloscope, qui affichait une fonction exponentielle (et non carrée) de celle-ci. De ce fait nous la relevions à un instant t qui n'était pas le maximum de la courbe. Afin d'obtenir la résistance et la conductivité de chaque plot, nous avons utilisé les équations (1) et (6), respectivement^{xviii} Une fois ces résistances obtenues (pour les plots 0, 1, 2 et 3), nous avons calculé la résistance entre les plots 1 et 2 (les mieux placés dans le noyau sous-thalamique) en utilisant l'équation (2)^{xix}.

xviii. En admettant arbitrairement que $S = 1 \text{ m}^2$ afin d'alléger les calculs.

xix. En admettant que les plots 0, 1, et 2 sont situés dans le noyau sous-thalamique et que les résistances entre ces plots sont arrangées en série.

Matériel

Patients

Les patients avaient tous une forme de la maladie de Parkinson. En voici le collectif :

Patient	Sexe	Age	Maladie	Electrode	l [m]
1	Homme	58	Parkinson	3389	0.0005
2	Homme	41	Parkinson	3389	0.0005
3	Homme	71	Parkinson	3389	0.0005
4	Femme	67	Parkinson	3389	0.0005
5	Homme	61	Parkinson	3389	0.0005

TABLE 2 – Collectif de patients.

Electrodes

Les électrodes de stimulation utilisées sont les électrodes Medtronic© 3389. Ce modèle possède quatre plots de taille d identique (1.5 mm) numérotés de 0 à 3 (le plot 0 étant l'extrémité proximale de l'électrode). La distance l entre ces plots est de 0.5 mm.

Autres

Les données ont été récoltées au moyen d'un montage incluant un oscilloscope, ainsi qu'un ordinateur portable contenant le programme *Eclipse* permettant de moduler les intensités de stimulation.

Résultats

Axes 1 et 2 : résistance et conductivité, volume du noyau sous-thalamique et tension postopératoire de stimulation

Côté gauche

Voici, pour le côté gauche les mesures pertinentes :

Patient	R_{21} [k Ω]	σ_{21} [$\Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$]	V_{STN} [mm ³]	U_{postop} [V]
1	0.32	$1.56 \cdot 10^{-6}$	226.90	1.2
2	0.42	$1.19 \cdot 10^{-6}$	123.35	1.4
3	0.11	$4.55 \cdot 10^{-6}$	125.84	1.5
4	0.14	$3.57 \cdot 10^{-6}$	129.69	1.5
5	0.18	$2.78 \cdot 10^{-6}$	94.28	2.0

TABLE 3 – Résistances et conductivités du noyau sous-thalamique gauche. Tous les patients sont stimulés à une fréquence de 130 Hz et à une durée de stimulation de 60 μs en postopératoire. Les valeurs minimales apparaissent bleues alors que les maximales rouges.

Dans ce tableau, R_{21} représente la résistance entre les plots 1 et 2^{xx}, σ_{21} la conductivité entre les plots 1 et 2^{xxi}, V_{STN} le volume du noyau sous-thalamique et U_{postop} la tension postopératoire de stimulation.

Côté droit

Voici, pour le côté droit les mesures pertinentes :

Patient	R_{21} [k Ω]	σ_{21} [$\Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$]	V_{STN} [mm ³]	U_{postop} [V]
1	0.50	$1.00 \cdot 10^{-6}$	300.94	1.6
2	0.21	$2.38 \cdot 10^{-6}$	118.30	2.0
3	0.21	$2.38 \cdot 10^{-6}$	99.66	1.5
4	-0.88	$-5.68 \cdot 10^{-7}$	143.63	1.5
5	0.11	$4.55 \cdot 10^{-6}$	110.58	2.5

TABLE 4 – Résistances et conductivités du noyau sous-thalamique droit. Tous les patients sont stimulés à une fréquence de 130 Hz et à une durée de stimulation de 60 μs en postopératoire. Les valeurs minimales apparaissent bleues alors que les maximales rouges.

xx. Elle a été calculée en soustrayant la résistance des plots 0-2 à celle des plots 0-1.

xxi. Elle a été calculée à partir de l'équation (6) en utilisant $l = 0.0005 \text{ m}$, $S = 1 \text{ m}^2$.

Axe 3 : effets cliniques de la stimulation

Voici un tableau qui synthétise les seuils auxquels sont apparus les signes neurologiques d'efficacité clinique (disparition de la rigidité, disparition du tremblement) et d'effets secondaires (rigidité, tremblement, dystonie, dyskinésies, dysarthrie, bradykinésie) de la stimulation. Lorsque la mesure n'a pas été prise ou qu'aucun effet n'était perceptible, la valeur est indiquée par N/A.

Patient	Seuil d'efficacité gauche I_{EG} [mA]	Seuil d'effets secondaires gauche I_{ESG} [mA]	Seuil d'efficacité droit I_{ED} [mA]	Seuil d'effets secondaires droit I_{ESD} [mA]
# 1				
Plot 2	0.6	2.0	0.4	2.0
Plot 1	0.4	0.4	0.2	0.2
Plot 0	N/A	N/A	0.5	0.5
# 2				
Plot 2	0.6	4.0	0.6	2.0
Plot 1	N/A	0.1	0.6	2.0
Plot 0	N/A	1.5	N/A	N/A
# 3				
Plot 2	1.0	4.0	0.8	1.8
Plot 1	0.7	3.0	2.0	2.8
Plot 0	0.9	3.4	1.0	1.2
# 4				
Plot 2	0.3	0.3	0.8	3.5
Plot 1	N/A	1.6	N/A	1.0
Plot 0	0.2	0.2	0.6	2.8
# 5				
Plot 2	0.5	4.6	0.4	1.8
Plot 1	0.6	3.8	0.3	1.9
Plot 0	1.8	N/A	0.4	1.9

TABLE 5 – Seuils d'efficacité clinique et d'effets secondaires de la stimulation. Les plots 0, 1 et 2 sont les plus susceptibles d'être dans le noyau sous-thalamique, c'est la raison pour laquelle nous sommes basés sur leurs valeurs et que les valeurs concernant le plot 3 (souvent en dehors du noyau) n'ont pas été prises en compte. Seules les données faites aux fréquences de stimulation de 200 Hz ont été prises, du fait que cette fréquence de stimulation est proche de la fréquence thérapeutique (130 Hz). Les valeurs minimales apparaissent bleues alors que les maximales rouges. N/A : les valeurs n'ont pas été enregistrées ou il n'y avait pas d'effet notable.

Discussion

Dans ce chapitre, nous procéderons successivement à l'analyse des résultats, à leurs incohérences, à leurs imprécisions, aux difficultés rencontrées, et, finalement, aux points à améliorer.

Analyse des résultats

Globalement, nous observons dans les tables 3 et 4, que les patients qui ont des paramètres de stimulation postopératoires faibles ont tendance à avoir des résistances plus faibles et des conductivités plus élevées que ceux qui ont des tensions de stimulation postopératoires élevées.

Côté gauche

Afin d'avoir une vision d'ensemble, réorganisons les données et regroupons-les selon les différents axes :

Axe 1				Axe 2		Axe 3					
R_{\downarrow}	R_{\uparrow}	σ_{\downarrow}	σ_{\uparrow}	V_{\downarrow}	V_{\uparrow}	U_{\downarrow}	U_{\uparrow}	E_{\downarrow}	E_{\uparrow}	ES_{\downarrow}	ES_{\uparrow}
3	2	2	3	5	1	1	5	4	5	2	5

TABLE 6 – Comparatif du côté gauche. Les chiffres indiquent le numéro du patient. La flèche vers le bas signifie le minimum et celle vers le haut le maximum. R indique la résistance, σ la conductivité, V le volume du noyau sous-thalamique, U la tension postopératoire thérapeutique, E le seuil d'efficacité clinique et ES le seuil d'effets secondaires. Les valeurs en gras mettent en évidence les sujets qui opposent le moins de résistance à la conduction du courant (c'est-à-dire les meilleurs conducteurs) et les plus sensibles aux effets de l'électricité (seuils les plus faibles).

Selon l'axe 1, il apparaît que le Patient 3 a la résistance la plus faible et la conductivité la plus élevée.

A l'opposé, le Patient 2 a la résistance la plus élevée et la conductivité la plus faible.

Selon l'axe 2, le Patient 1 a le noyau sous-thalamique le plus volumineux et le Patient 5 le moins.

Selon l'axe 3, le Patient 1 a l'intensité postopératoire de stimulation la plus faible, alors que le Patient 5 possède la plus élevée.

Le Patient 4 a le seuil d'efficacité clinique le plus faible, alors que le Patient 5 a le plus élevé. Le seuil d'effets secondaires le plus faible se trouve chez le Patient 2 et le plus élevé chez le Patient 5.

Côté droit

De manière analogue au côté gauche, nous procédons à une réorganisation et à un regroupement des données :

Axe 1				Axe 2		Axe 3					
R_{\downarrow}	R_{\uparrow}	σ_{\downarrow}	σ_{\uparrow}	V_{\downarrow}	V_{\uparrow}	U_{\downarrow}	U_{\uparrow}	E_{\downarrow}	E_{\uparrow}	ES_{\downarrow}	ES_{\uparrow}
5	1	4	5	3	1	3;4	5	1	3	1	4

TABLE 7 – Comparatif du côté droit.

Selon l'axe 1, il apparaît que le Patient 5 a la résistance la plus faible. Le Patient 1 a la résistance la plus élevée.

La conductivité la plus faible se trouve chez le Patient 4 et la plus élevée chez le Patient 5.

Selon l'axe 2, le Patient 2 a le noyau sous-thalamique le plus volumineux et le Patient 4 le moins.

Selon l'axe 3, le Patient 3 et le Patient 4 ont l'intensité postopératoire de stimulation la plus faible, alors que le Patient 5 possède la plus élevée.

Le Patient 1 a le seuil d'efficacité clinique le plus faible, alors que le Patient 3 a le plus élevé. Le seuil d'effets secondaires le plus faible se trouve chez le Patient 1 et le plus élevé chez le Patient 4.

Déductions

Selon l'axe 1, du côté gauche, nous observons que le Patient 3 conduit le mieux le courant et le Patient 2 le conduit le moins bien. Du côté droit, le Patient 5 semble le mieux conduire le courant (résistance la plus faible et conductivité la plus élevée). Le Patient 1 semble le moins bien conduire l'électricité (en omettant les valeurs négatives du Patient 4).

Selon l'axe 2, du côté gauche, les patients ayant les noyaux les plus et les moins volumineux ne sont pas les mêmes que ceux qui ont les résistances et les conductivités les plus élevées et les plus faibles. Du côté droit, le Patient 1 a le noyau le plus volumineux, la résistance la plus élevée et la conductivité la plus faible. Le Patient 3 a le noyau le moins volumineux, mais ne possède aucune valeur extrême en terme de résistance ou de conductivité.

Selon l'axe 3, du côté gauche, les patients qui ont les valeurs extrêmes des paramètres postopératoires de stimulation n'ont pas les résistances et les conductivités les plus extrêmes. En revanche, le Patient 1, qui a le noyau le plus volumineux, possède également l'intensité de stimulation la plus faible. Il en est inversement pour le Patient 5. L'efficacité clinique est la plus rapidement atteinte chez le Patient 4 qui ne possède pas les valeurs de résistance et de conductivités les plus extrêmes. Elle est la moins rapidement atteinte chez le Patient 5 qui possède l'intensité de stimulation la plus élevée et le noyau le moins volumineux. Le seuil d'effets secondaires le plus élevé se trouve également chez le Patient 5. Le Patient 2 a le seuil d'effets secondaires le plus faible et aussi la résistance la plus élevée et la conductivité la plus faible.

Du côté droit, le Patient 3 et le Patient 4 ont l'intensité de stimulation postopératoire la plus faible, mais n'ont pas les valeurs extrêmes en ce qui concerne la résistance ou la conductivité. Le Patient 5 a l'intensité de stimulation postopératoire la plus élevée, mais la résistance la plus faible et la conductivité la plus élevée. Le Patient 1 répond le plus rapidement en terme d'efficacité clinique et d'effets secondaires. Notons également que son intensité postopératoire de stimulation est presque la plus basse. Le seuil d'efficacité clinique le plus faible se trouve chez le Patient 1 qui a aussi le noyau le moins volumineux. Le seuil d'efficacité clinique le plus élevé se trouve chez le Patient 3 qui également le noyau le plus petit. Le seuil d'effets secondaires le plus élevé se trouve chez le Patient 4.

Corrélations possibles

D'après les tables 6 et 7, nous tentons de corréler les aspects électriques aux anatomiques (radiologiques) et cliniques.

Côté gauche

Le meilleur conducteur est clairement le Patient 3 et le moins bon le 2. Cependant leurs noyaux ne sont ni les plus grands, ni les plus petits. Le Patient 5 semble le moins sensible au courant (seuils les plus élevés). Il a aussi le noyau le plus petit. Le Patient 1, qui a le noyau le plus volumineux, a aussi la tension postopératoire thérapeutique la plus faible.

En somme, il semble y avoir de ce côté une corrélation intra-axiale : par exemple, pour l'Axe 1, le Patient qui oppose la plus faible résistance a aussi la meilleure conductivité et inversement. Cela semble découler de la physique car la conductivité est inversement proportionnelle à la résistance.

Selon l'Axe 3, le Patient 5 a les seuils les plus élevés cliniquement parlant. Il pourrait y avoir une corrélation inter-axiale entre les axes 2 et 3 car le Patient 5 qui a le volume le plus petit a également les seuils les plus bas. Le Patient 1 qui a le volume le plus élevé possède la tension postopératoire thérapeutique la plus faible.

Côté droit

Le meilleur conducteur (Patient 5) a aussi la résistance la plus faible, mais l'inverse ne se vérifie pas sauf si l'on omet les valeurs négatives du Patient 4. A ce moment, le Patient 1 apparaît comme étant le moins bon conducteur et ayant la résistance la plus élevée. Son noyau est aussi le plus volumineux. En revanche, le Patient 1, qui a la résistance la plus élevée, possède les seuils les plus faibles. Ceci est surprenant du fait qu'il oppose le plus de résistance au passage du courant, mais reste le plus sensible à ses effets.

Nous pouvons également faire une corrélation intra-axiale de l'Axe 1 : le patient qui a la résistance la plus faible possède la conductivité la plus élevée. Ceci est également une application du modèle physique. L'inverse se vérifie si on omet les valeurs du Patient 4.

Nous pouvons esquisser une corrélation inter-axiale entre les axes 1 et 2, étant donné que le Patient 1 qui possède de le volume le plus élevé est aussi le moins bon conducteur. L'inverse ne se vérifie pas. Selon les axes 1 et 3, nous observons, en omettant le Patient 4 de cette série, que le Patient 1, qui est le moins conducteur est, paradoxalement, le plus sensible au courant. Ceci paraît, effectivement, peu intuitif car nous serions tenté de penser qu'un bon conducteur laisse mieux passer le courant et que, donc, il subit plus rapidement, voire fortement, les effets de celui-ci.

Selon les axes 2 et 3, le Patient 1, qui a le volume le plus important, est également le plus sensible au courant.

Incohérences

D'un point de vue physique, la résistance et la conductivité négatives du Patient 4 du côté droit apparaissent clairement incohérentes. Cependant, nous avons admis que, le noyau sous-thalamique étant purement homogène et isotrope, le courant s'y déplace linéairement. De ce fait, nous avons supposé que les résistances entre les différents plots étaient arrangés en série, ce qui n'est peut-être pas le cas. Effectivement, il se pourrait que celles-ci soient disposées en parallèle. De plus, il se peut que l'un des plots - en l'occurrence le 2 - soit placé en dehors du noyau sous-thalamique droit chez ce patient. Subséquemment, ce plot baignerait dans la substance blanche qui conduit le courant différemment.

Imprécisions

L'oscilloscope a une imprécision de 0.1 V et le programme *Eclipse* de 1 nA ce qui fait que les résultats sont relativement précis. Relevons également que nous avons approximé le volume du noyau sous-thalamique par le calcul rudimentaire de la capacité d'un parallélépipède rectangle qui surestime le volume actuel de ce noyau.

Difficultés rencontrées

Une des difficultés principales réside dans le fait que nous ignorions la résistance propre des électrodes de stimulation. En effet, lors des calculs des résistances, celles-ci sont en réalité les résistances équivalentes (électrode et noyau sous-thalamique) et non la résistance propre du noyau sous-thalamique humain.

Deuxièmement, à aucun moment, nous ne mesurons avec exactitude la tension résultante exacte, mais plutôt une tension approximative du fait que nous n'atteignons pas d'état stationnaire sur l'oscilloscope.

Enfin, nous avons utilisé un modèle physique qui stipule que le noyau sous-thalamique humain est homogène, tel un fil de cuivre. Or, nous savons pertinemment que ceci n'est pas le cas. De ce fait, nous ignorions avec exactitude le cheminement du courant, ce qui évidemment ne nous permet que d'évaluer grossièrement la résistance.

Points à améliorer

Il aurait été judicieux d'avoir un collectif plus important de patients et d'avoir une routine plus rigoureuse en matière de prise de données.

Conclusion

Nous avons un collectif de patients relativement homogène puisque tous présentaient une forme de la maladie de Parkinson et ont tous bénéficié d'une stimulation du noyau sous-thalamique.

D'un point de vue physique (électrocinétique), il est clair, à une exception près (Patient 4, côté droit), que le patient qui possède la résistance la plus élevée, conduit le moins bien le courant. L'inverse est également vérifié dans nos expériences. Cela nous permet de formuler les hypothèses que, d'une part, l'application très localisée (0.5 mm) de la loi d'Ohm est vérifiée et, d'autre part, le noyau sous-thalamique se comporte comme un corps homogène lorsqu'il conduit l'électricité. Au-delà de ces plots (0, 1 et 2) de stimulation, nous ne pouvons nous prononcer. Notons également que nous sommes partis du principe que le noyau sous-thalamique se comporte comme un corps qui conduit le courant de manière homogène comme un fil de cuivre par exemple. Il va sans dire que le cerveau humain ne s'apparente pas à un fil de cuivre ou à un conducteur classique et que d'autres modèles semblent nécessaires à ce stade pour aller plus loin.

D'un point de vue anatomique (radiologique), le volume du noyau sous-thalamique ne semble pas *de facto* corrélé à une meilleure ou une moins bonne conduction électrique, ni même à une meilleure ou moins bonne réponse clinique à la stimulation.

Enfin, les effets cliniques de la stimulation ne semblent pas être en relation avec la conduction électrique.

Directions futures

Comme il l'a été évoqué précédemment, il serait souhaitable d'élargir la base de données afin de pouvoir utiliser des outils de statistique dans le but de trouver certaines tendances, de tenter de répondre à l'objectif 5 et de déterminer une méthode prédictive des paramètres de stimulation grâce aux valeurs de résistance.

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier la Dresse Bloch et le Dr. Pralong, mes tuteurs, sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

Ensuite, mes remerciements vont à tous les collaborateurs des services de Neurochirurgie et de Neurologie du CHUV qui m'ont permis de mener à bien ce travail, en particulier Mme Paus, qui m'a apporté une aide précieuse dans la récolte des données.

Enfin, je remercie tous les patients qui ont participé à cette étude.

Bibliographie

- 1 Parkinson.ch. Aspects de la maladie [Internet]. Lausanne : Parkinson Suisse ; 1985-2015 [updated 2015 Nov 27 ; cited 2015 Nov 30]. Available from : <http://www.parkinson.ch/index.php?id=181&L=2#c645>.
- 2 Parkinson.ch. Qui était James Parkinson ? [Internet]. Lausanne : Parkinson Suisse ; 1985-2015 [updated 2015 Nov 27 ; cited 2015 Nov 30]. Available from : <http://www.parkinson.ch/index.php?id=334&L=2l>.
- 3 Olanow CW, Schapira AHV. Chapter 372, Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. In : Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, James JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. McGraw-Hill Medical ; 2002. p. 3317-50.
- 4 Frosch MP. Chapter 22, Central Nervous System, Neurodegenerative Diseases. In : Kumar V, Abbas AK, Aster J. Robbins Basic Pathology, 9th ed. Saunders ; 2012. p. 811-849.
- 5 Wikipédia. MPTP [Internet] ; [updated 2015 Jul 25 ; cited 2015 Nov 30]. Available from : <https://fr.wikipedia.org/wiki/MPTP>.
- 6 Chapter 4.3. Parkinsonism. In : Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery, 7th ed. Thieme Medical Publishers Inc ; 2010. p. 59-61.
- 7 Carron R, Chabardès S, Hammond C. Mechanisms of action of high-frequency deep brain stimulation. A review of the literature and current concepts. *Neurochirurgie*. 2012 ;58(4) :209–217.
- 8 McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work ? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2004 ;21(1) :40–50.
- 9 McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of deep brain stimulation ; activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology*. 2004 ;115(6) :1239–48.
- 10 Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 2002 ;17 Suppl 3 :63–8.
- 11 Butson CR, Mark CB, McIntyre CC. Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006 ;117(2) :447–54.
- 12 Butson CR, Cooper CE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2007 ;34(2) :661–70.
- 13 Wikipédia. Anisotropie [Internet] ; [updated 2015 Oct 6 ; cited 2015 Nov 30]. Available from : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anisotropie>.
- 14 Gimsa U, Schreiber U, Habel B, Flehr J, van Rienen U, Gimsa J. Matching geometry and stimulation parameters of electrodes for deep brain stimulation experiments—numerical considerations. *Journal of Neuroscience Methods*. 2006 ;150(2) :212–27.

- 15 Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease : effects of variation in stimulation parameters. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2001 ;71(2) :215–19.
- 16 Chapitre 18 : Modulation des mouvements par les ganglions de la base. Dans : Purves D. *Neurosciences*, 4e ed. De Boeck. Neurosciences & cognition ; 2011. p. 453-94.
- 17 Pralong E, Magistretti P, Stoop R. Cellular perspectives on the glutamate ?monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*. 2002 ;67(3) :173–202.
- 18 Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*. 2003 ;13(6) :696–706.
- 19 Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurology*. 2013 ;70(2) :163–71.
- 20 Benabid AL, Chabardès S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009 ;8(1) :67–81.
- 21 Chapitre 19 : Courant continu. Dans : Hecht E. *Physique*, 1^{re} ed. De Boeck université ; 1999. p. 723-52.