

Stimulation cérébrale profonde

■ Résumé ■

La stimulation cérébrale profonde est homologuée au Canada comme traitement de la maladie de Parkinson (MP), de la dystonie et des tremblements. Ces dernières années, une nouvelle indication officielle a été approuvée : il s'agit de l'épilepsie focale avec généralisation secondaire.

Ce champ thérapeutique est en pleine croissance dans les domaines clinique et technologique. Dans le domaine clinique, nous connaissons mieux les résultats thérapeutiques, ce qui facilite le choix des cibles et des patients. Nous connaissons d'ailleurs mieux maintenant les indications reconnues, notamment par rapport au débat sur le choix de la cible de la stimulation en cas de MP (noyau sous-thalamique ou globus pallidus interne). De plus, le rôle de la SCP dans le traitement de la dystonie est mieux défini sur le plan de la sélection des patients et des résultats de l'intervention chirurgicale. Enfin, les avantages technologiques récents de la neuromodulation ont ouvert de nouvelles perspectives concernant de nouvelles cibles et indications.

Mots clés : stimulation cérébrale profonde, troubles moteurs, maladie de Parkinson, tremblement, dystonie



Consultez la
ressource de FMC :
bit.ly/2vR8Tuz

Il est possible que la
vente de certains pro-
duits qui figurent sur
ce site Web ne soit pas
autorisée au Canada.
Veuillez contacter votre
filiale locale pour obte-
nir plus d'information.

Introduction

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique éprouvée de neuromodulation rendue possible par la mise en place neurochirurgicale d'électrodes qui délivreront un léger courant électrique pour

stimuler les zones cérébrales profondes. Des fils relient les électrodes à un générateur d'impulsions implantable, le plus souvent implanté dans la région thoracique supérieure (voir la figure 1).

L'an prochain marquera le 30^e

À propos de l'auteur



Alfonso Fasano, M.D., Ph. D., Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital; département de neurologie, université de Toronto, Toronto (Ontario); Krembil Research Institute, Toronto (Ontario).

Stimulation cérébrale profonde (SCP)

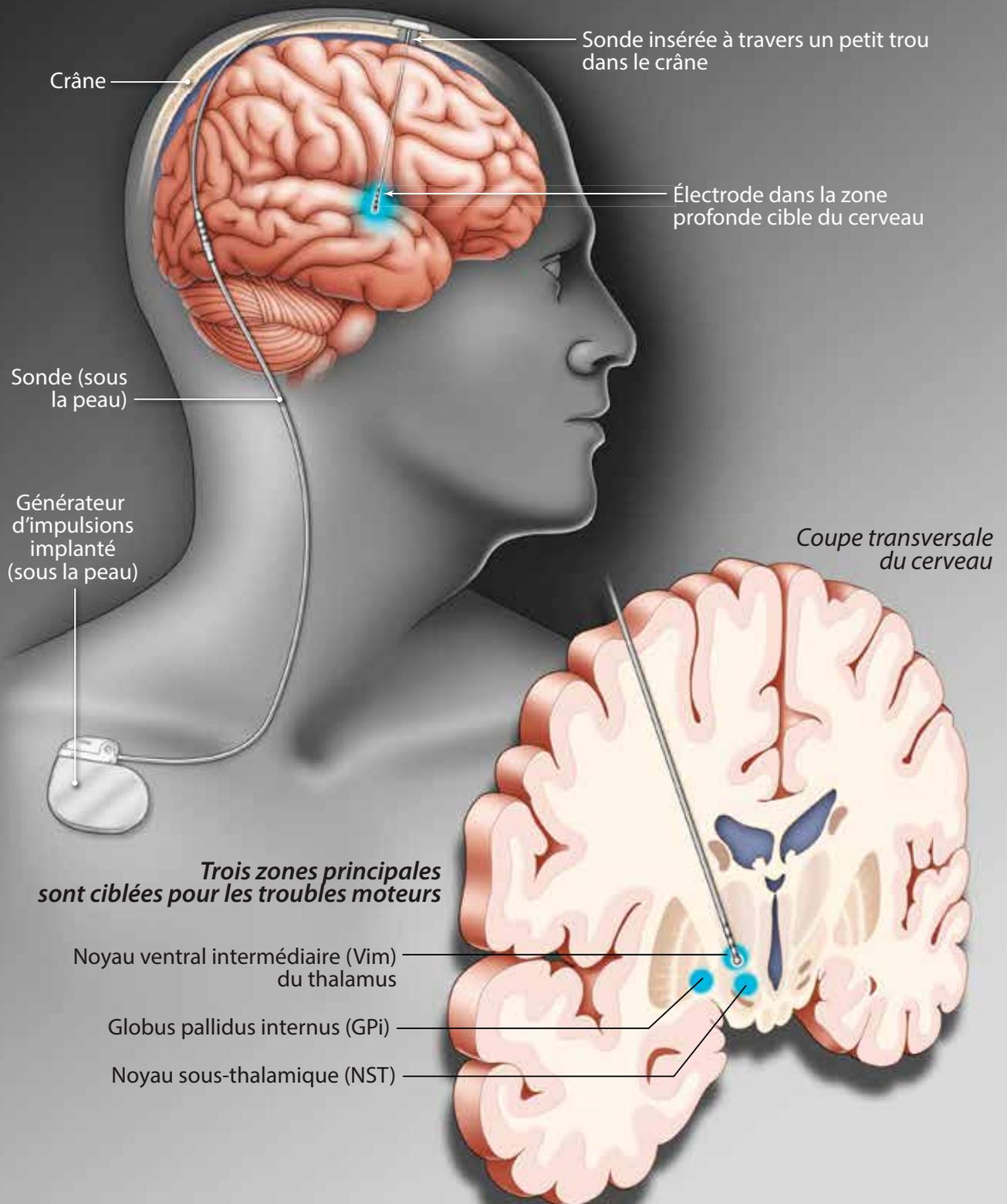


Figure 1. Système de SCP et zones les plus couramment ciblées pour les troubles moteurs. Veuillez noter que le Vim n'est pas une cible anatomique, mais plutôt un ensemble de neurones au sein du thalamus moteur, qui reçoit des afférences cérébelleuses.

anniversaire de l'ère moderne de la SCP¹. La SCP est maintenant largement reconnue comme traitement approuvé de la maladie de Parkinson

(MP), de la dystonie et des tremblements. À ce jour, plus de 100 000 patients ont subi une intervention chirurgicale de SCP².

Tableau 1 : Critères généraux d'admissibilité à un traitement par SCP

Critères d'inclusion

- Diagnostic avéré de trouble neurologique avec une indication reconnue (MP, tremblement, dystonie, épilepsie focale avec généralisation secondaire).
- Durée de la maladie appropriée pour confirmer le diagnostic et explorer les traitements non chirurgicaux.
- Inefficacité prouvée des traitements non chirurgicaux (meilleur traitement médical), y compris des injections de neurotoxine botulinique pour les patients atteints de dystonie.
- Impossibilité d'effectuer une excision chirurgicale du foyer épileptique (patients épileptiques).
- Présence de signes et de symptômes qui influencent la qualité de vie et le fonctionnement social et qui sont connus pour répondre à la SCP.

Critères d'exclusion

- Espérance de vie courte
- Troubles généraux graves qui limitent fortement la qualité de vie
- Impossibilité pour le patient de subir une anesthésie générale
- Dépression non maîtrisée (active ou idées suicidaires récentes)*
- Psychose (sauf si elle est clairement due à des traitements médicamenteux)
- Démence
- Atrophie grave ou anomalies diffuses de la substance blanche du cerveau observées par IRM
- Exposition à de forts champs électromagnétiques
- Difficultés avec le suivi (distance du centre de SCP, patient en psychiatrie)
- Nécessité de subir à l'avenir des IRM corporels fréquents (p. ex. maladies de la moelle épinière)**

Critères favorables

- Motivation du patient
- Attentes réalistes
- Entourage favorable

*En particulier NST ou GPi.

**Les nouveaux dispositifs de Medtronic (Minneapolis, MN, É.-U.) font preuve d'une compatibilité conditionnelle à l'IRM. Abréviations : GPi : globus pallidus interne; IRM : imagerie par résonance magnétique; MP : maladie de Parkinson; NST : noyau sous-thalamique; SCP : stimulation cérébrale profonde.

Les systèmes de SCP de Medtronic font preuve d'une compatibilité et d'une innocuité conditionnelles à l'IRM, lorsque certaines conditions sont réunies. Si ces conditions ne sont pas remplies, il existe un risque important de lésions tissulaires dues à l'échauffement des composants, notamment au niveau des plots de l'électrode, pouvant entraîner des lésions graves et permanentes, notamment le coma, la paralysie ou le décès. Veuillez consulter les *Consignes d'IRM pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde* de Medtronic pour obtenir la liste exhaustive des conditions.

Cet article de synthèse offre aux lecteurs un aperçu de la technique, de la sélection des patients, des effets et des orientations futures associés à cette thérapie fascinante. Cet article va se concentrer sur l'utilisation autorisée au Canada de la SCP pour le traitement de l'épilepsie focale avec généralisation secondaire.

Procédures et cibles

Les procédures de SCP se déroulent en trois phases.

1. Préopératoire — Les patients sont évalués par un neurologue qui confirme le diagnostic, l'échec des approches pharmacologiques, et le fait que le patient est un bon candidat pour la SCP (voir le tableau 1). Les patients atteints de MP subissent un test aigu à la L-dopa ainsi qu'une évaluation neuropsychologique et psychiatrique. Pour les patients atteints de dystonie ou de tremblements, une évaluation neuropsychologique ou psychiatrique pourrait s'avérer nécessaire, même si

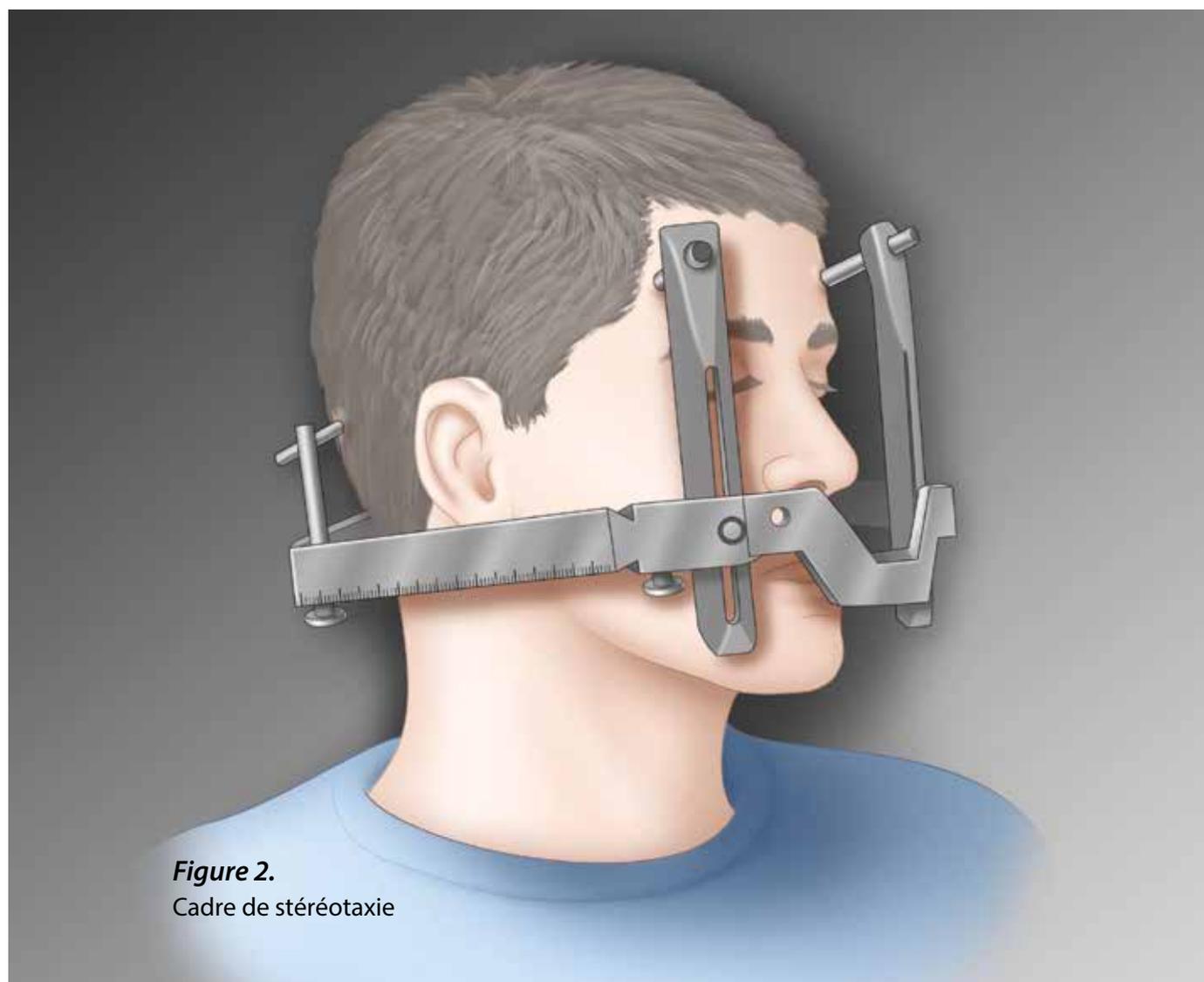


Figure 2.
Cadre de stéréotaxie

elle n'est pas réalisée de façon routinière. De plus, lorsque le diagnostic est incertain (p. ex. lorsqu'il s'agit d'éliminer toute cause fonctionnelle ou psychogène), il est possible d'avoir recours à une électromyographie ou à d'autres examens électrophysiologiques. Les patients atteints d'épilepsie réfractaire subissent habituellement un vidéo-encéphalogramme ainsi que des examens de neuroimagerie spéciaux. Dans certains cas, des électrodes intracrâniennes sous-durales ou profondes sont utilisées pour déterminer si les foyers épileptiques sont multiples ou si l'épilepsie se concentre dans le cortex éloquent.

2. Périopératoire — Pratiquement toutes les zones cérébrales peuvent être la cible de la SCP, en utilisant la stéréotaxie (voir la figure 2) ou — moins fréquemment — la neuronavigation. La figure 1 illustre les trois zones principales ciblées dans le cas des troubles moteurs. Le noyau antérieur du thalamus est la principale région ciblée pour les patients épileptiques. C'est un élément essentiel du circuit de Papez (voir la figure 3).

L'intervention chirurgicale se déroule généralement en deux phases : durant la première phase, le patient est conscient, sous anesthésie locale, ce qui permet de procéder à la stimulation peropératoire et au micro-enregistrement des activités neuronales, pour davantage préciser l'emplacement de l'électrode. La stimulation entraîne des effets positifs flagrants sur des signes spécifiques (habituellement, la rigidité et les tremblements) et peut également pro-

voquer des effets indésirables. Durant la deuxième phase, le patient se trouve sous anesthésie générale pour le placement des câbles d'extension dans la région cervicale et du générateur d'impulsions dans la région thoracique. Certains patients ont besoin d'une anesthésie générale pour l'intervention tout entière (p. ex. en cas d'anxiété profonde, d'un manque de collaboration [enfants] ou de signes neurologiques intolérables). Chaque centre de SCP utilise son propre protocole; par exemple, une IRM peropératoire permet de visualiser l'insertion de l'électrode.

L'intervention chirurgicale de SCP est bilatérale (en cas de MP, de dystonie ou d'épilepsie) ou unilatérale (en cas d'hémisphère dominant pour les patients atteints de tremblements). Il arrive que l'insertion de l'électrode se fasse par étapes, le plus souvent pour les patients atteints de tremblements qui nécessitent une SCP bilatérale ou une maîtrise des tremblements de la partie médiane du corps, ou encore pour les patients susceptibles de présenter une confusion ou un déclin cognitif postopératoires. Selon le nombre d'hémisphères ciblé, on utilise un générateur d'impulsions à simple ou à double canal. Ces générateurs d'impulsions non rechargeables doivent se changer à intervalles variables (3-5 ans, selon la quantité d'énergie utilisée par le patient), au cours d'une intervention relativement simple et rapide. Pour cette raison, un troisième type de générateur d'impulsions (toujours à double canal) est rechargeable et peut durer une dizaine d'années, voire plus, s'il



Point clé

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique éprouvée de neuromodulation rendue possible par la mise en place neurochirurgicale d'électrodes qui délivrent un léger courant électrique pour stimuler les zones cérébrales profondes.

est régulièrement rechargé par le patient ou le soignant.

3. Postopératoire —

L'insertion même de l'électrode améliore parfois l'état du patient; c'est ce qu'on appelle l'effet (micro) lésionnel. Pour cette raison, la SCP n'est mise en route qu'après un certain temps (variable) après l'intervention chirurgicale. Le délai varie selon le protocole du centre. La stimulation est programmée par un neurologue spécialiste de la SCP, qui accède au générateur d'impulsions au moyen de dispositifs spécialisés. Ce procédé

s'étend sur plusieurs visites (en cas de tremblements) ou peut prendre jusqu'à 6 mois (en cas de MP). La durée est très variable en cas de dystonie ou d'épilepsie, car la réponse aux ajustements de la SCP est souvent différée. Enfin, durant cette phase, les traitements médicamenteux sont lentement éliminés ou modifiés.

Effets cliniques

Maladie de Parkinson

La majorité des études publiées portent sur les patients atteints de

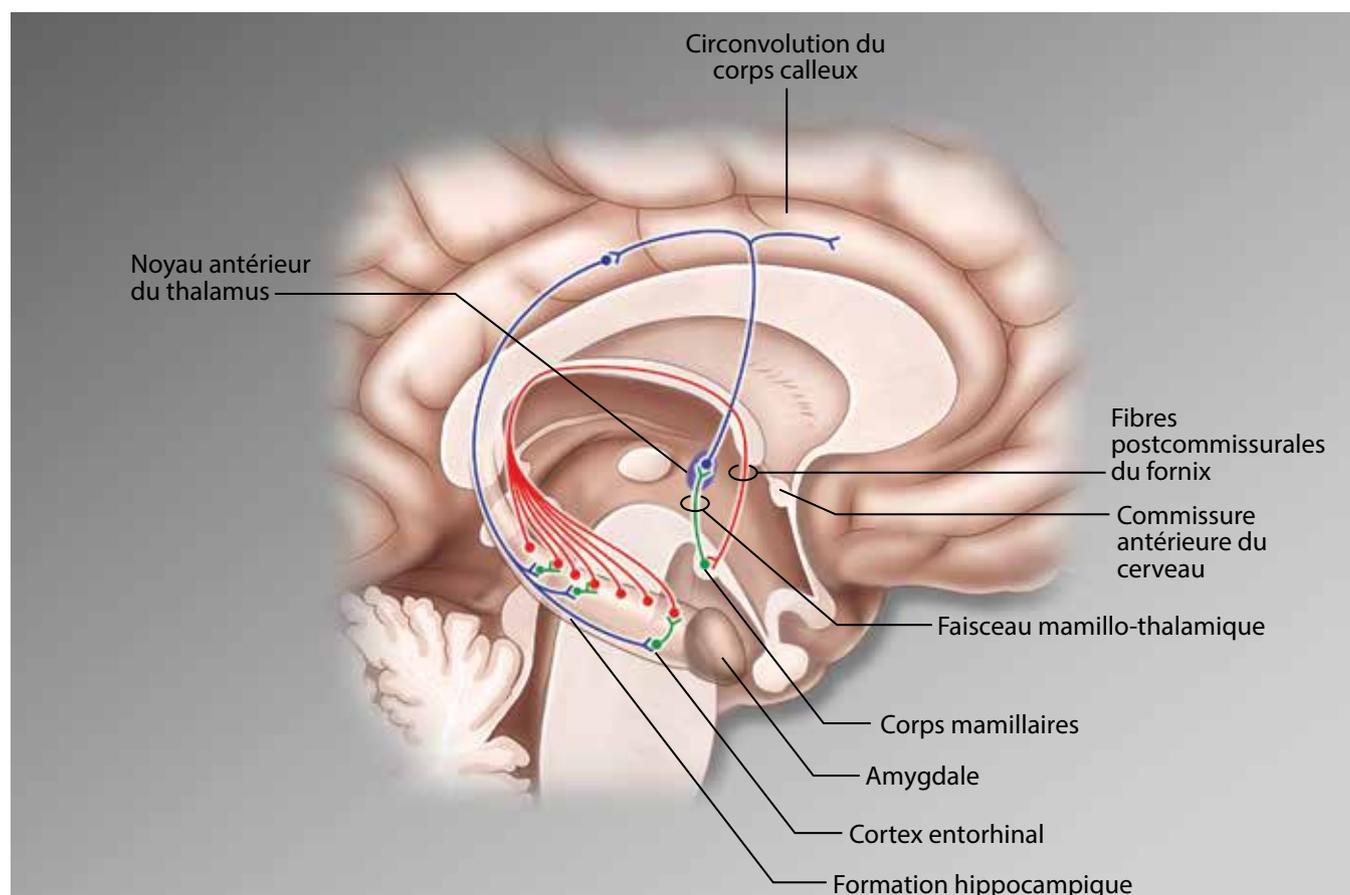


Figure 3.

Le noyau antérieur du thalamus est la principale région ciblée pour les patients épileptiques. C'est un élément essentiel du circuit de Papez qui sert de relais pour les influx venant des amygdales et de l'hippocampe, du fornix et des corps mamillaires se projetant dans la circonvolution du corps calleux.

la MP, pour lesquels la SCP entraîne une amélioration systématique et durable de la fonction motrice et de la qualité de vie³. Les trois cibles de SCP mentionnées précédemment peuvent être utilisées dans le cas de la MP; cependant, la stimulation du thalamus n'améliore que les tremblements liés à la MP et elle est

souvent proposée aux patients qui ne peuvent pas subir les deux autres procédures de stimulation⁴. Le tableau 2 présente la liste des critères d'inclusion propres aux patients atteints de la MP.

Récemment, quatre points ont fait l'objet d'une attention particulière :

Tableau 2 : Critères d'admissibilité à un traitement par SCP — MP

Critères d'inclusion

- Diagnostic avéré de maladie de Parkinson
- Durée de la maladie supérieure à 4 ans
- Fluctuations motrices ou dyskinésie
- Présence de signes qui influencent la qualité de vie et le fonctionnement social et qui répondent à la lévodopa
- Traitement par voie orale optimisé, mais inefficace, p. ex. :
 - Périodes « off » dépassant 25 % de la journée
 - Dyskinésie grave
 - Périodes de blocage (périodes « off ») importantes (douleur, dystonie, crise de panique, réactions autonomes)
 - Périodes « off » imprévisibles

Critères d'exclusion

- Âge > 65-70 ans*
- Trouble cognitif léger avec signes de progression (p. ex. affectant des domaines multiples)*
- Trouble axial (troubles de l'équilibre, de l'élocution ou de la marche)*
- Choix du patient d'éviter une neurochirurgie (p. ex. pour éviter le risque d'une détérioration de la parole)

Critères favorables appuyant la SCP plutôt que tout autre traitement poussé*,**

- Âge jeune
- Tremblement grave
- Besoin de diminuer la consommation de médicaments (p. ex. en raison d'un régime thérapeutique complexe ou d'effets secondaires)*
- Dyskinésies non maîtrisées (p. ex. réponse biphasique ou « fragile » à la L-dopa)
- Akinésie nocturne limitant la qualité du sommeil

*Notamment en cas de procédures bilatérales touchant le noyau sous-thalamique; **Perfusion intestinale de gel de L-dopa/carbidopa, perfusion sous-cutanée d'apomorphine.

Abréviations : MP : maladie de Parkinson; SCP : stimulation cérébrale profonde

QUAND DEVRAIT-ON OFFRIR LA SCP? Le temps est considéré comme la quatrième dimension de la stéréotaxie. En fait, bien qu'auparavant la SCP n'était offerte qu'aux stades tardifs de la maladie (la maladie existait en moyenne depuis 13-14 ans au moment de l'intervention chirurgicale)⁵, un certain nombre d'éléments montrent maintenant la nécessité d'effectuer l'intervention chirurgicale plus tôt :

1. La SCP améliore la fonction motrice lorsque les patients présentent des symptômes qui répondent à un traitement pharmacologique dopaminergique; les symptômes qui ne répondent pas à un tel traitement prédominent souvent aux stades plus avancés de la maladie⁶.
2. Les patients plus âgés sont plus susceptibles d'avoir des complications à la suite de l'intervention chirurgicale ou de voir leur fonction motrice axiale s'aggraver⁷.
3. La SCP effectuée à des stades plus avancés de la maladie peut supprimer certains aspects des troubles moteurs, mais ne permet pas de résoudre les difficultés persistantes liées au bien-être global du patient et à ses relations sociales avec son partenaire, sa famille et son environnement socio-professionnel⁸.

L'essai Earlystim a étudié les concepts mentionnés ci-dessus⁹. Cet essai multicentrique, sur deux ans,

a comparé le meilleur traitement médical à la SCP du noyau sous-thalamique (NST) pour 251 patients atteints de fluctuations motrices précoces (durée moyenne de la maladie : ~7 ans). Les résultats de cet essai montrent que les patients traités par SCP ont obtenu une amélioration précoce et durable de leur qualité de vie; l'essai a cependant soulevé un débat sur la signification et la faisabilité d'une telle approche sur le plan clinique, avec notamment la remise en question de l'utilisation du meilleur traitement médical comme élément de comparaison¹⁰. D'autres auteurs ont proposé une SCP du NST pour des patients sans fluctuation motrice (durée de la maladie < 4 ans); cependant, cette approche est moins convaincante, car elle expose les patients à des effets secondaires potentiellement dangereux sans améliorer la fonction motrice ou la qualité de vie, et sa répercussion à long terme n'est pas claire¹¹.

NST COMPARATIVE-MENT AU GLOBUS PALLIDUS INTERNE (GPI) Plusieurs essais prospectifs avec répartition aléatoire ont comparé la SCP du NST à celle du GPi. Ces essais ont permis de mieux comprendre les différences entre ces deux cibles^{12,13}. Les deux cibles entraînent des bienfaits moteurs qui peuvent être similaires, mais la stimulation du NST offre une meilleure atténuation de la gravité des symptômes et un meilleur rapport coût-efficacité¹⁴. La stimulation du GPi peut supprimer les dyskinésies et entraîne des effets de longue durée sur la stabilité¹⁵ et la fonction cogni-



Point clé

La SCP est devenue le traitement largement reconnu de la maladie de Parkinson (MP), de la dystonie et des tremblements.

Tableau 3 : Stimulation du NST ou du GPi en pratique clinique

Caractéristique	Différence (meilleure cible)	Commentaire
Qualité de vie	Non	Une étude a trouvé que la SCP unilatérale du GPi conduisait à une meilleure amélioration de la qualité de vie comparativement à la SCP unilatérale du NST ⁵⁴ .
Tremblement	Non	Malgré le manque de données probantes, la majorité des groupes semblent favoriser la stimulation du NST plutôt que du GPi, en raison de la proximité de la zona incerta (une région goulot contenant de nombreuses fibres nerveuses).
Rigidité	Oui (NST)	Supériorité observée dans une seule étude comparant la stimulation unilatérale ⁵⁵ .
Bradykinésie	Oui (NST)	Résultats d'un ECR ¹³ et d'une méta-analyse ⁵⁶ après exclusion d'un essai* ¹² .
Symptômes moteurs axiaux	Oui (GPi)	L'un des ECR a montré une amélioration du test « stand-walk-sit » uniquement pour le groupe de SCP du GPi ¹² . Un autre ECR a trouvé de meilleurs scores d'équilibre postural en l'absence de traitement médicamenteux ¹⁵ . Une analyse par régression a conclu à la supériorité à long terme de la SCP du GPi en cas de traitement médicamenteux ⁵⁷ .
Parole et déglutition	Oui? (GPi)	Une étude préliminaire laisse entendre que la SCP unilatérale du NST pourrait entraîner un effet indésirable sur la déglutition, tandis que la SCP unilatérale du GPi ne semble pas avoir un tel effet délétère ⁵⁸ .
Fluctuations motrices	Non?	La stimulation du NST pourrait s'avérer supérieure, selon un ECR ¹³ .
Dyskinésie	Oui (GPi)	Dans un ECR, la SCP du GPi a donné de meilleurs résultats que la SCP du NST ¹³ . La SCP du NST améliore indirectement les dyskinésies (en raison de la diminution de la consommation de médicaments), mais elle peut également provoquer des dyskinésies; certains de ces cas ont été éliminés par la SCP du GPi ⁵⁹ .
Dystonie	Oui (GPi)	La SCP du NST n'est efficace que lorsque la dystonie répond à la lévodopa; en revanche, la SCP du GPi améliore également la dystonie qui est dopa-induite ou réfractaire à la L-dopa ⁴ .
Cognition	Oui (GPi)	Les études ont systématiquement observé une aggravation des compétences en matière de fluidité verbale et de flexibilité cognitive durant les tâches complexes. Les résultats à long terme d'un ECR ont montré que les tests de mémoire déclinaient plus rapidement pour les patients ayant reçu une SCP du NST que pour ceux ayant subi une SCP du GPi ^{12,16} .

Tableau 3, suite : Stimulation du NST ou du GPi en pratique clinique

Caractéristique	Différence (meilleure cible)	Commentaire
Humeur et apathie	Oui (GPi)	La dépression touche beaucoup plus fréquemment les patients ayant reçu une stimulation du NST ⁵⁶ , notamment lorsque la diminution de la consommation de médicaments est trop rapide ou lorsque les patients ont des antécédents de TCI.
Suicide	Non	Aucune différence dans les taux de suicide ⁶⁰ . La stimulation du NST fait preuve d'innocuité si aucune dépression évolutive n'est présente au moment de l'intervention chirurgicale et si le patient diminue lentement la consommation de médicaments dopaminergiques.
Comportement et TCI	?	La SCP du NST augmente l'impulsivité dans les situations de grand conflit et peut provoquer des troubles du comportement transitoires et réversibles (manie, agressivité, dépression). La diminution de la consommation de médicaments est associée à une atténuation du TCI ⁶¹ .
Prise en charge postopératoire plus simple	Oui (GPi)	La SCP du GPi ne nécessite aucune diminution de la consommation de médicaments. La programmation est plus simple, car les seuils d'apparition des effets secondaires de la stimulation sont plus élevés (taille plus importante du noyau) ⁴ .
Utilité d'une approche unilatérale	Oui (GPi)	La probabilité d'une implantation bilatérale est plus importante pour un patient ayant reçu un implant dans un NST plutôt que dans un GPi ⁶² .
Profils économiques	Oui (NST)	La diminution de la consommation de médicaments ne s'observe qu'après la stimulation du NST ¹⁴ ; de plus, étant donné la petite taille du NST, la densité de charge nécessaire pour une stimulation efficace a tendance à être plus petite pour la stimulation du NST que pour celle du GPi, ce qui entraîne donc des changements de batterie moins fréquents.
Données disponibles	Oui (NST)	Le nombre de publications et le volume d'expérience clinique associés à la SCP du NST sont plus importants. L'évolution à long terme de la SCP du NST est mieux connue que celle de la stimulation du GPi.

*Cet essai a trouvé que la SCP du NST a entraîné une diminution de 25 % du score moteur, tandis qu'une analyse de 804 patients participant à 23 essais cliniques a montré une amélioration moyenne de 54 %.

Abréviations : ? : absence de données probantes scientifiques explicites; ECR : essai clinique avec répartition aléatoire; GPi : globus pallidus interne; NST : noyau sous-thalamique; SCP : stimulation cérébrale profonde; TCI : troubles du contrôle des impulsions.

tive¹⁶. De nombreuses autres caractéristiques différenciant ou non la stimulation du NST de celle du GPi sont maintenant mieux connues (voir le tableau 3).

RÉPERCUSSIONS À LONG TERME DE LA SCP Les études portant sur les résultats à long terme (au-delà de dix ans) d'une série de cas ouverts de patients ayant reçu une SCP du NST ont montré de façon systématique un effet bénéfique durable de la chirurgie sur les fluctuations motrices, les dyskinésies et les principaux signes appendiculaires (tremblements, rigidité et — dans une moindre mesure — bradykinésie)⁶. La SCP du NST pourrait améliorer la survie des patients, comme le montrent les résultats d'une étude rétrospective comparant deux groupes appariés de patients qui pouvaient recevoir une SCP, mais qui ont eu le choix entre subir l'intervention chirurgicale ou poursuivre le traitement médical¹⁷. Néanmoins, la SCP du NST ne semble pas arrêter la progression de la MP et le phénotype du « syndrome de SCP à long terme » apparaît au fil des ans¹⁸. Le tableau clinique de ces patients est dominé par des troubles moteurs axiaux (dysarthrie, blocage brutal à l'initiation de la marche, instabilité posturale). Ainsi, les cibles actuelles sont actuellement réévaluées et de nouvelles cibles sont en cours de définition.

NOUVELLES CIBLES POUR LES SIGNES RÉSISTANTS Bien que plusieurs observations expérimentales et cliniques vont en faveur d'un rôle joué par le noyau pédonculopontin dans

la physiopathologie des troubles de la marche et de l'équilibre chez les humains¹⁹, la SCP du noyau pédonculopontin reste une procédure expérimentale, avec un certain nombre de questions non résolues¹⁸.

Tremblement essentiel

La SCP du noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus est un traitement efficace du tremblement essentiel (TE)²⁰ (voir la figure 4), bien qu'une perte des bienfaits s'observe parfois avec le temps (touchant jusqu'à 73 % des patients, selon une étude récente)²¹. On ne sait pas encore exactement si une telle perte reflète une tolérance à la stimulation ou l'évolution de la maladie. Une étude récente a comparé les scores de tremblement de patients ayant subi ou non une SCP, aussi bien sous stimulation que non; les résultats laissent entendre que l'évolution des tremblements jouait un rôle plus important que la tolérance à la stimulation²².

Malgré la longue tradition clinique, seules quelques études ont porté sur les résultats à long terme de la SCP du Vim pour les patients atteints de TE, en particulier après 8 ans. Une étude récente menée auprès de 13 patients traités pendant 9 à 13 ans a trouvé que la procédure ne présentait globalement aucun danger et était efficace, entraînant une amélioration de 54 % du tremblement du membre supérieur droit (évaluation à l'insu)²³. Une autre étude utilisant des questionnaires, menée auprès de 26 patients atteints de TE et suivis pendant 2 à 16 ans



Point clé

Nous connaissons mieux maintenant les indications reconnues, notamment par rapport au débat sur le choix de la cible de la stimulation en cas de MP (noyau sous-thalamique ou globus pallidus interne).

après une SCP du Vim n'a trouvé aucune augmentation significative du taux de décès comparativement à celui observé dans la population générale; les patients ont signalé être très satisfaits à long terme de la SCP du Vim, et l'effet de la stimulation persistait²⁴.

Dystonie

Bien que le premier cas de SCP pour le traitement de la dystonie ait été publié en 1977²⁵, ce n'est que récemment que la documentation scientifique sur la dystonie n'a augmenté de volume et qu'un certain nombre d'inconnues ont été résolues avec succès (voir la figure 5).

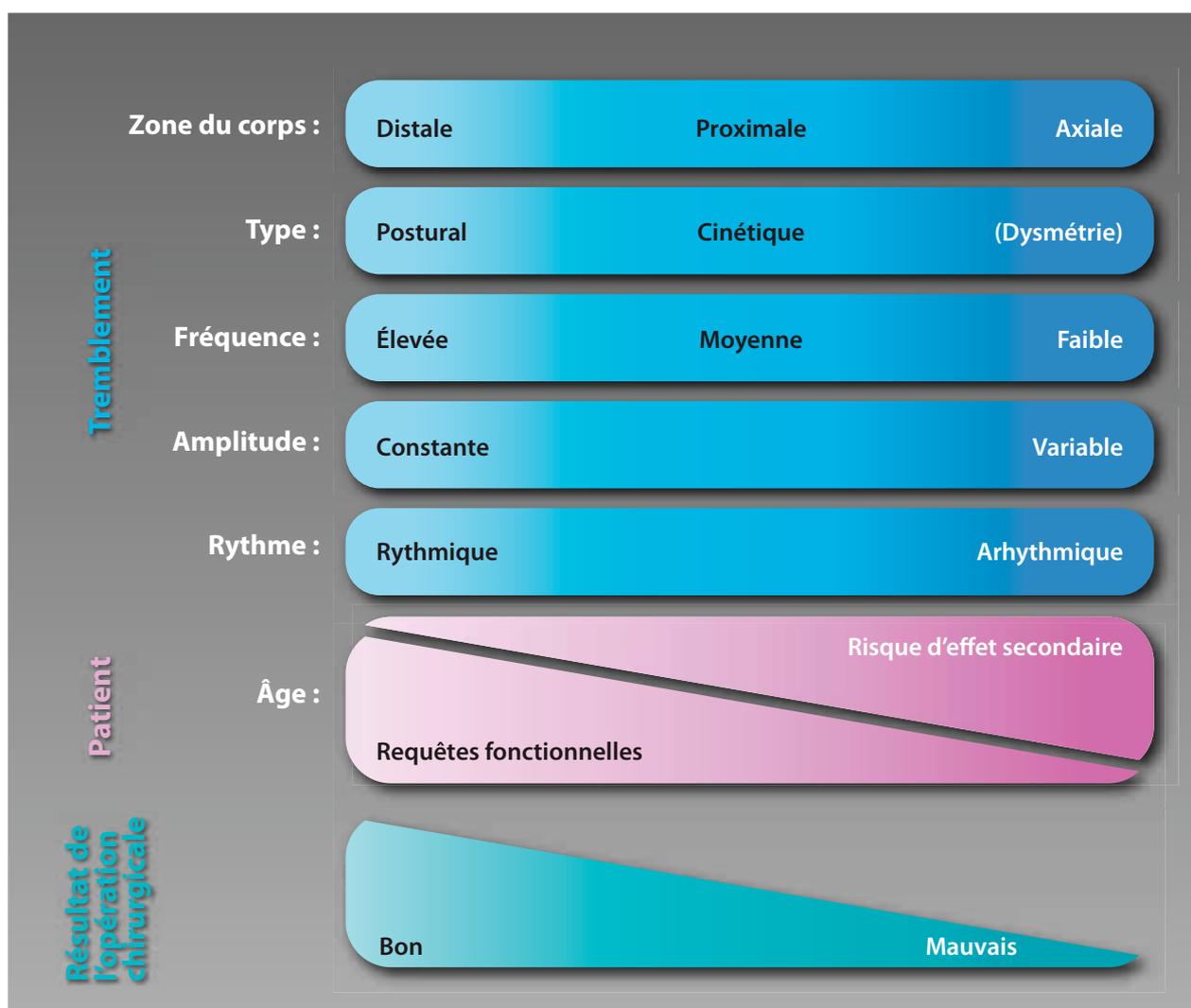


Figure 4 : Facteurs prédictifs du résultat de l'opération chirurgicale pour les patients atteints de tremblement essentiel.

SCP DU GPI Des données probantes solides appuient l'utilisation fructueuse de la SCP du GPI pour traiter des dystonies isolées (soit généralisées, soit segmentaires)²⁶⁻²⁸. L'amélioration obtenue persiste jusqu'à 10 ans après l'intervention chirurgicale²⁹, bien

que certains patients aient besoin de recevoir des électrodes supplémentaires dans le GPI³⁰. De plus, ce type d'intervention donne de bons résultats en cas de dystonie cervicale³¹. Ce qui est intéressant, c'est que la SCP a été arrêtée après plusieurs années de traitement pour certains patients

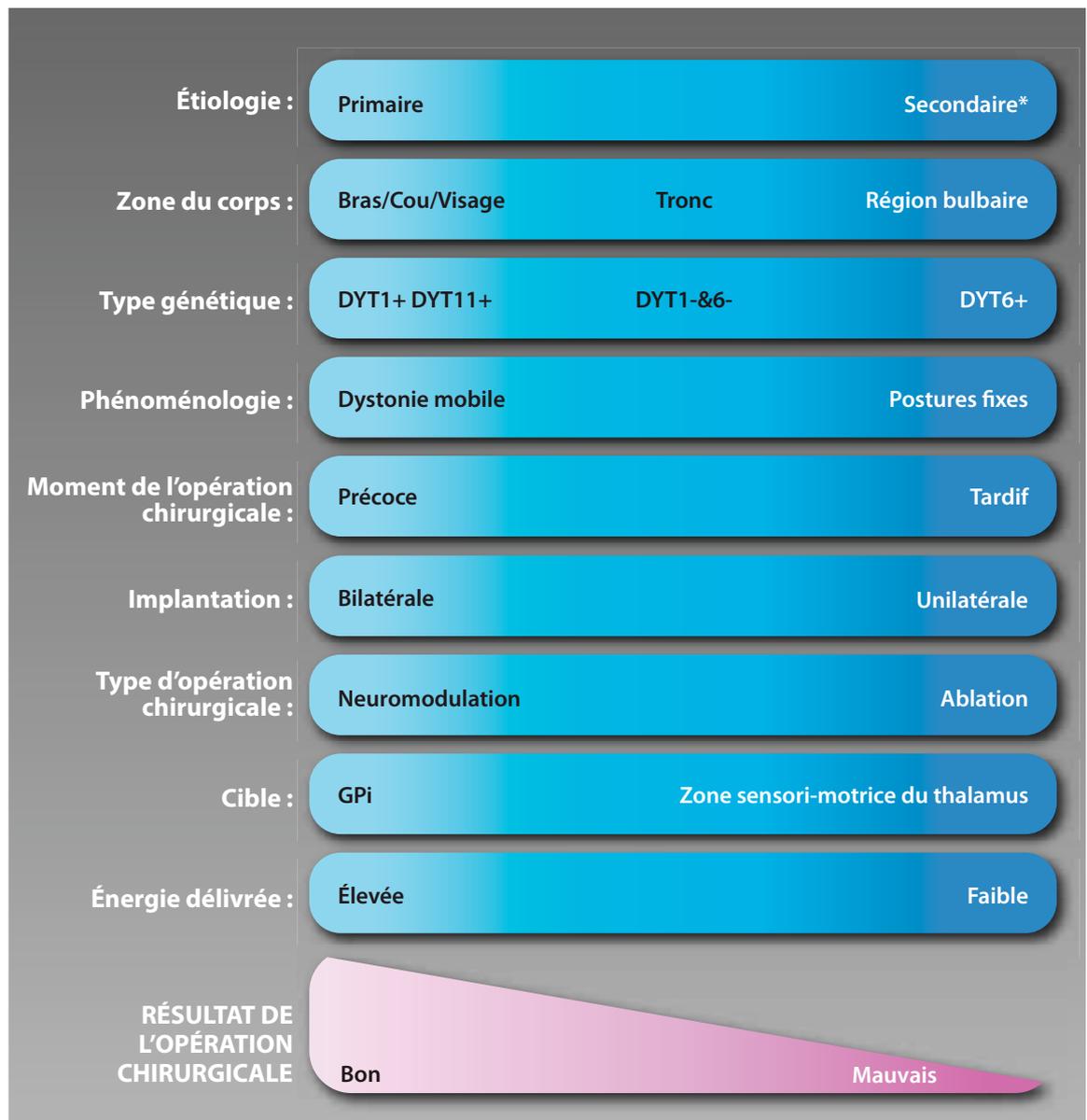


Figure 5 : Facteurs prédictifs du résultat de l'opération chirurgicale pour les patients atteints de dystonie.

*Cependant, une dystonie tardive répond très bien à l'intervention.



Point clé

Ces dernières années, une nouvelle indication officielle a été approuvée : il s'agit de l'épilepsie focale avec généralisation secondaire.



Points clés

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique éprouvée de neuromodulation rendue possible par la mise en place neurochirurgicale d'électrodes qui délivreront un léger courant électrique pour stimuler les zones cérébrales profondes.

La SCP est devenue le traitement largement reconnu de la maladie de Parkinson (MP), de la dystonie et des tremblements.

Nous connaissons mieux maintenant les indications reconnues, notamment par rapport au débat sur le choix de la cible de la stimulation en cas de MP (noyau sous-thalamique ou globus pallidus interne).

Ces dernières années, une nouvelle indication officielle a été approuvée : il s'agit de l'épilepsie focale avec généralisation secondaire.

atteints de dystonie cervicale ou oro-mandibulaire, sans que l'on ait observé de détérioration du bienfait clinique^{32,33}.

On connaît moins les répercussions de la SCP sur les causes héréditaires et plus rares de la dystonie, notamment dans les cas de maladies neurodégénératives héréditaires dont le phénotype se caractérise par une dystonie progressive généralisée, un parkinsonisme et d'autres signes neurologiques³⁴.

AUTRES CIBLES Des observations préliminaires^{35,36} semblent indiquer que le NST est une cible utile pour le traitement de la dystonie, notamment en cas d'antécédent d'intervention chirurgicale dans le GPi^{37,38}. Les auteurs de ces études ont signalé une amélioration immédiate des symptômes après la programmation, avec des intensités de stimulation plus faibles et une durée de vie de la batterie plus longue³⁹. Le thalamus moteur, en particulier le Vop, reçoit également des projections du GPi et a également été la cible de la stimulation pour des patients atteints de dystonie. Le thalamus moteur a

été ciblé de façon spécifique pour les patients atteints de paralysie cérébrale juvénile⁴⁰, et a servi plus récemment de cible de recours pour les patients n'ayant pas répondu à une SCP du GPi. Ce qui est particulièrement intéressant, c'est que des résultats ont été obtenus pour un patient porteur de la mutation génétique THAP1 (DYT6)⁴¹. Le thalamus ventro-latéral et la zona incerta (Zi) ont été stimulés avec succès dans des cas de dystonie avec tremblement de la tête⁴².

Épilepsie focale avec généralisation secondaire

L'épilepsie est l'un des troubles neurologiques les plus courants et un tiers des patients touchés par cette maladie ne répond pas au traitement médical, à savoir que les épisodes épileptiques persistent malgré des essais adéquats de traitement par au moins deux antiépileptiques de première intention⁴³. Pour ces patients, la meilleure chance de s'affranchir des épisodes épileptiques est de subir une excision chirurgicale du foyer épileptique⁴⁴. Cependant,

Tableau 4 : Principales caractéristiques des options de neurostimulation pour les patients atteints d'une épilepsie focale résistante au traitement médical et qui ne peuvent pas subir une excision chirurgicale du foyer épileptique^{43,45}

	Stimulation vagale	Neurostimulation réactive	Stimulation cérébrale profonde
Approbation	1997 (FDA)/(Europe)	2013 (FDA)	2012 (Canada)
Emplacement	Extracrânien (cou) et unilatéral (nerf vague gauche)	Intracrânien avec emplacement variable (noyau profond et cortex)	Intracrânien et bilatéral (NAT)
Emplacement du neurostimulateur	Sous-cutané, région pectorale/sous-claviculaire gauche	Dans la boîte crânienne	Sous-cutané, région pectorale/sous-claviculaire gauche ou abdominale (enfants)
Mode d'action	Boucle ouverte, programmée à l'avance ou déclenchée par la fréquence cardiaque (tachycardie)	Boucle fermée, réactive selon un algorithme	Boucle ouverte, programmée à l'avance
Paramètres de stimulation typiques	Intensité : 0,25-3 mA Fréquence : 20-30 Hz Largeur d'impulsion : 250-500 µs Cycle opératoire : 30 s sous tension/5 min hors tension (cycle classique); 7 s sous tension/30 s hors tension (« cycle rapide »)	Intensité : ~1 mA Fréquence : 200 Hz Largeur d'impulsion : 160 µs Cycle opératoire : ~5,9 min/jour; boucle fermée	Intensité : 5 V Fréquence : 145 Hz Largeur d'impulsion : 95 µs Cycle opératoire : 1 min sous tension/5 min hors tension
Diminution des épisodes épileptiques à 1 an	26 %	44 %	41 %
Diminution des épisodes épileptiques à 5 ans	56 %	n.d. (53 % à 2 ans)	68 %
Taux de répondants à 1 an	44 %	44 %	43 %
Taux de répondants à 5 ans	64 %	n.d. (55 % à 2 ans)	68 %
Effets secondaires de l'intervention chirurgicale	Infection locale, paralysie des cordes vocales	Infection et hémorragie intracrânienne, douleur	Infection et hémorragie intracrânienne
Effets secondaires de la stimulation	Enrouement, toux	–	Troubles de l'humeur et de la mémoire
Abréviations : NAT : noyaux antérieurs du thalamus; n.d. : non disponible			



Informations cliniques importantes

L'avancée des techniques de neuromodulation a donné aux cliniciens de nouveaux outils qui ont facilité le ciblage et la programmation, ainsi que la gestion globale.

Néanmoins, nous ne disposons toujours pas de méthodes fiables pour prédire les résultats de l'intervention chirurgicale, même pour des indications reconnues, comme l'épilepsie ou la dystonie. Les résultats de l'intervention dépendent en fait du choix des patients, qui est essentiellement un compromis entre les risques et les avantages attendus de l'intervention.

La SCP ne peut pas guérir ou changer l'évolution de la maladie, mais elle peut soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie.

Dans le cas de la MP, la SCP peut atténuer les symptômes qui répondent à la lévodopa, à deux exceptions près : l'élocution répond à la lévodopa, mais ne s'améliore habituellement pas avec la SCP (et parfois, elle empire), tandis que les tremblements, qui ne répondent pas à la lévodopa, s'atténuent avec la SCP⁴.

cela n'est pas toujours possible, par exemple lorsque le foyer épileptique ne peut pas être cerné, ou lorsque les crises épileptiques sont multifocales ou se concentrent dans le cortex éloquent. Les options de neurostimulation sont alors prises en compte : stimulation vagale, neurostimulation réactive et SCP. Il est parfois possible d'éliminer les crises épileptiques, mais l'objectif de la neuromodulation est de réduire la fréquence des crises ou d'empêcher une généralisation secondaire des épisodes épileptiques. Le tableau 4 décrit les principales caractéristiques de ces modalités thérapeutiques, tandis que les paragraphes qui suivent se concentrent sur la SCP.

SCP DES NAT Une grande variété de cibles a été étudiée dans des applications pilotes (notamment le noyau caudé, l'hippocampe, le NST, les NAT, le noyau centromédian du thalamus et le cervelet); les résultats obtenus sont inconsistants⁴⁵.

Des études aussi bien expérimentales que cliniques ont démontré que les NAT participent à la propagation des crises épileptiques^{46,47}. Ainsi, une lésion ou une inhibition de ces noyaux par stimulation électrique peut permettre d'arrêter les épisodes épileptiques. Copper et Upton ont été les premiers à mentionner l'utilisation de la SCP des NAT pour le traitement des crises épileptiques partielles complexes et réfractaires⁴⁶. Ces dernières années, l'essai SANTE (Stimulation of Anterior Nucleus of Thalamus for Epilepsy) a été mené auprès de 100 patients atteints d'épilepsie réfractaire; les résultats obtenus ont montré une réduction de 40 % des crises épileptiques dans le groupe « ON » comparativement à 15 % dans le groupe « OFF »; cependant, un effet lésionnel a été observé, ce qui diminue l'incidence de la stimulation active⁴⁸. Plus récemment, la publication des résultats à 5 ans a révélé une augmentation de la réduction médiane des épisodes épileptiques

Tableau 5 : Avancées cliniques et technologiques de la SCP

Déjà d'usage dans la pratique clinique

Procédure

- IRM peropératoire
- Intervention chirurgicale sur un patient endormi

Nouvelles électrodes

- Contacts multiples alignés verticalement^a
- Contacts segmentés pour une stimulation directionnelle^{a,b}

Générateurs d'impulsions implantés

- Stimulation entrelacée^c
- Technologie de courants multiples et indépendants^a
- Neurostimulateurs rechargeables^{a,b,c}
- Stimulation par courant^{a,b,c}

Programmation postopératoire

- Système Guide™ DBS^a
- SureTune^c

Application future

Facteurs prédictifs du résultat

- *Surgicogénomique* (prévision du résultat en fonction des caractéristiques génétiques du patient)

Nouvelles indications cliniques

- Parkinsonisme atypique
- Ataxie cérébelleuse
- Démence-MP

Nouvelles cibles cérébrales

- Fornix
- Globus pallidus interne
- Noyau basal de Meynert
- Substance noire pars reticulata
- Région sous-thalamique (p. ex. zona incerta caudale)

Nouvelles méthodes de ciblage

- D'après l'ITD
- D'après l'IRMf
- D'après la TEP/TEM
- Ciblage d'après le logiciel (p. ex. qui combine plusieurs modalités)

Nouveaux neurostimulateurs

- Stimulation en boucle fermée (adaptative)
- Stimulateurs cardiaques utilisant des accéléromètres directionnels
- Interfaces cerveau-machine (p. ex. algorithmes d'optimisation automatique des paramètres de stimulation)
- Neurostimulateurs capables de transmettre à distance des données neurophysiologiques ainsi que d'autres renseignements (p. ex. la durée de vie de la batterie)
- Neurostimulateur avec alimentation sans fil

Nouveaux outils de programmation

- Logiciel associant une prévision du champ de stimulation avec les véritables images cérébrales d'IRM du patient (Optivise)^c
- Logiciel de programmation fondé sur l'ITD
- Programmation à distance et accessible par Internet

^aBoston Scientific (Marlborough, MA, É.-U.); ^bSt. Jude Medical (Saint Paul, MN, É.-U.); ^cMedtronic (Minneapolis, MN, É.-U.). Abréviations : IRM : imagerie par résonance magnétique; IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle; ITD : imagerie par tenseur de diffusion; MP : maladie de Parkinson; SCP : stimulation cérébrale profonde; TEM : tomographie par émission de photons uniques; TEP : tomographie par émission de positrons.

de 41 % (à 1 an) à 69 %, et un plus grand taux de réponse à 5 ans (68 %) qu'à 1 an (43 %)⁴⁹.

Effets secondaires

Trois types de problèmes sont associés à la SCP : des événements indésirables liés à l'intervention chirurgicale, des effets indésirables provoqués par la stimulation et des effets indésirables permanents. Parmi les événements indésirables liés à l'intervention chirurgicale, on trouve (du plus fréquent au moins fréquent) : une douleur aux sites opératoires, une confusion post-opératoire, une infection (3 à 5 % des patients), des crises épileptiques et un accident vasculaire cérébral hémorragique (1-2 %) qui entraîne des séquelles temporaires ou permanentes, y compris — très rarement — un coma ou le décès.

Les effets indésirables provoqués par la stimulation sont réversibles et ils peuvent être évités ou atténués en ajustant les paramètres de la SCP. Parmi ces effets, on trouve : des troubles d'élocution (voix faible, troubles d'élocution et bégaiement), une paresthésie, des contractions musculaires, une dyskinésie (habituellement avec une SCP du NST), un comportement impulsif ou irascible (habituellement avec une SCP du NST), des troubles de la marche (habituellement avec une SCP du NST), des troubles de l'équilibre et une ataxie appendiculaire (réversible avec une SCP du Vim)^{23,24,50,51,52}.

Parmi les effets indésirables permanents, on trouve : une diminution de la fluidité phonologique

(habituellement avec la SCP du NST), une prise de poids (habituellement avec la SCP du NST), une aggravation des troubles de l'équilibre (habituellement avec la SCP du NST), une humeur dépressive (habituellement avec la SCP du NST, qui a entraîné une diminution de la médication)⁴.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec une SCP des NAT étaient une altération de l'humeur (14,8 % des patients comparativement à 1,8 % dans le groupe témoin) et des troubles de la mémoire (13,0 % comparativement à 1,8 % des patients) en raison d'une altération possible du circuit de Papez^{48,49}.

Conclusions et directions futures

Le champ thérapeutique de la SCP est en pleine croissance dans les domaines clinique et technologique (voir le résumé dans le tableau 5). Nous connaissons mieux les résultats thérapeutiques, ce qui facilite le choix des cibles et des patients. Néanmoins, nous ne disposons toujours pas de méthodes fiables pour prédire les résultats de l'intervention chirurgicale, même pour des indications reconnues, comme la MP ou la dystonie. Les résultats de l'intervention dépendent en fait du choix des patients, qui est essentiellement un compromis entre les risques et les avantages attendus de l'intervention.

D'un autre côté, l'avancée des techniques a donné aux cliniciens de nouveaux outils qui ont facilité le ciblage et la programmation, ainsi

que la gestion globale. Ces deux directions ne sont pas mutuellement exclusives, mais correspondent aux avantages technologiques récents de la neuromodulation et ont ouvert de nouvelles perspectives concernant de nouvelles cibles et indications⁵³.

Soutien et parrainage financiers

Ce travail n'a fait l'objet d'aucun financement.

Conflits d'intérêts

Le D^r Fasano est appuyé par des subventions de l'université de Toronto et de la Michael J Fox Foundation; il a reçu des honoraires de consultant de la part de UCB pharma, Medtronic, Boston Scientific et Abbvie; il a siégé au comité scientifique consultatif de Abbvie, Boston Scientific et TEVA.

Références

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-346.
2. Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 2013;77:406-424.
3. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology* 2014;261:2051-2060.
4. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology* 2012;11:429-442.
5. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
6. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:376-381.
7. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:47-52.
8. Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006;66:1811-1816.
9. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine* 2013;368:610-622.
10. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:1751-1756.
11. Charles D, Konrad PE, Neimat JS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:731-737.
12. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362:2077-2091.
13. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a ran-

- domised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2013;12:37-44.
14. Toft M, Dietrichs E. Medication costs following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:275-276.
 15. St George RJ, Carlsson-Kuhta P, Nutt JG, Hogarth P, Burchiel KJ, Horak FB. The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:949-953.
 16. 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.
 17. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:17-22.
 18. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature reviews Neurology* 2015;11:98-110.
 19. Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013;80:1148-1155.
 20. Hyam JA, Pereira EA, McCulloch P, et al. Implementing novel trial methods to evaluate surgery for essential tremor. *British journal of neurosurgery* 2015:1-6.
 21. Shih LC, LaFaver K, Lim C, Pappavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor (ET): how prevalent is it? *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:676-679.
 22. Favilla CG, Topiol DD, Zesiewicz TA, et al. Impact of discontinuing tremor suppressing medications following thalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:171-175.
 23. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:567-572.
 24. Borretzen MN, Bjercknes S, Saehle T, et al. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC neurology* 2014;14:120.
 25. Munding F. [New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl)]. *Med Klin* 1977;72:1982-1986.
 26. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *The New England journal of medicine* 2005;352:459-467.
 27. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine* 2006;355:1978-1990.
 28. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *The Lancet Neurology* 2007;6:223-229.
 29. FitzGerald JJ, Rosendal F, de Pennington N, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:1371-1376.
 30. Cif L, Vasques X, Gonzalez V, et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:289-299.
 31. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, et al. Pallidal neurostimulation in

- patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:875-884.
32. Goto S, Yamada K. Long term continuous bilateral pallidal stimulation produces stimulation independent relief of cervical dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004;75:1506-1507.
 33. Hebb MO, Chiasson P, Lang AE, Brownstone RM, Mendez I. Sustained relief of dystonia following cessation of deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1958-1962.
 34. Beaulieu-Boire I, Aquino CC, Fasano A, et al. Deep Brain Stimulation in Rare Inherited Dystonias. *Brain stimulation* 2016;9:905-910.
 35. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20:377-380.
 36. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:207-214.
 37. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP, Vergenz S, Cozzens JW, Rezak M. Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. *Stereotactic and functional neurosurgery* 2008;86:80-86.
 38. Fonoff ET, Campos WK, Mandel M, Alho EJ, Teixeira MJ. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for generalized dystonia after bilateral pallidotomy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:1559-1563.
 39. Ostrem JL, Markun LC, Glass GA, et al. Effect of frequency on subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:432-438.
 40. Ghika J, Villemure JG, Miklossy J, et al. Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2002;58:311-313.
 41. Mure H, Morigaki R, Koizumi H, et al. Deep brain stimulation of the thalamic ventral lateral anterior nucleus for DYT6 dystonia. *Stereotactic and functional neurosurgery* 2014;92:393-396.
 42. Pauls KA, Hammesfahr S, Moro E, et al. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:953-959.
 43. Dalkilic EB. Neurostimulation Devices Used in Treatment of Epilepsy. *Current treatment options in neurology* 2017;19:7.
 44. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *The New England journal of medicine* 2001;345:311-318.
 45. Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure* 2017;44:169-175.
 46. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol* 1980;43:244-258.
 47. Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res* 1997;28:89-100.
 48. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.

49. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015;84:1017-1025.
50. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:3635-3648.
51. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:109-121.
52. Picillo M, Vincos GB, Sammartino F, Lozano AM, Fasano A. Exploring risk factors for stuttering development in Parkinson disease after deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders* 2017.
53. Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Current opinion in neurology* 2015;28:423-436.
54. 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. *Journal of neurology* 2009;256:1321-1329.
55. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of neurology* 2009;65:586-595.
56. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:982-986.
57. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 2010;75:1292-1299.
58. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, et al. Swallowing outcomes following unilateral STN vs. GPi surgery: a retrospective analysis. *Dysphagia* 2014;29:425-431.
59. Minafra B, Fasano A, Pozzi NG, Zangaglia R, Servello D, Pacchetti C. Eight-years failure of subthalamic stimulation rescued by globus pallidus implant. *Brain stimulation* 2014;7:179-181.
60. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1113-1118.
61. Amami P, Dekker I, Piacentini S, et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014.
62. Taba HA, Wu SS, Foote KD, et al. A closer look at unilateral versus bilateral deep brain stimulation: results of the National Institutes of Health COMPARE cohort. *Journal of neurosurgery* 2010;113:1224-1229.
63. Martinez JA, Pinsky MO, Arango GJ, et al. Neurosurgical treatment for dystonia: long-term outcome in a case series of 80 patients. *Clinical neurology and neurosurgery* 2014;123:191-198.
64. Keen JR, Przekop A, Olaya JE, Zouros A, Hsu FP. Deep brain stimulation for the treatment of childhood dystonic cerebral palsy. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 2014;14:585-593.
65. Bruggemann N, Kuhn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology* 2015;84:895-903.