



**Université
de Toulouse**

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec :

Présentée et soutenue par :

Estelle Dellapina

Le 27 Septembre 2012

Titre :

Etude physiopathologique de la douleur dans la Maladie de Parkinson
Approches pharmacologique, en neuroimagerie et évaluation des effets de la
stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

ED CLESCO : Neuropsychologie

Unité de recherche :

INSERM UMR 825 "Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques"

Directeur(s) de Thèse :

Christine Brefel-Courbon

Rapporteurs :

Didier Bouhassira - DR Inserm, Boulogne Billancourt

Pierre Pollak - Professeur des Universités, Genève

Autre(s) membre(s) du jury :

Jean-Louis Montastruc (Président) - Professeur des Universités, Toulouse

François Tison (Examineur) - Professeur des Universités, Bordeaux

Olivier Rascol (Examineur) - Professeur des Universités, Toulouse

A mes parents
A mon frère

REMERCIEMENTS

Les remerciements que je souhaite adresser sont nombreux et j'espère n'oublier personne...

Je tiens, en tout premier lieu, à remercier très vivement et sincèrement, Christine Brefel-Courbon, ma directrice de thèse. Christine, merci d'abord de m'avoir prise en thèse à vos côtés, de m'avoir toujours beaucoup guidée et aidée et de m'avoir fait confiance. Ces quelques années à travailler avec vous ont été très formatrices et je les ai vécues comme une belle expérience.

J'adresse également tous mes remerciements aux membres de mon jury de thèse qui ont accepté de lire et de juger mon travail de thèse et de venir assister à ma soutenance. Un grand merci donc au Dr Didier Bouhassira et au Pr Pierre Pollak, qui ont accepté d'être rapporteurs pour ce travail. Merci au Pr Jean-Louis Montastruc de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury, au Pr François Tison d'avoir accepté d'être examinateur et au Pr Olivier Rascol à qui j'adresse mes remerciements plus particuliers pour m'avoir donné la possibilité d'intégrer le poste que j'occupe actuellement.

Merci à Pierre Celsis de m'avoir permis de rejoindre l'Unité 825 de l'Inserm, et plus largement merci à tous les membres de l'Unité où j'ai passé ces cinq belles années : Gérard Viillard, Pierre Payoux, Hélène Gros, Josette Pastor, Isabelle Loubinoux, Florent Aubry et bien d'autres. Un grand merci également à Martine Penault, pour son aide importante et constante.

J'ai eu l'opportunité de travailler, durant cette thèse, sur des études passionnantes et d'être intégrée au sein d'une équipe, grâce à Christine mais également grâce Fabienne Ory-Magne, Angélique Gerdelat-Mas, Cindy. Merci à vous pour cela. Et merci également à l'équipe du CIC, Claire Thalamas, Monique Galitzky, Fabienne Calvas et les infirmières avec qui j'ai été amené à travailler pour les protocoles et que j'ai maintenant rejoint pour les mois à venir.

L'unité 825 fut l'occasion de beaucoup de jolies rencontres !

Merci aux « anciens » étudiants : Merci à Evelyne, Laure et Rodolphe avec qui j'ai partagé le bureau, d'abord à Riser puis à Guitard ! Merci d'avoir accueilli une petite Master 2, qui aurait dû être au « placard », dans votre grand bureau de thésards. Merci également aux autres « anciens » : Steph et Ju, Méla, Seb, Olivier, p'tite Estelle, Caro.

Un graaaand merci au groupe fantastique de Baudot : Ayesha, Caro notre danseuse, DJ Djilali, Fede notre lecteur d'horoscopes attiré, Maya notre pâtissière en chef, Pauline notre jolie envahisseuse du cerco, Flo le footballeur de l'équipe, Renaud, Samuel, Seb notre marseillais, Patrice chercheur titulaire mais qui a partagé de nombreux moments avec nous. Une grosse pensée également pour Mélanie que nous ne sommes jamais saoooulés de voir, Laurette notre superbe actrice, pour Jean mon compère de la TeamDoul. Et tout particulièrement pour ma capuccinette préférée, Débo : j'espère continuer longtemps à bouger sur le son des percus africaines avec toi. Pour ma « coloc' » préférée et amie très chère avec qui j'ai partagé énormément, ma Perrine. Merci pour tous ces bons moments, le midi au labo et ailleurs. Je vais avoir bien du mal à vous quitter et j'espère vous garder longtemps auprès de moi !

Merci à mes jolies rencontres toulousaines « hors labo », merci les amis pour tous ces bons moments, ces soirées, ces vacances à la mer : Pauline, Joss, Sylvaing, Marion.

Une pensée toute particulière pour mon Juju (ma plus belle rencontre guéretoise hihi), merci d'avoir toujours été là et d'être mon ami, sans failles. Et oui la fac de Limoges réserve de bien belles rencontres !

Une pensée également pour mes amis qui sont loin mais que je n'oublie pas :
Mes copains de la fac Aurélie, Cédric, Cyrielle !

Mes plus «vieilles » amies, très chères à mon cœur : ma Sophie (plus de 20 ans d'amitié, ça ne nous rajeunit pas, mais je suis bien contente que tu sois toujours là !), ma petite Anne-Laure (nos années collèges, nos années lycées, nos années étudiantes, jusqu'à aujourd'hui et toujours plein de très bons moments). Et pour Manu et nos nombreux fous rires et moments partagés, je pense très fort à toi.

Je finirai ces remerciements avec un immense merci, plein d'amour, pour mes parents et mon frerot, Xavier. Je suis tellement heureuse de vous avoir pour tout votre soutien et votre amour. Et pour ma plus belle rencontre de cette année, JC, qui le restera pour longtemps je l'espère !

<i>INTRODUCTION GENERALE.....</i>	<i>13</i>
-----------------------------------	-----------

<i>CONTEXTE DES TRAVAUX.....</i>	<i>19</i>
----------------------------------	-----------

I. LA MALADIE DE PARKINSON : UNE MALADIE A EXPRESSION MOTRICE 21

A. Rappels sur la maladie de Parkinson	22
1. Epidémiologie : prévalence, âge de début	22
2. Données pathologiques concernant la maladie de Parkinson	22
a) Quels sont les systèmes neurochimiques atteints dans la maladie de Parkinson ?	22
b) Pourquoi ces différents neurones dégénèrent-ils ? Mécanismes de mort cellulaires..	26
c) Pourquoi les mécanismes de dégénérescence neuronale touchent-ils des populations neuronales particulières ?	28
3. Physiopathologie des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson	29
B. Les signes moteurs de la maladie de Parkinson	32
1. Les symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson.....	32
a) Le tremblement de repos	32
b) La bradykinésie/l'akinésie	33
c) La rigidité	33
2. Les complications motrices de la maladie de Parkinson	34
C. Les traitements	36
1. Traitements médicamenteux	36
2. Traitements chirurgicaux.....	38
a) Introduction.....	38
b) La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique	40

II. ... MAIS PAS SEULEMENT : LES SYMPTOMES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON 42

A. Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson : généralités, description	42
1. Les signes prémoteurs.....	42
2. Quels sont les symptômes non moteurs ?	44
B. Prévalence des symptômes non moteurs et incidence sur la qualité de vie des patients	48
C. Conclusion.....	50

III. FOCUS SUR LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON..... 51

A. Un point physiologique sur la douleur : qu'est-ce que c'est ? Quelles sont ses voies ?.....	51
1. La douleur, une expérience complexe et multidimensionnelle	51
2. Les voies ascendantes de la nociception.....	52
a) Un point rapide sur les fibres afférentes primaires et les nocicepteurs périphériques	53

b) La corne dorsale de la moelle épinière : premier relai d'intégration des informations nociceptives périphériques	56
c) Les projections ascendantes à partir de l'étage médullaire.....	57
d) Aires cérébrales impliquées dans la genèse de la sensation douloureuse – Apport de l'imagerie cérébrale.....	61
3. Systèmes de contrôle descendant de la douleur	63
a) Contrôles inhibiteurs descendants (Figure 20)	64
b) Contrôles facilitateurs descendants	66
c) Contrôle inhibiteur diffus induits par stimulation nociceptive	66
B. Prévalence de la douleur dans la maladie de Parkinson et impact sur la qualité de vie	68
C. Les différents types de douleur dans la maladie de Parkinson	69
D. Physiopathologie de la douleur dans la maladie de Parkinson.....	73
1. Les arguments expérimentaux de l'existence d'anomalies de la perception douloureuse dans la maladie de Parkinson	73
2. D'où ces anomalies pourraient-elles provenir ?.....	79
a) D'un point de vue neurophysiologique	79
b) D'un point de vue pharmacologique.....	80
OBJECTIFS DE LA THESE	85
I. Etude de l'implication du système dopaminergique dans la douleur dans la maladie de Parkinson	87
II. Etude de l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur dans la maladie de Parkinson.....	88
PARTIE EXPERIMENTALE.....	89
I. METHODOLOGIE.....	91
A. Méthodes d'évaluation de la douleur	91
1. Introduction.....	91
2. Détermination du seuil nociceptif subjectif (au chaud) – Thermotest	95
a) Généralités	95
b) Détermination du seuil nociceptif subjectif - Détail de la méthode des seuils (<i>method of levels</i>).....	98
3. Détermination du seuil nociceptif objectif – réflexe nociceptif de flexion RIII.....	98
a) Généralités	98
b) Détermination du seuil nociceptif objectif par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII	101
B. Techniques d'imagerie cérébrale.....	103
1. La Tomographie par émission de positons.....	104

a)	Que mesure-t-on avec la Tomographie par Emission de Positons ? Bases neurophysiologiques générales de la technique.....	104
b)	Les principes fonctionnels de la Tomographie par Emission de Positons.....	105
c)	Imagerie de l'activité cérébrale en TEP.....	110
2.	La tomographie par émission monophotonique.....	113
a)	Généralités et principes fonctionnels de la technique.....	113
b)	Cas particulier de l'imagerie du système dopaminergique en TEMP – Quels traceurs ? Que visualise-t-on plus précisément ?	116
II.	ETUDE 1 : EFFET DE L'APOMORPHINE SUR LA PERCEPTION DOULOUREUSE CHEZ LE PATIENT PARKINSONNIEN - Etude clinique et en Tomographie par Emission de Positons.....	120
A.	Introduction	120
B.	Objectifs de l'étude	121
1.	Objectif principal	121
2.	Objectifs secondaires	122
C.	Patients et méthodes	122
1.	Patients.....	122
2.	Critères de jugement de l'effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse	124
a)	Critère de jugement principal.....	124
b)	Critères de jugement secondaires.....	124
3.	Design de l'étude.....	127
D.	Analyse des résultats	129
1.	Calcul du nombre de patients nécessaires.....	129
2.	Analyse des données cliniques.....	129
3.	Analyse des données d'imagerie	129
a)	Analyses intragroupes	130
b)	Analyses intergroupes	132
E.	Résultats	133
1.	Données cliniques.....	133
a)	Seuil nociceptif subjectif.....	133
b)	Seuil nociceptif objectif	136
2.	Données d'imagerie cérébrale	138
a)	Profils d'activations cérébrales chez les 25 patients parkinsoniens (Tableau 10)	138
b)	Comparaisons entre placebo et apomorphine chez les 25 patients parkinsoniens ...	138
c)	Comparaison entre placebo et apomorphine au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens (douloureux et non douloureux).....	138

d) Comparaison entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux	138
F. Discussion	140
1. Discussion de nos données cliniques	140
2. Discussion de nos données d'imagerie cérébrale	141
G. Conclusion.....	142
III. ETUDE 2 : ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE DEGRE DE DENERVATION DOPAMINERGIQUE ET LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	143
A. Introduction	143
B. Objectifs de l'étude	144
C. Patients et méthodes	144
1. Patients.....	144
2. Méthodes et déroulement des évaluations	146
a) Seuil nociceptif subjectif.....	146
b) Tolérance à la douleur.....	147
c) Examen en TEMP.....	148
D. Analyse des résultats	149
1. Calcul du nombre de patients nécessaires.....	149
2. Analyse des données TEMP : quantification de la fixation du [¹²³ I]FP-CIT	149
3. Analyses statistiques	150
E. Résultats	152
1. Vérification de la corrélation entre fixation striatale du [¹²³ I]FP-CIT et les variables « âge », « durée de la maladie » et « score moteur sur l'UPDRS III ».....	152
2. Etude de corrélation entre la fixation spécifique du [¹²³ I]FP-CIT au niveau striatal et les paramètres cliniques d'évaluation de la douleur.....	155
a) Corrélation entre fixation spécifique du [¹²³ I]FP-CIT au niveau striatal et seuil nociceptif subjectif (critère principal de jugement).....	155
b) Etudes de corrélation entre fixation spécifique du [¹²³ I]FP-CIT au niveau striatal et les deux autres paramètres d'évaluation de la douleur (critères secondaires).....	156
F. Discussion	157
G. Conclusion et perspectives	158
IV. ETUDE 3 – EFFET DE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE BILATERALE A HAUTE FREQUENCE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE SUR LA PERCEPTION DOULOUREUSE DANS LA MALADIE DE PARKINSON - Etude clinique et en Tomographie par Emission de Positons	162
A. Introduction	162
B. Objectifs de l'étude	165

1.	Objectif principal	165
2.	Objectifs secondaires	165
C.	Patients	165
D.	Design et méthodes de l'étude.....	169
1.	Première partie : étude ouverte et chronique de l'effet de la stimulation cérébrale profonde chez le groupe de patients douloureux.....	169
2.	Deuxième partie : étude randomisée, en cross-over et double aveugle chez les deux groupes de patients.....	170
E.	Analyse des résultats	172
1.	Données cliniques.....	172
2.	Données d'imagerie cérébrale	172
a)	Analyses intragroupes	173
b)	Analyses intergroupes	174
3.	Etudes de corrélation	176
F.	Résultats	177
1.	1 ^{ère} partie : étude ouverte et chronique chez les patients parkinsoniens douloureux...	177
2.	2 ^{ème} partie : étude aigue, randomisée en cross-over et double aveugle	180
a)	Données cliniques : seuil nociceptif subjectif (figure 51).....	180
b)	Données TEP : activations cérébrales liées à la douleur	181
G.	Discussion	186
1.	Valeurs des seuils nociceptifs subjectifs et activations cérébrales liées à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde off.....	187
2.	Effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les seuils nociceptifs subjectifs et l'activité cérébrale liée à la douleur	189
H.	Conclusion.....	193
	<i>SYNTHESE ET PERSPECTIVES</i>	<i>195</i>
I.	Synthèse des résultats de nos différentes études.....	197
II.	Vers une étude pharmacologique de l'implication du système noradrénergique.....	202
A.	Quelles sont les hypothèses de cette étude ?	202
B.	Quels sont ses objectifs ?.....	203
C.	Quel est le design de l'étude ?.....	203
D.	Quelles sont les méthodes utilisées ?.....	205
1.	Détermination du seuil nociceptif subjectif	205
2.	Détermination du seuil nociceptif objectif.....	205
3.	Autre critère d'évaluation	205

E. Quels résultats attendons-nous ?	205
III. Vers une imagerie du système noradrénergique...	206
<i>CONCLUSION GENERALE</i>	<i>209</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>211</i>
<i>ANNEXES</i>	<i>229</i>
I. Articles relatifs aux différentes études de la thèse.....	231
A. Etude 1 : « Effet de l’apomorphine sur la perception douloureuse chez les patients parkinsoniens »	231
B. Etude 2 : « Etude de corrélation entre le degré de dénervation dopaminergique et la douleur dans la maladie de Parkinson »	237
C. Etude 3 : « Effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur dans la maladie de Parkinson »	246
II. Autres publications.....	254
III. Echelles utilisées au cours des évaluations des différentes études.....	263
A. Echelle UPDRS (United Parkinson’s Disease Rating Scale)	263
B. Stades de Hoehn et Yahr	269
C. Questionnaire Mc Gill Pain (version française courte du questionnaire).....	270
D. Questionnaire d’évaluation des douleurs neuropathiques	270
E. Questionnaire DN4.....	273
F. Questionnaire concis sur les douleurs	273
<i>RESUMES</i>	<i>277</i>

INTRODUCTION GENERALE

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative affectant une proportion relativement importante de la population et survenant, en général, autour de 50 à 60 ans. Son marqueur, d'un point de vue pathologique, correspond à la dégénérescence de neurones dopaminergiques pigmentés localisés au niveau de la substance noire et projetant vers le striatum. Cette perte neuronale est à l'origine du dysfonctionnement des circuits impliquant les noyaux gris centraux et qui sont en charge, notamment, du contrôle et de la modulation de la motricité volontaire, ce qui fait de la maladie de Parkinson un bon modèle physiopathologique du dysfonctionnement de ces circuits. De ce fait, elle a longtemps été considérée à tort comme une maladie à expression purement motrice et caractérisée par la triade de symptômes moteurs dont le plus connu est le tremblement de repos et qui associe également une rigidité musculaire et une bradykinésie. Ces symptômes moteurs sont actuellement bien contrôlés et pris en charge par les stratégies de traitements médicamenteux mais également par les techniques neurochirurgicales de stimulation cérébrale à haute fréquence de structures profondes comme, par exemple, le noyau sous-thalamique.

Cependant, cette pathologie engendre également des symptômes que l'on qualifie de « non moteurs », par opposition à la triade motrice classique. Ces symptômes, nous allons y revenir, sont très variés dans leur expression, touchant différents versants : végétatif, cognitif et sensoriel. De plus, cette pathologie est également liée à des processus de dégénérescence de bien d'autres structures que la substance noire *pars compacta* et donc à des lésions affectant non seulement le système dopaminergique mais également d'autres systèmes neurochimiques : noradrénergique, sérotoninergique, cholinergique.

Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson sont, tout comme les symptômes moteurs caractéristiques, inhérents au processus pathologique de la maladie de Parkinson, qui, comme nous le savons, est progressif et présente une évolution lente au décours de la pathologie. Leur diversité provient du fait que ces symptômes peuvent être causés par des mécanismes pathologiques affectant d'autres systèmes que le système dopaminergique nigrostrié. C'est pourquoi, d'ailleurs, certains d'entre eux, répondent mal ou pas aux traitements médicamenteux dopaminergiques.

Le diagnostic (probable) de la maladie de Parkinson, se base sur les symptômes moteurs de la maladie et sur leur réponse à la lévodopa. Cependant, nous le verrons rapidement, certains symptômes, non moteurs, surviennent très précocement au cours de la maladie de Parkinson,

certains survenant même au stade « pré moteur » de la maladie, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes moteurs.

Une meilleure compréhension de ces symptômes non moteurs et de ce fait, une meilleure prise en charge de ceux-ci est donc d'un intérêt majeur pour les patients parkinsoniens.

Parmi eux, nous l'avons évoqué, peuvent être distingués les troubles sensoriels incluant les douleurs. Notre travail de thèse porte sur ces sensations douloureuses ressenties par un grand nombre de patients parkinsoniens. Ces douleurs peuvent être très invalidantes. Or, les mécanismes qui sous-tendent certaines d'entre elles sont encore mal compris, engendrant une mauvaise prise en charge. Notre objectif est d'apporter des éléments de compréhension concernant la physiopathologie et la pharmacologie de ces douleurs parkinsoniennes. Mais également de montrer que la technique de stimulation cérébrale profonde, dont les effets bénéfiques sur le versant moteur de la maladie ne sont plus à démontrer, peut aussi être efficace sur les sensations douloureuses des patients parkinsoniens.

Il nous a semblé important, dans ce manuscrit, de situer, dans un premier temps, le contexte dans lequel se placent nos travaux. Nous allons donc, dans une première grande partie intitulée « Contexte des travaux », revenir sur la maladie de Parkinson : ses caractéristiques pathologiques, ses symptômes moteurs, ses traitements médicamenteux et chirurgicaux (Chapitre I). Nous nous intéresserons ensuite aux symptômes non moteurs de la maladie : nous décrirons les grandes catégories de symptômes non moteurs et nous verrons quelle incidence ont ces symptômes en général sur la qualité de vie des patients (Chapitre II). Cette première partie fera enfin l'objet d'une focalisation plus précise sur le symptôme non moteur qui intéresse nos travaux : la douleur (Chapitre III). Nous décrirons brièvement les voies et structures nerveuses impliquées dans la génération de la sensation douloureuse en condition physiologique. Nous nous intéresserons ensuite à la prévalence de la douleur parkinsonienne et verrons à quel point ces manifestations douloureuses ont un impact sur la vie des patients parkinsoniens. Nous aborderons rapidement les classifications utilisées pour définir les différents types de douleur dans la maladie de Parkinson. Enfin, dans ce chapitre III, nous reviendrons sur les données de la littérature concernant les anomalies de perception douloureuse que l'on observe spécifiquement dans la maladie de Parkinson.

La deuxième grande partie de ce manuscrit (« Partie expérimentale ») sera consacrée aux données expérimentales obtenues durant cette thèse. Après avoir fait un point sur les techniques méthodologiques utilisées dans notre travail (Chapitre I), nous présenterons les

trois études réalisées (Chapitres II, III et IV), les deux premières se consacrant à l'étude de l'implication du système dopaminergique dans la perception douloureuse du patient parkinsonien et la dernière visant à étudier l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la perception douloureuse dans la maladie de Parkinson.

Enfin, nous reviendrons brièvement sur les données obtenues et évoquerons quelles pourraient être les perspectives de ce travail dans la dernière grande partie de ce manuscrit (« Synthèse et Perspectives »).

CONTEXTE DES TRAVAUX

I. ***LA MALADIE DE PARKINSON : UNE MALADIE A EXPRESSION MOTRICE ...***

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative, parmi les plus fréquentes, puisqu'elle arrive en seconde position après la maladie d'Alzheimer. Elle a été décrite pour la première fois en 1817, par James Parkinson, qui à l'époque lui donnait le nom de « paralysie agitante » (*Shaking palsy*). Elle correspond à une affection du système nerveux central, d'évolution lente et progressive, avec comme lésion caractéristique la dégénérescence de neurones dopaminergiques localisés au niveau d'une petite structure mésencéphalique, la substance noire *pars compacta* (ou *locus niger*). Cette pathologie représente 80% des syndromes parkinsoniens. Elle est avant tout caractérisée par des symptômes moteurs particuliers, regroupés sous le nom de triade parkinsonienne : le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité musculaire. Cependant, comme nous le verrons par la suite, elle est également à l'origine de bien d'autres symptômes, qui n'altèrent pas uniquement le versant moteur.

A. Rappels sur la maladie de Parkinson

1. Epidémiologie : prévalence, âge de début

La maladie de Parkinson survient partout dans le monde, dans tous les groupes ethniques, et affecte les deux sexes presque également ou avec juste une petite prédominance chez les hommes. Elle touche environ 1 % des sujets de plus de 60 ans à travers le monde et sa prévalence augmente exponentiellement avec l'âge entre 65 et 90 ans (Chrysostome and Tison, 2011; Lang and Lozano, 1998a).

L'âge moyen d'apparition de la maladie de Parkinson se situe entre 58 et 62 ans.

Dans des cas exceptionnels, la maladie de Parkinson peut survenir avant l'âge de 20 ans. On parle alors de *maladie de Parkinson juvénile* et cette forme doit faire rechercher des causes héréditaires ou génétiques.

Un début avant 40 ans est rare. On parle de *maladie de Parkinson à début précoce* qui ne concerne que 10% des patients.

80% des cas de maladie de Parkinson débutent entre 40 et 75 ans.

Les débuts après 80 ans sont beaucoup plus rares (Tanner, 1992).

2. Données pathologiques concernant la maladie de Parkinson

a) Quels sont les systèmes neurochimiques atteints dans la maladie de Parkinson ?

Le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson se situe au niveau de la substance noire mésencéphalique et est caractérisé par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques contenant de la neuromélanine et formant la voie nigrostriée. Cependant, les processus pathologiques de la maladie de Parkinson ne concernent pas seulement cette voie dopaminergique puisque des lésions touchent d'autres voies dopaminergiques mais également d'autres systèmes de neurotransmission. Les processus pathologiques de la maladie touchent, en effet, certains noyaux aminergiques du tronc cérébral (à la fois catécholaminergiques et sérotoninergiques), le noyau cholinergique basal de Meynert, des neurones de l'hypothalamus et de petits neurones corticaux (particulièrement dans le gyrus cingulaire et le cortex entorhinal) ainsi que le bulbe olfactif, les ganglions sympathiques et les neurones parasymphatiques intestinaux (Lang and Lozano, 1998a) (Figure 1).

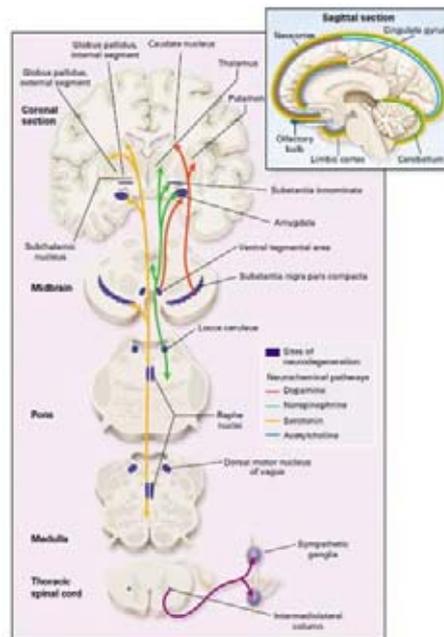


Figure 1. Sites de dégénérescence dans la maladie de Parkinson et voies neurochimiques associées.
D'après Lang et Lozano (1998a).

✚ Lésions du système dopaminergique mésencéphalique

Dans le système nerveux central, la majorité des neurones dopaminergiques se trouvent dans le mésencéphale où ont été identifiés cinq groupes de neurones dopaminergiques (Derkinderen and Damier, 2011) :

- La substance noire *pars compacta* située dans la partie ventrale du mésencéphale, en arrière du pédoncule cérébral. Les neurones dopaminergiques localisés dans cette région forment la majeure partie de la voie dopaminergique de projection vers le striatum: la voie nigrostriée.
- La région médiale et médioventrale (équivalente à l'aire tegmentale ventrale chez le rat) dont les neurones projettent principalement vers les structures limbiques et le cortex préfrontal
- Le groupe dopaminergique A8
- La partie latérale de la substance noire
- La région périacqueducale

Toutes les aires de projection dopaminergiques ne sont pas aussi sensibles à la dégénérescence neuronale. En effet, les lésions touchent une très grosse proportion des neurones dopaminergiques au sein de la substance noire *pars compacta* (les pertes neuronales

sont estimées à plus de 75%), tandis qu'elles épargnent la région périacqueducule et que la situation est variable dans les autres régions dopaminergiques mésencéphaliques (Hirsch et al., 1988). Même au sein de la substance noire *pars compacta*, les pertes neuronales tendent à être hétérogènes et semblent plus importantes dans le tiers ventrolatéral (pertes estimées à 60 à 70% au début des symptômes), suivi par le tiers médian et le tiers dorsal (Fearnley and Lees, 1991). Ce pattern de pertes neuronales semble relativement spécifique de la maladie de Parkinson (Lang and Lozano, 1998a). Les conséquences de cette dégénérescence neuronale au sein de la substance noire *pars compacta* sont une dénervation de la voie nigrostriée et donc une diminution de la dopamine au niveau striatal, principalement au niveau du putamen dorsolatéral (Kish et al., 1988; Leenders et al., 1990). Ce processus dégénératif expliquerait l'apparition progressive de la symptomatologie motrice parkinsonienne, principalement akinésie et rigidité.

✚ *Lésions dopaminergiques extra mésencéphaliques*

Des neurones dopaminergiques sont présents au niveau de la rétine et joueraient un rôle dans le contraste visuel. Une partie de ces neurones dopaminergiques dégénèrent dans la maladie de Parkinson, ce qui pourrait expliquer certains des troubles visuels présentés par les patients parkinsoniens (Harnois and Di Paolo, 1990).

Des neurones dopaminergiques, localisés dans la paroi du tube digestif, sont également atteints dans la maladie de Parkinson, ce qui pourrait donner lieu à certains troubles digestifs de la maladie comme, par exemple, la constipation (Singaram et al., 1995).

✚ *Lésions noradrénergiques de la maladie de Parkinson*

Dans le système nerveux central, les cellules noradrénergiques sont organisées en différents groupes cellulaires, classés d'A1 à A7, localisés dans le tronc cérébral, au niveau du bulbe rachidien et du pont (Figure 2) :

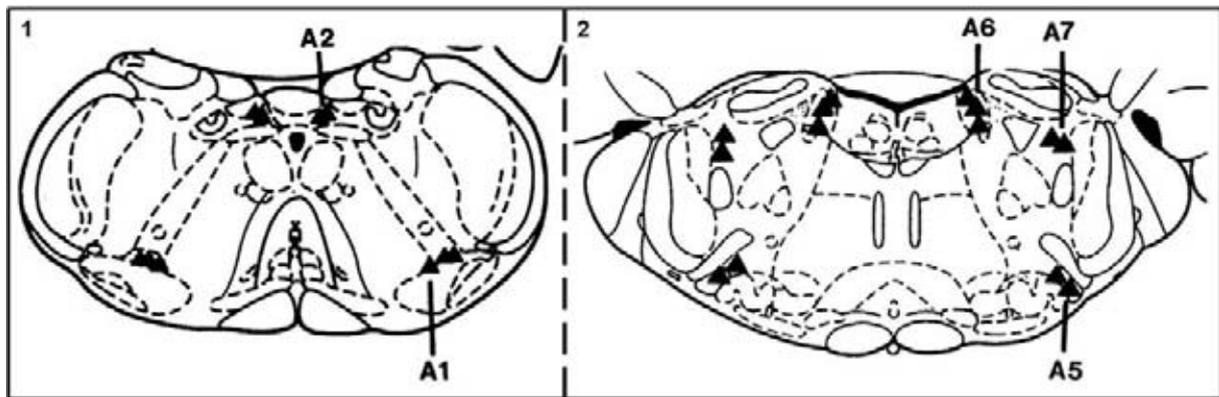


Figure 2. Groupes cellulaires noradrénergiques.

1 : groupes A1 et A2 localisés au niveau du bulbe rachidien. 2 : groupes A5, A6 et A7 pontins. Les groupes A3 et A4 (non représentés) sont respectivement localisés dans la formation réticulée bulbaire et autour du 4^{ème} ventricule. D'après Pertovaara (2006).

Deux principaux systèmes noradrénergiques peuvent être distingués (Delaville et al., 2011):

- Un système noradrénergique caudal correspondant aux groupes de neurones noradrénergiques localisés dans le bulbe rachidien.
- Un système noradrénergique plus rostral regroupant les groupes de neurones noradrénergiques localisés dans le pont, ce système rostral correspondant principalement au **locus coeruleus**.

Des lésions très sévères du locus coeruleus ont été retrouvées dans la maladie de Parkinson (Zarow et al., 2003) ainsi que des déficits noradrénergiques corticaux importants. Ces déficits pourraient avoir un rôle dans différentes manifestations de la maladie de Parkinson puisque la noradrénaline intervient, de par les larges projections du locus coeruleus vers différentes structures encéphaliques, dans l'éveil, l'attention, la réponse au stress mais également la modulation de la douleur.

✚ *Lésions cholinergiques de la maladie de Parkinson*

Des lésions neuronales sont également observées dans une importante structure cholinergique, le noyau basal de Meynert (Whitehouse, 1987). Cette dégénérescence pourrait être impliquée dans les troubles cognitifs présents chez certains patients parkinsoniens. De plus, des lésions du noyau pédonculopontin sont également rapportées et pourrait intervenir dans la survenue des troubles axiaux de la maladie de Parkinson, avec, par exemple, des troubles de l'équilibre.

Le noyau subcoeruleus, situé sous le locus coeruleus (contenant également des populations neuronales noradrénergiques) serait également atteint, expliquant en partie les troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson et notamment les troubles du comportement en sommeil paradoxal (avec perte de l'inhibition motrice pendant cette phase). Ces troubles font partie de la gamme de symptômes non moteurs que l'on retrouve chez de nombreux patients et qui surviennent parfois très tôt dans la maladie (Schenck et al., 1996).

✚ *Lésions sérotoninergiques de la maladie de Parkinson*

Des lésions sérotoninergiques ont été rapportées dans la maladie de Parkinson, avec notamment une perte neuronale importante au niveau des noyaux du raphé magnus, structures situées dans le tronc cérébral (Kovacs et al., 2003). Ces lésions sérotoninergiques pourraient être impliquées dans les troubles de l'humeur, et notamment la dépression (McCance-Katz et al., 1992), que l'on retrouve fréquemment dans la maladie de Parkinson. Les noyaux du raphé sont également impliqués dans les mécanismes de contrôles descendants de la douleur.

b) Pourquoi ces différents neurones dégèrent-ils ? Mécanismes de mort cellulaires

Les hypothèses concernant les mécanismes responsables de la mort de certaines populations neuronales dans la maladie de Parkinson impliquent différents facteurs comme :

✚ *Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif* (Derkinderen and Damier, 2011; Lang and Lozano, 1998a) :

La toxicité du MPTP est due à l'inhibition du complexe I (NADH-ubiquinone oxydoréductase) de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, conduisant à une perte d'énergie et à une mort cellulaire. Dans la maladie de Parkinson, une diminution de 30 à 40% de l'activité du complexe I a été démontrée dans la substance noire *pars compacta* et également, à de moindres degrés, dans d'autres tissus. Ce défaut d'activité pourrait contribuer à la défaillance énergétique des cellules, les prédisposant à d'autres substances toxiques ou à des problèmes génétiques ou augmentant leur prédisposition à l'apoptose.

Dans des conditions normales, il existe une stricte régulation de la production et de la destruction de différents oxydants puissants qui sont produits lors du métabolisme neuronal. Ces puissants oxydants incluent : le peroxyde d'hydrogène ainsi que des radicaux (espèces

contenant un électron libre ou plus) tels que le superoxyde, l'oxyde nitrique ou les radicaux hydroxyles. Ces molécules réagissent avec les acides nucléiques, les protéines, les lipides et d'autres molécules, altérant leur structure et causant des dommages cellulaires. La diminution d'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale dans la maladie de Parkinson (Greenamyre et al., 2001) pourrait entraîner la formation de radicaux oxygénés entraînant un stress oxydatif au sein des neurones.

L'accumulation intraneuronale de protéines de conformation anormale

Dans de nombreuses pathologies dégénératives, sont présents des agrégats anormaux de protéines. Dans la maladie de Parkinson, un rôle central de l' α -synucléine et du système ubiquitine-protéasome a été proposé. Cette protéine, constituée de 140 acides aminés, est essentiellement exprimée par les neurones. Elle est présente au niveau des terminaisons synaptiques et serait impliquée dans la transmission synaptique, dans la synthèse de dopamine, dans des voies de signalisation intracellulaires essentielles à la survie du neurone et dans la régulation du transporteur de la dopamine. Il est proposé que cette protéine, lorsqu'elle est mutée ou produite en excès, acquière une fonction toxique pour la cellule, en s'agrégeant sous la forme de protofibrilles, puis en fibrilles insolubles de type amyloïde et provoque une neurodégénérescence. Il a été proposé également que le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale soient impliqués dans l'agrégation de la protéine α -synucléine soit directement soit en inhibant le protéasome (Derkinderen and Damier, 2011).

L'ubiquitinylation des protéines représente un système d'étiquetage des protéines, qui vise à les marquer pour ensuite qu'elles soient détruites par le protéasome. L'activité de ce dernier serait diminuée dans la maladie de Parkinson, au sein de la substance noire *pars compacta* (McNaught and Olanow, 2003) et pourrait conduire donc à une accumulation anormale de protéine n'ayant pas pu faire l'objet d'une dégradation par le protéasome (Figure 3).

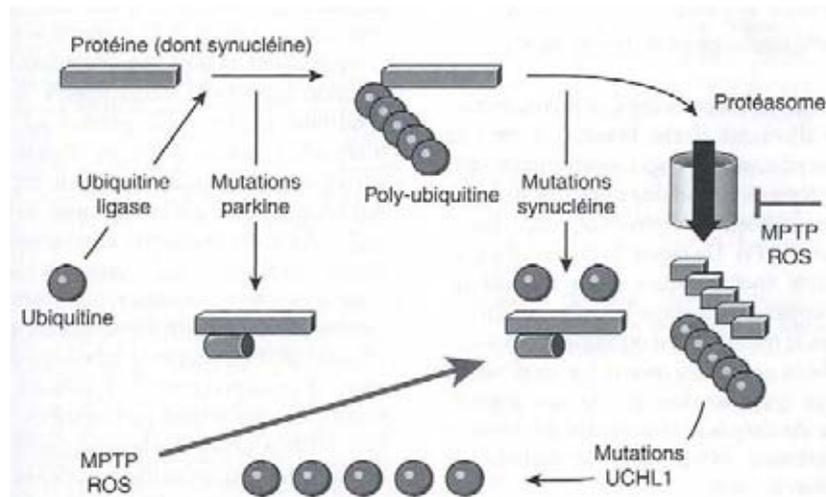


Figure 3. Phénomène conduisant à l'accumulation anormale de protéines dans les neurones au cours de la maladie de Parkinson.
D'après Derkinderen and Damier (2011).

c) Pourquoi les mécanismes de dégénérescence neuronale touchent-ils des populations neuronales particulières ?

Seuls certains des nombreux types de cellules nerveuses dans le système nerveux humain présentent une vulnérabilité à développer des agrégations protéiques. Les autres types neuronaux, même s'ils sont localisés à proximité immédiate des cellules nerveuses affectées, maintiennent leur intégrité morphologique et fonctionnelle.

Braak et collaborateurs (2004) ont proposé une hypothèse expliquant la vulnérabilité de ces types neuronaux particuliers (Figure 4). Les types cellulaires susceptibles d'être affectés partageraient, en effet, deux propriétés communes :

1) Ce sont tous des neurones de projection, avec des axones disproportionnellement longs et fins par rapport à la taille de leur soma. Contrairement à ces neurones, les neurones de circuits locaux et les cellules de projection présentant de courts axones (ex : petites cellules pyramidales des couches II et IV du néocortex, par exemple) sont résistants.

2) La seconde caractéristique des neurones vulnérables correspond à la myélinisation faible ou la non myélinisation de leur long axone de projection. Mais, bien que nécessaire, cette caractéristique ne suffit pas pour expliquer la formation des agrégats intra neuronaux.

L'inverse est également vrai : toutes les cellules nerveuses avec un axone long et robuste isolé par une gaine de myéline sont protégées de la formation des corps de Lewy durant toute l'évolution de la maladie de Parkinson.

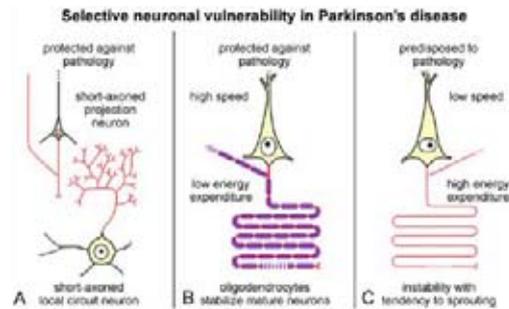


Figure 4. Vulnérabilité neuronale sélective dans la maladie de Parkinson.
D'après Braak et al. (2004).

3. Physiopathologie des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

Le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson correspond principalement à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta*. Cette structure est impliquée dans un ensemble de structures sous corticales : les ganglions de la base. Ces ganglions de la base sont composés du striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et ventral (noyau accumbens) et de noyaux fonctionnellement associés avec celui-ci : le globus pallidus externe et interne, le pallidum ventral, le noyau sous-thalamique et la substance noire *pars compacta* et *pars reticulata*.

Ces structures présentent une organisation fonctionnelle en circuits ce qui les relie au cortex et au thalamus (Figure 5) mais également à des noyaux du tronc cérébral comme le noyau pédonculopontin.

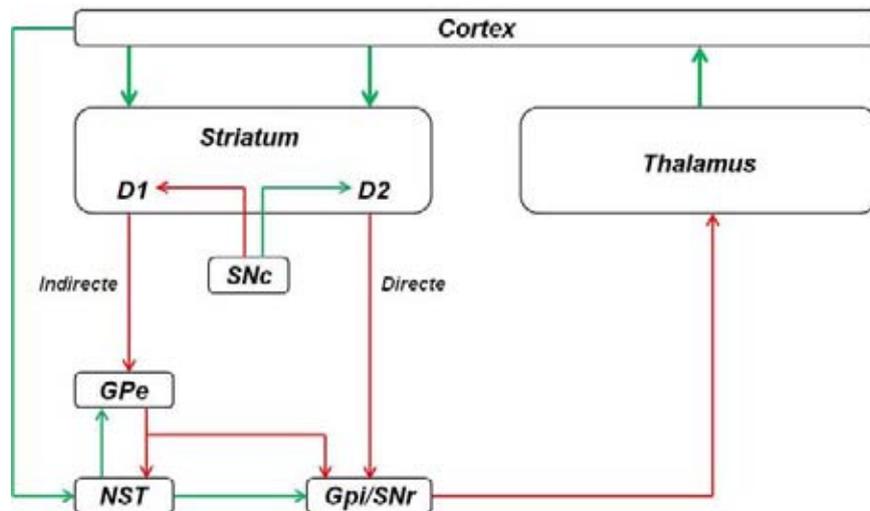


Figure 5. Schéma simplifié de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base (circuit moteur).

Flèches rouges : connexions inhibitrices ; Flèches vertes : connexion excitatrices ; D1, D2 : Récepteurs dopaminergiques D1 et D2 ; GPe : Globus pallidus externe ; GPi : Globus pallidus interne ; NST : Noyau sous-thalamique ; SNc : Substance noire pars compacta ; SNr : Substance noire pars reticulata. D'après Fraix (2011) et DeLong et Wichmann (2007).

Le striatum et le noyau sous-thalamique reçoivent des influx nerveux organisés topographiquement en provenance du cortex cérébral. Le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata* constituent, en quelque sorte, la porte de sortie du circuit vers le thalamus (et le tronc cérébral). Les connexions entre striatum et ces structures de sortie sont organisées en une voie monosynaptique inhibitrice directe et une voie polysynaptique excitatrice indirecte incluant le globus pallidus externe et le noyau sous-thalamique. Globus pallidus interne et substance noire *pars reticulata*, étant donnée leur activité GABAergique, inhibent de façon tonique les neurones de projections thalamocorticaux au niveau des noyaux thalamiques ventral antérieur, ventrolatéral et intralaminaires (DeLong and Wichmann, 2007).

Classiquement, il est considéré que la déficience dopaminergique de la maladie de Parkinson est associée à une augmentation de l'activité des deux noyaux GABAergiques de sortie des ganglions de la base, le globus pallidus interne et la Substance noire *pars reticulata*. L'action accrue de ces structures se déclencherait par deux mécanismes au moins :

- Une inhibition réduite par la voie GABAergique directe en provenance du striatum
- Une excitation excessive par la voie indirecte contenant deux connexions inhibitrices, la première allant du striatum vers le globus pallidus externe et la seconde du globus pallidus externe vers le noyau sous-thalamique. Ce noyau sous-thalamique excite le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata* via le glutamate.

Dans le striatum, les neurones GABAergiques qui projettent vers le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata* portent une majorité de récepteurs D1 de la dopamine tandis que les neurones striataux projetant vers le globus pallidus externe (voie indirecte) portent surtout des récepteurs D2. La dopamine exerce des effets différents sur ces deux types de récepteurs et donc sur les deux sous populations de neurones de projection du striatum. Elle excite ceux exprimant les récepteurs D1 et inhibent ceux exprimant les récepteurs D2. En condition physiologique, il existe une balance d'activité entre les voies directes et indirectes sur le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata*. Le déficit en dopamine dans la maladie de Parkinson cause un déséquilibre entre les deux voies avec une hyperactivité de la voie indirecte, résultant en des impulsions glutamatergiques excessives du noyau sous-thalamique vers le globus pallidus interne et la substance noire *pars reticulata*, et une hypoactivité de la voie directe inhibitrice GABAergique, désinhibant donc davantage globus pallidus interne et substance noire *pars reticulata*. Du fait que ces deux structures utilisent le GABA comme neurotransmetteur, l'augmentation de leurs sorties vers le thalamus conduit à une inhibition excessive de celui-ci et donc une diminution d'activité des noyaux thalamiques mais également du tronc cérébral qui reçoivent ces influx inhibiteurs (Figure 6).

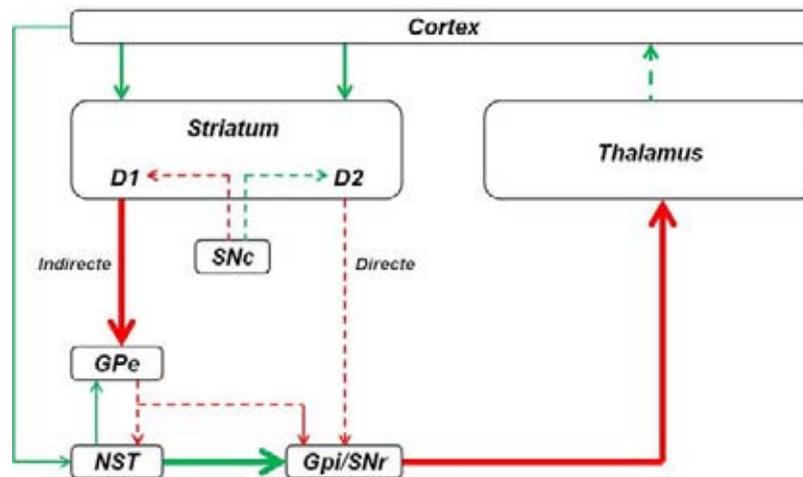


Figure 6. Schéma de l'organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base en situation pathologique dans la maladie de Parkinson.

D'après Fraix (2011) et DeLong et Wichmann (2007).

L'inhibition thalamique excessive conduit à une moindre activité du système moteur cortical, ce qui provoque les symptômes moteurs classiques de la maladie de Parkinson tandis que les projections inhibitrices vers les aires locomotrices du tronc cérébral pourraient contribuer à des anomalies de la marche et des problèmes de posture. Des études en tomographie par

émission de positons (TEP) ont montré que la suppression de l'akinésie par les médicaments dopaminergiques était associée à une augmentation d'activité dans l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur anormalement sous actifs, aires qui sont impliquées dans l'initiation du mouvement. La dopamine pourrait donc réduire la sortie inhibitrice excessive en provenance des noyaux des ganglions de la base. En effet, le taux élevé de décharges neuronales du globus pallidus interne, à la fois chez des singes MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) et des patients parkinsoniens, diminue avec l'administration d'un puissant agoniste dopaminergique, l'apomorphine (Jenkins et al., 1992; Lang and Lozano, 1998b).

Ce modèle classique a été depuis complété par des informations récentes concernant l'organisation fonctionnelle de ces structures qui rendent compte d'une complexité plus importante que décrite dans le modèle classique (pour revue, voir : Obeso et al., 2008).

B. Les signes moteurs de la maladie de Parkinson

Les signes initiaux de la maladie de Parkinson les plus fréquents et les plus caractéristiques sont les symptômes moteurs appartenant à la triade parkinsonienne : tremblement de repos, akinésie et rigidité. Nous allons, dans un premier temps, décrire brièvement ces différents signes.

1. Les symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson

a) Le tremblement de repos

Ce tremblement est décrit comme une sensation de vibration d'abord interne qui ensuite devient visible. Dans la maladie de Parkinson, ce tremblement de repos apparaît ou peut être majoré dans des situations de stress, d'émotion ou de fatigue. Bien qu'il soit le signe le plus connu de la maladie, il est néanmoins absent chez 30 à 40% des patients. Initialement, ce tremblement de repos est le plus souvent unilatéral, prédominant au niveau des extrémités distales du membre supérieur (le patient semble « rouler une cigarette » ou « émietter du pain »). Il est donc présent au repos, lorsque le patient est en position de relâchement musculaire et est plutôt lent (d'une fréquence d'oscillations rythmiques de 4 à 6 Hz). Ce

tremblement de repos disparaît lors de l'exécution de mouvements volontaires, au maintien postural et pendant le sommeil (Defebvre, 2011).

b) La bradykinésie/l'akinésie

La bradykinésie correspond à une lenteur des mouvements volontaires et peut aller jusqu'à une incapacité à réaliser un mouvement. On parle alors d'akinésie. Cette perturbation des mouvements volontaires est caractérisée initialement par une gêne fonctionnelle lors de la réalisation des actes de la vie quotidienne comme, par exemple, l'habillage ou le déshabillage, l'hygiène corporelle, le repas. Une micrographie peut apparaître précocement lors du début unilatéral de la maladie de Parkinson, si la main dominante est affectée. Cela donne lieu à une écriture irrégulière et lente caractérisée par une diminution progressive de la taille des lettres. La voix devient faible et les mimiques du visage s'appauvrissent donnant au patient une expression figée.

Au stade initial de la maladie de Parkinson, lorsque l'akinésie prédomine aux membres inférieurs, un trouble de la marche peut également être constaté et correspondre à une réduction de l'amplitude des pas ou un démarrage hésitant (Defebvre, 2011).

c) La rigidité

La rigidité résulte d'une augmentation du tonus musculaire. Le patient la ressent comme une tension musculaire qui peut être particulièrement douloureuse. Elle est également asymétrique au début de la maladie et prédomine sur les muscles fléchisseurs. Cette rigidité est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Lors de l'examen clinique, lors de la mobilisation passive du membre, elle se manifeste par des mouvements saccadés (la rigidité cède par à-coups : on parle du phénomène de « la roue dentée »). Elle se manifeste également par une diminution du balancement des bras lors de la marche.

Le patient parkinsonien peut également présenter des anomalies de posture avec une posture légèrement fléchie liée principalement à l'hypertonie présente au niveau de la tête, des épaules ou du tronc (Figure 7).



Figure 7. Posture légèrement fléchie et expression faciale figée d'un patient parkinsonien.
D'après Lees et al. (2009).

Les signes inauguraux les plus caractéristiques de la maladie de Parkinson sont donc moteurs et forment ce que l'on nomme la « triade parkinsonienne ». Cependant, depuis quelques années, d'autres signes précoces et inauguraux de la maladie de Parkinson ont été découverts et font partie du spectre des signes non moteurs. Il s'agit, par exemple, de déficits olfactifs ou de troubles du comportement en sommeil paradoxal. Nous reviendrons brièvement sur ce point ultérieurement.

2. Les complications motrices de la maladie de Parkinson

Les complications motrices sont presque constantes au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Parmi ces complications, on distingue les fluctuations motrices, qui correspondent à la résurgence des symptômes parkinsoniens, et les dyskinésies induites par la lévodopa. Ces complications motrices sont en lien avec la stratégie thérapeutique par dopathérapie appliquée dans la maladie de Parkinson (Defebvre, 2011).

Les fluctuations motrices sont parfois prévisibles, c'est-à-dire rythmées par le traitement dopaminergique, parfois imprévisibles (Quinn, 1998). Elles sont liées au fait qu'après quelques années de traitement médicamenteux, ce dernier n'agit plus que par intermittence et entraîne donc des fluctuations d'efficacité. Ces fluctuations motrices sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Fluctuations motrice de la maladie de Parkinson.

<i>Fluctuations motrices prévisibles</i>
Akinésie de fin de dose
Akinésie matinale
Akinésie nocturne
<i>Fluctuations motrices imprévisibles</i>
Akinésie nycthémérale
Akinésie paradoxale
Effet « On/Off »

D'après Defebvre (2011).

Les dyskinésies induites par la lévodopa sont présentes chez un tiers des patients parkinsoniens après quelques années de traitement (en moyenne 4 à 6 ans). Les principaux facteurs de risque pour le développement de ces dyskinésies correspondent à un âge précoce de début de maladie, une importante dénervation dopaminergique et un traitement par lévodopa. Leur développement serait en lien avec des phénomènes de plasticité synaptique et de mémoire cellulaire au niveau striatal. En effet, des modifications à la fois fonctionnelles et morphologiques des neurones striataux peuvent expliquer les dyskinésies : après plusieurs années de traitement par lévodopa, la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques liée au traitement dopaminergique, associée à la dénervation dopaminergique pourraient entraîner des modifications biochimiques au sein de neurones épineux striataux et plus précisément un phénomène de sensibilisation des récepteurs (Derkinderen and Vidailhet, 2002).

C. Les traitements

1. *Traitements médicamenteux*

Les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson restent actuellement symptomatiques et visent à restaurer le déficit dopaminergique responsable des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Il n'existe pas encore de traitement ayant montré une efficacité sur la prévention de la maladie ni sur sa progression (Rascol et al., 2003), même si la rasagiline semble avoir un effet « *disease-modifying* » (Olanow et al., 2009; Rascol et al., 2011).

Ces traitements agissent à différents niveaux de la transmission synaptique. La figure 8 représente une synapse dopaminergique et localise l'action des principaux traitements dopaminergiques de la maladie de Parkinson.

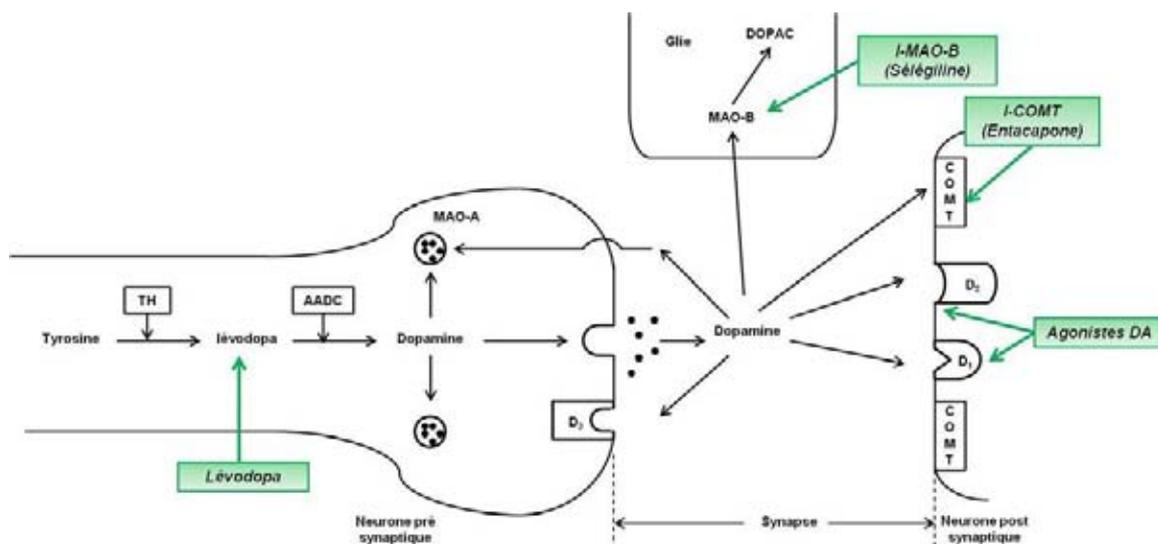


Figure 8. Synapse dopaminergique striatale et mécanisme d'action des principaux traitements médicamenteux dopaminergiques.

AADC : Dopa décarboxylase ; D1/D2/D3 : Récepteurs dopaminergiques ; COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; I-COMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase ; MAO-A/MAO-B : monoamine oxydase A/B ; I-MAO-B : inhibiteur de la monoamine oxydase B ; TH : tyrosine hydroxylase.

Les traitements médicamenteux dopaminergiques antiparkinsoniens sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Traitements médicamenteux visant les symptômes parkinsoniens en fonction de leur mécanisme d'action.

Traitements	Favorisent la synthèse dopaminergique	Activent des récepteurs spécifiques	Prolongent la disponibilité dopaminergique	Prolongent la biodisponibilité de la Levodopa
Dopaminergiques	<i>Levodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase</i>	<i>Agonistes dopaminergiques</i>	<i>Inhibiteurs de la MAO-B</i>	<i>Inhibiteurs de la COMT</i>
		Apomorphine †		
		Bromocriptine		
		Cabergoline		
		Dihydroergocriptine		
		Lisuride		
		Pergolide		
		Piribedil		
		Pramipexole		
		Ropinirole		
Rotigotine				
Antiglutamatergiques			Amantadine §	
			Benzotropine Biperiden Orphenadrine Procyclidine Trihexyphenidyl	Entacapone Tolcapone ‡
Anticholinergiques				

† Non disponible en administration orale ; ‡ Utilisation restreinte ou suspendue dans de nombreux pays du fait d'une toxicité hépatique ; § Mécanismes d'action mal connus. D'après Rascol et al. (2003).

2. Traitements chirurgicaux

a) Introduction

Les traitements chirurgicaux de la maladie de Parkinson sont apparus bien avant l'avènement de la dopathérapie dans les années 1970. En effet, dès le début du XX^{ème} siècle, le traitement chirurgical de la maladie consistait à réaliser des lésions du faisceau corticospinal dans le but de soulager les tremblements de repos des patients. Dans les années 1950 et 1960, sont apparues des techniques neurochirurgicales plus ciblées avec, par exemple, la réalisation de lésions dans l'anse lenticulaire et le globus pallidus ou de thalamotomies dont avaient été démontrés les effets bénéfiques sur le tremblement parkinsonien et la rigidité. L'avènement de la dopathérapie associé à la variabilité des techniques d'approche chirurgicale et de leurs résultats cliniques ont marqué, dans les années 1970, le déclin du traitement chirurgical de la maladie par ces approches lésionnelles.

La technique de stimulation cérébrale profonde était, historiquement, utilisée lors d'opérations neurochirurgicales pour vérifier l'emplacement précis d'une cible fonctionnelle cérébrale à léser. Cependant, dès 1987, découverte a été faite de la possibilité de mimer les effets d'une lésion par stimulation cérébrale profonde à haute fréquence. Depuis les années 1990, cette découverte, associée aux limites des traitements médicamenteux à visée dopaminergique (induisant à long terme des problèmes de fluctuations motrices et de dyskinésies), aux progrès réalisés en imagerie stéréotaxique et aux améliorations des connaissances concernant les ganglions de la base, a suscité un regain d'intérêt pour le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, et notamment pour la technique de stimulation cérébrale profonde. En effet, cette technique constitue une procédure alternative à la chirurgie lésionnelle puisque, comme nous l'avons dit, elle permet, à haute fréquence, de mimer les effets d'une lésion, tout en étant réversible et ajustable. La stimulation cérébrale profonde a donc été introduite dans le champ des modalités de traitement de la maladie de Parkinson et a été appliquée à différentes structures anatomiques profondes (figure 9) comme:

- ✚ Le noyau ventral intermédiaire du thalamus dont la stimulation chronique permet de soulager le tremblement de repos (Benabid et al., 1991) et qui a été la première cible anatomique de la stimulation cérébrale profonde, proposée pour soulager le tremblement de repos parkinsonien, réfractaire à la lévodopa (Benabid et al., 1991; Benabid et al., 1987). Cette technique peut rester une option chirurgicale valable pour

traiter le tremblement handicapant, par exemple chez des patients âgés, lorsque d'autres cibles ne sont pas applicables (Hariz et al., 2008).

- ✚ Le globus pallidus interne dont il a été montré que la stimulation à haute fréquence permettait de soulager les symptômes moteurs tels que la bradykinésie et la rigidité (Siegfried and Lippitz, 1994). Son effet a également été démontré sur la réduction des dyskinésies liées à la lévodopa et sur le tremblement de repos (Andrade et al., 2009).
- ✚ Le noyau pédonculopontin dont la stimulation pourrait permettre une amélioration des troubles axiaux comme les troubles de la marche mais avec des effets peu satisfaisants sur la fonction motrice en général dans la maladie de Parkinson (Ferraye et al., 2010). De plus, contrairement aux autres structures, on ne dispose pas de données concernant l'effet de la stimulation à long terme de cette structure avec seulement des données à deux ans au maximum (Mazzone et al., 2011).
- ✚ Le noyau sous-thalamique qui s'est assez vite révélé être une cible de choix pour le traitement de la maladie de Parkinson. En effet, l'hyperactivité de ce noyau sous-thalamique a été découverte comme jouant un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson (DeLong et al., 1985) et la lésion de cette structure permettait de d'améliorer les symptômes parkinsoniens induits chez des modèles animaux de maladie de Parkinson (singés traités au MPTP). De plus, Benazzouz et collaborateurs ont démontré, quelques années plus tard, toujours sur des modèles animaux de maladie de Parkinson, que les symptômes parkinsoniens induits par le MPTP chez des singés étaient abolis par la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence du noyau sous-thalamique (Benazzouz et al., 1993). C'est cette même année 1993 que cette technique de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique a été introduite dans le traitement de formes fluctuantes sévères de maladie de Parkinson (Pollak et al., 1993). Depuis, de nombreux patients ont pu bénéficier de ce traitement par stimulation haute fréquence de cette structure anatomique et il a été clairement montré que cette technique permettait une amélioration importante de différents symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

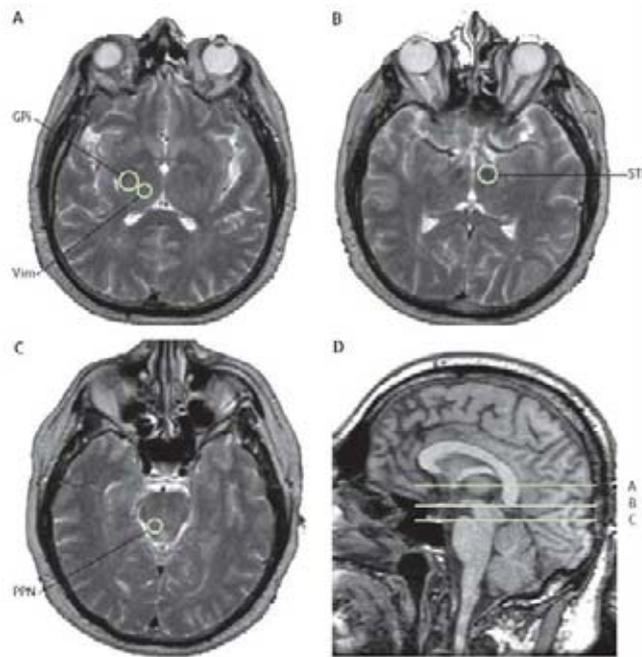


Figure 9. Principales structures anatomiques ciblées par la stimulation cérébrale profonde.
 Les coupes axiales correspondent à la commissure antérieure (A), au colliculus supérieur (B) et inférieur (C).
 GPI : Globus Pallidus interne ; PPN : Noyau pédonculopontin ; STN : noyau sous-thalamique ; Vim : Noyau Ventral intermédiaire du thalamus. D'après Fasano et al. (2012).

b) La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

✚ Mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

Malgré l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde en tant que traitement de la maladie de Parkinson depuis plus de 20 ans, ses mécanismes d'action demeurent mal connus. Cependant, cette technique permet, à haute fréquence, c'est-à-dire une fréquence supérieure à 50 Hz, en général 130 Hz, de reproduire les effets d'une lésion de la structure stimulée.

Il est probable que différents mécanismes soient impliqués pour produire cette inhibition fonctionnelle. Garcia et collaborateurs proposent qu'une stimulation à haute fréquence appliquée de façon synchrone à large population neuronale pourrait non seulement (1) interrompre l'activité pathologique au sein du noyau sous-thalamique et (2) imposer un nouveau pattern d'activité aux neurones du noyau sous-thalamique (Garcia et al., 2005).

Benabid et al, dans leur récente revue de littérature sur la stimulation cérébrale profonde (Benabid et al., 2009), précisent que cette action de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pour avoir lieu à travers différents sous-mécanismes : elle pourrait induire (1) un brouillage du message neuronal transmis à travers la structure stimulée et une désynchronisation des oscillations anormales, (2) un arrêt ou une forte inhibition de la

décharge neuronale, (3) un effet double, combinant une excitation et une induction de salves de décharge haute fréquence et (4) une inhibition de la production ou de la libération de certains neurotransmetteurs et hormones.

✚ *Résultats cliniques de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique*

De nombreuses études se sont intéressées à l'évaluation des effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur le versant moteur de la maladie de Parkinson. Globalement, leurs résultats rapportent que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique permet une amélioration très importante de l'état moteur des patients, amélioration qui touche les différents symptômes moteurs de la maladie (tremblement, akinésie, rigidité). Cet effet est constaté très tôt après implantation des électrodes de stimulation (dès 3 mois) et se maintient dans le temps (The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease study group, 2001; Castrioto et al., 2011; Deuschl et al., 2006; Fasano et al., 2010; Follett et al., 2010; Herzog et al., 2003; Houeto et al., 2000; Krack et al., 2003; Krack et al., 1997; Limousin et al., 1998; Limousin et al., 1995a; Limousin et al., 1995b; Moro et al., 2010; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Weaver et al., 2009; Zibetti et al., 2011). Ces différentes études montrent également que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est à l'origine d'une diminution très significative des doses de traitements médicamenteux antiparkinsoniens, ce qui induit une amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa. Cela permet une amélioration importante de la qualité de vie des patients.

II. ... *MAIS PAS SEULEMENT : LES SYMPTOMES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON*

A. Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson : généralités, description

Dans la maladie de Parkinson, les signes moteurs ont longtemps été au centre des préoccupations et de la prise en charge de la maladie, les symptômes non moteurs étant peu considérés. Cependant, dès ses premières descriptions en 1817, James Parkinson ne définissait pas cette maladie de Parkinson comme un trouble moteur uniquement mais évoquait déjà des symptômes tels que les troubles du sommeil, la constipation, l'incontinence urinaire, l'hyper-sialorrhée ou la dysphagie. Depuis quelques années, un intérêt croissant est apparu dans les travaux de recherche pour les symptômes que l'on nomme non moteurs, suscitant par la même occasion un regain d'intérêt chez les cliniciens qui, à présent, recherchent plus systématiquement ces signes. Ces derniers sont, néanmoins, de diagnostic et de prise en charge plus difficile. En effet, sous le chapeau de « symptômes non moteurs » sont regroupés tout un ensemble de troubles polymorphes qui peuvent fluctuer ou non comme les signes moteurs et donc être sous le contrôle des voies dopaminergiques ou liés à la dégénérescence d'autres circuits. Ces symptômes non moteurs concernent 90% des patients parkinsoniens et ils peuvent survenir, pour certains d'entre eux, très précocement, aux stades pré-moteurs de la maladie de Parkinson.

1. *Les signes pré-moteurs*

La maladie de Parkinson peut avoir une phase pré-motrice, durant laquelle, des signes, désignés donc comme « pré-moteurs », font leur apparition. Ces principaux signes pré-moteurs correspondent à des déficits olfactifs, des troubles du comportement en sommeil paradoxal, de la dépression et de la constipation et peuvent précéder l'apparition des symptômes moteurs de plusieurs années (Abbott et al., 2001; Nilsson et al., 2001; Ponsen et al., 2004; Postuma et al., 2006). Cependant, ces symptômes non moteurs surviennent également durant les stades

tardifs de la maladie de Parkinson. Ils font donc partie intégrante de la vie du patient durant toute sa maladie, c'est-à-dire de la phase prémotrice à la phase évoluée (Hawkes et al., 2010). Les symptômes préMOTEURS de la maladie, comme la perte de l'odorat, en association avec, par exemple, les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou la constipation, pourraient permettre une identification très précoce d'une population à risque de développer une maladie de Parkinson. Cela pourrait devenir très intéressant si, par exemple, de nouvelles stratégies neuroprotectrices étaient développées. Outre ces quatre symptômes, d'autres signes non moteurs peuvent survenir également très tôt tels que la somnolence diurne excessive, les troubles visuels, l'apathie, la fatigue et la douleur centrale parkinsonienne (Metta et al., 2010). Il existe donc un grand nombre de symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson, dont certains ne répondent pas aux traitements dopaminergiques et qui peuvent survenir durant différents stades de la maladie. Selon les travaux de Braak et collaborateurs, cela pourrait coïncider avec l'apparition progressive à travers le tronc cérébral puis les structures supérieures des lésions pathologiques à type de corps de Lewy (Braak et al., 2004). En effet, ces derniers ont développé l'hypothèse d'un développement progressif des processus pathologiques de la maladie de Parkinson selon une voie ascendante et évoluant selon 6 stades (Figure 10).

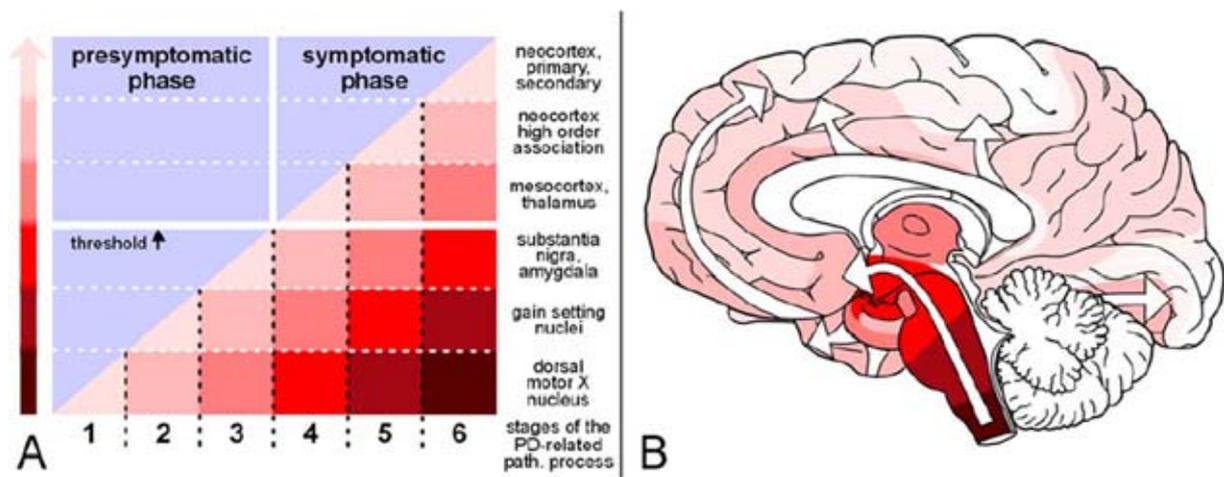


Figure 10. Phase pré symptomatique et symptomatique de la maladie de Parkinson.

A : Phase pré symptomatique marquée par l'apparition des corps et neurites de Lewy dans les cerveaux de personnes asymptomatiques. Dans la phase symptomatique, le seuil neuropathologique individuel est dépassé. La pente et l'intensité de la coloration rouge dans les aires sous la diagonale suggèrent une sévérité croissante de la pathologie dans les régions cérébrales vulnérables indiquées à droite. B : Représentation du processus pathologique ascendant (flèches). D'après Braak et al. (2004).

Ce processus pathologique débiterait, au stade 1, selon Braak, par une dégénérescence au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague, du bulbe olfactif et du noyau olfactif antérieur, ce qui pourrait refléter l'apparition précoce des troubles de l'odorat chez les patients et progresserait ensuite dans le tronc cérébral pour atteindre, au stade 2 par exemple, des noyaux du tronc cérébral comme les noyaux du raphé, le locus coeruleus, la portion magnocellulaire de la formation réticulée, etc. Les lésions de la substance noire, elles, apparaissent ultérieurement, au stade 3 de Braak.

2. Quels sont les symptômes non moteurs ?

Les symptômes non moteurs peuvent être résumés comme suit (Azulay et al., 2011; Chaudhuri et al., 2006a; Chaudhuri and Schapira, 2009; Metta et al., 2010) :

Tableau 3. Spectre des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson. D'après Metta et al. (Metta et al., 2010) et Azulay et al. (Azulay et al., 2011).

Spectre des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson

Symptômes neuropsychiatriques

Dépression, anxiété, apathie, hallucinations, illusions, délire (pouvant être induit par le traitement), troubles cognitifs (Démence), syndrome de dysrégulation dopaminergique, troubles impulsifs, attaques de panique

Dysautonomie

Hypersialorrhée

Troubles gastro-intestinaux : gastroparésie, constipation, troubles de la déglutition

Hypotension artérielle orthostatique

Troubles vésicosphinctériens

Troubles sexuels

Troubles respiratoires

Autres troubles végétatifs : hyperséborrhée, troubles vasomoteurs, amaigrissement, anomalies de thermorégulation et de sudation

Troubles du sommeil et symptômes

Troubles du comportement en sommeil paradoxal (possiblement pré moteur)

Somnolence diurne excessive, attaques de sommeil de type « narcolepsie »

Syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques des jambes

Insomnie

Apnée du sommeil

Troubles sensoriels

Douleurs : nociceptives, neuropathiques

Trouble de l'odorat

Troubles visuels (diplopie, vision trouble, anomalie de vision des couleurs)

Fatigue

Centrale, périphérique

Ces différentes manifestations cliniques peuvent donc être regroupées en différentes grandes catégories : les symptômes neuropsychiatriques, dysautonomiques, les troubles du sommeil, la fatigue et les troubles sensoriels. Nous allons, ici, revenir, de façon générale sur ces cinq grandes catégories.

✚ *Les symptômes neuropsychiatriques*

Parmi les signes neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson, la dépression est un symptôme particulièrement important. Sa survenue peut précéder les symptômes moteurs et elle surviendrait chez 30 à 40% des patients parkinsoniens avec un impact important sur leur qualité de vie (Metta et al., 2010).

Certains des symptômes neuropsychiatriques semblent directement liés à la prise de traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Il s'agit du syndrome de dysrégulation dopaminergique et des troubles impulsifs. En effet, ces symptômes semblent liés à un comportement addictif et de recherche de récompense dû à une réponse anormale du système limbique au traitement dopaminergique, et particulièrement aux agonistes dopaminergiques. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique peut donc être lié à une consommation excessive de lévodopa.

Parmi ces symptômes neuropsychiatriques, on classe également les troubles cognitifs. Parmi eux, on retrouve la démence qui survient chez un nombre important de patients parkinsoniens à un stade avancé de la maladie (80%) mais également des troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*) peuvent être retrouvés chez des patients nouvellement diagnostiqués (24% environ) (Metta et al., 2010).

✚ *La dysautonomie (D'après Azulay et al. (2011))*

Comme le montre le tableau 3, les troubles du système nerveux autonome sont très variables d'un patient à l'autre dans la maladie de Parkinson. Cette variabilité pourrait témoigner de l'extension importante des lésions anatomopathologiques à différentes structures du système nerveux : noyaux latéraux de l'hypothalamus, noyau dorsal du vague, locus coeruleus, noyau d'Edinger-Westphal, colonnes intermédiolatérales de la moelle épinière, ganglions sympathiques périphériques. En règle générale, les manifestations dysautonomiques restent relativement discrètes dans les premières années de la maladie de Parkinson (ce qui la distingue de l'atrophie multisystématisée). Cependant, ces signes sont constants au cours de l'évolution de la maladie, notamment au stade des complications motrices. Ils altèrent principalement les fonctions digestives, cardiovasculaires, vésicosphinctériennes et

respiratoires. Leur intensité est très variable d'un patients à l'autre : ils sont parfois très discrets, parfois très handicapants avec altération importante de la qualité de vie. Les traitements antiparkinsoniens sont rarement capables de contrôler ces symptômes.

La fatigue

La fatigue est souvent associée avec la maladie de Parkinson. Elle apparaît au cours de la maladie et est souvent difficile à différencier des problèmes de somnolence. Ce symptôme se révèle très souvent invalidant puisque 28% des patients parkinsoniens estiment qu'elle fait partie des 3 symptômes les plus invalidants. Elle est, la plupart du temps, ressentie comme différente de l'impression de fatigue que les patients pouvaient présenter avant le début de leur maladie de Parkinson (Friedman and Friedman, 2001).

Les troubles du sommeil

Ces symptômes, et notamment les troubles du comportement en sommeil paradoxal, peuvent apparaître très précocement, au stade pré moteur de la maladie de Parkinson. La perturbation de la qualité du sommeil est très fréquemment rapportée par les patients parkinsoniens (près de trois quarts des patients) avec principalement des problèmes d'insomnie. Ceci pourrait provenir d'un dérèglement des cycles circadiens lié aux lésions survenant au niveau des centres régulateurs du sommeil et de la vigilance : le locus coeruleus, les noyaux du raphé médians du pont et le noyau pédonculopontin (d'après Azulay et al. (2011)).

Les troubles sensoriels

Cette catégorie regroupe différents symptômes tels que l'hyposmie, les troubles visuels ou la douleur qui présentent là encore un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Les troubles olfactifs semblent être un marqueur préclinique de la maladie de Parkinson. Ils affectent une très grande proportion de patients (jusqu'à 90%) (Chaudhuri et al., 2006a). Les troubles visuels, quant à eux, affectent la discrimination des couleurs et la sensibilité au contraste. Ces difficultés de discrimination visuelle pourraient être en partie liées aux lésions dopaminergiques extrastriatales qui affectent les neurones innervant la rétine (Harnois and Di Paolo, 1990).

Nous reviendrons plus largement sur les symptômes douloureux de la maladie de Parkinson dans le chapitre suivant (chapitre III de la partie « Contexte des travaux »).

B. Prévalence des symptômes non moteurs et incidence sur la qualité de vie des patients

Les symptômes non moteurs restent moins bien reconnus par rapport aux symptômes moteurs classiques. Cette mauvaise reconnaissance vient notamment du fait qu'ils sont souvent moins signalés par les patients lors des consultations avec leur neurologue. Cela a été pointé du doigt par une étude récente (Chaudhuri et al., 2010). Ces auteurs ont, en effet, soumis consécutivement le questionnaire NMSQuest (*Non Motor Symptoms Questionnaire*) (Chaudhuri et al., 2006b), outil mis au point pour évaluer les différents symptômes non moteurs chez les patients parkinsoniens, à 242 patients, de trois pays différents (Royaume-Unis, Allemagne et Espagne). Les patients devaient indiquer la présence ou non des différents symptômes non moteurs à l'aide du questionnaire et ensuite indiquer s'ils avaient déjà évoqué ces symptômes avec leur médecin. Les résultats de cette étude montrent que le nombre moyen de symptômes non moteurs était de 11 chez les patients parkinsoniens et que près de 5 n'avaient pas été déclarés par les patients auparavant (soit environ 43% des symptômes non moteurs). Des résultats similaires ont été rapportés à l'aide du même outil par l'équipe de Martinez-Martin (Martinez-Martin et al., 2007) avec une moyenne de 10 symptômes non moteurs par patients. Enfin, une étude italienne (PRIAMO) a montré un total de 8 symptômes par patients. La prévalence des principaux symptômes non moteurs trouvés dans ces trois études est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4. Prévalence des principaux signes non moteurs dans deux études utilisant le NMSQuest (Chaudhuri et al., 2010; Martinez-Martin et al., 2007) et l'étude PRIAMO (Barone et al., 2009).

Etudes	Symptômes							
	Urinaires	Dépression	Sommeil	Fatigue	Gastro-intestinaux	Sexuels	Cognitifs	Autres
Martinez-Martin et al., 2007	Urgence: 55,8% Nycturie: 61,9%	Tristesse: 50,1% Anxiété: 45,3%	Insomnie: 45,7% RBD: 35,6%	31,1%	Écoulement salivaire: 41,5% Constipation: 52,4%	34%	Mémoire: 44,8% Concentration: 45,7% Apathie: 34,6%	Douleur: 28,7%
Chaudhuri et al., 2010	Urgence: 59,9% Nycturie: 64,9%	Tristesse: 48,8% Anxiété: 41,7%	Insomnie: 47,3% RBD: 38,7%	35%	Écoulement salivaire: 41,7% Constipation: 47%	37,3%	Mémoire: 51,2% Concentration: 45,7%	Douleur: 45,9%
Barone et al., 2009	Urgence: 35% Nycturie: 54,6%	Tristesse: 22,5% Anxiété: 55,8%	Insomnie: 36,9% RBD: 29,6%	58,1%	Écoulement salivaire: 31,1% Constipation: 27,5%	19,6%	Mémoire: 25,1% Concentration: 31,4% Apathie: 21%	Douleur: 20,8%

D'après Chaudhuri et al. (2011).

De plus, la prévalence de ces symptômes non moteurs augmente significativement avec la progression de la maladie de Parkinson. En effet, Martinez-Martin et collaborateurs ont, par exemple, montré que le score total au NMSQuest était corrélé significativement avec le stade de Hoehn et Yahr (Figure 11).

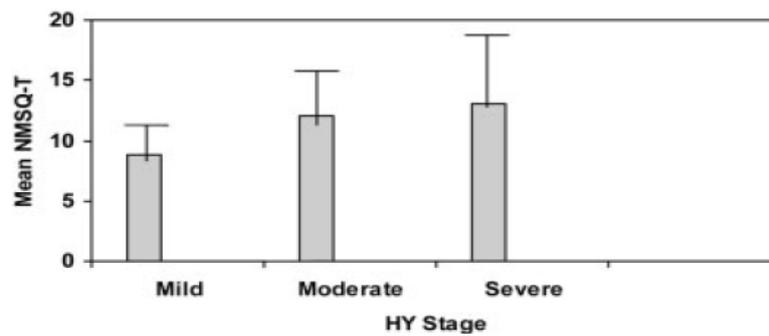


Figure 11. Corrélation entre le score total au NMSQuest (NMSQ-T) et le stade de la maladie (léger, modéré et sévère) selon les stades de Hoehn et Yahr (HY Stage).
D'après Martinez-Martin et al. (2007).

Ces symptômes non moteurs altèrent significativement la qualité de vie des patients (Martinez-Martin, 2011). Dans une étude très récente, Shearer et al. (2012) ont, par exemple, déterminé la qualité de vie de 162 patients parkinsoniens à l'aide de l'échelle EQ-5D (*EuroQoL Questionnaire 5 dimensions*). Cette échelle a été validée dans la maladie de Parkinson (Schrag et al., 2000) et permet de mesurer la qualité de vie liée à l'état de santé des patients selon 5 dimensions (mobilité, soins autonomes, activités habituelles, douleurs/malaises, anxiété/dépression). Leurs résultats révèlent que les scores de qualité de vie étaient significativement abaissés chez les patients parkinsoniens souffrant de symptômes non moteurs tels que la dépression, les troubles cognitifs, les symptômes urinaires, l'insomnie ou la douleur. De plus, cette altération de la qualité de vie survenait très tôt chez certains patients et était en rapport avec la présence, notamment, de douleur ou de problèmes d'insomnie et de dépression. Une autre étude récente s'est intéressée à l'influence des symptômes non moteurs sur la qualité de vie de 410 patients parkinsoniens (Martinez-Martin et al., 2011) en utilisant cette même échelle EQ-5D mais également le questionnaire PDQ-39 (*Parkinson's disease questionnaire 39 items*). Cette étude révèle l'existence d'une forte corrélation entre le nombre de symptômes non moteurs (12 par patients) et les scores de qualité de vie aux deux questionnaires (Figure 12).

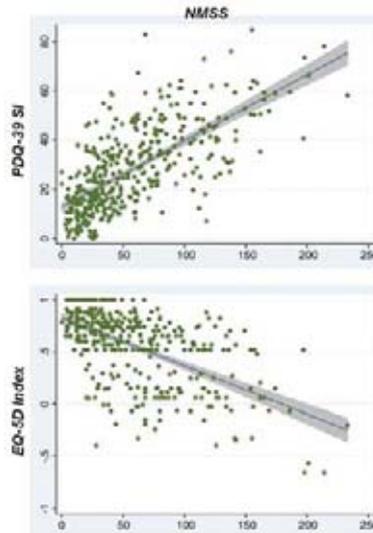


Figure 12. Corrélations entre la qualité de vie des patients (PDQ-39 et EQ-5D) et les symptômes non moteurs (NMSS).

PDQ-39 SI : Index résumé du questionnaire PDQ-39 (un index élevé traduit une qualité de vie basse). EQ-5D Index : Score total à l'échelle EQ-5D (un score bas traduit une qualité de vie basse). Pour les deux scores de qualité de vie, on observe une corrélation avec le score à l'échelle NMSS. D'après Martinez-Martin et al. (2011).

C. Conclusion

Les symptômes non moteurs sont nombreux et variés dans la maladie de Parkinson. Tous ne répondent pas aux traitements antiparkinsoniens, ils ne sont donc insuffisamment traités.

Leur impact sur la qualité de vie des patients parkinsoniens est donc très important, d'autant que très souvent, les patients présentent plusieurs symptômes non moteurs de façon concomitante.

Dans notre travail de thèse, nous nous intéressons à un symptôme non moteur particulier, la douleur qui, comme nous allons le voir, fait partie des symptômes les plus invalidants pour les patients. Elle est, par exemple, rapportée par Shearer et collaborateurs (2012) comme ayant constamment un impact négatif sur la qualité de vie des patients, quelque soit le stade de la maladie de Parkinson.

III. ***FOCUS SUR LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON***

A. Un point physiologique sur la douleur : qu'est-ce que c'est ? Quelles sont ses voies ?

1. La douleur, une expérience complexe et multidimensionnelle

L'*International Association for the Study of Pain (IASP)* définit la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». De cette définition, transparaît bien l'aspect multidimensionnel que revêt la douleur. En effet, c'est une expérience, qui en plus d'être caractérisée par des composantes dites « sensori-discriminatives » correspondant à l'intensité, la qualité, la localisation de la stimulation qui produit la sensation douloureuse, est teintée d'une composante affective, émotionnelle, qui donne à cette expérience son côté désagréable, éprouvant, pénible qui peut se prolonger vers des états émotionnels comme l'anxiété ou la dépression et auquel chaque individu va attribuer une signification particulière. On attribue donc à la douleur également une composante que l'on dit cognitive qui correspond à l'ensemble des processus par lesquels la perception douloureuse peut être modulée (attention, anticipation par exemple) et par lesquels le sujet va interpréter et attribuer une signification à l'expérience. La douleur est donc une expérience hautement subjective. Enfin, la douleur comprend également une composante comportementale rassemblant l'ensemble des manifestations, verbales ou non verbales, du patient lors d'une expérience douloureuse.

Il est important de ne pas confondre cette notion de douleur avec celle de nociception. Ces deux termes sont, en effet, souvent assimilés à tort. La nociception correspond à la transmission et l'intégration des stimuli nociceptifs. Elle correspond donc aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent le traitement, par le système nerveux, des stimulations à caractère nociceptif. La nociception ne donne pas nécessairement lieu à une expérience douloureuse. La douleur, quant à elle, est une expérience beaucoup plus riche, à la fois sensorielle et psychologique, qui peut survenir même en l'absence de stimuli nociceptifs. On peut, par exemple, citer les douleurs chroniques centrales qui surviennent à la suite d'une pathologie neurologique.

La douleur a, depuis longtemps, été un sujet de questionnement, concernant, par exemple, les mécanismes qui permettaient de faire émerger une telle sensation. Les progrès concernant la douleur, sa nature, ses bases nerveuses, ont été lents et complexes (Perl, 2007). A l'heure actuelle, grâce à différentes techniques, électrophysiologiques et d'imagerie cérébrale par exemple, les voies et aires de la nociception et de la douleur sont mieux connues.

Nous allons nous attacher, dans ce chapitre, à comprendre comment un stimulus externe, potentiellement nuisible à l'organisme, peut être transformé, au sein de notre système nerveux, en une sensation douloureuse. Nous allons donc dans un premier temps décrire par quels voies et centres transitent et sont intégrées les informations nociceptives. Nous décrirons ensuite, sur la base des études en imagerie, quelles sont les aires cérébrales impliquées dans ce que différents auteurs appellent la '*pain matrix*', c'est-à-dire le réseau cérébral faisant émerger la sensation douloureuse. Nous nous intéresserons ensuite aux systèmes de contrôles endogènes descendants de la douleur.

2. Les voies ascendantes de la nociception

Au début du XX^{ème} siècle, Sherrington postulait que la nociception était un processus spécifique et que les stimuli nocifs activaient des fibres nerveuses appelées « nocicepteurs ». Au milieu de ce même siècle, Burgess et Perl, puis Bessou et Perl enregistrèrent l'activité électrique au sein de fibres nerveuses fines myélinisées et de fibres nerveuses très fines non myélinisées qui ne déchargeaient sous forme de potentiels d'action qu'en présence d'un stimulus nociceptif (Bessou and Perl, 1969; Burgess and Perl, 1967). Ces fibres correspondent respectivement aux fibres A δ et C et sont, en fait, les fameux nocicepteurs décrits par Sherrington qui permettent de capter le message nociceptif et d'en effectuer la transduction, c'est-à-dire la conversion en un message nerveux qui pourra être ensuite acheminé dans notre système nerveux. En effet, au niveau cutané (notamment), on retrouve de tels nocicepteurs correspondant essentiellement à ces fibres A δ et C. Les mécanorécepteurs tactiles, quant à eux, sont des fibres de gros diamètres nommées A β .

a) Un point rapide sur les fibres afférentes primaires et les nocicepteurs périphériques

Contrairement aux récepteurs de la modalité tactile qui sont des terminaisons nerveuses encapsulées, les nocicepteurs que l'on retrouve au niveau cutané correspondent à des terminaisons nerveuses libres : les fibres A δ et C.

Les fibres C, comme nous l'avons dit, sont des fibres très fines, d'un diamètre d'environ 0,5 μm . Du fait de l'absence de myélinisation, elles présentent une vitesse de conduction très lente des informations (environ 0,4 à 2 m/s). Les fibres A δ myélinisées, quant à elles, ont une vitesse de conduction plus rapide, de l'ordre de 4 à 30 m/s et un diamètre d'environ 1 à 5 μm . Lorsque l'on applique un stimulus nociceptif très bref au niveau cutané, sous la forme, par exemple, d'une stimulation au laser ou d'une stimulation électrique, on peut distinguer les signaux provenant des deux contingents de nocicepteurs. En effet, cette stimulation brève va provoquer deux sensations douloureuses distinctes dans le temps : une sensation presque immédiate de douleur et bien localisée spatialement, correspondant à une sensation très brève de piqûre dans le cas par exemple où l'on applique une stimulation au laser. Cette première douleur est liée à la mise en jeu du premier contingent de nocicepteurs, les fibres A δ , qui comme nous l'avons dit, ont une vitesse de conduction plus rapide que les fibres C et permettent donc d'acheminer rapidement le message au niveau du cerveau.

Quelques secondes plus tard (1 à 2 secondes), une deuxième sensation de douleur est perçue par le sujet. Celle-ci est plus diffuse, moins bien localisée spatialement et plus durable. Il s'agit, ici, de la sensation provoquée par la mise en jeu des fibres C. Du fait de la plus faible vitesse de conduction de celles-ci, le message véhiculé arrive plus tardivement au cerveau et engendre donc une sensation douloureuse plus tardive.

Ces nocicepteurs A δ et C peuvent être de différents sous-types. On distingue, par exemple, deux grandes classes de nocicepteurs A δ qui répondent toutes deux à des stimuli mécaniques intenses mais également, pour certains de ces nocicepteurs, à des stimuli thermiques d'intensité élevée. Les nocicepteurs C, quant à eux, sont, pour la plupart, polymodaux, ils répondent à différentes modalités de stimulations nociceptives, mécaniques et thermiques. La plupart des nocicepteurs C répond également à des stimuli chimiques (la capsaïcine par exemple, composé actif du piment).

Les nocicepteurs sont des neurones en T composés de différentes parties (Figure 13) :

- Une terminaison nerveuse localisée au niveau des tissus périphériques qui constitue le nocicepteur proprement dit, chargé de capter et d'effectuer la transduction du message nociceptif
- Une fibre axonale permettant d'acheminer l'information au niveau du système nerveux central
- Un corps cellulaire localisé au niveau du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière ou du trijumeau
- Une terminaison centrale faisant synapse avec les neurones centraux de second ordre au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière ou du noyau spinal du trijumeau

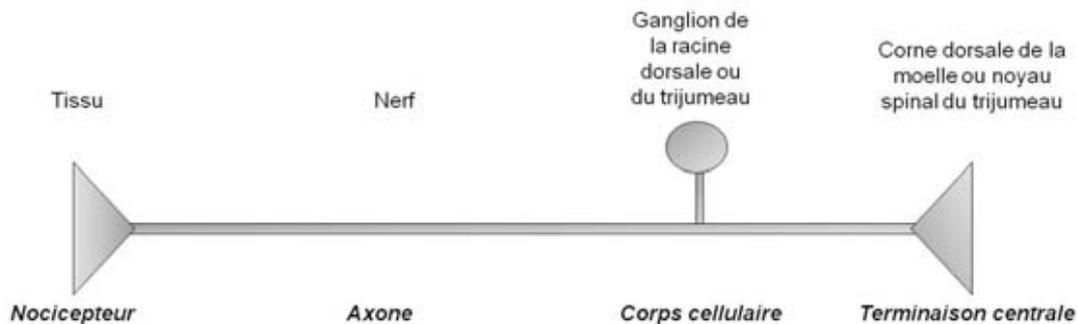


Figure 13. Schéma d'un neurone nocicepteur.
D'après Bernard et Villanueva (2009).

En aparté...

Cas particulier de l'innervation viscérale

Dans le cas de l'innervation des viscères, une différence majeure avec le niveau cutané est qu'il n'existe pas d'innervation tactile. On trouve donc uniquement des fibres A δ et C dans les organes viscéraux, les fibres A β étant totalement absentes. Une stimulation non nociceptive ou un simple contact tactile avec les viscères n'engendreront donc aucune sensation, tant tactile que thermique (sauf pour l'œsophage, l'estomac ou le rectum qui peuvent être sensibles à des stimuli thermiques). Ce sont principalement les organes creux, comme les intestins par exemple, qui engendrent une sensation douloureuse en réponse à des stimuli mécaniques, comme une distension, ou chimique. Cependant, certaines stimulations, même très nocives et dangereuses pour l'intégrité de l'organe, comme une coupure par exemple, ne provoquent pas de sensation. D'autres organes comme le foie, ne sont à l'origine d'aucune sensation, quelle que soit la nature du stimulus appliqué.

Il est à noter que certaines fibres A δ et C ne sont pas des nocicepteurs mais des thermorécepteurs qui permettent la sensation thermique chaude (surtout les fibres C) ou froide (surtout les fibres A δ) non nociceptives.

Les fibres afférentes primaires A δ et C, qui prolongent les nocicepteurs périphériques, acheminent les informations nociceptives jusqu'au premier centre du système nerveux central, la moelle épinière. Elles pénètrent dans la corne dorsale de la moelle en empruntant les racines dorsales. Avant d'entrer dans la substance grise de la corne dorsale, les fibres se divisent en collatérales qui cheminent de façon ascendante ou descendante dans la substance blanche de la moelle épinière en empruntant le faisceau de Lissauer. Elles peuvent ainsi aller contacter différents segments médullaires.

La substance grise médullaire est subdivisée en plusieurs couches, les couches de Rexed (Figure 14).

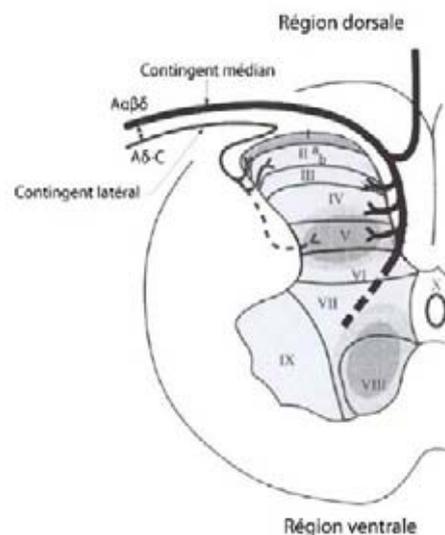


Figure 14. Coupe horizontale d'une hémimoelle illustrant la projection des fibres afférentes sensibles au niveau des différentes couches de Rexed de la substance grise.
D'après Albe-Fessard (1996).

Les fibres afférentes nociceptives primaires se terminent dans les couches superficielles I et II de la substance grise de la corne dorsale mais envoient quelques collatérales vers les couches plus profondes V et VI (Figure 14). Ces fibres afférentes primaires nociceptives utilisent principalement le glutamate comme neuromédiateur. Cependant, certaines fibres sont peptidergiques et utilisent des neuropeptides tels que la substance P ou le CGRP (peptide associé au gène de la calcitonine), des protéines (BDNF : Facteur neurotrophique d'origine cérébrale), des chémokines (CCL3 : cytokine chimiotactique ligand 3) et le NO comme neuromodulateurs.

b) La corne dorsale de la moelle épinière : premier relai d'intégration des informations nociceptives périphériques

Les neurones de la corne dorsale médullaire sont le siège de l'interaction entre les messages nociceptifs afférents et efférents et sont à l'origine du transfert de ces messages vers les structures supraspinales. Ces neurones peuvent être distingués en fonctions du type de convergence sensitive dont ils font l'objet, autrement dit, en fonction du type d'afférence qu'ils reçoivent. On en distingue trois groupes différents :

✚ Les neurones nociceptifs spécifiques qui répondent exclusivement à des stimuli nociceptifs

Ils sont présents dans les couches I, II, V et VI. Les neurones des couches superficielles, et tout particulièrement de la couche I, sont essentiellement des neurones nociceptifs spécifiques. Ils sont activés par les fibres afférentes primaires nociceptives A δ et C et répondent fortement, de façon tonique, à des stimuli nociceptifs thermiques et mécaniques. La taille de leurs champs récepteurs est restreinte et ils sont organisés somatotopiquement. Ils pourraient donc être à l'origine du signalement des propriétés spatiotemporelles des stimuli nociceptifs. Ces neurones nociceptifs spécifiques sont limités pour répondre graduellement à des intensités différentes de stimuli nociceptifs mais sont donc plutôt impliqués dans le codage de la localisation et de la qualité physique de ceux-ci (Almeida et al., 2004; Bernard and Villanueva, 2009; Christensen and Perl, 1970; Millan, 1999).

✚ Les neurones nociceptifs non spécifiques

On les retrouve dans les couches superficielles I et II mais également dans les couches plus profondes IV, V, VI et X de la corne dorsale. Une grande proportion des neurones des couches V et VI sont des neurones nociceptifs non spécifiques.

Ces neurones nociceptifs non spécifiques sont activés eux aussi par les fibres A δ et C mais également par les fibres A β . Ces neurones présentent une large gamme de réponse, dans le sens où ils codent non seulement pour des messages nociceptifs dans une grande gamme d'intensité de stimulation (plus étendue que pour les neurones de la couche I) mais ils codent également pour des messages non nociceptifs d'intensité très basse. Ces neurones sont donc capables de coder l'intensité d'un stimulus, et ceci en augmentant leur fréquence de décharge de stimulations inoffensives non nociceptives aux stimulations fortement nociceptives. Du fait

de cette large gamme de réponse, ces neurones sont nommés « *Wide dynamic range (WDR) neurons* ». Ces neurones répondent à différents types de stimuli : mécaniques, thermiques, chimiques, nociceptifs ou non. Leurs champs récepteurs sont plus larges que ceux des neurones nociceptifs spécifiques. Ces neurones, notamment ceux de la couche V, sont un lieu important de convergence viscérosomatique (Almeida et al., 2004; Bernard and Villanueva, 2009; Christensen and Perl, 1970; Millan, 1999).

- ✚ Enfin on trouve, dans la substance grise de la moelle épinière, des neurones non nociceptifs qui répondent à des stimuli mécaniques, thermiques, proprioceptifs de basse intensité propagés par les fibres A α et A β (Almeida et al., 2004).

En aparté...

Nociception orofaciale et méningée : le complexe trigéminal comme lieu d'intégration (Figure 15).

Pour les structures orofaciales, telles que la pulpe dentaire ou la cornée, et les méninges, essentiellement innervées par des fibres fines A α et C (la douleur est donc quasiment la seule sensation évoquée), le premier relai d'intégration correspond au complexe trigéminal.

La sensibilité somatique de la face, des cavités buccale et nasale et des méninges est assurée par les trois branches du nerf trijumeau. Les fibres afférentes primaires, empruntant ces branches, ont leur corps cellulaires dans le ganglion de Gasser. Le complexe sensitif trigéminal s'étend à travers le tronc cérébral et se divise en deux noyaux : le noyau principal (intégration et transmission des messages tactiles essentiellement) et le noyau spinal lui-même subdivisé en noyaux oral, interpolaire et caudal. Le noyau spinal du trijumeau, et plus précisément les noyaux oral et caudal, joue un rôle prépondérant dans la transmission et l'intégration des informations thermiques et algiques orofaciales et contient des neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques.

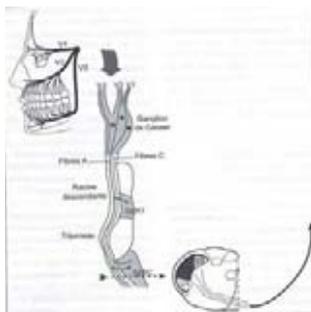


Figure 15. Schéma de l'organisation du complexe trigéminal.

Afférences de la tête divisées en trois branches : afférence ophtalmiques (V1) qui innervent le globe oculaire, le front, la partie supérieure du crâne et les méninges ; branche maxillaire supérieure ou infra-orbitale (V2) qui innerve la partie supérieure de la cavité orale, le nez et la région cutanée correspondante ; branche maxillaire inférieure ou mandibulaire (V3) qui innerve la partie inférieure de la cavité orale et la région cutanée correspondante. Ces trois branches se rejoignent dans le ganglion de Gasser. Sp5C : noyau caudal du trijumeau ; Sp5O : noyau oral du trijumeau. D'après Bernard et Villanueva (2009).

c) Les projections ascendantes à partir de l'étage médullaire

En fonction du point de départ des projections ascendante (couche superficielle I ou couche profonde V), il est possible, selon Bernard et Villanueva (2009), de diviser les voies ascendantes nociceptives, en deux systèmes véhiculant les messages nociceptifs de la corne

dorsale aux centres supérieurs (Figures 17 et 18). Il existe, d'une part, des projections spinothalamiques directes, via le *faisceau spinothalamique*, en provenance de la corne dorsale:

✚ le **thalamus latéral** (au départ des neurones de la couche I de la corne dorsale) :

Ces neurones de la couche I projettent plus précisément vers les régions latérales et postérieures du thalamus comprenant les noyaux ventro-postérieurs latéral (VPL), médian (VPM) et inférieur (VPI) et la partie postérieure du complexe ventral médian (VMpo) (Figure 16).

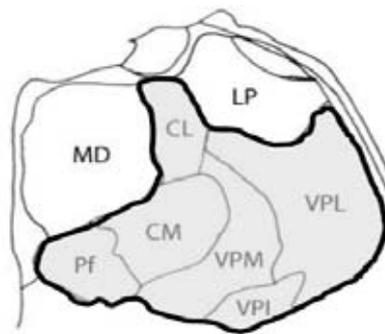


Figure 16. Schéma d'une coupe frontale de thalamus chez le singe macaque illustrant les régions dans lesquelles ont été décrites les terminaisons du faisceau spinothalamique.

Sont représentés les noyaux VPL, VPM et VPI. Le VMpo n'est pas représenté car postérieur à VPM et VPL, ventral par rapport au noyau CM (centro-médian) et latéral par rapport à Pf (noya parafasciculaire). D'après Wilis et Westlund (1997).

Cette voie semble essentiellement responsable de la discrimination sensorielle. Les neurones thalamo-corticaux au départ de ces régions projettent essentiellement vers des aires corticales impliquées dans les aspects discriminatifs de la douleur comme le cortex somatosensoriel primaire, le cortex somatosensoriel secondaire et le cortex insulaire (postérieur).

✚ le **thalamus médian** (au départ des neurones de la couche V de la corne dorsale) :

Les noyaux thalamiques concernés correspondent au noyau intralaminaire central latéral (CL) mais également parafasciculaire (Pf) (projections plus éparées).

Il est à noter que certaines projections en provenance de la corne dorsale gagnent le thalamus médian par l'intermédiaire de la formation réticulée (*subnucleus reticularis dorsalis*) via le *faisceau spinoréticulaire* ou par l'intermédiaire du sous-noyau interne latéral de la région parabrachiale.

Ces deux systèmes convergents vers le thalamus médian seraient impliqués d'une part dans l'alerte, l'éveil suite à une stimulation nociceptive mais également dans les composantes émotionnelles et motrices de la nociception, de par les projections thalamo-corticales vers le cortex cingulaire et l'aire préfrontale médiale.

D'autre part, le tronc cérébral constitue un relai très important dans ces systèmes ascendants. En effet, il existe des projections en provenance de la corne dorsale, principalement au départ des neurones de la couche I, en vers :

- ✚ **l'aire parabrachiale** (latérale) via le *faisceau spinoparabrachial* : cette voie intervient principalement dans les aspects émotionnels et végétatifs de la douleur. En effet, à partir de l'aire parabrachiale, des projections sont envoyées vers le complexe amygalien (noyau central de l'amygdale et strie terminale) qui est impliqué dans l'apprentissage émotionnel de la douleur (réactions de peur, d'anxiété, de stress) et vers l'hypothalamus qui traite les aspects végétatifs et motivationnels de la douleur (comportement de défense, régulation du métabolisme énergétique).

- ✚ la **substance grise périacqueducale (PAG)** via le *faisceau spinomésencéphalique*. Lorsque les portions latérales et ventrolatérales de la PAG, qui reçoivent des projections spinales en provenance des neurones de la couche I, sont stimulées, on a déclenchement de réactions cardiovasculaires et défensives avec diminution de la pression artérielle, réactions d'évitement, vocalisation et effets antinociceptifs. Ce faisceau spino-PAG pourrait donc participer à des mécanismes de rétrocontrôle impliqués dans des réactions de défenses actives ou passives et antinociceptives.

Il est à noter que les neurones spinaux de la couche V projettent vers le tronc cérébral, et plus précisément vers le noyau réticulaire latéral via le *faisceau spinoréticulaire*, noyau étroitement en lien avec le cervelet. Ces projections pourraient être impliquées dans les réactions motrices en réponse à des messages nociceptifs et proprioceptifs.

Les Figures 17 et 18 résument les voies ascendantes nociceptives présentées.

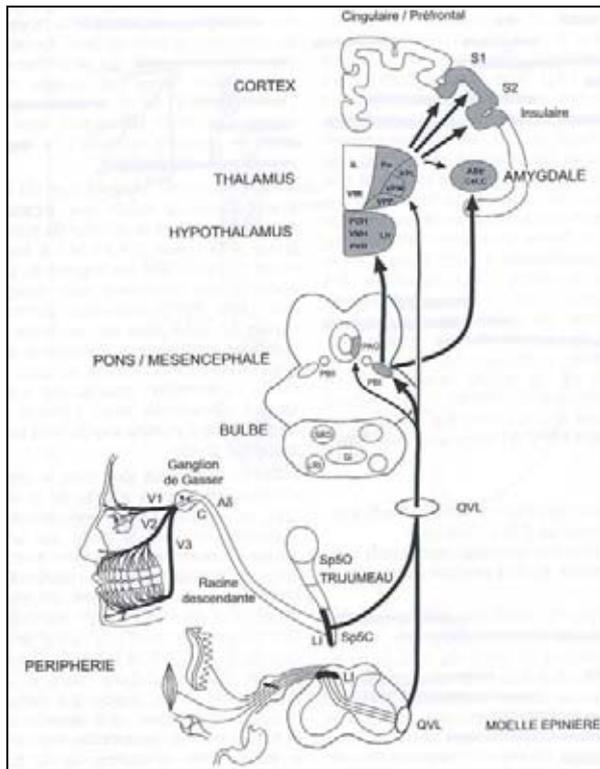


Figure 17. Voies nociceptives issues des neurones de la couche I de la corne dorsale de la moelle épinière.

AStr/CeLC : Amygdale (strie terminale et noyau central) ; Gi : noyau réticulaire gigantocellulaire ; IL : Noyaux intralaminaires (thalamus médian) ; LH : Région latérale de l'hypothalamus ; LI : couche I de la corne dorsale ; LV : couche V de la corne dorsale ; LRt : noyau réticulaire latéral ; PAG : substance grise périaqueducale ; PBI : noyau parabrachial latéral ; PO : complexe postérieur du thalamus ; POH : région préoptique de l'hypothalamus ; PVH : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; Sp5C : noyau caudal du trijumeau ; Sp5O : noyau oral du trijumeau ; SRD : sous noyau réticulaire dorsal du bulbe ; VMH : noyau ventromédian de l'hypothalamus ; VMI : noyau ventromédian du thalamus médian ; VMpo : noyau ventromédian postérieur ; VPI : noyau ventro- postéro-inférieur du thalamus latéral (très proche du VMpo) ; VPL : Noyau ventro-postéro-latéral du thalamus latéral ; VPM : noyau ventro-postéro-médian du thalamus. QVL : quadrant ventrolatéral de la moelle épinière. D'après Bernard et Villanueva (2009).

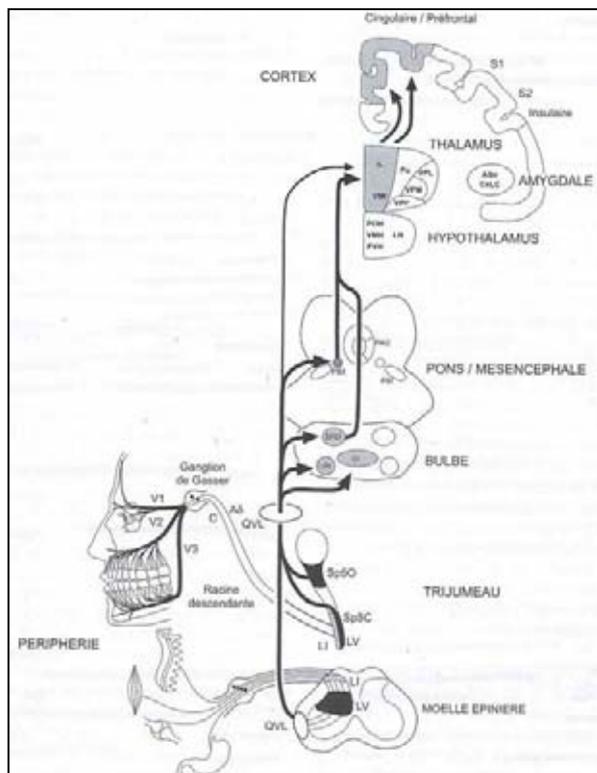


Figure 18. Voies nociceptives issues des neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière.

D'après Bernard et Villanueva (2009).

d) Aires cérébrales impliquées dans la genèse de la sensation douloureuse – Apport de l'imagerie cérébrale

Le développement de différentes techniques d'imagerie cérébrale a permis de visualiser les changements d'activité cérébrale en réponse à la douleur. Les études en TEP ou en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) de l'activité cérébrale induite par différents types de stimuli provoquant une sensation douloureuse ont permis de caractériser un réseau d'aires impliquées dans les différentes dimensions de la douleur appelé « *pain matrix* ». Les études sont très nombreuses et plusieurs revues de la littérature ont été publiées (Apkarian et al., 2005; Bushnell and Apkarian, 2006; Hudson, 2000; Laurent et al., 2000; May, 2007; Peyron et al., 2000). Ainsi, on peut proposer une représentation de ce réseau de la douleur incluant les aires les plus constamment rapportées comme étant activées par la douleur (Figure 19).

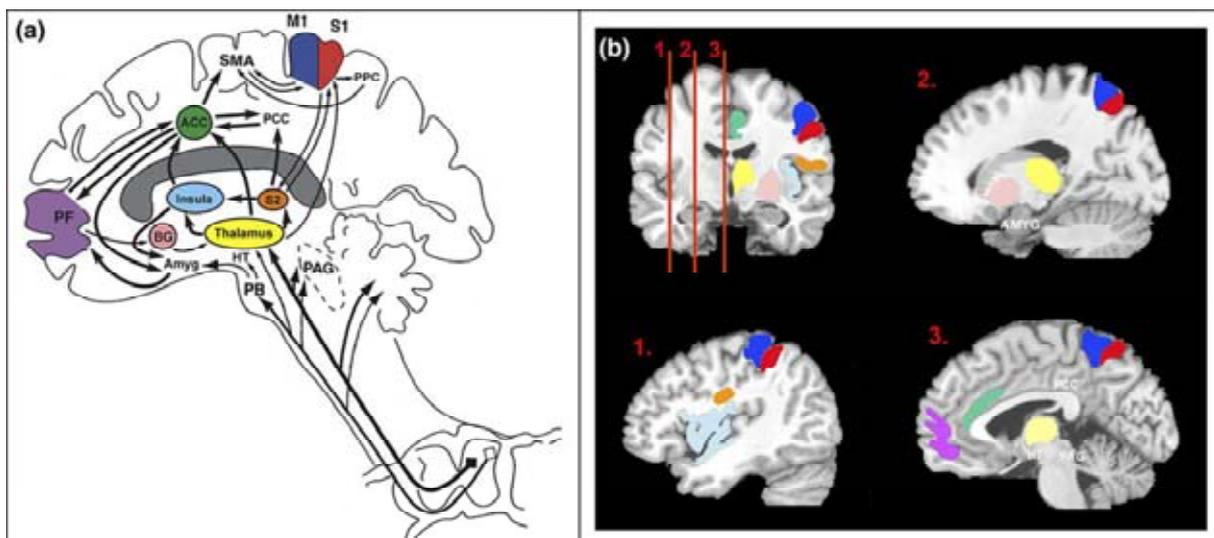


Figure 19. Régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception douloureuse et leurs interconnexions.

ACC : cortex cingulaire antérieur ; Amyg : Amygdale; BG : ganglions de la base ; HT : Hypothalamus ; M1 : cortex moteur primaire ; PAG : substance grise périaqueducale ; PB : aire parabrachiale ; PCC : Cortex pariétal postérieur ; PF : Cortex préfrontal ; SMA : Aire motrice supplémentaire ; S1 et S2 : cortex somatosensoriels primaire et secondaire. D'après Apkarian et al. (2005).

Le *thalamus* fait partie des structures cérébrales constamment activées par la douleur dans les études en imagerie. Nous l'avons vu dans le sous-chapitre précédent, le thalamus est une des cibles privilégiées des voies ascendantes de la nociception, soit directement à partir de la

corne dorsale de la moelle épinière via le faisceau spinothalamique, soit par l'intermédiaire du tronc cérébral. Ce thalamus est un relai majeur des informations sensorielles. Il consiste en un complexe formé de nombreux noyaux (une dizaine). Les voies ascendantes de la nociception gagnent le thalamus au niveau de deux territoires : les noyaux latéraux (VPM, VPL, VPI) et les noyaux intralaminaires du thalamus médian (noyau central latéral, noyau parafasciculaire). Ces noyaux thalamiques latéraux et intralaminaires sont à l'origine de projections vers différentes aires, l'ensemble formant les systèmes latéral et médian qui supportent les aspects sensori-discriminatifs et affectifs motivationnels de la douleur.

Système latéral discriminatif :

Il comprend : les cortex somatosensoriel primaire (S1), secondaire (S2) et insulaire postérieur. Les cortex S1 et S2 contiennent des neurones qui codent pour les **aspects spatiaux, temporels et d'intensités** des stimuli somatosensoriels

L'insula a un large spectre de connexions corticales pouvant être divisées en deux groupes. L'insula postérieure dorsale établit principalement des connexions sensorielles et motrices avec les cortex S1 et S2, les aires pariétales 5 et 7b, les aires auditives, visuelles et les cortex préfrontal et orbitofrontal et l'aire prémotrice (Hudson, 2000). Cette partie de l'insula serait donc impliquée dans les **aspects sensori-discriminatifs de la douleur** et Coghill a montré qu'elle était intervenait dans le codage de l'intensité du stimulus (Coghill et al., 1999).

La partie antérieure ventrale de l'insula, quant à elle, est largement connectée avec les structures limbiques, paralimbiques, olfactives, gustatives et autonomes. Cette partie pourrait intervenir dans les aspects affectifs de la douleur et dans les réactions végétatives liées à la douleur.

Le système médian supporte les **aspects affectifs et émotionnels de la douleur**. Outre l'insula antérieure, la structure majeure intervenant dans ces aspects est le cortex cingulaire antérieur qui est une des aires que l'on retrouve constamment activées dans les études sur la douleur (Apkarian et al., 2005; Bushnell and Apkarian, 2006; Hudson, 2000; Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000). Rainville et collaborateurs (1997) ont, par exemple montré une modulation sélective de l'activité liée à la douleur au sein du cortex cingulaire antérieur après suggestion par hypnose visant à modifier l'aspect désagréable de la douleur. Ils ont également démontré une corrélation significative entre l'activité au sein du cortex cingulaire antérieur et les cotations relatives à l'aspect désagréable de la douleur par les sujets. Cela suggère donc fortement l'implication du cortex cingulaire antérieur dans la dimension affective de la

douleur. Tölle et collaborateurs ont établi des corrélations entre l'activité liée à la douleur dans le cortex cingulaire antérieur et les composantes affectives de la douleur (Tölle et al., 1999).

A côté de ces deux systèmes latéral et médian, d'autres aires sont également impliquées dans la douleur : le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur. Ces régions participent aux fonctions exécutives et attentionnelles. Dans le contexte de l'expérience douloureuse, ces régions semblent donc impliquées dans la **médiation de la dimension cognitive de la douleur** (Peyron et al., 1999).

3. Systèmes de contrôle descendant de la douleur

Des voies descendantes spinales influencent également la nociception (Hudson, 2000). Des fibres descendantes ayant une influence directe sur les réponses nociceptives au niveau spinal ont été mises en évidence en provenance du cortex moteur et du cortex somatosensoriel. Il existe également des fibres descendantes ayant une influence indirecte sur les réponses nociceptives spinales qui ont été tracées à partir du cortex préfrontal, de l'hypothalamus et de l'amygdale et projetant vers la substance grise périaqueducule et d'autres noyaux du tronc cérébral qui ensuite projettent eux-mêmes vers la corne dorsale ou le complexe trigéminal.

a) **Contrôles inhibiteurs descendants (Figure 20)**

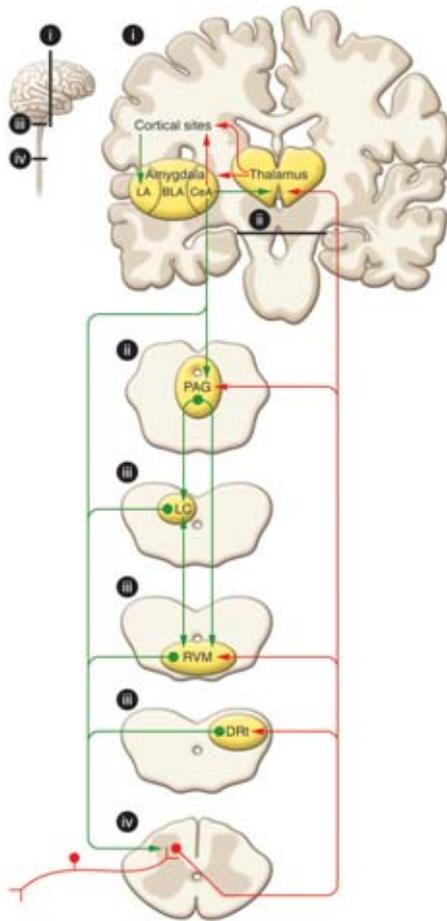


Figure 20 . Représentation schématique des circuits de modulation de la douleur.

Les voies ascendantes sont représentées en rouge et les voies descendantes en vert.

DRt : noyau réticulaire dorsal ; CeA : noyau central de l'amygdale ; LA et BLA : amygdale latérale et basolatérale ; LC : Locus coeruleus ; PAG : substance grise périaqueducale ; RVM : région bulbaire rostroventrale.

D'après Ossipov et al. (2010).

Certaines fibres descendantes ont des influences inhibitrices sur les neurones nociceptifs spinaux. Ces fibres peuvent agir ou non via les récepteurs opioïdes (Ossipov et al., 2010). Il a été montré, par exemple, que la stimulation de la substance grise périaqueducale induisait un profond effet antinociceptif qui était bloqué par l'administration de naloxone, ce qui indique l'activation d'un système inhibiteur endogène mettant en jeu le système opioïde (Hosobuchi et al., 1977). Ces projections opioïdes en provenance de la substance grise périaqueducale peuvent descendre exercer leur contrôle inhibiteur au niveau spinal soit directement via des récepteur opioïdes μ soit indirectement via les projections de la substance grise périaqueducale vers d'autres noyaux du tronc cérébral (Budai and Fields, 1998; Calvino and Grilo, 2006; Ossipov et al., 2010).

En effet, la substance grise périaqueducale projette vers la région bulbaire rostroventrale comprenant notamment le noyau raphé magnus qui, à son tour, envoie des fibres descendantes vers le niveau spinal (Fields et al., 1976). Cette voie de contrôle indirecte mettant en jeu la

substance grise périaqueducale et la région bulbaire rostroventrale agirait par des mécanismes non opioïdes sur la corne dorsale et mettrait en jeu des projections sérotoninergiques. Il a d'ailleurs été montré que la stimulation de cette région région bulbaire rostroventrale ou de la substance grise périaqueducale provoquait la libération de sérotonine au niveau spinal (Cui et al., 1999). De plus, l'administration intrathécale d'agonistes de la sérotonine induisait un phénomène d'antinociception (Yaksh and Wilson, 1979). Il existe donc une boucle de rétroaction spino-bulbo-spinale, sous-tendant un système analgésique endogène et mettant en jeu des mécanismes sérotoninergiques.

Il a également été montré l'existence d'un rôle inhibiteur de fibres noradrénergiques sur les réponses nociceptives spinales. En effet, la stimulation électrique de la substance grise périaqueducale ou de la région bulbaire rostroventrale induit une augmentation des taux de noradrénaline dans le liquide céphalorachidien et produit un effet antinociceptif bloqué par l'administration d'antagonistes noradrénergiques au niveau spinal. Ces mécanismes inhibiteurs mettent en jeu les noyaux noradrénergiques du pont, locus coeruleus et sub coeruleus qui reçoivent des afférences en provenance de la substance grise périaqueducale et de la région bulbaire rostroventrale et envoient des projections noradrénergiques descendantes vers la corne dorsale (Calvino and Grilo, 2006).

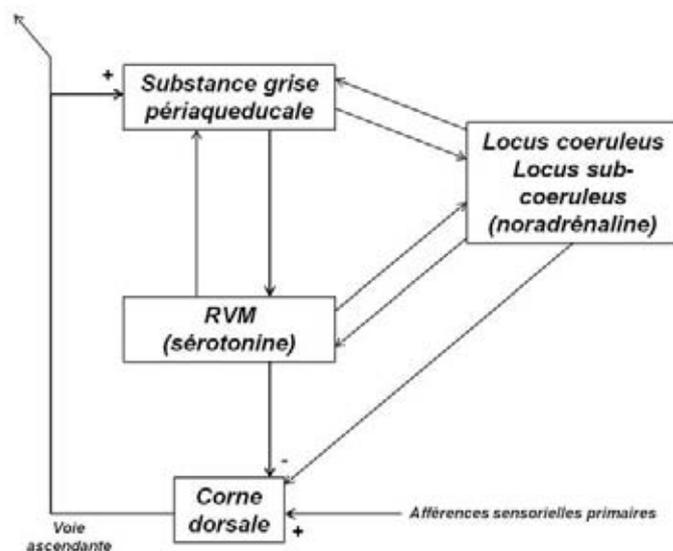


Figure 21. Représentation simplifiée des boucles de rétroaction sous-tendant les systèmes analgésiques endogènes.

D'après Calvino et Grilo (2006).

b) Contrôles facilitateurs descendants

Des contrôles facilitateurs descendants en provenance du tronc cérébral ont également été décrits, exacerbant les conséquences d'une stimulation nociceptive. En effet, une stimulation au niveau de la région bulbaire rostroventrale à des intensités élevées déclenche, comme nous l'avons vu, des effets analgésiques, mais des stimulations de cette même région à des intensités plus faibles ont, au contraire des effets facilitateurs proalgiques (Zhuo and Gebhart, 1990; Zhuo and Gebhart, 1997). Ceci peut s'expliquer par les propriétés de différentes populations cellulaires localisées au niveau de cette région bulbaire rostroventrale. En effet, sur la base des travaux de Fields chez le rat, trois familles de cellules ont été identifiées (Fields, 1992) :

- ✚ Des cellules dites « ON » (*ON-cells*) qui présentent une activité augmentée juste avant que n'intervienne le réflexe nociceptif de retrait de la queue déclenché par stimulation thermique nociceptive.
- ✚ Des cellules dites « OFF » (*OFF-cells*) dont l'activité tonique est interrompue juste avant que n'intervienne le réflexe nociceptif de retrait de la queue.
- ✚ Des cellules neutres caractérisées par leur absence de réponse aux stimuli nociceptifs.

L'activation des cellules OFF pourrait être corrélée avec le renforcement de l'inhibition descendante de la réponse spinale tandis que celle des cellules ON peut être corrélée, quant à elle, avec le renforcement de l'activation descendante de cette réponse.

L'équilibre entre ces deux systèmes descendants concurrents déterminerait le degré global d'excitabilité du réseau de neurones de la corne postérieure, ce qui modulerait en retour la transmission des informations douloureuses vers les structures supraspinales (Calvino and Grilo, 2006).

c) Contrôle inhibiteur diffus induits par stimulation nociceptive

Le concept de contrôle inhibiteur diffus induit par stimulation nociceptive (CIDN ou *DNIC* en anglais pour *Diffuse Noxious Inhibitory Control*) a été formulé à partir d'enregistrements réalisés au niveau de la corne dorsale en réponse à des stimuli périphériques appliqués au

niveau de différentes parties du corps ou à des stimulations électriques de nerfs périphériques chez des rats anesthésiés. Il a été, en effet, montré que l'application de stimuli nociceptifs au niveau périphérique entraînait une suppression des réponses neuronales nociceptives au niveau de la corne dorsale, qu'ils correspondent à des stimulations électriques activant les fibres C ou à l'application de stimuli thermiques nociceptifs. Cet effet inhibiteur pouvait être provoqué par des stimuli nociceptifs appliqués au niveau de différentes parties du corps et était donc de nature diffuse (Le Bars et al., 1979a; Le Bars et al., 1979b). Ces contrôles inhibiteurs diffus seraient sous-tendus par une boucle de rétroaction spinobulbospinale faisant intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques. Ils semblent mettre en jeu exclusivement les neurones nociceptifs non spécifiques. Des études ont démontré que ce contrôle diffus mettait en jeu le noyau réticulaire dorsal qui reçoit des influx nociceptifs par les projections spinoréticulaires, communique avec la substance grise périaqueducule et la région bulbaire rostroventrale mais également avec le thalamus et l'amygdale et envoie des projections vers la moelle épinière. Ce noyau réticulaire dorsal, avec la substance grise périaqueducule et la région bulbaire rostroventrale, semble donc prendre part à ces mécanismes de contrôle. **Il a été suggéré qu'un déficit de ce système de contrôle inhibiteur diffus pourrait être impliqué dans de nombreux syndromes douloureux chroniques** (Villanueva, 2009). Pour étudier les effets de ce système CIDN chez l'homme, un paradigme de conditionnement par stimulation nociceptive hétérotopique est habituellement utilisé : on évalue les effets d'une stimulation douloureuse de conditionnement, qui est généralement tonique et intense, sur la sensation induite par une seconde stimulation douloureuse (stimulus test), généralement phasique et moins intense. Les stimuli sont appliqués sur des sites éloignés, pour ne pas activer les voies nociceptives au niveau du même segment médullaire. Par exemple, dans une étude relativement récente, des patients présentant un syndrome du colon irritable ou une douleur temporomandibulaire, et des volontaires sains, ont reçu un stimulus expérimental douloureux sous la forme d'une stimulation chaude d'intensité croissante au niveau de la main (stimulus test) et une stimulation douloureuse de conditionnement tonique, correspondant à un bain d'eau froide (*cold pressor test*) dans lequel était plongé leur pied. Chez les volontaires sains, il existait une sensibilité douloureuse diminuée (chaleur) durant la stimulation douloureuse de conditionnement démontrant donc l'intégrité de leur système CIDN. Par contre, les patients douloureux, quant à eux, ne présentaient aucune diminution de la sensibilité douloureuse au chaud durant le test de conditionnement, suggérant la perte de ce contrôle CIDN (King et al., 2009).

Au total, les voies de la douleur sont constituées d'un système ascendant, acheminant les informations jusqu'au réseau cérébral de traitement de l'information nociceptive (la "pain matrix") et un système descendant permettant au cortex et au tronc cérébral d'exercer un contrôle sur la douleur.

B. Prévalence de la douleur dans la maladie de Parkinson et impact sur la qualité de vie

Les douleurs sont malheureusement souvent sous estimées dans la maladie de Parkinson et font souvent l'objet d'un traitement inadéquat.

Différentes études se sont intéressées à la prévalence de la douleur dans la maladie. La très récente revue de littérature de Broen et collaborateurs (2012) montre, sur la base de huit études répondant aux critères de qualité définis par ces auteurs, que ces douleurs touchent en moyenne 57,6% des patients parkinsoniens. Leur prévalence varie en fait de 40 à 85% en fonction des études (Beiske et al., 2009; Broetz et al., 2007; Defazio et al., 2008; Etchepare et al., 2006; Giuffrida et al., 2005; Goetz et al., 1986; Hanagasi et al., 2011; Lee et al., 2006; Letro et al., 2009; Negre-Pages et al., 2008; QUITTENBAUM and GRAHN, 2004; Tinazzi et al., 2006). Ces différences de prévalence peuvent s'expliquer car la douleur n'était pas évaluée de la même façon, les populations de patients n'étaient pas homogènes et la classification utilisée pour décrire les douleurs variait selon les études. En fait, un des problèmes majeurs, à l'heure actuelle, est qu'il n'existe pas de critères de classification validés pour définir les douleurs parkinsoniennes et qu'il n'existe pas d'outil, à type de questionnaire, spécifiquement conçu pour évaluer les douleurs dans la maladie de Parkinson. Dans ces études, la classification repose soit sur la relation existant entre les douleurs et la thérapie dopaminergique (Quinn et al., 1986), soit sur les caractéristiques cliniques des symptômes douloureux, beaucoup d'études se basant sur la classification proposée par Ford (Ford, 1998; Ford, 2010) ou encore sur le lien existant ou non entre les douleurs et la maladie de Parkinson (douleur liées ou non liées à la maladie de Parkinson) (Negre-Pages et al., 2008). Cependant, malgré ces différences, la prévalence de ces douleurs reste plus élevée que dans la population générale (Elliott et al., 1999; Negre-Pages et al., 2008). De plus, une étude récente publiée par Brefel-Courbon et collaborateurs montre que la consommation chronique de traitements analgésiques

dans la maladie de Parkinson est significativement plus élevée (33%) que celle rapportée dans la population générale (20%), et même supérieure à celle retrouvée dans une population de patients diabétiques, pourtant connus pour souffrir de façon fréquente de douleurs chroniques (26%) (Brefel-Courbon et al., 2009).

Les douleurs ont une incidence très importante sur la qualité de vie des patients parkinsoniens (Muller et al., 2011; Politis et al., 2010; Quittenbaum and Grahn, 2004). En effet, Politis et collaborateurs (2010) ont étudié la prévalence des symptômes moteurs et non moteurs perçus comme les plus gênants chez 265 patients parkinsoniens divisés en deux groupes en fonction de la durée de leur maladie (le groupe « *Early-PD* » avec une durée de maladie inférieure à 6 ans et le groupe « *Advanced-PD* » avec une durée supérieure ou égale à 6 ans). Dans le groupe « *Early-PD* », la douleur constituait le symptôme non moteur le plus invalidant et s'inscrivait en quatrième position du classement général (tous symptômes confondus) juste derrière la lenteur, le tremblement et la rigidité. Dans le groupe « *Advanced-PD* », la douleur faisait également partie des symptômes fréquemment rapportés comme altérant la qualité de vie.

C. Les différents types de douleur dans la maladie de Parkinson

Comme nous l'avons vu, il n'existe pas encore de classification internationalement validée des douleurs dans la maladie de Parkinson, qui permettrait, si elle existait, de mieux caractériser celles-ci. A l'heure actuelle, un certain nombre d'études portant sur la douleur dans la maladie utilise la classification de Ford proposée dans ses deux articles parus en 1998 et 2010 et basée sur des critères cliniques. Il y est défini cinq grands types de douleurs expérimentées par les patients. Ces différents types sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Classification clinique des sensations douloureuses ou désagréables dans la maladie de Parkinson. D'après Ford (2010).

Catégorie	Caractéristiques cliniques
Douleurs musculosquelettiques	<p>Crampes, sensations arthralgiques ou myalgiques au niveau des articulations ou des muscles</p> <p>Douleurs pouvant être associées à des déformations squelettiques, de l'arthrose, une fragilité musculaire, une mobilité articulaire réduite, des anomalies posturales et une démarche antalgique</p> <p>Peuvent être exacerbées par la rigidité parkinsonienne, la raideur et l'immobilité et soulagées par la mobilité</p> <p>Peuvent fluctuer en fonction de la dose du traitement et être améliorées par la lévodopa</p>
Douleurs radiculaires/neuropathiques	<p>Douleur dans le territoire d'une racine nerveuse ou d'un nerf, associée à des signes sensoriels ou moteurs</p>
Douleurs dystoniques	<p>Associée à des mouvements ou des postures de torsion soutenue, à des contractions musculaires souvent puissantes et douloureuses</p> <p>La dystonie peut impliquer tous les membres ou extrémités mais également la musculature faciale et pharyngique</p> <p>Peut fluctuer étroitement avec la dose de traitement médicamenteux : dystonie matinale, dystonie de début ou de fin de dose et dystonie de pic de dose</p>
Douleur centrale	<p>Brûlure, fourmillements, sensations « neuropathiques », souvent tenaces et « bizarre » en terme de qualité, non confinés au territoire d'un nerf ou d'une racine nerveuse</p> <p>La douleur peut avoir un caractère végétatif, avec des sensations viscérales et varier en parallèle avec le cycle de traitement médicamenteux telle une fluctuation non motrice</p> <p>Non expliquée par la rigidité, la dystonie ou une lésion musculosquelettique ou interne</p>
Inconfort akathisique	<p>Sensation subjective d'impatience/agitation, souvent accompagnée par un urgent besoin de bouger</p> <p>Peut fluctuer avec les effets du traitement médicamenteux et être amélioré par la lévodopa</p>

Cette classification, même si largement utilisée (Beiske et al., 2009; Defazio et al., 2008; Hanagasi et al., 2011; Tinazzi et al., 2006 par exemple), n'est selon nous pas suffisante pour décrire de façon correcte et adaptée les douleurs des patients parkinsoniens. Il serait nécessaire de créer une classification plus complète des douleurs, composée de plusieurs niveaux qui permettrait d'évaluer non seulement les caractéristiques de ces douleurs sur le plan clinique mais également leurs origines sur le plan physiopathologique et les systèmes mis en jeu.

Il est important dans un premier temps de définir, selon nous, le lien qui existe ou pas entre les douleurs et la maladie de Parkinson. Autrement dit, les douleurs dont souffre le patient sont-elles liées ou non à la maladie de Parkinson ? Cela peut, par exemple, être défini en déterminant la relation chronologique et topographique existant entre les sensations douloureuses et la maladie de Parkinson, son lien avec le traitement antiparkinsonien, l'exclusion d'autres causes de douleur potentielles chez le patient et le lien que le patient lui-même établit entre sa douleur et sa maladie.

Si ces douleurs sont liées à la maladie, à quel mécanisme physiopathologique sont-elles liées ? Si l'on se place d'un point de vue physiopathologique, il est possible de définir deux grands types de douleurs liées à la maladie de Parkinson :

- ✚ Les douleurs nociceptives
- ✚ Les douleurs neuropathiques

Selon la définition de l'IASP, la douleur nociceptive correspond à une douleur qui apparaît à la suite d'un dommage (actuel ou menaçant) au niveau d'un tissu non nerveux et qui est due à l'activation des nocicepteurs (« *Pain that arises from actual or threatened damage to non-neural tissue and is due to the activation of nociceptors* »). Dans la maladie de Parkinson, on peut, par exemple citer, parmi les douleurs nociceptives, les crampes, les douleurs liées aux dystonies, localisées le plus souvent au niveau des orteils et des pieds et plus rarement au niveau des mains, survenant en période off, par exemple tôt le matin. Les dyskinésies douloureuses biphasiques survenant en début ou fin de dose (Goetz et al., 1986; Quinn et al., 1986) ainsi que les symptômes douloureux provenant de déformations articulaires ou squelettiques, localisées au niveau des épaules ou des mains font également partie des douleurs que l'on qualifie de nociceptives. Ces différentes douleurs nociceptives correspondent aux douleurs musculosquelettiques et dystoniques décrites par Ford. Ce type de douleur semble être étroitement lié aux symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Toujours selon la définition la plus récente donnée par l’IASP, les douleurs neuropathiques correspondent, quant à elles, à des douleurs causées par une lésion ou une pathologie du système nerveux somatosensoriel (« *Pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system* »). Dans cette définition, le terme de « lésion » est utilisé lorsque les investigations diagnostiques révèlent une anomalie (en imagerie, neurophysiologie, biopsie...) ou dans le cas d’un traumatisme avéré. Parmi les douleurs neuropathiques au sens large, sont distinguées les douleurs neuropathiques périphériques causées par une lésion ou pathologie du système nerveux somatosensoriel périphérique et les douleurs neuropathiques centrales causées, elles, par une lésion ou une pathologie du système nerveux somatosensoriel central. Dans la maladie de Parkinson, il peut exister des douleurs neuropathiques/radiculaires périphériques et les douleurs neuropathiques centrales, comme cela a été décrit par Ford. Une très récente revue de la littérature, intitulée “*Pains in Parkinson’s disease – many syndromes under one umbrella*” souligne ainsi le manque de compréhension que nous avons de ces phénomènes douloureux et l’absence de classification validée (Wasner and Deuschl, 2012). Ils proposent, à partir des différentes classifications douloureuses utilisées dans la littérature (Beiske et al., 2009; Ford, 2010; Lee et al., 2006; Negre-Pages et al., 2008), une taxonomie de la douleur qui pourrait être un premier pas vers la meilleure compréhension des douleurs parkinsoniennes (Figure 22).

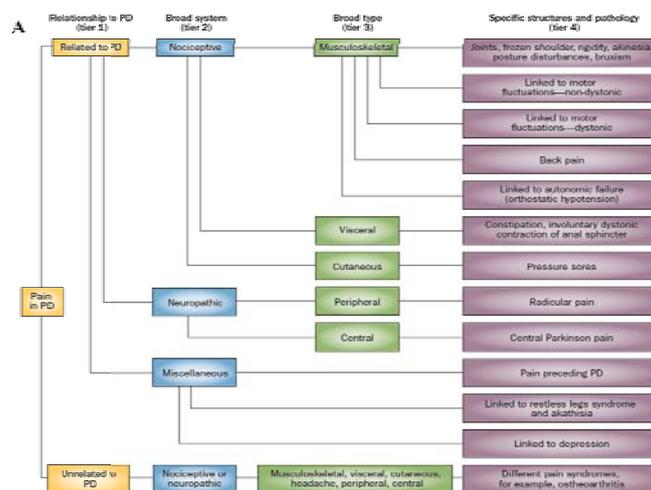


Figure 22. Taxonomie de la douleur dans la maladie de Parkinson telle qu’elle a été proposée par Wasner et Deuschl (2012).

Une meilleure caractérisation des symptômes douloureux dans la maladie de Parkinson, selon une classification validée permettrait une meilleure sélection des patients dans les études cliniques et donc une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à ces douleurs. A terme, la connaissance plus approfondie de la physiopathologie des douleurs, en particuliers des douleurs de type neuropathiques, permettrait une meilleure prise en charge des patients pour ces douleurs.

D. Physiopathologie de la douleur dans la maladie de Parkinson

D'un point de vue physiopathologique, nous pouvons distinguer deux grands types de douleurs dans la maladie de Parkinson : les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques.

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les douleurs neuropathiques restent, à l'heure actuelle, mal connus. Néanmoins, de nombreux arguments suggèrent l'existence d'une modification centrale des mécanismes de traitement de l'information douloureuse chez les patients parkinsoniens. Ces arguments sont basés sur différentes techniques d'investigations rapportant toutes des anomalies de la perception douloureuse chez ces patients.

1. Les arguments expérimentaux de l'existence d'anomalies de la perception douloureuse dans la maladie de Parkinson

Il existe, chez le patient parkinsonien, une **augmentation de la sensibilité à la douleur**. En effet, un nombre croissant d'études rapporte un **abaissement du seuil nociceptif** à la fois chez les patients parkinsoniens douloureux et les patients non douloureux en comparaison avec des volontaires sains. Djaldetti et al. ont, par exemple, mené une étude du seuil nociceptif subjectif à la chaleur, déterminé à l'aide d'un thermotest, sur 36 patients parkinsoniens présentant une maladie de Parkinson unilatérale et ont montré que le seuil nociceptif à la chaleur était significativement plus bas chez les patients parkinsoniens (avec ou sans douleurs) (42,9°C) par rapport aux 28 volontaires sains (46,2 °C) (Djaldetti et al., 2004).

Un résultat similaire a été retrouvé par deux autres équipes pour la modalité thermique chaude (Mylius et al., 2009; Schestatsky et al., 2007).

L'abaissement du seuil nociceptif chez les patients parkinsoniens a également été retrouvé en utilisant différentes modalités de stimulations douloureuses :

- Stimulations thermiques froides (*Cold pressor test*) (Brefel-Courbon et al., 2005; Lim et al., 2008)
- Stimulations électriques (Mylius et al., 2009; Zambito Marsala et al., 2011)
- Stimulations au laser (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008)

A côté de l'abaissement du seuil nociceptif subjectif, il existe également un **abaissement du seuil nociceptif objectif**, déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII, chez les patients parkinsoniens par rapport aux volontaires sains (Gerdelat-Mas et al., 2007; Mylius et al., 2009; Perrotta et al., 2011) (tableau 6).

Tableau 6. Seuils nociceptifs objectifs de patients parkinsoniens et volontaires sains (réflexe nociceptif de flexion) dans 3 récentes études.

<i>Seuil RIII</i>	Patients parkinsoniens	Contrôles	<i>p value</i>
Gerdelat-Mas et al., 2007	6,9 ± 1,2	9,7 ± 3,4	0,02
Mylius et al., 2009	9,8 ± 3,6	18,1 ± 6,8	0,001
Perrotta et al., 2011	8,7 ± 1,8	13,1 ± 2,1	<i>p</i> < 0,05

Gerdelat-Mas et al. (2007) : 13 patients parkinsoniens non douloureux et 10 volontaires sains ; Mylius et al. (2009) : 15 patients parkinsoniens (douloureux et non douloureux confondus) et 18 volontaires sains ; Perrotta et al. (2011) : 7 patients parkinsoniens non douloureux et 12 volontaires sains. Détermination du côté le plus atteint par la maladie de Parkinson dans les trois études.

Le seuil nociceptif reflète la composante sensori-discriminative de la douleur, la composante affective et cognitive de la douleur étant, elle, reflétée par une autre paramètre d'évaluation de la douleur : la **tolérance à la douleur** (Benedetti et al., 1999b; Gibson and Farrell, 2004). Des études ont également rapporté une **réduction de la tolérance à la douleur dans la maladie de Parkinson** (Lim et al., 2008; Zambito Marsala et al., 2011).

Il semble donc que les **anomalies de perception douloureuse des patients parkinsoniens concernent à la fois les aspects sensori-discriminatifs et affectifs émotionnels de la douleur.**

Les populations de patients étudiés dans les différentes études citées ici ne sont pas homogènes. En effet, certaines d'entre elles portent sur des patients non douloureux, d'autres sur des patients douloureux. De plus, les groupes de patients douloureux inclus dans les différentes études sont également hétérogènes (douleurs nociceptives, neuropathiques...). Dans l'étude de Djaldetti et collaborateurs, le seuil nociceptif à la chaleur était plus abaissé chez les patients souffrant de douleurs (41,4°C) par rapport aux patients parkinsoniens non douloureux (44,4°C). Ce résultat n'a cependant pas été retrouvé dans toutes les études, puisque Mylius et collaborateurs (2009) ne trouvaient pas de différence significative entre leurs deux groupes de patients parkinsoniens, douloureux (douleurs nociceptives principalement) et non douloureux. Dans l'étude de Schestatky et al. (2007), l'abaissement du seuil au chaud par rapport aux volontaires sains concernait des patients parkinsoniens présentant des douleurs centrales liées la maladie.

Cependant, les résultats sont relativement concordants et semblent indiquer que **l'hypersensibilité à la douleur dans la maladie de Parkinson touche l'ensemble des patients parkinsoniens, qu'ils soient douloureux ou non.**

Certains arguments suggèrent que l'augmentation de la sensibilité à la douleur chez les patients parkinsoniens (et ceci, même chez les patients non douloureux) soit **liée au développement de processus pathologiques inhérents à la maladie de Parkinson**. En effet, Djaldetti et collaborateurs ont évalué le seuil nociceptif subjectif à la chaleur des patients parkinsoniens à la fois sur le côté le moins atteint et sur le côté le plus atteint par la maladie de Parkinson. Ils ont démontré que ce seuil nociceptif était significativement plus abaissé du côté le plus atteint par la maladie de Parkinson chez les patients, qu'ils soient douloureux ou non (Djaldetti et al., 2004). Cette même équipe a également trouvé une corrélation négative significative entre le seuil nociceptif subjectif et la durée de la maladie suggérant que, plus la maladie progressait, plus le seuil des patients parkinsoniens était abaissé. De même, Mylius et collaborateurs (2011) ont démontré que la sensibilité à la douleur augmentait avec l'évolution de la maladie.

Des arguments électrophysiologiques sous-tendent les anomalies de perception douloureuse chez les patients parkinsoniens. En effet, Schestatky et collaborateurs ont enregistré les potentiels nociceptifs évoqués au laser chez deux groupes de patients parkinsoniens, présentant ou non des douleurs centrales. Ces auteurs ont démontré qu'il existait une

augmentation de l'amplitude du complexe N₂/P₂ chez les patients parkinsoniens avec douleurs centrales par rapport aux volontaires sains et aux patients parkinsoniens non douloureux (Figure 23).

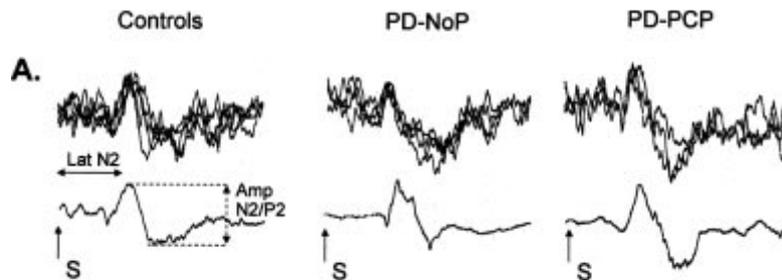


Figure 23. Potentiels évoqués au laser d'un sujet contrôle représentatif, un patient non douloureux (PD-NoP) et un patient avec douleur centrale (PD-PCP).

Les patients parkinsoniens étaient évalués en condition *off* pour leur traitement antiparkinsonien. Graphe du haut : superposition des réponses consécutives au laser ; graphe du bas : moyenne. D'après Schestatsky et al. (2007).

Ce complexe N₂/P₂ résulte de la combinaison de différentes sources (operculaire, insulaire et cingulaire). Ces potentiels correspondent à la mise en jeu des fibres A δ et leur amplitude dépend de l'intégrité des voies nociceptives (Garcia-Larrea et al., 2003; Lefaucheur, 2005).

Une autre équipe a démontré une modification des potentiels nociceptifs évoqués au laser avec, cependant, un résultat opposé. En effet, Tinazzi et collaborateurs ont comparé ces potentiels évoqués au laser entre 18 patients parkinsoniens non douloureux et 18 sujets contrôles et ont montré une **réduction de l'amplitude du complexe N₂/P₂** chez les patients parkinsoniens (Figure 24).

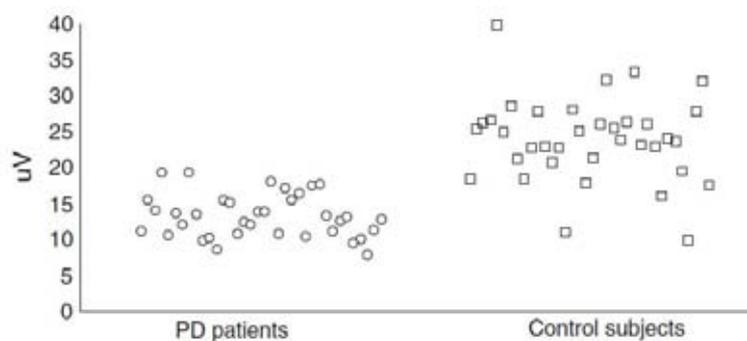


Figure 24. Valeurs des amplitudes du complexe N₂/P₂ chez les patients parkinsoniens et les volontaires sains.

D'après Tinazzi et al. (2008).

De même, cette équipe, en 2010, a démontré une réduction significative de l'amplitude du complexe N₂/P₂ des potentiels évoqués au laser chez deux groupes de patients parkinsoniens, 11 patients souffrant de douleurs musculaires à l'épaule et 12 patients non douloureux, par rapport à 11 volontaires sains (Tinazzi et al., 2010) (Figure 25).

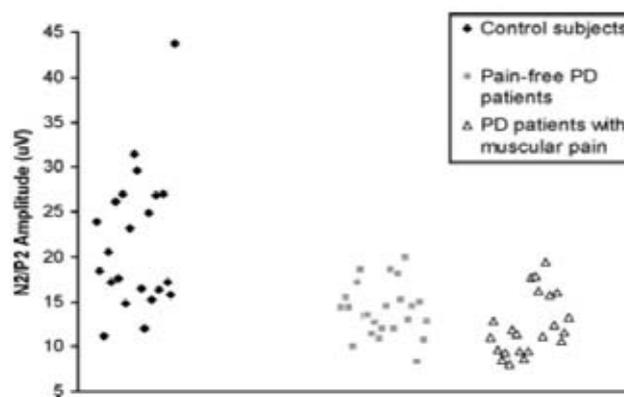


Figure 25. Valeurs des amplitudes N₂/P₂ dans les trois groupes : volontaires sains, patients parkinsoniens non douloureux et patients avec douleurs musculaires.
D'après Tinazzi et al. (2010).

On peut supposer que ces différences en termes de résultats entre les études de l'équipe de Schestatsky et celle de Tinazzi, concernant la direction de la modification d'amplitude du complexe N₂/P₂, sont liées à des différences d'un point de vue méthodologique. De plus, les populations de patients étudiées dans ces études sont différentes : les travaux de Tinazzi et collaborateurs portent sur des patients non douloureux et des patients présentant des douleurs nociceptives, tandis que dans l'étude de Schestatsky et collaborateurs, les anomalies d'amplitude du complexe N₂/P₂ étaient détectées chez des patients avec douleurs centrales. Cependant, malgré ces différences, ces études électrophysiologiques soulignent le fait qu'il semble exister dans la maladie de Parkinson une modification centrale du traitement de l'information douloureuse.

Des arguments d'imagerie fonctionnelle plaident aussi en faveur de l'existence d'une perception anormale chez le patient parkinsonien. Plus précisément, Brefel-Courbon et collaborateurs ont démontré, dans une étude en TEP, que des stimulations expérimentales

douloureuses induisaient, chez 9 patients parkinsoniens en condition *off* (sevrés de tout traitement antiparkinsonien), une **hyper activation d'aires appartenant au réseau cérébral de la douleur** (Figure 26). Ces patients parkinsoniens étaient non douloureux et leur activité cérébrale liée à la douleur était comparée à celle de 9 volontaires sains (Brefel-Courbon et al., 2005).

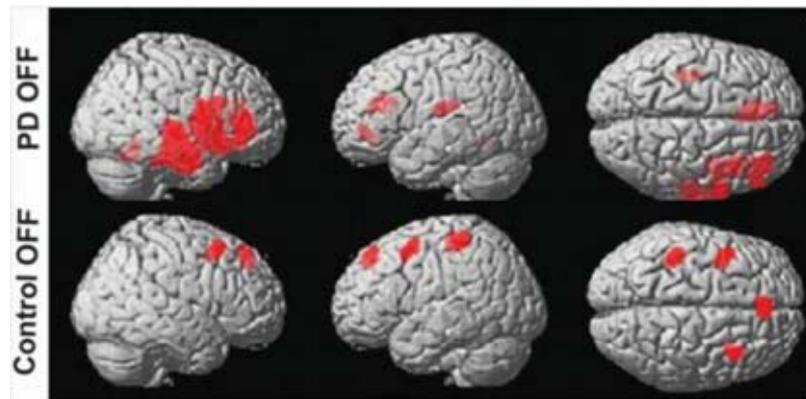


Figure 26. Activation liées à la douleur en TEP chez des patients parkinsoniens en *off* et des volontaires sains.

D'après Brefel-Courbon et al. (2005).

Cette augmentation significative de l'activation cérébrale liée à la douleur chez les patients parkinsoniens était retrouvée dans l'insula postérieure (impliquée dans le système latéral discriminatif de la douleur), le cortex cingulaire antérieur (impliqué dans le système médian affectif-motivationnel de la douleur) et dans le cortex préfrontal supportant la dimension cognitive de la douleur.

Enfin, certains auteurs suggèrent, en plus des modifications centrales du traitement de l'information douloureuse, une possible origine périphérique pour les douleurs neuropathiques de la maladie de Parkinson (Reichling and Levine, 2011). En effet, l'équipe de Kanda, par exemple, a évalué les modifications au niveau des fibres nerveuses non myélinisées cutanées et des cellules de Schwann qui leurs sont associées dans la maladie de Parkinson (et dans deux autres pathologies : la sclérose latérale amyotrophique et l'atrophie multisystématisée). Pour cela, les auteurs ont réalisé une analyse anatomopathologique du nerf sural de neuf patients parkinsoniens post mortem et ont démontré qu'il existait chez ces patients une diminution significative de la densité des fibres cutanées par rapport aux contrôles sains (Kanda et al., 1996). De plus, une étude plus récente a étudié la morphologie

des terminaisons nerveuses libres et encapsulées chez des patients parkinsoniens à partir de biopsies cutanées. Ces auteurs ont démontré une perte des fibres nerveuses épidermiques et des corpuscules de Meissner chez ces patients (Nolano et al., 2008).

2. D'où ces anomalies pourraient-elles provenir ?

a) D'un point de vue neurophysiologique

D'un point de vue neurophysiologique, on ne connaît pas les mécanismes à l'origine de ces anomalies de perception douloureuse chez les patients parkinsoniens. Ces patients présentent une sensibilité augmentée à la douleur par rapport aux volontaires sains. **Cette hypersensibilité à la douleur pourrait provenir d'une facilitation des voies nociceptives ascendantes.** Une étude a suggéré que l'augmentation de la sensibilité à la douleur des patients parkinsoniens pourrait provenir d'une sensibilisation des voies de la nociception (Lim et al., 2008). En effet, Lim et collaborateurs ont déterminé le seuil nociceptif subjectif et la tolérance à la douleur chez 3 groupes de patients parkinsoniens et comparé ces deux paramètres après administration de lévodopa entre ces trois groupes : 12 patients parkinsoniens étaient des répondeurs stables à la lévodopa, 15 avaient des fluctuations motrices sans dyskinésies et 23 patients présentaient des dyskinésies. Les résultats ont montré que les patients dyskinétiques présentaient une élévation de leur seuil nociceptif et de leur tolérance à la douleur en réponse à l'administration de lévodopa plus importante que les répondeurs stables (Figure 27).

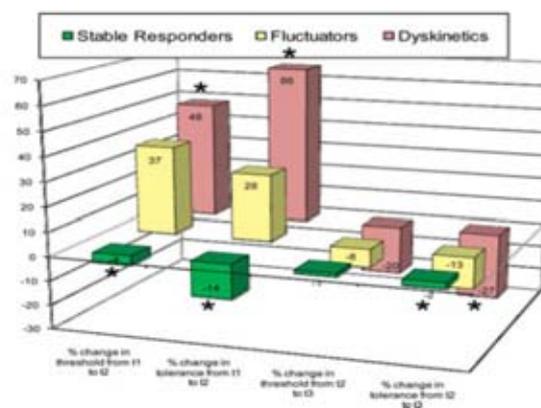


Figure 27. Pourcentage moyen de modification du seuil nociceptif et de la tolérance à la douleur chez les trois groupes en réponse à la L-Dopa.

D'après Lim et al. (2008).

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation pulsatile répétée des récepteurs dopaminergiques striataux pourraient induire une plasticité au sein des circuits des ganglions de la base et le développement d'une sensibilisation pharmacologique. Les auteurs de cette étude suggèrent que les modifications de la perception douloureuse dans la maladie de parkinson pourraient provenir de changements plastiques similaires à ceux des dyskinésies (phénomène de sensibilisation) et la douleur pourraient donc provenir de mécanismes physiopathologiques similaires, correspondant à une sensibilisation centrale (Lim et al., 2008).

L'augmentation de la sensibilité à la douleur (abaissement des seuils nociceptifs) dans la maladie de Parkinson pourrait également provenir d'une diminution des mécanismes inhibiteurs descendants de la douleur.

Mylius et collaborateurs ont étudié récemment un des systèmes de contrôle descendant de la douleur : le système CIDN. Nous l'avons vu, ce système est sous-tendu par une boucle de rétroaction spinobulbospinale qui fait intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques. Il concerne les neurones nociceptifs non spécifiques de la moelle épinière. Il s'agit d'un système de contrôle par lequel « la douleur inhibe la douleur ». Mylius et collaborateurs ont utilisé ce paradigme dans leurs travaux avec pour stimulus de conditionnement une stimulation douloureuse chaude appliquée au niveau de l'avant-bras controlatéral au nerf sural et comme stimulus test une stimulation électrique au niveau du nerf sural. Le seuil nociceptif électrique des 15 patients parkinsoniens et 18 volontaires sains était enregistré. Leurs résultats ne montrent pas d'altération du système CIDN chez les patients parkinsoniens par rapport aux volontaires sains ce qui suggère que ces mécanismes ne seraient peut-être pas impliqués dans l'augmentation de la sensibilité à la douleur.

b) D'un point de vue pharmacologique

Sur le plan pharmacologique, même si toutes les études n'ont pas retrouvé ce résultat, il semble que la lévodopa modifie ces anomalies de perception douloureuse chez le patient parkinsonien. Brefel-Courbon et collaborateurs ont, par exemple, démontré que l'administration de lévodopa permettait de réduire la sensibilité à la douleur au froid (élévation du seuil nociceptif subjectif) et de réduire l'hyperactivité cérébrale liée à la douleur

chez les patients parkinsoniens alors qu'elle n'avait pas d'effet chez les volontaires sains (Figure 28).

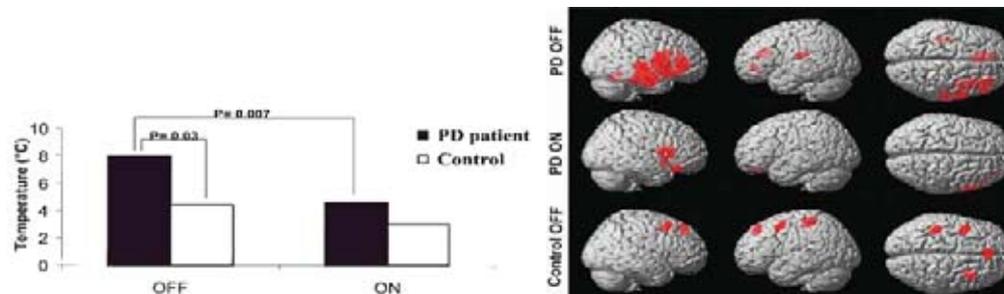


Figure 28. Elévation du seuil nociceptif au froid et réduction des activations cérébrales liées à la douleur après administration de L-Dopa par rapport à la condition off. D'après Brefel-Courbon et al. (2005).

Des résultats similaires ont été rapportés montrant que la lévodopa entraînait une élévation du seuil nociceptif objectif, du seuil nociceptif subjectif au chaud et modification de l'amplitude de la composante N_2/P_2 des potentiels nociceptifs évoqués au laser (Gerdelat-Mas et al., 2007; Schestatsky et al., 2007; Slaoui et al., 2007).

Il est donc possible de proposer comme hypothèse celle de **l'implication du système dopaminergique**, et plus précisément du déficit dopaminergique, dans le développement des anomalies de perception douloureuse chez les patients parkinsoniens et la survenue de douleurs neuropathiques chez certains d'entre eux. De plus, différents arguments, tant sur les plans électrophysiologique, anatomique, pharmacologique qu'en neuroimagerie, suggèrent un rôle des ganglions de la base dans les fonctions sensorielles et une implication des boucles thalamo-cortico-ganglions de la base dans l'intégration des différents aspects de la douleur (pour revue, voir: Borsook et al., 2010; Chudler and Dong, 1995). De plus, des études précliniques sur des modèles animaux, des rongeurs le plus souvent, et des études en neuroimagerie chez l'homme ont suggéré l'implication du système dopaminergique dans la perception douloureuse (pour revue, voir: Potvin et al., 2009). Quelques études en TEP, chez des volontaires sains, se sont intéressées à la relation entre les récepteurs dopaminergiques et la perception douloureuse. L'une d'entre elles a, par exemple, montré une diminution du potentiel de liaison des récepteurs dopaminergiques striataux D_2/D_3 suite à une stimulation douloureuse. Cette diminution du potentiel de liaison reflète une libération accrue de dopamine se liant aux récepteurs dopaminergiques. D'autres études ont rapporté l'existence

d'une corrélation entre le potentiel de liaison des récepteurs striataux D₂/D₃ au repos et le seuil nociceptif et la tolérance à la douleur, (Hagelberg et al., 2002; Martikainen et al., 2005; Scott et al., 2006).

Dans la maladie de Parkinson, peu d'études se sont intéressées à l'effet de traitements dopaminergiques (lévodopa ou agonistes dopaminergiques) sur la douleur des patients. Dans une étude en 2009, Nebe et collaborateurs ont montré une réduction de l'intensité douloureuse cotée sur une EVA après administration d'une dose aiguë de lévodopa chez 15 patients parkinsoniens souffrant de douleurs de divers types (Nebe and Ebersbach, 2009). Barone et collaborateurs ont étudié, de façon comparative contre placebo, randomisée et en double aveugle, l'effet antidépresseur d'un agoniste dopaminergique, le pramiprexole. L'effet sur la douleur constituait un objectif secondaire (avec utilisation de l'EVA) de cette étude. Leurs résultats ne montrent pas d'effet significatif sur la douleur par rapport au placebo (Barone et al., 2010). De même, la bromocriptine ne présentait pas d'effet sur la douleur, étudié comme objectif secondaire (scores de la dimension « douleurs corporelles » (*bodily pain*) de l'échelle de qualité de vie SF-36) (Katzenschlager et al., 2008). La rotigotine, elle, semblait apporter une amélioration de la douleur (évaluée sur l'échelle de Likert à 11 points) par rapport au placebo dans l'étude RECOVER (Trenkwalder et al., 2011). L'apomorphine, dans l'étude de Factor et collaborateurs permettait de soulager la douleur, ne répondant à aucune autre stratégie thérapeutique, chez un patient parkinsonien. Cependant, cette étude rapporte des résultats pour un cas unique et le patient concerné souffrait de douleurs nociceptives correspondant à des dystonies faciales de périodes *off* (Factor et al., 2000).

Comme nous pouvons le voir, les résultats sont peu nombreux concernant l'effet des traitements dopaminergiques (lévodopa et agonistes) sur la douleur. Quelques études ont rapporté des résultats positifs mais, dans la plupart de ces études, la douleur était un critère de jugement secondaire de l'effet du traitement. De plus, les patients n'étaient, la plupart du temps, pas sélectionnés par rapport à la présence et au type de douleurs qu'ils pouvaient présenter.

Si l'on peut proposer l'hypothèse de l'implication du système dopaminergique dans la douleur dans la maladie de Parkinson, on ne peut pas, cependant, exclure l'implication d'autres systèmes de neurotransmission dans la physiopathologie de la douleur. En effet, même si dans ces différentes études, l'administration de lévodopa modifie la perception douloureuse, cela n'implique pas nécessairement et uniquement l'activation du système dopaminergique. La lévodopa n'est, en effet, pas seulement convertie en dopamine dans le système nerveux

central mais aussi en noradrénaline (Dolphin et al., 1976) et il a été suggéré qu'elle pourrait agir comme faux transmetteur au niveau de terminaisons sérotoninergiques (Carta et al., 2007). Or ces deux systèmes jouent un rôle dans la modulation de la perception douloureuse (Millan, 2002; Pertovaara, 2006).

En résumé, de nombreux arguments suggèrent qu'il existe une modification centrale des processus nociceptifs chez les patients parkinsoniens, et ceci qu'ils soient douloureux ou non. Cependant, l'origine de ces anomalies de perception douloureuse reste mal connue. L'hypothèse d'un rôle du système dopaminergique a été évoquée, sur la base de l'implication des ganglions de la base dans la nociception et du dysfonctionnement de ce système dans la maladie de Parkinson. Cependant, cette hypothèse reste à vérifier. De plus, d'autres systèmes impliqués dans la modulation de la nociception sont également atteints dans la maladie de Parkinson, comme les systèmes noradrénergique et sérotoninergique, et pourraient donc être également impliqués dans ces anomalies de perception douloureuse et la survenue de douleurs chez les patients Parkinson. Nous nous proposons, dans ce travail de thèse de tester l'hypothèse de l'implication dopaminergique dans la physiopathologie de la douleur.

OBJECTIFS DE LA THESE

I. Etude de l'implication du système dopaminergique dans la douleur dans la maladie de Parkinson

Dans un premier volet, nous avons pour objectif d'étudier l'implication du système dopaminergique dans la physiopathologie des douleurs neuropathiques chez les patients parkinsoniens. Pour cela, nous avons conçu deux études (études 1 et 2 présentées dans la partie expérimentale de ce manuscrit).

- ✚ Dans une première étude, l'objectif était de tester l'effet d'un agoniste dopaminergique sur différents paramètres choisis pour évaluer la perception douloureuse de patients parkinsoniens (présentant ou non des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson). Nous avons donc évalué l'effet de l'apomorphine sur le seuil nociceptif subjectif, le seuil nociceptif objectif et l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP, de façon à déterminer si cet agoniste reproduisait les effets antinociceptifs exercés par la lévodopa dans les précédentes études.
- ✚ Dans une seconde étude, l'objectif était d'évaluer plus précisément l'implication de la voie nigrostriée dopaminergique dans les anomalies de perception douloureuse et la survenue de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson. Pour cela nous avons étudié l'existence potentielle d'une corrélation entre le degré de dénervation dopaminergique objectivé en tomographie par émission monophotonique marquée au [¹²³I]FP-CIT et des paramètres cliniques évaluant la perception douloureuse comme le seuil nociceptif subjectif, la tolérance à la douleur et l'intensité douloureuse.

II. Etude de l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur dans la maladie de Parkinson

A côté des aspects pharmacologiques, nous avons souhaité déterminer si le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson (stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique) pouvait exercer un effet modulateur sur la perception douloureuse observée dans la maladie de Parkinson.

Ainsi, le second volet de cette thèse avait pour objectif d'évaluer l'effet de la stimulation cérébrale bilatérale à haute fréquence du noyau sous-thalamique sur la perception douloureuse de patients parkinsoniens souffrant ou non de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson. Les paramètres d'évaluation de la perception douloureuse choisis, ici, étaient le seuil nociceptif subjectif et l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. **METHODOLOGIE**

A. **Méthodes d'évaluation de la douleur**

1. *Introduction*

Les études sur la douleur ont toutes un point commun : un stimulus externe doit être appliqué pour créer une expérience douloureuse. Une fois produite, cette expérience douloureuse peut être évaluée par un certain nombre de méthodes comportementales, verbales ou physiologiques. Un stimulus douloureux devrait, idéalement, remplir un certain nombre de critères en fonction du but de l'étude à réaliser. Beecher, dès 1959, avait d'ailleurs décrit dix propriétés devant être remplies par un stimulus idéal :

- 1) Ce stimulus doit être appliqué sur des parties du corps présentant des variations neurohistologiques minimales entre individus
- 2) Il doit provoquer les lésions tissulaires les plus infimes possibles
- 3) Une relation doit exister entre le stimulus et l'intensité douloureuse
- 4) Il doit fournir des informations quant à la discrimination entre stimuli
- 5) Résulter en une stimulation répétable sans interaction temporelle
- 6) Être appliqué facilement et produire une sensation douloureuse distincte
- 7) Doit permettre une détermination quantifiable de la qualité douloureuse
- 8) Doit être sensible
- 9) Montrer une relation avec des doses d'analgésiques
- 10) Être applicable à la fois chez l'animal et l'humain

Depuis cette première description, des exigences supplémentaires ont émergé. Celles-ci incluent notamment :

- 11) Un déclenchement rapide et contrôlé du stimulus nécessaire aux études dans lesquelles le stimulus doit être chronométré précisément. Nous pouvons citer par exemple les études utilisant des mesures moyennes d'activité corticale ou musculaire.
- 12) Une fin rapide requise lorsque les stimuli doivent être administrés avec une fréquence rapide
- 13) La stimulation doit être naturelle c'est-à-dire être possiblement vécue dans la vie quotidienne ou expérimentée par un animal dans la vie sauvage

14) Des sensibilités similaires chez différents individus doivent être démontrées pour un même stimulus

15) Ce stimulus idéal doit exciter un groupe restreint de fibres afférentes primaires.

Un grand nombre de modalités de stimuli existent pour susciter une expérience douloureuse mesurable et quantifiable. Cependant, aucun d'entre eux ne répond à toutes ces propriétés théoriques proposées pour décrire le stimulus idéal. Parmi les différentes méthodes de stimulation, nous pouvons citer les stimulations :

- Thermiques chaudes qui sont parmi les plus utilisées pour travailler sur la douleur. Ces stimulations thermiques chaudes peuvent être administrées par différentes méthodes comme par exemple des sources de chaleur de contact ou des sources radiantes. Etant donné que nous avons utilisé une telle modalité dans notre travail, nous détaillerons ces méthodes un plus loin dans ce manuscrit.
- Thermiques froides pouvant être administrées de façon similaire aux stimulations chaudes mais également à l'aide, par exemple, de la méthode du « *cold pressor test* » qui mime les effets d'une douleur chronique (Rainville et al., 1992) et qui consiste en l'immersion d'un des membres dans un bain d'eau très froide et dont la température peut être modulée. Cette méthode a, par exemple, été utilisée par Brefel-Courbon et collaborateurs ou Lowery et collaborateurs dans leurs études sur la douleur (Brefel-Courbon et al., 2005; Lowery et al., 2003).
- L'ischémie, correspondant à un arrêt du flux sanguin au niveau d'un membre, produit une douleur sévère, continue, mimant une douleur chronique et ne pouvant être habituellement tolérée que pendant 20 min.
- Mécaniques à type de pression : cette méthode repose sur une déformation de la peau produisant une sensation douloureuse. Différentes méthodes sont utilisées et permettent de générer des stimulations mécaniques variées en termes d'intensité douloureuse et de durée de la sensation.
- Electriques pouvant être appliquées au niveau dentaire, cutané, musculaire ou viscéral et appliquées soit au niveau des neurones périphériques, soit au niveau des neurones centraux.
- Chimiques par infusion intramusculaire de solution saline hypertonique, microdialyse d'agents inflammatoires, manipulation du pH tissulaire...

Toutes ces modalités de stimulations présentent des propriétés propres qui doivent être prises en compte en fonction de l'étude à réaliser. Ces propriétés sont résumées dans le tableau 7.

Les stimulations thermiques chaudes, par exemple, lorsque appliquées par une source de chaleur de contact comme une thermode de contact, présentent la particularité de prendre fin rapidement, ce qui permet de répéter les stimulations au cours d'une même évaluation, de présenter un caractère « naturel », c'est-à-dire que ce type de stimulations pourrait être expérimenté par les sujets dans leur vie quotidienne, et d'être contrôlables en terme d'intensité et de durée.

Pour nos différentes études de la douleur dans la maladie de Parkinson, nous avons choisi d'utiliser ce type de stimulations thermiques chaudes appliquées par contact d'une thermode sur la peau des patients. Ces stimulations nous ont permis de déterminer les seuils nociceptifs subjectifs de nos patients parkinsoniens. Dans le sous-chapitre suivant, nous allons donc aborder plus précisément la méthode nous ayant permis cette détermination dans nos différentes études.

Dans l'une de nos études, nous avons complété l'évaluation de la perception douloureuse de nos patients en déterminant, en plus du seuil nociceptif subjectif, le seuil nociceptif objectif, par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII. Nous allons donc également aborder, dans un sous-chapitre de cette partie « méthodologie », la procédure utilisée.

Tableau 7. Tableau récapitulatif des différentes modalités de stimulations douloureuses et de leurs propriétés (à partir de: McMahon and Koltzenburg, 2006).

	Electrique			Thermique			Pression	Ischémie	« Cold pressor test »	Chimique
	Pulpe dentaire	Peau	Contact	Radiante	Contact	Radiante				
Déclenchement rapide	x	x	?	x	?	x	?			?
Arrêt rapide	x	x	x							
Caractère naturel			x	x		x		x	x	x
Reproductibilité	x	x								?
Objectivité		x	x	x	?	x	?	?	?	?
Sévérité, constance	?	?	?	?	?	?	?	x	x	x
Peu d'afférences mises en jeu	x		x			x				x

x : La méthode répond au critère ; ? : la méthode pourrait répondre au critère.

2. Détermination du seuil nociceptif subjectif (au chaud) – Thermotest

a) Généralités

Une des avancées techniques dans le domaine de la recherche sur la douleur et plus largement dans celui de l'« évaluation quantitative des sensations » a été le principe Peltier, introduisant les stimulateurs sensoriels thermiques qui ont permis des évaluations beaucoup plus précises des sensations thermiques. Les modalités sensorielles qui ont le plus gagné en popularité sont celles concernant les sens thermiques (chaleur, froid, douleur induite par la chaleur et douleur induite par le froid) et la vibration. Les travaux physiologiques pionniers dans ce domaine datent des années 50 et 60 mais l'introduction de ces méthodes d'évaluation sensorielle quantitative (*quantitative sensory testing*) dans l'environnement clinique revient à Fruhstorfer et Lindblom (Fruhstorfer et al., 1976) et au groupe de Dyck (Dyck et al., 1978).

Le terme anglais « *quantitative sensory testing* » (évaluation sensorielle quantitative) fait en fait référence à différentes méthodes d'évaluation des seuils sensoriels et plus spécifiquement des seuils nociceptifs. De façon générale, ces méthodes peuvent être subdivisées en deux catégories selon qu'elles fassent intervenir ou non le temps de réaction du sujet dans la détermination : il existe donc des méthodes dépendantes et des méthodes indépendantes du temps de réaction. Ces différentes méthodes sont répertoriées et expliquées dans la revue de littérature de Yarnitsky parue en 1997 (Yarnitsky, 1997). Parmi les plus connues et utilisées, on trouve la **méthode des limites** (Fruhstorfer et al., 1976) qui fait intervenir la composante du temps de réaction dans la détermination des seuils et la **méthode des seuils** (Yarnitsky and Ochoa, 1990; Yarnitsky and Ochoa, 1991) qui, elle, est indépendante de ce temps de réaction. Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de réel consensus quant à la méthode à choisir pour déterminer et étudier les seuils nociceptifs. La méthode des limites est souvent préférée à la méthode des seuils dans l'étude des seuils nociceptifs car elle est plus rapide à exécuter et nécessite l'application d'un nombre moindre de stimuli. Dans cette méthode, même s'il existe des variations en termes de paramètres utilisés par les différentes équipes, la détermination se déroule généralement comme suit : plusieurs stimuli, en général quatre (Dyck et al., 1990), durant lesquels la température augmente de façon linéaire à partir d'une température neutre, sont appliqués au sujet. Ce dernier doit arrêter la stimulation en pressant un bouton stop dès qu'il perçoit la sensation recherchée dans l'étude, une sensation douloureuse par exemple. Le seuil nociceptif du sujet est ensuite calculé en faisant la moyenne des valeurs obtenues aux quatre stimuli.

Cependant, comme nous l'avons dit juste avant, cette méthode des limites est dépendante du temps de réaction puisque c'est le sujet lui-même qui doit arrêter la stimulation pour déterminer son seuil. Ce temps de réaction comprend le temps requis pour la transmission de l'influx nerveux périphérique vers les structures centrales, le temps de traitement des informations et le temps de transmission de la commande efférente vers les effecteurs périphériques impliqués dans la réponse. On peut donc facilement supposer que, dans certaines conditions où ce temps de réaction est altéré, la détermination du seuil nociceptif par une méthode dépendante de celui-ci puisse être biaisée. Ruth Defrin et collaborateurs (Defrin et al., 2004) ont, par exemple, réalisé un comparatif des deux méthodes phares de détermination des seuils nociceptifs, méthodes des limites et des seuils, respectivement dépendante et indépendante du temps de réaction, chez des individus présentant un retard mental (syndrome de Down) dont on sait que le temps de réaction est augmenté du fait de difficultés motrices et d'une réduction de la vitesse de conduction des informations (Brandt and Rosen, 1995). Les résultats de cette étude montrent très clairement une différence entre les seuils nociceptifs déterminés par la méthode des limites et ceux déterminés par la méthode des seuils avec une surestimation des seuils nociceptifs quand ceux-ci étaient évalués avec la méthode des limites. De plus, cette dernière méthode ne permettait pas de déceler la différence de seuils nociceptifs qui existait entre les individus souffrant de retard mental et les volontaires sains également testés dans cette étude (Figure 29).

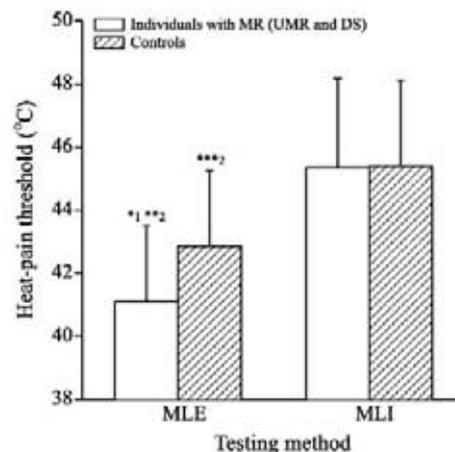


Figure 29. Seuil nociceptifs subjectifs au chaud déterminés par méthode des limites (MLI) et méthode des seuils (MLE).

Les seuils ont été déterminés chez des individus souffrant de retard mental (Syndrome de Down (DS) et retard mental d'origine indéterminée (UMR)) et des sujets contrôles à l'aide de la MLI et de la MLE. Il existait une différence significative entre les sujets avec retard mental et les sujets contrôles pour la MLE (*1 : $p= 0,03$) mais pas pour la MLI. De plus, les seuils nociceptifs étaient significativement plus élevés quand déterminés avec la MLI par rapport à la MLE pour les individus avec retard mental mais aussi pour les volontaires sains (**2 : $p < 0,0001$ dans les deux cas). D'après Defrin et al. (2004).

Dans une autre étude, parue en 2006, cette même équipe a comparé les seuils nociceptifs au chaud, déterminé sur différentes régions du corps (des régions proximales comme la poitrine et plus ou moins distales comme l'avant bras, la cuisse, la main et le pied), et ceci à l'aide des deux méthodes (limites et des seuils) chez un groupe de volontaires sains (Defrin et al., 2006). Leurs résultats montrent, de façon intéressante, que les valeurs de seuils nociceptifs déterminés à l'aide de la méthode des limites suivaient un gradient proximal-distal. Autrement dit, plus les régions étaient proches de l'axe du corps, plus les valeurs de seuil trouvées étaient basses (valeur la plus basse au niveau de la poitrine et la plus haute au niveau du pied pour la même population de sujets). Lorsque la détermination était effectuée à l'aide de la méthode des seuils, par contre, on observait une uniformité des valeurs de seuils nociceptifs trouvés pour l'ensemble des régions testées ce qui suggère que ce gradient proximal-distal observé avec la méthode des limites est lié au fait que cette méthode est dépendante du temps de réaction du sujet. Les différences entre régions corporelles obtenues pourraient donc être le reflet d'un biais de cette méthode plutôt que d'un réel effet de la région testée.

Dans la maladie de Parkinson, il est facile d'imaginer que, du fait des symptômes moteurs, le temps de réaction des patients puisse être augmenté, et ceci d'autant plus lorsque les patients sont évalués en condition OFF. Même si beaucoup d'études évaluant le seuil nociceptif des patients parkinsoniens utilisent la méthode des limites (Djaldetti et al., 2004; Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009; Zambito Marsala et al., 2011), il nous paraissait plus adapté de choisir une méthode indépendante du temps de réaction des patients. Pour réaliser l'évaluation du seuil nociceptif subjectif de chacun des patients, dans les trois études que nous présenterons ensuite, nous avons donc utilisé la **méthode des seuils**.

Plus précisément, pour les trois études, les seuils nociceptifs subjectifs étaient déterminés par application de stimulations thermiques chaudes à l'aide d'un appareillage dédié correspondant à un thermotest (MSA Thermotest, Somedic AB, Sweden) se basant sur l'effet Peltier pour produire les variations de températures demandées (Fruhstorfer et al., 1976). Ces stimulations chaudes étaient délivrées à l'aide d'une thermode de contact de 12 mm x 25 mm, tenue par une bande velcro, au niveau de l'éminence thénar (Hagander et al., 2000) de l'hémicorps le plus atteint par la maladie de Parkinson. En effet, Djaldetti et collaborateurs avaient démontré, en 2004, que le seuil nociceptif des patients parkinsoniens était d'autant plus abaissé du côté le plus atteint par la maladie (Djaldetti et al., 2004). Pour toutes nos déterminations, les patients étaient confortablement assis et n'étaient pas en mesure de voir la température appliquée sur leur peau.

b) Détermination du seuil nociceptif subjectif - Détail de la méthode des seuils
(method of levels)

La température de base de la thermode était de 30°C. Les patients recevaient une série de stimulations, séparées chacune d'au moins 30 secondes et dont la température était pré-réglée. Pour chaque stimulation, la température de la thermode augmentait avec une vitesse de 1°C/seconde pour aller atteindre la température prédéterminée, laquelle restait stable pendant toute la durée de la stimulation (30 secondes). Nous débutons la détermination par une stimulation correspondant à une température de +3°C (soit 33°C) par rapport à la température initiale. Immédiatement après chaque stimulation thermique, nous demandions aux patients si oui ou non ils avaient ressenti une sensation douloureuse. En cas de réponse négative, nous augmentions la température de +3°C pour la stimulation suivante et ce jusqu'à obtenir une réponse positive.

En cas de réponse positive, la température était diminuée de la moitié de 3°C, soit 1,5°C pour la stimulation suivante. Le seuil était ensuite progressivement ajusté jusqu'à obtenir une température comprise entre deux intervalles proches de 0,2°C.

Le seuil nociceptif subjectif correspondait à la température la plus basse pour laquelle le patient disait ressentir une sensation douloureuse.

3. *Détermination du seuil nociceptif objectif – réflexe nociceptif de flexion RIII*

a) Généralités

Un réflexe correspond à une réaction automatique, involontaire et immédiate à un stimulus spécifique. Classiquement, un arc réflexe est composé des éléments suivants : un récepteur sensoriel permettant de coder le message physique, un axone sensitif afférent acheminant le message codé par le récepteur, un centre d'intégration mono ou polysynaptique, un axone efférent permettant de relayer la réponse vers l'effecteur et un effecteur composé de fibres musculaires où va se produire la réponse réflexe.

Différents types de réflexes spinaux ont été décrits. Il existe des réflexes intrinsèques et monosynaptiques et des réflexes extrinsèques et polysynaptiques (Vibert et al., 2005). Les premiers ont principalement un rôle local adaptatif sur le muscle. On peut, par exemple, citer

le réflexe myotatique participant au tonus musculaire. Les seconds, quant à eux, correspondent essentiellement à des réflexes de protection. Le réflexe général de flexion en fait partie. Ce réflexe de flexion a, pour la première fois, été décrit par Sherrington au début du siècle dernier qui a étudié ce type de réponse chez des modèles animaux spinalisés (Sherrington, 1910). Chez l'homme, le réflexe de flexion a été particulièrement étudié au niveau du membre inférieur. Selon la définition donnée par Sherrington en 1910, la fonction classique de ce réflexe de flexion est de soustraire le membre du contact avec des agents potentiellement nuisibles. Dans la même ligne, un peu plus tard, Kugelberg et collaborateurs (1960) postulaient que ce réflexe de flexion du membre inférieur correspondait à une réponse défensive et à une réaction motrice permettant de soustraire l'extrémité concernée d'une source potentiellement dommageable. Ce concept est toujours accepté à l'heure actuelle. Lorsqu'il est déclenché au repos, en position assise, habituellement par stimulation au niveau du nerf sural, le réflexe de flexion du membre inférieur est composé de deux bouffées d'activité électromyographique (EMG) séparées par une période de silence et suivie d'une réponse liée au mouvement, séquence d'oscillation ayant une signification d'un point de vue fonctionnel. La première bouffée d'activité est de courte latence et correspond à une réponse à l'activation des fibres sensorielles afférentes de grand diamètre et bas seuil cutanées ($A\alpha$ et $A\beta$) et musculaires du groupe II. Ces fibres afférentes de grand diamètre convoient des messages tactiles (toucher, pression). Cette première bouffée est nommée réflexe RII (Hugon, 1969; Hugon, 1973). Elle est donc déclenchée à une intensité de stimulation assez faible et est due aux influx nerveux de la modalité tactile. Cette première composante, suscitée donc par des stimulations d'intensité non nociceptive, est considérée comme permettant d'initier ou de faciliter le retrait ultérieur du pied d'un stimulus nociceptif (Hagbarth and Finer, 1963). En effet, cette activité EMG de type RII est insuffisante en elle-même pour déclencher un mouvement du membre. La seconde bouffée d'activité EMG, de latence plus tardive, appelée réflexe RIII ou réflexe nociceptif de flexion RIII (Hugon, 1973; Willer, 1977), est déclenchée à des intensités de stimulation plus élevées et est due aux influx nerveux de nature nociceptive transportés par les fibres afférentes sensibles fines cutanées du groupe $A\delta$ et C et musculaires des groupes III et IV. Elle représente une réponse d'évitement coordonnée qui module les effets mécaniques de la première activité neuromusculaire (Meinck et al., 1981). Ce réflexe de flexion au sens large est donc médié par un large réseau d'afférences multisensorielles et il s'agit d'un réflexe polysynaptique et plurisegmentaire. Le réflexe nociceptif de flexion RIII, déclenché par des stimuli de nature nociceptive, peut être initié par différentes modalités de stimulations : chaleur intense, stimuli mécaniques ou chimiques intenses ou lésion tissulaire,

provoquant tous une sensation douloureuse. Cependant, dans les études portant sur ce réflexe RIII, la modalité de stimulation la plus souvent utilisée pour déclencher ce dernier correspond à des stimuli de nature électrique, appliqués au niveau cutané. Dans leurs revues respectives, Skljarevski et Ramadan (2002) et Sandrini et collaborateurs (2005) ont présenté la méthodologie et les paramètres de stimulation les plus largement utilisés pour initier un réflexe nociceptif de flexion RIII. Ce dernier peut être aisément obtenu au niveau du membre inférieur par des stimulations électriques appliquées et enregistrées à l'aide d'électrodes de surface et d'un appareillage EMG standard. Différents sites de stimulation et d'enregistrement ont été utilisés par différentes équipes pour provoquer ce réflexe chez l'homme. La technique la plus commune consiste à réaliser une stimulation du nerf sural en plaçant les électrodes de stimulation au niveau rétromalléolaire et d'enregistrer la réponse réflexe au niveau de la tête du muscle biceps fémoral (*biceps femoris*) ipsilatéralement (Sandrini et al., 1993; Willer, 1977; Willer, 1983; Willer, 1990). Cependant, d'autres configurations stimulation/enregistrement existent avec, par exemple, une stimulation réalisée au niveau des nerfs tibial (*tibialis*), plantaire ou dorsal du pied et un enregistrement au niveau du muscle tibial antérieur (Grimby, 1963; Kugelberg et al., 1960; Shahani and Young, 1969) ou de petits muscles du pied (Jenner and Stephens, 1982; Kugelberg et al., 1960). En ce qui concerne les paramètres de stimulation, de l'avis général, le mode de stimulation le plus souhaitable pour déclencher un réflexe nociceptif de flexion RIII correspond à un train de plusieurs chocs électriques (Hagbarth, 1960; Kugelberg et al., 1960; Meinck et al., 1981; Shahani and Young, 1971), souvent au nombre de cinq, avec une durée du train égale à 20-25 ms.

Comme vu un peu plus haut, il apparaît une relation étroite entre, d'une part, l'apparition du réflexe RII et la sensation tactile et, d'autre part, l'apparition du réflexe RIII et la sensation douloureuse (Willer, 1977). Ce dernier auteur a d'ailleurs démontré qu'il existait une bonne corrélation entre le seuil de sensation douloureuse, ou seuil nociceptif, correspondant au niveau de stimulation minimum déclenchant de manière fiable une sensation douloureuse (Gracely, 2006), et le seuil d'apparition du réflexe RIII (Willer, 1977). Ce réflexe RIII est donc considéré comme une mesure physiologique de la réponse douloureuse (Dowman, 1991). Il s'agit d'un outil intéressant dans l'étude de différents aspects de la douleur. En effet, il permet une quantification et une évaluation objective des seuils nociceptifs chez l'homme (Sandrini et al., 1993; Willer, 1983). Il permet également l'étude des voies de la douleur au niveaux spinal et supraspinal et l'évaluation de différents neurotransmetteurs dans le contrôle de la douleur. Ce réflexe de flexion RIII peut, enfin, être utilisé pour étudier la

physiopathologie de différents syndromes cliniques caractérisés par des douleurs chroniques ou une perception douloureuse anormale.

Nous avons choisi, dans l'une de nos études (Etude 1 : effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse chez les patients parkinsoniens) de compléter notre évaluation en étudiant l'effet de l'apomorphine sur le seuil nociceptif objectif des patients parkinsoniens. Or ce seuil nociceptif objectif a été déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII chez chacun de nos patients.

Nous allons donc ici décrire quels paramètres ont été utilisés pour cette détermination. Des détails supplémentaires seront fournis dans le chapitre dédié à l'étude.

b) Détermination du seuil nociceptif objectif par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII

Nous nous sommes servis, pour déterminer ce seuil nociceptif objectif, d'un appareillage EMG standard, utilisé classiquement au service de neurologie de l'hôpital Purpan pour la clinique. Il s'agit d'un stimulateur électrique à courant constant et d'un dispositif d'enregistrement électromyographique (OXFORD, SYNERGY). Les mesures ont été réalisées chez des patients en position assise, genoux demi fléchis, reposant sur un support, pour permettre une relaxation musculaire complète (Figure 30).

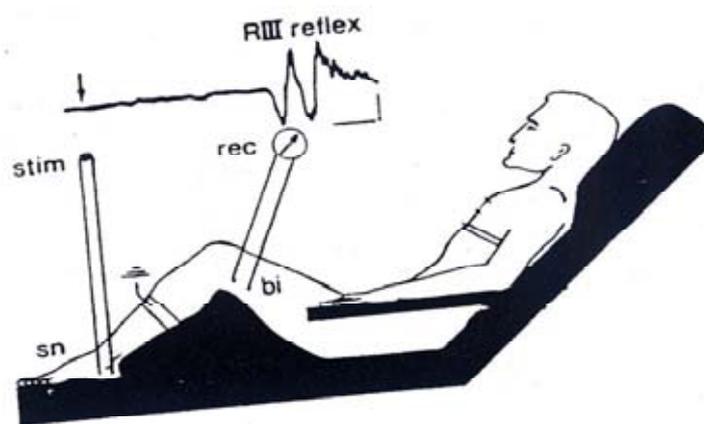


Figure 30. Recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII.

- **Stimulation**: Pour appliquer les stimulations permettant de déclencher le réflexe, nous avons placé deux électrodes de surface, distantes de deux centimètres, en regard du nerf sural, au niveau de la gouttière rétromalléolaire externe. Chaque stimulation correspondait à un train de cinq chocs électriques rectangulaires, d'une durée d'une milliseconde chacun. La fréquence de stimulation était d'environ 0,2 Hz, ce qui correspondait à une stimulation toutes les 5 secondes environ. Ce court intervalle entre les différentes stimulations permet d'éviter l'habituation (Sandrini et al., 1993; Willer, 1983).

Au cours de chaque session de détermination du seuil nociceptif objectif, nous réalisons trois séries de douze stimulations électriques d'intensité différente, comprise entre 5 milliampères (mA) pour la plus faible à 16 mA pour la plus forte. Ces différentes stimulations étaient appliquées dans un ordre aléatoire.

- **Enregistrement**: Deux électrodes de surface distantes de 2 cm étaient placées en regard du tiers inférieur du muscle biceps fémoral ipsilatéral à la stimulation et reliées à un dispositif d'enregistrement électromyographique. La fenêtre d'analyse était de 300 ms après application de la stimulation, la latence moyenne théorique du réflexe RIII étant de 90 à 150 ms.

Le seuil nociceptif objectif correspondait à l'**intensité de stimulation minimale déclenchant l'apparition d'un réflexe nociceptif de flexion RIII**. Cette intensité minimum a été déterminée pour les trois séries de stimulations et nous avons ensuite fait une moyenne pour obtenir une valeur de seuil nociceptif objectif.

B. Techniques d'imagerie cérébrale

Le fonctionnement du cerveau et le rôle que jouent les différentes structures qui le constituent sont depuis longtemps au cœur des préoccupations de la communauté scientifique. Pendant de très nombreuses années, celle-ci a dû s'en remettre à des méthodes très indirectes pour apporter des éléments de réponse permettant une meilleure compréhension de cet organe. La dissection post-mortem de cerveaux de sujets sains ou de patients ayant souffert de déficits suite à une lésion cérébrale localisée a, par exemple, permis de faire des déductions quant aux implications fonctionnelles de certaines structures nerveuses. Plus récemment, à partir des années 1930, la technique de stimulations électriques corticales directes appliquées lors d'opérations de neurochirurgie a permis aux équipes l'utilisant, notamment celle de Wilder Penfield, d'établir les premières cartes fonctionnelles du cerveau humain et, notamment, de créer une carte des sections sensorielles et motrices du cerveau (Penfield and Jasper, 1954). Depuis, quelques années, grâce à l'accroissement parallèle des connaissances dans le domaine de la neurophysiologie et de la physique, différentes techniques d'imagerie cérébrale ont émergé et ont révolutionné cette quête en permettant de « voir le cerveau penser en temps réel ». Il existe deux grands types d'imagerie cérébrale, l'imagerie anatomique et l'imagerie fonctionnelle. La première, correspondant à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique, rend possible l'observation des structures cérébrales et d'éventuelles anomalies au niveau de ces structures comme, par exemple, la mise en évidence de tumeurs, thrombose ou hémorragies cérébrales.

L'imagerie fonctionnelle, quant à elle, permet de visualiser l'activité fonctionnelle du cerveau, et ce au repos ou pendant l'accomplissement d'une tâche spécifique. Elle comprend différentes techniques comme l'IRM fonctionnelle (IRMf), l'Electroencéphalographie (EEG), la Magnétoencéphalographie (MEG), la Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP) et la Tomographie par Emission de Positons (TEP), ces deux dernières techniques faisant l'objet des deux chapitres à venir.

Nous allons, en effet, ici nous intéresser aux bases neurophysiologiques qui sous-tendent la TEP. Nous aborderons ensuite ses principes et son fonctionnement. Enfin, nous verrons quelles sont les étapes de traitements des images obtenues. Dans un second sous-chapitre, nous nous intéresserons au principe fonctionnel de la TEMP et nous verrons ensuite dans quel cadre nous l'avons utilisé pour ce travail de thèse.

1. La Tomographie par émission de positons

a) Que mesure-t-on avec la Tomographie par Emission de Positons ? Bases neurophysiologiques générales de la technique.

Le signal mesuré grâce à la TEP reflète l'activité cérébrale, elle-même sous-tendue par l'activité neuronale qui varie dans le temps en fonction des tâches effectuées par l'individu. Un neurone, lorsqu'il est actif, émet des potentiels d'action (*activité électrique*) qui sont à l'origine de champs électromagnétiques (*activité magnétique*). Autrement dit, son axone est parcouru par un courant électrique. L'information nerveuse, transportée le long de l'axone par cette dépolarisation, est transmise du neurone concerné à une autre cellule par l'intermédiaire d'un médiateur chimique, ou neurotransmetteur. Ces activités *électrique* et *neurochimique* mettent en œuvre de nombreux processus physiologiques qui nécessitent un apport d'énergie à la cellule, sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Le renouvellement des stocks énergétiques de la cellule, par formation de nouvelles molécules d'ATP, se fait par consommation d'oxygène (O₂) et de glucose (*activité métabolique*), substrats énergétiques non stockables dans la cellule nerveuse. Ces substrats, glucose et oxygène, sont apportés aux neurones par le biais de la circulation sanguine, la création de nouvelles molécules d'ATP engendrant donc une augmentation locale du débit sanguin cérébral régional (DSCr) (*activité hémodynamique*). Une augmentation de ce DSCr représente donc, indirectement, une augmentation de l'activité neuronale au niveau d'une région cérébrale (Sokoloff et al., 1977), on parle alors d'activation cérébrale. Il est à noter que, dans certaines conditions, certaines régions cérébrales montrent une diminution de l'activité de leurs populations neuronales, retransmise par une diminution du DSCr, on parle alors de déactivations cérébrales.

Comme nous l'avons dit, la TEP permet la visualisation des modifications locales du débit sanguin cérébral, reflet indirect de l'activité neuronale (Sokoloff et al., 1977). Cette modification du DSCr est médiée par une vasodilatation des capillaires sanguins cérébraux. Alors que les événements moléculaires et électriques sont très rapides (de l'ordre de quelques centièmes de secondes), ces événements hémodynamiques constituent un phénomène moins instantané et ne sont décelables que de façon différée (de l'ordre de la seconde). Ceci explique que la TEP, comme l'IRM fonctionnelle, présentent une résolution temporelle moins bonne que les techniques d'imagerie fonctionnelle basées sur le recueil de l'activité électrique ou magnétique des neurones (EEG et MEG) (Figure 31).

Activité cérébrale :

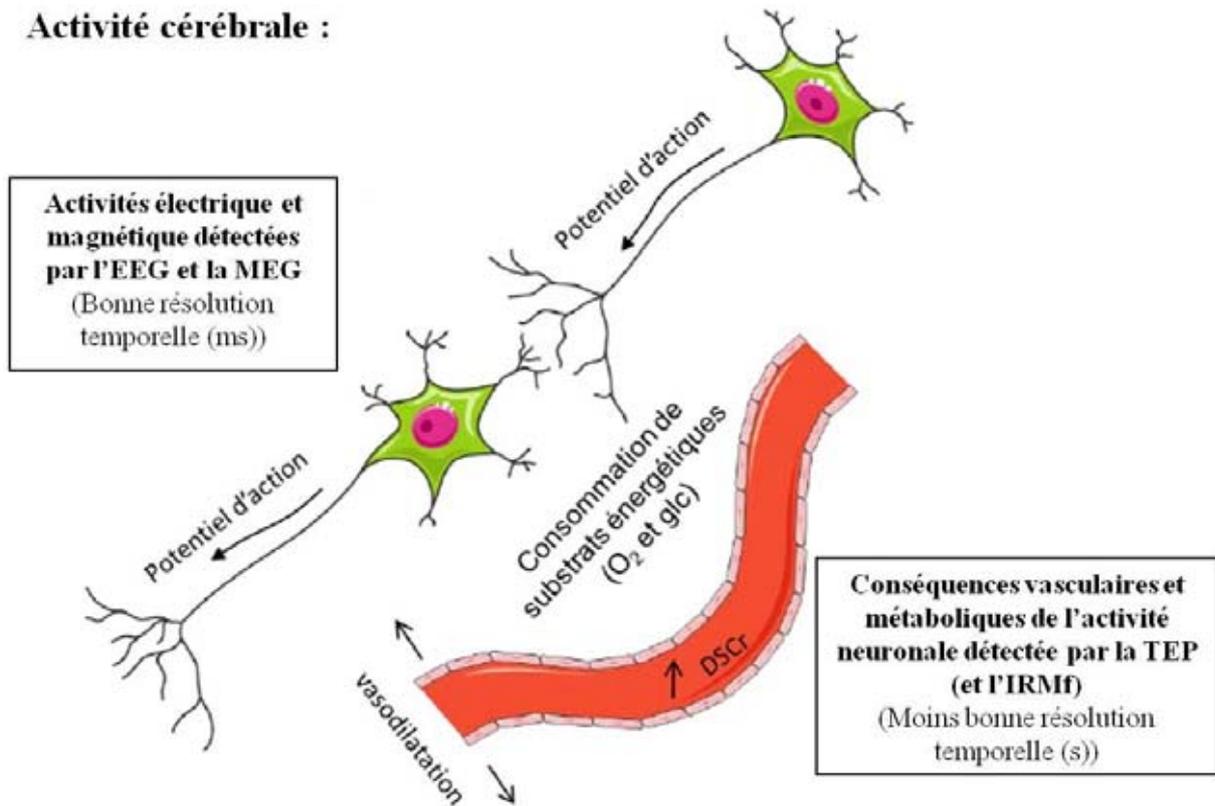


Figure 31. Schéma simplifié des bases neurophysiologiques de différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

b) Les principes fonctionnels de la Tomographie par Emission de Positons

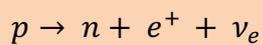
Il y a quelques 60 ans, la radioactivité artificielle était découverte (Joliot and Curie, 1934). Les traceurs radioactifs comme le ^{11}C (carbone 11), ^{15}O (oxygène 15) et ^{18}F (fluor 18), qui se désintègrent en émettant des positons, sont, depuis les années 1970, utilisés pour réaliser des images du fonctionnement des organes. La technique de TEP, utilisant ces isotopes radioactifs, a trouvé une utilité dans le domaine de la clinique depuis les années 80. Il s'agit d'une technique d'imagerie qui permet d'étudier de façon quantitative et locale le devenir de molécules marquées radioactivement et injectées dans l'organisme. Elle permet, en d'autres termes, de mesurer in vivo la distribution d'un isotope émetteur de positons.

Les isotopes radioactifs émetteurs de positons, dont nous venons de citer les plus couramment utilisés, peuvent être facilement incorporés aux molécules, sans altérer leurs propriétés biologiques. Les premières molécules marquées au ^{18}F ont, par exemple, été synthétisées à partir de la fin des années 70 (Reivich et al., 1979). Ces radioéléments peuvent donc être associés à des molécules présentant un intérêt physiologique telles que l'eau marquée à ^{15}O

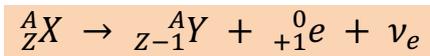
(H₂¹⁵O) ou encore la fluoro-dopa marquée au ¹⁸F. Ces molécules, marquées, sont alors administrées par voie intraveineuse. Après être arrivées dans la circulation sanguine, elles se dirigent rapidement vers le cœur puis se retrouvent dans la circulation sanguine artérielle pour se répartir dans tout le corps dont le cerveau. Elles sont alors intégrées aux mécanismes neurophysiologiques décrits précédemment et leurs distributions temporelles, spatiales et quantitatives peuvent être étudiées à l'aide d'une caméra TEP. L'étude des variations de ces distributions permet notamment d'estimer la valeur du DSCr.

Emission de positons

Les émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de charges positives dans leur noyau, induisant un état instable. Ils se désintègrent vers un état plus stable, par transformation d'un proton (p) en neutron (n). Cette désintégration (désintégration β) entraîne l'émission d'un neutrino (ν_e) et d'un positon (e^+ ou β^+) qui a la même masse qu'un électron (e^-) et une charge opposée :



ou encore



avec A_ZX : Élément parent instable

A : nombre de masse

Z : nombre de protons

${}^{A}_{Z-1}Y$: Élément fils stable

Le positon, une fois émis, parcourt quelques millimètres dans les tissus, perdant ainsi toute son énergie cinétique. Au contact d'un électron (présent dans le milieu), il se produit une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons (γ) d'annihilation de 511 keV, émis simultanément dans des sens opposés à $180^\circ (\pm 10^\circ)$ (Figure 32).

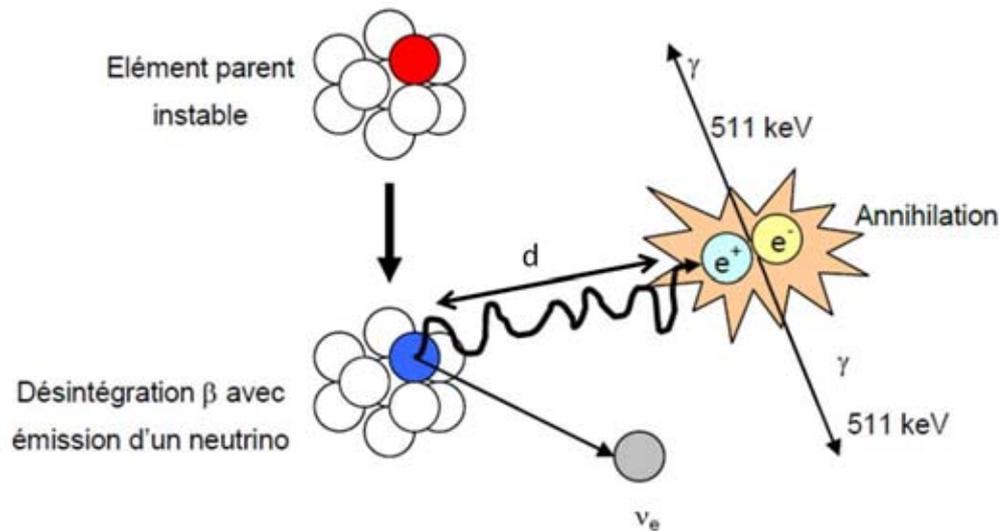


Figure 32. Désintégration β et réaction d'annihilation.

Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV pour déterminer le lieu exact de la réaction d'annihilation. L'information mesurée par la TEP correspond au lieu de la réaction d'annihilation et non à celui de l'émission β^+ . La distance entre ces deux lieux (d) est appelée libre parcours moyen du positon et constitue une des limites de la TEP en terme de résolution spatiale (Levin and Hoffman, 1999). A titre d'information, le libre parcours moyen du positon est de 0,5 mm pour le ^{18}F et de 2,7 mm pour l' ^{15}O .

✚ Principes élémentaires de détection des photons γ

Nous l'avons donc vu, toute désintégration d'un positon par réaction d'annihilation avec un électron se caractérise par l'émission de deux photons γ de 511 keV, dans des directions opposées. C'est cette paire de photons qui est détectée par une paire de détecteurs diamétralement opposés. La différence de temps existant entre l'arrivée sur les deux détecteurs des deux photons γ provenant d'une même annihilation est appelée fenêtre de coïncidence. Seuls les événements détectés dans cette fenêtre de coïncidence par un couple de détecteurs seront considérés comme événements vrais et seront pris en compte pour l'élaboration de l'image (Figure 33).

Les détecteurs sont composés de cristaux scintillants couplés à un photomultiplicateur. L'image finale sera obtenue après amplification et reconstruction sur une station de traitement informatique.

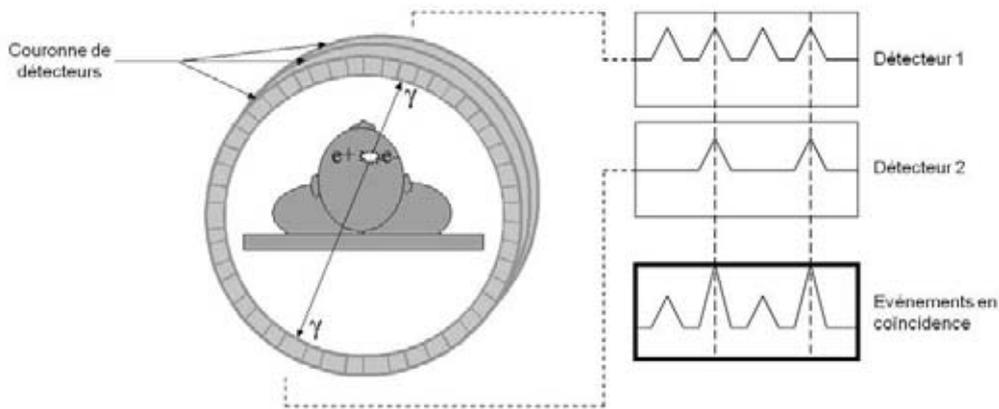


Figure 33. Principe de la détection des photons en coïncidence par une caméra TEP.
Après annihilation des particules chargées e^+ et e^- , deux photons γ de 511 keV sont émis à 180° . La détection de ces photons est réalisée par des couples de détecteurs disposés en couronnes.

✚ Evénements fortuits et diffusés

Avant d'atteindre les détecteurs, les photons peuvent interagir avec l'organisme du sujet et ne pas être détectés au même instant. Inversement, deux photons détectés au même instant par la caméra TEP ne constituent pas nécessairement une paire de photons émis par un même processus d'annihilation. Il existe, en effet, différents types de détection (Figure 34) :

- Les coïncidences vraies : les deux photons sont effectivement issus de la même réaction d'annihilation et arrivent en coïncidence au niveau des détecteurs
- Les coïncidences diffusées : les deux photons sont issus de la même réaction d'annihilation mais, interagissant avec le milieu environnant, l'un des deux photons est dévié avant d'arriver au niveau des détecteurs. Les deux photons ne sont donc pas détectés par des détecteurs opposés dans la couronne de détecteurs.
- La coïncidence fortuite : les deux photons proviennent de deux réactions d'annihilation différentes mais sont détectés au même instant.

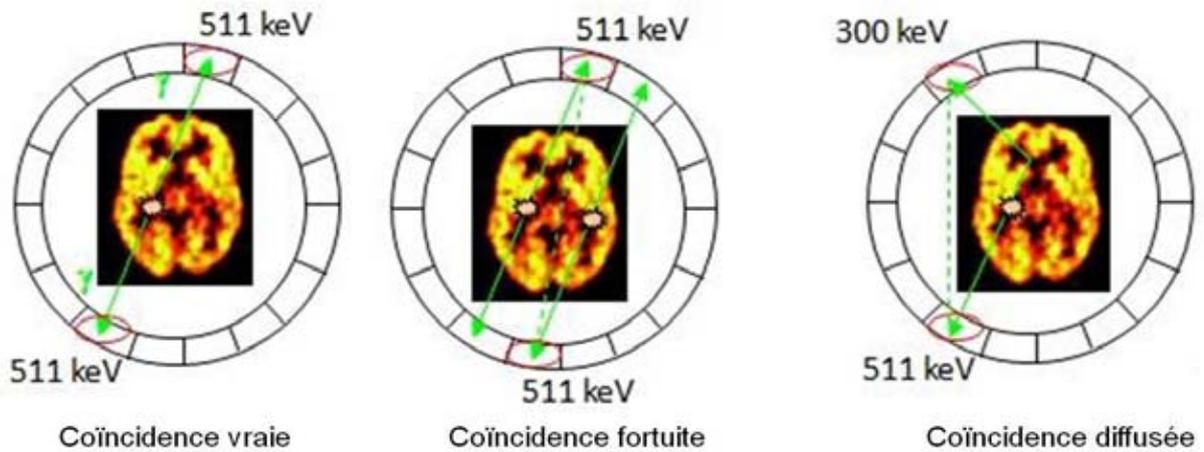


Figure 34. Les différents types de coïncidence en TEP.

Seules les coïncidences vraies participent aux données réelles à considérer, les deux autres dégradant l'image. Les coïncidences fortuites sont corrigées en éliminant les coïncidences retardées, c'est-à-dire celles produites à plus d'une dizaine de nanosecondes d'écart. Pour corriger les coïncidences diffusées, on utilise le fait que les photons diffusés ont une énergie plus faible que les photons initiaux. Les photons qui ne sont pas assez énergétiques sont donc éliminés.

L'atténuation

Le phénomène d'atténuation perturbe le parcours des photons. Ces derniers peuvent, en effet, interagir avec la matière cérébrale, par exemple par chocs contre des atomes. Certains photons peuvent donc être déviés de leur trajectoire initiale (phénomène de diffusion évoqué un peu plus haut), d'autres peuvent être absorbés et donc non repérés par la caméra TEP. Afin de prendre en compte ce phénomène d'atténuation que subissent ces photons γ lors de leur traversée des tissus, une mesure de transmission doit être réalisée au début de l'examen TEP en enregistrant voxel par voxel l'atténuation d'un faisceau γ émis par une source externe de photons ou, plus récemment, en utilisant des rayons X émis par un appareil de tomographie par ordinateur couplé à la caméra TEP. Cette mesure de transmission permettra de corriger de l'atténuation les mesures d'émission réalisées ensuite.

c) **Imagerie de l'activité cérébrale en TEP**

✚ **Cartographie de débit sanguin cérébral régional (DSCr)(Figure 35)**

La méthode la plus répandue pour étudier le DSCr au cours d'examens TEP est l'injection d'eau marquée à l' ^{15}O (H_2^{15}O). L'isotope radioactif ^{15}O a une demi-vie de 123 secondes. L'avantage de cette demi-vie courte est qu'elle permet de multiplier les acquisitions d'images au cours d'un même examen TEP. En contre partie, cette courte demi-vie fait que l' ^{15}O doit être produit sur place, à l'aide d'un cyclotron, ce qui implique des coûts relativement élevés. En pratique, chaque injection d' H_2^{15}O permet l'acquisition d'une image tridimensionnelle du cerveau du sujet. La plus petite unité est le voxel, d'un volume d'environ $2,3 \text{ mm}^3$. L'enregistrement de la détection des photons débute 50 à 70 secondes après l'injection, temps nécessaire au radiotracer pour atteindre la circulation cérébrale. Pendant la durée d'un enregistrement donné, le sujet examiné doit rester dans un état stable (soit au repos soit exécutant une tâche donnée). Chaque acquisition permet donc d'évaluer le DSCr dans une situation donnée, représenté par la concentration d'eau radioactive. L'intervalle minimum entre deux injections est de 7 minutes environ pour permettre à la radioactivité résiduelle de l'injection précédente de ne pas parasiter l'acquisition suivante. Pour une plus grande précision des données, il est nécessaire qu'une même tâche soit répétée au cours d'un examen. Compte tenu des contraintes inhérentes à la TEP (taux de radioactivité limité à 2 milli Sievert par personne et par an), un maximum de 12 injections peut être administré.

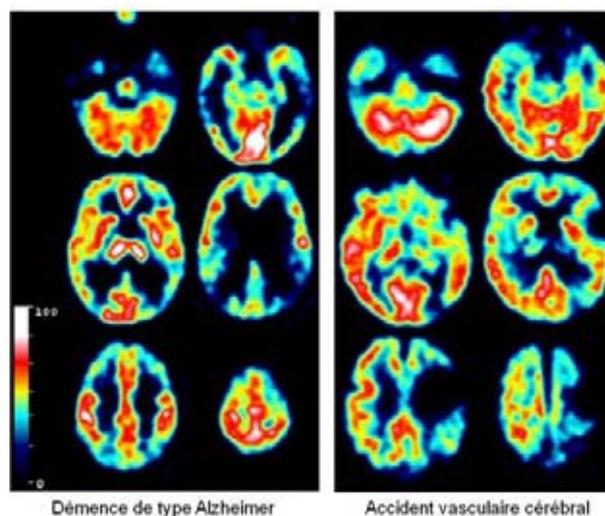


Figure 35. Exemple de cartes de DSCr au repos chez deux patients (images obtenues au centre TEP du CHU de Toulouse).

Analyse des images acquises

La principale question qui se pose lorsque l'on utilise des techniques d'imagerie cérébrales fonctionnelles basées sur l'aspect hémodynamique, comme la TEP, est de savoir quelles régions cérébrales sont impliquées dans une fonction spécifique. Cette identification des aires dites « activées » passe par une analyse statistique de la variation du DSCr par unité de volume (voxel) en comparant la carte de débit acquise pendant la tâche d'intérêt à celle obtenue pendant une tâche de référence ou contrôle.

L'analyse statistique des images acquises requiert, au préalable, plusieurs étapes de prétraitement permettant de corriger les principaux artefacts venant perturber le traitement du signal (mouvement de la tête du sujet au cours de l'examen TEP par exemple). Ces différentes étapes, décrites brièvement ci-dessous, ont été réalisées à l'aide du logiciel SPM (*Statistical Parametric Mapping*) implémenté sous le programme MATLAB.

Prétraitements

✓ **Réalignement**

Cette première étape de prétraitement permet de corriger les mouvements de la tête du sujet, inévitables au cours d'un examen TEP qui peut durer jusqu'à deux heures. Le principe du réalignement consiste à choisir une image considérée comme référence au sein de la série d'images (en général la première) sur laquelle seront recalées les autres images de la série. Ce réalignement est réalisé à l'aide de translations et rotations dans les trois dimensions.

✓ **Normalisation**

Cette étape est indispensable pour une étude de groupe car elle permet de rendre comparable l'anatomie cérébrale de tous les sujets. Les cerveaux des différents sujets sont placés dans un espace tridimensionnel commun, de façon à ce que les coordonnées cérébrales se correspondent entre les sujets. Plus précisément, les différentes images sont placées dans un espace commun (ou « template ») correspondant à un cerveau de référence (cerveau moyen obtenu à partir de 698 cerveaux d'individus sains droitiers) fourni par le Montreal Neurological Institute (MNI), proche de celui de l'atlas de Talairach (Talairach J, 1988).

✓ **Lissage**

Les données issues de la TEP présentent des corrélations spatiales, c'est-à-dire que le signal acquis dans un voxel n'est pas strictement indépendant du signal acquis dans les voxels voisins. L'étape de lissage permet d'homogénéiser le signal en un voxel donné en prenant en compte celui de ses voisins.

Traitements statistiques

Nous allons ici décrire brièvement le principe des traitements statistiques appliqués aux images TEP. Les détails des analyses statistiques réalisées pour chacune des études concernées seront présentés dans les chapitres dédiés à ces études.

Le logiciel SPM a été utilisé pour effectuer les traitements statistiques des images TEP. Cette analyse repose sur une analyse de variance sur les valeurs de chaque voxel du volume cérébral commun. Ceci conduit à la création d'une carte statistique où chaque voxel contient la valeur du t de Student provenant de la comparaison des valeurs de DSCr entre deux tâches (dans notre cas, par exemple, entre condition « douloureuse » et « non douloureuse »). Au final, nous obtenons une carte statistique sur laquelle ne figurent que les voxels dont le t (transformé en z-score) a atteint de seuils de significativité correspondant à la valeur de p choisie (par exemple, $p < 0,01$). De plus, seuls les voxels inclus dans un cluster dont la dimension est au moins égale au seuil choisi par l'utilisateur (par exemple $k \geq 100$ voxels) seront considérés.

Ces cartes peuvent être traitées suivant deux approches différentes :

- **Par soustraction:** Cela consiste à mettre en évidence les aires significativement plus activées dans une condition par rapport à une autre. Ceci est réalisé en s'appuyant directement sur les cartes statistiques décrites précédemment.
- **Par corrélation:** cette approche consiste à identifier les aires dont le niveau d'activation est corrélé positivement ou négativement aux performances comportementales des sujets. Ceci est rendu possible en mettant en relation les cartes statistiques décrites précédemment avec les données comportementales ou cliniques des sujets.

2. La tomographie par émission monophotonique

a) Généralités et principes fonctionnels de la technique

Tout comme la TEP, la TEMP (ou SPECT en anglais pour *Single-Photon Emission Computed Tomography*) est une technique d'imagerie médicale nucléaire. Elle est basée sur la scintigraphie qui permet de réaliser des images et des reconstructions en trois dimensions des différents organes et notamment le cerveau. Cette technique nécessite donc, là encore, l'injection de traceurs marqués radioactivement qui vont se fixer sur l'organe à étudier. L'obtention des images en TEMP se fait par détection du rayonnement émis par le radiotracer. Dans le cas de la TEMP, les molécules injectées sont marquées à l'aide d'un isotope émetteur d'un rayonnement γ :

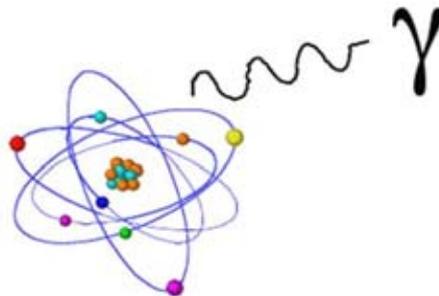
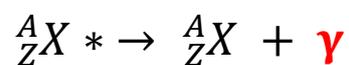


Figure 36. Emission d'un rayonnement γ .

De tels émetteurs correspondent à des noyaux excités qui, pour retrouver un état stable, émettent un photon γ :



Ce rayonnement n'est pas directement ionisant et il émet un spectre de raies énergétiques bien déterminées pour un émetteur donné (Dubois, 2009) (Tableau 8).

Tableau 8. Exemple des émetteurs γ les plus utilisés.

Isotope	Energie (keV)	Période (heures)
Technétium 99m	140	6
Iode 123 (123I)	159	13
Thallium 201	71	73
Indium 111	171	67
Gallium 67	245	78
	93,5	
	184,5	
	300	

Un radioisotope donné est donc caractérisé par ses énergies d'émission. La période de décroissance physique de ces isotopes doit être suffisamment grande pour permettre de suivre le processus étudié et suffisamment courte pour éviter une irradiation inutile de l'organisme (en pratique, de quelques minutes à quelques heures).

Comme dans le cas de la TEP, il existe ici un phénomène de diffusion des photons émis au sein des tissus de l'organisme qui peut conduire à une localisation erronée de la source du rayonnement γ (Figure 37).

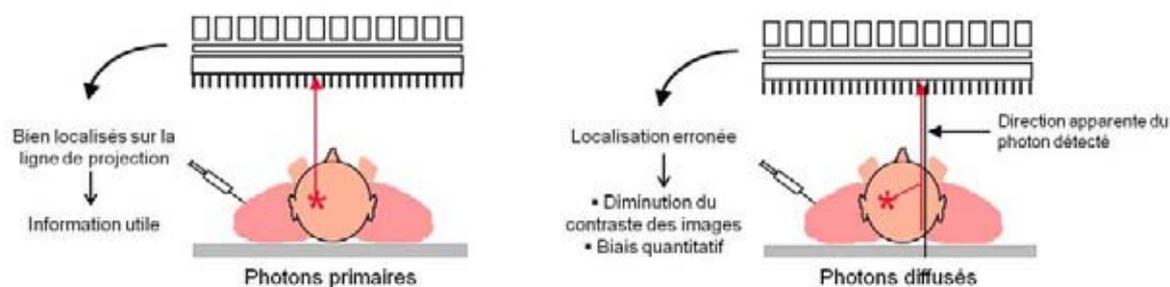


Figure 37. Phénomène de diffusion des photons γ .

La spectrométrie γ donne la distribution des photons détectés en fonction de leur énergie et permet de sélectionner parmi tous les rayons γ détectés ceux dont l'énergie est proche de celle du radioisotope utilisé.

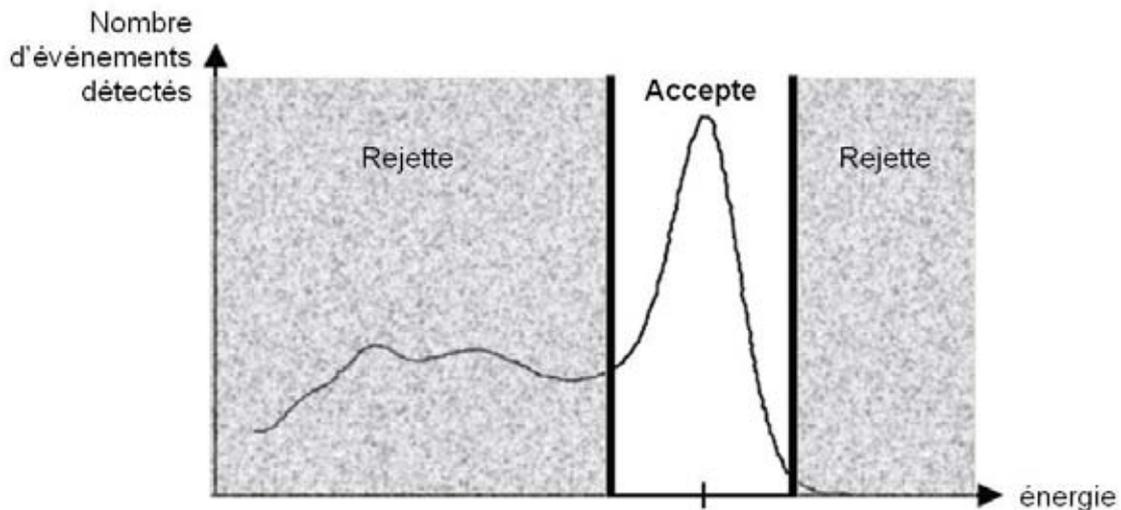


Figure 38. Exemple de spectre d'émission γ .

Outre les radiotraceurs, le second pilier de cette imagerie scintigraphique correspond aux détecteurs. Il s'agit, dans le cas de la TEMP, de gamma caméras, beaucoup plus simples et donc moins coûteuses que les caméras utilisées pour la TEP. Une gamma caméra se compose :

- ✓ d'un collimateur correspondant à une plaque constituée le plus souvent de plomb et percée de petits trous. Son rôle est de sélectionner la direction des photons incidents.
- ✓ d'un cristal scintillant ou scintillateur qui permet de convertir les photons γ émis par le radiotraceur en photons visibles ou UV dont l'énergie sera détectable par les tubes photomultiplicateurs.
- ✓ de tubes photomultiplicateurs (plusieurs dizaines par tête de détection) dont la photocathode irradiée par les photons issus du cristal scintillant produit des électrons. Ces électrons sont multipliés au sein de ces tubes photomultiplicateurs et sont

recueillis à l'anode. Le nombre d'électrons recueillis par cette anode est proportionnel à l'énergie du photon γ détecté.

- ✓ d'un circuit électronique de localisation : chaque photomultiplicateur dispose, en effet, d'un préamplificateur dont la sortie délivre un signal sommé avec celui de tous les photomultiplicateurs à travers un ordinateur qui élabore la position x,y de l'impact dans le champ de détection.

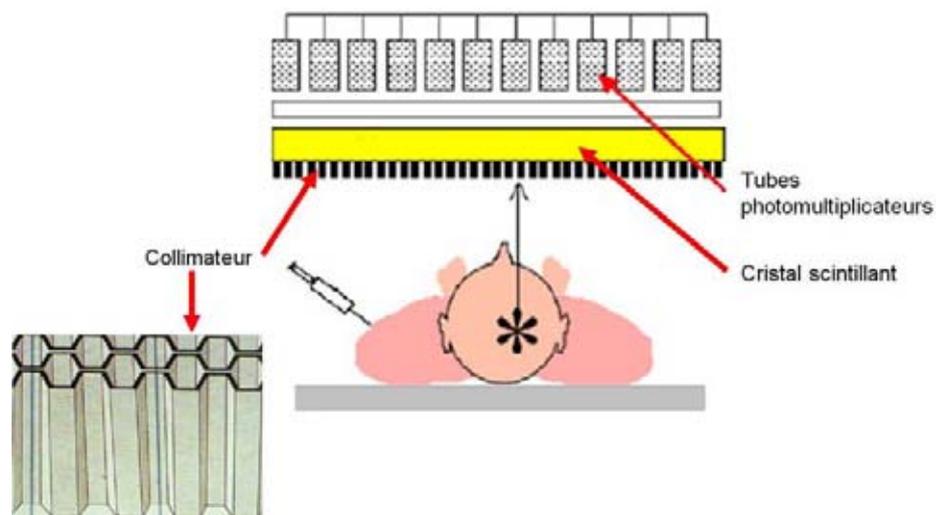


Figure 39. Schéma de principe d'une gamma caméra composée d'un collimateur et d'un détecteur (cristal scintillant et tubes photomultiplicateurs).

Le signal provenant de ce rayonnement γ et détecté par la gamma caméra subit ensuite un traitement informatisé permettant une reconstruction et l'obtention d'image en trois dimensions de l'organe considéré.

Même si cette technique, de par les principes fonctionnels sur lesquels elle repose, présente une résolution plus faible que la TEP (de l'ordre de 6 à 8 mm), elle présente l'avantage d'être plus accessible et moins coûteuse.

b) Cas particulier de l'imagerie du système dopaminergique en TEMP – Quels traceurs ? Que visualise-t-on plus précisément ?

A l'aide de radiotraceurs spécifiques, dont nous parlerons ci-après pour certains d'entre eux, il est possible de visualiser, en TEMP, les systèmes de neurotransmission au niveau cérébral.

L'ambition première de ces techniques d'imagerie de la neurotransmission est de disposer de moyens d'objectiver l'intégrité des voies concernées, par exemple, par l'étude de la fonctionnalité des synapses correspondantes. Un de leurs domaines d'application privilégiés est l'imagerie du système dopaminergique, avec une utilisation de ces techniques plus particulièrement dans la maladie de Parkinson. La fonction des terminaisons dopaminergiques dans la maladie de Parkinson peut être évaluée, *in vivo*, en mesurant, par exemple, l'activité de la dopa décarboxylase en TEP à l'aide de la [^{18}F]Dopa ou en quantifiant les transporteurs de la dopamine sur les terminaisons présynaptiques en TEP (à l'aide de traceurs tels que le [^{11}C]RTI32 ou le [^{18}F]-CFT) ou en TEMP à l'aide de différents ligands marqués radioactivement (Figure 40).

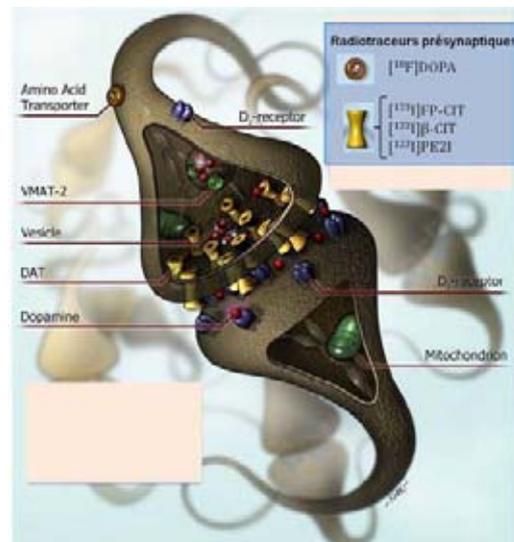


Figure 40. Schéma simplifié de la synapse dopaminergique et de ses différents constituants.
Exemples de traceurs permettant de visualiser le versant présynaptique : [^{18}F]Dopa en TEP et quelques radiotraceurs utilisés en TEMP ([^{123}I]β-CIT, FP-CIT et PE2I).

Différents ligands ont été développés pour visualiser le versant présynaptique du système dopaminergique en TEMP via la mesure des transporteurs de la dopamine. Ces différents ligands sont marqués à l'aide de l'isotope ^{123}I (demi-vie d'environ 13H) émettant un rayonnement γ d'énergie égale à 159 keV. Ils doivent tous avoir un poids moléculaire faible et être lipophiles afin de franchir la barrière hématoencéphalique et diffuser dans les cellules cérébrales pour se fixer à leur cible au premier passage après injection intraveineuse. Les plus utilisés en TEMP sont :

- ✓ Le PE2I (ou 2-β-carbométhoxy-3-β-(4'-méthylphényl)8-3-iodopropényl-nor-tropane) (Guilloteau et al., 1998) présente une spécificité plus importante pour les transporteurs de la dopamine que les deux molécules présentées juste après (Emond et al., 1997). Cependant, ce ligand a une cinétique très rapide qui impose une acquisition des images très rapidement après injection (Pinborg et al., 2002).

- ✓ Le [¹²³I]β-CIT (2-β-carbométhoxy-3-β-(4-iodophényl)-tropane) (Baldwin et al., 1993): ce ligand dérivé de la cocaïne se fixe avec une haute affinité (1,6 nM) sur les transporteurs membranaires de la dopamine présents au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques et avec une affinité moindre aux transporteurs de la sérotonine (3,75 nM). Il a été utilisé comme traceur dans de nombreuses études en TEMP (Asenbaum et al., 1997; Innis et al., 1993; Marek et al., 1996; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1996; Seibyl et al., 1995; Seibyl et al., 1994; van Dyck et al., 1995) et a permis, par exemple de montrer qu'il existait une diminution liée à l'âge de la liaison de ce β-CIT (van Dyck et al., 1995; Volkow et al., 1996) et que, chez les patients parkinsoniens, sa liaison était moindre que chez des volontaires sains appariés en âge et sexe (Asenbaum et al., 1997; Marek et al., 1996; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1995). Ce ligand présente, cependant, des inconvénients majeurs (Zanca, 2002) avec notamment une cinétique lente pour atteindre la fixation maximum au niveau striatal qui fait que l'imagerie ne peut être faite que 14 à 24 heures après injection du [¹²³I]β-CIT.

- ✓ Le [¹²³I]FP-CIT (N-ω-fluoropropyl-2-β-carbométhoxy-3-β-{4-iodophényl}nortropane): Ce ligand marqué à l'¹²³I est le dérivé fluoropropyl du β-CIT et présente également une haute affinité pour les transporteurs de la dopamine (environ 2nM), avec une affinité moindre pour les transporteurs de la sérotonine (16 nM) et de la noradrénaline (140 nM) (Booij and Kemp, 2008; Scheffel et al., 1997). Comme le [¹²³I]β-CIT, le [¹²³I]FP-CIT permet de mettre en évidence une diminution de fixation au niveau du striatum chez les patients Parkinsoniens par rapport à des volontaires sains (Seibyl et al., 1998). L'avantage qu'il présente par rapport au [¹²³I]β-CIT est que sa cinétique est plus rapide et permet donc une acquisition dès 3 heures post injection intraveineuse (Booij et al., 1997). Dès 2000, le [¹²³I]FP-CIT a été enregistré en Europe sous le nom de DATSCAN[®] et il reste le seul ligand à disposer actuellement d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) avec pour indication la « différenciation entre

syndromes Parkinsoniens et tremblement essentiel ». L'imagerie des transporteurs de la dopamine à l'aide du [^{123}I]FP-CIT en TEMP permet, en effet, de différencier une maladie de Parkinson cliniquement probable d'un tremblement essentiel avec une sensibilité et une spécificité d'environ 90% (Benamer et al., 2000b; Brooks, 2007a).

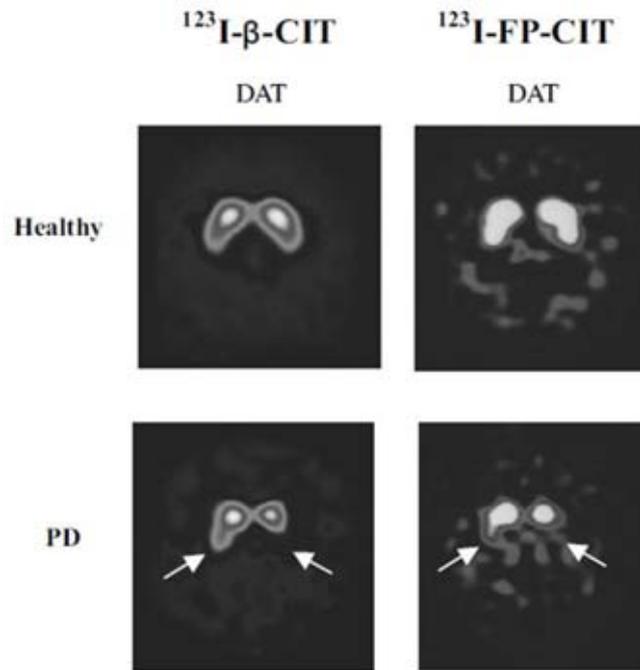


Figure 41. Images de la fixation striatale du [^{123}I] β -CIT et du [^{123}I]FP-CIT objectivée par TEMP chez des volontaires sains et des patients parkinsoniens. D'après Brooks (2007a).

Nous avons utilisé cette technique d'imagerie TEMP avec le ligand [^{123}I]FP-CIT dans une de nos études (Etude 2 : « Etude de corrélation entre le degré de dénervation dopaminergique et la douleur dans la maladie de Parkinson ») afin de mesurer quantitativement le degré de dénervation dopaminergique (reflété par le degré de fixation du [^{123}I]FP-CIT au niveau striatal) de patients Parkinsoniens. Nous reviendrons sur de plus amples détails, concernant le traitement des données TEMP acquises, dans le chapitre dédié à l'étude.

II. **ETUDE 1 : EFFET DE L'APOMORPHINE SUR LA PERCEPTION DOULOUREUSE CHEZ LE PATIENT PARKINSONIEN - Etude clinique et en Tomographie par Emission de Positons**

Cette étude a fait l'objet d'une publication parue dans la revue internationale Movement Disorders en janvier 2011 (Dellapina et al., 2011) et présentée dans la partie « Annexes », chapitre I. A.

A. Introduction

Les douleurs liées à la maladie de Parkinson, symptômes non moteurs très fréquents et invalidants de la maladie, peuvent être, d'un point de vue physiopathologique, catégorisées en deux principaux types :

- Les douleurs nociceptives qui semblent être directement liées aux symptômes moteurs et peuvent être, par exemple, définies comme des crampes, dystonies ou dyskinésies douloureuses.
- Les douleurs neuropathiques décrites comme des brûlures spontanées, des picotements ou fourmillements désagréables, des constrictions ou des vibrations par exemple, qui pourraient résulter d'un dysfonctionnement du système nerveux lié à la maladie de Parkinson.

En effet, comme nous l'avons vu, il semble exister dans la maladie de Parkinson des anomalies au niveau des processus d'intégration de la douleur. Plusieurs équipes ont démontré un abaissement des seuils nociceptifs tant subjectif qu'objectif (recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII) (Brefel-Courbon et al., 2005; Djaldetti et al., 2004; Gerdelat-Mas et al., 2007; Lim et al., 2008; Mylius et al., 2009; Perrotta et al., 2011; Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Zambito Marsala et al., 2011), une hyperactivité anormale des aires cérébrales nociceptives durant une stimulation expérimentale douloureuse en TEP (Brefel-Courbon et al., 2005) et des anomalies d'amplitude des potentiels évoqués nociceptifs au laser (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009) chez les patients parkinsoniens par rapport à des volontaires sains. Certaines de ces études ont démontré également que l'administration de lévodopa permettait de normaliser ces anomalies (Brefel-

Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Schestatsky et al., 2007; Slaoui et al., 2007). Différents types d'arguments, neuroanatomiques, électrophysiologiques ou pharmacologiques, ont suggéré l'implication des ganglions de la base dans les processus de traitement de l'information douloureuse (pour revues, voir: Borsook et al., 2010; Chudler and Dong, 1995). Ces arguments suggèrent un possible rôle du système dopaminergique central dans le contrôle des informations nociceptives et un possible lien entre le déficit dopaminergique central et les altérations de la perception douloureuse observées dans la maladie de Parkinson.

Cependant, la lévodopa, qui exerce un effet sur les anomalies de perception douloureuse, n'est pas uniquement convertie en dopamine dans le système nerveux central, mais également en d'autres monoamines, comme la noradrénaline (Dolphin et al., 1976). Or, cette dernière est désormais reconnue comme jouant un rôle dans la modulation de la perception douloureuse (Pertovaara, 2006). De plus, la maladie de Parkinson n'est pas considérée comme une pathologie purement dopaminergique. En effet, il est admis que d'autres systèmes, comme le système noradrénergique (locus coeruleus) et le système sérotoninergique (noyaux du raphé), sont également altérés (Chui et al., 1986; Perry et al., 1990; Zarow et al., 2003).

La question principale à laquelle nous nous proposons de répondre par cette étude, était de savoir si l'effet antinociceptif observé après administration de lévodopa dans les différentes études précédentes était médié directement par le système dopaminergique.

Pour cela, nous avons évalué l'effet d'un agoniste dopaminergique, l'apomorphine, versus placebo, sur différents paramètres d'évaluation de la douleur (seuils nociceptifs et activité cérébrale liée à la douleur). L'apomorphine a été choisie pour ses propriétés cinétiques. En effet, cette substance a une cinétique d'action rapide et une durée d'action estimée à une heure (avec un pic d'action à 30 minutes) ce qui nous permettait de réaliser confortablement nos différentes évaluations.

B. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet d'une administration d'apomorphine, contre placebo, sur le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens présentant ou non des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet d'une administration d'apomorphine, contre placebo, sur :

- le seuil nociceptif objectif de ces mêmes patients parkinsoniens
- l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP.

Un autre objectif secondaire de cette étude était d'effectuer une comparaison des différents paramètres évalués entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux.

C. Patients et méthodes

1. Patients

Vingt cinq patients souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique, selon les critères de l'*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) (Gibb and Lees, 1988; Hughes et al., 1992) ont été inclus dans cette étude.

Ces patients, pour être inclus, devaient présenter un score d'akinésie et de rigidité d'au moins 2 points sur l'échelle d'évaluation motrice UPDRS (*United Parkinson's Disease Rating Scale*, partie III) et un stade de Hoehn et Yahr inférieur ou égal à 3 en condition *On* (c'est-à-dire après prise de leur traitement antiparkinsoniens habituel). Tous étaient traités par des médicaments dopaminergiques (lévodopa et/ou agonistes dopaminergiques). Ils étaient divisés en deux groupes en fonction de la présence ou non de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson :

- 13 patients étaient non douloureux
- 12 patients souffraient de douleurs neuropathiques liées à la maladie de Parkinson

Etant donné qu'il n'existe pas encore de critères internationaux validés pour définir la douleur neuropathique dans la maladie de Parkinson, nous avons caractérisé ces douleurs et leur lien avec la maladie chez les patients douloureux à l'aide d'un questionnaire développé au sein du service de neurologie du CHU de Toulouse, basé sur un consensus entre des experts des mouvements anormaux et des experts de la douleur et composé deux parties.

La première partie visait à évaluer la relation existant entre la maladie de Parkinson et les douleurs ressenties par le patient et était basée sur 5 questions :

- 1) La douleur est-elle reliée chronologiquement avec la maladie de Parkinson ? Autrement dit, a-t-elle débuté avec la maladie de Parkinson ou fluctue-t-elle parallèlement à l'état moteur du patient ?
- 2) La douleur est-elle influencée par le traitement dopaminergique de la maladie de Parkinson ?
- 3) La douleur est-elle reliée topographiquement avec la maladie de Parkinson, c'est-à-dire est-elle préférentiellement localisée au niveau de l'hémicorps le plus sévèrement atteint par la maladie de Parkinson ?
- 4) Aucune autre étiologie pour la douleur ne peut être identifiée
- 5) Le patient établit-il un lien entre sa douleur et sa maladie de Parkinson ?

Nous considérons que la douleur des patients parkinsoniens était liée à la maladie de Parkinson si une réponse positive était apportée à au moins 3 de ces 5 items.

Ce questionnaire comprenait ensuite une seconde partie ayant pour but de caractériser la nature neuropathique centrale des douleurs du patient. Cette partie était composée de trois items :

- 1) La douleur est définie comme une brûlure spontanée, un engourdissement, des picotements, des fourmillements, une sensation de compression, des coups de couteau...
- 2) Elle ne présente pas de systématisation périphérique (par exemple sur un mode radiculaire)
- 3) Elle implique l'hémicorps le plus sévèrement atteint par la maladie de Parkinson.

Si au moins 2 de ces 3 items étaient positifs, la douleur était définie comme une douleur neuropathique centrale.

Seuls les patients douloureux présentant une réponse positive à ces deux parties du questionnaire étaient inclus dans cette étude.

Une évaluation plus précise des douleurs et de leur intensité chez ces 12 patients parkinsoniens douloureux a été réalisée à l'aide de différentes échelles cliniques :

- La version française courte du « *Mc Gill pain questionnaire* » comprenant 16 items et permettant d'évaluer les aspects sensori-discriminatifs et affectifs de la douleur (Melzack, 1987).

- Le questionnaire DN4 (« Douleur Neuropathique 4 questions ») (Bouhassira et al., 2005) basé sur 10 items définissant les douleurs neuropathiques. Classiquement, ce questionnaire traduit l'existence de douleurs neuropathiques pour un score supérieur ou égal à 4.
- Le questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques (NPSI pour *Neuropathic Pain Symptoms Inventory*) (Bouhassira et al., 2004).

Ces différentes échelles sont présentées en « annexes » (chapitre III).

Les critères d'exclusion pour cette étude étaient les suivants : syndrome de Raynaud, dépression (diagnostique clinique), troubles cognitifs (MMS < 26), prise d'un traitement analgésique aigu ou chronique pour les patients non douloureux, autre pathologie occasionnant des douleurs chroniques (maladies rhumatismales, pathologie traumatique ou orthopédique...).

Nous avons évalué l'effet de l'apomorphine sur trois critères de jugement chez ces deux groupes de patients parkinsoniens : des patients non douloureux et des patients présentant des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson.

2. Critères de jugement de l'effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse

a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude était le seuil nociceptif subjectif des patients parkinsoniens. Ce seuil nociceptif subjectif a été déterminé (comme détaillé dans le premier chapitre « Méthodologie » de cette partie expérimentale) à partir de stimulations thermiques au chaud par la méthode des seuils au niveau de l'hémicorps le plus atteint par la maladie de Parkinson.

b) Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires de jugement étaient :

- le seuil nociceptif objectif déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion comme présenté dans le premier chapitre « Méthodologie » de cette partie expérimentale
- l'activité cérébrale liée à la douleur dont l'évaluation est détaillée ci-après.

Protocole d'imagerie:

L'activité cérébrale liée à la douleur était déterminée par un examen TEP au cours duquel les patients recevaient **de façon alternative et randomisée deux types de stimulations thermiques à l'aide du thermotest** :

- des stimulations expérimentales douloureuses (supraliminaires) égales au seuil nociceptif subjectif déterminé précédemment plus 1°C
- des stimulations expérimentales non douloureuses (infraliminaires) égales au seuil nociceptif subjectif moins 5°C.

Le protocole d'imagerie débutait par l'acquisition d'une image de transmission pendant environ 10 minutes, celle-ci permettant de calculer les coefficients d'atténuation. Commençaient ensuite l'acquisition des images dans les deux conditions de stimulation, douloureuse et non douloureuse. Au cours de chaque examen TEP, trois images par condition étaient acquises, soit un total de 6 images. Six injections de bolus de 300 MBq d'eau marquée ($H_2^{15}O$) étaient donc effectuées. La figure 42 résume de façon simplifiée le déroulement du protocole TEP utilisé pour l'étude.

Les images acquises pour chaque patient correspondaient donc à quatre états mesurés trois fois, chaque état correspondant à une condition thermique (stimulation douloureuse ou non douloureuse) et à une condition de traitement (apomorphine ou placebo) :

- Etat 1 : placebo-stimulation non douloureuse (Pl-SND)
- Etat 2 : placebo-stimulation douloureuse (Pl-SD)
- Etat 3 : apomorphine-stimulation non douloureuse (Ap-SND)
- Etat 4 : apomorphine-stimulation douloureuse (Ap-SD)

Afin de permettre une disparition quasi-complète de la radioactivité injectée, un délai d'au moins 7 minutes était respecté entre chaque injection d' $H_2^{15}O$ (demi-vie : 123 secondes environ) et donc entre chaque acquisition d'images dont la durée était de 60 secondes. La stimulation thermique expérimentale débutait 20 secondes avant le début de l'acquisition et perdurait pendant toute l'acquisition (soit une durée totale de 80 secondes pour chaque stimulation). La durée totale de chaque examen TEP était donc d'environ 50 à 60 minutes. Après chaque stimulation, les patients devaient coter la sensation ressentie sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) entre 0 et 10.

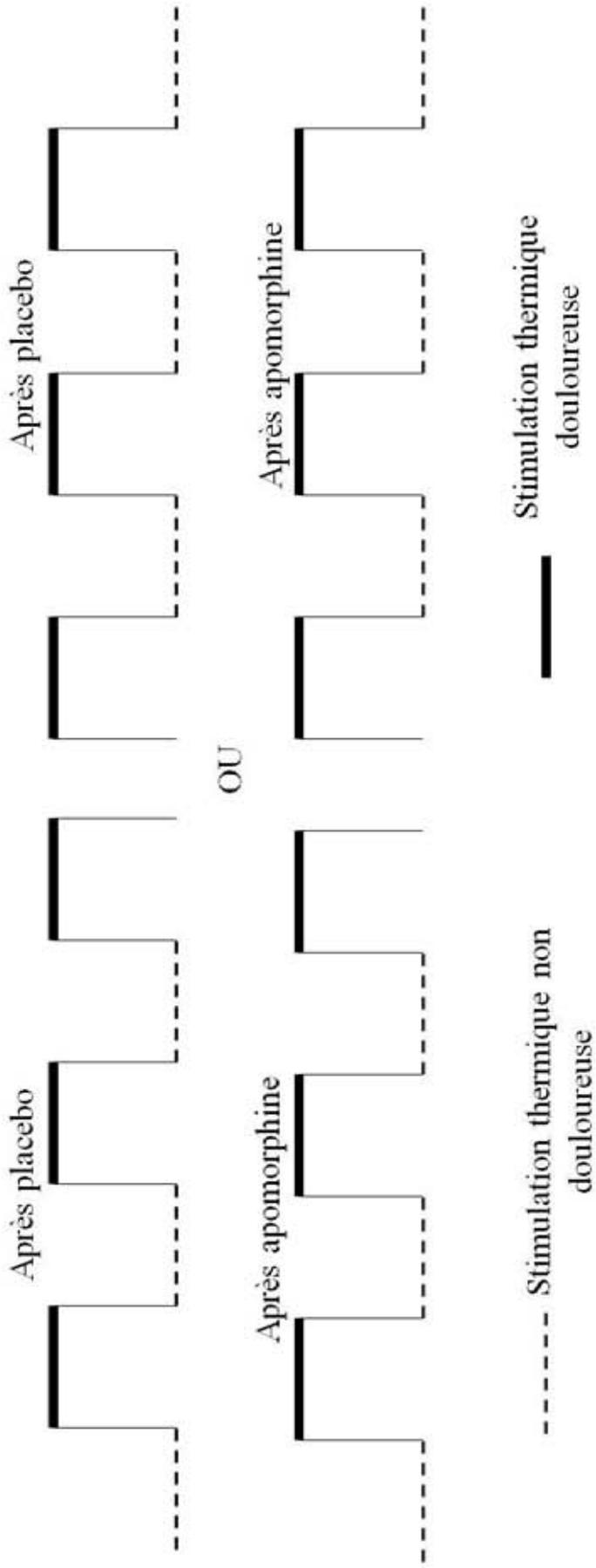


Figure 42. Schéma récapitulatif du protocole TEP pour l'étude 1.

Pour chaque patient, 2 examens TEP ont été réalisés, un sous apomorphine et un sous placebo. Lors de chacun des examens, une série de 6 stimulations était appliquée au patient, 3 stimulations douloureuses (trait plein) et 3 non douloureuses (pointillés) de façon alternative. Pour éviter les effets d'ordre, une double randomisation a été faite, portant sur la condition traitement (apomorphine/placebo) et sur la condition de stimulation (douloureuse/non douloureuse). Sont donc représentées ici les 4 configurations possibles pour les examens TEP.

3. *Design de l'étude*

Cette étude était comparative versus placebo, randomisée, en cross-over et double aveugle. Elle était donc réalisée en deux périodes pour chaque patient, une sous apomorphine et une sous placebo, l'ordre de ces sessions étant randomisé entre les patients, pour éviter un quelconque effet d'ordre. Chacune des sessions était divisée elle-même en deux journées d'examens et le déroulement de ces deux périodes était équivalent à l'exception de l'étape de détermination de la dose débloquante individuelle d'apomorphine qui n'était réalisée que lors de la première période. Cette étape visait à déterminer la dose d'apomorphine permettant une amélioration du score moteur des patients sur l'échelle UPDRS III d'au moins 30% par rapport à leur score en condition *off*, c'est-à-dire en condition de sevrage de leur traitement dopaminergique.

Au cours de chaque période, chaque patient recevait trois injections d'apomorphine ou placebo. Toutes les évaluations se faisaient chez les patients sevrés de leur traitement dopaminergique habituel depuis au moins 12 heures. Dans le cas des patients parkinsoniens douloureux, tout traitement analgésique était également interrompu au moins 24 heures avant. Lors de la première journée de chacune des sessions, nous déterminions tout d'abord le seuil nociceptif subjectif en thermotest des patients parkinsoniens puis ces derniers passaient un examen TEP. Trente minutes avant chacune de ces évaluations, les patients recevaient une injection sous-cutanée d'apomorphine (Apokinin[®]) ou de placebo (solution saline). A la suite de la première journée de chaque période, les patients passaient la nuit à l'hôpital Purpan. Au matin du deuxième jour de chaque session, nous déterminions le seuil nociceptif objectif, par recueil du réflexe nociceptif de flexion en EMG, chez les patients ayant reçu une injection sous-cutanée d'apomorphine ou placebo. A noter que l'état moteur des patients était coté sur l'échelle UPDRS III juste avant et 20 minutes après chacune des injections d'apomorphine ou placebo.

Le déroulement de la première période de l'étude est résumé dans la figure 43.

Session 1

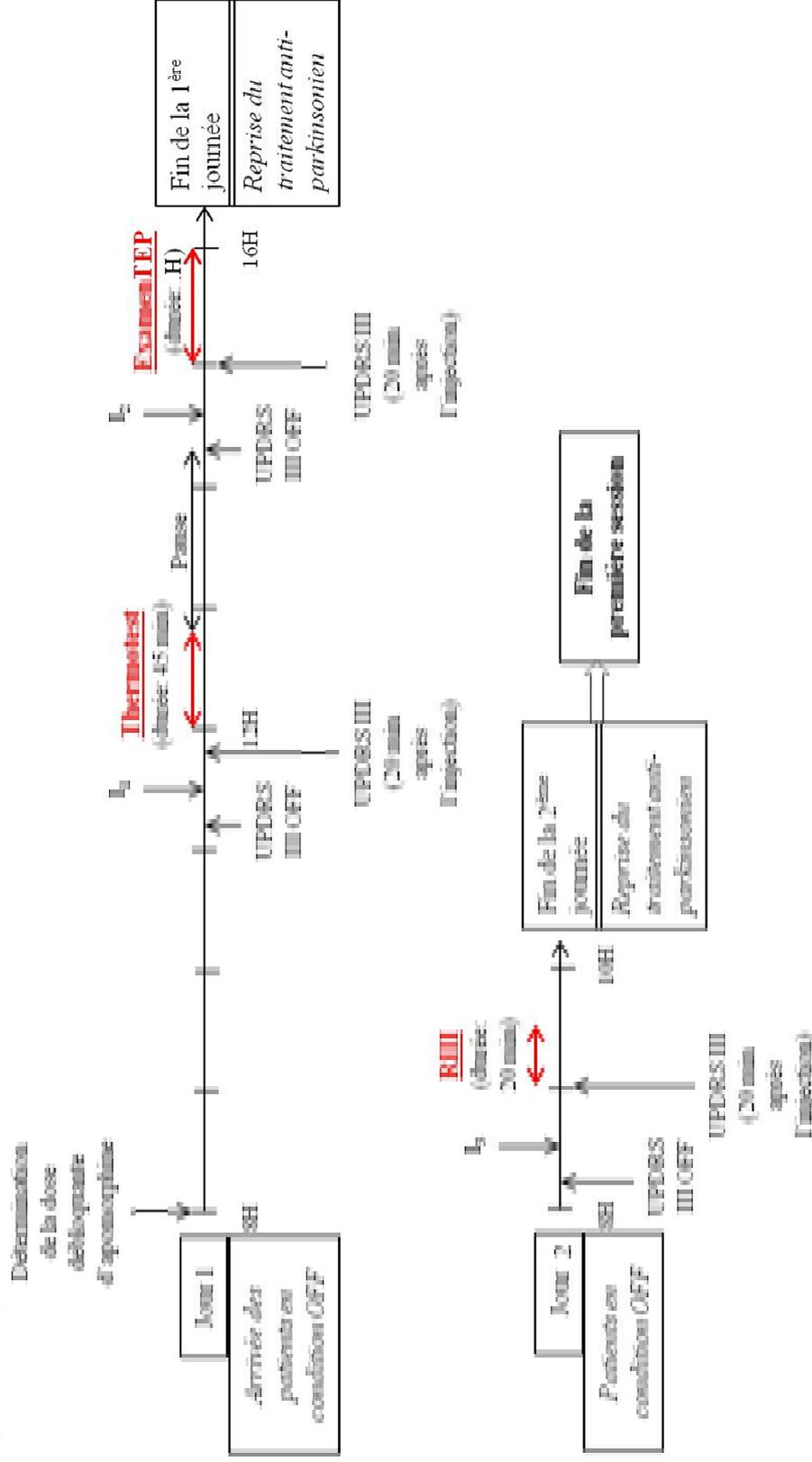


Figure 43. Exemple du déroulement de la 1^{ère} période d'examens de l'étude 1.
 II, I2, I3 : 1^{ère}, 2^{ème}, et 3^{ème} injection (respectivement) d'apomorphine ou placebo. Une injection était réalisée avant l'évaluation de chacun des trois critères de jugement (seuil nociceptif subjectif, activité cérébrale liée à la douleur en TEP et seuil nociceptif objectif).

D. Analyse des résultats

1. Calcul du nombre de patients nécessaires

Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire a été effectué en prenant une déviation standard de 3,1 déterminée à partir d'une étude précédente (Slaoui et al., 2007). Le nombre de patients nécessaires pour mettre en évidence une différence de 3°C en prenant un risque α de 5% et une puissance de 80% était alors de 16. Nous avons choisi une différence de 3°C en nous basant sur deux études antérieures (Djaldetti et al., 2004; Slaoui et al., 2007).

2. Analyse des données cliniques

L'analyse des données cliniques a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.1.

Nous avons testé la normalité de nos données cliniques à l'aide d'un test de Shapiro.

Nous avons, dans un premier temps, analysé ces données chez l'ensemble des 25 patients parkinsoniens. Les seuils nociceptifs subjectifs et objectifs de ces 25 patients ont été comparés entre apomorphine et placebo à l'aide d'un test de Student sur échantillons appariés.

Nous avons ensuite réalisé une analyse en sous-groupes.

Les seuils nociceptifs subjectifs et objectifs ont été comparés entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux à l'aide d'un test de Student sur échantillons non appariés.

3. Analyse des données d'imagerie

L'analyse des données TEP a été réalisée à l'aide du logiciel SPM2 (*Statistical Parametric Mapping*, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) implémenté sous le programme Matlab 6.1 (Mathworks Inc., Natick, USA). Comme précisé précédemment, les stimulations douloureuses ont été, pendant l'examen TEP, appliquées au niveau de l'hémicorps le plus atteint par la MP. Cependant, nous avons choisi de ne pas réorienter les images des patients en fonction du côté de stimulation car plusieurs études ont montré une possible latéralisation à droite des mécanismes cérébraux de traitement de l'information

nociceptive (Brefel-Courbon et al., 2005; Coghill et al., 2001; Hsieh et al., 1995; Hsieh et al., 1996). Avant de débiter les analyses statistiques, nous avons effectué les différentes étapes de prétraitement que nous avons détaillées dans le chapitre précédent : réaligement, normalisation dans un espace stéréotaxique standard (l'atlas MNI) et lissage au moyen d'un filtre gaussien dont la largeur à mi-hauteur (FWHM) était de 12 mm.

A partir des images lissées, nous avons réalisé des analyses intra et intergroupe du débit sanguin cérébral régional (DSCr).

a) Analyses intragroupes

Au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens, les comparaisons entre les différents états (PI-SND, PI-SD, Ap-SND, Ap-SD) ont été faites à l'aide des contrastes linéaires appropriés aux comparaisons souhaitées. Pour chacun de ces contrastes, SPM2 détermine une carte statistique qui identifie les voxels ayant varié significativement entre les états (tests t) et leur attribue une valeur de Z (z-score). Le degré de significativité de la carte est ensuite modulé par deux seuils :

- la probabilité choisie initialement au niveau du voxel qui utilise la notion de z-score pour éliminer individuellement les voxels sans signification statistique.
- la probabilité corrigée qui permet d'éliminer les groupes de voxels ou « clusters » dont la taille est insuffisante pour être considérés comme une activation significative.

Dans cette étude, seuls les clusters ayant une taille supérieure ou égale à 50 voxels ($k \geq 50$) et un seuil $P_{non\ corrigé} \leq 0,01$ (Z-score $\geq 3,0$) étaient considérés comme statistiquement significatifs, ce qui est en accord avec de précédentes études d'imagerie fonctionnelle portant sur des stimuli nociceptifs (Derbyshire et al., 2002; Naliboff et al., 2001).

Nous avons, dans un premier temps, pour chaque groupe, étudié les **profils d'activations cérébrales liées à la douleur** en condition placebo. Pour cela, nous avons réalisé une première comparaison dans laquelle le DSCr en condition PI/SND était soustrait à celui en condition PI/SD (contraste correspondant : [PI/SD – PI/SND]). La même comparaison a été réalisée en condition apomorphine (contraste correspondant : [Ap/SD – Ap/SND]).

Nous avons ensuite effectué au sein de chaque groupe des analyses d'interaction entre la condition de traitement (apomorphine (Ap) ou placebo (Pl)) et la condition douleur (stimulation douloureuse (SD) ou non douloureuse (SND)) pour rechercher **une éventuelle modification du profil d'activations cérébrales liées à la douleur entre les deux conditions de traitement**, apomorphine ou placebo :

- 1) Une analyse d'interaction "placebo-apomorphine": cette interaction nous permettait de mettre en évidence les **aires cérébrales significativement plus activées par la douleur sous placebo par rapport à l'apomorphine**. Le contraste correspondant était le suivant: $[(PI/SD - PI/SND) - (Ap/SD - Ap/SND)]$.
- 2) Une analyse d'interaction inverse "apomorphine – placebo": cette comparaison nous permettait de mettre en évidence les **aires cérébrales significativement plus activées par la douleur sous apomorphine par rapport au placebo**. Le contraste correspondant était le suivant: $[(Ap/SD - Ap/SND) - (PI/SD - PI/SND)]$.

Pour ces analyses, nous avons utilisé un masque (masque inclusif à un seuil $p < 0,05$) permettant d'éliminer de l'analyse les variations de DSCr qui ne seraient pas spécifiquement liées à la douleur. Nous avons créé un tel masque pour chaque groupe de patients, douloureux et non douloureux:

- Le masque douleur chez les patients douloureux correspondant aux activations cérébrales liées à la douleur quelle que soit la condition traitement (apomorphine ou placebo) chez ces patients: $[(PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS DOULOUREUX} + (Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS DOULOUREUX}]$.
- Le masque douleur chez les patients non douloureux correspondant aux activations cérébrales liées à la douleur quelle que soit la condition de traitement (apomorphine ou placebo) chez ces patients: $[(PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS NON DOULOUREUX} + (Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS NON DOULOUREUX}]$.

b) Analyses intergroupes

Pour chaque condition de traitement, nous avons recherché s'il existait d'éventuelles **différences d'activations cérébrales liées à la douleur entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux** en comparant leurs profils d'activations. Pour chacune des deux conditions de traitement, apomorphine et placebo, nous avons donc effectuées deux comparaisons :

- La comparaison « Patients non douloureux versus patients douloureux » nous permettant de mettre en évidence les **aires cérébrales plus activées par la douleur chez les patients non douloureux par rapport aux patients douloureux** :
 - Pour la condition placebo: $[(PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} - (PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$.
 - Pour la condition apomorphine: $[(Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} - (Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$.
- La comparaison inverse, « Patients douloureux versus patients non douloureux », permettant de mettre en évidence les **aires cérébrales plus activées par la douleur chez les patients douloureux par rapport aux patients non douloureux**.

Pour ces différentes comparaisons intergroupes, nous avons utilisé un contraste servant de masque (masque inclusif à un seuil $p < 0,05$) et permettant d'éliminer de l'analyse les variations de DSCr qui ne seraient pas spécifiquement liées à la douleur. Nous avons créé un tel masque pour chacune des deux conditions de SCP du NST :

- Le masque de douleur intergroupe dans la condition placebo qui correspond aux activations liées à la douleur sous placebo au sein des deux groupes de patients: $[(PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} + (PI/SD - PI/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$.
- Le masque de douleur intergroupe dans la condition apomorphine qui correspond aux activations liées à la douleur sous apomorphine au sein des deux groupes de patients: $[(Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} + (Ap/SD - Ap/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$.

E. Résultats

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 9. Il n'existait pas de différence entre nos deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux pour l'ensemble des caractéristiques cliniques de ces deux groupes.

1. Données cliniques

Comme attendu, l'administration d'apomorphine entraînait une amélioration significative de l'état moteur des patients avec une diminution significative du score moteur UPDRS III par rapport à ce score en condition *off* ($p < 0,0001$). Le placebo, lui, n'induisait aucune amélioration significative de l'état moteur des patients ($p = 0,1$).

a) Seuil nociceptif subjectif

➤ *Analyse chez l'ensemble des 25 patients parkinsoniens*

Chez les 25 patients parkinsoniens, l'**apomorphine ne modifiait pas le seuil nociceptif subjectif par rapport au placebo** ($45,5 \pm 2,7^\circ\text{C}$ sous apomorphine contre $45,6 \pm 2,8^\circ\text{C}$ sous placebo ; $p = 0,8$) (Figure 44).

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens inclus dans l'étude (étude 1).

	Ensemble des 25 patients (n = 25)	Patients non douloureux (n=13) (11 hommes et 2 femmes)	Patients douloureux (n=12) (7 hommes et 5 femmes)
Age moyen (ans)	63,0 ± 6,2	62,2 ± 6,1	63,9 ± 6,5
Durée moyenne de la MP (ans)	8,4 ± 2,7	8,2 ± 0,7	8,7 ± 0,9
Durée moyenne des douleurs chroniques (ans)	/	/	5,1 ± 0,6
Dose moyenne d'apomorphine injectée (mg)	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,8	4,0 ± 0,8
Traitement dopaminergique (dose équivalent dopa) (mg/jr)	907,8 ± 355,4	876,6 ± 338,2	944,6 ± 387,8
Score total moyen au questionnaire Mc Gill (/60)	/	/	19,3
Score moyen au DN4 (/10)	/	/	3,75
Score total moyen au questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques (/100)	/	/	20,4

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux pour les différentes caractéristiques cliniques.

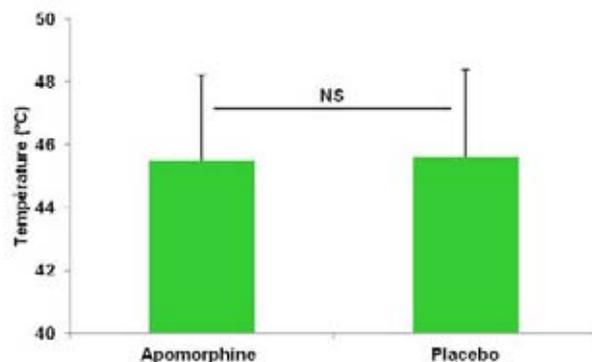


Figure 44. Seuils nociceptifs subjectifs moyens chez l'ensemble des 25 patients parkinsoniens dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).

➤ *Analyse au sein de chaque groupe de patients douloureux et non douloureux*

Nous avons ensuite effectué l'analyse au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux (Figure 45).

Au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens, l'apomorphine ne modifiait pas le seuil nociceptif subjectif par rapport au placebo:

- Chez les patients douloureux: $44,5 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$ sous apomorphine contre $44,6 \pm 2,9^{\circ}\text{C}$ sous placebo ($p = 0,9$)
- Chez les patients non douloureux: $46,4 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$ sous apomorphine contre $46,5 \pm 2,7^{\circ}\text{C}$ sous placebo ($p = 0,8$)

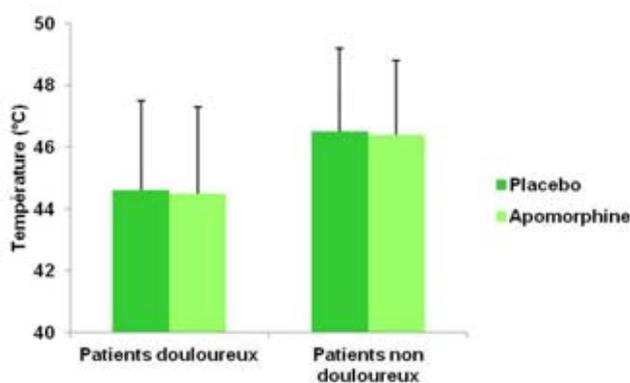


Figure 45. Seuils nociceptifs subjectifs moyens au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).

La comparaison des seuils nociceptifs subjectifs entre les deux groupes de patients douloureux et non douloureux montre qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes, que cela soit sous placebo ou apomorphine ($p = 0,1$ pour les deux comparaisons). Néanmoins, les patients parkinsoniens douloureux semblent avoir un seuil nociceptif subjectif plus bas que les patients non douloureux, même si cela n'atteint pas le seuil de significativité.

b) Seuil nociceptif objectif

➤ *Analyse chez l'ensemble des 25 patients parkinsoniens*

L'administration d'apomorphine ne modifiait pas significativement le seuil nociceptif objectif déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII chez l'ensemble des patients parkinsoniens par rapport au placebo ($10,7 \pm 3,6$ mA sous apomorphine contre $9,4 \pm 3,7$ sous placebo ; $p = 0,2$) (Figure 46).

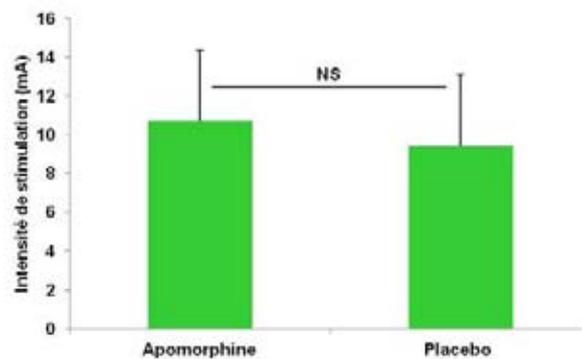


Figure 46. Seuils nociceptifs objectifs moyens de l'ensemble des 25 patients parkinsoniens dans les deux conditions de traitement apomorphine et placebo (étude 1).

➤ Analyse au sein de chaque groupe de patients douloureux et non douloureux

Au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux, **l'apomorphine ne modifiait pas le seuil nociceptif objectif par rapport au placebo** (Figure 47) :

- Chez les patients douloureux: $10,8 \pm 4,2$ mA sous apomorphine contre $9,1 \pm 4,2$ mA sous placebo ($p = 0,1$)
- Chez les patients non douloureux: $10,6 \pm 3,0$ mA sous apomorphine contre $9,6 \pm 3,3$ mA sous placebo ($p = 0,1$)

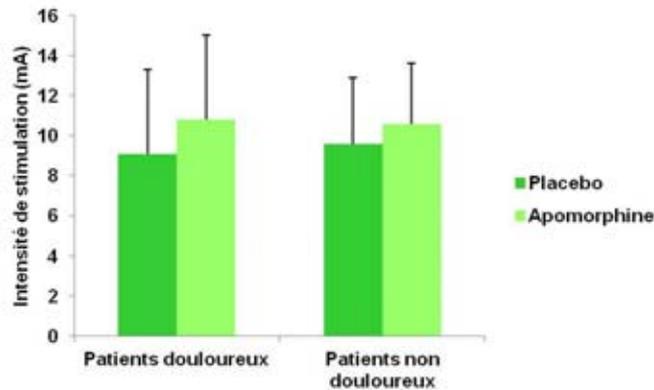


Figure 47. Seuils nociceptifs objectifs des deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).

La comparaison entre les deux groupes montre qu'il n'existe pas de différence significative pour le seuil nociceptif objectif entre patients douloureux et patients non douloureux, que cela soit sous placebo ($p = 0,8$) ou sous apomorphine ($p = 0,9$).

2. Données d'imagerie cérébrale

a) Profils d'activations cérébrales chez les 25 patients parkinsoniens (Tableau 10)

Chez les 25 patients parkinsoniens, dans la condition placebo, la douleur induisait l'activation de l'insula droite, de l'aire motrice supplémentaire (AMS) médiane, du cortex préfrontal gauche (gyrus frontaux supérieur et inférieur : BA 10 et 47 respectivement), du cervelet droit et de thalamus gauche.

Sous apomorphine, chez ces mêmes 25 patients, la douleur induisait l'activation du cortex somesthésique secondaire (S2) droit, du thalamus droit, de l'insula gauche, de l'AMS médiane, du cortex préfrontal bilatéralement (BA 9, 10, 11 et 47) et du cervelet droit et médian.

b) Comparaisons entre placebo et apomorphine chez les 25 patients parkinsoniens

Les analyses d'interaction placebo versus apomorphine et apomorphine versus placebo n'ont révélé aucune différence significative en termes de profils d'activations cérébrales entre les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo, chez les 25 patients parkinsoniens.

c) Comparaison entre placebo et apomorphine au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens (douloureux et non douloureux)

Au sein de chaque groupes, aucune des comparaisons (analyses d'interaction : placebo versus apomorphine et apomorphine versus placebo) n'a révélé de différence en terme d'activations cérébrales liées à la douleur entre les deux conditions de traitement.

d) Comparaison entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux

Les analyses intergroupes n'ont révélé aucune différence d'activations cérébrales liées à la douleur significative entre les deux groupes de patients parkinsoniens de cette étude.

Tableau 10. Sites d'activations cérébrales liées à la douleur chez les 25 patients parkinsoniens sous placebo et sous apomorphine.

Aires cérébrales	Aires de Brodman	Latéralité	Condition placebo			Condition apomorphine		
			x, y, z	z-score	k	x, y, z	z-score	k
S2	40	D	-	-	-	48; -66; 48	3.94	159
Insula	13	G	-42; 8; 0	3.39	272	-38; 22; 4	3.89	617
AMS	6	Médiane	0; 8; 62	3.7	476	4; 20; 50	3.47	1491
Cortex préfrontal	9	G	-	-	-	-28; 26; 42	3.56	760
Cortex préfrontal	10	D	-	-	-	34; 56; 20	3.51	256
Cortex préfrontal	10	G	-24; 52; 22	3.07	202	-	-	-
Cortex préfrontal	11	G	-	-	-	-28; 50; -14	3.47	372
Cortex préfrontal	11	D	-	-	-	26; 64; -16	3.34	105
Cortex préfrontal	47	G	-32; 22; -4	3.08	335	-	-	-
Cervelet	-	D	44; -66; -34	3.2	282	52; -68; -32	3.28	436
Cervelet	-	Médiane	-	-	-	0; -62; -10	3.37	186
Thalamus	-	G	-18; -12; 2	3.12	118	-	-	-
Thalamus	-	D	-	-	-	6; -18; 10	3.34	1072

x, y, z correspondent aux coordonnées MNI médiolatérales, rostrocaudales et dorsoventrales ; k : taille des clusters (nombre de voxels).
S2 : Cortex somesthésique secondaire ; AMS : aire motrice supplémentaire.

F. Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué l'effet d'un agoniste dopaminergique, l'apomorphine, contre placebo, sur différents paramètres d'évaluation de la douleur. Nos résultats montrent clairement que l'apomorphine n'a pas d'effet sur la perception douloureuse chez le patient parkinsonien, qu'il soit douloureux ou non. En effet, son administration ne modifie ni les seuils nociceptifs subjectif et objectif, ni l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP.

1. Discussion de nos données cliniques

Nous avons choisi, dans cette étude, différents paramètres d'évaluation de la perception douloureuse dont deux, les seuils nociceptifs subjectif (critère de jugement principal) et objectif (critère de jugement secondaire), étaient cliniques. Concernant les valeurs de seuils nociceptifs, nous pouvons émettre deux commentaires. Premièrement, ces valeurs de seuil, déterminées pour les deux groupes de patients douloureux et non douloureux, étaient plus élevées, que cela soit dans la condition apomorphine ou placebo, que celles décrites dans la littérature. En effet, pour ce qui est du seuil nociceptif subjectif par exemple, différentes études précédentes montraient un seuil avoisinant les 41°C pour les patients douloureux et les 44°C pour les patients parkinsoniens non douloureux (Djaldetti et al., 2004; Schestatsky et al., 2007; Slaoui et al., 2007). De même, les valeurs de seuil nociceptif objectif, pour nos deux groupes de patients parkinsoniens, étaient plus hautes que celles rapportées de précédentes études (Gerdelat-Mas et al., 2007). Nous pouvons supposer que ces différences sont liées à un effet placebo induit par le design de notre étude. En effet, nous n'avons pas déterminé les seuils nociceptifs, subjectif ou objectif, en condition « *Baseline* », c'est-à-dire avant toute injection. Chez les patients, l'évaluation des seuils nociceptifs était réalisée après une injection sous-cutanée, soit d'apomorphine, soit de placebo (solution saline), la condition placebo étant considérée comme la condition contrôle. Les études s'intéressant au phénomène d'analgésie liée au placebo ont, en effet, montré que l'attente ou le désir de soulagement de la douleur pouvaient conduire à une réduction significative des cotations de douleurs sur des échelles cliniques (Vase et al., 2003). Cet effet analgésique lié au placebo a été étudié dans de nombreuses études utilisant différents design expérimentaux (Benedetti et al., 1999a; Montgomery and Kirsch, 1997; Pollo et al., 2001; Price et al., 2007; Price et al., 1999;

Roelofs et al., 2000) qui faisaient appel à la suggestion d'un potentiel effet de soulagement de la douleur. Dans notre étude, nous informions les patients que nous évaluions l'effet de l'apomorphine sur leur perception douloureuse et que cela pourrait avoir possiblement un effet bénéfique sur leurs seuils nociceptifs. Nous les informions également qu'ils recevraient des injections sous-cutanées de deux substances, une substance active, l'apomorphine, et une autre inactive, le placebo. Comme cette étude était randomisée et en double aveugle, les patients ne pouvaient pas prédire quelle substance ils recevraient. Nous pouvons donc supposer, que du fait de l'attente d'une amélioration des seuils par les patients, il puisse s'être exercé un effet placebo, et ce dans les deux conditions de traitement de cette étude, conduisant à une élévation des valeurs obtenues par rapport à ce que l'on retrouve dans la littérature.

Deuxièmement, nous n'avons pas retrouvé de différence significative, concernant le seuil nociceptif subjectif, entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux, comme cela avait été décrit précédemment (Djaldetti et al., 2004; Schestatsky et al., 2007). En effet, ces deux équipes, dans leurs études respectives, avaient démontré une plus grande sensibilité à la douleur thermique chaude chez les patients parkinsoniens douloureux en comparaison avec des patients non douloureux. Nous observons tout de même une tendance qui va dans ce sens dans notre étude, mais elle n'atteint pas le seuil de significativité. Cette absence de différence significative entre les deux groupes pourrait être liée aux petits nombres de patients qui les constituaient (n = 12 pour le groupe douloureux et n = 13 pour le groupe non douloureux).

2. Discussion de nos données d'imagerie cérébrale

Nos résultats de neuroimagerie révèlent que la douleur expérimentale induisait l'activation de différentes aires cérébrales, comme les noyaux thalamiques, l'insula, les cortex somesthésique et préfrontal, qui sont classiquement décrites et impliquées dans le réseau de traitement cérébral de l'information douloureuse (Davis, 2000; Davis et al., 1998; Hudson, 2000; Laurent et al., 2000; Peyron et al., 2000). Il est à noter que nous avons observé, dans cette étude, une intensité d'activation cérébrale liée à la douleur moindre par rapport à la précédente étude de Brefel-Courbon et collaborateurs (2005). Cette moindre intensité peut être expliquée par les méthodes d'induction de la douleur expérimentale qui étaient différentes dans les deux études. En effet, dans cette présente étude, nous avons utilisé des

stimulations expérimentales douloureuses chaudes, délivrées à l'aide d'une thermode de contact de dimensions 12x25mm. Dans la précédente étude de Brefel-Courbon et collaborateurs, la sensation douloureuse au cours de l'examen TEP était déclenchée au cours du « *cold pressor test* », méthode qui sous entend l'immersion complète de la main dans un bain d'eau glacée. La surface stimulée était donc moindre dans notre étude par rapport à la précédente. Néanmoins, nos résultats d'imagerie confirment les données cliniques puisque l'apomorphine n'influçait pas le profil d'activation cérébrale lié à la douleur par rapport au placebo dans nos deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux.

G. Conclusion

Notre étude a donc démontré une absence d'effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse chez les patients parkinsoniens, qu'ils soient non douloureux ou qu'ils souffrent de douleurs neuropathiques centrales liées à leur maladie. L'ensemble de nos résultats, tant sur le plan clinique que sur le plan de la neuroimagerie concordent et suggèrent que le système dopaminergique ne serait pas directement impliqué dans la douleur dans la maladie de Parkinson. La lévodopa pourrait donc exercer son effet anti-nociceptif par l'intermédiaire d'autres systèmes tels que les systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Nous avons, dans l'étude présentée dans le chapitre suivant, voulu confirmer les résultats de cette présente étude, et ceci par une approche différente.

III. ETUDE 2 : ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE DEGRE DE DENERVATION DOPAMINERGIQUE ET LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON

L'article concernant cette étude est rédigé et a été soumis dans au journal European Journal of Neurology au mois de septembre 2012. Le manuscrit correspondant est présenté en annexes (chapitre I. B.)

A. Introduction

Comme nous l'avons déjà évoqué dans l'étude précédente, les anomalies de perception douloureuse observées dans la maladie de Parkinson (abaissement des seuils nociceptifs subjectif et objectif, hyperactivité cérébrale liée à la douleur en TEP et anomalies d'amplitudes des potentiels évoqués nociceptifs au laser) sont normalisées par l'administration de lévodopa. On pouvait donc imaginer que le système dopaminergique jouait un rôle dans la perception douloureuse chez les patients parkinsoniens. Néanmoins, dans notre étude précédente, nous avons démontré que l'apomorphine, agoniste dopaminergique administré à des doses permettant le déblocage moteur des patients testés, ne modifiait aucun des paramètres choisis pour évaluer la perception douloureuse : seuil nociceptif subjectif au chaud (thermotest), seuil nociceptif objectif déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII et activité cérébrale liée à la douleur durant des stimulations expérimentales douloureuses en TEP. Cette absence d'effet de l'apomorphine a été retrouvée chez les deux groupes de patients inclus dans l'étude, des patients parkinsoniens non douloureux et des patients parkinsoniens souffrant de douleur neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson (Dellapina et al., 2011). Ces résultats, comme évoqué précédemment, suggèrent donc l'implication d'autres systèmes de neurotransmission monoaminergique, comme le système noradrénergique et le système sérotoninergique, dans la physiopathologie de la douleur dans la maladie de Parkinson. **Le but de cette présente étude était de confirmer les résultats de l'étude précédente en évaluant le rôle du système dopaminergique dans la douleur dans la maladie de Parkinson.** Pour cela, nous avons pour objectif de tester s'il existait une corrélation entre le degré de dénervation

dopaminergique nigro-striatal et différents paramètres d'évaluation de la douleur chez des patients parkinsoniens souffrant ou non de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson, et ceci à différents degrés d'intensité douloureuse (non douloureux à très douloureux).

B. Objectifs de l'étude

Plus précisément, l'objectif principal de cette étude était de rechercher s'il existait une corrélation entre le degré de dénervation dopaminergique objectivé par un examen TEMP avec le ligand [¹²³I]FP-CIT et le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens présentant des intensités douloureuses variables.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier s'il existait une éventuelle relation entre ce même degré de dénervation dopaminergique et d'autres paramètres cliniques d'évaluation de la douleur :

- la tolérance à la douleur
- l'intensité douloureuse sur l'EVA.

C. Patients et méthodes

1. Patients

Vingt cinq patients souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'UKPDSBB (Gibb and Lees, 1988; Hughes et al., 1992) ont été inclus dans cette seconde étude. A noter qu'il ne s'agissait pas des mêmes patients parkinsoniens que pour l'étude 1.

Ces 25 patients inclus dans l'étude ont été soumis au préalable à un interrogatoire par les neurologues en charge du recrutement des patients, permettant de les sélectionner sur la base de la présence ou non de douleurs et dans le cas de douleurs, sur la base de leur nature neuropathique :

- ***1^{er} point***: Les patients devaient préciser si **oui** ou **non** ils présentaient des douleurs.

Dans le cas d'une réponse négative, les patients pouvaient être inclus dans l'étude en tant que patients non douloureux. Ils présentaient donc un score sur l'EVA égal à 0.

- **2^{ème} point:** Si oui, ces douleurs étaient-elles **liées à la maladie de Parkinson?**

Pour déterminer le lien entre douleur et maladie de Parkinson, nous avons utilisé la première partie du questionnaire développé au CHU de Toulouse et présenté dans la partie « Patients et méthodes » de l'étude précédente.

- **3^{ème} point:** Si oui, ces douleurs liées à la maladie de Parkinson étaient-elles **nociceptives ou neuropathiques?**

Pour déterminer la nature neuropathique ou non des douleurs des patients, nous avons utilisé la seconde partie du questionnaire développé au CHU de toulouse qui permet la discrimination des douleurs neuropathiques. Les patients présentant uniquement des douleurs nociceptives étaient alors exclus.

- **4^{ème} point:** Si les douleurs étaient neuropathiques, les patients devaient coter leur **intensité sur une EVA** entre 0 et 100.

Des patients patients non douloureux et des patients ayant des douleurs neuropathiques centrales d'intensité modérée à sévère sur l'EVA ont donc été inclus dans l'étude. L'intensité des douleurs sur l'EVA chez les 25 patients allait de 0 à 86 (Figure 48). Dans le cas où les patients présentaient des douleurs nociceptives en plus de douleurs neuropathiques, ils pouvaient être inclus dans l'étude à condition que leurs douleurs nociceptives soient d'intensité inférieure sur l'EVA à leurs douleurs neuropathiques.

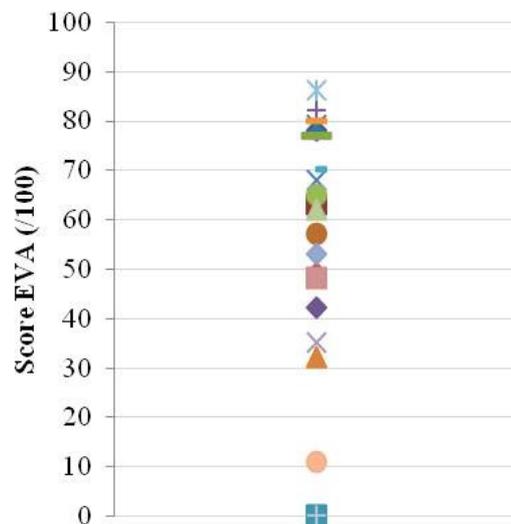


Figure 48. Intensité douloureuse moyenne des 25 patients parkinsoniens sur l'échelle EVA (étude 2). Chaque patient est représenté par un marqueur différent. Certains patients ne présentaient pas de douleurs (n=7, score EVA=0), d'autres présentaient des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson d'intensité modérée (n=9, score EVA compris entre 1 et 6), enfin les derniers souffraient de douleurs d'intensité élevée (n=9, score EVA supérieur ou égal à 6).

Pour être inclus, les patients parkinsoniens devaient présenter des scores d'akinésie et de rigidité d'au moins 2 points que l'échelle UPDRS III et un stade de Hoehn et Yahr inférieur ou égal à 3 en condition *on*. Tous étaient traités par des médicaments dopaminergiques (lévodopa et/ou agonistes dopaminergiques). Les critères d'exclusion de cette étude étaient l'existence d'une dépression (diagnostic clinique), d'un syndrome de Raynaud, de troubles cognitifs (MMS<26) et la présence de douleurs dont l'origine était une autre pathologie que la maladie de Parkinson (rhumatismes, pathologie orthopédique ou traumatique...).

Pour caractériser la douleur, nous avons utilisé des questionnaires cliniques de douleur (présentés en « annexes », chapitre III) :

- La version française courte du questionnaire *McGill pain* (Melzack, 1987)
- Le questionnaire concis sur les douleurs qui est un auto-questionnaire composé de 9 questions évaluant la douleur et son impact sur diverses activités de la vie quotidienne (Cleeland and Ryan, 1994)
- Le questionnaire DN4 (Bouhassira et al., 2005)
- Le questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques (Bouhassira et al., 2004)

2. Méthodes et déroulement des évaluations

Toutes nos évaluations se sont déroulées sur une matinée et ont été effectuées chez les patients parkinsoniens en condition *off* pour leur traitement dopaminergique (c'est-à-dire sevrés de tout traitement depuis au moins 12 heures). De même, les traitements analgésiques étaient interrompus depuis au moins 24 heures pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales.

Dans un premier temps, l'état moteur de chacun des patients a été évalué à l'aide de l'échelle UPDRS III.

a) Seuil nociceptif subjectif

Nous avons réalisé la détermination du seuil nociceptif subjectif des patients à l'aide de stimulations thermiques chaudes appliquées sur l'éminence thénar du côté le plus atteint par la

maladie de Parkinson (thermotest). Nous avons utilisé la méthode des seuils, comme expliqué précédemment dans le chapitre « Méthodologie » de cette partie.

b) Tolérance à la douleur

Nous avons ensuite déterminé la tolérance à la douleur de chacun des patients.

Pour cela, nous avons tout d'abord appliqué des stimulations thermiques chaudes, au nombre de cinq, sur l'éminence thénar du côté le plus atteint par la maladie de Parkinson, à l'aide du thermotest, dont la température était basée sur le seuil nociceptif subjectif évalué juste avant:

- Une stimulation de température égale au seuil nociceptif subjectif moins 2°C
- Une stimulation égale au seuil nociceptif subjectif
- Une stimulation égale au au seuil nociceptif subjectif plus 2°C
- Une stimulation égale au au seuil nociceptif subjectif plus 4°C
- Une stimulation égale au au seuil nociceptif subjectif plus 6°C

L'ordre de ces stimulations était randomisé. Chaque stimulation durait 5 secondes. A la fin de chacune d'entre elles, nous demandions au patient de coter la sensation ressentie sur une EVA avec 0 = pas de douleur et 100 = douleur maximum imagineable. A l'aide de ces données, nous avons ensuite tracé une courbe intensité/réponse correspondant à l'intensité de la sensation douloureuse sur l'EVA en fonction de la température de la stimulation appliquée. Grâce à cette courbe, nous déterminions quelle température correspondait théoriquement à une sensation cotée à 75 sur l'EVA. Cette température était ensuite appliquée pour évaluer la tolérance à la douleur (Figure 49).

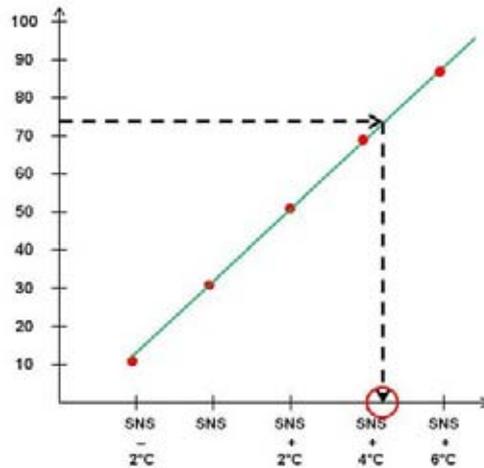


Figure 49. Exemple d'une courbe intensité/réponse théorique (étude 2).

En abscisses sont représentées les températures de stimulations chaudes appliquées aux patients. SNS : Seuil Nociceptif Subjectif. En ordonnées, sont placés les scores possibles sur l'EVA. A chaque stimulation correspond donc une cotation sur l'EVA (point rouge) ce qui nous permettait ensuite de tracer la courbe. A l'aide de cette courbe, nous déterminions la température théorique correspondant, pour chaque patient, à une sensation égale à 75 sur l'EVA. Cette température était ensuite appliquée pour évaluer le degré de tolérance à la douleur du patient.

Nous appliquons la température déterminée au niveau de l'éminence thénar, toujours du côté le plus atteint par la maladie, jusqu'à ce que le patient rapporte une sensation douloureuse insupportable et enregistrons la durée de stimulation qui correspondait à la tolérance à la douleur. Cette tolérance à la douleur était donc exprimée en secondes. A noter que pour éviter tout problème de brûlure, la température maximum pouvant être délivrée par le thermotest était fixée à 50°C. De plus, en cas de non réponse du patient, la stimulation s'arrêtait automatiquement à 120 secondes.

c) Examen en TEMP

Lorsque ces évaluations étaient terminées, les patients passaient un examen TEMP visant à déterminer le degré de dénervation de la voie nigrostriée dopaminergique. Pour cela, les patients recevaient, 3 heures avant leur examen TEMP, une injection du ligand [¹²³I]FP-CIT qui se fixe aux transporteurs de la dopamine. Comme le FP-CIT était marqué à l'iode 123 (¹²³I), les patients recevaient une dose de perchlorate de potassium (200 mg) 15 minutes avant l'injection du [¹²³I]FP-CIT puis à nouveau 8 heures après injection, de façon à les protéger d'une captation de l'iode par la thyroïde. Chaque examen TEMP durait environ 40 minutes durant lesquelles les patients étaient allongés sur la table d'examen, tête maintenue pour éviter

les mouvements. La gamma caméra utilisée était composée d'un détecteur à triple tête permettant une sensibilité plus élevée et donc l'injection d'une dose relativement faible de ligand [^{123}I]FP-CIT. La dose moyenne de [^{123}I]FP-CIT injectée aux patients a été de 123,42 Mbq.

Une fois cette série d'exams terminée, les patients parkinsoniens pouvaient reprendre leur traitement dopaminergique. Nous leur demandions ensuite de remplir les différents questionnaires de douleur évoqués un peu plus haut.

D. Analyse des résultats

1. Calcul du nombre de patients nécessaires

Nous souhaitons évaluer une éventuelle corrélation entre des variables quantitatives comme le degré de fixation du [^{123}I]FP-CIT (reflétant le degré de dénervation dopaminergique) et le seuil nociceptif subjectif. En considérant une corrélation négative entre ces deux variables avec un coefficient de régression égal à -0,6, un nombre d'au moins 20 patients était nécessaire pour obtenir une puissance de 90%.

2. Analyse des données TEMP : quantification de la fixation du [^{123}I]FP-CIT

Après les différentes étapes de reconstructions nécessaires à l'obtention d'images en 3 dimensions des cerveaux de chaque patient et lissage de celles-ci (Filtre générique Weiner), nous avons utilisé un programme couramment utilisé en clinique pour déterminer le degré de fixation spécifique du [^{123}I]FP-CIT au niveau striatal, le programme SUSI (pour *Specific Uptake Size Index*). Cette méthode a récemment été décrite par Tossici-Bolt et collaborateurs (Tossici-Bolt et al., 2006) et correspond à une approche par régions d'intérêt (ou ROIs pour *Regions of Interest*). Concrètement, l'opérateur doit sélectionner l'image axiale médiane parmi l'ensemble des images axiales où sont visibles les striatum. Cette image médiane est ensuite utilisée pour le placement des ROIs. En effet, ici, l'intervention de l'opérateur en

charge de l'analyse est limitée au placement, sur cette coupe, de ROIs striatales correspondant à des régions « *template* » géométriques (Figure 50).

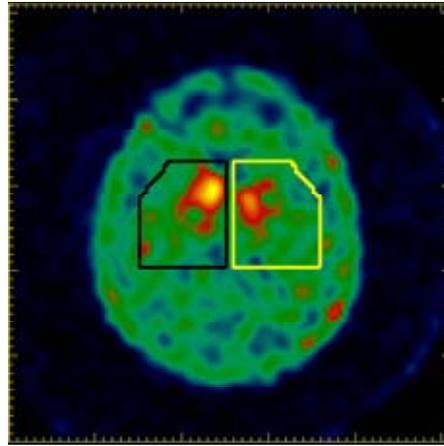


Figure 50. Application des ROIs striatal en TEMP (Programme SUSI).

Grâce à cette approche, nous pouvons quantifier la fixation spécifique du [^{123}I]FP-CIT au niveau du striatum de chaque hémisphère cérébral. Cette valeur de fixation spécifique, donnée par le logiciel SUSI, correspondant en fait au ratio entre l'activité mesurée au niveau striatal à l'aide des ROIs et l'activité moyenne sur l'ensemble du cerveau.

La valeur de fixation spécifique du [^{123}I]FP-CIT au niveau du striatum, reflétant le degré de dénervation dopaminergique de la voie nigrostriée, a été utilisée ensuite pour les analyses de corrélation.

3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques des données ont été réalisées à l'aide du logiciel STATISTICA 9.1 (Statsoft, 2010). La normalité de nos différentes variables a été testée à l'aide du test Shapiro-Wilk. Lorsque la normalité des variables était vérifiée, nous avons, pour les analyses de corrélation, réalisé des analyses en condition paramétrique à l'aide de modèles de régressions linéaires simples ou multiples. Lorsque les variables testées ne répondaient pas aux critères de normalité, nous avons alors utilisé un test de corrélation non paramétrique, le test de corrélation de Spearman.

Nous avons, dans un premier temps, testé la corrélation entre le seuil nociceptif subjectif et les scores EVA des patients à l'aide d'un test de corrélation de Spearman. Nous avons ensuite évalué s'il existait une corrélation entre la fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal du côté le plus atteint par la maladie (correspondant au côté où les déterminations de seuil et tolérance ont été effectuées) et :

- 1) le seuil nociceptif subjectif
- 2) la tolérance à la douleur
- 3) l'intensité de la douleur sur l'EVA

Concernant l'étude de corrélation entre la fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau du striatum et le seuil nociceptif subjectif, nous avons réalisé l'analyse à l'aide d'un modèle de régression multiple en intégrant dans ce modèle l'âge, la durée de la maladie de Parkinson et le score moteur sur l'UPDRS III comme covariables. En effet, ces trois variables sont connues pour influencer la dénervation dopaminergique nigrostriatale puisque le nombre de transporteurs de la dopamine diminue significativement avec l'âge, même chez les volontaires sains (Volkow et al., 1996). De plus, Benamer et collaborateurs ont démontré qu'il existait une corrélation significative entre la fixation striatale du [¹²³I]FP-CIT et le score moteur sur l'UPDRS III et la durée de la maladie (Benamer et al., 2000a). Les coefficients R² ajustés, les coefficients de régression, les intervalles de confiance à 95% et les *p-values* ont été calculés pour cette analyse en régression multiple.

A la suite de cette analyse en régression multiple, nous avons utilisé un modèle de régression simple pour évaluer la corrélation entre coefficient de fixation du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et seuil nociceptif subjectif uniquement. Les coefficients R² ajustés et les *p-values* ont été calculés pour cette analyse.

Concernant les deux autres paramètres cliniques de douleur, scores EVA et tolérance à la douleur, ces deux variables ne présentant pas une distribution normale, nous avons étudié leur corrélation respective avec la fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal à l'aide d'un test de corrélation non paramétrique de Spearman. Le coefficient de corrélation R de Spearman et les *p-values* ont été calculés pour ces deux analyses.

Les résultats étaient considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

E. Résultats

Les caractéristiques cliniques des 25 patients parkinsoniens inclus dans cette étude sont présentées dans le tableau 11. De plus, les caractéristiques des douleurs des patients, évaluées à l'aide des différents questionnaires, sont résumées dans le tableau 12.

Tout d'abord, nous avons trouvé qu'il existait une corrélation négative significative entre les scores EVA et le seuil nociceptif subjectif des patients parkinsoniens suggérant que plus l'intensité douloureuse des patients était élevée, plus leur seuil nociceptif subjectif était abaissé (test de corrélation de Spearman : R de Spearman = -0,47 ; $p = 0,02$).

1. Vérification de la corrélation entre fixation striatale du [123 I]FP-CIT et les variables « âge », « durée de la maladie » et « score moteur sur l'UPDRS III »

Ces analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle de régression linéaire simple.

Comme attendu, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre la fixation spécifique du [123 I]FP-CIT au niveau striatal et :

(1) l'âge : R^2 ajusté = 0,19 ; $p = 0,02$

(2) la durée de la maladie de Parkinson : R^2 ajusté = 0,42 ; $p < 0,001$

(3) le score moteur sur l'UPDRS III : R^2 ajusté = 0,25 ; $p = 0,01$

Tableau 11. Caractéristiques et données cliniques des 25 patients parkinsoniens.

Patients	Age (ans)/ Genre (H/F)	Durée MP (ans)/ Durée douleur (ans)	UPDRS III (off)	LED (mg/jr)	Intensité douleur (score EVA)	Seuil nociceptif subjectif (°C)	Tolérance douleur (s)	Fixation striatale du [¹²³ I]FP-CIT
1	67/F	11/11	26	1150	78	47,4	5	2,6
2	50/F	3/5	16	300	63	43	17	3,6
3	72/H	7/-	25	600	0	47,9	14	1,7
4	61/H	1/-	17	200	0	48	6	3,5
5	57/H	6/7	16	1000	79	47,3	17	2,4
6	61/F	16/13	30	600	57	44,7	9	0,3
7	73/H	9/-	22	1150	0	48	9	1,8
8	65/H	3/-	18	250	0	44,4	7	3,8
9	56/H	7/1	22	1700	77	43,5	-	2,5
10	65/H	9/5	23	1200	42	46,2	13	1,3
11	76/H	6/-	22	800	0	48,6	17	1,8
12	54/H	4/5	27	750	32	42	-	3,5
13	67/H	20/2	33	1000	68	45	5	2,2
14	68/H	8/2	33	1100	51	42	3	1,3
15	56/F	15/1	21	550	65	46,4	7	2,2
16	68/F	10/3	19	950	82	44,6	9	2,1
17	60/H	9/9	47	1310	70	43,6	29	1,3
18	71/H	11/9	21	1780	80	41,6	41	1,9
19	54/H	2/2	24	500	53	49,6	80	2,8
20	68/F	13/1	32	1380	48	45,5	113	2,1
21	67/F	22/2	37	1325	62	44,6	7	0,4
22	64/H	8/1	36	1050	35	42	16	2,7
23	73/F	10/2	40	1000	86	42	120	1
24	66/H	8/1	28	910	11	47,5	16	1,6
25	64/H	13/-	23	1600	0	48,6	41	1,2
Moyenne	64,1 / -	9,2/4,3	26,3	966,2	45,6	45,4	26,1	2,1
ET	6,8	5,2/3,8	8,0	430,7	31,3	2,5	33,2	0,9

LED : Dose équivalent dopa exprimée en mg par jour. ET : écart-type.

Tableau 12. Scores cliniques de douleur des patients parkinsoniens aux différents questionnaires.

	Questionnaire Mc Gill				QCD				Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques			
	Score SD (/44)	Score Aff (/16)	Score total (/60)	Index douleur (/40)	Index fonctionnel (/70)	DN4 (/10)	Brûlure (/10)	Contractions (/10)	Douleurs paroxystiques (/10)	Douleurs évoquées (/10)	Paresthésies/dyesthésies (/10)	Total (/100)
Ensemble des patients (n = 25)	11,3 ± 9,1	4,6 ± 4,4	15,8 ± 13,1	15,0 ± 9,9	25 ± 18,0	2,4 ± 2,3	3,4 ± 3,5	2,7 ± 2,6	1,7 ± 2,5	1,4 ± 1,8	2,4 ± 2,8	21,2 ± 16,9
Patients douloureux seulement (n = 19)	14,6 ± 7,9	6,0 ± 4,1	20,5 ± 11,4	19,7 ± 5,6	31,6 ± 15,3	3,2 ± 2,1	4,5 ± 3,3	3,5 ± 2,4	2,3 ± 2,7	1,9 ± 1,8	3,1 ± 2,9	27,9 ± 13,6

Questionnaire Mc Gill : score SD = score sensori-discriminatif, score Aff = score affectif. QCD : questionnaire concis sur les douleurs

2. Etude de corrélation entre la fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et les paramètres cliniques d'évaluation de la douleur

Les valeurs de fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal du côté le plus atteint par la maladie, de seuil nociceptif subjectif, de tolérance à la douleur et d'intensité douloureuse sur l'EVA, chez les 25 patients parkinsoniens, sont présentées dans le tableau 11.

a) Corrélation entre fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et seuil nociceptif subjectif (critère principal de jugement)

Le modèle de régression linéaire multiple (incluant âge, durée de la maladie et score moteur sur l'UPDRS III comme covariables) indiquait une régression linéaire significative (R^2 ajusté = 0,52 ; $p < 0,001$) mais cette significativité était uniquement due à la présence de la variable **durée de la maladie** dans le modèle. Le seuil nociceptif subjectif, lui, n'était pas significativement corrélé avec la fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal (Tableau 13).

Tableau 13. Résultats complets de l'analyse en régression linéaire multiple.

Variable dépendante : Fixation spécifique striatale du [¹²³ I]FP-CIT				
	Coefficient de régression (ET)	Intervalles de confiance		p-value
		-95%	+95%	
Ordonnée à l'origine	8,91 (2,94)	2,77	15,05	0,01
Age	-0,03 (0,02)	-0,08	0,01	0,13
Durée MP	-0,08 (0,03)	-0,14	-0,02	0,01
UPDRS III	-0,04 (0,02)	-0,08	0,01	0,07
Seuil Nociceptif subjectif	-0,06 (0,06)	-0,19	0,06	0,29

Variables indépendantes de la régression: âge, durée de la maladie de Parkinson, score moteur sur l'UPDRS III et seuil nociceptif subjectif. ET: Erreur-Type.

Ces résultats ont été confirmés par une analyse en régression linéaire simple entre fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et seuil nociceptif subjectif montrant que ces deux variables n'étaient pas significativement corrélées (R^2 ajusté = -0,04 ; $p = 0,95$).

b) Etudes de corrélation entre fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et les deux autres paramètres d'évaluation de la douleur (critères secondaires)

La corrélation entre fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et (1) tolérance à la douleur, (2) intensité douloureuse sur l'EVA, a été étudiée à l'aide du test de corrélation non paramétrique de Spearman. Ces analyses ne révélaient aucune corrélation significative (Tableau 14).

Tableau 14. Résultats des analyses de corrélation entre fixation spécifique du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et les deux paramètres d'évaluation de la douleur : tolérance à la douleur et intensité douloureuse sur EVA.

	<i>R de Spearman</i>	<i>p-value</i>
Fixation spécifique du [¹²³ I]FP-CIT et tolérance à la douleur	-0,07	0,74
Fixation spécifique du [¹²³ I]FP-CIT et score EVA	-0,06	0,77

F. Discussion

Dans cette étude, nous avons recherché s'il existait une corrélation entre la dénervation dopaminergique de la voie nigrostriée, objectivée par un examen TEMP marqué au [¹²³I]FP-CIT, et différents paramètres cliniques d'évaluation de la perception douloureuse : le seuil nociceptif subjectif, la tolérance à la douleur et l'intensité douloureuse des patients parkinsoniens. Notre but était de vérifier les résultats de notre étude précédente montrant l'absence d'effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse des patients parkinsoniens. Les patients de cette étude ont été recrutés avec soins pour présenter une large gamme d'intensité douloureuse allant de patients non douloureux à des patients présentant une intensité de douleur neuroapathique centrale très élevée (0 à 86 sur l'EVA).

Notre principal résultat a montré que le degré de dénervation dopaminergique n'était pas corrélé significativement avec le seuil nociceptif subjectif. De plus, aucun des deux autres paramètres, tolérance à la douleur et intensité douloureuse sur l'EVA, n'était non plus corrélé avec ce degré de dénervation dopaminergique. Ces résultats sont donc en accord avec ceux de notre précédente étude, renforçant l'hypothèse de l'absence d'implication directe de ce système dopaminergique dans l'altération de la perception douloureuse chez le patient parkinsonien.

Concernant les éventuelles limites méthodologiques de cette étude, le manque de significativité de nos études de corrélation entre coefficient de fixation du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et paramètres d'évaluation de la douleur, pourrait être lié à une trop faible puissance statistique du fait d'un trop petit nombre de patients (n = 25). Cependant, avec ce même nombre de patients, nous avons montré des corrélations significatives entre le coefficient de fixation du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal et d'autres paramètres tels que l'âge, la durée de la maladie et le score moteur sur l'échelle UPDRS III. Ceci est d'ailleurs en accord avec les études précédentes de Benamer et collaborateurs et Volkow et collaborateurs (Benamer et al., 2000a; Volkow et al., 1996). De plus, comme nous pouvions l'attendre, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre l'intensité douloureuse ressentie par les patients et cotée sur une EVA et le seuil nociceptif subjectif chez nos 25 patients parkinsoniens. En effet, il a déjà été démontré que le seuil nociceptif subjectif était abaissé chez des patients présentant des douleurs comparativement à des patients non douloureux (Djaldetti et al., 2004; Kumru et al., 2012).

Dans cette étude, nous avons étudié la dénervation dopaminergique nigrostriatale à l'aide du [¹²³I]FP-CIT, reconnu pour être un tradio-traceur utile pour visualiser les transporteurs de la dopamine en TEMP, traceur ayant reçu une AMM pour l'indication de « différenciation entre syndromes Parkinsoniens et tremblement essentiel ». La dénervation de la voie nigrostriée dopaminergique suit une progression lente dans la maladie de Parkinson (Hoehn and Yahr, 1967) ce qui est parfaitement illustré, dans notre étude, par la corrélation négative significative entre la durée de la maladie de Parkinson et le coefficient de fixation du [¹²³I]FP-CIT au niveau striatal. Par opposition, ce coefficient de fixation n'était significativement corrélé à aucun de nos paramètres d'évaluation de la perception douloureuse chez nos patients parkinsoniens.

G. Conclusion et perspectives

Les résultats de notre étude soulèvent encore une fois l'idée que les anomalies de la perception douloureuse et la présence de douleurs chez les patients parkinsoniens pourraient ne pas être directement liées à la dégénérescence dopaminergique nigrostriatale et que d'autres systèmes de neurotransmission comme les systèmes noradrénergique et sérotoninergique pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la douleur dans la maladie de Parkinson.

HYPOTHESE EXPLICATIVE DES RESULTATS OBTENUS DANS NOS DEUX PREMIERES ETUDES

Il est maintenant clair que la symptomatologie de la maladie de Parkinson s'étend au-delà des symptômes moteurs caractéristiques que sont la bradykinésie, la rigidité musculaire et le tremblement de repos et que la neuropathologie de cette maladie de Parkinson implique des altérations au niveau d'autres systèmes de neurotransmission (Barone, 2010). Nos résultats renforcent cette idée en montrant que :

1) L'apomorphine n'a pas d'effet sur la perception douloureuse du patient parkinsonien, objectivée par détermination des seuils nociceptifs subjectif et objectif et en imagerie cérébrale.

2) Aucun paramètre d'évaluation de la perception douloureuse (seuil nociceptif subjectif, reflétant la composante sensori-discriminative de la douleur, tolérance à la douleur, reflétant la composante affective et cognitive de la douleur (Benedetti et al., 1999b; Gibson and Farrell, 2004) et intensité des douleurs sur l'EVA) n'est directement lié au dysfonctionnement du système dopaminergique.

Ces résultats nous font évoquer le rôle potentiel d'autres systèmes monoaminergiques, tels que les systèmes noradrénergique ou sérotoninergique, qui pourrait expliquer l'effet antinociceptif secondaire à l'administration de lévodopa observé dans les études précédentes. En effet, rappelons-le, ces précédentes études avaient montré que la lévodopa permettait une élévation des seuils nociceptifs, subjectif et objectif, et une normalisation des anomalies d'activations cérébrales liées à la douleur par rapport à des volontaires sains (Brefel-Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Schestatsky et al., 2007; Slaoui et al., 2007). Mais cette dernière n'est pas seulement convertie en dopamine dans le système nerveux central mais aussi en noradrénaline et elle pourrait agir comme une « faux transmetteur » sur les terminaisons sérotoninergiques (Carta et al., 2007; Dolphin et al., 1976). L'effet de la lévodopa sur l'élévation des seuils nociceptifs pourrait donc résulter d'une interaction noradrénergique et/ou sérotoninergique. Le rôle des systèmes noradrénergique et

sérotoninergique dans la modulation de la douleur est désormais bien établi (Calvino and Grilo, 2006; Ossipov et al., 2010; Pertovaara, 2006). En effet, des voies noradrénergiques descendantes et ascendantes, provenant principalement du locus coeruleus (noyau noradrénergique pontin A6), mais également des noyaux noradrénergiques A5/A7 du tronc cérébral et de la lamina I de la corne dorsale de la moelle épinière (Braak et al., 2007) jouent un rôle dans la nociception, de par leurs projections sur le réseau nociceptif (Braak et al., 2007; Jones, 1991b; Pertovaara, 2006; Zhang et al., 1998). Le locus coeruleus, plus précisément, source majeure de noradrénaline dans le système nerveux central, envoie des projections descendantes impliquées dans le système inhibiteur endogène de contrôle de la douleur via des récepteurs adrénergiques α_2 (Jones, 1991b) et des projections ascendantes innervant les structures cérébrales impliquées dans les composantes sensori-discriminative et affective-motivationnelle de la douleur (Zhang et al., 1998). De plus, les récepteurs adrénergiques de type α_2 , qui jouent un rôle dans la régulation noradrénergique de la douleur, sont exprimés au niveau de différentes structures de ce réseau (Pertovaara, 2006). Concernant le système sérotoninergique, les voies descendantes, originaires de la région rostroventromédial du bulbe, comprenant les noyaux du raphé, exercent un contrôle inhibiteur en projetant vers différents segments médullaires, directement au niveau de la corne dorsale (Calvino and Grilo, 2006; Ossipov et al., 2010).

Dans la maladie de Parkinson, à côté de l'atteinte caractéristique du système dopaminergique nigro-striatal, d'autres systèmes de neurotransmission sont altérés, comme le système noradrénergique et le système sérotoninergique (Brefel-Courbon, 1998; Hornykiewicz, 1998; Shannak et al., 1994). En effet, une dégénérescence neuronale sévère au niveau du locus coeruleus (environ 80% de perte neuronale) (Chui et al., 1986; Perry et al., 1990; Zarow et al., 2003) et du raphé magnus (56% environ) (Halliday et al., 1990; Scatton et al., 1986) a été rapportée. De plus, Braak et collaborateurs ont démontré l'existence de lésions neuronales à type de corps de Lewy au niveau de la lamina I de la corne dorsale de la moelle épinière (Braak et al., 2007). Enfin, une réduction des terminaisons noradrénergiques au niveau de différentes aires corticales et des taux abaissés de noradrénaline au niveau de différentes structures corticales ont été observés chez les patients parkinsoniens (Chan-Palay and Asan, 1989; Gaspar et al., 1991).

Selon l'hypothèse de Braak, basée sur des études anatomopathologiques post-mortem, les lésions neuronales caractéristiques de la maladie de Parkinson, apparaîtraient, dans le locus coeruleus et les noyaux du raphé, durant les stades présymptomatiques de la maladie de Parkinson et précéderaient même l'apparition des lésions au niveau de la substance noire *pars*

compacta (Braak et al., 2003; Braak et al., 2004). Dans la maladie de Parkinson, les sensations douloureuses peuvent apparaître avant les symptômes moteurs de la maladie, suggérant que les atteintes au niveau du locus coeruleus et du raphé magnus pourraient être plus étroitement liées à l'apparition de la douleur que celles de la substance noire *pars compacta*. O'Sullivan et collaborateurs ont, par exemple, montré, dans une étude rétrospective chez 433 patients parkinsoniens, que, chez 15% d'entre eux, le premier symptôme de la maladie de Parkinson était la douleur (O'Sullivan et al., 2008).

Un dernier argument en faveur de cette hypothèse de l'implication d'autres systèmes monoaminergiques est apporté par l'étude de Djaldetti et al. (2007). Cette équipe a démontré, dans un essai clinique ouvert, que l'administration chronique de duloxétine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (et de la sérotonine) permettait de réduire significativement les scores de douleur de patients parkinsoniens sur des échelles cliniques.

Nous souhaitons donc poursuivre nos travaux sur la physiopathologie de la douleur en évaluant l'effet d'un traitement par duloxétine sur différents paramètres de douleur. Nous menons donc actuellement une étude clinique afin de vérifier notre hypothèse selon laquelle, si les systèmes noradrénergique et sérotoninergique sont effectivement impliqués dans les anomalies de perception douloureuse dans la maladie de Parkinson, le traitement par duloxétine, qui permet d'augmenter le taux de ces neurotransmetteurs au niveau synaptique, devrait conduire à une modification des seuils nociceptifs. Nous allons évoquer un peu plus longuement cette étude clinique dans la partie « Perspectives » de ce manuscrit, même si, malheureusement, à l'heure actuelle, nous sommes dans l'impossibilité de présenter des résultats, même préliminaires.

IV. **ETUDE 3 – EFFET DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE BILATÉRALE A HAUTE FREQUENCE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE SUR LA PERCEPTION DOULOUREUSE DANS LA MALADIE DE PARKINSON - Etude clinique et en Tomographie par Emission de Positons**

Cette étude fait l'objet d'un article intitulé « Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease » qui a été accepté pour publication par le journal Pain. Cet article est présenté en « annexes » (chapitre I. C.)

A. Introduction

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est reconnue comme étant un des traitements de référence de la maladie de Parkinson, en ce qui concerne son versant moteur. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, cette technique neurochirurgicale, introduite en 1987 par l'équipe grenobloise du Pr Benabid, apporte un effet clinique bénéfique sur les différents signes moteurs cardinaux de la maladie de Parkinson (pour revue, voir: Benabid et al., 2009).

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait également avoir un effet sur les symptômes douloureux liés à la maladie de Parkinson. En effet, certaines structures appartenant aux boucles fonctionnelles mettant en jeu les ganglions de la base, comme le striatum et le thalamus, sont connues pour être impliquées non seulement dans la fonction motrice mais également dans le traitement de l'information nociceptive (Borsook et al., 2010; Chudler and Dong, 1995). L'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur n'a été que partiellement étudié. Les premières descriptions d'un effet bénéfique de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur dans la maladie de Parkinson ont été apportées par des études ayant pour objectif principal d'évaluer ses effets sur les symptômes moteurs et complications motrices de la maladie. Dans ces études, outre les améliorations de ces symptômes moteurs, les auteurs ont montré, secondairement, une amélioration des douleurs. Dès 1998, Limousin et collaborateurs ont, par exemple, montré que les dystonies douloureuses de périodes *off* étaient grandement

améliorées et même supprimées chez tous les patients parkinsoniens concernés (Limousin et al., 1998). Ces résultats ont été confirmés l'année suivante par cette même équipe rapportant, chez huit patients parkinsoniens souffrant de dystonies douloureuses de période *off* avant chirurgie de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, une amélioration de l'item 17 de l'UPDRS II (qui évalue les troubles sensitifs liés à la maladie de Parkinson) de 66% par rapport à l'évaluation en baseline (avant chirurgie, *off* traitement) (Krack et al., 1999). Cette amélioration semble être durable puisqu'on la retrouve à 5 ans post-chirurgie (Krack et al., 2003). De même, Zibetti et al (2007) rapportent également une amélioration significative de l'item 17 de l'UPDRS II à 1 et 2 ans de suivi postopératoire. D'autres arguments en faveur de cet effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur sont apportés par des études concernant la qualité de vie des patients parkinsoniens après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique évaluées par le questionnaire PDQ-39 ou un questionnaire de fluctuations non motrices (Just and Ostergaard, 2002; Martinez-Martin et al., 2002; Witjas et al., 2007). En effet, la dimension relative à la douleur du PDQ-39 était significativement améliorée par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (dimension « Inconfort physique » du PDQ-39 comprenant trois questions : « le patient souffre-t-il de crampes ou spasmes musculaires douloureux ? » « A-t-il des douleurs au niveau des articulations ou du corps ? », « Ressent-il des sensations de froid ou chaud déplaisantes ? »). Même s'il ne s'agit pas d'études spécifiques de la douleur ces éléments semblent indiquer un effet potentiel de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur.

Plus spécifiquement, depuis 2008, quelques études se sont penchées sur l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur évaluée par des échelles cliniques. Kim et ses collaborateurs (Kim et al., 2008), ont montré, dans leur étude descriptive, que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, à 3 mois, permettait une amélioration de différents types de douleurs chez 29 patients parkinsoniens par rapport à la période préopératoire. En effet, le pourcentage de patients souffrant de douleur (quelque soit la cause de ces douleurs) et la sévérité de ces douleurs (cotée sur une échelle numérique entre 0 (absence de douleur) et 10 (douleur maximale imaginable)) avaient diminués après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique. Cette amélioration était conservée à 6 mois de suivi post-opératoire. Plus récemment, cette même équipe a publié une étude sur la même cohorte de patients parkinsoniens (n=21) montrant que cette amélioration des douleurs par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique persistait à 24 mois de suivi postopératoire (Kim et al., 2012). Dans ces études, les différents

types de douleurs considérés étaient catégorisés selon la classification proposée par Ford (Ford, 1998; Ford, 2010) en quatre sous-types : douleurs dystoniques, musculosquelettiques, radiculaires-neuropathiques et centrales. Il est à noter que toutes ces douleurs, qu'elles soient de type nociceptif (douleurs dystoniques et musculosquelettiques) ou neuropathiques (périphériques ou centrales) semblaient bénéficier de l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique. Les douleurs catégorisées comme centrales dans les études de Kim et collaborateurs peuvent s'apparenter aux douleurs neuropathiques centrales que nous étudions dans notre équipe. Néanmoins, Kim et al, dans leurs deux études, n'établissent pas clairement le lien entre les douleurs et la maladie de Parkinson puisqu'ils incluent dans leur évaluation toute douleur quelle qu'en soit sa cause. Cependant, il est intéressant de noter que les douleurs centrales dans ces deux études sont parmi celles les plus améliorées par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique. Une autre étude parue en 2012 conforte ces données en montrant, sur 66 patients parkinsoniens présentant des douleurs qualifiées de « liées à la maladie de Parkinson » et évalués en préopératoire puis à 2 semaines, 6 mois et 1 an postopératoire, une diminution de la sévérité des douleurs sur l'EVA dès 2 semaines qui perdure à 1 an (Oshima et al., 2012).

Le but de notre étude était donc d'étudier l'effet de cette stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur le seuil nociceptif subjectif et sur l'activité cérébrale liée à la douleur chez deux groupes de patients parkinsoniens, présentant ou non des douleurs de type neuropathique centrale liées à la maladie de Parkinson.

Alors que nous avons déjà débuté notre étude, trois études s'intéressant aux effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les seuils nociceptifs des patients parkinsoniens ont été publiées. Celles-ci ne montraient pas de modification des seuils par la stimulation cérébrale profonde (Gierthmuhlen et al., 2010; Maruo et al., 2011; Spielberger et al., 2011).

B. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence des noyaux sous-thalamiques sur le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens présentant ou non des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- de déterminer l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur l'activité cérébrale liée à la douleur chez ces mêmes groupes de patients parkinsoniens.
- de déterminer l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur clinique chez le groupe de patients douloureux : intensité douloureuse cotée sur une EVA et symptômes des douleurs neuropathiques évalués par le questionnaire sur les douleurs neuropathiques.
- d'étudier une éventuelle corrélation entre nos données cliniques et de neuroimagerie.

C. Patients

Nous avons inclus 16 patients présentant un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'UKPDSBB (Gibb and Lees, 1988; Hughes et al., 1992). L'ensemble de ces patients parkinsoniens était traité par stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique bilatérale depuis au moins trois mois, associée à la prise de lévodopa et/ou agonistes dopaminergiques. Les paramètres individuels de stimulation de ces 16 patients parkinsoniens sont présentés dans le tableau 15. Ces 16 patients étaient subdivisés en deux groupes :

- Huit patients étaient non douloureux

- Huit patients présentaient des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson

De façon similaire aux deux précédentes études présentées, nous avons utilisé le questionnaire développé au CHU de Toulouse pour caractériser le lien entre douleur et maladie de Parkinson et la nature neuropathique des douleurs chez les patients douloureux. Les caractéristiques cliniques des douleurs expérimentées par ces patients du groupe douloureux sont résumées dans le tableau 16.

Les critères d'exclusion pour cette étude étaient la présence d'une dépression, de troubles cognitifs (MMS<26), la prise de neuroleptiques, la prise aigue ou chronique d'un traitement analgésique chez les patients non douloureux et l'existence de tout autre pathologie susceptible d'occasionner des douleurs chroniques (rhumatismes, pathologie traumatique ou orthopédique...).

Tableau 15. Paramètres de stimulation individuels des 16 patients parkinsoniens (étude 3).

Patient	Groupe	NST droit				NST gauche			
		Plot	Amplitude (V)	Fréquence (Hz)	Durée d'impulsion (µs)	Plot	Amplitude (V)	Fréquence (Hz)	Durée d'impulsion (µs)
1	D+	2	2,8	130	60	3	2,8	130	60
2	D+	3	2,5	130	60	3	2,3	130	60
3	D+	3	2,4	130	60	3	2,8	130	60
4	D+	2	2,5	130	90	3	3,2	130	90
5	D+	3	2	130	60	3	2,5	130	60
6	D+	3	3,5	130	60	2	3,8	130	60
7	D+	3	2,8	130	60	2	3	130	60
8	D+	2	3	130	60	3	3,2	130	60
9	D-	2	3	130	60	2	3	130	60
10	D-	3	3,5	145	60	1	3	145	60
11	D-	2	2,8	160	60	3	2,5	145	60
12	D-	2	1,7	130	60	3	3	145	60
13	D-	1	2,9	130	60	2	2,5	130	60
14	D-	2	2,4	130	60	3	2,5	130	60
15	D-	3	3	130	60	3	3	130	60
16	D-	3	2	130	60	3	2,5	130	60
Moyenne (ET)		-	2,7 (0,5)	132,8 (8,2)	61,9 (7,5)	-	2,9 (0,4)	132,8 (6,0)	61,9 (7,5)

D+ : Patients douloureux

D- : patients non douloureux

ET : Ecart-Type

Tableau 16. Caractéristiques cliniques des douleurs neuropathiques dans le groupe de patients douloureux (n = 8) (étude 3).

Patients	Localisation des douleurs	Douleur liée à la MP							Caractéristiques cliniques de la douleur
		A-t-elle débuté avec la MP ou fluctue-t-elle parallèlement à l'état moteur?	Est-elle localisée dans l'hémicorps le plus atteint?	Est influencée par le traitement dopaminergique?	Pas de preuves d'une autre étiologie	Est perçue comme liée à la MP par le patient			
1	MI bilatéraux	non	oui	oui	oui	oui	oui	Fourmillements, brûlure, picotements,	
2	MI gauche	oui	oui	non	oui	oui	oui	Fourmillements, brûlure, picotements,	
3	Tronc, MI gauche	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Engourdissement	
4	MS et MI gauche	non	oui	oui	oui	oui	oui	Engourdissement, picotements	
5	MI bilatéraux	oui	oui	non	non	oui	oui	Brûlure	
6	MI bilatéraux	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Engourdissement, vibrations	
7	MI bilatéraux	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Chocs électriques, brûlure	
8	MI gauche	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Fourmillement, brûlure	

Tableau définissant la localisation et les caractéristiques des douleurs neuropathiques ressenties par les huit patients parkinsoniens douloureux

D. Design et méthodes de l'étude

Cette étude a été conçue en deux parties.

1. Première partie : étude ouverte et chronique de l'effet de la stimulation cérébrale profonde chez le groupe de patients douloureux

La première partie de cette étude a été conduite uniquement chez le groupe de patients parkinsoniens présentant des douleurs neuropathiques centrales. Il s'agissait d'une étude ouverte évaluant de l'effet chronique de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur deux échelles cliniques de douleur. Deux évaluations de la douleur ont été réalisées chez ces patients douloureux :

- Une évaluation préopératoire, quelques jours avant la chirurgie visant à mettre en place la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique
- Une évaluation postopératoire qui avait lieu lorsque ces patients revenaient à l'hôpital pour effectuer la seconde partie de l'étude (détaillée ci-après), soit au minimum trois mois après la chirurgie de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique.

Nous avons évalué, d'une part, l'intensité douloureuse des patients parkinsoniens douloureux à l'aide d'une EVA entre 0 (pas de douleur) et 10 (douleur maximale imaginable) et, d'autre part, de façon plus précise, les douleurs neuropathiques à l'aide du questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques (Bouhassira et al., 2004). Cet auto-questionnaire permet d'évaluer la présence et l'intensité de différents symptômes des douleurs neuropathiques tels que les brûlures spontanées, les constrictions, les douleurs paroxystiques (décharges électriques, coups de couteau), les douleurs évoquées (douleurs provoquées ou augmentées par une pression, un frottement ou le contact d'un objet froid sur la zone douloureuse), les paresthésies ou dysesthésies (picotements, fourmillements).

2. Deuxième partie : étude randomisée, en cross-over et double aveugle chez les deux groupes de patients

La seconde partie correspondait à une étude comparative (stimulation cérébrale profonde *off* versus stimulation cérébrale profonde *on*), randomisée, en cross over et double aveugle (les patients mais également l'expérimentateur étaient en aveugle, la condition de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off* ou *on* étant réglée par une infirmière qui ne prenait pas part aux évaluations) visant à évaluer l'effet aigu de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur deux paramètres choisis pour évaluer la perception douloureuse : le seuil nociceptif subjectif et l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP. Cette partie de l'étude a été conduite chez les deux groupes de patients parkinsoniens, douloureux et non douloureux en post opératoire, au moins trois mois après la chirurgie de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique. Toutes les évaluations ont été réalisées alors que les patients parkinsoniens étaient en condition *off* pour leur traitement médicamenteux dopaminergique c'est-à-dire sevrés depuis au moins 12 heures. Tout traitement analgésique était également interrompu depuis au moins 24 heures en ce qui concerne les patients parkinsoniens douloureux.

Comme il s'agissait d'une étude en cross-over, chaque patient a été évalué dans les deux conditions de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, *off* et *on* et cette sous-partie de l'étude se déroulait donc en deux périodes, équivalentes en terme de déroulement mais qui différaient par la condition de stimulation cérébrale profonde (*off* ou *on*) qui était appliquée. L'ordre de ces périodes était randomisé. La condition stimulation cérébrale profonde *off* correspondait à un arrêt de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique au moins 3 heures avant chaque évaluation. Pour ce qui est de la condition stimulation cérébrale profonde *on*, le stimulateur était en marche avec les paramètres de stimulation habituels de chaque patient au moins 3 heures avant le début de chaque évaluation (Temperli et al., 2003).

Nous avons dans un premier temps évalué le seuil nociceptif des patients sur l'hémicorps de plus atteint par leur maladie de Parkinson, en utilisant le thermotest, grâce à la méthode des seuils, comme décrit dans le 1^{er} chapitre « Méthodologie » de cette partie expérimentale.

Dans un second temps, nous avons évalué l'activité cérébrale liée à la douleur grâce à un examen TEP d'une durée d'environ 50 min (Caméra EXACT HR+ (CTI/Siemens, Knoxville, TN)). Durant chaque examen TEP, les patients recevaient deux types de stimulations

thermiques chaudes, appliquées de façon alternative et randomisée, au niveau de l'éminence thénar de l'hémicorps le plus atteint par la maladie de Parkinson :

- des stimulations expérimentales douloureuses (ou supraliminaires) (n = 2) égales au seuil nociceptif déterminé précédemment plus 2°C
- des stimulations expérimentales non douloureuses (ou infraliminaires) (n = 2) égales au seuil nociceptif subjectif moins 5°C.

Chacune de ces stimulations durait 80 secondes puisqu'elle débutait 20 secondes avant l'acquisition des images et perdurait pendant les 60 secondes d'acquisition.

Le protocole d'imagerie débutait par l'acquisition d'une image de transmission pendant environ 10 minutes, celle-ci permettant de calculer les coefficients d'atténuation. Commençaient ensuite l'acquisition des images dans les deux conditions de stimulation, douloureuse et non douloureuse. Au cours de chaque examen TEP, deux images par condition étaient acquises, soit un total de 4 images. Quatre injections de bolus de 300 MBq d'eau marquée (H₂¹⁵O) étaient donc effectuées.

Chaque patient passant un examen TEP dans les deux conditions de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, *off* et *on*, les images acquises pour chacun d'entre eux correspondaient donc à quatre états mesurés deux fois, chaque état correspondant à une condition thermique (stimulation douloureuse ou non douloureuse) et à une condition de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (*off* ou *on*) :

- Etat 1 : stimulation cérébrale profonde *off* – stimulation non douloureuse (SCP OFF/SND)
- Etat 2 : stimulation cérébrale profonde *off* – stimulation douloureuse (SCP OFF/SD)
- Etat 3 : stimulation cérébrale profonde *on* – stimulation non douloureuse (SCP ON/SND)
- Etat 4 : stimulation cérébrale profonde *on* – stimulation douloureuse (SCP ON/SD)

Afin de permettre une disparation quasi-complète de la radioactivité injectée, un délai d'au moins 7 minutes était respecté entre chaque injection d' H_2^{15}O (demi-vie : 123 secondes environ) et donc entre chaque acquisition d'images.

E. Analyse des résultats

1. Données cliniques

L'analyse des données cliniques a été effectuée à l'aide du logiciel STATISTICA 9.1 (Statsoft, 2010). Du fait de l'effectif relativement petit au sein des deux groupes de patients douloureux et non douloureux, dans chacun de ces groupes, le seuil nociceptif subjectif a été comparé dans les deux conditions stimulation cérébrale profonde *off* et *on* à l'aide d'un test de Wilcoxon. De même, nous avons comparé les scores EVA et au questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques entre l'évaluation préopératoire et l'évaluation postopératoire à l'aide de ce test de Wilcoxon. Pour réaliser des comparaisons entre les groupes de patients, pour ce qui est des caractéristiques démographiques et du seuil nociceptif subjectif, nous avons utilisé un test de Mann-Whitney. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un p inférieur à 0,05.

2. Données d'imagerie cérébrale

L'analyse des données TEP à été réalisée à l'aide du logiciel SPM2 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) implémenté sur le programme Matlab 2006 (Mathworks INC., Natick, USA). Comme précisé précédemment, les stimulations douloureuses ont été appliquées, durant l'examen TEP, au niveau de l'hémicorps le plus atteint par la maladie. Tous les patients n'ont donc pas reçu les stimulations douloureuses du même côté. Cependant, nous avons choisi de ne pas réorienter les images car plusieurs études évoquent une possible latéralisation à droite des mécanismes cérébraux de traitement de l'information nociceptive (Brefel-Courbon et al., 2005; Coghill et al., 2001; Hsieh et al., 1995; Hsieh et al., 1996). Avant de débiter les analyses statistiques à proprement parlé, nous avons effectué les différentes étapes de prétraitement que sont le réalignement, la normalisation dans un espace

stéréotaxique standard (l'atlas MNI) et le lissage au moyen d'un filtre gaussien dont la largeur à mi-hauteur (FWHM) était de 12mm.

Nous avons ensuite, à partir des images lissées, réalisé des analyses intra et intergroupe du débit sanguin cérébral régional (DSCr).

Pour plus de facilité, dans ce chapitre, nous abrègerons stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off par* SCP OFF et stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *on* par SCP ON.

a) Analyses intragroupes

Au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens, les comparaisons entre différents états (SCP OFF/SND; SCP OFF/SD ; SCP ON/SND ; SCP ON/SD) ont été faites à l'aide des contrastes linéaires appropriés aux comparaisons souhaitées. Pour chacun des contrastes, SPM2 détermine une carte statistique qui identifie les voxels ayant varié significativement entre les états (tests t) et leur attribue une valeur de Z (z-score). Le degré de significativité de la carte est ensuite modulé par deux seuils :

- la probabilité choisie initialement au niveau du voxel qui utilise la notion de z-score pour éliminer individuellement les voxels sans signification statistique.
- la probabilité corrigée qui permet d'éliminer les groupes de voxels ou « clusters » dont la taille est insuffisante pour être considérés comme une activation significative.

Dans notre étude, seuls les clusters ayant une taille supérieure ou égale à 100 voxels ($k \geq 100$) et un seuil de $P_{non\ corrigé} \leq 0,01$ (Z-score $\geq 3,0$) étaient considérés comme statistiquement significatifs.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé une première comparaison dans laquelle les DSCr en condition SCP OFF/SND étaient soustraits à ceux en condition SCP OFF/SD de façon à identifier les **activations cérébrales liées à la douleur** en condition *off*. La même comparaison a été effectuée en condition SCP ON.

Nous avons ensuite effectué au sein de chaque groupe des analyses d'interaction entre la condition de stimulation cérébrale profonde (OFF ou ON) et la condition douleur (stimulation douloureuse ou non douloureuse) pour rechercher une éventuelle **modification du profil**

d'activation cérébrale lié à la douleur entre les deux conditions de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique:

- 1) Une analyse d'interaction SCP OFF – SCP ON: cette interaction permet de mettre en évidence les **aires cérébrales significativement plus activées par la douleur en condition SCP OFF par rapport à la condition SCP ON**. Le contraste correspondant est le suivant: $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND) - (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)]$.
- 2) L'analyse d'interaction inverse SCP ON – SCP OFF: cette comparaison permet de mettre en évidence **les aires cérébrales significativement plus actives par la douleur en condition SCP ON par rapport à la condition SCP OFF**. Le contraste correspondant est le suivant: $[(SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND) - (SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND)]$.

Pour ces analyses d'interaction, nous avons utilisé un masque (masque inclusif à un seuil $p < 0,05$) permettant d'éliminer de l'analyse les variations de DSCr qui ne seraient pas spécifiquement liées à la douleur. Nous avons créé un tel masque pour chaque groupe de patients, douloureux et non douloureux:

- le masque douleur chez les patients douloureux correspondant aux activations cérébrales liées à la douleur quelle que soit la condition de SCP chez ces patients : $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND)_{PATIENS\ DOULOUREUX} + (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENS\ DOULOUREUX}]$
- le masque douleur chez les patients non douloureux correspondant aux activations cérébrales liées à la douleur quelle que soit la condition de SCP chez ces patients: $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND)_{PATIENS\ NON\ DOULOUREUX} + (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENS\ NON\ DOULOUREUX}]$

b) Analyses intergroupes

Pour chaque condition de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, *off* et *on*, nous avons recherché s'il existait d'éventuelles **différences d'activations cérébrales liées à**

la douleur entre les deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux en comparant leurs profils d'activations. Pour chacune de ces deux conditions de stimulation cérébrale, nous avons donc effectué deux comparaisons :

- Patients non douloureux versus patients douloureux permettant de mettre en évidence **les aires cérébrales plus activées par la douleur chez les patients non douloureux par rapport aux patients douloureux**:
 - Pour la condition SCP OFF: $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} - (SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF\ SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$
 - Pour la condition SCP ON: $[(SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} - (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$
- la comparaison inverse, patients douloureux versus patients non douloureux, permettant de mettre en évidence **les aires cérébrales plus activées par la douleur chez les patients douloureux par rapport aux patients non douloureux**.

Pour ces différentes comparaisons intergroupes, nous avons utilisé un contraste servant de masque (masque inclusif à un seuil $p < 0,05$) et permettant d'éliminer de l'analyse les variations de DSCr qui ne seraient pas spécifiquement liées à la douleur. Nous avons créé un tel masque pour chacune des deux conditions de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique:

- le masque de douleur intergroupe dans la condition SCP OFF qui correspond aux activations liées à la douleur en condition SCP OFF au sein des deux groupes de patients : $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} + (SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF\ SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$
- le masque de douleur intergroupe dans la condition SCP ON qui correspond aux activations liées à la douleur en condition SCP ON au sein des deux groupes de patients : $[(SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENTS\ NON\ DOULOUREUX} + (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)_{PATIENTS\ DOULOUREUX}]$

3. Etudes de corrélation

Grâce au logiciel SPM, nous avons réalisé deux études de corrélation entre nos données cliniques et nos données de neuroimagerie :

- 1) Nous avons recherché s'il existait une **corrélation entre le seuil nociceptif subjectif et les activations cérébrales liées à la douleur en condition SCP OFF** (SCP OFF/SD – SCP OFF/SND) dans chaque groupe de patients parkinsoniens.

- 2) Nous avons étudié une éventuelle **corrélation entre l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur le seuil nociceptif subjectif** (à type d'élévation) **et l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur l'activité cérébrale liée à la douleur** (à type de réduction d'activation cérébrale). Plus précisément, nous avons calculé pour le seuil nociceptif subjectif, nous avons calculé les deltas entre condition SCP ON et SCP OFF que nous avons corrélé avec les résultats des analyses d'interaction SCP OFF – SCP ON: $[(SCP\ OFF/SD - SCP\ OFF/SND) - (SCP\ ON/SD - SCP\ ON/SND)]$, et ce pour chacun des deux groupes.

F. Résultats

Les caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens sont présentées dans le tableau 17. Pour ce qui est de la sous-étude comparative, randomisée, en cross over et double aveugle, aucun des patients douloureux ne prenait de traitement analgésique depuis au moins deux mois.

Les deux groupes de patients douloureux et non douloureux étaient strictement comparables puisqu'aucune différence significative au niveau des caractéristiques démographiques n'a été trouvée entre ces deux groupes.

Comme attendu, l'état moteur au sein des deux groupes de patients était significativement amélioré par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique lorsque nous comparons les deux conditions de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off* et *on*, puisque le score UPDRS III moyen était diminué de 50% et 54% pour les patients parkinsoniens douloureux et non douloureux respectivement ($p < 0,05$).

1. 1^{ère} partie : étude ouverte et chronique chez les patients parkinsoniens douloureux

Lors de l'évaluation préopératoire, la sévérité des douleurs était cotée à $7,5 \pm 1,4$ sur l'EVA par les patients parkinsoniens douloureux. En postopératoire, la sévérité de leurs douleurs était significativement réduite ($5,4 \pm 2,2$; $p = 0,02$). Concernant l'évaluation clinique plus spécifique des douleurs neuropathiques, à l'aide du questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques, nous avons observé une tendance similaire mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité puisque le score total du questionnaire passait de $28,1 \pm 15,9$ lors de l'évaluation préopératoire à $12,8 \pm 11,3$ lors de l'évaluation postopératoire ($p = 0,07$). Cependant, le score d'une des dimensions de ce questionnaire, celle concernant les brûlures spontanées était significativement réduit ($4,6 \pm 4,0$ avant chirurgie contre $1,4 \pm 2,5$ après chirurgie ; $p = 0,04$). Les résultats moyens complets pour ce questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 17. Caractéristiques cliniques des deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux.

	Patients non douloureux	Patients douloureux
	(n = 8)	(n = 8)
Age moyen (ans)	61,8 ± 7,6	65,1 ± 5,0
Durée moyenne de la MP (ans)	13,1 ± 2,9	12,4 ± 2,6
Délai entre chirurgie de SCP et l'étude (ans)	1,5 ± 0,9	2,0 ± 1,1
Amplitude moyenne de stimulation du NST (V)	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
Fréquence moyenne de stimulation du NST (Hz)	135,6 ± 9,3	130 ± 0
Durée moyenne d'impulsion (µs)	60 ± 0	63,75 ± 10,24
Traitement dopaminergique (dose équivalent dopa) (mg/jour)	500 ± 192,3	675 ± 362,5
score UPDRS III moyen (condition OFF stim et OFF med)	25 ± 5,9	32,1 ± 14,3
score UPDRS III moyen (condition ON stim et OFF med)	11,5 ± 7,6*	16,1 ± 9,0*

OFF stim : interruption de la SCP au moins 3 heures avant l'évaluation. ON stim : la SCP était en marche aux paramètres de stimulations habituels de chaque patient depuis au moins 3 heures. OFF med : interruption du traitement dopaminergique au moins 12 heures avant l'évaluation. * Comparaison des scores UPDRS III entre les deux conditions de SCP OFF et ON (condition médicamenteuse OFF) : $p < 0,05$. Aucune différence significative entre les deux groupes de patients n'a été trouvée (Test de Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Tableau 18. Scores moyens au questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques avant et après chirurgie de SCP du NST chez les patients parkinsoniens douloureux (n=8) (étude 3).

	Évaluation préopératoire	Évaluation postopératoire	<i>p-value</i>
Total	28,1 ± 15,9	12,8 ± 11,3	0,07
« brûlures spontanées »	4,6 ± 4,0	1,4 ± 2,5	0,04
« constrictions »	4,4 ± 3,6	2,8 ± 1,9	0,40
« douleurs paroxystiques »	1,9 ± 2,1	0,1 ± 0,3	0,07
« douleurs évoquées »	1,9 ± 2,0	0,5 ± 0,9	0,07
« paresthésies/dyesthésies »	3,0 ± 3,6	2,0 ± 3,2	0,20

La valeur maximum de chaque sous-score de ce questionnaire est de 10 points.

Le score total, lui, est noté sur 100 point maximum.

2. 2^{ème} partie : étude aigue, randomisée en cross-over et double aveugle

a) Données cliniques : seuil nociceptif subjectif (figure 51)

Au sein de chaque groupe, nous avons comparé les seuils nociceptifs subjectifs entre les deux conditions de stimulation cérébrale profonde *off* et *on*. Les résultats montrent que **la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique augmente significativement le seuil nociceptif subjectif dans le groupe de patients parkinsoniens douloureux** (condition SCP OFF : $40,3 \pm 4,2^{\circ}\text{C}$ versus condition SCP ON : $41,6 \pm 4,3^{\circ}\text{C}$; $p = 0,03$). Dans le groupe de patients parkinsoniens non douloureux, par contre, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ne modifie pas le seuil nociceptif subjectif (condition SCP OFF : $44,9 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$ versus condition SCP ON : $45,3 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$; $p = 0,3$).

Les patients parkinsoniens douloureux présentent un seuil nociceptif subjectif significativement plus bas que les patients non douloureux en condition stimulation cérébrale profonde *off* ($p = 0,02$). En condition stimulation cérébrale profonde *on*, aucune différence n'est retrouvée entre les deux groupes de patients.

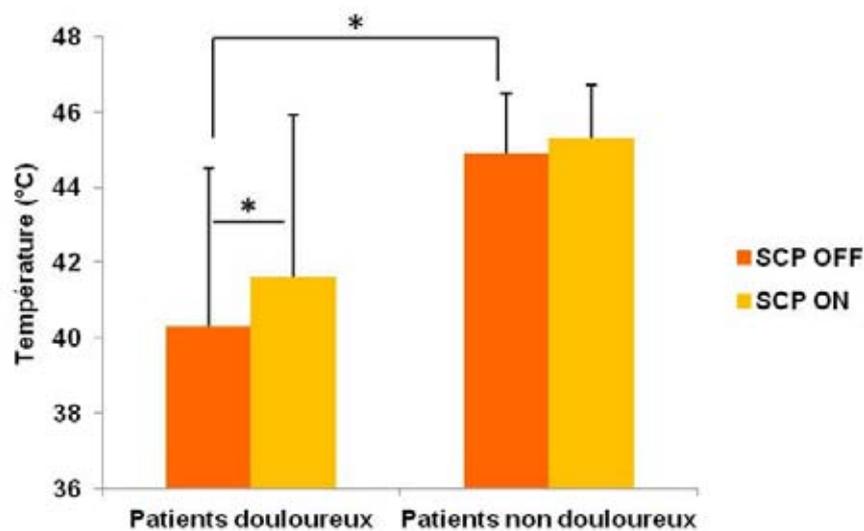


Figure 51. Seuil nociceptif subjectif en condition SCP OFF et ON dans les deux groupes de patients douloureux et non douloureux (étude 3).

* $p < 0,05$

Au total, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique élève le seuil nociceptif subjectif des patients douloureux uniquement. Elle n'a pas d'effet sur celui des patients non douloureux.

b) Données TEP : activations cérébrales liées à la douleur

✚ Profil d'activations cérébrales chez les deux groupes de patients douloureux et non douloureux (Tableau 19)

Chez les patients parkinsoniens douloureux, la douleur induisait des activations dans le cortex préfrontal (BA 47 à droite et BA 10 à gauche), le cortex somesthésique droit (BA 40), et le cortex prémoteur droit (BA 6) en condition stimulation cérébrale profonde *off*. En condition stimulation cérébrale profonde *on*, la douleur induisait seulement l'activation du cortex préfrontal droit (BA 10) chez ces mêmes patients.

Dans le groupe de patients parkinsoniens non douloureux, en condition stimulation cérébrale profonde *off*, la douleur induisait des activations au niveau du thalamus gauche, du cortex inférotemporal droit (BA 21) et du cortex cingulaire antérieur gauche (BA 32). En condition stimulation cérébrale profonde *on*, nous observions une activation liée à la douleur dans le cervelet droit et le cortex somesthésique (BA 40).

✚ Comparaisons entre les deux conditions de stimulation cérébrale profonde *off* et *on* au sein de chaque groupe (Tableau 19, colonne « Interactions »)

Chez les patients douloureux, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique induisait une réduction significative de l'activation liée à la douleur du cortex somesthésique (BA 40) (Figure 51). Par contre, chez les patients non douloureux, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique n'induisait aucune modification significative.

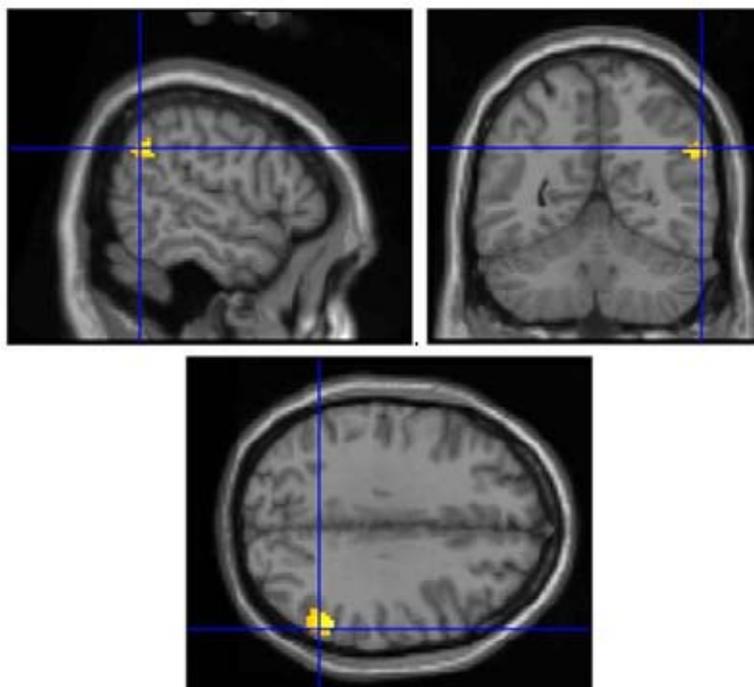


Figure 52. Résultats de l'analyse d'interaction chez les patients douloureux (étude 3).
 La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique induit une réduction de l'activité liée à la douleur dans l'aire de Brodmann 40 localisée sur des coupes, sagittale, axiale et coronale.

✚ Comparaison entre les groupes de patients douloureux et non douloureux

En condition stimulation cérébrale profonde *off*, les patients parkinsoniens douloureux présentaient une activation liée à la douleur significativement plus importante dans le cortex préfrontal droit (BA 47 ; coordonnées MNI : 50 ; 48 ; -12 ; z-score : 3,62 et k : 135) que les patients non douloureux. La comparaison inverse ne révélait pas d'activation liée à la douleur significativement plus importante chez les patients non douloureux par rapport aux patients douloureux. De même, en condition stimulation cérébrale profonde *on*, aucune différence significative entre les deux groupes de patients n'a été retrouvée.

Au total, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique réduisait l'activité cérébrale liée à la douleur dans l'aire de Brodmann 40 chez les patients parkinsoniens douloureux uniquement.

Tableau 19. Activations liées à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off* et *on* dans chaque groupe de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux (étude 3).

Groupe	Aires cérébrales	Aire de Brodmann	Latéralité	Condition SCP OFF			Condition SCP ON			Interaction		
				x;y;z	z-score	k	x;y;z	z-score	k	x;y;z	z-score	k
Patients douloureux	Cortex préfrontal	BA 47	Droite	50 ;44 ;-14	4,31	764	-	-	-	-	-	-
	Cortex préfrontal	BA 10	Gauche	-28 ;60 ;-6	3,22	151	-	-	-	-	-	-
	Cortex préfrontal	BA 10	Droite	-	-	-	12 ;60 ;34	3,54	148	-	-	-
	Cortex somesthésique	BA 40	Droite	48 ;-66 ;44	4,10	729	-	-	-	44 ;-66 ;44	3,18	268
	Cortex prénoteur	BA 6	Droite	34 ;8 ;60	3,35	209	-	-	-	-	-	-
Patients non douloureux	Thalamus	-	Gauche	8 ;-18 ;-12	3,56	299	-	-	-	-	-	-
	Cortex temporal	BA 21	Droite	64 ;-50 ;-10	3,51	305	-	-	-	-	-	-
	Cortex cingulaire antérieur	BA 32	Gauche	-2 ;30 ;34	3,23	108	-	-	-	-	-	-
	Cervelet	-	Droite	-	-	-	10 ;-64 ;-26	3,20	183	-	-	-
	Cortex somesthésique	BA 40	Droite	-	-	-	66 ;-38 ;22	3,09	155	-	-	-

x, y, z correspondent aux coordonnées MNI médiolatérale, rostrocaudale et dorsocentrale ; k : taille des clusters (nombre de voxels) ; Les résultats étaient considérés comme significatifs pour $p < 0,01$, z-score > 3 et $k \geq 100$. SCP OFF : stimulation cérébrale profonde *off* ; SCP ON : stimulation cérébrale profonde *on*.

✚ Etudes de corrélation (Tableau 20)

- ✓ *Etude de corrélation entre le seuil nociceptif subjectif et les activations cérébrales liées à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde off (Tableau 20A):*

Chez les deux groupes de patients douloureux et non douloureux, il existait une corrélation significative entre le seuil nociceptif subjectif et l'activité cérébrale liée à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde *off*. Chez les patients parkinsoniens douloureux, l'activation liée à la douleur au niveau de l'aire BA 7 gauche (précuneus) et du cervelet droit était significativement corrélée avec les valeurs du seuil nociceptif subjectif. Dans le groupe de patients parkinsoniens non douloureux, une corrélation pouvait être observée entre l'activité liée à la douleur au niveau de l'insula droite (BA 13) et le seuil nociceptif subjectif.

- ✓ *Etude de corrélation entre la réduction de l'activité cérébrale liée à la douleur et l'élévation du seuil subjectif dues à la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (Table 20B):*

Chez les patients parkinsoniens douloureux, une corrélation positive était retrouvée de façon significative au niveau du cortex frontal droit (BA45/46), du cortex inférotemporal droit (BA 20), du cortex prémoteur droit (BA 6), du cervelet droit, du cortex somesthésique droit (BA 40), du cortex somesthésique primaire droit (BA 2/3) et de l'insula droite (BA 13).

Chez les patients parkinsoniens non douloureux, les analyses révèlent une corrélation positive significative dans le cortex prémoteur gauche (BA 6), le cortex cingulaire postérieur droit (BA 23) et le cortex frontal droit (BA 45/46).

Au total, en condition stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off*, plus le seuil nociceptif subjectif était abaissé, plus l'insula (aire BA 13) était activée par la douleur, et ceci chez les patients parkinsoniens non douloureux uniquement. Chez les patients douloureux, cette corrélation n'était pas retrouvée.

Par contre, chez les patients douloureux, plus la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique élevait le seuil, plus elle réduisait l'activité cérébrale liée à la douleur dans le système latéral discriminatif (S1, S2, insula).

Tableau 20. Études de corrélation entre les données cliniques et les données de neuroimagerie dans les deux groupes de patients parkinsoniens (étude 3).

Aires cérébrales	Aires de Brodmann	Latéralité	Patients douloureux			Patients non douloureux		
			x;y;z	z-score	k	x;y;z	z-score	k
A	Cervelet	Droite	10 ; -34 ; -26	3,99	880	-	-	-
	Precuneus	Gauche	-8 ; -70 ; 42	3,47	204	-	-	-
	Insula	Droite	-	-	-	44 ; -24 ; 0	4,46	198
Cortex frontal	BA 45/46	Droite	60 ; 30 ; 18	4,41	156	-50 ; 34 ; 10	3,15	214
Cortex somesthésique	BA 40	Droite	46 ; -50 ; 28	4,19	688	-	-	-
Cortex inférotemporal	BA 20	Droite	56 ; -16 ; -28	3,72	138	-	-	-
Cortex prémoteur	BA 6	Droite	50 ; -10 ; 44	3,58	2040	-	-	-
		Gauche	-	-	-	-28 ; -24 ; 60	4,06	912
Cervelet	-	Droite	14 ; -44 ; -12	3,38	100	-	-	-
SI	BA 2/3	Droite	56 ; -24 ; 26	3,17	201	-	-	-
Insula	BA 13	Droite	32 ; -14 ; 6	3,11	139	-	-	-
Precuneus	BA 7	Gauche	-	-	-	-20 ; -60 ; 60	3,37	210
Cortex cingulaire postérieur	BA 23	Droite	-	-	-	2 ; -14 ; 30	3,16	210

Études de corrélation entre : A. Les activations liées à la douleur et le seuil nociceptif subjectif en condition SCP OFF. B. La diminution de l'activité cérébrale liée à la douleur et l'augmentation du seuil nociceptif subjectif liées à la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique. x, y, z correspondent aux coordonnées MNI médiolatérale, rostrocaudale et dorsocentrale ; k : taille des clusters (nombre de voxels) ; Les résultats étaient considérés comme significatifs pour $p < 0,01$, z-score > 3 et $k \geq 100$.

G. Discussion

Dans cette étude, conçue en deux volets, nous avons déterminé les effets de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur chez des patients parkinsoniens non douloureux et des patients parkinsoniens présentant des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson.

Les résultats de l'étude ouverte et chronique menée chez les patients douloureux (1^{ère} partie) révélaient que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique permettait de réduire significativement l'intensité des douleurs ressenties par ces patients sur l'EVA, ce qui est en accord avec la littérature, et qu'elle permettait plus précisément de diminuer les douleurs neuropathiques à type de brûlures spontanées. Pour les autres sous-types de douleurs neuropathiques, on observait également une tendance à la diminution mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité.

Notre étude comparative, randomisée, en cross-over et double aveugle (2^{ème} partie), a permis de démontrer que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique était capable de moduler le traitement central de l'information nociceptive chez les patients parkinsoniens présentant des douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson, et cela en élevant le seuil nociceptif de ces patients et en réduisant leur activité cérébrale liée à la douleur au niveau de la voie latérale discriminative de la douleur.

En revanche, chez les patients parkinsoniens non douloureux, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique n'avait pas d'effet ni sur le seuil nociceptif subjectif, ni sur l'activité cérébrale de la voie discriminative.

Sur le plan méthodologique, quelques points sont à discuter. Nous avons, tout d'abord, sélectionné avec attention les patients parkinsoniens douloureux ayant participé à cette étude et inclus seulement ceux souffrant de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie. La population de patients douloureux que nous avons étudiés ici est donc plus homogène que celles des études de la littérature où étaient incluses des populations hétérogènes de patients douloureux (douleurs neuropathiques et nociceptives mélangées ou douleurs non

catégorisées). De plus, dans cette étude, la totalité des patients a été évaluée après un sevrage d'au moins 12 heures de tout traitement anti parkinsonien ce qui nous a permis de déterminer les effets propres de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les différents paramètres d'évaluation de la douleur, en évitant tout effet confondant lié au traitement dopaminergique.

Un autre point fort de ce travail est que nous avons étudié l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les paramètres d'évaluation tels que le seuil nociceptif subjectif et l'activité cérébrale liée à la douleur en TEP mais nous avons également recherché s'il existait des corrélations entre les données cliniques et les données de neuroimagerie.

Cependant, le design de notre étude présente également certaines limitations. La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique produisait un effet moteur significatif chez nos deux groupes de patients avec une amélioration significative de leur score moteur sur l'échelle UPDRS III en condition stimulation cérébrale profonde *on* par rapport à la condition *off*. Cette amélioration de l'état moteur en condition *on* pourrait avoir été perçue par les patients perturbant l'aveugle au cours des évaluations. Ce problème de « levée d'aveugle » est malheureusement commun dans les études évaluant des traitements ayant un effet important au niveau moteur.

1. Valeurs des seuils nociceptifs subjectifs et activations cérébrales liées à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde off

Les valeurs de seuil nociceptif subjectif que nous avons trouvées dans cette étude, en condition stimulation cérébrale profonde *off*, se situent dans les limites rapportées dans la littérature concernant les seuils nociceptifs des patients parkinsoniens (Djaldetti et al., 2004; Slaoui et al., 2007). De plus, en accord avec l'étude de Djaldetti et collaborateurs (2004), nous avons, dans notre étude, montré que le seuil nociceptif subjectif des patients parkinsoniens douloureux était abaissé par rapport à celui des patients parkinsoniens non douloureux (Djaldetti et al., 2004).

Nos résultats de neuroimagerie en TEP ont montré que, dans nos deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux, les stimulations expérimentales douloureuses induisaient une activation d'aires cérébrales comme les cortex préfrontal, somesthésique, prémoteur et cingulaire antérieur et le thalamus. Ces différentes structures sont classiquement

décrites dans la littérature comme appartenant aux systèmes latéral et médian de traitement de l'information douloureuse au niveau cérébral (Davis, 2000; Davis et al., 1998; Hudson, 2000; Laurent et al., 2000; Peyron et al., 2000). Le système nociceptif latéral comprend principalement les cortex somesthésiques primaire (S1) et secondaire (S2) et la partie postérieure de l'insula. Cette voie latérale code les aspects sensori-discriminatifs de la douleur (Chudler et al., 1990; Maihofner et al., 2006). Le système médian, quant à lui, inclut notamment le cortex cingulaire antérieur et supporte la dimension affective et motivationnelle de la douleur (Rainville et al., 1997). Enfin, comme nous l'avons vu, la douleur est une expérience pluridimensionnelle et elle comprend une troisième dimension, cognitive, qui est en lien avec le cortex préfrontal. Ce dernier pourrait moduler les voies douloureuses cortico-corticales et cortico-sous-corticales (Lorenz et al., 2003). Le cortex prémoteur, activé par la douleur dans notre étude, pourrait être impliqué dans l'élaboration de réponses motrices appropriée aux stimuli nociceptifs (Hsieh et al., 1995).

Nous avons réalisé une étude de corrélation entre les valeurs du seuil nociceptif subjectif et les activations cérébrales liées à la douleur en condition stimulation cérébrale profonde *off* chez nos deux groupes de patients. **Ces analyses ont révélé que chez les patients parkinsoniens non douloureux, il existait une corrélation négative significative entre la valeur du seuil nociceptif subjectif et l'activation liée à la douleur dans l'insula postérieure.** En d'autres termes, plus le seuil nociceptif subjectif était abaissé chez ces patients, plus l'activation de l'insula postérieure était importante. Ce résultat est en accord avec les données expérimentales de l'équipe de Coghill montrant que, chez des volontaires sains, cette structure était impliquée dans le codage de l'intensité douloureuse et qu'elle présentait des modifications de son activité positivement corrélées avec l'intensité douloureuse perçue par les sujets (Coghill et al., 1999) (Figure 53).

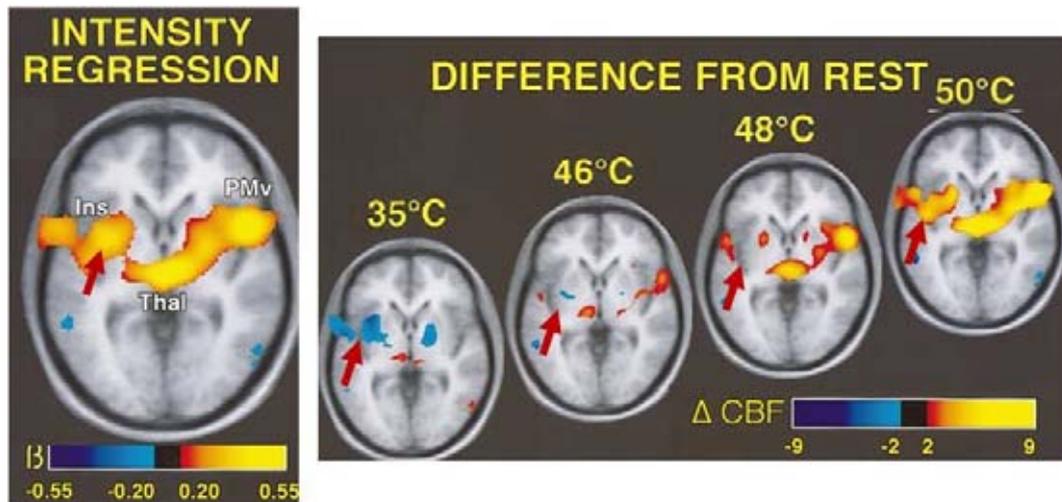


Figure 53. L'activation de l'insula est positivement corrélée avec l'intensité douloureuse (étude 3).

L'activation au sein d'un large éventail d'aires cérébrales est significativement corrélée avec l'intensité douloureuse perçue par le sujet, et notamment celle de l'**insula** (flèche rouge) comme montré dans la partie gauche de l'image « *intensity regression* » (β : coefficients de régression avec un code couleur tel que les voxels rouges à jaunes sont positivement corrélés avec l'intensité de la douleur et les voxels violets à bleus sont négativement corrélés avec celle-ci). Dans la partie droite de l'image « *difference from rest* », on observe une augmentation progressive de l'activation au sein de ces aires, dont l'insula (flèche rouge), lorsque la température du stimulus augmente (Δ CBF : différence de DSCr entre chaque température et le repos). Ins : Insula ; Thal : Thalamus et PMv : cortex prémoteur ventral.

En revanche, contrairement aux volontaires sains et aux patients parkinsoniens non douloureux, nous n'avons pas observé de corrélation négative significative entre les valeurs de seuil nociceptif subjectif et l'activation de l'insula chez les patients parkinsoniens souffrant de douleurs neuropathiques centrales. **Cela pourrait indiquer un dysfonctionnement du système latéral discriminatif de la douleur (et particulièrement de la partie postérieure de l'insula) chez ces patients.**

2. Effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les seuils nociceptifs subjectifs et l'activité cérébrale liée à la douleur

Le principal résultat de notre étude est que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique élevait le seuil nociceptif subjectif des patients parkinsoniens souffrant de douleurs neuropathiques centrales liées à la maladie de Parkinson. Cela signifie, en d'autres termes, que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique permettait de réduire la sensibilité à la douleur chez ces patients. Ce résultat est en contradiction avec de récentes

études dans lesquelles la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ne modifiait pas le seuil nociceptif (Gierthmuhlen et al., 2010; Maruo et al., 2011; Spielberger et al., 2011). Cependant, une telle différence de résultats peut être expliquée par des différences méthodologiques entre notre étude et ces trois récents travaux :

- ✚ Dans ces trois études, la condition stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique *off* correspondait à une interruption du stimulateur de 30 minutes et la condition *on* à une remise en marche de ce dernier depuis 30 minutes seulement contre 3 heures dans notre étude. Temperli et collaborateurs (2003) ont étudié la réapparition des signes moteurs cliniques de la maladie de Parkinson (bradykinésie, rigidité, tremblement et signes axiaux) lorsque la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique était interrompue. Ils ont constaté que certains de ces symptômes moteurs, comme les signes axiaux par exemple, se détérioraient lentement, en 3 à 4 heures, après l'arrêt de la stimulation. Cela suggère que l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait perdurer pendant un temps relativement long après son arrêt (Temperli et al., 2003). Cette étude de Temperli et al. ne s'intéresse qu'aux aspects moteurs de la maladie de Parkinson mais on peut imaginer que cet effet de longue durée de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait aussi s'appliquer aux autres symptômes de la maladie, comme la douleur. Dans les études de Gierthmuhlen et al. (2010), Spielberger et al. (2011) et Maruo et al. (2011), l'absence de différence entre les conditions *off* et *on* de la stimulation pour le seuil nociceptif pourrait donc être liée à un délai d'interruption trop court de la stimulation.
- ✚ De plus, dans leurs études respectives, ces auteurs ont déterminé le seuil nociceptif subjectif à l'aide de la méthode des limites dont on sait qu'elle est dépendante du temps de réaction des patients. Le seuil nociceptif pourrait donc être parasité par cette méthode peu adaptée à la maladie de Parkinson.
- ✚ Enfin, ces différents auteurs ont inclus dans leurs études des populations de patients parkinsoniens hétérogènes, mêlant à la fois des patients non douloureux et des patients douloureux, ces derniers souffrant principalement de douleurs de type nociceptif et non neuropathique. Or, le fait que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ne permettait pas de modifier les seuils nociceptifs dans notre groupe de

patients parkinsoniens non douloureux alors même qu'elle permettait une élévation de ce seuil chez les patients avec douleurs neuropathiques centrales suggère que, pour que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ait un effet sur le seuil nociceptif, il faut qu'il y ait, chez les patients, un dysfonctionnement des mécanismes centraux de traitement de l'information douloureuse. Ceci pourrait rendre compte de l'absence d'effet dans les études précédentes (Gierthmuhlen et al., 2010; Maruo et al., 2011; Spielberger et al., 2011).

Très récemment, une équipe vient de publier une étude présentant des résultats en accord avec les nôtres. En effet, Ciampi de Andrade et ses collaborateurs (2012) ont démontré que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique permettait d'élever le seuil nociceptif thermique à la chaleur et donc de diminuer la sensibilité à la douleur chez 25 patients parkinsoniens.

Les analyses de nos données d'imagerie nous ont permis d'étudier l'effet potentiel de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur l'activité cérébrale liée à la douleur, comme cela avait été précédemment fait pour ses effets moteurs par exemple. De façon intéressante, nous avons mis en évidence que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique réduisait l'activité cérébrale liée à la douleur au niveau du cortex somesthésique, et plus précisément de l'aire de Brodman 40 (BA 40), chez les patients parkinsoniens douloureux. Cette aire BA 40 joue un rôle important dans la dimension sensori-discriminative de la douleur (Ingvar, 1999; Maihofner et al., 2006; Peyron et al., 2000). Cet effet est en accord avec l'élévation du seuil nociceptif subjectif chez ces mêmes patients douloureux et est confirmé par les résultats de notre seconde étude de corrélation. En effet, nous avons démontré qu'il existait une corrélation positive significative entre l'intensité de l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur le seuil nociceptif et l'intensité de son effet sur l'activité cérébrale liée à la douleur, et ceci seulement chez les patients parkinsoniens douloureux. Autrement dit, plus la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique élevait le seuil des patients douloureux, plus elle réduisait leur activité cérébrale liée à la douleur au niveau de certaines aires impliquées dans le système sensori-discriminatif de la douleur (comme la partie postérieure de l'insula et les cortex somesthésiques S1 et S2). Nous n'avons pas retrouvé cette corrélation chez les patients non douloureux. **Nous suggérons donc que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait restaurer un meilleur fonctionnement au niveau du système latéral discriminatif qui semble altéré chez les patients parkinsoniens souffrant de douleurs**

neuropathiques centrales. De façon équivalente, il a déjà été proposé que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait permettre un meilleur fonctionnement du circuit moteur impliquant les ganglions de la base en inhibant les influx nerveux glutamatergiques excitateurs pathologiques sortant du noyau sous-thalamique (Benazzouz et al., 2000; Benazzouz and Hallett, 2000).

Il est intéressant de noter que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique exerce un effet sur le seuil nociceptif seulement chez les patients parkinsoniens présentant des douleurs neuropathiques centrales alors que la lévodopa, elle, induit une élévation des seuils nociceptifs aussi bien chez les patients avec douleur neuropathique centrale que chez les patients non douloureux (Brefel-Courbon et al., 2005 et Brefel-Courbon et al., 2012, soumis) (Figure 54). On peut supposer que cette différence pourrait être liée au fait que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique agit principalement sur le système latéral discriminatif de la douleur tandis que la lévodopa, elle, pourrait exercer un rôle modulateur plus large sur la perception douloureuse en agissant à la fois sur le système latéral et sur le système médian, donnant lieu à un effet clinique plus important.

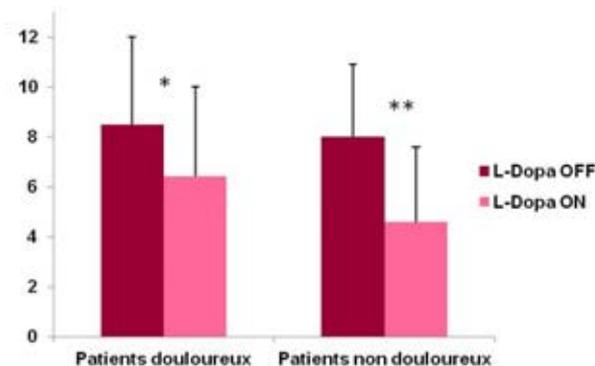


Figure 54. Effet de la lévodopa sur le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux (étude 3).

L'effet de la lévodopa, ici, a été déterminé sur le seuil nociceptif subjectif au froid (*cold pressor test*). La lévodopa élevait significativement le seuil nociceptif chez les patients douloureux (* $p = 0,01$) et non douloureux (** $p = 0,004$) (Brefel-Courbon et al., 2012, soumis).

H. Conclusion

Nos résultats montrent que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique a un effet sur la perception douloureuse des patients parkinsoniens souffrant de douleurs neuropathiques centrale. Cet effet se traduit par une élévation du seuil et une modulation du fonctionnement du système latéral discriminatif de la douleur qui semblait altéré chez ces patients.

Ces résultats méritent d'être confirmés par des études longitudinales prospectives évaluant l'effet de cette technique sur la douleur clinique chez les patients parkinsoniens.

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

I. *Synthèse des résultats de nos différentes études*

Nous nous sommes proposés dans ce travail de thèse d'étudier les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent les anomalies de perception douloureuse dans la maladie de Parkinson.

Nous avons montré que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique permettait de réduire la sensibilité à la douleur des patients parkinsoniens et ceci en modulant, visiblement, le fonctionnement de régions centrales intervenant dans la perception douloureuse. En effet, il semble que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique module le fonctionnement des aires cérébrales du système latéral sensoridiscriminatif chez les patients parkinsoniens avec douleur neuropathique centrale. Les résultats nécessitent d'être confirmés par des études cliniques prospectives longitudinales permettant de déterminer l'impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur clinique chez le patient parkinsonien. Il sera intéressant d'évaluer précisément l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les différentes composantes de la douleur. En effet, contrairement à la lévodopa, qui semble exercer un effet à la fois sur la composante discriminative et émotionnelle de la douleur, la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique pourrait avoir un effet restreint à la composante discriminative. Une évaluation clinique des différentes composantes de la douleur en utilisant des questionnaires adaptés pourrait permettre de mieux appréhender l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique.

Nous avons également testé l'implication du système dopaminergique dans la douleur chez les patients parkinsoniens.

Les deux approches utilisées, par évaluation de l'effet d'un agoniste dopaminergique, et par étude de corrélation entre dénervation dopaminergique et seuil nociceptif nous ont apporté des résultats concordants :

1) que l'apomorphine n'avait pas d'effet sur la perception douloureuse. Il s'agit, à notre connaissance de la première étude évaluant l'effet d'un agoniste dopaminergique sur

différents paramètres de douleur comme les seuils nociceptifs subjectif et objectif et l'activité cérébrale liée à la douleur.

2) que le degré de dénervation de la voie dopaminergique nigrostriée n'était corrélé avec aucun des paramètres d'évaluation de la douleur (seuil nociceptif subjectif, tolérance à la douleur et intensité douloureuse)

Ces données suggèrent donc fortement l'absence d'implication directe du système dopaminergique dans la douleur de la maladie de Parkinson.

Nous l'avons vu, dans la maladie de Parkinson, il est désormais admis qu'il existe des anomalies de la perception douloureuse, par rapport aux volontaires sains, objectivées par différentes techniques. Les patients parkinsoniens, et ceci quel que soit leur statut douloureux, semblent présenter une hypersensibilité à la douleur, en lien probablement avec un dysfonctionnement des mécanismes nociceptifs centraux dont l'origine demeure mal connue. Différentes études portant sur la perception douloureuse des patients se sont intéressées à l'effet d'un des traitements de référence de la maladie de Parkinson, la lévodopa. Toutes les études ne rapportent pas des résultats concordants. Cependant, une partie d'entre elles ont montré un effet de cette lévodopa sur différents paramètres d'évaluation de la perception douloureuse (seuils nociceptif, activité cérébrale liée à la douleur, potentiels évoqués au laser). La lévodopa semble donc, selon certaines études, réduire l'hypersensibilité à la douleur des patients parkinsoniens. D'un point de vue pharmacologique, les lésions ou déficits neurochimiques pouvant être à l'origine de l'hypersensibilité à la douleur et de la survenue de douleurs neuropathiques chez les patients restent inconnues. Les résultats concernant les effets antinociceptifs de la lévodopa dans la maladie ont conduit, de façon logique, à évoquer une implication du déficit dopaminergique. Pourtant, il semble que cela ne soit pas le cas. **Nous formulons donc l'hypothèse d'une implication du système noradrénergique dans la physiopathologie de la douleur dans la maladie de Parkinson.** Cette hypothèse nous semble cohérente avec différentes données de la littérature concernant, d'une part, le rôle de ce système dans la modulation de la perception douloureuse et, d'autre part, les données concernant la pathologie des différents systèmes dans la maladie de Parkinson.

La noradrénaline et ses récepteurs

La noradrénaline, tout comme les autres catécholamines que sont la dopamine et l'adrénaline, est synthétisée à partir de la tyrosine par l'intervention de plusieurs réactions enzymatiques : la tyrosine est tout d'abord convertie en dihydroxyphénylalanine (DOPA) par la tyrosine hydroxylase qui est ensuite convertie en dopamine par la DOPA décarboxylase. Dans les neurones noradrénergiques, la dopamine est, à son tour, convertie en noradrénaline par l'enzyme dopamine β -hydroxylase. L'inactivation de la noradrénaline passe par deux mécanismes principaux : elle est recapturée via son transporteur spécifique localisé sur la membrane plasmique et métabolisée par la monoamine oxydase A et la catéchol-O-méthyltransférase.

La noradrénaline exerce ses puissants effets neuromodulateurs sur la transmission synaptique (en modifiant le potentiel de membrane, l'excitabilité des neurones et la plasticité synaptique) via ses récepteurs spécifiques couplés à une protéine G. Différents sous-types de récepteurs ont été décrits : les récepteurs α (α_1 et α_2) et β (β_1 , β_2 , β_3). De façon générale, les récepteurs α_1 et β sont post synaptiques et ont une action excitatrice sur les neurones qui les portent tandis que les récepteurs α_2 sont pré ou post synaptiques et ont des effets inhibiteurs.

La source majeure de noradrénaline dans le cerveau est le locus coeruleus (A6), localisé, nous l'avons vu, dans le tronc cérébral et plus précisément en position dorsale du pont. Cette petite structure joue un rôle significatif dans la modulation de la douleur (Pertovaara, 2006). En effet, il a par exemple été montré que sa stimulation, électrique ou chimique, produisait un effet antinociceptif. Cet effet était diminué par l'administration d'antagonistes des récepteurs adrénergiques α_2 au niveau spinal (Jones, 1991a) probablement par le biais des projections noradrénergiques descendantes du locus coeruleus intervenant dans les mécanismes de contrôles inhibiteurs descendants de la douleur.

Mais le locus coeruleus pourrait également intervenir dans la modulation de la douleur via ses voies de projections ascendantes. Il a par exemple été montré que l'application d'une stimulation nociceptive activait des neurones du locus coeruleus innervant le thalamus somatosensoriel chez l'animal (Voisin et al., 2005).

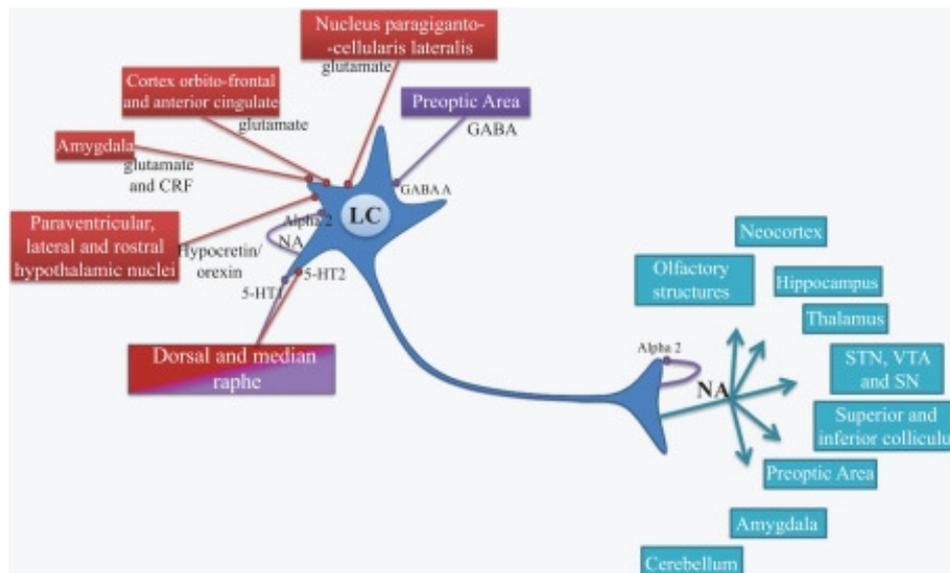


Figure 55. Afférences (rouge et violet) et efférences (bleu) du locus coeruleus.
D'après Delaville (2011).

Le locus coeruleus envoie en effet d'abondantes projections ascendantes vers différentes aires cérébrales, corticales et sous corticales, via deux voies principales (Brefel-Courbon, 1998; Gesi et al., 2000) :

- une voie dorsale qui innervent l'ensemble du néocortex, mais également le tubercule olfactif, le septum, la formation hippocampique et l'amygdale
- une voie ventrale ou intermédiaire qui innervent l'hypothalamus

Les projections noradrénergiques ascendantes du locus coeruleus innervent donc les aires intervenant dans le réseau cérébral de traitement de l'information douloureuse.

Ces différentes aires, en outre, ont été démontrées comme portant des récepteurs adrénergiques du type α_2 . C'est le cas du thalamus, des ganglions de la base, de l'amygdale et de régions corticales telles que le cortex insulaire et somesthésique (S1 et S2) (Pertovaara, 2006; Scheinin et al., 1994).

Dans la maladie de Parkinson, il existe des lésions importantes du système noradrénergique, en particulier du locus coeruleus. Tout ceci pourrait expliquer la survenue d'une hypersensibilité à la douleur chez les patients. En effet, on peut imaginer que cette

hypersensibilité proviennent, d'une part, d'une réduction des contrôles inhibiteurs noradrénergiques descendants sur la moelle épinière et, d'autre part, d'un dysfonctionnement du réseau cérébral de la nociception en lien avec la réduction des influences modulatrices noradrénergiques vers ces différentes structures.

Il reste maintenant à confirmer cette hypothèse de l'implication du système noradrénergique dans la douleur dans la maladie de Parkinson. Les perspectives de ce travail de thèse vont donc vers une évaluation de ce système. Ceci peut se faire notamment par deux approches, une approche pharmacologique et une approche en neuroimagerie.

II. *Vers une étude pharmacologique de l'implication du système noradrénergique...*

Comme évoqué précédemment, nous sommes actuellement en train de mener une étude clinique pour évaluer l'implication du système noradrénergique dans la physiopathologie de la douleur de la maladie de Parkinson. Nous ne sommes malheureusement pas en mesure de présenter de résultats pour cette étude, étant donné le faible nombre de patients recrutés à l'heure actuelle.

Djaldetti et al. (2007) avaient testé l'effet d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, la duloxétine, et montré que cette dernière permettait une amélioration significative des douleurs évaluées grâce à différentes échelles cliniques telles que l'échelle visuelle analogique (EVA), la version courte du questionnaire McGill et le questionnaire concis sur les douleurs. Dans cette étude, cependant, la duloxétine n'avait pas d'effet significatif sur le seuil nociceptif subjectif. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la détermination du seuil nociceptif était réalisée alors que les patients avaient pris leur traitement antiparkinsonien habituel. On peut donc supposer que leur seuil nociceptif se trouvait d'ores et déjà normalisé par la lévodopa ce qui masquait donc un éventuel effet de la duloxétine.

Nous souhaitons dans notre étude apprécier l'effet de ce médicament noradrénergique, la duloxétine, sur les seuils nociceptifs de patients parkinsoniens sevrés de tout traitement dopaminergique.

A. Quelles sont les hypothèses de cette étude ?

Si l'effet de normalisation des seuils nociceptifs et de l'activité cérébrale liée à la douleur de la lévodopa met effectivement en jeu un effet noradrénergique, l'administration chronique de duloxétine (60 mg/jour pendant quatre semaines) devrait permettre une élévation des seuils nociceptifs similaires à ceux observés après administration de lévodopa par rapport aux seuils observés sous placebo.

Nous avons choisi d'administrer aux patients une dose de 60 mg/jour pendant quatre semaines de duloxétine, commercialisée sous le nom de Cymbalta[®], car des essais cliniques ont

démontré un effet antalgique de cette substance à partir de deux à quatre semaines de traitement à une dose de 60 mg (Goldstein et al., 2005).

B. Quels sont ses objectifs ?

L'objectif principal de ce travail est donc d'évaluer l'effet d'une administration chronique de duloxétine, comparativement à un placebo, sur le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens non douloureux.

Les objectifs secondaires sont :

- ✚ d'évaluer son effet, comparativement au placebo, sur le seuil nociceptif objectif (réflexe nociceptif de flexion RIII) de patients parkinsoniens
- ✚ d'évaluer son effet, comparativement à la lévodopa, sur les seuils nociceptifs subjectif et objectif des patients parkinsoniens non douloureux
- ✚ de confirmer que l'état moteur des patients ne modifie pas le seuil nociceptif.

C. Quel est le design de l'étude ?

Cette étude est monocentrique, comparative, randomisée, en double-aveugle et en groupes parallèles. Nous avons pour objectif d'inclure 36 patients parkinsoniens. Deux visites d'évaluation sont prévues pour chacun de ces patients à quatre semaines d'intervalle l'une de l'autre (à J0 et J28). Durant la première visite d'évaluation à J0, qui a lieu lors d'une hospitalisation de suivi, les patients sont en condition *off* (sevrés de leur traitement dopaminergique). Nous déterminons leur état moteur à l'aide de l'échelle de cotation motrice UPDRS III, puis leur seuil nociceptif subjectif et leur seuil nociceptif objectif. Les patients reçoivent ensuite une injection d'apomorphine, agoniste dopaminergique dont nous avons montré qu'il n'avait aucun effet sur la perception douloureuse, à une dose égale à la dose débloquante individuelle pour les débloquer sur le plan moteur. Vingt minutes après l'injection, nous évaluons de nouveau l'état moteur des patients sur l'UPDRS III puis le seuil nociceptif subjectif et le seuil nociceptif objectif. A l'issue de cette première visite, les patients sont répartis en trois groupes parallèles équilibrés :

- ✚ un premier groupe (groupe **duloxétine**) de 12 patients qui reçoit pendant quatre semaines 60 mg/jour de duloxétine associée au traitement antiparkinsonien habituel.

Ces patients sont ensuite évalués à J28, sevrés de leur traitement dopaminergique habituel, après administration d'une dose aiguë de duloxétine (60 mg), administration d'un placebo de lévodopa et injection d'apomorphine à une dose égale à la dose débloquante pour permettre leur déblocage moteur.

- ✚ un second groupe (groupe **lévodopa** ou groupe **contrôle positif**) de 12 patients qui reçoit pendant quatre semaines, quotidiennement, un comprimé de placebo associé au traitement dopaminergique habituel. Ces patients sont évalués à J28 après administration d'une dose de lévodopa égale à 150 % de leur dose matinale individuelle, administration d'un placebo de duloxétine et injection d'un placebo d'apomorphine.
- ✚ un troisième groupe (groupe **placebo** ou groupe **contrôle négatif**) de 12 patients qui reçoit un comprimé de placebo par jour pendant quatre semaines, associé au traitement dopaminergique habituel. Ces patients sont testés à J28, sevrés de leur traitement habituel mais après administration d'un placebo de duloxétine, d'un placebo de lévodopa et injection d'apomorphine à une dose égale à la dose débloquante pour permettre leur déblocage moteur.

Nous avons choisi l'utilisation de triples placebos pour assurer une préservation de l'aveugle.

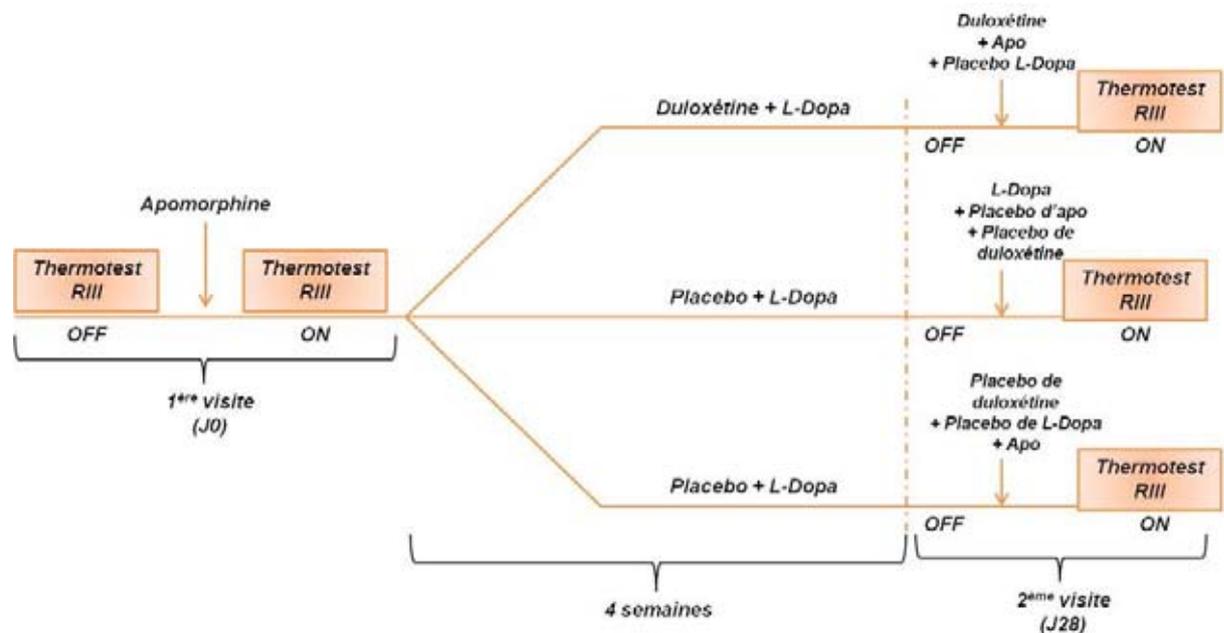


Figure 56. Schéma de l'étude.

D. Quelles sont les méthodes utilisées ?

1. Détermination du seuil nociceptif subjectif

Nous déterminons le seuil nociceptif subjectif (critère principal de jugement de l'étude) à l'aide du thermotest par application de stimulations thermiques chaudes au niveau de l'éminence thénar de l'hémicorps le plus atteint par la maladie de Parkinson. Nous utilisons là encore la méthode des seuils.

2. Détermination du seuil nociceptif objectif

Le seuil nociceptif objectif (critère secondaire de jugement de cette étude) est, quant à lui, déterminé par recueil du réflexe nociceptif de flexion, de la même manière qu'expliqué dans la partie « Méthodologie » du manuscrit.

3. Autre critère d'évaluation

L'autre critère secondaire correspond à l'échelle clinique d'évaluation de la sévérité du handicap moteur des patients. Les patients font donc l'objet d'une évaluation de leur état moteur selon la grille de l'UPDRS III avant et après chaque prise aigue de traitement dopaminergique. Ils seront considérés comme débloqués pour une amélioration d'au moins 30% de leur score moteur sur l'échelle UPDRS III.

E. Quels résultats attendons-nous ?

Selon nos hypothèses, nous attendons donc de la duloxétine qu'elle élève significativement les seuils nociceptifs subjectifs et objectifs des patients du groupe 1, de façon similaire à l'élévation produite par l'administration de lévodopa chez les patients du groupe 2 et ce par rapport aux seuils des patients ayant reçu le placebo pendant les quatre semaines de traitement et lors de la visite à J28 (groupe 3). Nous attendons également des résultats qu'ils confirment l'absence de corrélation entre l'état moteur des patients et le seuil de douleur.

III. *Vers une imagerie du système noradrénergique...*

Il est difficile de trouver un marqueur spécifique du système noradrénergique, utilisable en TEP ou en TEMP pour visualiser ce système (Brooks, 2007b). A l'heure actuelle, seuls des ligands non spécifiques sont utilisés pour l'étudier. Brooks et Pavese évoquent, dans leur récente revue de littérature, le ligand [^{11}C]-RT132, utilisable en TEP, qui permet de marquer avec une affinité similaire les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline (Brooks and Pavese, 2011). Il a été utilisé, par exemple, par Remy et collaborateurs, montrant que les patients parkinsoniens ayant présenté ou présentant une histoire dépressive avaient une fixation moindre du traceur au niveau du locus coeruleus et dans des aires du système limbique, par rapport à des patients non dépressifs (Remy et al., 2005). Même si ce ligand n'est pas spécifique du système noradrénergique, on peut imaginer que, dans des régions présentant une faible innervation dopaminergique, comme le locus coeruleus ou le thalamus, sa fixation puisse refléter principalement la fonction noradrénergique. Dans la même idée, le FP-CIT, marqué radioactivement, pourrait être envisagé. En effet, même s'il présente une affinité bien supérieure pour les transporteurs de la dopamine, ce ligand se fixe également aux transporteurs de la noradrénaline. Il pourrait donc être intéressant d'étudier sa fixation dans des régions d'intérêt, noradrénergiques, comme le locus coeruleus, et de corrélérer celle-ci avec des paramètres de douleur. Une équipe a étudié la fixation de ce traceur FP-CIT, en TEMP, au niveau du locus coeruleus (Isaias et al., 2011; Isaias et al., 2012).

Nous avons, d'ores et déjà, acquis des images cérébrales en TEMP de la fixation de ce traceur chez 25 patients parkinsoniens pour notre étude de corrélation. L'objectif serait donc, comme l'a fait l'équipe d'Isaias, de pouvoir quantifier la fixation du [^{123}I]FP-CIT au niveau cette structure noradrénergique. Nous pourrions ensuite étudier si ces valeurs de fixation sont corrélées avec les paramètres de douleur chez les patients de façon à déterminer si le développement de l'hypersensibilité à la douleur et la survenue de douleurs chez certains patients est en lien avec la pathologie affectant le locus coeruleus. Cependant, nous l'avons vu dans la partie « Méthodologie », la résolution spatiale de la TEMP est très faible (de l'ordre de quelques centimètres). Or le locus coeruleus est une toute petite structure qui s'étend sur seulement 16 millimètres environ, profondément, puisqu'il s'agit d'un noyau pontin (Gesli et al., 2000). Une solution pourrait être apportée par l'utilisation de ce même ligand FP-CIT,

mais cette fois-ci marqué au fluor 18, en TEP, qui présente une résolution spatiale, même si elle reste relativement faible, meilleure que la TEMP.

Enfin, la possibilité de visualiser les structures noradrénergiques du tronc pourrait être apportée par l'IRM. L'équipe de Keren et collaborateurs, a récemment publié une étude dans laquelle ils ont réalisé une cartographie du locus coeruleus grâce à une séquence IRM haute résolution (« *T1-weighted Turbo Spin Echo* ») se basant sur la présence de neuromélanine, pigment produit par les neurones noradrénergiques (Keren et al., 2009). Il pourrait être intéressant de cartographier cette structure, et le tronc cérébral en général, en IRM afin de pouvoir faire des comparaisons entre les patients parkinsoniens et les volontaires sains d'une part, mais également entre les patients parkinsoniens présentant des douleurs neuropathiques et ceux n'en présentant pas afin de déterminer, éventuellement un profil spécifique de la maladie de Parkinson. Il serait intéressant, là encore, d'effectuer des corrélations avec les paramètres de perception douloureuse.

CONCLUSION GENERALE

Les mécanismes qui sous-tendent la perception douloureuse et ses anomalies dans la maladie de Parkinson restent obscurs. Nous avons démontré dans cette thèse que le système dopaminergique et son atteinte dans la maladie de Parkinson ne semblent pas en être directement à l'origine. L'étude plus approfondie de l'implication et rôle du système noradrénergique pourrait apporter des éléments de réponse quant à ces mécanismes et permettre à terme d'apporter des réponses thérapeutiques beaucoup plus ciblées pour les douleurs neuropathiques très invalidantes du patient parkinsonien. Un autre élément intéressant de nos résultats concerne l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la perception douloureuse des patients parkinsoniens souffrant de douleurs neuropathiques. Il serait intéressant de confirmer ces résultats, en incluant des effectifs de patients plus importants et en évaluant prospectivement les effets de la technique sur les douleurs cliniques des patients parkinsoniens.

BIBLIOGRAPHIE

Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-63.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-62.

Albe-Fessard DG. *La douleur : ses mécanismes et les bases de ses traitements*. Paris: Masson, 1996.

Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000: 40-56.

Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jimenez F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 877-81.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-84.

Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1-6.

Azulay JP, Witjas T, Defebvre L. Signes non moteurs. In: Defebvre L and Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson 2ème édition*: Elsevier Masson 2011: 65-80.

Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Laurelle M, al-Tikriti MS, Sybiriska EH, et al. Evaluation of the monoamine uptake site ligand [¹²³I]methyl 3 beta-(4-iodophenyl)-tropane-2 beta-carboxylate ([¹²³I]beta-CIT) in non-human primates: pharmacokinetics, biodistribution and SPECT brain imaging coregistered with MRI. *Nucl Med Biol* 1993; 20: 597-606.

Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010; 17: 364-76.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.

Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 573-580.

Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141: 173-7.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81.

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-6.

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: 344-6.

Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ¹²³I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000a; 15: 692-8.

Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000b; 15: 503-10.

Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 2000; 99: 289-95.

Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-9.

Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology* 2000; 55: S13-6.

- Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999a; 19: 3639-48.
- Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Lagna E, Bergamasco B, Pinessi L, et al. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 1999b; 80: 377-82.
- Bernard JF, Villanueva L. Architecture fonctionnelle des système nociceptifs. In: Bouhassira D and Calvino B, editors. *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*: Arnette, 2009: 1-27.
- Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969; 32: 1025-43.
- Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 424-38.
- Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Boer GJ, Stoof JC, Wolters EC, et al. Practical benefit of [123I]FP-CIT SPET in the demonstration of the dopaminergic deficit in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 68-71.
- Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. *Mol Pain* 2010; 6: 27.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
- Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248-57.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-34.
- Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421-9.
- Brandt BR, Rosen I. Impaired peripheral somatosensory function in children with Down syndrome. *Neuropediatrics* 1995; 26: 310-2.
- Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loi R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009; 141: 14-8.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20: 1557-63.
- Brefel-Courbon CT, C. Peyro Saint Paul, H. Senard, JM Montastruc, JL Rascol, O. Alpha2-adrenoceptor antagonists : a new approach to Parkinson's disease. *CNS drugs* 1998; 10: 189-207.
- Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, Weber WE. Prevalence of pain in Parkinson's disease: A systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012.
- Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007; 22: 853-6.
- Brooks DJ. Assessment of Parkinson's disease with imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2007a; 13 Suppl 3: S268-75.
- Brooks DJ. Imaging non-dopaminergic function in Parkinson's disease. *Molecular Imaging and Biology* 2007b; 9: 217-222.
- Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2011.
- Budai D, Fields HL. Endogenous opioid peptides acting at mu-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 677-87.
- Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 1967; 190: 541-62.

- Bushnell MC, Apkarian AV. Representation of pain in the brain. In: McMahon SB and Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain 5th Edition*: Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 107-124.
- Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 10-6.
- Carta M, Carlsson T, Kirik D, Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 2007; 130: 1819-33.
- Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology* 2011; 68: 1550.
- Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287: 373-92.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006a; 5: 235-45.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006b; 21: 916-23.
- Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717-23.
- Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25: 704-9.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.
- Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 1970; 33: 293-307.
- Chrysostome V, Tison F. *Epidémiologie*. In: Defebvre L and Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson 2ème édition*: Elsevier Masson, 2011: 1-8.
- Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR, Jr. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 1990; 63: 559-69.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60: 3-38.
- Chui HC, Mortimer JA, Slager U, Zarow C, Bondareff W, Webster DD. Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 991-5.
- Ciampi de Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, Ferreira KS, Brandao Paiva AR, Bor-Seng-Shu E, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain* 2012; 153: 1107-13.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129-38.
- Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2602-12.
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 82: 1934-43.
- Cui M, Feng Y, McAdoo DJ, Willis WD. Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 868-76.
- Davis KD. The neural circuitry of pain as explored with functional MRI. *Neurol Res* 2000; 22: 313-7.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1533-46.
- Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1191-4.
- Defebvre L. Signes moteurs. In: Defebvre L and Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson 2ème édition*: Elsevier Masson 2011: 47-64.

- Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *Pain* 2004; 108: 58-66.
- Defrin R, Shachal-Shiffer M, Hadgadg M, Peretz C. Quantitative somatosensory testing of warm and heat-pain thresholds: the effect of body region and testing method. *Clin J Pain* 2006; 22: 130-6.
- Delaville C, Deurwaerdere PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2011; 5: 31.
- Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, Pourcel L, Galitzky M, Calvas F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53: 530-43.
- DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007; 64: 20-4.
- Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, et al. Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage* 2002; 16: 158-68.
- Derkinderen P, Damier P. Etiopathogénie. In: Defebvre L and Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson 2ème édition*: Elsevier Masson, 2011: 9-19.
- Derkinderen P, Vidailhet M. [L-DOPA-induced dyskinesia]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 92-101.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171-5.
- Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 201-5.
- Dolphin A, Jenner P, Marsden CD. Noradrenaline synthesis from L-DOPA in rodents and its relationship to motor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1976; 5: 431-9.
- Dowman R. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain* 1991; 45: 269-81.
- Dubois P. Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. *IRBM* 2009; 30: 40-46.
- Dyck PJ, Karnes JL, Gillen DA, O'Brien PC, Zimmerman IR, Johnson DM. Comparison of algorithms of testing for use in automated evaluation of sensation. *Neurology* 1990; 40: 1607-13.
- Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, Ness A, Caskey PE, Karnes J, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978; 4: 502-10.
- Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-52.
- Emond P, Garreau L, Chalon S, Boazi M, Caillet M, Bricard J, et al. Synthesis and ligand binding of nortropine derivatives: N-substituted 2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-iodophenyl)nortropine and N-(3-iodoprop-(2E)-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(3',4'-disubstituted phenyl)nortropine. New high-affinity and selective compounds for the dopamine transporter. *J Med Chem* 1997; 40: 1366-72.
- Etchepare F, Rozenberg S, Mirault T, Bonnet AM, Lecorre C, Agid Y, et al. Back problems in Parkinson's disease: an underestimated problem. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 298-302.
- Factor SA, Brown DL, Molho ES. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for intractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 167-9.
- Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429-42.
- Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133: 2664.

- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2283-301.
- Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 205-14.
- Fields HL. Is there a facilitating component to central pain modulation? *APS Journal* 1992; 1: 71-78.
- Fields HL, Anderson SD, Clanton CH, Basbaum AI. Nucleus raphe magnus: a common mediator of opiate- and stimulus-produced analgesia. *Trans Am Neurol Assoc* 1976; 101: 208-10.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077-91.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63-72.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S98-103.
- Fraix V. Traitement chirurgical. In: Defebvre L and Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson 2ème édition*: Elsevier Masson, 2011: 179-196.
- Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord* 2001; 16: 1120-2.
- Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1071-5.
- Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003; 33: 279-92.
- Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci* 2005; 28: 209-16.
- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 365-74.
- Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1140-2.
- Gesi M, Soldani P, Giorgi FS, Santinami A, Bonaccorsi I, Fornai F. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2000; 24: 655-668.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-39.
- Gierthmuhlen J, Arning P, Binder A, Herzog J, Deuschl G, Wasner G, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1195-202.
- Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. [Pain in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 407-18.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 45-9.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
- Gracely RH. Studies of pain in human subjects In: McMahon SB and Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain 5th Edition*: Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 267-289.
- Greenamyre JT, Sherer TB, Betarbet R, Panov AV. Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB life* 2001; 52: 135-141.
- Grimby L. Normal plantar response: integration of flexor and extensor reflex components. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26: 39-50.
- Guilloteau D, Emond P, Baulieu JL, Garreau L, Frangin Y, Pourcelot L, et al. Exploration of the dopamine transporter: in vitro and in vivo characterization of a high-affinity and high-

- specificity iodinated tropane derivative (E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-m ethylph enyl)nortropine (PE2I). *Nucl Med Biol* 1998; 25: 331-7.
- Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA, Parry GJ. Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 17-22.
- Hagbarth KE. Spinal withdrawal reflexes in the human lower limbs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 222-7.
- Hagbarth KE, Finer BL. The plasticity of human withdrawal reflexes to noxious skin stimuli in lower limbs. *Progress in brain research* 1963; 1: 65-78.
- Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, Hinkka S, Nagren K, Hietala J, et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002; 99: 273-9.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990; 510: 104-7.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 11-3.
- Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 694-9.
- Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2473-5.
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 79-84.
- Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Potter M, Lorenz D, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1332-7.
- Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334: 345-8.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: S2-9.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977; 197: 183-6.
- Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57: 461-5.
- Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63: 225-36.
- Hsieh JC, Hannerz J, Ingvar M. Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* 1996; 67: 59-68.
- Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 2-16.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Hugon M. [Polysynaptic and monosynaptic reflexes evoked in the biceps femoris caput breve muscle in normal man]. *Rev Neurol (Paris)* 1969; 120: 492-4.
- Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology* 1973; 3: 713-729.
- Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1347-58.
- Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11965-9.
- Isaias IU, Marotta G, Pezzoli G, Sabri O, Schwarz J, Crenna P, et al. Enhanced catecholamine transporter binding in the locus coeruleus of patients with early Parkinson disease. *BMC Neurology* 2011; 11: 88-94.

- Isaias IU, Marzegan A, Pezzoli G, Marotta G, Canesi M, Biella GEM, et al. A role for locus coeruleus in Parkinson tremor. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; 5: 1-7.
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992; 32: 749-57.
- Jenner JR, Stephens JA. Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J Physiol* 1982; 333: 405-19.
- Joliot F, Curie I. Artificial production of a new kind of radio-element. *Nature* 1934; 133: 201-202.
- Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Progress in brain research* 1991a; 88: 381-394.
- Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res* 1991b; 88: 381-94.
- Just H, Ostergaard K. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. *Mov Disord* 2002; 17: 539-45.
- Kanda T, Tsukagoshi H, Oda M, Miyamoto K, Tanabe H. Changes of unmyelinated nerve fibers in sural nerve in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 145-54.
- Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-480.
- Keren NI, Lozar CT, Harris KC, Morgan PS, Eckert MA. In vivo mapping of the human locus coeruleus. *Neuroimage* 2009; 47: 1261-7.
- Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Paek SH, Kim DG. The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery* 2012; 70: 18-23; discussion 23-4.
- Kim HJ, Paek SH, Kim JY, Lee JY, Lim YH, Kim MR, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008; 255: 1889-94.
- King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain* 2009; 143: 172-8.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988; 318: 876-80.
- Kovacs GG, Klöppel S, Fischer I, Dorner S, Lindeck-Pozza E, Birner P, et al. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport* 2003; 14: 73.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1676.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999; 122 (Pt 6): 1133-46.
- Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 1960; 83: 394-410.
- Kumru H, Soler D, Vidal J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 598-604.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998a; 339: 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998b; 339: 1130-43.
- Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L, Mauguiere F. [Positron emission tomography to study central pain integration]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 341-51.

- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979a; 6: 283-304.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979b; 6: 305-27.
- Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 462-9.
- Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1290-8.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373: 2055-66.
- Lefaucheur JP. Les potentiels évoqués somesthésiques par stimulation laser. *Correspondances en Nerf & Muscle* 2005; III: 25-26.
- Letro GH, Quagliato EM, Viana MA. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 591-4.
- Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol* 1999; 44: 781-99.
- Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 23: 1689-95.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995a; 10: 672-4.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995b; 345: 91-5.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003; 126: 1079-91.
- Lowery D, Fillingim RB, Wright RA. Sex differences and incentive effects on perceptual and cardiovascular responses to cold pressor pain. *Psychosom Med* 2003; 65: 284-91.
- Maihofner C, Herzner B, Otto Handwerker H. Secondary somatosensory cortex is important for the sensory-discriminative dimension of pain: a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1377-83.
- Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, et al. [¹²³I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-7.
- Martikainen IK, Hagelberg N, Mansikka H, Hietala J, Nagren K, Scheinin H, et al. Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neurosci Lett* 2005; 376: 149-53.
- Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310: 12-6.
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399-406.
- Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1623-9.
- Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumia J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 372-7.
- Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain* 2011; 152: 860-5.
- May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol Sci* 2007; 28 Suppl 2: S101-7.

- Mazzone P, Sposato S, Insola A, Scarnati E. The deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus: towards a new stereotactic neurosurgery. *J Neural Transm* 2011; 118: 1431-51.
- McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1813-1813.
- McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain* Elsevier Churchill Livingstone, 2006.
- McNaught KSP, Olanow CW. Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2003; 53: S73-S86.
- Meinck HM, Piesiur-Strehlow B, Koehler W. Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 140-50.
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
- Metta V, Rizos A, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms and Parkinson's disease. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2010; 10: 19-21.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 1-164.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
- Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997; 72: 107-13.
- Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 578-86.
- Muller T, Muhlack S, Woitalla D. Pain Perception, Pain Drug Therapy and Health Status in Patients with Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 183-187.
- Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Moller JC. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2220-5.
- Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 24-8.
- Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, et al. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med* 2001; 63: 365-75.
- Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24: 1233-1237.
- Negre-Page L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008; 23: 1361-9.
- Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 380-6.
- Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131: 1903-11.
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders* 2008; 23: 101-106.
- Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temino B, Mena-Segovia J, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; 64 Suppl 2: S30-46.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1268-1278.
- Oshima H, Katayama Y, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Kobayashi K, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012; 116: 99-106.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-87.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. 1954.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 71-80.

- Perrotta A, Sandrini G, Serrao M, Buscone S, Tassorelli C, Tinazzi M, et al. Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 442-8.
- Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119-39.
- Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80: 53-83.
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122 (Pt 9): 1765-80.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-88.
- Pinborg LH, Videbaek C, Svarer C, Yndgaard S, Paulson OB, Knudsen GM. Quantification of [123I] PE21 binding to dopamine transporters with SPET. *European journal of nuclear medicine* 2002; 29: 623-631.
- Politis M, Wu K, Molloy S, P GB, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010; 25: 1646-51.
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 175-6.
- Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001; 93: 77-84.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-81.
- Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006; 66: 845-51.
- Potvin S, Grignon S, Marchand S. Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. *Synapse* 2009; 63: 390-402.
- Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 2007; 127: 63-72.
- Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999; 83: 147-56.
- Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: S25-9.
- Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986; 1: 1366-9.
- Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 129-36.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277: 968-71.
- Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 1992; 9: 265-77.
- Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 415-23.
- Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Annals of neurology* 2003; 53: S3-S15.
- Reichling DB, Levine JD. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Ann Neurol* 2011; 69: 13-21.
- Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979; 44: 127-37.

- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322.
- Rinne JO, Kuikka JT, Bergstrom KA, Rinne UK. Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease studied with [(123)I]beta-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord* 1995; 1: 47-51.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-9.
- Roelofs J, ter Riet G, Peters ML, Kessels AG, Reulen JP, Menheere PP. Expectations of analgesia do not affect spinal nociceptive R-III reflex activity: an experimental study into the mechanism of placebo-induced analgesia. *Pain* 2000; 89: 75-80.
- Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 1993; 13: 21-7.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 353-95.
- Scatton B, Dennis T, L'Heureux R, Monfort JC, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Degeneration of noradrenergic and serotonergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. *Brain Res* 1986; 380: 181-5.
- Scheffel U, Lever JR, Abraham P, Parham KR, Mathews WB, Kopajtic T, et al. N-substituted phenyltropanes as in vivo binding ligands for rapid imaging studies of the dopamine transporter. *Synapse* 1997; 25: 345-9.
- Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, et al. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-393.
- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 2162-9.
- Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 67-73.
- Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006; 26: 10789-95.
- Seibyl JP, Laruelle M, van Dyck CH, Wallace E, Baldwin RM, Zoghbi S, et al. Reproducibility of iodine-123-beta-CIT SPECT brain measurement of dopamine transporters. *J Nucl Med* 1996; 37: 222-8.
- Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Zoghbi S, Baldwin RM, Charney DS, et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J Nucl Med* 1998; 39: 1500-8.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-98.
- Seibyl JP, Wallace E, Smith EO, Stabin M, Baldwin RM, Zoghbi S, et al. Whole-body biodistribution, radiation absorbed dose and brain SPECT imaging with iodine-123-beta-CIT in healthy human subjects. *J Nucl Med* 1994; 35: 764-70.
- Shahani B, Young RR. Normal human flexor reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27: 725.
- Shahani BT, Young RR. Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 616-27.

- Shannak K, Rajput A, Rozdilsky B, Kish S, Gilbert J, Hornykiewicz O. Noradrenaline, dopamine and serotonin levels and metabolism in the human hypothalamus: observations in Parkinson's disease and normal subjects. *Brain Res* 1994; 639: 33-41.
- Shearer J, Green C, Counsell CE, Zajicek JP. The impact of motor and non motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259: 462-8.
- Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol* 1910; 40: 28-121.
- Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126-9; discussion 1129-30.
- Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995; 346: 861-4.
- Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 2002; 96: 3-8.
- Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. [Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 66-71.
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
- Spielberger S, Wolf E, Kress M, Seppi K, Poewe W. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1367-8; author reply 1368-9.
- Talairach J TP, editor. A co-planar stereotaxic atlas of the human brain, 1988.
- Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1992; 10: 317-29.
- Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003; 60: 78-81.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials. *Pain* 2008; 136: 117-24.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 822-5.
- Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, Defazio G, Tamburin S, Moretto G, et al. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci* 2009; 276: 153-8.
- Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, Tamburin S, Defazio G, Fiaschi A, et al. Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO₂ laser-evoked potentials. *Movement Disorders* 2010; 25: 213-220.
- Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, et al. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Annals of neurology* 1999; 45: 40-47.
- Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1491-9.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders* 2011; 26: 90-99.
- van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CITSPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 1175-81.

- Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 2003; 105: 17-25.
- Vibert JF, Sébille A, Lavallard-Rousseau MC, Boureau F. Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle. Elsevier SAS 2005.
- Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain* 2009; 143: 161-2.
- Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J Physiol* 2005; 566: 929-37.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, et al. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med* 1996; 37: 554-9.
- Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 284-94.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
- Whitehouse PJ. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Advances in neurology* 1987; 45: 393.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3: 69-80.
- Willer JC. Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Advances in neurology* 1983; 39: 809.
- Willer JC. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. *Neurophysiol Clin* 1990; 20: 335-56.
- Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31.
- Witjas T, Kaphan E, Regis J, Jouve E, Cherif AA, Peragut JC, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1729-34.
- Yaksh TL, Wilson PR. Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 446-53.
- Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 198-204.
- Yarnitsky D, Ochoa JL. Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. *Pain* 1990; 40: 85-91.
- Yarnitsky D, Ochoa JL. Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. *Brain* 1991; 114 (Pt 4): 1819-26.
- Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011.
- Zanca M. Marquage scintigraphique des récepteurs dopaminergiques D2 et des sites de transport de la dopamine: méthodologie et techniques de quantification. *Médecine nucléaire* 2002; 26: 625-635.
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 337-41.
- Zhang C, Guo YQ, Qiao JT, Dafny N. Locus coeruleus modulates thalamic nociceptive responses via adrenoceptors. *Brain Res* 1998; 784: 116-22.
- Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending inhibition and facilitation from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Pain* 1990; 42: 337-50.
- Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol* 1997; 78: 746-58.

- Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011.
- Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007; 58: 218-23.

Table des figures

Figure 1. Sites de dégénérescence dans la maladie de Parkinson et voies neurochimiques associées.....	23
Figure 2. Groupes cellulaires noradrénergiques.....	25
Figure 3. Phénomène conduisant à l'accumulation anormale de protéines dans les neurones au cours de la maladie de Parkinson.....	28
Figure 4. Vulnérabilité neuronale sélective dans la maladie de Parkinson.....	29
Figure 5. Schéma simplifié de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base (circuit moteur).	30
Figure 6. Schéma de l'organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base en situation pathologique dans la maladie de Parkinson.	31
Figure 7. Posture légèrement fléchie et expression faciale figée d'un patient parkinsonien.	34
Figure 8. Synapse dopaminergique striatale et mécanisme d'action des principaux traitements médicamenteux dopaminergiques.....	36
Figure 9. Principales structures anatomiques ciblées par la stimulation cérébrale profonde.	40
Figure 10. Phase pré symptomatique et symptomatique de la maladie de Parkinson.	43
Figure 11. Corrélations entre le score total au NMSQuest (NMSQ-T) et le stade de la maladie (léger, modéré et sévère) selon les stades de Hoehn et Yahr (HY Stage).	49
Figure 12. Corrélations entre la qualité de vie des patients (PDQ-39 et EQ-5D) et les symptômes non moteurs (NMSS).	50
Figure 13. Schéma d'un neurone nocicepteur.	54
Figure 14. Coupe horizontale d'une hémi-moelle illustrant la projection des fibres afférentes sensibles au niveau des différentes couches de Rexed de la substance grise.	55
Figure 15. Schéma de l'organisation du complexe trigéminal.	57
Figure 16. Schéma d'une coupe frontale de thalamus chez le singe macaque illustrant les régions dans lesquelles ont été décrites les terminaisons du faisceau spinothalamique.....	58
Figure 17. Voies nociceptives issues des neurones de la couche I de la corne dorsale de la moelle épinière.	60
Figure 18. Voies nociceptives issues des neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière. ...	60
Figure 19. Régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception douloureuse et leurs interconnexions.	61
Figure 20. Représentation schématique des circuits de modulation de la douleur.....	64
Figure 21. Représentation simplifiée des boucles de rétroaction sous-tendant les systèmes analgésiques endogènes.....	65
Figure 22. Taxonomie de la douleur dans la maladie de Parkinson telle qu'elle a été proposée par Wasner et Deuschl (2012).	72
Figure 23. Potentiels évoqués au laser d'un sujet contrôle représentatif, un patient non douloureux (PD-NoP) et un patient avec douleur centrale (PD-PCP).	76
Figure 24. Valeurs des amplitudes du complexe N2/P2 chez les patients parkinsoniens et les volontaires sains. 76	
Figure 25. Valeurs des amplitudes N2/P2 dans les trois groupes : volontaires sains, patients parkinsoniens non douloureux et patients avec douleurs musculaires.....	77
Figure 26. Activation liées à la douleur en TEP chez des patients parkinsoniens en off et des volontaires sains. 78	
Figure 27. Pourcentage moyen de modification du seuil nociceptif et de la tolérance à la douleur chez les trois groupes en réponse à la L-Dopa.	79
Figure 28. Elévation du seuil nociceptif au froid et réduction des activations cérébrales liées à la douleur après administration de L-Dopa par rapport à la condition off. D'après Brefel-Courbon et al. (2005).	81
Figure 29. Seuil nociceptifs subjectifs au chaud déterminés par méthode des limites (MLI) et méthode des seuils (MLE).	96
Figure 30. Recueil du réflexe nociceptif de flexion RIII.	101
Figure 31. Schéma simplifié des bases neurophysiologiques de différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle.....	105
Figure 32. Désintégration β et réaction d'annihilation.	107

Figure 33. Principe de la détection des photons en coïncidence par une caméra TEP.....	108
Figure 34. Les différents types de coïncidence en TEP.....	109
Figure 35. Exemple de cartes de DSCr au repos chez deux patients (images obtenues au centre TEP du CHU de Toulouse).....	110
Figure 36. Emission d'un rayonnement γ	113
Figure 37. Phénomène de diffusion des photons γ	114
Figure 38. Exemple de spectre d'émission γ	115
Figure 39. Schéma de principe d'une gamma caméra composée d'un collimateur et d'un détecteur (cristal scintillant et tubes photomultiplicateurs).....	116
Figure 40. Schéma simplifié de la synapse dopaminergique et de ses différents constituants.....	117
Figure 41. Images de la fixation striatale du [123 I] β -CIT et du [123 I]FP-CIT objectivée par TEMP chez des volontaires sains et des patients parkinsoniens. D'après Brooks (2007a).....	119
Figure 42. Schéma récapitulatif du protocole TEP pour l'étude 1.....	126
Figure 43. Exemple du déroulement de la 1 ^{ère} période d'exams de l'étude 1.....	128
Figure 44. Seuils nociceptifs subjectifs moyens chez l'ensemble des 25 patients parkinsoniens dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).....	135
Figure 45. Seuils nociceptifs subjectifs moyens au sein de chaque groupe de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).....	135
Figure 46. Seuils nociceptifs objectifs moyens de l'ensemble des 25 patients parkinsoniens dans les deux conditions de traitement apomorphine et placebo (étude 1).....	136
Figure 47. Seuils nociceptifs objectifs des deux groupes de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux dans les deux conditions de traitement, apomorphine et placebo (étude 1).....	137
Figure 48. Intensité douloureuse moyenne des 25 patients parkinsoniens sur l'échelle EVA (étude 2).....	145
Figure 49. Exemple d'une courbe intensité/réponse théorique (étude 2).....	148
Figure 50. Application des ROIs striatal en TEMP (Programme SUSI).....	150
Figure 51. Seuil nociceptif subjectif en condition SCP OFF et ON dans les deux groupes de patients douloureux et non douloureux (étude 3).....	180
Figure 52. Résultats de l'analyse d'interaction chez les patients douloureux (étude 3).....	182
Figure 53. L'activation de l'insula est positivement corrélée avec l'intensité douloureuse (étude 3).....	189
Figure 54. Effet de la lévodopa sur le seuil nociceptif subjectif de patients parkinsoniens douloureux et non douloureux (étude 3).....	192
Figure 55. Afférences (rouge et violet) et efférences (bleu) du locus coeruleus.....	200
Figure 56. Schéma de l'étude.....	204

ANNEXES

I. Articles relatifs aux différentes études de la thèse

A. Etude 1 : « Effet de l'apomorphine sur la perception douloureuse chez les patients parkinsoniens »

Cette étude a été publiée en Janvier 2011 dans le journal *Movement Disorders* :

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011

Apomorphine Effect on Pain Threshold in Parkinson's Disease: A Clinical and Positron Emission Tomography Study

Estelle Dellapina, Angélique Gerdelat-Mas, Fabienne Ory-Magne, Laure Pourcel, Monique Galitzky, Fabienne Calvas, Marion Simonetta-Moreau, Claire Thalamas, Pierre Payoux and Christine Brefel-Courbon

L'article est présenté, dans son intégralité en annexes page suivante.

Apomorphine Effect on Pain Threshold in Parkinson's Disease: A Clinical and Positron Emission Tomography Study

Estelle Dellapina, MSc,^{1,2*} Angélique Gerdelat-Mias, MD,³ Fabienne Ory-Magne, MD,³ Laure Pourcel, MSc,⁴ Monique Galitzky, MD,⁵ Fabienne Calvas, MD,⁵ Marion Simonetta-Moreau, MD, PhD,^{1,2,3} Claire Thalamas, MD,⁵ Pierre Payoux, MD, PhD,^{1,2} and Christine Brefel-Courbon, MD^{1,2,3,6}

¹Inserm, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, Toulouse, France; ²Université de Toulouse, UPS, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, Toulouse, France; ³Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Neurologie, Toulouse, France; ⁴Unité de Pharmacoépidémiologie, Faculté de médecine, Toulouse, France; ⁵Inserm, Centre d'Investigation Clinique, CHU Purpan, Toulouse, France; ⁶Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de médecine, Toulouse, France

ABSTRACT

Patients with Parkinson's disease (PD) frequently experience pain that could be in part due to central modification of nociception. In this randomized controlled double blind study, we compared the effect of apomorphine versus placebo on pain thresholds and pain-induced cerebral activity in 25 patients with PD. Subjective pain threshold (using thermal stimulation, thermotest), objective pain threshold (nociceptive flexion reflex), and cerebral activity ($H_2^{15}O$ PET) during noxious and innocuous stimulations were performed. Neither subjective nor objective pain thresholds nor pain activation profile were modified by apomorphine compared with placebo in 25 PD patients. Apomorphine has no effect on pain processing in PD. We suggest that other monoamine systems than dopaminergic system could be involved. © 2010 Movement Disorder Society

Key Words: Parkinson's disease; pain threshold; $H_2^{15}O$ positron emission tomography; apomorphine

Introduction

Several recent epidemiological studies have shown pain's prevalence in Parkinson's disease (PD) was higher than in general population.^{1,2} In PD, pain can be classified in two physiopathological types: nociceptive pain directly relating to motor symptoms and neuropathic pain resulting from an abnormal nociceptive information process. Previous clinical and neuroimaging studies³⁻⁵ have reported lowered pain thresholds and abnormal activations of nociceptive areas in PD patients. In addition, levodopa (L-dopa) administration reduced pain sensitivity by raising subjective and objective pain thresholds and decreasing nociceptive brain areas hyperactivations.^{3,4,6}

However, in the central nervous system, L-dopa is not only converted into dopamine but also in other monoamines like norepinephrine.⁷ As monoamine systems were shown to play a major role in nociception,⁸ we wondered whether L-dopa antinociceptive effect observed in previous studies could directly result from a dopaminergic effect or from another monoaminergic effect.

Therefore, we assessed the effect of a dopamine agonist, versus placebo, on subjective and objective pain thresholds and on cerebral activity (PET $H_2^{15}O$) during experimental nociceptive stimulations in PD patients.

Methods

Twenty five patients with clinical diagnosis of PD according to UKPDSBB criteria were included. Thirteen were pain free, and 12 experienced neuropathic pain defined as a score ≥ 4 using DN4 questionnaire (Table 1).⁹ All were treated by dopaminergic drugs (L-dopa and/or dopamine agonists). Ethic committee approval and written informed consent were obtained.

This randomized, double-blind, apomorphine versus placebo controlled, cross over trial consisted in two periods of 2 days. In each PD patient, apomorphine dosage was chosen as those inducing a motor improvement (at least 30%) on UPDRS motor scale. During the 1st day, after 12 hours of dopamine treatment withdrawal, 2 subcutaneous injections (apomorphine or placebo) were performed 30 minutes before subjective pain threshold determination and PET scans. During the 2nd day, after 12 hours of dopamine treatment withdrawal, 1 subcutaneous injection (apomorphine or placebo) was performed 30 minutes before objective pain threshold determination. Two days after, the second period was realized. The primary efficacy parameter was subjective pain threshold assessed using a Peltier-based contact temperature stimulation with a 12 mm \times 25 mm contact thermode (MSA Thermotest, Somedic AB, Sweden).¹⁰ Heat pain threshold was measured on the thenar of the most affected hemibody using the methods of levels¹¹ which did not take into account reaction time (often increased in PD patients in OFF condition). Initial

*Correspondence to: Estelle Dellapina, Inserm U825, Pavillon Riser, CHU Purpan, 31059 Toulouse, France; estelle.dellapina@inserm.fr

Funding agency: This work was supported by PHRC grant 2006 led by Toulouse Hospital.

Relevant conflict of interest: Nothing to report.

Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received 9 June 2010; Revised 22 July 2010; Accepted 25 July 2010
Published online 19 October 2010 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23406

Table 1. Clinical characteristics of neuropathic pain experienced by the painful PD patients group (n=12)

Patients	Location of pain	Pain related to PD					Clinical characteristics of pain
		Occurs at the beginning of PD or is dependent on motor fluctuations	Is located in the most affected hemibody	Is influenced by dopaminergic drugs	Without other etiology evidence	Is perceived by patient as related to PD	
1	Bilateral lower limbs, trunk	yes	yes	no	yes	yes	Burning
2	Left upper limb, trunk	yes	yes	yes	yes	yes	Pins and needles
3	Left upper limb, trunk	yes	yes	no	yes	yes	Tingling, pressure, squeezing
4	Lower limbs	yes	yes	no	yes	yes	Burning
5	Lower limbs	yes	yes	no	yes	yes	Pins and needles
6	Upper and lower limbs	yes	yes	no	yes	yes	Tingling
7	Upper and lower limbs, trunk	yes	yes	yes	yes	yes	Squeezing, pins and needles, tingling
8	Left lower limb, trunk	yes	yes	yes	yes	yes	Burning
9	Upper and lower limbs, trunk	yes	yes	yes	yes	yes	Burning
10	Left lower limb, trunk	yes	yes	yes	yes	yes	Squeezing, electric shocks, itching
11	Left upper limb	yes	yes	no	yes	yes	Burning, numbness
12	Right upper and lower limb, trunk	yes	yes	no	yes	yes	Burning, pins and needles

This table defines the location, the relation between pain and PD and clinical characteristics of neuropathic pain experienced by painful PD patients group. The relation between pain and PD was established using a clinical questionnaire developed in the department of neurology of Toulouse Hospital. A relation was considered between pain and PD if at least 3 of these 5 items were positive. Pain (1) occurs at the beginning of PD or is dependent on motor fluctuations; (2) is located in the most affected hemibody; (3) is influenced by dopaminergic medication; (4) is without other etiology evidence; (5) is perceived by patient as related to PD.

temperature of the thermode of 30°C was increased by steps of 3°C. At the end of the 30 seconds stimulation, patients were asked whether they felt pain or not. Secondary criteria were objective pain threshold and cerebral activity (PET scans). We recorded nociceptive reflex with an OXFORD SYNERGY data acquisition electromyography device.¹² The sural nerve stimulation in the retro-malleolar patch and the recording of electromyographic responses in ipsilateral Biceps Femoris were realized by a pair of surface electrodes in patients into complete muscular relaxation. The electrical stimulation consisted of a train of 5 rectangular pulses delivered over 21 ms from a constant current stimulator (stimulation rate: 0.2 Hz). EMG responses were amplified, digitized, full-wave rectified. Twenty two random intensities were applied. Objective pain threshold (RIII threshold) was defined, as the mean of minimal intensity inducing a RIII reflex response.

The scanner used in this study was an EXACT HR + (CTI/Siemens, Knoxville, TN). After reconstruction, axial and in-plane resolution was 4.1 to 4.5 mm.¹³ For each PET scan, patients received six injections of 300 MBq of oxygen-15 radiolabeled water (H₂¹⁵O) to measure regional cerebral blood flow (rCBF) during two alternated conditions of heat stimulations: painful (P) experimental stimulations (subjective pain threshold plus 1°C) and nonpainful (NP) experimental stim-

ulations (subjective pain threshold less 5°C). The order of painful and nonpainful stimulations was randomized. Each thermal stimulation lasted 80 seconds (20 seconds before and 60 seconds throughout data acquisition).

Data Analysis

Based on a previous study,⁶ we needed at least 16 patients to show a 3°C difference between apomorphine and placebo with a standard deviation of 3.1, 80% power and 5% level of significance. A possible order effect and treatment interaction was tested by the model of grizzle (multivariate analysis). Subjective and objective pain thresholds of the 25 patients in apomorphine and placebo conditions were compared using a paired test (Student *t* test). We compared pain thresholds between painful and nonpainful patients (unpaired test). Statistical analyses were done using SAS 9.1. Results were considered to be significant at *P* < 0.05. Clinical values were expressed as means ± standard deviation.

Data analysis of PET scanning was performed using Statistical Parametric Mapping (SPM2), developed by the Functional Imaging Laboratory (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Comparisons between conditions (placebo—NP stimulation;

Table 2. Baseline characteristics and pain thresholds after apomorphine and placebo in PD patients

		All PD patients n = 25 (18 males and 7 females)	Nonpainful patients n = 13 (11 males and 2 females)	Painful patients n = 12 (7 males and 5 females)
Mean age (years)		63.0 ± 6.2	62.2 ± 6.1	63.9 ± 6.5
Mean duration of PD (years)		8.4 ± 2.7	8.2 ± 0.7	8.7 ± 0.9
Mean duration of chronic pain (years)		/	/	5.1 ± 0.6
Mean dose of apomorphine (mg)		4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.8	4 ± 0.8
Dopaminergic treatment (mg/d) (Levodopa Equivalent Dosage)		907.8 ± 355.4	876.6 ± 338.2	944.6 ± 387.8
DN4 (mean score)		/	/	4.75
Subjective pain threshold (°C)	Apomorphine	45.5 ± 2.7	46.4 ± 2.4	44.5 ± 2.8
	Placebo	45.6 ± 2.8	46.5 ± 2.70	44.6 ± 2.9
Objective pain threshold (mA)	Apomorphine	10.7 ± 3.6	10.6 ± 3.0	10.8 ± 4.2
	Placebo	9.4 ± 3.7	9.6 ± 3.3	9.1 ± 4.2

There were no significant differences for all the parameters between the two groups of PD patients ($p > 0.05$). No significant differences were found in subjective and objective pain thresholds with placebo or apomorphine neither in all PD patients nor in each PD patients group.

placebo—P stimulation; apomorphine—NP stimulation and apomorphine—P stimulation) were made using *t* statistics with appropriate linear contrasts and then converted to Z-scores. Only clusters exceeding 50 voxels and a threshold of $P_{\text{uncorrected}} \leq 0.01$ (Z-score ≥ 3.0) were considered as statistically significant.

Results

There was no order effect and treatment interaction. Apomorphine significantly improved motor scale (UPDRS III) by 58% ($P < 0.0001$), whereas placebo did not ($P = 0.1$).

Pain Thresholds

Apomorphine did not significantly modify subjective ($45.5 \pm 2.7^\circ\text{C}$) and objective pain thresholds (10.7 ± 3.6 mA) compared with placebo ($45.6 \pm 2.8^\circ\text{C}$, $P =$

0.2 and 9.4 ± 3.7 mA, respectively, $P = 0.8$) in the 25 PD patients. Moreover, in each patients group, subjective and objective pain thresholds were not significantly different after apomorphine and placebo. Whatever the treatment (placebo or apomorphine), subjective pain threshold were lower, but did not reach the significant level, in painful patients compared with nonpainful patients (Table 2).

PET Scanning

During the placebo condition, pain induced activation of the left insula, the medial supplementary motor area (SMA), the left prefrontal cortex (superior and inferior frontal gyri; BA 10 and 47, respectively), the right cerebellum, and the left thalamus in the 25 patients (Table 3).

Table 3. Sites of pain-induced activations during placebo and apomorphine conditions in the 25 PD patients

Cerebral areas localization	Brodmann areas	Laterality	Placebo condition			Apomorphine condition		
			x, y, z	z-score	k	x, y, z	z-score	k
SII	40	R	-	-	-	48; -66; 48	3.94	159
Insula	13	L	-42; 8; 0	3.39	272	-38; 22; 4	3.89	617
SMA	6	Medial	0; 8; 62	3.70	476	4; 20; 50	3.47	1491
Prefrontal cortex	9	L	-	-	-	-28; 26; 42	3.56	760
Prefrontal cortex	10	R	-	-	-	34; 56; 20	3.51	256
Prefrontal cortex	10	L	-24; 52; 22	3.07	202	-	-	-
Prefrontal cortex	11	L	-	-	-	-28; 50; -14	3.47	372
Prefrontal cortex	11	R	-	-	-	26; 64; -16	3.34	105
Prefrontal cortex	47	L	-32; 22; -4	3.08	335	-	-	-
Cerebellum	-	R	44; -66; -34	3.2	282	52; -68; -32	3.28	436
Cerebellum	-	Medial	-	-	-	0; -62; -10	3.37	186
Thalamus	-	L	-18; -12; 2	3.12	118	-	-	-
Thalamus	-	R	-	-	-	6; -18; 10	3.34	1072

x, y, z correspond to mediolateral, rostrocaudal and dorsoventral MNI coordinates; k: cluster size (number of voxels).

During the apomorphine condition, pain induced activation of the right secondary somatosensory cortex and thalamus, the left insula, the medial SMA, the bilateral prefrontal cortex (BA 9, 10, 11, and 47), the right and medial cerebellum in those patients.

In all PD patients and in each group, neither the comparison placebo versus apomorphine condition nor the opposite comparison (apomorphine versus placebo condition) revealed any differences in pain activation profiles.

Intergroup comparisons did not reveal any difference in pain-induced activations between painful and nonpainful patients.

Discussion

Our study showed that, compared to placebo, apomorphine had no specific effect on pain threshold and on pain-induced cerebral activity in PD patients.

We could address two comments about values of these present pain thresholds. First, both subjective and objective pain thresholds values are higher than those reported in our previous studies.^{6,14} This might be related to placebo analgesic effect because pain thresholds were not determined under baseline condition (i.e., before any injection) but always following subcutaneous injections (saline or apomorphine) which probably induced a placebo effect. Studies of placebo analgesia have shown that pain relief expectation or desire was to reduce significantly pain ratings.¹⁵ Second, no significant differences in subjective pain thresholds in painful and pain-free PD patients was found, whereas Djalderti et al. study¹⁴ reported that painful PD patients had a lower pain threshold than pain-free ones. From our study, it may be considered that because of the small patients sample size, subjective pain thresholds only tended to be lowered in painful PD patients with no significant level.

Our imaging results revealed cerebral activations of areas classically involved in the nociceptive network such as the thalamic nuclei, insula, somatosensory, and prefrontal cortices^{16,17} and showed that apomorphine did not influence pain cerebral activation pattern confirming our clinical findings.

Considering our clinical and neuroimaging results reporting a lack of apomorphine effect, we can hypothesize the role of other monoamine systems in the antinociceptive effect of L-dopa. L-dopa is not only converted into dopamine but also in norepinephrine⁷ and could act as a "false transmitter" in serotonergic terminals too.¹⁸ Therefore, L-dopa effectiveness in pain threshold rising might result from noradrenergic and/or serotonergic interaction. To argue our hypothesis, these two monoamines systems are involved in nociceptive process⁸ and undergo some alteration in Parkinson's disease.^{19–21} Actually, severe neuronal loss was found in locus coeruleus (80%) and in raphe magnus (56%). There are also evidence of abnormal

low levels of Norepinephrine levels in the striatum and of 5-HT1A (reflective of serotonin) in the cerebrospinal fluid of PD patients. Lesions of the locus coeruleus and raphe nuclei would even occur during presymptomatic stage of PD and earlier than degeneration of the substantia nigra pars compacta.²² Taken into consideration that pain may precede motor symptoms, locus coeruleus and raphe magnus lesions could be more closely related to pain than those of the substantia nigra. Recently, a clinical trial supported the noradrenergic and/or serotonergic hypothesis in pain perception in PD demonstrating a decrease in clinical pain scores after duloxetine treatment, a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor.²³

In conclusion, our clinical and neuroimaging results suggest that the dopaminergic system would probably not be directly involved in pain in PD patients and that L-dopa could exert its antinociceptive effect acting on the noradrenergic and/or the serotonergic systems. ■

Acknowledgments: We address special thanks to the PET team, G Viillard and H Gros-Dagnac, and to the staff of the Clinical Investigation Center for expert help in patient's management.

References

1. Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173–177.
2. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009;141:14–18.
3. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557–1563.
4. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1140–1142.
5. Mylius V, Engau I, Teepker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:24–28.
6. Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. [Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:66–71.
7. Dolphin A, Jenner P, Marsden CD. Noradrenaline synthesis from L-DOPA in rodents and its relationship to motor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1976;5:431–439.
8. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006;80:53–83.
9. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
10. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1071–1075.
11. Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *Pain* 2004;108:58–66.
12. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69–80.

13. Brix G, Zaers J, Adam LE, et al. Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. *National Electrical Manufacturers Association. J Nucl Med* 1997;38:1614-1623.
14. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171-2175.
15. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 2003;105:17-25.
16. Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000;27:2-16.
17. Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L, Mauguiere F. [Positron emission tomography to study central pain integration]. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:341-351.
18. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 2007;130:1819-1833.
19. Braak H, Sastree M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007;113:421-429.
20. Brefel-Courbon C, Thalamas C, Peyro Saint Paul H, Senard JM, Montastruc JL, Rascol O. Alpha2-adrenoceptor antagonists: a new approach to Parkinson's disease. *CNS drugs* 1998;10:189-207.
21. Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:S2-S9.
22. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
23. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-205.

Clinical and Biochemical Characterization of Patients with Early Infantile Onset of Autosomal Recessive GTP Cyclohydrolase I Deficiency without Hyperphenylalaninemia

Thomas Opladen,^{1*} Georg Hoffmann,¹ Friederike Hörster,¹ Anne-Bärbel Hinz,² Katharina Neidhardt,² Christine Klein,³ and Nicole Wolf⁴

¹University Children's Hospital Heidelberg, Division of Inborn Metabolic Diseases, Heidelberg, Germany; ²Helios Children's Hospital Erfurt, Germany; ³Department of Neurology, Section of Clinical and Molecular Neurogenetics, University of Lübeck, Germany; ⁴Department of Child Neurology, VU University Medical Center (VUmc), Amsterdam, The Netherlands



ABSTRACT

Autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) type I deficiency is characterized by complex neurological dysfunction. Patients are usually diagnosed with hyperphenylalaninemia in newborn screening. We describe two unrelated patients without hyperphenylalaninemia who presented during early infancy with severe motor retardation, hypokinesia, and truncal hypotonia. CSF homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid as well as tetrahydrobiopterin and neopterin were decreased. Diagnosis of recessive GTPCH deficiency was confirmed biochemically, and a novel homozygous mutation was identified in one patient and a compound-heterozygous mutation of GCH1 in the other. Treatment with Levodopa/Carbidopa resulted in striking clinical improvement, with age-appropriate development at follow-up at 6 years. Autosomal recessive GTPCH deficiency should be considered in infants with severe truncal hypotonia even if hyperphenylalaninemia or classical extrapyramidal symptoms are missing. Neurotransmitter analysis followed by enzyme or mutation analysis can confirm the diagnosis, and Levodopa treatment should be started at high-doses. © 2010 Movement Disorder Society

Key Words: autosomal recessive GTP cyclohydrolase I; dopa-responsive dystonia; extrapyramidal movements; truncal hypotonia; tetrahydrobiopterin; hyperphenylalaninemia

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

*Correspondence to: Dr. Thomas Opladen, Department of General Pediatrics, University Children's Hospital, Division of Inborn Metabolic Diseases, Im Neuenheimer Feld 430, D-69120 Heidelberg, Germany; thomas.opladen@med.uni-heidelberg.de.

Relevant conflicts of interest: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received 10 December 2009; **Revised** 18 February 2010; **Accepted** 2 June 2010

Published online 3 September 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23329

B. Etude 2 : « Etude de corrélation entre le degré de dénervation dopaminergique et la douleur dans la maladie de Parkinson »

Brief report

Title: Correlation study between nigrostriatal denervation and pain in Parkinson's disease

Authors: Dellapina E^{1,2}, Ory-Magne F³, Harroch E^{1,2}, Payoux P^{1,2,4}, Brefel-Courbon C^{1,2,3,5}

¹Inserm, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825, F-31059 Toulouse, France

²Université de Toulouse, UPS, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825, F-31059 Toulouse, France

³Department of neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

⁴Department of nuclear medicine, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

⁵Department of Clinical Pharmacology, University of medicine, Toulouse, France

Word count: Abstract: 134; Body of the manuscript: 1543

Characters count: Title: 74; Running title: 41 (45 caractères maximum)

Running title: nigrostriatal denervation and pain in PD

Key words: Parkinson's disease, Pain threshold, Pain tolerance, [¹²³I]-FP-CIT SPECT

Financial Disclosures/ Conflicts of interest: The authors report no disclosure or conflict of interest.

Study funding: This study was supported by a grant from Toulouse Hospital (AOL 2007).

Abstract

Patients with Parkinson's disease (PD) frequently experience pain that could be in part due to central modifications of pain processing. In Pd, pain could be related to dopaminergic or other monoamine systems dysfunction (norepinephrine and/or serotonin). In this study, we investigated a putative correlation between nigrostriatal dopaminergic denervation ($[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ SPECT) and clinical parameters of pain perception: subjective pain threshold (thermotest), pain tolerance (thermotest) and pain intensity (visual analogic scale) in 25 PD patients with various intensities of painful sensations, in OFF medication condition. Using simple and multiple linear regression models, we did not find any significant correlations between $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ striatal uptake and each clinical pain parameter. We suggest that pain perception abnormalities and clinical pain in PD would not be directly related with dopaminergic dysfunction and that other monoamine systems could be involved.

Introduction

Non-motor features are now well described in Parkinson's disease (PD) (Chaudhuri et al., 2006a). One of the most frequent is pain since 70-80% of patients experience painful sensations (Beiske et al., 2009; Defazio et al., 2008; Negre-Pages et al., 2008) and the prevalence of pain in PD is higher than in the general population (Brefel-Courbon et al., 2009). A central modification of pain processing has been suggested. This is supported by several studies reporting pain perception abnormalities such as lowered pain thresholds and pain tolerance (Brefel-Courbon et al., 2005; Djaldetti et al., 2004; Gerdelat-Mas et al., 2007; Lim et al., 2008; Mylius et al., 2009; Zambito Marsala et al., 2011), reduced nociceptive laser evoked potentials amplitude (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008) and abnormal hyperactivations in nociceptive brain areas (Brefel-Courbon et al., 2005) in PD. Various evidences suggested a role of basal ganglia in nociceptive mechanisms (Chudler and Dong, 1995). Levodopa was found to reduce pain sensitivity raising pain thresholds and decreasing cerebral hyperactivations (Brefel-Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Schestatsky et al., 2007; Slaoui et al., 2007). However, in the central nervous system (CNS), levodopa is not only converted in dopamine but also in norepinephrine (Dolphin et al., 1976). Noradrenergic system is well known to be involved in pain processing (Pertovaara, 2006). Thus, this antinociceptive effect of levodopa could be related to either a dopaminergic or a noradrenergic effect. In addition, pain perception abnormalities in PD could be not only due to the dopaminergic system dysfunction but also to other monoaminergic systems. Thus, we

investigated a possible correlation between nigrostriatal dopaminergic neuronal loss using [¹²³I]-FP-CIT single photon emission computed tomography (SPECT) and clinical parameters of pain perception such as (1) subjective pain threshold (discriminative component of pain), (2) pain tolerance (affective/cognitive aspects of pain) and (3) pain intensity.

Patients and Methods

We included 25 patients with a clinical diagnosis of PD according to the criteria of UKPDSBB (Hughes et al., 1992) and suffering or not from PD-related neuropathic pain. The presence and intensity of clinical pain in all PD patients was assessed using a Visual Analogic Scale (VAS) based on the mean last week pain.

Motor state of patients was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor scale (part III).

All PD patients were treated by dopaminergic drugs. Ethic committee approval and written informed consent were obtained from each patient.

All assessments were performed on one day after a dopaminergic treatment withdrawal of at least 12 hours and an analgesic treatment interruption at least 24h before.

SPECT scanning

Nigrostriatal denervation was assessed by a SPECT scan. Three hours before the SPECT exam, each patient received an injection of [¹²³I]-FP-CIT (mean dose of 123.42 Mbq), a tracer allowing imaging of dopamine transporters in the brain. . Each SPECT scan lasted around 40 minutes. We quantified the specific [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake in the whole striatum of each side using the Specific Uptake Size Index (SUSI) program. This recently described method (Tossici-Bolt et al., 2006) is a ROI approach corresponding to the placement of striatal ROIs (geometrical template regions). Values of [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake for each patient, reflecting the nigrostriatal degeneration, were used for the correlation studies.

Subjective pain threshold

Subjective pain threshold was assessed using a Peltier-based contact temperature stimulation with a 12x25 mm contact thermode (MSA Thermotest, Somedic AB, Sweden) (Fruhstorfer et al., 1976). Heat pain threshold was measured on the thenar of the most affected hemibody using the method of levels (Defrin et al., 2004) which does not take into account for the reaction time of PD patients (often altered in OFF medication condition). Initial temperature of the thermode of 30°C was increased by steps of 3°C. At the end of the 30 seconds stimulation, patients were asked whether they felt pain or not.

Pain tolerance

We first applied heat stimulations on the thenar of the most affected hemibody (thermotest) at different levels of temperature based on subjective pain threshold determined previously: (a) subjective pain threshold minus 2°C, (b) subjective pain threshold, (c) subjective pain threshold plus 2°C, (d) plus 4°C and (e) plus 6°C. Their order was randomized across patients. At the end of each stimulation lasting 5 seconds, patients rated their painful sensation on a VAS. We then drew an intensity/response curve for each patient and determined the temperature corresponding to 75% pain intensity on VAS which was finally applied to patients until they reported an intolerable painful sensation. We recorded the duration of the stimulation corresponding to pain tolerance.

Statistical analysis

Considering a negative correlation between subjective pain threshold and [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake with a regression coefficient of -0.6, a number of at least 20 patients was necessary to obtain a 90% power.

Statistical analyses were performed using the STATISTICA 9.1 software (Statsoft, 2010). Clinical values were expressed as mean ± Standard deviation (SD).

First, we tested the relationship between subjective pain threshold and VAS scores with a Spearman rank correlation.

Then, the correlation between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake in the most affected side and subjective pain threshold. was tested using a multiple linear regression model with age, PD duration and UPDRS motor score as covariables. These variables are known to influence nigrostriatal denervation: dopamine transporters number decreased with age even in healthy subjects (Volkow et al., 1996) and [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake was significantly correlated with UPDRS motor score and PD duration (Benamer et al., 2000a).

A simple linear regression was also used to evaluate the correlation between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and subjective heat pain threshold.

The R² coefficients, twosided 95% confidence intervals (CIs) and p-values were calculated.

Correlations between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and (1) pain tolerance, (2) pain intensity on VAS were then tested using a Spearman rank correlation. The regression coefficients (RC) and p-values were calculated. Results were considered to be significant at p<0.05.

Results

Baseline characteristics of the 25 PD patients were summarized in Table I.

We found a significant negative correlation between VAS scores and subjective pain threshold meaning that the higher pain intensity was, the lowered subjective pain threshold was (RC: -0.47 ; p =0.02).

As expected, we found a significant negative correlation between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and (1) age ($R^2=0.18$; ; $p =0.02$), (2) PD duration ($R^2=0.42$; $p<0.01$) and (3) UPDRS motor score ($R^2=0.25$; $p=0.01$) using simple linear regression analyses.

Correlation study between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and clinical pain parameters

Values of FP-CIT striatal uptake, subjective pain threshold, pain tolerance and pain intensity (VAS score) in the 25 PD patients were presented in table I.

In the multiple linear regression model, there was a significant linear regression ($R^2=0.52$; $p<0.01$) but only due to PD duration. The subjective pain threshold did not show a significant correlation with [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake (Table II).

This result was confirmed by a simple linear regression analysis showing no significant correlation between FP-CIT striatal uptake and subjective pain threshold ($R^2=-0,04$; $p=0.95$) Spearman rank correlations showed no significant relationship between FP-CIT striatal uptake and (1) pain tolerance ($RC=-0,07$; $p=0.74$), (2) VAS scores ($RC=-0.06$; $p=0.77$).

Discussion

Our main results showing that there were no significant correlations between striatal dopaminergic denervation and clinical pain parameters suggest that nigrostriatal dopaminergic neuronal loss would not be directly the cause of pain perception abnormalities in PD. Regarding methodological limits, the lack of significant correlations could be due to a power weakness (small number of patients). However, with the same number of patients, we found significant correlations between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and other parameters such as age, PD duration and UPDRS motor score in agreement with previous studies (Benamer et al., 2000a; Volkow et al., 1996). Moreover, we found a significant negative relationship between pain intensity and subjective pain thresholds in the 25 PD patients. This is in agreement with some studies showing lowered subjective pain threshold in painful patients compared with pain-free ones (Djaldetti et al., 2004; Kumru et al., 2012; Schestatsky et al., 2007).

It's now clear that PD-related neuropathology involves alteration of other non-dopaminergic systems (Barone, 2010). Our results reinforce this idea showing that none of the pain parameters are directly related to dopaminergic system dysfunction. This is in line with our previous study reporting that apomorphine, a dopamine agonist, did not modify pain thresholds and pain-induced cerebral activity in PET scan (Dellapina et al., 2011). L-Dopa effect on pain thresholds (Brefel-Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Slaoui et al., 2007) could involve noradrenergic and/or serotonergic system(s) because of its conversion in norepinephrine (NE) and its role as a false transmitter in serotonergic terminals (Carta et

al., 2007; Dolphin et al., 1976). NE and serotonin are known to be involved in pain modulation (Ossipov et al., 2010; Pertovaara, 2006). Serotonergic descending projections mainly originating from raphe magnus nuclei have been implicated in the endogenous descending inhibitory pain system (Ossipov et al., 2010). The locus coeruleus (LC), major source of NE in the CNS, provides both descending pathways involved in the endogenous descending control of pain (Jones, 1991b) and ascending ones innervating the lateral and medial pain systems (Pertovaara, 2006). Furthermore, the dorsal horn lamina I, another noradrenergic structure, and α 2-adrenoceptors, expressed on nociceptive network, are thought to play a role in pain modulation (Braak et al., 2007; Pertovaara, 2006).

In PD, noradrenergic and serotonergic systems are altered (Brefel-Courbon, 1998; Hornykiewicz, 1998) with severe neuronal degeneration in LC (about 80%) (Zarow et al., 2003) and in raphe magnus (56%)(Halliday et al., 1990) and Lewy bodies inclusion in dorsal horn lamina I(Braak et al., 2007). From Braak's hypothesis, neuronal lesions would occur in the LC and raphe magnus in presymptomatic stages of PD and would precede the SNc lesions (Braak et al., 2004). In PD patients, painful sensations often develop before motor symptoms (in our study, pain occurred earlier than motor symptoms in a third of patients) suggesting that LC and raphe magnus alterations could be related more closely to pain than those of SNc.

This was supported by a clinical study showing a decrease of clinical pain scores after duloxetine (a NE reuptake inhibitor) treatment in PD patients (Djaldetti et al., 2007).

Taking together all these arguments, we can assume that abnormalities of pain perception and presence of clinical pain in PD patients are probably not directly related to nigrostriatal degeneration and that other monoamine systems such as noradrenergic and serotonergic systems could be involved in the pathophysiology of pain in PD.

Acknowledgements

We address special thanks to PD patients who participated to this study for their time, patience and motivation. We also thank the staff of nuclear medicine department for having welcomed and helped us during all this study.

Figures and tables legends

Table I. Baseline characteristics and clinical data of all PD patients. Subjective heat pain threshold is expressed in Celsius degrees and heat pain tolerance in seconds. SD: Standard deviation.

Table II. Results of correlation studies using a multiple regression linear model between [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake and:

(A) Heat pain threshold

(B) Heat pain tolerance

(C) VAS score

In these regression analyses, age duration of PD and UPDRS motor score were used as covariables. SE: Standard Error

Table 1. Baseline characteristics and clinical data of all PD patients.

Patients	Age (yr)/ Gender (M/F)	PD duration (yr)/ Pain duration (yr)	UPDRS III (off)	LED (mg/d)	Pain intensity (VAS score)	Subjective pain threshold (°C)	Heat pain tolerance (s)	[¹²⁵ I]-FP-CIT striatal uptake
1	67/F	11/11	26	1150	78	47.4	5	2.6
2	50/F	3/5	16	300	63	43	17	3.6
3	72/M	7/-	25	600	0	47.9	14	1.7
4	61/M	1/-	17	200	0	48	6	3.5
5	57/M	6/7	16	1000	79	47.3	17	2.4
6	61/F	16/13	30	600	57	44.7	9	0.3
7	73/M	9/-	22	1150	0	48	9	1.8
8	65/M	3/-	18	250	0	44.4	7	3.8
9	56/M	7/1	22	1700	77	43.5	-	2.5
10	65/M	9/5	23	1200	42	46.2	13	1.3
11	76/M	6/-	22	800	0	48.6	17	1.8
12	54/M	4/5	27	750	32	42	-	3.5
13	67/M	20/2	33	1000	68	45	5	2.2
14	68/M	8/2	33	1100	51	42	3	1.3
15	56/F	15/1	21	550	65	46.4	7	2.2
16	68/F	10/3	19	950	82	44.6	9	2.1
17	60/M	9/9	47	1310	70	43.6	29	1.3
18	71/M	11/9	21	1780	80	41.6	41	1.9
19	54/M	2/2	24	500	53	49.6	80	2.8
20	68/F	13/1	32	1380	48	45.5	113	2.1
21	67/F	22/2	37	1325	62	44.6	7	0.4
22	64/M	8/1	36	1050	35	42	16	2.7
23	73/F	10/2	40	1000	86	42	120	1
24	66/M	8/1	28	910	11	47.5	16	1.6
25	64/M	13/-	23	1600	0	48.6	41	1.2
Mean	64.1 / -	9.2/4.3	26.3	966.2	45.6	45.4	26.1	2.1
SD	6.8	5.2/3.8	8.0	430.7	31.3	2.5	33.2	0.9

Table II. Results of the multiple linear regression analysis.

Effect	Independent variable : FP-CIT striatal uptake				p-value
	Regression coefficient (SE)	Confidence Intervals			
		-95%	+95%		
Age	-0.03 (0.02)	-0.08	0.01	0.13	
Duration of PD	-0.08 (0.03)	-0.14	-0.02	0.01	
UPDRS motor score	-0.04 (0.02)	-0.08	0.00	0.07	
Subjective pain threshold	-0.06 (0.06)	-0.18	0.06	0.29	

C. Etude 3 : « Effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur la douleur dans la maladie de Parkinson »

Cette étude a été publiée en 2012 dans le journal *Pain* :

Pain, Vol. 153, No. 11, 2012

Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease

Estelle Dellapina, Fabienne Ory-Magne, Wafa Regragui, Claire Thalamas, Yves Lazorthes, Olivier Rascol, Pierre Payoux and Christine Brefel-Courbon

L'article est présenté, dans son intégralité en annexes page suivante.

Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease

Estelle Dellapina^{a,b,*}, Fabienne Ory-Magne^c, Wafa Rezagui^c, Claire Thalamas^d, Yves Lazorthes^e, Olivier Rascol^{a,b,d,f}, Pierre Payoux^{a,b}, Christine Brefel-Courbon^{a,b,c,f}

^aINSERM, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, Toulouse, France

^bUniversité de Toulouse, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, Toulouse, France

^cDepartment of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

^dINSERM, Clinical Investigation Center, Purpan, Toulouse, France

^eDepartment of Neurosurgery, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

^fDepartment of Clinical Pharmacology, University of Medicine, Toulouse, France

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 February 2012

Received in revised form 18 July 2012

Accepted 24 July 2012

Keywords:

Subthalamic deep brain stimulation

Parkinson's disease

Pain threshold

PET

ABSTRACT

Painful sensations are common in Parkinson's disease. In many patients, such sensations correspond to neuropathic pain and could be related to central alterations of pain processing. Subthalamic nuclei deep brain stimulation improves motor function in Parkinson's disease. Several structures of the basal ganglia are involved in nociceptive function, and deep brain stimulation could thus also modify pain perception in Parkinson's disease. To test this hypothesis, we compared subjective heat pain thresholds, in deep brain stimulation OFF and ON conditions in 2 groups of Parkinson's disease patients with or without neuropathic pain. We also compared pain-induced cerebral activations during experimental nociceptive stimulations using $H_2^{15}O$ positron emission tomography in both deep brain stimulation OFF and ON conditions. Correlation analyses were performed between clinical and neuroimaging results. Deep brain stimulation significantly increased subjective heat pain threshold (from 40.3 ± 4.2 to 41.6 ± 4.3 , $P = .03$) and reduced pain-induced cerebral activity in the somatosensory cortex (BA 40) in patients with pain, whereas it had no effect in pain-free patients. There was a significant negative correlation in the deep brain stimulation OFF condition between pain threshold and pain-induced activity in the insula of patients who were pain free but not in those who had pain. There was a significant positive correlation between deep brain stimulation-induced changes in pain threshold and in pain-induced cerebral activations in the primary somatosensory cortex and insula of painful patients only. These results suggest that subthalamic nuclei deep brain stimulation raised pain thresholds in Parkinson's disease patients with pain and restored better functioning of the lateral discriminative pain system.

© 2012 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Patients with Parkinson's disease (PD) often suffer from non-motor symptoms. Several recent epidemiological studies have shown that 70% to 80% of PD patients experienced painful sensations [13,38]. Moreover, the prevalence of pain in PD is higher than in the general population [1,6]. Patients can experience different types of painful symptoms in PD, and several classifications have been proposed [18] with no definite consensus yet. Based on a physiopathological approach, 2 main different types of PD pains can be considered: nociceptive pain related to motor symptoms (dystonias, painful dyskinesias) as opposed to neuropathic pain

(classically described as burning, numbness, tingling) [4]. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), neuropathic pain is caused by a lesion or a dysfunction of the somatosensory nervous system, and this is supported in PD by several studies showing abnormal pain thresholds [7,15,20,43], abnormal neuroimaging activations of nociceptive areas [7], and abnormal amplitude of nociceptive laser-evoked potentials [42,46].

High-frequency chronic deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nuclei (STN) is an efficient treatment for motor symptoms of advanced PD [30,32,33] modulating basal ganglia circuitry. As some structures of basal ganglia functional loops, such as striatum and thalamus, are also involved in pain processing, we hypothesized that STN-DBS could also modulate pain perception [9]. The effect of STN-DBS on pain in PD has only been partially evaluated. Few reports mentioned some clinical effect on pain [28,29,36]. Only 2 studies have explored the effect of STN-DBS on

* Corresponding author. Address: INSERM U825, Pavillon Baudot, CHU Purpan, 31059 Toulouse, France. Tel: +33 05 81 18 49 84.

E-mail address: estelle.dellapina@inserm.fr (E. Dellapina).

pain threshold in PD patients, and both had methodological limitations (ie, lack of double-blind and randomized assessments) [22,44]. Thus, the aim of the present study was to evaluate and compare the effect of high-frequency STN-DBS on subjective pain threshold in 2 groups of PD patients with or without central neuropathic pain.

We also investigated the effect of STN-DBS on pain-induced cerebral activity using positron emission tomography (PET) because our previous study showed an overactivation of nociceptive areas in PD patients during an experimental pain stimulation that might be modulated by STN-DBS [7].

2. Patients and methods

During a 6-month period, we proposed to all PD patients treated with STN-DBS and coming to the Neurology Department of Toulouse Hospital for a consultation to participate in this study. We finally included 16 patients (8 male and 8 female) with clinical diagnosis of PD according to the criteria of United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) [21,26] who were treated with STN-DBS for at least 3 months. Exclusion criteria were current depression (according to the DSMIV), cognitive impairment (Mini Mental State [MMS] <26) and treatment by neuroleptics. Eight PD patients were pain-free (without any acute and/or chronic pain or taking analgesic treatment). Eight patients experienced PD-related pain of the central neuropathic type. Because of the current lack of an international validated criteria or questionnaire of central neuropathic pain in PD, we used for that purpose, a clinical questionnaire developed by the Toulouse Hospital which is not yet validated but is based on a consensus between movement disorder and pain experts. This questionnaire consisted of 2 parts.

The first part of the questionnaire assessed possible causality between PD and pain based on the following 5 questions: 1) Did pain occur at PD onset, or was it influenced by motor condition? 2) Was pain influenced by dopaminergic medication(s)? 3) Was pain located in the hemibody most severely affected by PD? 4) Could any other etiology be identified? 5) Did the patient establish a link between pain and his/her disorder? Pain was considered as related to PD when 3 or more of these 5 items were positive.

The second part of the questionnaire provided a definition of central neuropathic pain based on 3 items: 1) pain should be defined such as tingling, burning, numbness, electric shocks, stabbing, painful cold (items from the patient's interview of the DN4 questionnaire [4]); 2) there should be no radicular systematization; and 3) pain should involve the hemibody most severely affected by PD. Central neuropathic pain was defined if at least 2 of these 3 items were positive (Table 1) This definition was closely related to central neuropathic pain described by Ford [17].

We investigated the effect of STN-DBS on pain using 2 different approaches in the same PD patients. The first approach was an open-label, long-term assessment comparing the scores of 2 clinical scales before and after STN-DBS surgery. This substudy was conducted in the 8 PD patients with central neuropathic pain only. These 2 scales were the Visual Analog Scale (VAS) for pain and the Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI) allowing discrimination of 5 dimensions of neuropathic pain (burning spontaneous pain, pressing spontaneous pain, paroxysmal pain, evoked pain, and paresthesia/dysesthesia) [5]. Patients were assessed before and at least 3 months after surgery.

The second approach was a short-term, randomized, controlled, cross-over trial. This part of the study was designed to be a double-blind approach, meaning that both the patient and the pain threshold evaluator were not aware about the STN-DBS condition OFF or ON, the STN-DBS being switched ON or OFF by an independent nurse who did not take part in the assessments. However, because of apparent motor effects of STN-DBS, the blinding may have been

compromised. All PD patients were evaluated after 12 hours of dopaminergic treatment withdrawal in 2 conditions: STN-DBS OFF, corresponding to a DBS interruption of 3 hours, and STN-DBS ON, while DBS was running for at least 3 hours using the usual stimulation parameters [45]. This substudy was conducted in the 8 pain-free PD patients and the 8 PD patients with central neuropathic pain. During each condition, the patients' motor status was assessed using the UPDRS motor score. For PD patients with central neuropathic pain, any analgesic treatment had to be stopped at least 24 hours before experimentation.

The primary efficacy parameter of the controlled substudy was the subjective heat pain threshold assessed using a Peltier-based contact temperature stimulation with a 12 × 25-mm contact thermode (MSA Thermostet, Somedic AB, Sweden) [19]. Pain threshold was measured on the thenar eminence of the most affected hemibody of PD patients using the method of levels [14] that did not take into account reaction time, which is often increased in PD patients in OFF condition. Initial temperature of the thermode of 30 °C was increased by steps of 3 °C. At the end of the stimulation lasting 30 seconds, patients were asked whether they felt pain or did not feel pain. After the first report of pain, the temperature of the next stimulus was diminished of 1.5 °C. The difference between subsequent stimuli continued to be halved down to a level of 0.2 °C.

The secondary outcome measure was pain-induced cerebral activity. We investigated cerebral activity with H₂¹⁵O positron emission tomography (PET) during nociceptive stimulation using an EXACT HR + scanner (CTI/Siemens, Knoxville, TN). After reconstruction, axial and in-plane resolution were 4.1 to 4.5 mm. Brain activity was monitored with an intravenous bolus injections of oxygen-15 radiolabeled water (H₂¹⁵O) used as a regional cerebral blood flow (rCBF) tracer. Transmission scans were performed for the attenuation correction during image reconstruction. For all PET scans (in STN-DBS OFF and ON conditions), patients received 4 injections of 300 MBq of radiolabeled water to measure rCBF in 2 alternated and randomized conditions of heat stimulation: non-painful (NP; subjective pain threshold –5 °C) and painful (P) (subjective pain threshold plus 2 °C) experimental stimulations. Each thermal stimulation lasted 80 seconds (20 seconds before data acquisition and throughout the 60 remaining seconds).

Ethics committee approval was obtained, as well as written informed consent from each patient.

In the data analysis, clinical values were expressed as means ± standard deviation. In each group of PD patients, subjective heat pain threshold in STN-DBS OFF and STN-DBS ON conditions and clinical pain scores before and after DBS surgery were compared using a Wilcoxon test. Clinical characteristics and subjective pain thresholds were compared between the 2 groups of PD patients using a Mann–Whitney test. We also performed a correlation study between effects of STN-DBS on motor symptoms (difference in UPDRS III motor score between STN-DBS ON condition and STN-DBS OFF condition) and the effects of STN-DBS on pain threshold (difference in subjective heat pain threshold between STN-DBS ON condition and STN-DBS OFF condition) using a Spearman rank correlation test in each group of PD patients. The correlation coefficient (R_{Spearman}) and *P* values were calculated. Results were considered to be significant at *P* < .05.

Data analysis of PET scanning was performed using Statistical Parametric Mapping (SPM2) software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). We did not reorient our PET scan images before statistical analyses because of a possible right lateralization of cerebral mechanisms of pain processing suggested by several previous studies [7,10,23,24]. For each patient, PET scans were aligned with the intercommissural line using an average image, normalized into a stereotactic space and then smoothed with a 12-mm FWHM Gaussian filter.

Intragroups and intergroups analyses of rCBF were performed.

Table 1
Clinical characteristics of neuropathic pain experienced by PD patients with pain ($n = 8$).

Patients	Location of pain	PD-related pain					Clinical characteristics of pain
		Occurs at beginning of PD or is dependent on motor fluctuations	Is located in the most affected hemibody	Is influenced by dopaminergic drugs	Is present without evidence of another etiology	Is perceived by patient as related to PD	
1	Bilateral lower limbs	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Tingling, burning, pins and needles
2	Left lower limb	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Tingling, pins and needles, burning
3	Trunk, left lower limb	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Numbness
4	Left lower and upper limbs	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Numbness, pins and needles
5	Bilateral lower limbs	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Burning
6	Bilateral lower limbs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Numbness, vibrations
7	Bilateral lower limbs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Electric shocks, burning
8	Left lower limb	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Tingling, burning

Comparisons between conditions (STN-DBS OFF – NP stimulation; STN-DBS OFF – P stimulation; STN-DBS ON – NP stimulation; STN-DBS ON – P stimulation) were made using *t* statistics with appropriate linear contrasts and then converted to *z* scores. Only clusters exceeding 100 voxels and a threshold of $P_{uncorrected} < 0.01$ (*z* score ≥ 3.0) were considered as statistically significant. In the first comparison, cerebral activations during STN-DBS OFF–NP stimulation were subtracted from those during STN-DBS OFF–P stimulation to investigate pain-induced cerebral activations in STN-DBS OFF condition. The same comparison was made in STN-DBS ON condition. Then, we performed interaction analyses to investigate a possible modification of pain-induced activation profile between the 2 STN-DBS conditions: STN-DBS OFF vs STN-DBS ON condition comparison and the opposite comparison (ON vs OFF condition).

Correlation analyses were performed between the following: 1) pain-induced activations and subjective pain threshold values in STN-DBS OFF condition in each PD patients group; and 2) the reduction of pain-induced cerebral activity due to STN-DBS (interaction analysis: STN-DBS OFF vs STN-DBS ON condition) and the increase in subjective pain threshold due to STN-DBS (difference between subjective pain threshold in STN-DBS ON and STN-DBS OFF condition).

3. Results

All clinical characteristics of PD patients groups are summarized in Table 2. Regarding the double-blind substudy, none of the PD patients with central neuropathic pain were taking pain killers since at least 2 months. There were no significant demographic differences between pain-free patients and patients with central neuropathic pain. As expected, bilateral STN-DBS significantly decreased UPDRS motor score in the 2 groups ($P < .05$). There was no significant correlation between effects of STN-DBS on motor symptoms and on subjective heat pain threshold in the 2 groups of PD patients (pain-free PD patients: $R_{Spearman} = 0.17$, $P = .69$ and in patients with neuropathic pain: $R_{Spearman} = -0.10$, $P = .82$).

3.1. Chronic cohort substudy

Before STN-DBS, PD patients with central neuropathic pain had a mean VAS score of 7.5 ± 1.4 , which was significantly reduced

after surgery (5.4 ± 2.2 ; $P = .02$). NPSI total score showed a similar trend (from 28.1 ± 15.9 before surgery to 12.8 ± 11.3 after surgery; $P = .07$), especially in the dimension "burning spontaneous pain" that was significantly reduced (4.6 ± 4.0 before surgery vs 1.4 ± 2.5 after STN-DBS surgery; $P = .04$).

3.2. Acute, controlled substudy

3.2.1. Subjective pain threshold

Within-group comparisons showed that STN-DBS significantly raised the subjective pain threshold in PD patients with central neuropathic pain (STN-DBS OFF: 40.3 ± 4.2 °C and STN-DBS ON: 41.6 ± 4.3 °C; $P = 0.03$) (Fig. 1). Conversely, STN-DBS did not significantly modify subjective pain threshold in pain-free PD patients (STN-DBS OFF: 44.9 ± 1.6 °C and STN-DBS ON: 45.3 ± 1.4 °C; $P = 0.3$).

Between-groups comparisons showed that PD patients with central neuropathic pain had a significantly lower subjective pain threshold than pain-free PD patients in the STN-DBS OFF condition ($P = .02$). There was no significant difference between the 2 groups in the STN-DBS ON condition.

3.2.2. Experimental pain-induced activations: PET scanning

Activation profiles in PD patients with central neuropathic pain and pain-free PD patients are provided in Table 3.

In PD patients with central neuropathic pain, pain induced activations in the prefrontal cortex (right BA47 and left BA10) and in the right somatosensory (BA40) and premotor (BA6) cortices in the STN-DBS OFF condition. Conversely, pain activated only the right prefrontal cortex (BA10) in the STN-DBS ON condition.

In pain-free PD patients, pain induced activations in the left thalamus, right inferotemporal cortex (BA21), and left anterior cingulate cortex (BA32) in the STN-DBS OFF condition. In the STN-DBS ON condition, pain-induced cerebral activations were located in the right cerebellum and somatosensory cortex (BA40).

3.2.3. Within-group comparisons (STN-DBS OFF vs ON conditions)

In PD patients with central neuropathic pain, STN-DBS significantly reduced pain-induced activation in the right somatosensory cortex (BA40). Conversely, in pain-free PD patients, STN-DBS did not induce any significant modification.

3.2.4. Between-groups comparisons (PD patients with central neuropathic pain vs pain-free PD patients)

In STN-DBS OFF conditions, PD patients with central neuropathic pain had a greater pain-induced activation in the right prefrontal cortex (BA47; MNI coordinates: 50; 48; -12; z-score: 3.62 and k: 135) than pain-free PD patients. Pain-free PD patients did not show any greater pain-induced activation in comparison with painful ones. Similarly, there was no significant difference between the 2 groups in the STN-DBS ON condition.

3.2.5. Correlation studies

Correlation between subjective pain threshold values and pain-induced cerebral activations in STN-DBS OFF condition. In the 2 groups of patients, there was a significant negative correlation between subjective pain threshold and pain-induced activity (Table 4, upper portion). This occurred in the left precuneus (BA7) and the right cerebellum for PD patients with central neuropathic pain and in the right posterior insula (BA13) for pain-free patients.

Correlations between the reduction of pain-induced cerebral activity observed when STN-DBS was switched ON and the increase of subjective pain threshold induced by STN-DBS. In PD patients with central neuropathic pain, there were such significant positive correlations in the right frontal cortex (BA45/46), somatosensory cortex (BA40), inferotemporal cortex (BA20), premotor cortex (BA6), cerebellum, primary somatosensory cortex (SI; BA2/3), and posterior insula (BA13) (Table 4, lower portion). In pain-free PD patients, significant positive correlations were found in the left premotor cortex (BA6), precuneus (BA7), right posterior cingulate (BA23), and frontal (BA45/46) cortices.

4. Discussion

The present short-term, randomized, cross-over substudy demonstrated that STN-DBS was able to modulate pain processing in PD patients with central neuropathic pain, raising heat pain thresholds and reducing pain-induced cerebral activity in the lateral discriminative pain pathway. By contrast, in pain-free PD patients, STN-DBS had no significant effect on such outcomes. As expected, and in agreement with previous reports, pain intensity was reduced after STN-DBS in the chronic, long-term, open-label follow-up of PD patients with central neuropathic pain.

We believe that the present study has several methodological strengths. Patients with painful PD were carefully selected for having a PD-related central neuropathic pain syndrome. This is a more homogeneous population than patients with unclassified or heterogeneous types of pains, who were included in most previous studies in PD. We also compared such selected subjects with painful PD with pain-free PD patients as controls. All anti-parkinsonian medications had been interrupted for at least 12-hours, to avoid confounding dopaminergic interactions. In addition, not only did we

use subjective pain thresholds and PET images as outcome assessments, but we also looked for the correlations between such outcomes in order to explore the relationships between clinical and neuroimaging data. One possible limitation of our study design is the apparent motor effect occurring when STN-DBS was switched ON. In fact, we found a significant motor improvement as evaluated by UPDRS motor score in STN-DBS ON condition compared with STN-DBS OFF condition. This study was designed in a double-blind fashion, meaning that patients and evaluators were unaware of the STN-DBS condition; however, the motor improvement, as shown by the reduction of UPDRS motor score, could have been perceived by PD patients and could have led to unblinding the investigations. This phenomenon of unblinding is a common problem in studies evaluating treatment that act on motor function. However, we have shown a lack of significant correlation between effects of STN-DBS on motor symptoms (UPDRS III motor score) and effects of STN-DBS on subjective heat pain threshold. Even if this result do not exclude the problem of unblinding in our patients, it could suggest that our subjective heat pain threshold data might not have been strongly influenced by the unblinding.

4.1. Subjective pain threshold values and pain-induced cerebral activity in STN-DBS OFF condition

Our values for subjective pain threshold in STN-DBS OFF condition are within the limits reported in the literature [15,43]. Moreover, as found in previous studies, subjective pain thresholds were lowered in patients with central neuropathic pain compared with pain-free PD patients [15].

Our neuroimaging results showed that, in both PD patients with central neuropathic pain and pain-free PD patients, experimental pain induced an activation of cerebral areas including prefrontal, somatosensory, premotor, anterior cingulate cortices, and thalamus. Such areas are classically described in both the lateral and medial nociceptive networks [12,25,31,39]. The lateral pain pathway (somatosensory cortices and posterior insula) is associated with sensory discriminative aspect of pain [8,35], whereas the medial pathway, including the anterior cingulate cortex, supports affective-motivational dimension of pain [40]. The third cognitive dimension of pain, interacting with the 2 others, is related to prefrontal cortex, which could modulate corticocortical and corticocortical pain pathways [34]. The premotor cortex could be involved in the elaboration of appropriate motor response to noxious stimuli [23].

Our correlation assessment performed in the STN-DBS OFF condition showed that, in pain-free PD patients, there was a significant negative correlation between subjective pain threshold and pain-induced activation in the posterior insula. In other words, the lower the subjective pain threshold, the greater the insula activation. This result is in line with experimental data in healthy volunteers

Table 2
Baseline characteristics of PD patients.

	PD patients without pain n = 8	PD patients with pain n = 8
Mean age (y)	61.8 ± 7.6	65.1 ± 5.0
Mean duration of PD (y)	13.1 ± 2.9	12.4 ± 2.6
Delay between STN-DBS surgery and the study (y)	1.5 ± 0.9	2.0 ± 1.1
Mean amplitude of STN stimulation (Volt)	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.5
Dopaminergic treatment (mg/g) (levodopa equivalent dosage) [40]	500 ± 192.3	675 ± 362.5
UPDRS III (OFF stim and OFF med)	25 ± 5.9	32.1 ± 14.3
UPDRS III (ON stim and OFF med)	11.5 ± 7.6*	16.1 ± 9.0*

OFF stim = interruption of DBS of 3 hours before examination; ON stim = DBS was running for at least 3 hours at usual stimulation parameters; OFF med = dopaminergic treatment was interrupted for at least 12 hours before examination.

*P < .05 when compared with UPDRS III in STN-DBS OFF and medication OFF conditions.

There was no significant differences between the 2 groups of PD patients (Mann-Whitney test, P > .05).

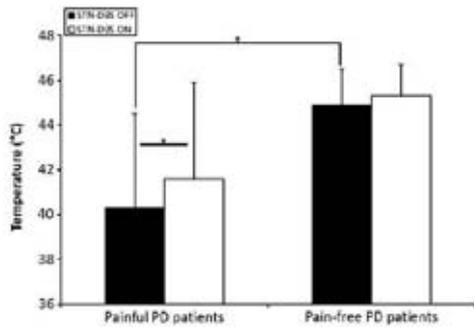


Fig. 1. Subjective pain threshold in STN-DBS OFF and ON conditions for each group of PD patients. **P* < .05.

showing that this structure is involved in pain intensity coding and displays activity changes positively correlated with perceived pain intensity [11]. As opposed to healthy volunteers and pain-free patients, we did not observe such a significant negative correlation between pain threshold values and insula pain-induced activation in STN-DBS OFF condition of our PD patients with central neuropathic pain. This might indicate a dysfunction of the lateral discriminative system (especially the posterior insula) in PD patients with central neuropathic pain.

4.2. Effect of STN-DBS on pain thresholds and pain-induced cerebral activity

The main result of our study is that STN-DBS increased the subjective pain threshold in PD patients with central neuropathic pain, meaning that STN-DBS reduced pain sensitivity in these patients with central neuropathic pain. This is in contradiction with 2 previous studies reporting that STN-DBS did not modify pain threshold [22,44]. Nevertheless, such differences might be explained by methodological issues. First, other authors used a shorter gap duration between the switch OFF-ON of the stimulator (30 minutes vs 180 minutes in our study). Most of the recent randomized trials measuring effect of STN-DBS on motor features of PD used a period of interruption longer than 30 minutes and lasting from 1 to 2 hours [16,37,41,47,48]. In addition, STN-DBS was shown to have an extended effect on motor sign, lasting over 3 to 4 hours after its interruption [45]. Second, these investigators determined subjective pain threshold using the method of limits, which is dependent on reaction time. In addition, they included heterogeneous populations, mixing together pain-free patients and patients with painful PD, the latter experiencing nociceptive pain rather than neuropathic pain. The fact that STN-DBS failed to modify pain thresholds in the present group of pain-free PD patients suggests that STN-DBS might require a dysfunction of central pain processes to exert its effect on pain threshold. This is consistent with the lack of effect in previous reports [22,44].

Analyzing PET data allowed us to investigate an effect of STN-DBS on pain-induced cerebral activity, as previously performed for example for motor activation. Interestingly, STN-DBS reduced cerebral activity in the somatosensory cortex (BA40). BA 40 plays an important role in the sensory–discriminative dimension of pain [27,35,39]. This effect is consistent with the rise of subjective pain thresholds of the same patients with painful PD and is supported by our second correlation assessment. Such a positive correlation between the intensity of STN-DBS effect on pain threshold and the intensity of STN-DBS effect on pain-induced cerebral activity was present only in PD patients with central neuropathic pain. This

Table 3
Sites of pain-induced activations during STN-DBS OFF and ON conditions in PD patients with pain and PD patients without pain.

Group	Cerebral area of focalization	Brodmann area	Laterality	STN-DBS OFF condition		STN-DBS ON condition		Interaction	
				xyz	z score	xyz	z score	xyz	k
PD patients with pain	Prefrontal cortex	BA 47	Right	50;44;−14	4.31	764	—	—	—
	Prefrontal cortex	BA 10	Left	−28;100;−6	3.22	151	—	—	—
	Prefrontal cortex	BA 10	Right	—	—	—	—	—	—
	Somatosensory cortex	BA 40	Right	48;−66;44	4.10	729	12;100;34	3.54	148
PD patients without pain	Premotor cortex	BA 6	Right	34;8;60	3.35	209	—	—	—
	Thalamus	—	Left	8;−18;−12	3.56	299	—	—	—
	Temporal cortex	BA 21	Right	64;−50;−10	3.51	305	—	—	—
	Anterior cingulate cortex	BA 32	Left	−2;30;34	3.23	108	—	—	—
	Cerebellum	—	Right	—	—	—	10;−64;−26	—	—
	Somatosensory cortex	BA 40	Right	—	—	—	66;−38;22	3.20	183
									155

x, y, z = mediolateral, rostrocaudal, and dorsoventral MNI coordinates; k = cluster size (no. of voxels).

Table 4
Correlation studies between clinical and neuroimaging effect of STN-DBS in the 2 groups of PD patients.

Cerebral areas localization	Brodmann area	Laterality	PD patients with pain			PD patients without pain		
			x;y;z	z score	k	x;y;z	z score	k
Cerebellum	–	Right	10;–34;–26	3.99	880	–	–	–
Precuneus	BA 7	Left	–8;–70;42	3.47	204	–	–	–
Insula	BA 13	Right	–	–	–	44;–24;0	4.46	198
Frontal cortex	BA 45/46	Right	60;30;18	4.41	156	–50;34;10	3.15	214
Somatosensory cortex	BA 40	Right	46;–50;28	4.19	688	–	–	–
Inferotemporal cortex	BA 20	Right	56;–16;–28	3.72	138	–	–	–
Premotor cortex	BA 6	Right	50;–10;44	3.58	2040	–	–	–
		Left	–	–	–	–28;–24;60	4.06	912
Cerebellum	–	Right	14;–44;–12	3.38	100	–	–	–
SI	BA 2/3	Right	56;–24;26	3.17	201	–	–	–
Insula	BA 13	Right	32;–14;6	3.11	139	–	–	–
Precuneus	BA 7	Left	–	–	–	–20;–60;60	3.37	210
Posterior cingulate cortex	BA 23	Right	–	–	–	2;–14;30	3.16	210

Correlation studies among the following: upper portion of table, pain-induced cerebral activations and subjective pain threshold in STN-DBS OFF condition; lower portion of table, reduction of pain-induced cerebral activity and the increase of subjective pain threshold due to STN-DBS.

x, y, z = mediolateral, rostrocaudal, and dorsoventral MNI coordinates; k = cluster size (number of voxels). A result was considered as significant for $P < .01$, $z > 3$, and $k > 100$.

was especially observed in brain regions involved in the sensory-discriminative system (such as posterior insula and somatosensory cortices SI and SII). No such correlation was found in pain-free PD patients. So, we propose that STN-DBS could restore better functioning of the lateral sensory discriminative system, which seems to be altered in PD patients with central neuropathic pain. In the same manner, it has already been proposed that the STN-DBS could restore better functioning of the basal ganglia motor circuitry, inhibiting pathological excitatory glutamatergic outputs of the STN [2,3].

It is interesting to note that STN-DBS had an effect only in PD patients with central neuropathic pain, whereas we reported previously that L-dopa increases pain thresholds both in patients with painful PD and in pain-free PD patients [7]. This could be seen as an indication that STN-DBS might act mainly on the lateral pain system and thus would produce a relatively limited clinical effect (sensory-discriminative response), whereas L-dopa could exert a greater modulating role on pain perception (on both the lateral and medial pain systems), resulting in a broader clinical effect.

In conclusion, our results show that STN-DBS has an effect on pain perception, increasing pain threshold and modulating the lateral discriminative pain system, which was impaired in PD patients with neuropathic pain. Longitudinal prospective studies are needed to evaluate the effect of STN-DBS on clinical pain in PD patients.

Conflicts of interest

E. Dellapina, F. Ory-Magne, W. Regragui, C. Thalamas, and Y. Lazorthes report no conflicts of interest. O. Rascol has received scientific grant and consultancy fees from Abbott, Addex, Boehringer Ingelheim, Eisai, GlaxoSmithKline, Impax Pharmaceuticals, Lundbeck, Merck Serono, Movement Disorders Society, Novartis, Oxford Biomedica, Schering-Plough, Servier, Teva Neuroscience, UCB, and Xenoport, and academic support from France Parkinson, the Michael J. Fox Foundation, the Movement Disorders Society, and the Programme Hospitalier de Recherche Clinique. P. Payoux serves on a scientific advisory board for GE Healthcare. C. Brefel-Courbon serves on a scientific advisory board for Medtronic, Boehringer Ingelheim, and GlaxoSmithKline.

Acknowledgments

We extend special thanks to the PET team, Gérard Viillard and Hélène Gros-Dagnac, and to the staff of the Clinical Investigation Center for expert help in patient management.

This study was supported by a grant from Toulouse Hospital (2004) and Medtronic.

References

- Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Swenson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *PAIN* 2009;141:173–7.
- Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 2000;99:289–95.
- Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology* 2000;55:513–6.
- Bouhassira D, Aitai N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelles J, Cunin G, Fermanian J, Gines P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *PAIN* 2005;114:29–36.
- Bouhassira D, Aitai N, Fermanian J, Alchaar H, Gauthier M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *PAIN* 2004;108:248–57.
- Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loi R, Micallef-Roll J, Lapeyre-Mestre M. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *PAIN* 2009;141:14–8.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven L, Choillet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557–63.
- Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo Jr DR. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 1990;63:559–69.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *PAIN* 1995;60:3–38.
- Coghil RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 2001;85:2602–12.
- Coghil RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999;82:1934–43.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 1998;80:1533–46.
- Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, Moretto G, Abbruzzese G, Marchese R, Bonuccelli U, Del Dotto P, Barone P, De Vivo E, Albanese A, Antonini A, Canesi M, Lopiano L, Zibetti M, Nappi G, Martignoni E, Lamberti P, Tinazzi M. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008;65:1191–4.
- Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *PAIN* 2004;108:58–66.
- Djalidetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171–5.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks Jr WJ, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner C, Starr PA, Simpson R, Baltuch C, De Salles A, Huang CD, Reda DJ. Pallidal vs subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63–72.

- [18] Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:508–5103.
- [19] Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1071–5.
- [20] Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamez C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1140–2.
- [21] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–52.
- [22] Gierthmühlen J, Arning P, Binder A, Herzog J, Deuschl G, Wasner G, Baron R. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195–202.
- [23] Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *PAIN[®]* 1995;63:225–36.
- [24] Hsieh JC, Hannerz J, Ingvar M. Right-lateralized central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *PAIN[®]* 1996;67:59–68.
- [25] Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000;27:2–16.
- [26] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- [27] Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1347–58.
- [28] Just H, Ostergaard K. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. *Mov Disord* 2002;17:539–45.
- [29] Kim HJ, Paek SH, Kim JY, Lee JY, Lim YH, Kim MR, Kim DG, Jeon BS. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1889–94.
- [30] Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–34.
- [31] Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L, Mauguere F. Positron emission tomography to study central pain integration. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:341–51.
- [32] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:672–4.
- [33] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91–5.
- [34] Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079–91.
- [35] Maihofner C, Herzner B, Otto Handwerker H. Secondary somatosensory cortex is important for the sensory-discriminative dimension of pain: a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2006;23:1377–83.
- [36] Martinez-Martin P, Valdeorriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumbia J, Ferrer E. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:372–7.
- [37] Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnroona S, Vollmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironelli A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:578–86.
- [38] Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMIP survey. *Mov Disord* 2008;23:1361–9.
- [39] Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000;30:263–88.
- [40] Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–71.
- [41] Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnroona S, Kulisevsky J, Albanese A, Vollmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironelli A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240–9.
- [42] Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valdeorriola F, Martí MJ, Tolosa E, Chaves ML. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:2162–9.
- [43] Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:66–71.
- [44] Spielberger S, Wolf E, Kress M, Seppi K, Poewe W. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1367–8. author reply 1368–1369.
- [45] Templer P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003;60:78–81.
- [46] Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials. *PAIN[®]* 2008;136:117–24.
- [47] Vitek JL. Long-term benefit from deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: is it for everyone? *Alzheimers Res Ther* 2012;4:13.
- [48] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63–73.

II. *Autres publications*

Outre la rédaction des publications relatives aux études présentées dans ce manuscrit de thèse, nous avons également participé à l'écriture d'une revue de littérature traitant des traitements analgésiques actuels et futurs pour les douleurs dans la maladie de Parkinson. Cette revue a été publiée en juin 2012 dans la revue *Expert Opinion on Emerging Drugs* :

Expert Opin. Emerging Drugs

Review

Emerging analgesic drugs for Parkinson's disease

Santiago Perez-Lloret, Maria Veronica Rey, **Estelle Dellapina**, Jean Pellaprat, Christine Brefel-Courbon & Olivier Rascol

La revue est présentée en annexe page suivante.

1. Background
2. Medical need
3. Existing treatments
4. Market review
5. Current research goals
6. Scientific rationale
7. Competitive environment
8. Potential development issues
9. Conclusion
10. Expert opinion

Emerging analgesic drugs for Parkinson's disease

Santiago Perez-Lloret, Maria Verónica Rey, Estelle Dellapina, Jean Pellaprat, Christine Brefel-Courbon & Olivier Rascol¹
¹*Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology, Toulouse, France*

Introduction: Pain affects between 40 and 85% of Parkinson's disease (PD) patients. It is a frequently disabling and overlooked feature, which can significantly reduce health-related quality of life. Unfortunately, there are no universally recommended treatments for this condition.

Areas covered: Evidence about the efficacy and safety of available analgesic treatments is summarized in this review. Potential targets for upcoming therapies are then discussed in light of what is currently known about the pathophysiology of pain in PD. Protocols for efficacy and safety assessment of novel analgesic therapies are discussed. Finally, critical aspects of study protocol design such as patient selection or outcomes to be evaluated are discussed.

Expert opinion: Preliminary results indicate that chlorzoxazone, cranial electrotherapy stimulation, rosiglitone, subthalamic or pallidum nuclei stimulation or lesion or levodopa could be effective for treating pain in PD. Similarly, some case reports indicate that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or apomorphine could be effective for relieving painful off-period dystonia. Clinical trials with rTMS or oxycodone/naloxone prolonged-release tablets for neuropathic pain or botulinum toxin for off-period dystonia are underway. Success of clinical trials about analgesic strategies in PD will depend on the selection of the right PD population to be treated, according to the type of pain, and the proper selection of study outcomes and follow-up of international recommendations.

Keywords: analgesic treatment, botulinum toxin, cranial electrotherapy stimulation, dopamine agonists, duloxetine, levodopa, non-motor symptoms, outcome evaluation, pain, Parkinson's disease, patient selection, repetitive transcranial magnetic stimulation, surgical treatment for PD

Expert Opin. Emerging Drugs (Early Online)

1. Background

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative condition [1] affecting more than 1 million people worldwide [2,3]. It is characterized by a progressive degeneration not only of the dopaminergic nigrostriatal pathway, but also of many other central and peripheral neural systems [4]. The involvement of such dopaminergic and non-dopaminergic systems is responsible for the occurrence of the motor and non-motor parkinsonian symptoms. Non-motor symptoms and their management are now recognized as an important unmet need in PD [5]. They affect the great majority of PD patients and may sometimes be more closely related to reduced quality of life than the core motor symptoms [6,7]. It has also been shown that significant health gains could be achieved if non-motor symptoms, such as pain, depression or insomnia, were treated since the onset of the disease [8].

Pain is a frequent non-motor parkinsonian symptom, contributing significantly to disability and reduced health-related quality of life in PD [9]. In the remaining part of this section, we will briefly review its epidemiology and pathophysiology.

5. Perez-Lloret et al.

5.1 Pain classification and prevalence in PD

Pain prevalence in PD, ranging from 40 to 85% according to a recent systematic review [10], is greater than that in the general population [10-15]. The variability in pain's prevalence figures in PD may be accounted for by lack of standard definition or systematic assessment of the different types of pain associated with PD [9]. In fact, no international validated classification system has yet been proposed to describe pain, which is nowadays described according to variable approaches including its relationship with dopaminergic clinical response [9], its clinical features [21] or its association with other PD features (time of onset, laterality, etc.) [15]. These different approaches illustrate the fact that pain in PD is a heterogeneous condition, with multiple origins and mechanisms. It has been suggested that PD-related pain is the pain that starts after PD diagnosis, responds to antiparkinsonian treatment, is more prominent on the side maximally affected and/or that does not have any other clear cause [13,17].

5.2 Mechanism of pain in PD

From a pathophysiological perspective, pain can be broadly divided into two main categories: 'nociceptive' and 'neuropathic' pain. Schematic representation of pain and basal ganglia circuits in normal conditions and in Parkinson's disease is offered in Figure 1. Nociceptive pain can be defined as pain arising from actual or potential damage to non-neural tissue and being due to the activation of nociceptors. Among such pains, we can cite dystonia-related pains located in toes, feet and more rarely in hands, occurring during off-periods such as early in the morning or biphasic beginnings-of-dose or end-of-dose painful dyskinesias [20,22]. Similarly, pain symptoms arising from skeletal or articulation deformations, from parkinsonian rigidity or from postural abnormalities, can also be classified as nociceptive pain [21]. It can be supposed that such conditions could lead to an overstimulation of peripheral nociceptors and thus to the occurrence of pain. Therefore, this type of pain seems to be closely related to motor symptoms of the disease. Nonetheless, altered central processing of pain stimuli in PD could also play a role, as discussed in the following paragraphs.

The second main type of pain, corresponding to neuropathic pain, is defined as 'pain caused by a lesion of the central or peripheral somatosensory system' leading to central or peripheral neuropathic pain respectively. Pathophysiological mechanisms underlying such pains in PD are not well understood, but several pieces of evidence suggest a role of altered pain processing. For example, lowered subjective [13,23-26] and objective pain thresholds measured by recordings of the nociceptive flexion reflex [26,28,31] and pain tolerance [25,29] were found in painful and pain-free PD patients compared with healthy subjects. In addition, positron emission tomography (PET) studies, performed both in non-painful patients and in patients suffering from PD-related neuropathic pain, showed abnormal hyperactivations in nociceptive brain areas underlying sensory-discriminative, affective and cognitive

aspects of pain, during experimental painful stimulations [28]. Arguments supporting abnormalities of pain perception in PD are also provided by electrophysiological studies recording nociceptive laser-evoked potentials (LEPs) in PD patients [29]. Involvement of basal ganglia dysfunction following nigrostriatal denervation in the genesis of neuropathic pain in PD has been suggested by the finding that levodopa normalized pain perception abnormalities [23,27,30]. However, the finding that apomorphine did not modify pain perception [32] further suggests the potential importance of non-dopaminergic systems, such as the noradrenergic or serotonergic ones.

A possible peripheral origin for neuropathic pain in PD has been also suggested by studies showing a decreased density of unmyelinated nerve fibers in sural nerve of PD patients [33] or a loss of epidermal nerve fibers and Meissner's corpuscles in epidermal tissue of PD patients [36].

2. Medical need

Pain is a frequently overlooked characteristic of PD, but can be severe enough to overshadow the motor symptoms of the disorder [21].

Quality of life has been shown to be reduced in PD patients with pain [33,34].

Improvement of patients' quality of life is one of the most important goals of antiparkinsonian treatment [37]. Treatment of pain has the potential to significantly improve PD patients' well-being [38]. Therefore, every effort should be placed in diagnosing and treating this condition.

3. Existing treatments

Treatment of pain in PD depends on many factors, including its cause and relationship with PD. For example, suggested treatments for musculoskeletal pain of parkinsonian origin are adjustment of dopaminergic therapy, physical therapy, exercise programs or analgesics [9,21]. Dystonic pain may be treated by adjusting dopaminergic therapy or botulinum toxin or by stimulation of pallidum or subthalamic nuclei [36]. Finally, no treatment can be recommended nowadays for neuropathic 'central' pain [21]. Nonetheless, some authors suggest that it might be dopamine-mediated and might respond to dopaminergic therapy [39].

In this section we will discuss the scientific evidence about the efficacy and safety of available treatment for pain in PD. We will discuss only 'therapeutic' trials (i.e., studies aimed at assessing the therapeutic potential of drugs or devices). A summary of most relevant studies is offered in Table 1.

3.1 Pharmacological treatments

3.1.1 Dopaminergic agents

As reviewed earlier, basal ganglia are related to processing of pain information [20]. Interestingly, dopamine exerted an inhibitory effect of pain-evoked stimuli in rats [16], thus supporting a possible clinical analgesic effect. Moreover, in

Author (Year)	Study design	Sample size	Treatments	Outcome	Results
Nabe 2009 [50]	Open-label uncontrolled	15 fluctuating PD patients with pain of any origin	Acute levodopa challenge	VAS pain score	7.0 ± 1.2 in the off-state vs 3.4 ± 1.9 in the on-state ($p < 0.001$)
Frankel 2000 [51]	Case series	50 PD patients	Apomorphine subcutaneous intermittent or continuous infusion	Descriptive	Three patients reported relief of pelvic pain and two of partial morning dystonia
Trenkwalder 2011 [57]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	287 PD patients with morning akinesia	Rotigotine 2 – 16 mg/day	11-point Likert pain scale	Baseline-to-placebo difference: -0.77 ($p < 0.01$)
Briefel-Courbon 2009 [58]	French System of Health Insurance during 2005	Diabetic = 11,329 Osteoarthric = 11,200	Analgesics according to WHO ladder classification	Total or chronic analgesic prescription	Total prescription: 82, 82, 90, 77% Chronic prescription: 33, 26, 22, 20%
Muller 2011 [56]	Observational, cross-sectional	4066 PD patients	Analgesics according to WHO ladder classification	Quality of life by EQ-5D	EQ-5D score was higher in subjects on pain drugs compared with subjects not on pain drugs
Djalenti 2007 [52]	Open-label, uncontrolled	20 PD with pain not related to dystonia, akinesia or back	Duloxetine 60 mg per day during 6 weeks	VAS pain score	7.6 ± 3.2 vs 4.2 ± 2.6 (pre- vs post-treatment; $p < 0.001$)
Ortina 2012 [68]	Open-label, uncontrolled	69 PD patients reporting pain of any origin	STN-DBS	VAS pain score	Significantly reduced at 2, 6 and 12 months (-75, -69, -80%, all p -values < 0.01)
Honey 1999 [74]	Open-label, uncontrolled	21 PD patients reporting pain of any origin	Faldotonyl	VAS pain score	Significantly reduced by 5 or 4 points after 6 or 52 weeks (all p values < 0.01)
Finola 2010 [64]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	13 PD patients with chronic musculoskeletal pain not necessarily related to PD	Canal electrotherapy	Daily pain rating by a NRS	Change in pain scores: Active = -1.14, sham = -0.23 ($p < 0.05$)
Kodama 2011 [60]	Case report	One patient with painful off-period dystonia	One patient with painful off-period dystonia	VAS pain score	3.5 points reduction ($p < 0.05$)
Frutkin 2009 [59]	Open-label uncontrolled	15 fluctuating PD patients with pain of any origin	Acute levodopa challenge	VAS pain score	7.0 ± 1.2 in the off-state vs 3.4 ± 1.9 in the on-state ($p < 0.001$)

WHO ladder classification: Step 1 = non-opioid drugs (e.g. paracetamol or nonsteroidal anti-inflammatory drugs); Step 2 = weak opioids such as tramadol, codeine or dextropropriphenol; Step 3 = strong opioid such as morphine, fentanyl, buprenorphine or oxycodone or equianalgesic (e.g. antidepressants, anticonvulsants or steroids).
 Only most representative studies (e.g. those with largest samples or with most robust design) in each category are included in this table.
 NRS: Numerical rating scale; PD: Parkinson's disease; rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation; STN-DBS: Subthalamic nuclei deep brain stimulation; VAS: Visual analog scale.

Table 1. Most representative studies about analgesic therapies in Parkinson's disease.

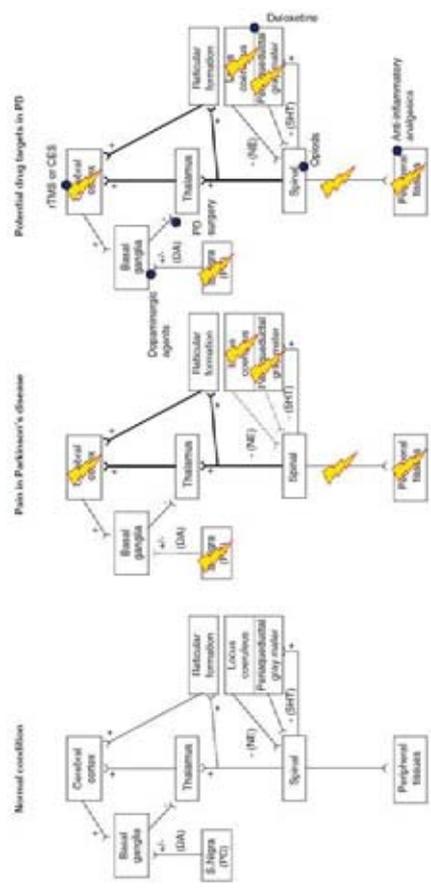


Figure 1. Schematic representation of pain or basal ganglia circuits in normal conditions and in Parkinson's disease (PD; left and central panel). Potential alterations leading to pain in PD are marked with thunders. In the right panel potential target for analgesic therapies are shown. See text for detailed discussion about pain mechanisms, and potential therapeutic targets. STN: Subthalamic; CES: Canal electrotherapy; Stimulation; DA: Dopamine; NE: Norepinephrine; FC: Fos; Compacta; rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation.

one study it has been shown that 45% of patients reported less pain while in on-state as compared with the off-state [60]. Nonetheless, clinical evidence about the efficacy of dopaminergic agents such as levodopa or dopamine agonists for pain treatment is scarce. In most clinical trials, back or chest pain has been nonsystematically explored as an adverse event, without significant results. Abdominal pain can also be a side effect of drugs such as entacapone [61]. Such results will not be herein reviewed. Finally, it should be also mentioned that generalized pain can also be observed as a part of a withdrawal syndrome to dopamine agonists in some PD patients [62]. Although some clinical case reports have suggested an analgesic effect of levodopa on herpetic neuropathic pain, bone pain from breast cancer or diabetic polyneuropathy [63-65] and in rat models of neuropathic pain [66], its analgesic effects have seldom been evaluated, as opposed to its motor effects [67].

Joint levodopa has been shown to significantly improve the 'miscellaneous' subscore from the Nonmotor Symptoms Scale [66], which includes pain among other symptoms. In the ELLDOPA study, leg pain was explored as an adverse event, but its frequency was reduced after levodopa in a dose-related fashion [68]. Pain intensity was also evaluated by means of a 10-cm visual analog scale (VAS) before and after a suprathreshold levodopa acute test in 15 PD patients without off-dystonia or restless legs syndrome [69]. VAS scores were 7.0 ± 1.2 in the off-state vs 3.4 ± 1.9 in the on-state ($p < 0.001$). Reductions in pain intensity correlated

with improvements in motor function after levodopa ($p = 0.04$).

As is the case with levodopa, incident reports suggest that pramipexole, a D2 dopamine agonist, may be effective for pain treatment. Pramipexole 0.75 mg improved pain in a 68-year-old woman with burning mouth syndrome [51]. Pramipexole (up to 4.5 mg/day) has also been tested in 60 patients with fibromyalgia in a 14-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [52]. VAS scores decreased by -2.48 ± 0.38 cm in the pramipexole group vs -0.71 ± 0.54 cm in the placebo group ($p = 0.008$). No significant differences were noted in depression scores.

Notwithstanding, pramipexole's analgesic effects have been seldom explored in PD. The only available evidence comes from a study about pramipexole's antidepressant effects in which pain was a secondary outcome [53]. There were 296 PD patients in this 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Depression scores, as assessed by Beck Depression Scale, decreased by 5.0 points in the pramipexole group and 4.0 points in the placebo group ($p = 0.01$). Pain scores, as assessed by a 0 – 10 cm VAS, decreased by 3.5 or 3.0 in pramipexole or placebo group ($p = 0.8$). Patients were not selected according to pain, so these results may not reflect the potential analgesic effect of pramipexole in PD.

Bromocriptine's analgesic effects have also been studied as a secondary outcome in a 14-year open pragmatic multicenter trial, in which 782 patients were randomized to L-dopa + decarboxylase inhibitor (DCC), L-dopa + DDC1 + selegiline

or bromocriptine [86]. No differences were found in bodily pain scores as assessed by Quality of Life SF-36 scale. Apomorphine was effective for the relief of otherwise intractable pain in a 68-year-old patient [9]. In this patient, severe, sharp, boring pain occurred during the off-state. Treatment with regular analgesics, nerve blockade or different regimens of amputations drugs had no effects. On the contrary, apomorphine injections provided dramatic, immediate relief in an abortive fashion that lasted more than 3.5 years. In a case series dealing with efficacy of apomorphine for the treatment refractory off-period disabilities, three patients reported relief of pelvic pain and two of painful morning dystonia [94].

Ropivacaine's analgesic effects have been studied in the RECOVER study, a double-blind, placebo-controlled trial, of 287 PD patients with unsatisfactory early-morning motor symptom control [97]. Sleep and nocturnal disability were assessed using the PDSS-2 scale as a primary efficacy endpoint. The PDSS-2 is a multi-item Likert-type scale, which includes some measures of pain such as painful posturing in the morning or nocturnal pain in arms or legs. Both measures were significantly improved by ropivacaine as compared with placebo. Daily pain was also explored by means of an 11-point Likert pain scale. Results showed greater improvements with ropivacaine than placebo from baseline to end of treatment (4.77 points, $p < 0.008$).

3.1.2 Analgesics consumption

450 French PD outpatients were evaluated in the DoPaMip study [98]. Patients suffering from chronic pain related or unrelated to PD were compared. Less patients with PD-related pain took an analgesic during the previous month than patients with pain unrelated to PD or patients with chronic disorders other than PD (50.3 vs 67.6% or 70.2%, $p < 0.01$). Patients with PD-related pain took significantly less non-opioid analgesics as compared with the two other groups (34.1 vs 48.6% or 61.4%, $p < 0.01$). The authors suggested that these differences might reflect the fact that patients with PD pain reported less frequently such type of pain to their physician than other types of pain unrelated to PD, such as arthritis, which might be more effectively relieved by classical analgesics.

Analgesic use information according to the WHO ladder classification was also collected in the Northumbria Healthcare NHS Trust Parkinson's Disease Service (North Tyneside, UK) in 123 PD patients [97]. Out of the 72 patients (58.5%) who were taking one or more analgesics: 12.2% took nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID); 50.4% paracetamol/acetaminophen; 25.2% took weak opioids and no patients were on strong opioids. Co-analgesics such as antidepressants, antiepileptics, muscle relaxants or serotonins were consumed by 8.9, 0.8, 0.8 or 0% respectively. Out of the 83.9% PD patients who had intermittent pain, 41.5% were on no analgesic. Authors suggested that analgesics were probably underused in PD.

treatment (respectively, 15.1 ± 5.9 vs 9.4 ± 6.7 $p < 0.003$; 66.2 ± 21.5 vs 43.6 ± 28.5 $p < 0.0009$ or 7.6 ± 3.2 vs 4.2 ± 2.6 $p < 0.0001$). Conversely, depression as evaluated by Beck depression scale or quality of life as assessed by PDQ-39 score in off-state was 1.7 ± 1.0 before surgery compared with 0.3 ± 0.6 or 0.4 ± 0.6 at year 1 or 2 (both $p < 0.01$) [71].

Our group has recently conducted a double-blind, randomized, crossover trial to investigate the potential effect of STN-DBS on pain in 16 PD patients, of whom 8 suffered from PD-related neuropathic pain. Subjective pain threshold as assessed by thermotest as well as pain-induced cerebral activity measured by PET was compared with stimulator ON or OFF (personal communication). STN-DBS significantly raised subjective pain threshold and reduced pain-induced cerebral activity in the somatosensory cortex (BA40), a brain area underlying sensory-discriminative aspects of pain in the group of PD patients with PD-related neuropathic pain but not in non-painful patients. Results will be published soon.

The effects of pallidotomy on PD pain have not been systematically explored. Kim and colleagues reported in a systematic review that pallidotomy had 'a very good effect' on one patient suffering from painful muscular spasms [22,23]. In a set of patients, UPDRS item 17 score in off-state improved at 3 and 6 months, but not at 12 months [72]. In another study, 21 patients identified as having pain related to their PD were evaluated before and after pallidotomy [74]. All patients described the severity of their pain according to an ordinal scale (0–10 points) preoperatively and at 6 weeks and 1 year postoperatively. Preoperative overall pain scores were significantly decreased at both 6 weeks by 5 points ($p < 0.001$) and 1 year by 4 points ($p = 0.001$) postoperatively. At year 1, 50 and 63% of patients with musculoskeletal or somatic pain related to PD reported resolution of their pain. On the contrary, no patient with dystonic or central pain reported resolution, while 50% patients with dystonic pain reported some improvement. Finally, the effects of pallidotomy on pain were explored in 16 patients. Pain's severity was described by the patients according to an ordinal scale ranging from 0 to 4. The rating for each off-symptom was applied to six different parts of the body (neck, trunk, upper and lower extremities at each side) resulting in a maximal total score of 24 points. Follow-up assessments were performed between 3 and 5 days postoperatively, at 3 months, and at 1 year after surgery. Pain score was 9.0 ± 5.3 at baseline, 2.4 ± 5.2 at day 5, 2.9 ± 4.3 at month 3 and 2.6 ± 2.8 at month 12. Scores were reduced by 73.3% at day 5 ($p = 0.009$), by 67.3% at month 3 ($p = 0.009$) and by 71.1% at month 12 ($p = 0.009$).

3.2.2 Transcranial magnetic stimulation

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive brain stimulation technique used for clinical and research purposes. This device modulates brain activity by applying a focal and transient magnetic field over the cerebral cortex, inducing electric currents in neuron networks (Faraday's law of induction). The efficacy of rTMS depends on the intensity of the magnetic field, the number of pulses, the frequency, the site of stimulation, and the patient's characteristics. In a study by Kim and colleagues, rTMS was used to treat pain in 16 PD patients. The severity of pain was described by the patients according to an ordinal scale ranging from 0 to 4. The rating for each off-symptom was applied to six different parts of the body (neck, trunk, upper and lower extremities at each side) resulting in a maximal total score of 24 points. Follow-up assessments were performed between 3 and 5 days postoperatively, at 3 months, and at 1 year after surgery. Pain score was 9.0 ± 5.3 at baseline, 2.4 ± 5.2 at day 5, 2.9 ± 4.3 at month 3 and 2.6 ± 2.8 at month 12. Scores were reduced by 73.3% at day 5 ($p = 0.009$), by 67.3% at month 3 ($p = 0.009$) and by 71.1% at month 12 ($p = 0.009$).

Recently a set of 69 patients who were identified as experiencing preoperatively PD-related pain were followed up prospectively for 12 months after STN-DBS [98]. All patients described the severity of their pain according to a VAS preoperatively and at 2 weeks, 6 months and 12 months postoperatively. The overall mean VAS score was significantly decreased postoperatively by 75, 69 and 80% at 2 weeks and 6 or 12 months, respectively ($p < 0.001$). At 12 months, six patients (three with somatic back pain and three with radicular pain) required additional spinal surgery to alleviate the pain severity. In this study, patients with central pain were poor responders. This finding is not universal, since a low

treated by NSAIDs, whereas surgery may be indicated for radicular pains.

Regarding PD-related pains, effective analgesic treatments should be selected based on the presumed origin of pain. This is a crucial issue since treatments may not be equally effective for all types of pains. For example, apomorphine appears to be ineffective for increasing pain thresholds in patients with neuropathic pain [20], but was suggested as an effective treatment for painful dystonia [50].

Identification of the relationship between pain and dopaminergic drugs appears to be equally important. For example, off-related pain of nociceptive origin may be effectively treated by modification of dopaminergic therapy, which at the same time can worsen pain during on-state.

Finally, safety is always a critical issue in pharmacotherapy. As usual, risk/benefit ratio for each patient should be evaluated before initiating any analgesic treatment in PD. For example, opiates should be used with caution as they may worsen parkinsonism according to primate studies [98] and to some case reports [99,101].

5.2 Does pain treatment improve quality of life in PD?

Chronic pain is a significant health issue often associated with negative physical, psychological and social sequelae, which often lead to reduced health-related quality of life [102]. Similarly, pain is related to reduced quality of life in PD [58,96], as mentioned earlier. Thus, effective analgesic treatment should not only reduce pain intensity in the short term, but also significantly improve quality of life.

Analgesic treatment of patient with neuropathic pain has been shown to improve quality of life [103]. In PD, subjects on analgesics reported higher quality of life [86]. Nonetheless, quality-of-life improvement after analgesic treatment may not always depend on pain intensity reduction [104]. For example, we observed that pregabalin's sleep-promoting effects were more closely related to improved quality of life as compared with its analgesic effects in a group of patients with neuropathic pain [105]. These results suggest that drugs with pleiotropic effects may have greater chances of improving life quality than analgesics devoid of other actions. Quality of life should be systematically explored in studies about pain in PD.

6. Scientific rationale

In this section we will review the potential sites of action for main types of pain in PD. Schematic representation of principal alteration leading to pain in PD is offered in Figure 1.

6.1 Nociceptive pain

As discussed earlier, nociceptive pain can be defined as pain arising from actual or potential damage to non-neural tissue and being due to the activation of nociceptors. In PD they appear to be related to rigidity, akinesia or dystonia [71].

the end of each 40-min cranial electrotherapy stimulation session during the 42-day trial. Average pre- and post-session pain ratings were calculated, which constituted the principal outcome of the study. Patients assigned to active treatment had higher Hoehn & Yahr score (4.3 vs 1.7% in stage III) and longer PD duration (15.2 vs 5.2 years). For the active group, the average daily rating was 4.89 ± 1.22 before and 3.75 ± 2.04 after the sessions yielding an average decrease of 1.14 ± 1.21 points (Wilcoxon $Z = -2.20$, $p = 0.028$). For the sham group, the average rating was 3.82 ± 1.76 before and 3.59 ± 1.75 after yielding an average decrease of 0.23 ± 0.33 (Wilcoxon $Z = -1.36$, $p = 0.173$). The average difference between the groups in change scores (1.14 versus 0.23) was significant (Mann-Whitney $U = 7.00$, $p = 0.045$), indicating that pain reduction in the active group was greater than that in the sham group. Most frequent adverse events were pubing, tickling or tingling sensations on ears ($n = 3$, all in the active group). Other reports included tender ears (one case), pins-and-needles sensation near the bladder (one case), warm ears (one case) and headache after one session (one case). No serious study-related adverse events occurred during this study.

4. Market review

General population estimates of incidence for PD range from 1.5 to 26 per 100,000 person-years [95,96]. Worldwide estimates of PD are projected to increase to 8.67 million by 2030 [97]. Between 40 and 85% of PD patients suffer from pain. As commented earlier, it has been suggested that analgesics are underused in PD [7]. These data suggest that an important and growing number of PD patients who should be on an effective analgesic treatment remain untreated. Such number may be as high as 3.69 million patients by 2030, based on previously mentioned data and assuming that 85% of PD patients will suffer from pain, 50% of whom will be untreated.

5. Current research goals

Nowadays the most important research goals seem to be related to the correct selection of treatments according to patients' characteristics, as well as the effect of analgesic treatment over quality of life in painful PD patients. We will review the most important aspects of these basic questions.

5.1 Which treatment for which patient?

As commented earlier, pain in PD has many origins. Generally, they can be classified as pains of nociceptive or neuropathic origins [21]. Moreover, patients may be affected by pains of different origin at the same time [10]. Therefore, it seems important to correctly identify the cause of each pain before treatment initiation. Firstly, pains unrelated to PD should be promptly identified and treated accordingly. For example, osteoarthritic pains can be efficaciously

on different parameters: site of stimulation, frequency, intensity and number of stimulations.

rTMS has now been used for therapeutic or research purposes in pain for more than 10 years [75-78]. In general, results indicate that a single session of high-frequency rTMS (2-5 Hz) applied over the primary motor cortex (M1) has an analgesic effect in patients suffering from neuropathic pain [79-81]. Multiple sessions appear to increase the amplitude and the duration of the rTMS effect [82]. The mechanism of action remains unclear, but some studies documented that rTMS applied over M1 modulated the activity of brain areas involved in pain processing such as the thalamus, the insular cortex and the anterior cingulate cortex (ACC) [80]. Analgesia seems to be produced by modulation of the pyramidal tract and the medial nociceptive pathway (ACG, and prefrontal cortex) [83-87]. A recent study suggested that such effects may also involve the endogenous opioid system [88].

In PD, rTMS have been shown to reduce bradykinesia and improve gait [91]. According to a recent case report, it could also be effective for treating painful off-dystonia [90]. The patient underwent 0.9-Hz subthreshold rTMS sessions over contralateral primary motor area and supplementary motor area. rTMS over the primary motor area significantly reduced the painful dystonia and walking disturbances but repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor area did not.

Further investigations are required to improve the therapeutic potential of rTMS in neuropathic pain, particularly by studying the best combination of stimulation parameters. rTMS appears to be a useful technique to explore the neurophysiology of pain and, consequently, to find therapeutic targets in the near future.

5.2.1 Cranial electrotherapy stimulation

Cranial electrotherapy stimulation is a noninvasive technique involving the application of a small amount of electric current through the head via ear-clip electrodes. Its analgesic effects have been shown in animal models [91] and in patients with spinal cord injury [92]. In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 119 patients with chronic pain used either a cranial electrotherapy stimulation device or an active placebo device [93]. Pain level decreased significantly in the cranial electrotherapy stimulation-treated group compared with the active-placebo group 3 weeks after the end of treatment ($p = 0.0017$).

The efficacy of cranial electrotherapy stimulation was evaluated in 13 PD patients with at least one chronic musculoskeletal pain in the lower back and/or lower extremity lasting more than 6 months [94]. Pain was not necessarily PD related. Subjects were randomized to use active or sham devices for 40 min each day at home for 6 weeks. Active devices provided subsidiary stimulation of 100 microamperes. Patients and investigators were blinded to study treatments. The participants were instructed to provide daily pain ratings on a 0 to 10 scale immediately before and immediately after

resulting in muscle or joint persisting stretching, which in turn may result in inflammatory lesions. Therefore, anti-inflammatory agents, such as NSAIDs, might be effective for this kind of pain [106]. Drugs enhancing inhibitory descending analgesic pathways, such as opioids or serotonergic or noradrenergic antidepressants should also be effective [107]. Similarly, therapies affecting central processing of pain stimuli, such as cranial electrotherapy stimulation or transcranial magnetic stimulation, could be effective as well. Finally, all agents relieving akinesia and/or dystonia, such as levodopa or dopamine agonists [108], may also constitute effective treatments.

6.2 Neuropathic pain

As discussed earlier, basal ganglia dysfunction resulting from dopaminergic denervation appears to be involved in the pathophysiology of neuropathic pain in PD, among other mechanisms. Thus, it can be suggested that dopaminergic replacement therapy might be effective for treating this kind of pain. If this would be true, then pain threshold should be raised by such treatments. Interestingly, while levodopa was effective for increasing them [20], apomorphine was not [25], thus pointing out the probable relevance of non-dopaminergic mechanisms. Therefore, modification of nor-epinephrine or serotonergic central pathways may represent an interesting target for treating these kinds of pain. On the other hand, anti-inflammatory therapy may not be effective for neuropathic pain, while opioids may still be efficacious, based on its effects over descending inhibitory pain pathways [107].

7. Competitive environment

Scientific evidence about the efficacy and safety of current treatments for pain is weak in the majority of cases. For example, dopamine agonists represent promising options, but their analgesic effects have not been studied by specific randomized controlled clinical trials. This is the case of rosiglitone, for which an analgesic effect was detected, but as a secondary outcome. Similarly, promising analgesic effects of duloxetine have been observed in an uncontrolled open-label study, but not further studied. These drugs are currently available in the market and are indicated for the treatment of PD-related conditions, which makes it easy to further study their effects in patients. Documentation of analgesic effects may provide some marketing advantages *vis-à-vis* to other drugs in the same market. This might be significant for 'saturated' markets, such as those of dopamine agonist or antidepressants.

On the other hand, new treatments are also welcomed, as available treatments may not be effective for all kind of pains or might not be well tolerated by all patients. A search in clinicaltrials.gov and Pharmaprojects (copyright to Cline Drug Intelligence, an informa business) databases about new treatments for pain in PD was conducted. We will discuss

movement, which is very uncomfortable (difficult to walk) and painful for the patient. Botulinum toxin injections seem to be efficient to treat this dystonia. However, studies on this topic are few and very imprecise. Therefore, this controlled, double-blind, randomized study was envisaged to show that intramuscular injections of botulinum toxin are beneficial to reduced dystonia and associated pain in patient with foot dystonia as compared with placebo injections (NCT00909883, sponsored by University Hospital, Clermont-Ferrand in collaboration with Merz Pharma France). In this study, 45 patients with PD and foot dystonia will be assigned to receive placebo or toxin injection in the extrinsic or intrinsic foot muscles. Before and 1 month after injections, pain will be evaluated by VAS scales, dystonia by Burke scale, clinical improvement by CGI scale and quality of life by PDQ-39 scale.

7.2 Non-pharmacological treatments

7.2.1 Repetitive transcranial magnetic stimulation
A prospective, comparative, randomized, double blind, crossover study is being conducted by our group aiming at evaluating the effect of a high-frequency rTMS session, compared with a sham stimulation, applied over the primary motor cortex, on the heat pain threshold in PD (Identifier: NCT01275573, Sponsor: University Hospital, Toulouse). The research hypothesis is that a 20 Hz rTMS session could modify the nociceptive threshold perception in PD by modulating nociceptive cortical area activity.

In this study, 19 PD patients (10 pain-free and 9 painful) will be included. Pain threshold using thermocool, clinical pain (VAS), depression and motor state (UPDRS III OFF) will be assessed before, 10 and 40 min after rTMS session, applied over the primary motor cortex. The procedure will be repeated 1 week later under the other rTMS conditions (i.e., either real or sham rTMS). The rTMS parameters were a frequency of 20 Hz, a duration of 26 min and an infra-threshold intensity (95% of the motor threshold).

8. Potential development issues

As has been discussed in earlier sections, there are few studies about safety and efficacy of intervention for pain in PD. On the other hand, there are several treatment options in the 'pipeline' and many more will surely come. The success of such studies will depend on their capacity to match the right treatments for the right patients and on their methodological design. In this section, we will discuss these issues.

8.1 Patient selection

As discussed earlier, all treatments are not probably equally effective for all types of pains. Therefore, selection of the right patient group according to the mechanism of action of the investigational product is a crucial issue. In PD, pain can be classified according to their physiopathology or according to their relationship with PD [7,21,36]. Such classifications can

the results of such search in this section. Principal characteristics of clinical trials retrieved in these databases are depicted in Table 2. Principal targets and action mechanisms of drugs are shown in Figure 1.

7.1 Pharmacological treatments

7.1.1 Oxycodone/naloxone prolonged-release tablets
Oxycodone/naloxone prolonged-release tablet (ONN PR) is a prolonged release tablet consisting of oxycodone and naloxone in a 2:1 ratio. Due to the local competitive antagonism of the opioid receptor-mediated oxycodone effect by naloxone in the gut, naloxone reduces opioid-associated bowel dysfunction. If effective pain relief can be achieved with an analgesic without such side effects, this could reduce the need to increase the dose of dopaminergic medications to manage pain, and, therefore, reduce the negative side effects of dopaminergic therapy described above. Given the prevalence of constipation in this patient population, the bowel sparing effects of the ONN PR combination treatment may provide an ethical rationale for its use over that of other opioids.

The objective of this study is to demonstrate superiority of ONN PR compared with placebo with respect to analgesic efficacy in subjects with chronic severe pain associated with PD, as assessed by averaged 24-h pain scores collected for 7 days prior to the clinic visits. A secondary objective is to examine whether ONN PR may offer any additional benefits to the patients' quality of life or symptoms of PD. CT identifier is NCT01439100 and the sponsor is Mundipharma Research GmbH & Co KG. For this study, 172 PD patients with an average pain score of 6 or above on an 11-point numerical rating scale (NRS), over the previous 7 days, and who are likely to benefit from WHO step III opioid therapy will be recruited.

7.1.2 Duloxetine

A double-blind, randomized, placebo-controlled study is currently being conducted by our group in order to investigate the duloxetine's effects on pain thresholds (Identifier: NCT01504178, Sponsor: Toulouse University Hospital). Thirty-six non-painful PD patients will follow a 28-day treatment course with duloxetine 60 mg/day. Subjective and objective pain thresholds will be evaluated before and after such treatment period. Patients will be randomly divided into three groups according to which treatment they will receive immediately before the second pain threshold evaluation. The first group will receive a single dose of duloxetine, the second one a single dose of levodopa and the third one placebo.

This trial has been set up in order to further explore the involvement of noradrenergic and serotonergic systems in pain perception abnormalities.

7.1.3 Botulinum toxin injection for foot dystonia

Foot dystonia is frequently observed in patients suffering from PD. It is characterized by an abnormal involuntary

Trial ID	Study design	Sample size	Treatments	Primary outcome	Secondary outcome
NCT01439100 (sponsor: Mundipharma)	Randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled	172 PD patients with pain of any origin	Oxycodone/naloxone prolonged-release tablets	7 days averaged 24-h pain NRS scores	Quality of life
NCT01504178 (Sponsor: Toulouse University Hospital)	Randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled	36 non-painful PD patients	Duloxetine 60 mg/day for 28 days. A single dose of duloxetine, levodopa or placebo before the second evaluation	VAS pain score	Systemic By Burke scale, clinical improvement by CGI scale and quality of life by PDQ-39 scale
NCT00909883 (Sponsor: Clermont-Ferrand University Hospital)	Randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled	45 patients with PD and foot dystonia	Botulinum toxin in the extrinsic or intrinsic foot muscles or placebo	20 Hz rTMS or placebo	Pain thresholds by Thermotest [®] motor state, VAS mood scale
NCT01275573 (Sponsor: Toulouse University Hospital)	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	19 PD patients (10 pain-free and 9 painful)	20 Hz rTMS or placebo	VAS pain score	Systemic By Burke scale, clinical improvement by CGI scale and quality of life by PDQ-39 scale

NRS: Numerical rating scale; VAS: Visual analog scale.

Table 2. Clinical trials of upcoming analgesic therapies in Parkinson's disease.

be seen as complementary pieces of information that needs to be combined in order to assure the recruitment of the targeted patients. For example, there is no use in recruiting patients with musculoskeletal pain, except if they are related to PD. Similarly, patients with neuropathic pain should not be targeted in a study about the efficacy of an anti-inflammatory analgesic.

In order to achieve a good matching between the investigational product and the targeted PD group, efforts will be necessary from scientists and from the medical community. The formers will have to ensure that the right PD group is targeted by thoughtfully analyzing actum mechanism of the investigational product. On the other hand, medical community needs to work on improved pain classification in PD as it is essential that it accurately reflects pain's physiopathology.

8.2 Outcomes

To facilitate the execution and interpretation of clinical trials of chronic pain treatments, the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) has recommended a set of core outcome domains and measures [10].

They recommended that six core outcome domains should be considered when designing chronic pain clinical trials. The five single most important core outcome domains are i) pain ii) physical functioning; iii) emotional functioning; iv) participant ratings of improvement and satisfaction with treatment and v) symptoms and adverse events [10]. The sixth domain refers to patient disposition through the trials (i.e., how many patients were recruited, randomized and followed until study end) as recommended by CONSORT statement [11]. All other outcomes should be evaluated only by validated tools. Table 3 summarizes proposed measures for each outcome.

In the majority of cases, pain intensity will constitute the principal outcome. It can be evaluated either by VAS, NRS and verbal rating scales (VRS) [10]. The committee recommended an 11-point (i.e., 0–10) NRS measure of pain intensity as a core outcome measure in clinical trials of chronic pain treatments. Pain should be ordinarily assessed by means of this scale during the 24-h time span preceding the visit, but pain during the past week or pain 'at its worst' or pain 'at its least' can also be used. In patients with cognitive impairment, NRS can be replaced by a VRS. Values of these scales should be analyzed not only as absolute changes in pain intensity but also as the percentages of patients obtaining reductions in pain intensity from baseline of at least 30% (i.e., a responder analysis). In PD, more than one type of pain may coexist in the same patient (26). These patients should probably be instructed to rate the intensity of targeted pain, thus not taking into account other pains.

Physical functioning or, more generally speaking, health-related quality of life should also be analyzed in chronic pain trials [10]. They can be either generic or specific for PD. Among the specific ones, the use of the Parkinson's

Table 3. Recommended core outcome measures for clinical trials of chronic pain treatment efficacy in Parkinson's disease.

Domain	Measure
Pain intensity (110)	11-point (0 - 10) numerical rating scale of pain intensity Categorical rating of pain intensity (none, mild, moderate, severe) in circumstances in which numerical ratings may be problematic Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39 or PDQ-8) Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) Parkinson's Impact Scale (PIMS)
Physical functioning and health-related quality of life (112)	Hamilton Depression Rating Scale Montgomery-Åsberg Depression Rating scale Beck Depression Inventory Geriatric Depression Scale Patient Global Impression of Change scale (PGIC)
Emotional functioning (115)	Passive capture of spontaneously reported adverse events Unified PD rating scale
Participants' overall evaluation of their treatment (110)	
Safety (110)	

Disease Questionnaire (PDQ-39), the PDQ-8 which is a short form of the preceding one, the Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire scale or Parkinson's Impact Scale, has been recently recommended (112). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), which has been developed to allow a meaningful evaluation of quality of life in PD (113), is probably the most frequently used one (112). Among the 39 questions, 2 refer to painful cramps or spasms or aches and pain in joints of body. Generic quality-of-life scale such as the EQ-5D or SF-36 may also be used (112). Evaluation of emotional status is particularly important in PD, as this is a usual symptom of the disease (114). Patients suffering from pain have been shown to be more severely depressed than their counterparts (16). There are several scales that can be used in PD, such as the Hamilton Depression Rating Scale, the Montgomery-Åsberg Depression Rating scale or the Beck Depression Inventory (115). They appear to be similar in terms of validity, reliability and limitations.

For the evaluation of participants' overall evaluation of their treatment, the Patient Global Impression of Change scale has been recommended (110). This measure is a single-item rating by participants of their improvement with treatment during a clinical trial on a 7-point scale that ranges from 'very much improved' to 'very much worse' with 'no change' as the midpoint.

Safety is usually evaluated in clinical trials by recording the occurrence of spontaneously disclosed adverse events or adverse drug reactions. In PD it is also important to evaluate disease severity by the Unified PD rating scale, to exclude any untoward effect in this domain. This, for example, may be the case with opioids, as was discussed earlier.

9. Conclusion

Pain is a frequent and disabling feature of PD for which there are no current universally recommended treatments. The first

therapeutic strategy might probably be dopaminergic therapy optimization. Preliminary results indicate that doxoxetine, a norepinephrine and serotonin reuptake blocker, cranial electrotherapy stimulation, rosiglitone, a dopamine agonist, subthalamic or pallidum nuclei stimulation or lesion or levodopa could be effective treatments for pain in PD. Similarly, some case reports indicate that repetitive transcranial magnetic stimulation or apomorphine could be effective for relieving painful off-period dystonia. On the other hand, analgesics such as NSAIDs, which should be effective for treating PD-related pain of nociceptive origin, such as musculoskeletal or dystonia-related pain, are underused in PD.

The need of effective treatments has prompted the evaluation of new analgesic therapies in PD. Our group has recently finished a study about rTMS efficacy for neuropathic pain and results analysis is ongoing. Trials of OXN PR or of buprenorphin toxin for painful off-period dystonia are also underway.

10. Expert opinion

It is estimated that about 3 million PD patients will suffer from pain by 2030, of whom 50% will be untreated. Pain usually leads to reduced quality of life. Thus, pain treatment is not only an unmet medical need but also an interesting market.

PD-related nociceptive pain can probably be effectively treated by anti-inflammatory analgesics, such as NSAIDs, or by dopaminergic agents, such as levodopa or dopamine agonists. Nonetheless, further studies are needed in order to formally prove these hypotheses. It is possible that publication of such studies will boost the utilization of such drugs and thus enhance pain treatment in PD.

On the other hand, NSAIDs or dopamine agonists are not likely to be effective for neuropathic pain. Conversely, levodopa or drugs enhancing non-dopaminergic neurotransmission, such as doxoxetine, may offer relief for this kind of pain. Similarly,

modification of central pain stimuli processing by rTMS, cranial electrotherapy or DBS may also represent interesting alternatives, as they may treat pain while avoiding further increasing 'pill burden', which exposes patients to higher drug-drug interaction risk and thus to adverse drug reactions.

Follow-up of international recommendations is a key issue for the success of such trials. Pain intensity should be evaluated by NRS or by VRS if cognitively impaired patients are targeted. If patients suffer from more than one type of pain, all of them should be evaluated, while probably only the most important should be targeted. Evaluation of quality of life or patients' impression is also important. Effects of analgesics over quality of life need to be carefully

documented. Safety assessment should always include PD severity evaluation, as some treatments, such as opioids, may worsen parkinsonism. Last but not least, patient selection for such trials will remain problematic as long as a validated pain classification system is not developed.

Declaration of interest

C. Bretel-Courchon serves on a scientific advisory board for Medtronic, Inc., Boehringer Ingelheim and GlaxoSmithKline. O. Rascol has acted as an advisor for most drug companies developing antiparkinsonian medications. The other authors declare no conflicts of interest.

Bibliography

Papers of special interest have been highlighted as either of interest (♦) or of considerable interest (♦♦) to readers.

- Powers W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7):VII2-6
- Andlin-Sobocki P, Jansson B, Wridland HU, et al. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl 1):1-27
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53
- Jaliliger KA. Neuroepidemiology of sporadic Parkinson's disease: evolution and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8-30
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-74
- Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;210:12-16
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kuroki MM, et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406
- Shearer J, Green C, Caudill CE, et al. The impact of motor and non-motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012;258(3):462-8
- Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl 1):S33-6
- Bronn MP, Brankama MM, Pralijn J, et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012 Jan 9. doi: 10.1002/mds.24054
- A systematic review about pain prevalence in PD. *Becke AG, Loge JH, Rommagen A, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173-7*
- Bauer D, Eichler M, Gasser T, et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007;22:853-6
- Defazio G, Berardelli A, Falbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2009;65:1191-4
- Eckert F, Rozenberg S, Miraldi T, et al. Back problems in Parkinson's disease: an underrecognized problem. *Joint Bone Spine* 2006;73:298-302
- Graffigna B, Vingerhoets FJ, Bogardus J, et al. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:407-18
- Huang HA, Akat S, Gorvit H, et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:11-13
- Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:462-9
- Negró-Papa L, Rezaggi W, Bonaita D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPAIN survey. *Mov Disord* 2008;23:1361-9
- Quittenbaum BH, Grabin B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:129-36
- Quinn NP, Keller WC, Lang AE, et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-9
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):898-100
- A thorough review about pain in PD. *Goetz CG, Tanner CM, Ley M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-9*
- Bretel-Courchon C, Payan P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-63
- This study suggests the involvement of dopaminergic pathways in pain modulation in PD. *Ducloux B, Saffrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurement of pain sensitization in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:1717-5*
- Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, et al. Dopaminergic mechanisms in pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008;23:1689-95
- Mylus V, Esquis J, Teopker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:24-8
- Schickel P, Kusun H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:2162-9

28. Tinazzi M, Del VC, Deleato G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser-evoked potentials. *Pain* 2008;136:117-24
29. Zambini Maradei S, Tinazzi M, Vitellaro B, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:627-33
30. Ceccatelli M, A. Simmetta-Moroni M, Thalassinos C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1140-2
31. Peroutka A, Scudino G, Strass M, et al. Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):432-8
32. Delepois E, Geoddis-Mas A, Ory-Magne F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011;26:153-7
33. Results of this study suggest the involvement of non-dopaminergic pathways in pain in PD.
34. Kanda T, Takagishi H, Oda M, et al. Change of unmyelinated nerve fibers in spinal nerve in asymptomatic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 1996;91:11-54
35. Nakano M, Provisera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous desensitization. *Brain* 2008;131:1903-11
36. Roh JH, Kim BJ, Jung JH, et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2009;119:397-403
37. Müller T, Mählack S, Wolzall D. Pain perception, pain drug therapy and health status in persons with Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2011;37:183-7
38. Cooney D, Trench L, Born DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self-reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:865-9
39. Ha AD, Janovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Sep 23; doi: 10.1002/mda.23959
40. Juri C, Rodríguez-Oros M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:60-5
41. Stacy M. The wearing-off phenomenon and the use of quinpirole to facilitate in recognition in Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2010;117:837-46
42. Gardin A, Kaakkola S, Teravainen H. Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone - a review. *J Neurol Transm* 2004;111(4):343-63
43. Rahnck CA, Nirenberg M. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:50-63
44. Dickey RP, Minton JP. Levodopa relief of bone pain from breast cancer. *N Engl J Med* 1972;286:6843
45. Eras M, Sogloya A, Arac N, et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998;75:257-9
46. This study shows analgesic effects of levodopa in diabetic polyneuropathy. *Levodopa in diabetic polyneuropathy*. *Neurology* 2009;72:1033-9
47. Kerthum S, Huischorn J. Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain. *JAMA* 1981;246:132-4
48. Colosio N, De la Calle JL, Gonzalez-Escalada JR, et al. Levodopa analgesia in experimental neuropathic pain. *Brain Res Bull* 2010;83:304-9
49. Olanow CW, Agid Y, Mitoma Y, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2009;24:1097-1005
50. Hoang H, Anonson A, Martinez-Martin F, et al. Intrajugal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24:1466-74
51. Fahn S, Olanow D, Shoulton I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-506
52. Aebi E, Ehrenhart G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1233-7
53. Stojkovic Barbara J, Rodriguez GG, Bigal ME, et al. Burning mouth syndrome responsive to pramipexole. *J Headache Pain* 2008;9:43-5
54. Haidan AJ, Myers RR, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52:3095-905
55. Pramipexole's analgesic effects in fibromyalgia.
56. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80
57. Karamchandlar R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen year final report of the randomized PDREG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;71:474-80
58. Fattor SA, Besson DL, Malhotra ES. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for intractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:107-9
59. Franks JP, Lee AJ, Kompost PA, et al. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:96-101
60. Evidence about the efficacy of apomorphine for the treatment of painful dystonia.
61. Trankvaer C, Kies B, Rudzinska M, et al. Pramipexole effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26(9):9
62. Rotigier's analgesic efficacy.
63. Itzel-Goulson C, Grolleau S, Thalamis C, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009;141:14-18
64. This study assesses analgesic consumption in PD and non parkinsonian populations.
65. Soto EG, Viana MA, Quigley EM. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:26-9
66. Weintraub AD, Gayton J, Haight R. Dopamine: a balanced and selective norepinephrine- and serotonin-uptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:3481-90
67. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
68. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
69. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
70. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
71. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
72. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
73. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
74. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
75. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
76. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
77. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
78. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
79. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
80. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
81. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
82. Analgesic effect of pallidotomy. •
83. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
84. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
85. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
86. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
87. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
88. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
89. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
90. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
91. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
92. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
93. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
94. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
95. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
96. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
97. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
98. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
99. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
100. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
101. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
102. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
103. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
104. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
105. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
106. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
107. Analgesic effect of pallidotomy. •
108. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
109. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
110. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
111. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
112. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
113. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
114. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
115. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
116. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
117. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
118. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
119. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
120. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
121. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
122. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
123. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
124. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
125. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
126. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
127. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
128. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
129. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
130. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
131. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
132. Analgesic effect of pallidotomy. •
133. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
134. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
135. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
136. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
137. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
138. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
139. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
140. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
141. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
142. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
143. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
144. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
145. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
146. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
147. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
148. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
149. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
150. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
151. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
152. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
153. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
154. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
155. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
156. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
157. Analgesic effect of pallidotomy. •
158. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
159. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
160. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
161. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
162. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
163. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
164. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
165. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
166. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
167. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
168. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
169. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
170. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
171. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
172. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
173. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
174. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
175. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
176. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
177. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
178. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
179. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
180. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
181. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
182. Analgesic effect of pallidotomy. •
183. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
184. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
185. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
186. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
187. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
188. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
189. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
190. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
191. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
192. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
193. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
194. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
195. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
196. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
197. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
198. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
199. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
200. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
201. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
202. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11
203. Ziletti M, Torre L, Casquerolou A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007;58:218-23
204. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
205. Laitinen LV, Bergshoeff AT, Hartz MH. Levetiracetam pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
206. Henry CE, Sneed AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201
207. Analgesic effect of pallidotomy. •
208. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52
209. Pridmore S, Obeso G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain studies in writing. *J Neurol Sci* 2000;182:1-4
210. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:252
211. Lefaucheur JP, Drouot X, Keruel Y, et al. Pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroreport* 2001;12:2903-5
212. Andre-Ouadia N, Peyron R, Merrens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44
213. E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:1221-98
214. Leong A, Doozbah M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16
215. O'Connell NE, Wood BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 16; doi:10.1002/CD008208
216. Khedr EM, Kooch H, Korol NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and
217. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303
218. Djaldini R, Yuse-Kar S, Kallian V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-5
219. This study suggests an analgesic effect of duloxetine in PD.
220. Fox SH, Karamchandlar R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41
221. Wijaya T, Kaplan E, Reps J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on tremor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-34
222. Kim HJ, Park SH, Kim YJ, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1809-94
223. Kosak P, Baier A, Van RN, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34
224. Gensbalden J, Arning P, Bader A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-202
225. Oshima H, Kanayama Y, Morohita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106
226. Jun C, Viziari P, Chana P. Features associated with the development of nonmotor manifestations in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2008;66:22-5
227. Samra K, Miyag Y, Morooka T, et al. Intractable focal pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1410-11

- placebo" committed trial. *J Rehabil Med* 2009;41:246-61
94. Renada DH, Tan G, Wilson P, et al. Feasibility of using cranial electrotherapy stimulation for pain in persons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Dis* 2010;20:105-60154
95. **Cranial electrotherapy stimulation efficacy for pain treatment in PD.** Twerdes D, Perkins KS, Crosswell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:19-31
96. von Campenhausen S, Bomschtein B, Wick B, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:673-90
97. Dorsey ER, Constantineou R, Thompson JT, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68:384-6
98. Cox H, Togaishi DM, Chen L, et al. The selective kappa-opioid receptor agonist U50,488 reduces L-dopa induced dyskinesias but worsens parkinsonism in MPTP-treated primates. *Exp Neurol* 2007;205:101-7
99. Jullin-Clavier IA, Groszsch H, Benson M, et al. Naloxone-responsive acute dystonia and parkinsonism following general anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64(13):9-62
100. Mellor K, Ahmed A, Thomson A. Tramadol hydrochloride use and acute deterioration in Parkinson's disease inpatient. *Mov Disord* 2009;24:622-5
101. Zwiener TA, Hauser RA, Freeman A, et al. Fentanyl-induced bradycardia and hypotension after deep brain stimulation in a patient with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:48-50
102. Wu SC, Wrobel JS, Armstrong DG. Assessing the impact of pharmacologic reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94
103. Martinez-Martin P, Jankovic-Vinac M, Lyons KE, et al. Health-related quality of life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011;26:2371-80
104. Jemlison C, Flupatnik B, Petro V, et al. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26:353-7
105. Schrag A. Psychiatric aspect of Parkinson's disease: an update. *J Neurol* 2004;251:795-804
106. Schrag A. Anxiety and depression scales in Parkinson's disease: are they good enough? *J Neurol Sci* 2011;310:216-19
- Affiliation**
 Santiago Perez-Liara^{1,2}, MD PhD, Maria Verónica Rey³ PharmD, Estelle Dellalana⁴ MSc, Jean Polgar⁵ MSc, Christine Breda-Coubron^{6,7} MD & Olivier Rascol^{1,8} MD PhD
¹Author for correspondence
²University Hospital and University Paul Sabatier Toulouse 3, Departments of Clinical Pharmacology and Neurosciences, France and INSERM CIC-9023 and UMR-835, Toulouse, France
³Rueil Carrea Institute for Neurological Research, Cluses Pharmacoology Centre, Baccos Aires, Argentina
⁴Intram, "Integrative circuits et handicaps neurologiques", UMR 825, F-31099, Toulouse, France
⁵Professor, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology, 37 Alfred Jules Guesde, 31000, Toulouse, France
 Tel: +33 5 61 14 59 62; Fax: +33 5 61 14 56 42; E-mail: rascol@toulouse.fr

III. *Echelles utilisées au cours des évaluations des différentes études*

A. Echelle UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale)

I -ETAT MENTAL, COMPORTEMENTAL ET THYMIQUE

1 - Affaiblissement intellectuel

I _ I

0= Absent

1= Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenirs partiels des évènements sans autre difficulté.

2= Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.

3= Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4= Perte mnésique sévère uniquement préservation de sa propre orientation.

Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut être laissé seul.

2 - Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

I _ I

0= Aucun

1= Rêves animés

2= Hallucinations bénignes critiquées

3= Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idée délirantes : non critiquées: peuvent gêner les activités quotidiennes.

4= Hallucinations continuelles. Idées délirantes ou psychose expansive: incapable de prendre soin de lui-même.

3 - Dépression

I _ I

0= Absente

1= Période de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines.

2= Dépression durable (une ou plus)

3= Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).

4= Dépression durable avec symptômes végétatifs avec pensées ou intentions suicidaires.

4 -Motivation- Initiative

I _ I

0= Normale

1= Moins franche qu'à l'habitude : plus passif.

2= Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières.

3= Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières

4= Absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

II- ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE

5 - Parole

I _ I

0= Normale

1= Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris.

2= Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter.

3= Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4= Incompréhensible la plupart du temps

6 - Salivation

I_I

0= Normale

1= Légère mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit.

2= Hyper sialorrhée modérée. Peut baver un peu.

3= Hyper sialorrhée nette avec un peu de bave.

4= écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir

7- Déglutition

I_I

0= Normale

1= S'étrangle rarement

2= S'étrangle occasionnellement

3= Nécessite une alimentation semi-liquide

4= Nécessite une alimentation par forme gastrique ou gastrotomie.

8 - Ecriture

I_I

0= Normale

1= Légèrement ralentie ou micrographique

2= Nettement ralentie ou micrographique

3= Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles.

4= La majorité des mots est illisible.

9 - S'alimenter et manipuler les couverts

I_I

0= Normale

1= Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'aide.

2= Pour la plupart des aliments peu se débrouiller seul, quoique lent et maladroit.

3= A besoin d'aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement.

4= On doit lui donner à manger

10 - Habillage

I_I

0= normal

1= Un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2= Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche.

3= A besoin d'être aidé mais peut faire certaine chose tout seul.

4= Totalement dépendant.

11 - Hygiène

I_I

0= Normale

1= Un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2= Nécessite une aide pour la douche et le bain : ou très lent dans les soins hygiéniques.

3= Nécessite une aide à se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner.

4= Sonde urinaire ou autres aides mécaniques

12 -Se retourner dans le lit et arranger les draps et couvertures

I_I

0= Normal

1= Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'aide.

2= Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.

3= Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul.

4= dépendant

13 - Chute non liée au piétinement

I_I

0= Aucune

- 1= Chutes rares
- 2= Chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.
- 3= En moyenne, une chute par jour.
- 4= Chutes pluriquotidiennes

14 - Piétinement lors de la marche

I_I

- 0= Aucun
- 1= rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ.
- 2= Piétinement occasionnel lors de la marche.
- 3= Piétinement fréquent entraînant, occasionnellement des chutes.
- 4= Chutes fréquentes dues aux piétinements.

15 - Marche

I_I

- 0= Normale
- 1= Difficultés légères mais peut balancer les bras ou traîner les pieds.
- 2= Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.
- 3= Difficultés importantes de la marche nécessitant une aide.
- 4= ne peut marcher tout seul même avec une aide.

16- Tremblement

I_I

- 0= Absent
- 1= Léger et rarement présent
- 2= Modéré, gênant le patient
- 3= Important, gêne certaines activités
- 4= marqué, gêne la plupart des activités

17 - Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme

I_I

- 0= Aucun
- 1= Occasionnellement engourdissement, picotements ou douleurs légères.
- 2= Engourdissement, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant.
- 3= Sensations douloureuses fréquentes.
- 4= Douleurs très vives.

III - UPDRS : EXAMEN MOTEUR en OFF

18- Parole

I_I

- 0= Normale.
- 1= Légère perte d'expression de la diction et/ou du volume vocal.
- 2= Voix monotone, bredouillée mais compréhensible : altération modérée.
- 3= Altération marquée, difficile à comprendre.
- 4= Incompréhensible.

19- Expression faciale

I_I

- 0= Normale.
- 1= Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.
- 2= Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.
- 3= Hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes.
- 4= Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale. Lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus).

20- Tremblement de repos

COUI_I
MSD MSGI_II_I
MID MIGI_II_I

- 0= Absent.
- 1= Léger et rarement présent.
- 2= Tremblement de faible amplitude, mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon

intermittente.

3= Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps.

4= Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.

21- Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

MID MIGI__II_I

0= Absent.

1= Léger : présent lors de l'action.

2= Modéré en amplitude, présent lors de l'action.

3= Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action.

4= Amplitude marquée : gêne l'alimentation.

22- Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un malade relâché en position assise (ne pas tenir compte de la roue dentée)

COUI__I

MSD-MSGI__II_I

MID MIG I__II_I

0= Absente

1= Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.

2= Légère à modérée.

3= Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.

4= Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

D G

23- Tapotement des doigts

I__II_I

(le malade fait des mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index, chaque main séparément)

0= Normal.

1= Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2= Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement.

3= Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement ou arrêt en cours du mouvement.

4= Peut à peine effectuer la tâche.

D G

I__II_I

24- Mouvement des mains

(le malade ouvre et ferme les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0= Normal.

1= Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2= Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3= Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4= Peut à peine effectuer la tâche.

D G

I__II_I

25 - Mouvements alternatifs rapides

(mouvements de prosupination des mains verticalement et horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0= Normal.

1= Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2= Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3= Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4= Peut à peine effectuer la tâche.

D G

I__II_I

26- Agilité de la jambe

(le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied, l'amplitude doit être d'environ 7,5 cm)

0= Normal.

1= Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2= Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le

mouvement.

3= Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4= Peut à peine effectuer la tâche.

27- Se lever d'une chaise

I I

(le patient assis essaie de se lever d'une chaise à dos en bois ou en métal, les bras pliés sur la poitrine)

0= Normal.

1= Lentement ou a besoin de plus d'un essai.

2= Se pousse sur les bras du siège.

3= Tend à tomber en arrière et peut essayer plus d'une fois, mais peut se lever sans aide.

4= Incapable de lever sans aide.

28- Posture

I I

0= Normalement droite.

1= Pas tout à fait droite : posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne âgée.

2= Posture modérément fléchie, nettement anormale ; peut être légèrement penchée d'un côté.

3= Posture sévèrement fléchie avec cyphose ; peut être modérément penchée d'un côté.

4= Flexion marquée avec posture très anormale.

29- Démarche

I I

0= Normale.

1= Marche lentement, peut traîner les pieds et faire des petits pas, mais sans festination, ni propulsion.

2= Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide. Peut avoir un peu de festination ou de petits pas ou une propulsion.

3= Perturbations sévères de la marche nécessitant une aide.

4= Ne peut pas marcher du tout même avec une aide.

30- Stabilité posturale

I I

(réponse à un déplacement postural soudain, produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés; le patient doit être prévenu)

0= Normale.

1= Rétropulsion, mais rétablit l'équilibre sans aide.

2= Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.

3= Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément.

4= Incapable de se tenir debout sans aide.

31- Bradykinésie corporelle ou Hypokinésie

I I

(combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0= Aucune.

1= Lenteur minimale, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaine personne.

Possibilité d'une réduction d'amplitude.

2= Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude.

3= Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

4= Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

IV- COMPLICATIONS DU TRAITEMENT
(au cours de la dernière semaine)

A- DYSKINESIES

32- Durée : durant quelle proportion de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? I _ I
(information obtenue par interrogatoire)

0= Aucune

1= 1 à 25% de la journée

2= 26 à 50% de la journée

3= 51 à 75% de la journée

4= 76 à 100% de la journée

33- Incapacité : quelle incapacité entraîne des dyskinésies ? I _ I

0= Aucune

1= Légère

2= Modérée

3= Sévère

4= Complète

34- Dyskinésies douloureuses : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ? I _ I

0= Aucune

1= Légère

2= Modérées

3= sévère

4= Marquée

35- Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue par l'interrogatoire) I _ I

0= Non

1= Oui

B- FLUCTUATIONS CLINIQUES

36- Y a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ? I _ I

0= Non

1= Oui

37- Y a-t-il des périodes OFF dont on ne peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ? I _ I

0= Non

1= Oui

38- Est-ce que certaines des périodes OFF viennent soudainement (c'est-à-dire en quelques secondes) I _ I

0= Non

1= Oui

39- Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en situation OFF ? I _ I

0= Aucune

1= 1 à 25% de la journée

2= 26 à 50% de la journée

3= 51 à 75% de la journée

4= 76 à 100% de la journée

C- AUTRES COMPLICATIONS

40- Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ? I _ I

0= Non
1= Oui

41- le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ? I__I

0= Non
1= Oui

42- Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ? I__I

0= Non
1= Oui

B. Stades de Hoehn et Yahr

	OFF	ON
<u>Stade 0</u> : pas de signe de la maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 1</u> : maladie unilatérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 1,5</u> : maladie unilatérale, plus atteinte axiale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 2</u> : maladie bilatérale sans troubles de l'équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 2,5</u> : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 3</u> : maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 4</u> : handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Stade 5</u> : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C. Questionnaire Mc Gill Pain (version française courte du questionnaire)

Vous trouverez ci dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez, au moment présent, répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	<u>Absent</u>	<u>Faible</u>	<u>Modéré</u>	<u>Fort</u>	<u>Extrêmement fort</u>
Elancements	0)	1)	2)	3)	4)
Pénétrante	0)	1)	2)	3)	4)
Coups de poignard	0)	1)	2)	3)	4)
En étau	0)	1)	2)	3)	4)
Tiraillement	0)	1)	2)	3)	4)
Brûlure	0)	1)	2)	3)	4)
Fourmillements	0)	1)	2)	3)	4)
Lourdeur	0)	1)	2)	3)	4)
Epuisante	0)	1)	2)	3)	4)
Angoissante	0)	1)	2)	3)	4)
Obsédante	0)	1)	2)	3)	4)
Insupportable	0)	1)	2)	3)	4)
Enervante	0)	1)	2)	3)	4)
Exaspérante	0)	1)	2)	3)	4)
Déprimante	0)	1)	2)	3)	4)

Score Total (/60): _____

Score sensori-discriminatif (/44) : _____

Score affectif (/16) : _____

D. Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques

Vous souffrez de douleurs secondaires à une lésion du système nerveux. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types. Il existe des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs présentes en l'absence de toute stimulation, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des douleurs provoquées par diverses stimulations (frottement, pression, contact avec le froid). Vous pouvez ressentir un ou plusieurs types de douleur. Le questionnaire que vous allez remplir a été conçu pour permettre à votre médecin de mieux connaître les différents types de douleurs dont vous souffrez, afin de mieux adapter votre traitement.

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures*. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q1. Votre douleur est-elle comme une brûlure?

Aucune brûlure 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Brûlure maximale imaginable

Q2. Votre douleur est-elle comme un étau?

Aucun étau 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Etau maximal imaginable

Q3. Votre douleur est-elle comme une compression?

Aucune compression 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Compression maximale
imaginable

Q4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veillez cocher *la réponse* qui correspond le mieux à votre état

En permanence	<input type="checkbox"/>	Entre 1 et 3 heures	<input type="checkbox"/>
Entre 8 et 12 heures	<input type="checkbox"/>	Moins d'1 heure	<input type="checkbox"/>
Entre 4 et 7 heures	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures*. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques?

Aucune décharge électrique	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Décharge électrique maximale imaginable
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

Q6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucun coup de couteau	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Coup de couteau maximal imaginable
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Q7. Au cours des dernières 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté?

Veillez cocher *la réponse* qui correspond le mieux à votre état

Plus de 20	<input type="checkbox"/>	Entre 1 et 5	<input type="checkbox"/>
Entre 11 et 20	<input type="checkbox"/>	Pas de crise douloureuse	<input type="checkbox"/>
Entre 6 et 10	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures*. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures*. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation (Veillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q11. Avez-vous des picotements?

Aucun picotement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Picotement maximal imaginable

Q12. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun fourmillement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Fourmillement maximal imaginable

RESULTATS:

SCORE TOTAL	SOUS SCORES
1. Q1=	Brûlures (douleurs spontanées superficielles) : Q1 = /10
2. Q2 + Q3=	Constriction (douleurs spontanées profondes) : (Q2 + Q3)/2= /10
3. Q5 + Q6=	Douleurs paroxystiques : (Q5 + Q6)/2= /10
4. Q8 + Q9 + Q10=	Douleurs évoquées : (Q8 + Q9 + Q10)/3= /10
5. Q11 + Q12=	Paresthésies/dysesthésies : (Q11 + Q12)/2= /10
SCORE 1 +2 +3 +4 +5 = /100	

E. Questionnaire DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

- | | OUI | NON |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Brûlure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Décharges électriques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

- | | OUI | NON |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4. Fourmillements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Picotements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Engourdissement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Démangeaisons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

- | | OUI | NON |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Hypoesthésie au tact | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hypoesthésie à la piqûre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

- | | OUI | NON |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

OUI = 1 point
NON = 0 point

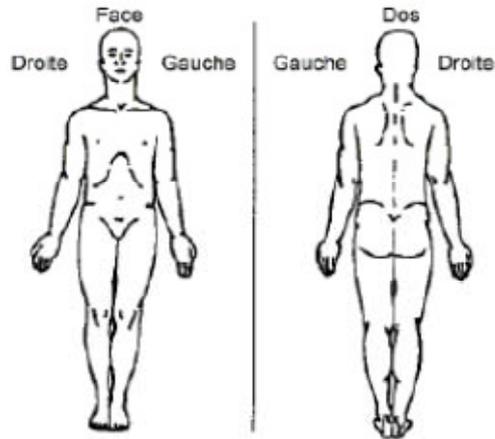
Score du Patient : /10

F. Questionnaire concis sur les douleurs

1. **Au cours de votre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?**

OUI NON

2. **Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.**



3. entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4. entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie au cours des dernières 24 heures

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5. entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6. entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

7. quels médicaments prenez-vous contre la douleur :

.....

8. pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les médicaments ou les traitements que vous prenez vous ont-ils apporté ; pouvez vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
 Aucune amélioration Amélioration complète

9. entourez le chiffre qui décrit le mieux, comment au cours des dernières 24 heures, la douleur a gêné votre

A. Activité générale

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

B. Humeur

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

C. Capacité à marcher

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

E. Relations avec les autres

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

F. Sommeil

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

G. Gout de vivre

0 Ne gêne pas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne complètement

RESUMES

AUTEUR : Estelle DELLAPINA

TITRE : Etude physiopathologique de la douleur dans la maladie de Parkinson – Approches pharmacologique, en neuroimagerie et évaluation des effets de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique.

DIRECTRICE DE THESE : Christine BREFEL-COURBON

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 27 septembre 2012

Résumé : Les douleurs sont un symptôme très fréquent dans la maladie de Parkinson et peuvent être de différents types. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux douleurs neuropathiques centrales qui pourraient résulter d'une modification centrale du traitement de l'information douloureuse. En effet, des anomalies de perception douloureuse existent chez les patients parkinsoniens avec une hypersensibilité à la douleur et une hyperactivité des aires cérébrales de la nociception. Une des hypothèses avancées est que ces anomalies pourraient être liées au déficit dopaminergique caractéristique de la maladie de Parkinson. Nous avons testé cette hypothèse de l'implication du système dopaminergique dans les douleurs neuropathiques centrales en évaluant l'effet d'un agoniste dopaminergique sur la perception douloureuse d'une part et en testant la corrélation entre le déficit dopaminergique et la douleur d'autre part. Les résultats de ce premier volet montrent que ce système dopaminergique n'est vraisemblablement pas impliqué dans les anomalies de perception douloureuse et la survenue de douleurs neuropathiques centrales chez les patients. L'hypothèse alternative, à tester dans de futures études, est celle de l'implication d'autres systèmes monoaminergiques comme le système noradrénergique. Le second volet de cette thèse a permis de montrer que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique avait un effet sur l'intensité de la douleur, sur le seuil nociceptif et l'activité cérébrale liée à la douleur chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales. Elle pourrait donc se révéler être un traitement efficace pour ces douleurs de la maladie de Parkinson.

Mots-clés : Maladie de Parkinson, Douleur, Seuils nociceptifs, Neuroimagerie, Apomorphine, Stimulation Cérébrale Profonde

Discipline : Neuropsychologie

Laboratoire d'accueil: INSERM UMR 825, Pavillon Baudot, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9

TITLE : Pathophysiological study of pain in Parkinson's disease – A pharmacological and neuroimaging approach and evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation effects.

Abstract: One of the most disabling and frequent symptom of Parkinson's disease (PD) is pain. PD patients can suffer from different types of painful symptoms. In this work, we were interested in central neuropathic pain. Pathophysiological basis of this type of pain remains to clarify. A central modification of pain processing has been suggested in PD with a hypersensitivity to pain and abnormal activations of areas involved in pain processing in patients with PD. One hypothesis is that these abnormalities in pain perception could be related to central dopamine deficiency, one of the neuropathological hallmarks of Parkinson's disease. Indeed, basal ganglia have been shown to be involved in pain processing. This work evaluated the role of dopaminergic system in pain perception in two different ways: one evaluating the effect of a dopamine agonist on pain perception and the other testing the correlation between dopamine deficiency and clinical parameters of pain. Results showed that dopaminergic system is probably not involved in pain perception abnormalities and in the occurrence of central neuropathic pain in Parkinson's disease. Others monoaminergic systems, such as the noradrenergic system, could thus be involved and it would be interesting to test this hypothesis in future studies. The other part of our work showed that subthalamic deep brain stimulation had a significant effect on pain threshold, pain-induced activity in positron emission tomography and pain intensity in patients suffering from central neuropathic pain. Deep brain stimulation of this target could thus be an interesting treatment of pain in Parkinson's disease.

Key words : Parkinson's disease, Pain, Pain thresholds, Neuroimaging, Apomorphine, Deep Brain Stimulation
